

---

Hochschule für Angewandte Wissenschaften

Fakultät Life Science

**Aufbau und Optimierung einer Methode zur Extraktion von  
Haaren für die Systematische Toxikologische Analyse mittels  
Flüssigchromatographie Quadrupol-  
Flugzeitmassenspektrometrie-Kopplung (LC-QTOF-MS)**

**Bachelorarbeit**

von

Ümmü Gül Simsek

geboren am 30.07.87 in Berlin

Mat.: 1894246

zur Erlangung

des akademischen Grades

Bachelor of Science

im Studiengang Biotechnologie

vorgelegt am

06.03.12

Gutachter 1: Frau Prof. Dr. Gesine Witt, HAW Hamburg

Gutachter 2: Herr Dr. Sebastian Broecker, Institut für Rechtsmedizin der Charité in Berlin

---

---

## **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich bei denjenigen bedanken, die mich bei der Anfertigung dieser Bachelorarbeit unterstützt haben.

Da wären an erster Stelle die Betreuer dieser Arbeit genannt. Ich möchte mich bei Herrn Dr. Sebastian Broecker für die hervorragende fachliche Unterstützung während der gesamten Arbeit bedanken. Seitens der Hochschule danke ich meiner Betreuerin Prof. Dr. Gesine Witt für Ihr Interesse an diesem Thema sowie auch für Ihre hilfreichen Ratschläge.

Des Weiteren sei den Mitarbeitern der Abteilung der Forensischen Toxikologie für ein stets angenehmes Arbeitsklima gedankt.

Ein großer Dank geht auch an meine Familie und meine Freunde für die moralische Unterstützung und für die Geduld, die sie für mich aufgebracht haben.

# Inhaltsverzeichnis

---

## Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>I</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>II</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>III</b>
<b>1 Einleitung und Zielstellung .....</b>	<b>- 1 -</b>
<b>2 Theoretischer Hintergrund.....</b>	<b>- 3 -</b>
2.1 Systematische Toxikologische Analyse (STA) .....	- 3 -
2.1.1 Aufgaben der Systematischen Toxikologischen Analyse.....	- 3 -
2.1.2 Nachweis von toxikologisch relevanten Substanzen in der STA ....	- 4 -
2.2 Aufbau und Funktion des LC-QTOF-MS .....	- 6 -
2.3 Haare als besondere Probenmatrix in der STA.....	- 9 -
2.3.1 Haarwachstum.....	- 10 -
2.3.2 Extraktionsmethoden in der Haaranalytik .....	- 13 -
<b>3 Experimenteller Teil.....</b>	<b>- 18 -</b>
3.1 Messinstrument.....	- 18 -
3.2 Laborequipment .....	- 18 -
3.3 Software .....	- 19 -
3.4 Lösungsmittel und Chemikalien .....	- 19 -
3.5 Probenmaterialien .....	- 20 -
3.6 Messmethode.....	- 20 -
3.7 Extraktionslösung und interner Standard .....	- 21 -
3.8 Probenvorbereitung der Haare.....	- 22 -
3.8.1 Probenvorbereitung – Extraktion mittels Thermo-Shaker .....	- 22 -

## Inhaltsverzeichnis

---

3.8.2	Optimierte Probenvorbereitung–Extraktion mittels Schwingmühle	- 22 -
<b>4</b>	<b>Ergebnisse und Diskussion</b>	<b>- 24 -</b>
4.1	Bestimmung der Betriebsparameter der Schwingmühle	- 24 -
4.1.1	Optimierung der Mahlkugeln	- 25 -
4.1.2	Optimierung der Vermahlung	- 27 -
4.1.3	Optimierung der Mahldauer	- 30 -
4.2	Optimierung der Extraktionszeit am Verlauf der Extraktionen	- 32 -
4.3	Vergleich der Extraktionsmethoden	- 37 -
4.4	Überprüfung der Extraktion mittels Schwingmühle auf Vollständigkeit	- 41 -
4.5	Anwendung der optimierten Probenvorbereitungsmethode auf reale Haarproben	- 45 -
<b>5</b>	<b>Schlussfolgerung</b>	<b>- 52 -</b>
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>- 53 -</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>- 55 -</b>
	<b>Elektronischer Anhang</b>	<b>- CD -</b>

## Abbildungsverzeichnis

---

### Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Schema einer STA auf schwerflüchtige organische Gifte [28].....	- 5 -
<b>Abbildung 2:</b> Aufbau des QTOF-MS 6530 von Agilent Technologies [24].	..... - 7 -
<b>Abbildung 3:</b> Zeitfenster unterschiedlicher Probenmaterialien für den Nachweis von Substanzmissbrauch .....	- 9 -
<b>Abbildung 4:</b> Der Haar-Zyklus .....	- 11 -
<b>Abbildung 5:</b> Mechanismen zur Aufnahme von Fremdstoffen ins Haar [30]...	- 12 -
<b>Abbildung 6:</b> Schwingmühle MM 400 von Retsch [29] .....	- 17 -
<b>Abbildung 7:</b> Chromatogramm der in der Schwingmühle für 6 Stunden extrahierten Probe L90-10. ....	- 33 -
<b>Abbildung 8:</b> Extraktionsverlauf in der Probe L90-10 in der Schwingmühle. ...	- 34 -
<b>Abbildung 9:</b> Extraktionsverlauf in der Probe L90-10 im Thermo-Shaker.....	- 34 -
<b>Abbildung 10:</b> Extraktionsverlauf in der Probe L195-10 in der Schwingmühle-	35 -
<b>Abbildung 11:</b> Extraktionsverlauf in der probe l195-10 im Thermo-Shaker. ...	- 35 -
<b>Abbildung 12:</b> Vergleich der Extraktionsmethoden in der Probe L12-10: .....	- 38 -
<b>Abbildung 13:</b> Vergleich der Extraktionsmethoden in der Probe L78-10.. .....	- 39 -
<b>Abbildung 14:</b> Vergleich der Extraktionsmethoden in der Probe L90-10. ....	- 39 -
<b>Abbildung 15:</b> Vergleich der Extraktionsmethoden in der Probe L117-10. ....	- 40 -
<b>Abbildung 16:</b> Vergleich der Extraktionen in der Probe L195-10. ....	- 40 -
<b>Abbildung 17:</b> Extraktionsausbeuten der Proben L12-10, L78-10, L90-10, L117-10, L195-10.....	- 43 -
<b>Abbildung 18:</b> Chromatogramm der in der Schwingmühle extrahierten Probe L485-11 .....	- 45 -

## Tabellenverzeichnis

---

### Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Effizienz der Homogenisierung bei Variation des Kugelmaterials, des Kugeldurchmessers und der Kugelanzahl.....	- 26 -
<b>Tabelle 2:</b> Effizienz der Homogenisierung bei Variation des Mahlbehälters und der Menge an Extraktionslösung.....	- 29 -
<b>Tabelle 3:</b> Effizienz der Homogenisierung bei verschiedenen Haarproben unter Variation der Mahldauer .....	- 31 -
<b>Tabelle 4:</b> Substanzkonzentrationen in der Probe L485-11. ....	- 47 -
<b>Tabelle 5:</b> Substanzkonzentrationen in der Probe L427-11. ....	- 48 -
<b>Tabelle 6:</b> Substanzkonzentrationen in der Probe L499-11. ....	- 50 -
<b>Tabelle 7:</b> Substanzkonzentrationen in der Probe L517-11. ....	- 51 -

## Abkürzungsverzeichnis

---

### Abkürzungsverzeichnis

6-MAM	6-Monoacetylmorphin
BE	Benzoyllecgonin
DAD	Diode Array Detector
EDDP	2-Ethyliden-1,5-dimethyl-3,3-diphenylpyrrolidin
EIC	Extracted Ion Chromatogram
ESI	Electrospray Ionization
GC	Gaschromatographie
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
LC	Liquid Chromatography
LLE	Liquid/Liquid Extraction
m/z	mass to charge
MDA	3,4-Methylendioxyamphetamin
MDEA	3,4-Methylendioxy-N-ethylamphetamin
MDMA	3,4-Methylendioxy-N-methylamphetamin
MPU	Medizinisch-Psychologische-Untersuchung
MS	Massenspektrometrie
MS/MS	Tandem-Massenspektrometrie
PCDL	Personal Compound Database and Library
PTFE	Polytetrafluorethylen

## Abkürzungsverzeichnis

---

Q	Quadrupol
RT	Retention Time
SPE	Solid Phase Extraction
STA	Systematische Toxikologische Analyse
THC	$\Delta$ 9-Tetrahydrocannabinol
THC-COOH	11 -Nor- $\Delta$ 9-tetrahydrocannabinol-9-carbonsäure
TOF	Time Of Flight
ZNS	Zentralnervensystem

### 1 Einleitung und Zielstellung

Diese Bachelorarbeit wurde im Rahmen des Studiums Biotechnologie an der HAW Hamburg in der Forensischen Toxikologie des Instituts für Rechtsmedizin Berlin erstellt.

Ebenso wie die Forensische Pathologie und die Forensische Genetik stellt die Forensische Toxikologie ein Hauptgebiet der forensischen Wissenschaften dar. Die Toxikologie befasst sich im Allgemeinen mit der Erforschung der Wirkungsweise von Giften zur Diagnostik und Therapie von Vergifteten sowie dem Nachweis von Giften in biologischen Proben. Unter der Forensischen Toxikologie ist die Vergiftungslehre in ihrer Beziehung zur Rechtsordnung zu verstehen [6,7]. Toxikologische Analysen werden zur Aufklärung ungeklärter Todesfällen oder Krankheitsbilder, im Rahmen Medizinisch-Psychologischer-Untersuchungen (MPU) sowie in Rechtsfragen bezüglich der Schuldfähigkeit bei Drogen-, Alkohol- und Medikamentenkonsum oder Sorgerechtsstreitigkeiten durchgeführt.

Die Systematische Toxikologische Analyse (STA) ist die allgemeine Suche nach toxischen Substanzen in biologischen Proben, ohne dass hierbei Informationen über das Vorhandensein und die Art des Giftes bekannt sind. Anwendung findet sie sowohl in der Notfallmedizin als auch bei ungeklärten Todesfällen [4,14]. Als biologische Probenmatrices werden Körperflüssigkeiten wie beispielsweise Blut und Urin, Gewebeproben wie Leber und Muskel oder auch Haare untersucht. Vor allem die Haaranalytik gewinnt immer mehr an Bedeutung und ist im öffentlichen Bewusstsein durch spektakuläre Fälle in den letzten Jahren präsent wie zum Beispiel der Kokain-Skandal um Christoph Daum im Jahr 2000 oder der Drogen-Skandal um Kinder abhängiger Eltern in Bremen 2010 [1]. Schwermetalle wie Arsen, Blei oder Quecksilber waren die ersten toxischen Substanzen, die in Haaren nachgewiesen werden konnten [5]. Durch technologische und methodische Innovationen wie der Entwicklung hochempfindlicher Analysegeräte konnte das Spektrum der in den Haaren nachweisbaren Substanzen in den letzten Jahren erweitert werden [1]. Mit Hilfe moderner Analysetechniken lassen

## Einleitung und Zielstellung

---

sich heute neben missbräuchlich konsumierten Drogen zahlreiche Medikamente, Alkoholmarker und Dopingsubstanzen in Haaren nachweisen.

Die gängigsten in der STA zum Einsatz kommenden Analysemethoden sind die Kapillargaschromatographie-Massenspektrometrie (GC-MS) und die Hochleistungsflüssigkeitschromatographie mit Diodenarray-Detektor (HPLC-DAD) [13,17,18,23,32]. Durch den Einsatz hochauflösender Massenspektrometer mit Flugzeit-Analysatoren (TOF-MS) ergaben sich in den letzten Jahren neue Möglichkeiten in der STA [19,20,22,23,36]. Das Funktionsprinzip dieser Instrumente erlaubt eine umfassende Registrierung aller relevanten Information einer Probe [4]. Darüber hinaus werden eine gute Selektivität trotz überlappender Peaks und starker Matrixbelastung und Summenformelidentifizierungen durch die hohe Massenauflösung dieser Instrumente ermöglicht [4].

Grundlage einer jeden toxikologischen Analyse ist eine geeignete Probenvorbereitung. Das Ziel dieser Arbeit war es daher, eine Probenvorbereitungsmethode für Haare aufzubauen und zu optimieren. Diese sollte möglichst effizient und wenig arbeits- und zeitaufwendig sein. In diesem Zusammenhang sollte die Verwendung einer Schwingmühle in die Probenvorbereitung integriert werden.

## 2 Theoretischer Hintergrund

### 2.1 Systematische Toxikologische Analyse (STA)

In diesem Kapitel wird zunächst die Systematische Toxikologische Analyse (STA) definiert und anschließend auf den Nachweis toxikologisch relevanter Substanzen in der STA eingegangen.

#### 2.1.1 Aufgaben der Systematischen Toxikologischen Analyse

Unter dem Begriff Systematische Toxikologische Analyse (STA) wird allgemein die Aufklärung akuter Vergiftungen bei Lebenden sowie auch in Todesfällen ohne bekannte Ursache verstanden [1,4]. Gerichtete Analysen (Target-Screening) erfolgen zum Nachweis oder Ausschluss eines konkreten Hinweises. Die Systematische Toxikologische Analyse hingegen befasst sich mit der ungerichteten Suche (non-Target-Screening) nach toxikologisch relevanten Substanzen im Falle eines Vergiftungsverdachts ohne konkrete Hinweise [6]. Die Analyse erfolgt je nach Fragestellung aus biologischen Probenmaterialien wie Blut, Urin, Gewebe und Haaren. Die STA stellt eine besondere Herausforderung in der klinischen und forensischen Toxikologie dar und beinhaltet die Anwendung einer geeigneten analytischen Strategie für die Suche nach potentiell toxischen Verbindungen und deren Metaboliten [25]. Die eingesetzten Analyseverfahren sollen den Nachweis von einer beinahe unüberschaubaren Zahl potentieller Analyten mit hoher Selektivität und Identifikationssicherheit in weiten Konzentrationsbereichen erlauben und nach Möglichkeit zumindest eine halbquantitative Bestimmung ermöglichen können [14]. Darüber hinaus wird die STA durch Störungen, verursacht durch körpereigene Stoffe und der Bildung von Fäulnisprodukten, erschwert. Die vom Körper aufgenommen Wirkstoffe werden metabolisiert und sind daher in einigen Fällen nicht mehr oder nur noch in sehr niedrigen Konzentrationen in der verabreichten Form nachweisbar. In diesen Fällen ist der Nachweis nur durch die Metabolite dieser Substanzen möglich.

Wirkstoffmetabolite können zudem in Zweifelsfällen auch als Indikatoren für einen tatsächlich erfolgten Missbrauch fungieren.

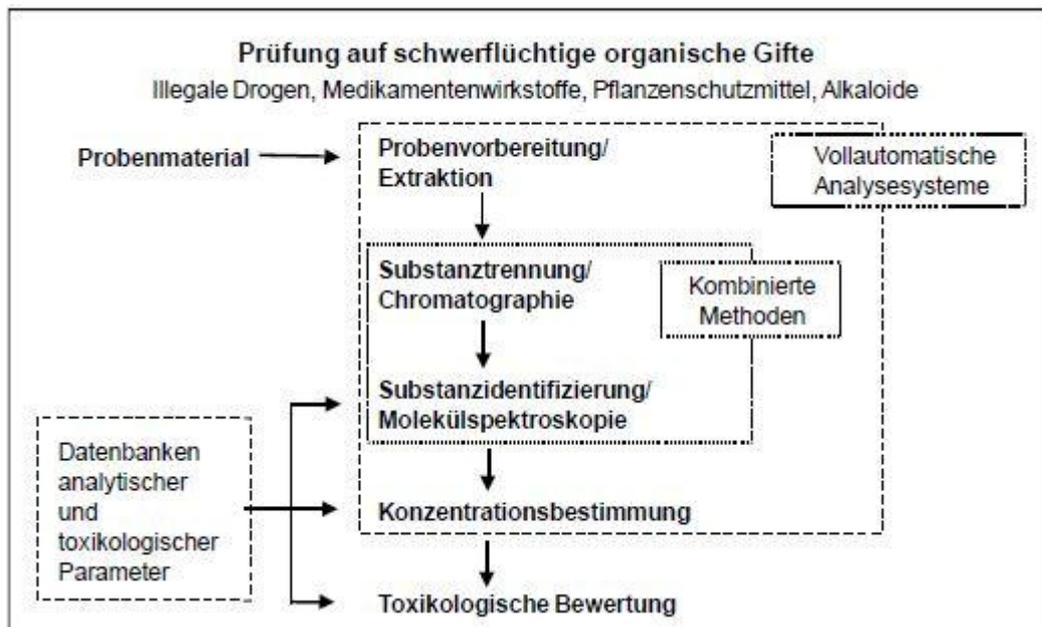
### 2.1.2 Nachweis von toxikologisch relevanten Substanzen in der STA

Das Spektrum der toxikologisch relevanten Substanzen umfasst giftige Gase, flüchtige Substanzen, Metallionen und als größte Gruppe die organischen Verbindungen mit geringer Flüchtigkeit [4]. Illegale Drogen, Arznei- und Betäubungsmitteln, Pestizide, chemische Reagenzien und Alkaloide gehören zu der zuletzt genannten Substanzgruppe [4]. Viele Wirkstoffe, die in der Medizin als Medikamente eingesetzt werden, sind im Betäubungsmittelgesetz erfasst. In diesem Gesetz wird zwischen nicht verkehrsfähigen, verkehrsfähigen, aber nicht verschreibungsfähigen und verkehrsfähigen und verschreibungsfähigen Betäubungsmitteln unterschieden [6, 21]. Gruppen besonders wichtiger toxikologisch relevanter Wirkstoffe sind im Folgenden genannt:

- Illegale Drogen und Stoffe mit Suchtpotenzial
- Psychopharmaka, Benzodiazepine und ZNS-Wirkstoffe
- Nicht-Opioide-Analgetika, Antirheumatika und ähnliches
- Antibiotika, Malariamittel, Virustatika und ähnliches
- Steroide, Hormone, Vitamine
- Fungizide
- Insektizide, Akarizide und ähnliches
- Herbizide
- Karzinogene chemische Reagenzien, Riechstoffe [1,4].

Der Ablauf einer Systematischen Toxikologischen Analyse für die Untersuchung auf schwerflüchtige, organische Gifte wird in Abbildung 1 dargestellt.

## Theoretischer Hintergrund



**Abbildung 1:** Schema einer STA auf schwerflüchtige organische Gifte [28]

Basis einer jeden Analysestrategie ist eine geeignete Probenvorbereitung, in der möglichst viele Wirkstoffe aus der Probenmatrix extrahiert werden. Es folgt eine chromatographische Substanztrennung und eine Substanzidentifizierung durch Molekülspektrometrie. Eine zumindest semiquantitative Konzentrationsbestimmung ist für die nachfolgende toxikologische Bewertung der Analyseergebnisse unentbehrlich. Hierbei müssen außerdem die individuellen Umstände des Probanden (z.B. therapeutische Behandlung durch Medikamente) berücksichtigt werden.

Zur Analyse werden heutzutage Kombinationen leistungsstarker chromatographischer Trennverfahren mit hochselektiver Detektoren wie die Gaschromatographie-Massenspektrometrie (GC-MS) und die Hochleistungsflüssigkeitschromatographie mit Diodenarray-Detektor (HPLC-DAD) genutzt [14,17,18,23]. Seit einigen Jahren zunehmend ist auch der Einsatz der Kombination der Flüssigchromatographie mit der Massenspektrometrie (LC-MS). Bei dieser Kombination entfallen die für den Einsatz der GC-MS-Methode notwendigen Bedingungen wie die Verdampfbarkeit oder die Derivatisierung der

Analyten [6]. Es können somit auch sehr polare oder thermisch instabile Substanzen und Metabolite analysiert werden.

### 2.2 Aufbau und Funktion des LC-QTOF-MS

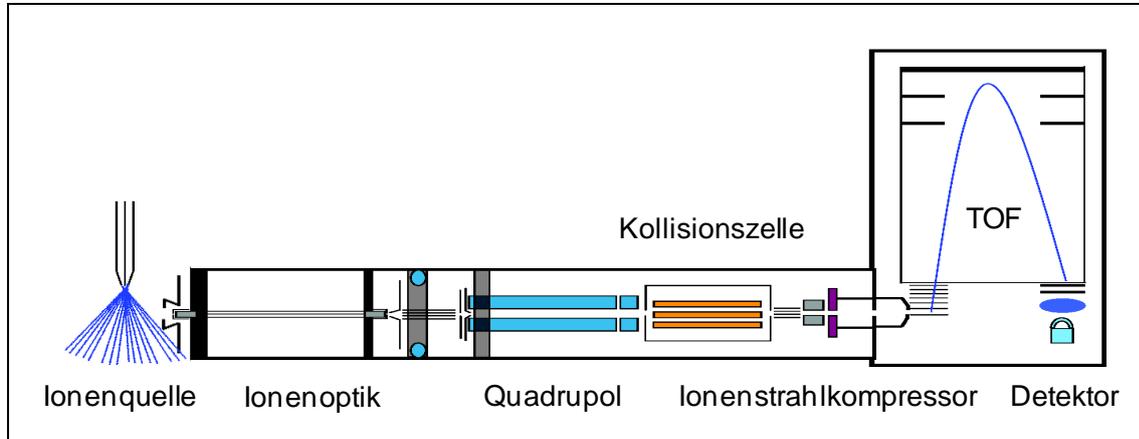
Der Aufbau und die Funktionsweise des LC-QTOF-MS können auf Grund der Komplexität nicht in vollem Umfang erläutert werden und sollen zum Verständnis dieser Arbeit nur in Grundzügen dargestellt werden.

Die Hochleistungsflüssigchromatographie (engl. High Performance Liquid chromatography, LC) ist ein analytisches Verfahren zur Trennung von Stoffgemischen. Hierbei wird die Probe mit Hilfe einer flüssigen, mobilen Phase (Elutionsmittel) durch eine Trennsäule, die stationäre Phase, befördert. Die Stofftrennung auf der Säule basiert auf den individuellen, physikochemischen Eigenschaften der Analytmoleküle und deren Wechselwirkungen mit der stationären und der mobilen Phase. Sind die Wechselwirkungen zwischen der stationären Phase und einer Substanz des Stoffgemisches stark, so verbleibt dieser Bestandteil relativ lange an der stationären Phase haften. Sind die Wechselwirkungen hingegen schwach, verlässt die Substanz nach kürzerer Zeit die Säule. Durch beliebige Kombinationsmöglichkeiten von mobiler und stationärer Phase kann fast jede gewünschte Selektivität eingestellt werden, sodass nahezu alle löslichen Wirkstoffe durch eine Trennung mittels HPLC zugänglich sind. Die häufigste verwendete Flüssigchromatographie ist die Umkehrphasenchromatographie. Hierbei erfolgt der Einsatz einer unpolaren stationären Phase – häufig durch Alkylgruppen obenflächenmodifiziertes Silikagel – und einer hydrophilen mobilen Phase wie z.B. Wasser.

Die aufgetrennten Substanzen aus der LC gelangen durch eine direkte Kopplung in den Massenspektrometer (MS). Das Messprinzip in der Massenspektrometrie basiert auf der Trennung positiv oder negativ geladener Ionen nach ihrem Masse-zu-Ladung-Verhältnis. Dieser Prozess spielt sich im Hochvakuum ab. Der schematische Aufbau des QTOF-MS 6530 Massenspektrometers wird in

## Theoretischer Hintergrund

Abbildung 2 dargestellt. Sie besteht aus Ionenquelle, Transferkapillare, Quadrupol, der Kollisionszelle, TOF-Analysator und Detektor.



**Abbildung 2:** Aufbau des QTOF-MS 6530 von Agilent Technologies [24].

In der Ionenquelle werden die in Lösung vorliegenden Analyten in den gasförmigen Aggregatzustand überführt und ionisiert. Hierzu werden zunächst das Lösungsmittel und der überschüssige Analyt bei Temperaturen von 200-400 °C durch Stickstoff als Trocknungsgas entfernt. Als Ionenquelle wird eine Elektrospray-Quelle (ESI) mit Jet Stream Technologie verwendet, die im Vergleich mit konventionellen ESI-Quellen über eine effizientere Desolvatisierung und Komprimierung des Sprays verfügt [4]. Unter Protonenaufnahme oder -abgabe werden überwiegend Quasi-Molekülionen ( $[M+H]^+$  oder  $[M-H]^-$ ) gebildet.

Geladene Tröpfchen, Cluster und freie Gasphasenionen werden durch ein elektrisches Feld zur Transferkapillare gelenkt, in der eine weitere Trocknung sowie auch die Entfernung verbliebener Lösungsmitteladdukte (Declustering) stattfinden. Stickstoffmoleküle und neutrale Teilchen werden am Ausgang der Transferkapillare entfernt.

Der Quadrupol (Q) ist ein Massenanalysator, der Ionen nach unterschiedlichen Massen in einem elektrischen Feld selektiert. Er besteht aus vier Metallstäben, von denen die jeweils gegenüberliegenden dieselbe Ladung tragen. Die Ionen

## Theoretischer Hintergrund

---

werden zu schwingenden Flugbahnen angeregt, wobei sich nur für Teilchen einer bestimmten Masse-zu-Ladung-Verhältnis ( $m/z$ ) eine stabile Flugbahn einstellt. Diese gelangen in den Austrittsspalt des Quadrupols. Alle anderen Ionen werden gegen die Metallstäbe beschleunigt, beim Zusammenprall entladen und können somit nicht vom Detektor erfasst werden.

Zwischen dem Quadrupol und dem Flugzeitanalysator befindet sich eine Kollisionszelle, in der die vom Quadrupol selektierten Ionen bei verschiedenen Kollisionsenergien im Bereich von 0 und 40 eV zerlegt werden. An den schwächsten Bindungen kommt es durch Anregung von Schwingungszuständen zu Bindungsdissoziationen und somit zur Bildung von Fragmentationen. Die entstehenden Fragmentmuster sind spezifisch für die chemische Struktur einer Verbindung. Die Ionen aus der Kollisionszelle werden durch einen Ionenstrahlkompressor zu einem Ionenstrahl gebündelt.

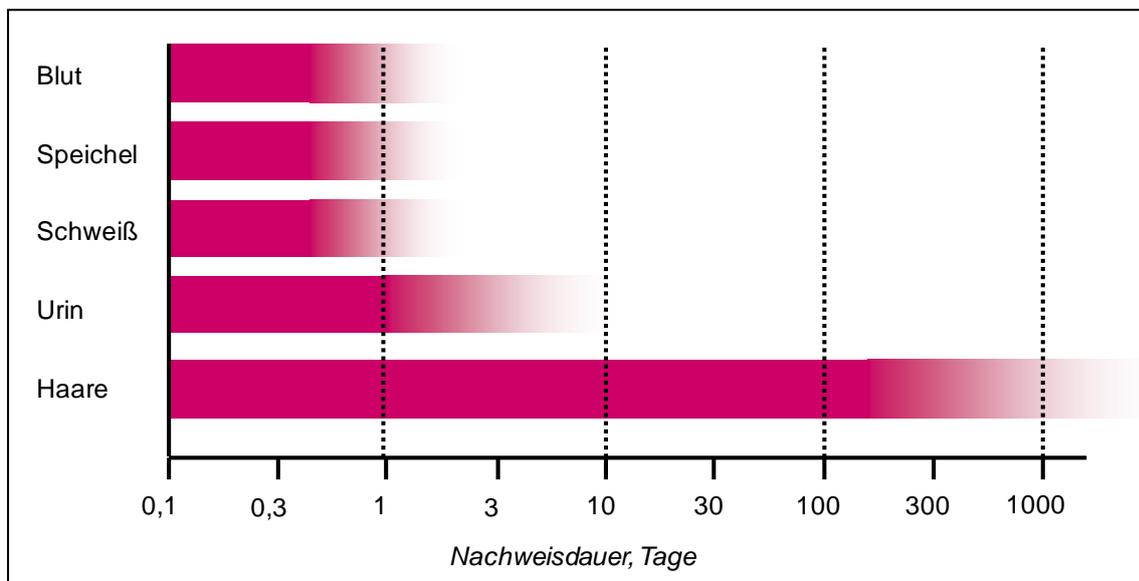
Der Flugzeitmassenanalysator (engl. Time-of-flight, TOF) weist eine höhere Auflösung als der Quadrupol auf. Die Massenbestimmung findet durch die Messung der Flugzeit durch ein Vakuum statt. Ionen mit unterschiedlichen Masse-zu-Ladung-Verhältnissen ( $m/z$ ) erfahren die gleiche energetische Beschleunigung und durchlaufen anschließend eine festgelegte und feldfreie Flugstrecke. Ionen mit höheren Massen bewegen sich mit geringerer Geschwindigkeit und benötigen für die vorgegebene Flugstrecke eine längere Flugzeit. Der Vorteil des Flugzeitmassenanalysators besteht darin, dass alle beschleunigten Ionen den Detektor erreichen, also ein weiter Massenbereich erfasst werden kann. Des Weiteren kann mit dem TOF-MS hohe Auflösungen und Scan- Geschwindigkeiten erreicht werden. Er besitzt damit ideale Voraussetzungen für Screenings [1,15].

Der Detektor dient zur Registrierung der Ionen und kann mit unterschiedlichen Frequenzen von 1,2 oder 4 GHz betrieben werden. Die Wahl der Frequenz beeinflusst die Darstellung eines Signals bedingt durch die Anzahl erfasster

Datenpunkte. Das Auflösungsvermögen des Detektors steigt mit zunehmender Frequenz [4].

### 2.3 Haare als besondere Probenmatrix in der STA

Haare stellen für die Forensische Toxikologie eine besondere Probenmatrix dar, da sie im Vergleich zu anderen menschlichen Matrices einen Nachweis für einen längeren Zeitraum und somit die retrospektive Erfassung einer chronischen Exposition von Drogen und Giften ermöglichen [5,9,22]. In der Abbildung 3 sind die toxikologisch relevanten biologischen Probenmaterialien und ihre zeitlichen Nachweisfenster dargestellt.



**Abbildung 3:** Zeitfenster unterschiedlicher Probenmaterialien für den Nachweis von Substanzmissbrauch [4].

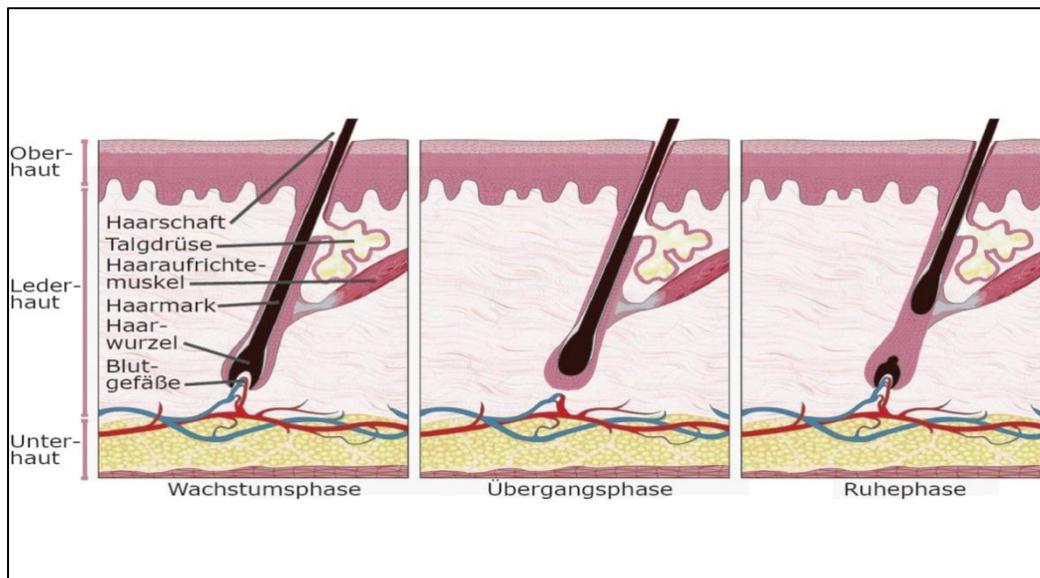
Matrices wie Blut, Speichel und Schweiß lassen einen Nachweis nur für wenige Stunden nach Einnahme zu und verhelfen damit zu Aussagen über die akute Beeinflussung. Urine ermöglichen einen Nachweis im Zeitraum von Stunden bis zu wenigen Tagen. In Haarproben hingegen ist der Nachweis eines Missbrauchs über Monate bis zu Jahren möglich. Die Analyse dieser Proben bringt Aufklärung über einen zurückliegenden Konsum oder einen chronischen Missbrauch. Durch

eine Segmentierung der Haarprobe ist darüber hinaus der zeitliche Verlauf des Konsums mit gewissen Einschränkungen möglich [22].

### 2.3.1 Haarwachstum

Haare werden vor der Geburt etwa ab der 22. Schwangerschaftswoche angelegt. Sie werden auch als „trockene Hautanhangsgebilde“ bezeichnet [1]. Aus der Sicht der Evolutionsgeschichte handelt es sich bei Haaren um eine Weiterentwicklung der Fisch- und Reptilienschuppen und stehen den Nägeln und Zähnen nahe [2]. Das sichtbare Haar (Haarschaft) besteht aus Keratinfasern, die zu den biologisch beständigsten Strukturen zählen. Ein erwachsener Mensch besitzt ungefähr 5 Millionen Haaranlagen, von denen jedoch nicht jede aktiviert wird. Der größte Teil der menschlichen Körperbehaarung besteht aus dünnem und kurzem Vellushaar. Kopfhaare, Augenbrauen und Wimpern beispielsweise bestehen aus dickeren, teilweise auch längeren Terminalhaaren.

Im Vergleich zu den meisten Säugetieren haben die biologischen Funktionen des Haares beim Menschen im Zuge seiner entwicklungsgeschichtlich bedingten Reduktion an Bedeutung verloren. Sie tragen jedoch nach wie vor wesentliche Schutzfunktionen im Bereich der Augen und im Naseneingang und verhindern das Eindringen von Schweiß und Fremdpartikeln. Das Kopfhaar bietet zudem Schutz vor UV-Strahlung [2,3]. Die Haarschaft setzt sich aus einer äußeren Cuticula-Schicht (Schuppenschicht), einer inneren Medulla (Mark) und dem zentralen Cortex (Faserschicht) zusammen [34]. Sie wird in den Matrixzellen der Haarfollikel durch Keratinisierung gebildet. Diese Follikel ragen ungefähr 3-5 mm unter die Haut und werden über feine Blutkapillaren versorgt [5]. Es gelangen über diese Blutgefäße, neben Nährstoffen und Bausteinen auch Fremdstoffen in die Haarwurzel, die durch Ingestion, Inhalation und Injektion im Körper aufgenommen und metabolisiert werden [1].



**Abbildung 4:** Der Haar-Zyklus

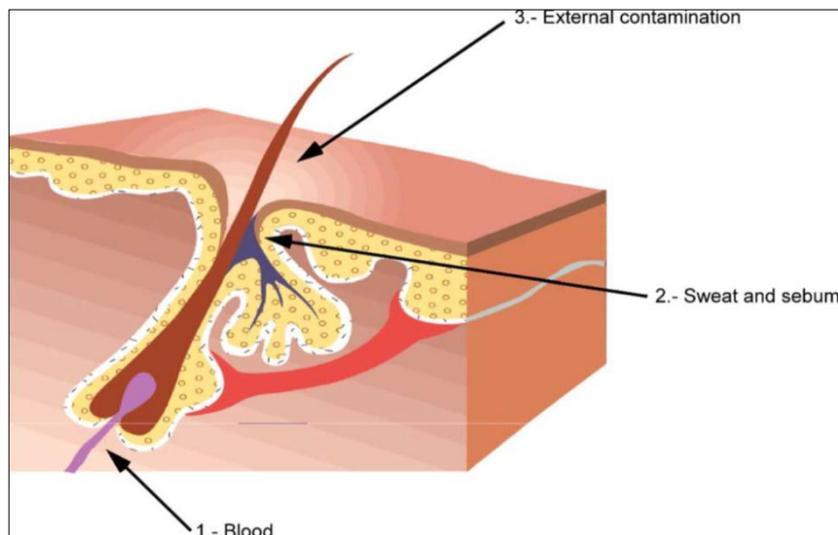
Das einzelne Haar wächst nicht kontinuierlich wie beispielsweise ein Nagel. Wie in Abbildung 4 dargestellt wird der Haar-Zyklus in drei Phasen unterteilt: der Anagen- bzw. Wachstumsphase, der Katagen- bzw. der Übergangsphase und der Telogen- bzw. der Ruhephase.

In der Anagen-Phase findet die Keratinisierung statt. Die unterschiedliche Dauer dieser Phase führt zu unterschiedlich langen Haaren. Kopfhare beispielsweise wachsen fünf bis sieben Jahre und Wimpern 100 bis 150 Tage [1]. In der Katagen-Phase wird das Haarwachstum gestoppt. Anschließend verweilt das Haar bis zu sechs Monaten in der Telogen-Phase. In diesem Stadium wird ein neuer Haarfollikel ausgebildet, dessen Entwicklung weitgehend dem des primären Haarkeims entspricht, sodass durch den neuen Follikel das Haarwachstum erneut aufgenommen werden kann. Ungefähr 85- 90% aller Kopfhare befinden sich bei Menschen mit gesunden Haaren in der anagenen, 1-3 % in der katagenen und 7-9% in der telogenen Phase [1,5].

Die Wachstumsgeschwindigkeit der Haare unterscheidet sich nach Körperregion und ist alters-, geschlechts- und rassenabhängig. Bei Betrachtungen in der Haaranalytik wird bei Kopfharen von einem durchschnittlichen Wachstum von 0,6

## Theoretischer Hintergrund

-1,4 cm pro Monat ausgegangen [5]. Körperhaare hingegen weisen eine geringe Wachstumsgeschwindigkeit auf. Infolge dessen sind die ermittelten Konzentrationen in Körperhaaren höher und entsprechen einem größeren Untersuchungszeitraum.



**Abbildung 5:** Mechanismen zur Aufnahme von Fremdstoffen ins Haar [30].

In der Abbildung 5 sind Mechanismen zur Fremdstoffaufnahme ins Haar dargestellt. Über das Blutversorgungssystem der Haarfollikel und durch den direkten Anschluss der Haarwurzel an das Flüssigkeitssystem der Haut kommen die Zellen der Haarfollikel in Kontakt mit den vom Körper aufgenommenen Fremdschubstanzen wie Pharmaka und Drogen [30]. Die Aufnahme von Fremdstoffen ins Haar erfolgt durch passive Diffusion durch die Zellmembran und ist somit abhängig von Parametern, die den Stofftransport von Molekülen durch Biomembranen beeinflussen. Die Doppellipidschicht von Biomembranen besitzt in der Regel eine gute Durchlässigkeit für nicht proteingebundene, ungeladene, lipophile Substanzen. Eigenschaften wie Größe und räumliche Anordnung, funktionelle Gruppen, Ionisation der Fremdschubstanzen und das Vorhandensein von Konzentrationsgefällen und pH-Gradienten haben wesentlichen Einfluss auf den Transportprozess [1,30]. Eine andere Möglichkeit zur Aufnahme von Fremdschubstanzen ist die Übertragung durch umliegende

Schweiß- und Talgdrüsen [30]. Eine direkte Stoffantragung von Fremdsubstanzen an das Haar ist auch aus der Umwelt beispielsweise durch Kontakt mit kontaminierten Stäuben und Aerosolen möglich.

### 2.3.2 Extraktionsmethoden in der Haaranalytik

Haare unterscheiden sich aus analytischer Sicht von anderen menschlichen Probenmatrices durch ihren festen und widerstandsfähigen Zustand, die eine aufwendigere Probenaufbereitung erfordert. Zudem ist es schwierig, realistische Standards und Kontrollproben für die Kalibrierung und Validierung von quantitativen Verfahren herzustellen [22]. Im Gegensatz zu Blut oder Urin kann der Erfolg der Extraktion nicht durch Zugabe von Reinsubstanzen in eine drogenfreie Probe gemessen werden, da die zugegebenen Substanzen sich von außen an die Haare anlagern und nur abgewaschen werden müssen, um in die flüssige Phase überführt zu werden. Dies ist nicht vergleichbar mit der Extraktion der in der Matrix eingelagerten Substanzen [1]. Grundsätzlich folgt die Systematische Toxikologische Analyse der Haare denselben Prinzipien wie beispielsweise auch Blut- oder Urinproben. Es soll mithilfe einer geeigneten Probenvorbereitungsmethode ein Extrakt hergestellt werden, der möglichst viele toxikologisch relevante Substanzen enthält und Belastungen durch Matrixbestandteile gering hält. Die Extraktion sollte unter Bedingungen ablaufen, unter denen die Wirkstoffe und ihre Metabolite stabil sind. Anschließend erfolgt die chromatographische Trennung des Extrakts in seine Einzelkomponenten, die Charakterisierung der Komponenten durch Retentionszeit und Molekülspektren, die Identifizierung mithilfe der Bibliothek und die Quantifizierung anhand des chromatographischen Peaks [5,22]. Im Folgenden werden Extraktionsmethoden für Haare vorgestellt:

#### *Methanolextraktion mittels Ultraschall:*

Die Verwendung von Methanol als Extraktionsmittel im Ultraschallbad für 5 – 18 Stunden ist ein häufig verwendetes Verfahren und eignet sich besonders für

## Theoretischer Hintergrund

---

hydrolyseempfindliche Substanzen wie Heroin oder für sehr lipophile Substanzen wie beispielsweise THC. Methanol als organisches Lösungsmittel solvatisiert im Gegensatz zu wässrigen Extraktionsmitteln auch neutrale und lipophile Substanzen. Durch das Eindringen des hydrophilen Methanols in die Haarmatrix quillt diese auf und die Wirkstoffe diffundieren in die Extraktionslösung. Dieser Vorgang wird durch den Einsatz des Ultraschallbads unterstützt. Methanol ist ein leicht flüchtiges Lösungsmittel und kann zum Beispiel durch den Einsatz eines Evaporators entfernt werden, wodurch zugleich auch eine Aufkonzentration der Messlösung erreicht werden kann. Die Verunreinigung durch Matrixbestandteile ist bei diesem Verfahren relativ hoch, sodass Reinigungsschritte wie die Flüssig/Flüssig-Extraktion (LLE) oder Festphasenextraktion (SPE) nötig sind. Ein weiterer Nachteil dieses Verfahrens ist die vergleichsweise geringe Extraktionsausbeute [5].

### *Extraktion mit wässrigen Säuren oder Pufferlösungen*

Die Extraktion mit wässrigen Säuren oder Phosphatpuffer liefert im Vergleich zur methanolischen Extraktion viel reinere Extrakte. Dieses Verfahren eignet sich für basische Wirkstoffe, Drogen wie beispielsweise Amphetamine, Cocain, Methadon und Opiate und bei entsprechender Inkubation auch für Benzodiazepine. Ein Nachteil bei diesem Verfahren ist es, dass Information bezüglich der im Haar vorliegenden Substanzverhältnisse verloren gehen können, da die vorliegenden sauren Bedingungen zum Beispiel eine partielle Hydrolyse des Cocains zu Benzoyllecgonin oder eine Deacetylierung des 6-Acetylmorphins zu Morphin bewirken können. Zudem werden saure und lipophile Substanzen nicht ausreichend extrahiert.

### *Behandlung mit Harnstoff und Thioglykolsäure*

Die Behandlung mit Denaturierungsmittel wie Harnstoff oder Thioglykolat zeigt bei der Extraktion in wässrigem Medium unter sauren Bedingungen vor allem bei

Benzodiazepine gute Ergebnisse. Eine universelle Anwendung in der STA findet nur eingeschränkt statt.

### *Haaraufschluss mittels wässriger Natronlauge*

Der Aufschluss mit wässriger Natronlauge eignet sich für den Nachweis von Substanzen, die unter alkalischen Bedingungen stabil sind, wie beispielsweise Nikotin, Amphetaminen, Antidepressiva und Neuroleptika. Hierbei wird von einer vollständigen Überführung der Analyten in die Messlösung ausgegangen, jedoch ist der Einsatz von Aufreinigungsschritten wie einer Flüssig/Flüssig-Extraktion (LLE) oder einer Festphasenextraktion (SPE) nötig. Aufgrund der Instabilität vieler Substanzen im stark basischen Milieu findet der Einsatz dieser Methode in der STA nur eingeschränkt statt.

### *Enzymatischer Aufschluss der Haarmatrix*

Durch die Enzyme Pronase und Proteinkinase K, sowie auch durch  $\beta$ -Glucuronidase und Arylsulfatase kann eine hydrolytische Spaltung von Haarproteinen bewirkt werden [5,34]. Eine Verbesserung des enzymatischen Aufschlusses wird durch Verwendung von Dithiothreitol erreicht. Die Anwendung dieses Verfahrens ist für die Analyten zwar im Vergleich zum alkalischen Haaraufschluss schonender, jedoch sind nachfolgend aufwendige Aufreinigungs- und Extraktionsschritte notwendig.

### *Überkritische Fluidextraktion*

Bei der Haarextraktion werden überkritische Fluide aufgrund ihrer niedrigen Viskosität und der schnellen Extraktion mit hoher Mobilität eingesetzt. Die Haarprobe wird pulverisiert und bei 300 bar und 60°C mit Kohlenstoffdioxid behandelt. Die Lösungsmittleigenschaften des Kohlenstoffdioxids kann durch die Zugabe von beispielsweise Chloroform, Ethylacetat oder Isopropanol gesteigert werden. Jedoch ist diese Methode mit hohen Kosten verbunden [4,5].

### *Extraktion mittels Lösungsmittelgemischen*

Die Extraktion mittels Lösungsmittelgemischen findet in der STA häufig Anwendung. Kronstrand et al. führten die Extraktion mit einem Lösungsmittelgemisch aus Acetonitril, Methanol und 20 mM Ammoniumformiat für 18 h bei 37°C durch [35]. Eine effizientere Extraktion wurde mit einer Mischung aus Methanol, Acetonitril und 2 mM Ammoniumformiat mit 8% Acetonitril im Verhältnis 25:25:50 für 18 Stunden bei 37°C von Nielson et al. erzielt [36]. Diese Extraktionsmethode wurde von Broecker et al. für die STA am LC-QTOF-MS geringfügig modifiziert und findet in der Forensischen Toxikologie des Instituts Anwendung [22].

### *Extraktion unter Verwendung einer Schwingmühle*

Schwingmühlen können in Kombination mit der methanolischen Extraktion, der Extraktion mit wässrigen Säuren und Pufferlösungen oder mittels Lösungsmittelgemischen eingesetzt werden. Das Zubehör einer Schwingmühle besteht im Wesentlichen aus einer Halterung für Mahlbehälter mit horizontaler Achse. Die Mahlbehälter werden bis zum erforderlichen Füllgrad mit der Probe und mit Mahlkugeln gefüllt. Das optimale Volumenverhältnis von Probe und Mahlkugeln muss empirisch ermittelt werden. Die verschlossenen Mahlbehälter werden bei einer bestimmten Frequenz geschüttelt, sodass Probenmaterial und Mahlkugeln durch Impulsübertragung und Reibung beschleunigt werden. Die Schwingbewegungen werden über die Wand des Mahlbehälters auf die äußerste Schicht der Füllung übertragen und ins Innere weitergegeben. Das Probenmaterial wird bei der Wechselbeschleunigung an den Grenzflächen der Mahlkugeln und an der Innenwandung zerkleinert und vermischt. Die Schwingbewegungen sorgen zudem für eine kontinuierliche Durchmischung des Probenguts. Das Mahlergebnis hängt von mehreren Parametern wie der Schwingungsfrequenz, der Mahldauer dem spezifischem Gewicht, dem Füllgrad der Mahlbehälter sowie von der Anzahl und Größe der Mahlkugeln ab.

Entscheidend ist auch die Auswahl von den Materialien von Mahlbehälter und – kugeln, da eine starke Materialbeanspruchung am Mahlbehälter stattfindet [8].



**Abbildung 6:** Schwingmühle MM 400 von Retsch [29]

Der Einsatz von Schwingmühlen zur Aufarbeitung von Haarproben zu analytischen Zwecken gewinnt nach und nach mehr an Bedeutung in der Haaranalytik [9-13,31-33]. In der Literatur ist häufig die Nutzung der Schwingmühlen zur Homogenisierung der Proben beschrieben. Diese Vorgehensweise wurde von Kim et al. für den Nachweis von 11-Nor- $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol-9-carbonsäure (THC-COOH) in Haarproben mittels Gaschromatographie-Tandem-Massenspektrometrie (GC-MS/MS) gewählt. Die Proben wurden für 8 Minuten in der Schwingmühle pulverisiert und anschließend für 30 Minuten extrahiert [12]. Cirimele et. al verwendeten die Schwingmühle zur Probenaufbereitung im Rahmen eines Screenings nach Benzodiazepinen mittels Gaschromatographie-Massenspektrometrie (GC-MS) [9]. Ein anderer Ansatz ist die direkte Extraktion der Proben mit dem Extraktionsmittel in der Schwingmühle. Favretto et. al. extrahierten 2,5 mg Haarproben mit einem Lösungsmittelgemisch aus Wasser, Acetonitril und 1 M Trifluoressigsäure innerhalb von 4-7 Minuten [10].

### 3 Experimenteller Teil

#### 3.1 Messinstrument

Als Messinstrument wurde ein LC-QTOF-MS-Gerät verwendet. Die LC- Module stammen aus der 1200 SL Serie von Agilent und wurden in folgender Konfiguration betrieben:

*LC-Module* (Agilent Technologies, Waldbronn, Deutschland):

- Entgaser: Degasser
- Binäre Pumpe: Bin Pump SL
- Autoinjektor: HiP-ALS SL
- Temperierter Säulenofen: TCC SL
- Analytische Trennsäule: Poroshell 120 EG-C18 Säule 2,1 x 100 mm, 2,7 µm (Agilent Technologies, Waldbronn, Deutschland)

*MS-Module:*

- Ionenquelle: ESI + Agilent Jet Stream technology (Agilent Technologies, Santa Clara, USA)
- Massenspektrometer Detektor: 6530 Accurate-Mass QTOF LC/MS (Agilent Technologies, Santa Clara, USA)
- Stickstoffgenerator: N2-14-K727 (Parker Hannifin, Cleveland, USA)
- Vorvakuumpumpe: E2M28 (Edwards Limited, Crawley, UK)

#### 3.2 Laborequipment

Alle Einwaagen wurden an einer Feinanalysenwaage R180D von der Firma Sartorius (Sartorius AG, Göttingen, Deutschland) durchgeführt. Zur Extraktion der Proben wurden ein Thermo-Shaker TMix 220 (Analytik Jena AG, Jena, Germany) und eine Schwingmühle MM400 von Retsch (Retsch, Haan, Deutschland)

## Experimenteller Teil

---

verwendet. Zur weiteren Probenaufarbeitung wurden die Zentrifuge Centrifuge 5415D von Eppendorf (Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland), ein Vortex-Rüttler VF 2 der Firma Janke & Kunkel GmbH & Co. KG (Staufen, Deutschland) und ein Evaporator 2366-DA von Liebisch (Gebr. Liebisch GmbH, Bielefeld, Deutschland) benutzt.

Weiterhin wurden folgende Materialien verwendet: Bechergläser, Filterpapier, Schere, Glasstäbe, Stahlkugeln, Eppendorf-Gefäße, Messvials und Pipetten.

### 3.3 Software

Für die Steuerung des LC-QTOF-MS wurden die MassHunter Workstation Acquisition B. 04.00 Software von Agilent verwendet. Die Daten wurden mit MassHunter Qualitative Analysis B. 04.00 Software und Quantitative Analysis B. 04.00 Software von Agilent ausgewertet. Des Weiteren wurde die „Broecker, Herre & Pragst Forensics and Toxicology accurate mass MS/MS spectral library“ zur Peakidentifizierung und der Personal Compound Database and Library (PCDL) Manager B.04.00 genutzt. Zur semiquantitativen Bestimmung wurde die LC-TOF-QUANT-Datenbank verwendet.

### 3.4 Lösungsmittel und Chemikalien

Es wurden folgende Lösungsmittel und Chemikalien ohne weitere Aufreinigung verwendet:

- Methanol (LC-MS grade) von Fisher Scientific (Schwerte, Deutschland)
- Acetonitril (LC-MS grade) von Fisher Scientific (Schwerte, Deutschland)
- Ammoniumacetat (HPLC grade) von Fisher Scientific (Schwerte, Deutschland)
- Ammoniumformiat (LC-MS grade) von Agilent Technologies (Waldbronn, Deutschland)
- Wasser (HPLC grade) von Acros Organics (Geel, Belgien)
- Ameisensäure (99 % für Analysen) von Acros Organics (Geel, Belgien)

- deuterierter Standardmix in Methanol von LGC Promochem (Wesel, Deutschland)

### 3.5 Probenmaterialien

Für die Durchführung der Versuche im Rahmen dieser Arbeit wurden postmortale Haarproben verwendet. Diese Proben wurden während der Autopsie am Hinterkopf der Leichen im Institut für Rechtsmedizin des Universitätsklinikum Charité Berlin entnommen und asserviert. Für die Untersuchungen wurden Proben verwendet, bei denen bereits toxikologisch relevante Substanzen nachgewiesen wurden. Weitere Auswahlkriterien waren die Belastung der ausgewählten Proben mit möglichst verschiedenen Wirkstoffklassen und das Vorhandensein von ausreichend Probenmaterial.

### 3.6 Messmethode

#### *HPLC-Parameter:*

Injektionsvolumen:	5 µL
Solvent A:	10 mM Ammoniumacetatlösung (pH 6,8)
Solvent B:	Methanol
Gradient:	von 10% B auf 50 % B in 8 min, auf 100 % B in 20 min, konstant 100 % B bis 24 min
Säule:	Poroshell 120 EC-C18, 2.1x100 mm 2.7 µm
Temperatur des : Säulenofens	50°C

#### *MS-Parameter:*

Ionenquelle:	ESI + Agilent Jet Stream
Aufnahmemodus:	MS only

## Experimenteller Teil

---

Range (m/z): 100 - 1000  
MS-Scanrate: 1 Scan/Sekunde

### *ESI-Parameter:*

Gas-Temperatur (°C): 320  
Gas-Flussrate (L/min): 8  
Nebulizer (psi): 35  
Sheat-Gas-Temperatur (°C): 380  
Sheat-Gas-Temperatur (L/min): 11  
Ionenpolarität: positiv  
Scan-Parameter: 3000  
Nozzle Voltage (V): 0  
Fragmentorspannung (V): 12

### **3.7 Extraktionslösung und interner Standard**

Für die Extraktion der Haarproben wurde nach der Standard Operating Procedure (SOP) „Drogenscreening im Haar“ Extraktionslösung bestehend aus 25% Methanol, 25% Acetonitril und 50% 2 mM wässriges Ammoniumformiat (pH 4.5) hergestellt.

Als interner Standard wurde ein deuterierter Standardmix bestehend aus Amphetamin-D5, Methamphetamin-D5, MDMA-D5, MDEA-D6, MDA-D5, Cocain-D3, Benzoylecgonin-D3, Methylecgonin-D3, Cocaethylen-D3, Morphin-D3, 6-Acetylmorphin-D3, Codein-D3, Dihydrocodein-D3, Methadon-D9, EDDP-D3, Alprazolam-D5,  $\alpha$ -Hydroxyalprazolam-D5, Diazepam-D5, Nordiazepam-D5,

Oxazepam-D5, 7-Aminoflunitrazepam-D7, Flunitrazepam-D7 und Lorazepam-D4) in der Konzentration 1 ng/µl gelöst in Methanol hergestellt.

### **3.8 Probenvorbereitung der Haare**

#### **3.8.1 Probenvorbereitung – Extraktion mittels Thermo-Shaker**

In der Routine der forensisch-toxikologischen Abteilung des Instituts wurden Haarproben nach der SOP „Drogenscreening im Haar“ Haarproben wie folgt vorbereitet:

Zur Dekontamination und zur Entfernung von Verunreinigungen wurden 50 mg der Haarproben in einem Becherglas einmal mit Wasser und zweimal mit Aceton unter leichtem Schwenken gewaschen. Die Waschlösungen wurden verworfen und die Haarproben wurden auf einem Filterpapier bei 40°C unter dem Abzug getrocknet und auf dem Filterpapier mithilfe einer Schere in 2 mm kleine Stücke geschnitten. Ca. 20 mg der Proben wurden in 2ml- Eppendorf-Gefäße eingewogen und mit 5 µl des deuterierten Standardmix und 500 µl Extraktionslösung versetzt. Die Haare wurden unter leichtem Schwenken bei 37° C für 18 Stunden auf einem Thermo-Shaker inkubiert und bei 13200 rpm für 5 Minuten zentrifugiert. Die flüssigen Phasen wurden in Messvials überführt und die Haarproben wurden erneut mit 500 µl Extraktionslösung für 18 Stunden inkubiert. Anschließend wurden die Proben erneut zentrifugiert. Beide Extrakte wurden vereinigt und bei 40° C im Stickstoffstrom auf 500 µl eingeeengt.

#### **3.8.2 Optimierte Probenvorbereitung – Extraktion mittels Schwingmühle**

Die nachfolgende Methode zur Probenvorbereitung von Haaren wurde im Rahmen dieser Arbeit entwickelt. Hierzu wurden Versuche durchgeführt, in denen mehrere Parameter variiert wurden. Nachfolgend werden nur die optimierten Parameter vorgestellt.

## Experimenteller Teil

---

Es wurden 50 mg der Haarproben in einem Becherglas zur Dekontamination und zur Entfernung von Verunreinigungen einmal mit Wasser und zweimal mit Aceton unter leichtem Schwenken gewaschen. Die Waschlösungen wurden verworfen und die Haarproben wurden auf einem Filterpapier bei 40 °C unter dem Abzug getrocknet. Anschließend wurden die Haare in einem Becherglas mit einer Schere in ungefähr 2 mm große Stücke geschnitten. Ca. 20 mg der Haarproben wurden in einen 1,5 ml Eppendorf-Gefäß eingewogen. Es wurden 3 Stahlkugeln mit 3 mm Durchmesser, 5 µl deuteriertem Standardmix und 200 µl der Extraktionslösung zur Probe hinzugegeben. Die verschlossenen Eppendorf-Gefäße wurden mit Parafilm umspannt und für 20 Minuten bei 30 Hz in der Schwingmühle extrahiert. Im Anschluss wurden die Proben erneut mit 300 µl Extraktionslösung versetzt und für 30 Sekunden gevortext. Die Proben wurden zweimal für fünf Minuten bei 13200 rpm zentrifugiert und die flüssigen Phasen wurden in Messvials überführt. Die Haare in den Eppendorf-Gefäßen wurden mit 500 µl frischer Extraktionslösung gewaschen. Diese Waschlösungen wurden ebenfalls in die Messvials überführt. Die Messlösungen wurden im Heizblock bei 40° C im Stickstoffstrom auf ca. 500 µl eingeengt.

### 4 Ergebnisse und Diskussion

Im Rahmen dieser Arbeit wurden zunächst zur Entwicklung und Optimierung der Haarprobenvorbereitung Versuche zur Bestimmung der Betriebsparameter der Schwingmühle durchgeführt. Die Wahl von Parametern wie Kugelmateriale, Kugelgröße, Kugelanzahl, Mahlbehälter und Mahldauer beeinflussen die Homogenisierung der Haare und infolge dessen auch die Extraktion. Darüber hinaus wurden Versuche zur Bestimmung der Extraktionszeit, zur Effektivität und zum Vergleich der in der Routine angewandten Extraktionsmethode mit der optimierten Extraktionsmethode durchgeführt. Für diese Versuche wurden fünf während der Obduktion gewonnene postmortale Haarproben verwendet.

Die Zusammensetzung des Lösungsmittelgemisches, die für die Anwendung in der Routine optimiert wurde, wurde übernommen, da sie sich für die Extraktion der Haare zur Messung am LC-MS-QTOF als am effektivsten erwiesen hat [22]. Auch die in der Routine verwendete Einwaage von ca. 20 mg wurde beibehalten.

#### 4.1 Bestimmung der Betriebsparameter der Schwingmühle

Eine optimale Homogenisierung bzw. Pulverisierung der Haarproben sind Grundvoraussetzungen für eine effektive Extraktion in der Schwingmühle. Um dies für alle Proben gewährleisten zu können, ist die Optimierung der Betriebsparameter für die Schwingmühle MM 400 von Retsch von großer Bedeutung. Diese müssen so gewählt werden, dass sie auf alle Haarproben übertragbar sind.

Zunächst wurden Versuche zur Wahl der Frequenz durchgeführt. Für die Homogenisierung von Haarproben erwies sich eine Frequenz von 30 Hz, die maximal mögliche Frequenz des Modells MM 400, für optimal. Die Wahl von niedrigeren Frequenzen führte dazu, dass die Effektivität der Homogenisierung abnahm. Zudem konnte festgestellt werden, dass durch das Umspannen der Mahlgefäße mit Parafilm, das Auslaufen der Proben verhindert werden kann.

Die Optimierung erfolgte zunächst an einer ausgewählten Haarprobe (A). Zur Überprüfung der dadurch gewonnenen Ergebnisse sowie zur weiteren Optimierung wurde anschließend mit mehreren Haarproben (B-D) und einem Mischpool (E) experimentiert.

### 4.1.1 Optimierung der Mahlkugeln

Für die Homogenisierung der Haarproben an der Schwingmühle standen verschiedene Kugelmateriale in unterschiedlichen Kugelgrößen zur Auswahl: Stahlkugeln mit 3mm und 5 mm Durchmesser, Kugeln aus Polytetrafluorethylen (Teflon, PTFE) mit 3 mm und 5 mm Durchmesser und Wolframcarbid-Kugeln mit 3 mm Durchmesser. Diese Kugeln wurden in unterschiedlicher Anzahl für die Homogenisierung von Aliquoten der Haarprobe A eingesetzt.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung werden in der Tabelle 1 dargestellt. Folgende Parameter wurden unverändert beibehalten:

- Frequenz: 30 Hz
- Mahldauer: 5 min
- Mahlbehälter: 1,5 ml Eppendorf-Gefäße
- Haarprobe: A

## Ergebnisse und Diskussion

**Tabelle 1:** Effizienz der Homogenisierung bei Variation des Kugelmaterials, des Kugeldurchmessers und der Kugelanzahl. 0=keine Vermahlung sichtbar, += Vermahlung sichtbar, ++=gute Vermahlung, +++= optimale Vermahlung.

Kugelmaterial	Kugeldurchmesser	Kugelanzahl	Effizienz der Homogenisierung	Bemerkung
Stahl	5 mm	1	0	
Stahl	5 mm	2	++	
Stahl	5 mm	3	+	inhomogen
Stahl	5 mm	4	++	warm
PTFE	5 mm	1	0	
PTFE	5 mm	2	++	
PTFE	5 mm	3	+++	leicht verklumpt
PTFE	5 mm	4	++	verklumpt
Stahl	3 mm	1	0	
Stahl	3 mm	2	++	inhomogen
Stahl	3 mm	3	+++	
Stahl	3 mm	4	+++	warm
Stahl	3 mm	5	++	
PTFE	3 mm	1	0	
PTFE	3 mm	2	+	
PTFE	3 mm	3	+++	leicht verklumpt, warm
PTFE	3 mm	4	+++	verklumpt, warm
PTFE	3 mm	5	++	
Wolframcarbid	3 mm	2	+	Geruch, Farbänderung
Wolframcarbid	3 mm	3	++	Geruch, Farbänderung

Wie aus der Tabelle 1 zu entnehmen ist, wurde das beste Mahlergebnis mit drei bzw. vier Kugeln aus Stahl und PTFE mit 3 mm Durchmesser erreicht. In einigen Fällen konnte eine Erwärmung des Probenmaterials festgestellt werden. Die Verwendung von Kugeln aus Wolframcarbid verursachte in den Proben leichte Farbänderungen und Geruchsbildungen und wurde aus diesen Gründen ausgeschlossen. Durch die Nutzung der Kugeln aus PTFE konnte zwar ein vergleichbares Mahlergebnis wie bei der Verwendung von Stahlkugeln erreicht werden. Jedoch wurde in einigen Proben, in denen mit PTFE-Kugeln experimentiert wurde, Verklumpungen des Probenmaterials beobachtet. Aus

diesen Gründen wurde die Verwendung von Stahlkugeln zur Extraktion in der Schwingmühle beibehalten. Die Vermahlung mit drei bzw. vier Kugeln mit einem Durchmesser von 3 mm erwies sich als vorteilhafter als die Verwendung der größeren Kugeln. Dies ist damit zu erklären, dass die kleineren Kugeln den Raum im Mahlbehälter effektiver nutzen können und somit den Grad der Mischung im Probengut erhöht wird. Da in den Mahlergebnissen bei der Verwendung von drei und vier Kugeln keine Unterschiede festgestellt werden konnten, wurde mit drei Kugeln aus Stahl mit einem Durchmesser von 3 mm weiterexperimentiert. Die Verwendung von Stahlkugeln wird auch häufig in der Literatur beschrieben [10,12,31]. Jedoch sind unterschiedliche Angaben bezüglich der Anzahl der verwendeten Mahlkugeln zu finden. Favretto et al. sowie Miyaguchi et al. verwendeten nur eine Stahlkugel. Kim et al. wiederum verwendeten drei Kugeln. Dieses Experiment zeigte, dass die Verwendung von 3 Stahlkugeln mit einem Durchmesser von 3 mm für die Homogenisierung von Haarproben mithilfe der Schwingmühle MM 400 von Retsch optimal ist.

### 4.1.2 Optimierung der Vermahlung

Wie in Kapitel 5.1.1 erwähnt wurde in einigen Proben ein Temperaturanstieg des Probenguts festgestellt. Da dadurch die Zersetzung einiger thermisch labiler Analyten begünstigt werden kann, wurden Experimente zur Nassvermahlung durchgeführt. Hierbei sollte ein Temperaturanstieg vermieden bzw. verringert werden. Desweiteren würde eine Nassvermahlung mit der Extraktionslösung das Öffnen des Mahlbehälters nach der Vermahlung nicht erfordern. So könnten Probenverluste verringert und weiterer Arbeitsaufwand vermieden werden.

Da in der Forensischen Toxikologie Dekontaminationen und Verschleppungen in der Probenaufarbeitung zu vermeiden sind, wurden als Mahlbehälter nur Eppendorf- Gefäße in Betracht gezogen, da diese kostengünstig zu erwerben sind und nach einmaligem Gebrauch entsorgt werden können. Diese sind mit einem Füllvolumen von 1,5ml bzw. 2ml und in spitzer bzw. runder Form erhältlich. Im

## Ergebnisse und Diskussion

---

Folgendes wurde untersucht, inwiefern der Füllgrad der Mahlbehälter sowie die Form der Mahlbehälter die Effizienz der Homogenisierung beeinflussen.

In den nachfolgenden Versuchen wurden verschiedene Mengen an Extraktionslösung zum Probengut und zu den Mahlkugeln in die Mahlbehälter gegeben. Zudem wurden die Mahlbehälter variiert und das Mahlergebnis bzw. die Effizienz der Homogenisierung bewertet. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 2 wiedergegeben.

Folgende Parameter wurden während der Versuche beibehalten:

- Frequenz: 30 Hz
- Mahldauer: 5min
- Haarprobe: A
- Kugelmateriale: Stahl
- Kugelanzahl: 3
- Kugeldurchmesser: 3mm

## Ergebnisse und Diskussion

---

**Tabelle 2:** Effizienz der Homogenisierung bei Variation des Mahlbehälters und der Menge an Extraktionslösung. 0=keine Vermahlung sichtbar, += Vermahlung sichtbar, ++=gute Vermahlung, +++= optimale Vermahlung.

Mahlbehälter/Eppendorf-Gefäß, Volumen in ml	Extraktionslösung in µl	Effizienz der Homogenisierung	Bemerkung
1,5	0	+++	warm
1,5	100	+++	
1,5	200	+++	
1,5	300	++	
1,5	400	++	inhomogen
2	0	++	warm
2	100	+++	
2	200	+++	
2	300	++	inhomogen
2	400	++	inhomogen
2	500	++	inhomogen

Die Verwendung der 1,5ml- und 2ml-Eppendorf-Gefäße ließen geringe Unterschiede im Mahlergebnis erkennen. Es erwiesen sich die 1,5ml- Eppendorf-Gefäße als geeigneter, da hier die Mahlergebnisse teilweise homogener waren. Eine mögliche Erklärung hierfür wäre, dass sich das Probengut mit den Mahlkugeln in der spitzen Form dieser Gefäße stärker verjüngt. Durch das Zugeben von Extraktionslösung konnte der Temperaturanstieg in den Proben verringert werden. In den 1,5ml- Eppendorf-Gefäßen konnte bei der Zugabe von mehr als 200 µl Extraktionslösung festgestellt werden, dass die Effektivität der Homogenisierung abnimmt. Das ist damit zu erklären, dass ein zu hoher Füllgrad den Bewegungsraum des Mahlguts und der Mahlkugeln einschränkt und die Flüssigkeit zugleich eine Bremswirkung auf die Kugeln erzeugt. Die Verwendung von 1,5ml-Eppendorf-Gefäßen und die Zugabe von 200 µl Extraktionslösung zur Probe wurden für die nachfolgenden Versuche beibehalten.

### 4.1.3 Optimierung der Mahldauer

In der folgenden Untersuchung soll die Mahldauer, mit der die Schwingmühle betrieben werden soll, bestimmt werden. Es soll festgestellt werden, inwiefern die individuelle Beschaffenheit der Haarproben die Mahldauer beeinflusst. Die Proben A-E wurden unter Variation der Mahldauer homogenisiert. Die Effizienz dieser Homogenisierungen wurde anschließend bewertet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 dargestellt.

Folgende Parameter wurden während der folgenden Versuche konstant beibehalten:

- Frequenz: 30 Hz
- Extraktionslösung: 200 µl
- Kugelmaterial: Stahl
- Kugelanzahl: 3
- Kugeldurchmesser: 3mm

## Ergebnisse und Diskussion

---

**Tabelle 3:** Effizienz der Homogenisierung bei verschiedenen Haarproben unter Variation der Mahldauer. 0=keine Vermahlung sichtbar, += Vermahlung sichtbar, +=gute Vermahlung, +++=optimale Vermahlung.

Haarprobe	Mahldauer in min	Effizienz der Homogenisierung	Bemerkung
A	2	+	
A	3	++	inhomogen
A	4	+++	
A	5	+++	
A	6	+++	inhomogen
B	2	++	
B	3	+++	
B	4	++	
B	5	++	
.B	6	+++	
B	7	+++	
C	2	+	inhomogen
C	3	+	
C	4	++	
C	5	++	
C	6	+++	
C	7	+++	
D	2	+	
D	3	+	
D	4	++	
D	5	+++	
D	6	+++	
E	4	+	
E	5	++	
E	6	++	
E	7	+++	inhomogen
E	8	+++	

In den verschiedenen Haarproben wurden Unterschiede bezüglich der Mahldauer festgestellt. In Haarprobe A bzw. D wurden bereits nach vier bzw. fünf Minuten eine optimale Homogenisierung erreicht. In den Haarproben B und C hingegen

wurden nach sechs Minuten und in der Haaprobe E (Mischpol) nach acht Minuten Mahldauer vergleichbare Ergebnisse erreicht. Die Proben A bis D ließen erkennen, dass die Beschaffenheit der Haarproben die Mahldauer wesentlich beeinflusst. Da die Parameter für die Schwingmühle so optimiert werden sollten, dass diese auf möglichst alle Haarproben übertragbar sind, wurde die Mahldauer des Mischpols (8 Minuten) als ausschlaggebend betrachtet.

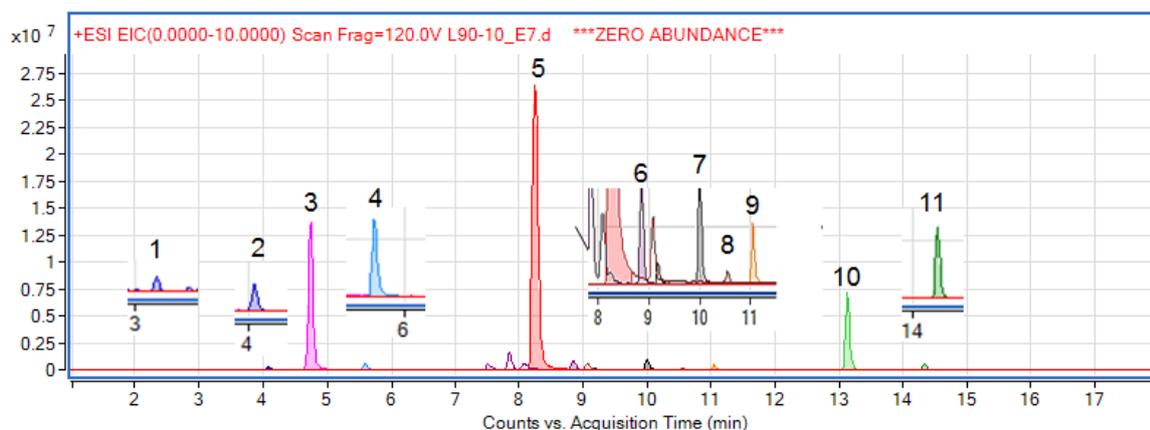
### **4.2 Optimierung der Extraktionszeit am Verlauf der Extraktionen**

Die Extraktionszeit ist ein Kriterium, das den Erfolg einer jeden Extraktion wesentlich beeinflusst. Eine zu kurze Extraktionszeit kann dazu führen, dass die Extraktionsausbeute zu gering ist und dementsprechend zu verfälschten Analyseergebnissen. Wählt man die Extraktionszeit zu lang, kann das wiederum den Zerfall der Analyten begünstigen.

Im Rahmen dieser Untersuchung sollte zum einen die optimale Extraktionszeit für die Extraktion in der Schwingmühle bestimmt werden. Zum anderen sollte ein Vergleich des Verlaufs der Extraktion in der Schwingmühle und der Extraktion im Thermo-Shaker dargestellt werden. Die Haarproben wurden zu diesem Zweck wie folgt extrahiert:

10 mg der Haarproben wurden jeweils für 10 min, 20 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h und 6 h in der Schwingmühle und im Thermo-Shaker inkubiert. Die Proben, die in der Schwingmühle extrahiert wurden, wurden um die Eppendorf- Gefäße zu schonen und somit ein Auslaufen zu vermeiden nach 10 Minuten aus der Schwingmühle entfernt und weiter bei 37° C inkubiert. Die Extrakte wurden getrennt voneinander mittels LC-QTOF-MS gemessen.

## Ergebnisse und Diskussion



**Abbildung 7:** Chromatogramm der in der Schwingmühle für 6 Stunden extrahierten Probe L90-10: 1=Cotinin, 2=Nicotin, 3=Benzoylecgonin, 4=Tetramisol, 5=Cocain, 6=Norcocain, 7=Cinnamoylcocain, 8= Pseudococain, 9= Methadon-D9, 10=Quetiapin, 11=Hydroxyzin.

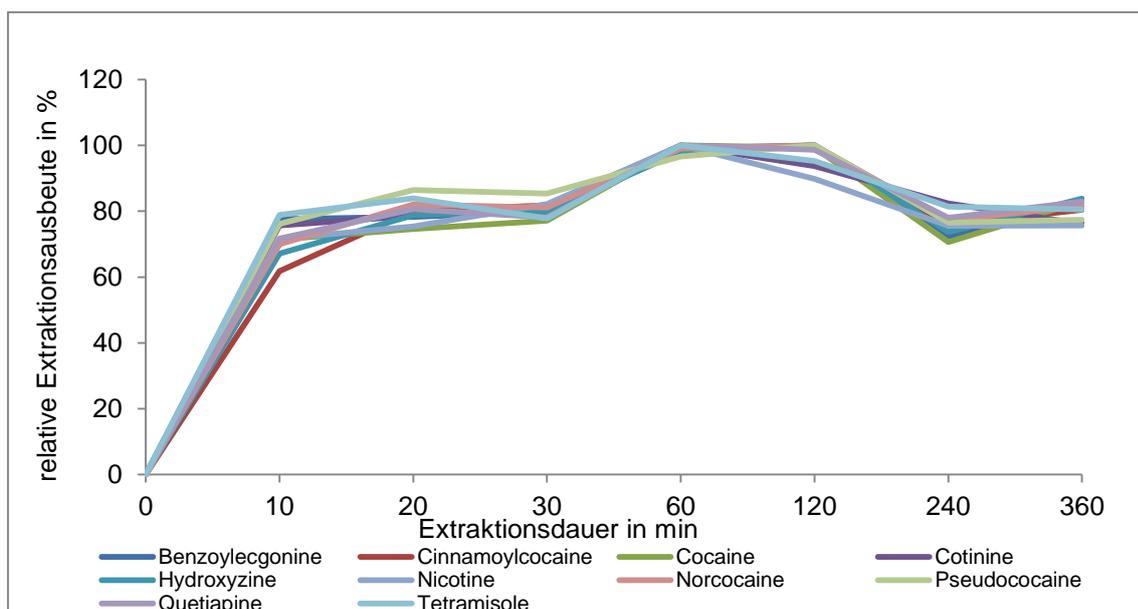
Die Peaks wurden mithilfe der Datenbank anhand der Massen, der Retentionszeit und dem Isotopenmuster identifiziert. Die erfassten Peakflächen wurden um Matrixeffekte und Verluste in der Probenvorbereitung zu berücksichtigen mit der folgenden Formel normiert.

$$\text{Analytpeakfläche}_{\text{normiert}} = \frac{\text{Peakfläche}_{\text{Analyt}}}{\text{Einwaage}} \times \frac{1}{\text{Peakfläche}_{\text{deut.Stand.}}} \quad (1)$$

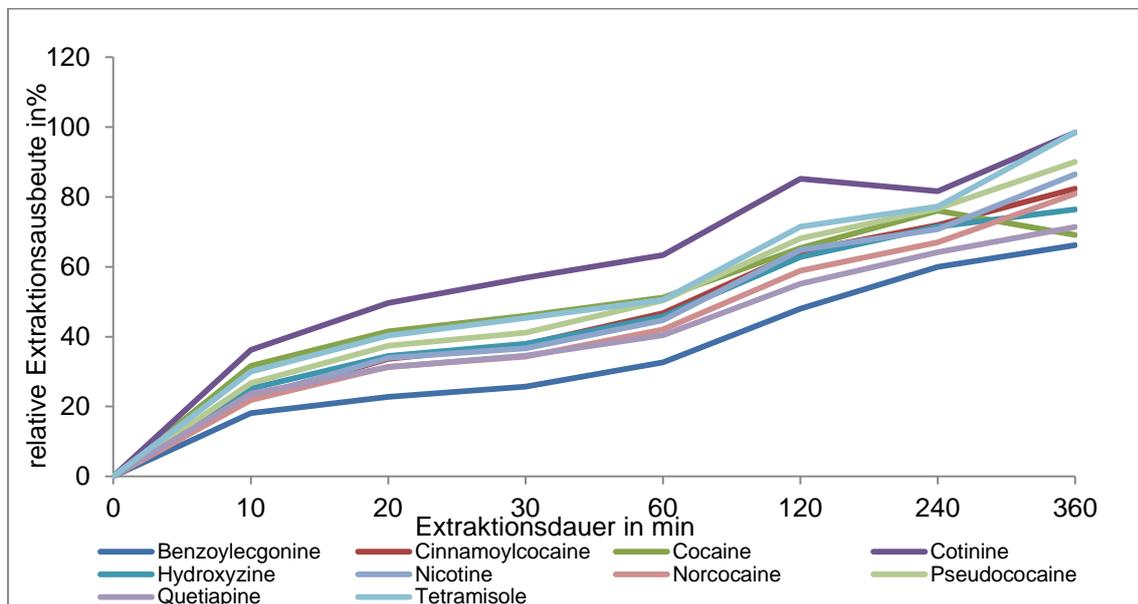
Da nicht zu allen in den Proben detektierten Analyten deuterierte Standards im Standardmix vorhanden waren, wurde zur Normierung und zur einheitlichen Darstellung der Messergebnisse mit der Peakfläche des Methadon-D9 gerechnet. Dieser erwies sich in den Messungen als relativ stabiler Standard. Der höchste Wert einer jeden normierten Analytpeakfläche wurde als 100% definiert, sodass alle anderen Werte des Analyten in Relation zu diesem Wert dargestellt werden.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung werden exemplarisch an zwei Proben in den folgenden Abbildungen 8-11 abgebildet. Die Extraktionsausbeuten der einzelnen Substanzen werden in Abhängigkeit von der Extraktionszeit dargestellt.

## Ergebnisse und Diskussion

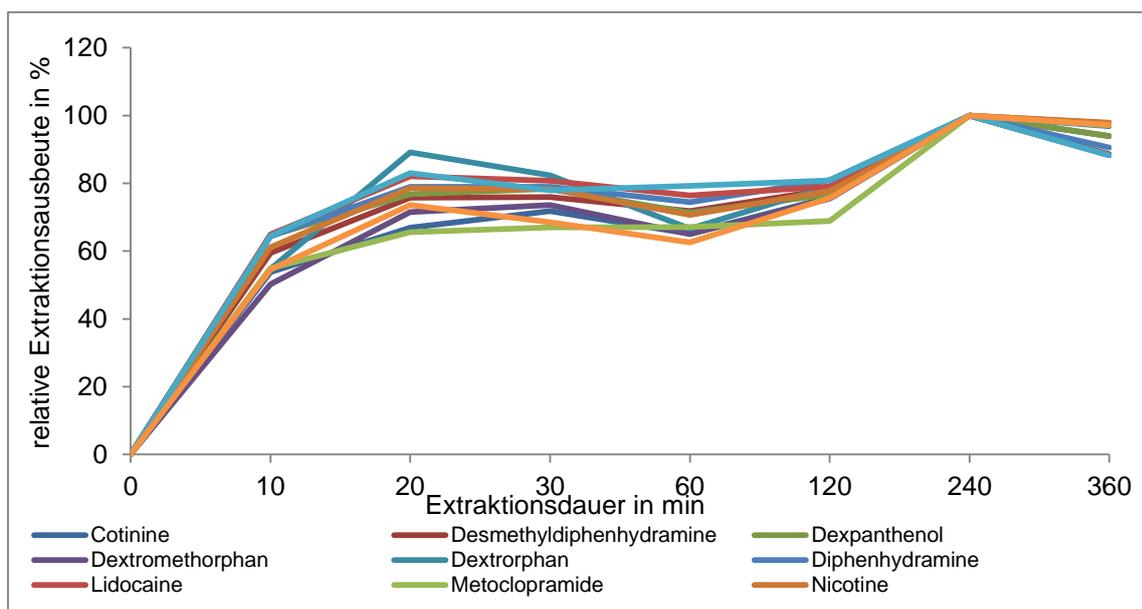


**Abbildung 8:** Extraktionsverlauf in der Probe L90-10 in der Schwingmühle. Die höchste Ausbeute eines jeden Analyten in allen Aliquoten der Probe (Schwingmühle und Thermo-Shaker) wurde als 100% definiert.

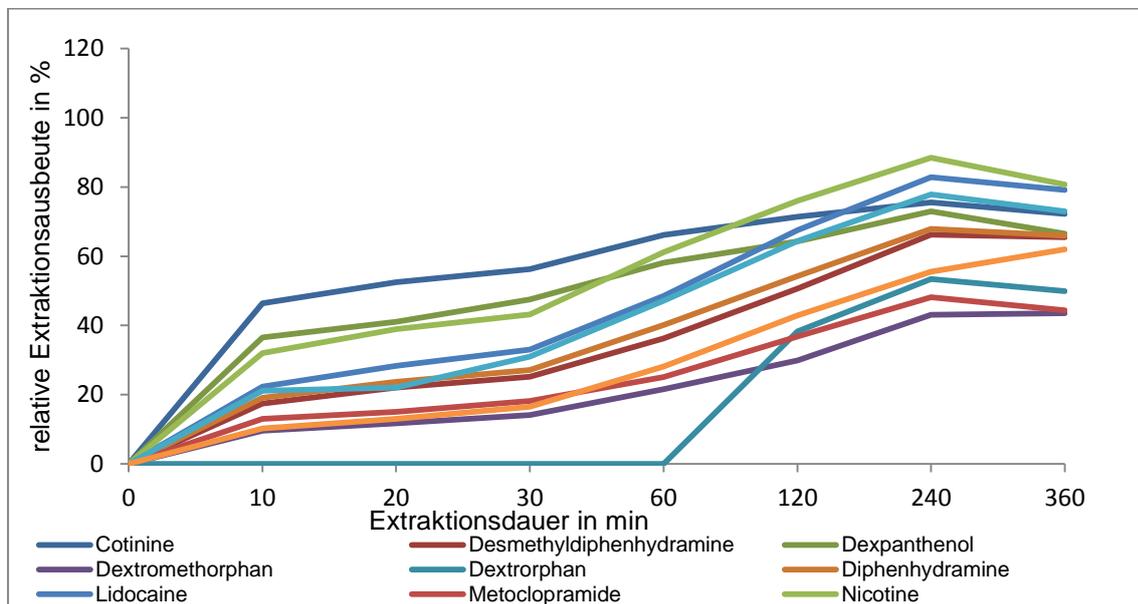


**Abbildung 9:** Extraktionsverlauf in der Probe L90-10 im Thermo-Shaker. Die höchste Ausbeute eines jeden Analyten in allen Aliquoten der Probe (Schwingmühle und Thermo-Shaker) wurde als 100% definiert.

## Ergebnisse und Diskussion



**Abbildung 10:** Extraktionsverlauf in der Probe L195-10 in der Schwingmühle. Die höchste Ausbeute eines jeden Analyten in allen Aliquoten der Probe (Schwingmühle und Thermo-Shaker) wurde als 100% definiert.



**Abbildung 11:** Extraktionsverlauf in der Probe L195-10 im Thermo-Shaker. Die höchste Ausbeute eines jeden Analyten in allen Aliquoten der Probe (Schwingmühle und Thermo-Shaker) wurde als 100% definiert.

## Ergebnisse und Diskussion

---

Den Abbildungen 8 und 10 kann man entnehmen, dass ein Großteil der Extraktionen in der Schwingmühle in den ersten zehn Minuten stattfinden. In 20 Minuten Extraktionszeit wurden die Ausbeuten um maximal 35% gesteigert. Nach den 20 Minuten ist zwar weiterhin eine Steigerung der Extraktionsausbeuten zu erkennen, diese sind aber nur noch verhältnismäßig gering. Im Thermo-Shaker hingegen stiegen die Extraktionen kontinuierlich bis zu vier Stunden an, bevor sie zu stagnieren begannen. Dies zeigt deutlich, dass die Extraktion in der Schwingmühle um ein Vielfaches effektiver und schneller stattfindet.

In den ersten 10 Minuten wurden in der Schwingmühle ca. 60-80% der Analyten extrahiert, im Thermo-Shaker hingegen wurden nur 20-40%. Nach 20 Minuten wurde in der Schwingmühle eine relative Ausbeute von ca. 70-90% erreicht. Diese Extraktionsausbeute wurde bei der Extraktion mittels Thermo-Shaker erst nach 4 bzw. 6 Stunden erreicht.

Die Extraktion in der Schwingmühle stagnierte ab zwei bis vier Stunden und unterlag Schwankungen von ca. 10 %, die durch Verluste in der Aufarbeitung oder durch Messabweichungen verursacht wurden. Bei der Extraktion mit dem Thermo-Shaker war auch nach sechs Stunden keine Stagnierung zu verzeichnen. Zudem ließen die erreichten Extraktionsausbeuten erkennen, dass Potential zur Steigerung der Ausbeute vorhanden war.

Darüber hinaus wird deutlich, dass einige Analyten wie beispielsweise Dextrorphan oder Noramidopyrin in diesen Proben deutlich effizienter in der Schwingmühle extrahiert wurden. Im Thermo-Shaker wurden in sechs Stunden Extraktionszeit für diese Analyten nur verhältnismäßig geringe Ausbeuten erreicht (Noramidopyrin ca. 9%, Dextrorphan ca. 50%). Zudem erfolgte die Extraktion der genannten Analyten bei dieser Extraktionsmethode im Vergleich zu anderen Analyten langsamer. Dies lässt darauf schließen, dass die chemische Beschaffenheit der einzelnen Analyten sich bei diesen Extraktionsmethoden unterschiedlich auf den Extraktionsverlauf auswirkt. Um diesbezüglich jedoch

präziser Aussagen treffen zu können, reicht hierbei die Datenmenge nicht aus. In der Literatur wurden Zeiten von 4-7 Minuten für die Extraktion mittels Schwingmühle beschrieben [10,31]. Diese Untersuchung zeigte jedoch, dass eine Extraktionszeit von mindestens 20 Minuten notwendig ist, um eine hohe Extraktionsausbeute zu erzielen.

### 4.3 Vergleich der Extraktionsmethoden

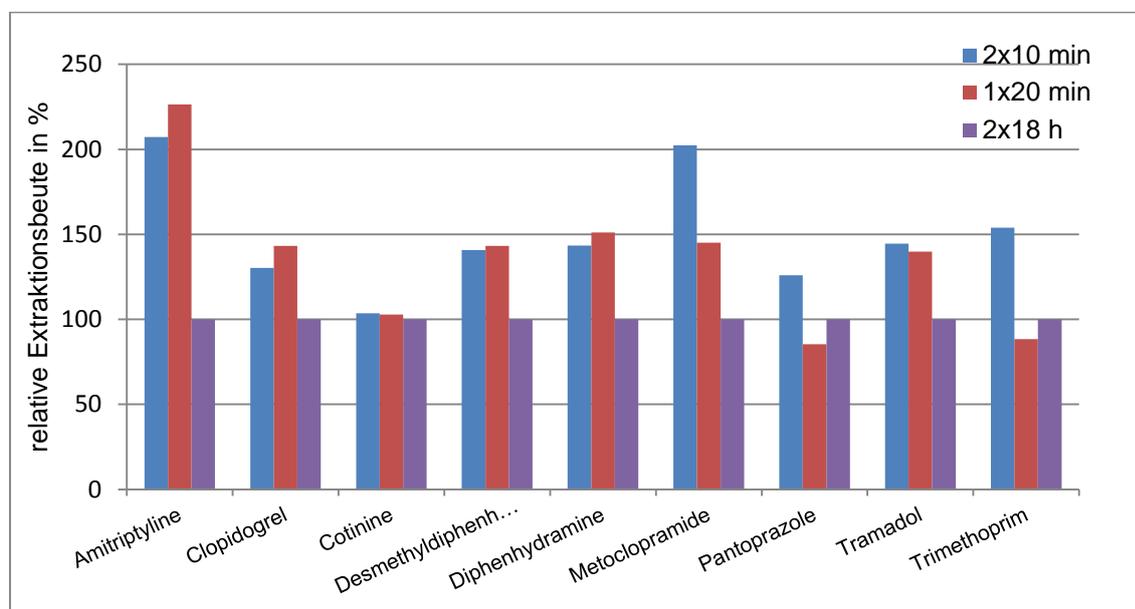
Die für die STA verwendete Extraktionsmethode sollte in kurzer Zeit eine möglichst hohe Extraktionsausbeute erreichen können. In der von Broecker et al. optimierten Extraktionsmethode für die Probenvorbereitung von Haaren wurde die Extraktion in zwei Schritten durchgeführt [22]. Nach 18 Stunden Inkubation der Haarproben wurde die Extraktionslösung durch frische Extraktionslösung ersetzt und die Probe erneut für 18 Stunden inkubiert. Durch den Einsatz von frischer Extraktionslösung sollte eine höhere Extraktionsausbeute erreicht werden, da eine frische Lösung eine höhere Aufnahmekapazität besitzt als eine Extraktionslösung, in die bereits Analytmoleküle hineindiffundiert sind. Um zu prüfen, ob die Extraktion in der Schwingmühle, die im Vergleich zur Extraktion im Thermo-Shaker in sehr kurzer Zeit stattfindet, ebenfalls durch die Erneuerung der Extraktionslösung gesteigert werden kann, wurden die Haarproben auf zwei verschiedene Weisen in der Schwingmühle extrahiert. Zudem wurden Vergleichsproben mittels Thermo-Shaker aufbereitet:

- Ein Aliquot von 20 mg jeder Haarprobe wurde durchgehend 20 Minuten lang in der Schwingmühle extrahiert.
- Ein zweites Aliquot wurde zweimal 10 Minuten lang in der Schwingmühle extrahiert. Nach der ersten Extraktion wird die Probe zweimal zentrifugiert und mit frischem Extraktionsmittel versetzt. Die Extrakte wurden anschließend vereinigt und mittels Evaporator auf ca. 500 µl eingeeengt.

## Ergebnisse und Diskussion

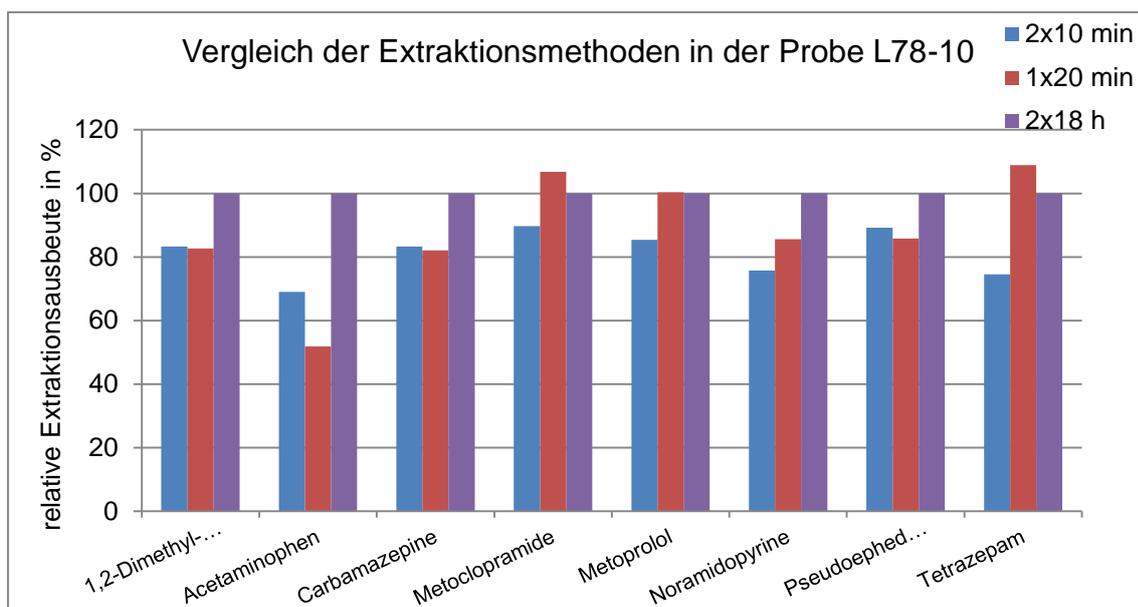
- Ein weiteres Aliquot von 20 mg wurde nach der in der Routine verwendeten Methode zweimal 18 Stunden auf dem Thermo-Shaker inkubiert.

Die Messdaten wurden wie in Kapitel 4.2. beschrieben ausgewertet. Die Extraktionsausbeuten der Vergleichsproben, die nach der Extraktionsmethode der Forensischen Toxikologie vorbereitet wurden, wurden als 100% definiert. Dies ist jedoch nicht mit einer vollständigen Extraktion gleichzusetzen. In den folgenden Abbildungen 12-16 sind die Ergebnisse dieser Untersuchungen für alle fünf Proben dargestellt.

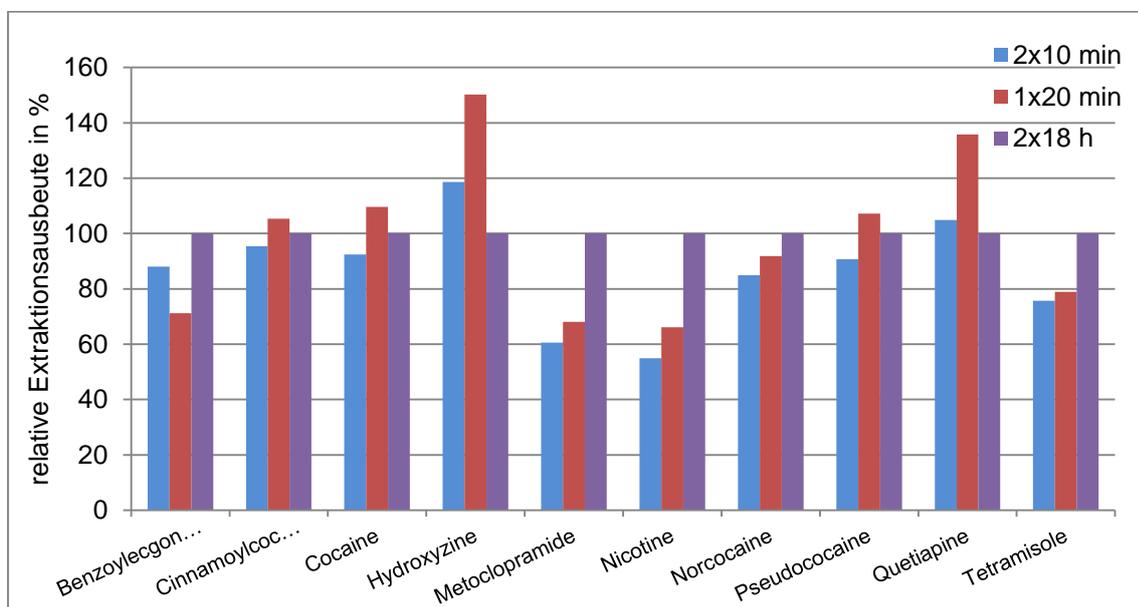


**Abbildung 12:** Vergleich der Extraktionsmethoden in der Probe L12-10. Aliquote der Probe wurden zweimal für 10 Minuten in der Schwingmühle, einmal für 20 Minuten in der Schwingmühle und zweimal für 18 Stunden im Thermo-Shaker extrahiert. Die Extraktionsausbeute der zweimal für 18 Stunden inkubierten Probe wurde als 100% definiert.

## Ergebnisse und Diskussion

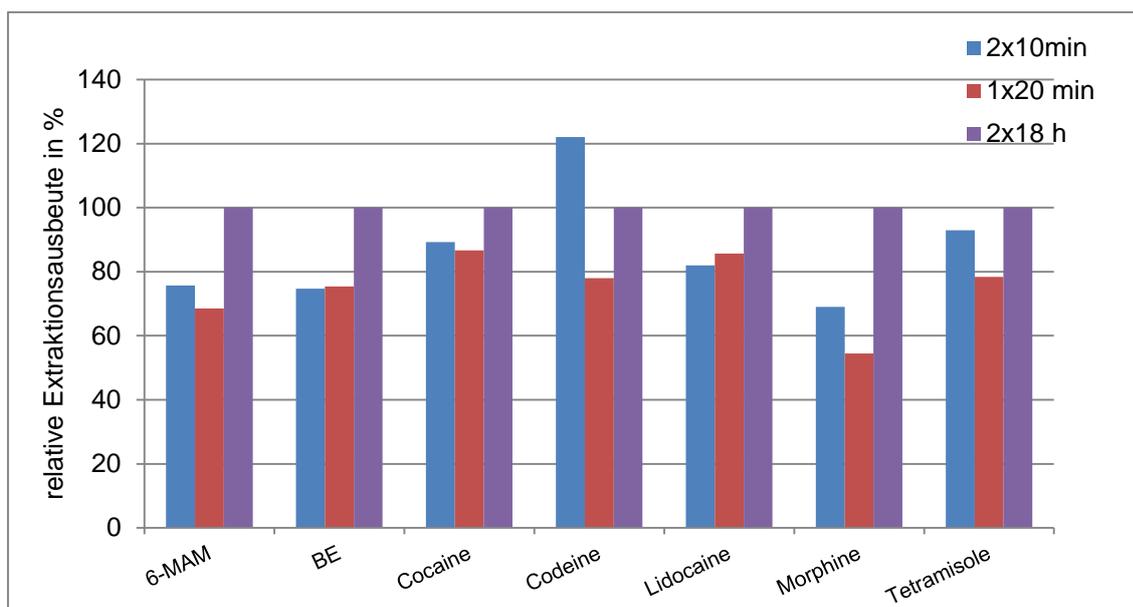


**Abbildung 13:** Vergleich der Extraktionsmethoden in der Probe L78-10. Aliquote der Probe wurden zweimal für 10 Minuten in der Schwingmühle, einmal für 20 Minuten in der Schwingmühle und zweimal für 18 Stunden im Thermo-Shaker extrahiert. Die Extraktionsausbeute der zweimal für 18 Stunden inkubierten Probe wurde als 100% definiert.

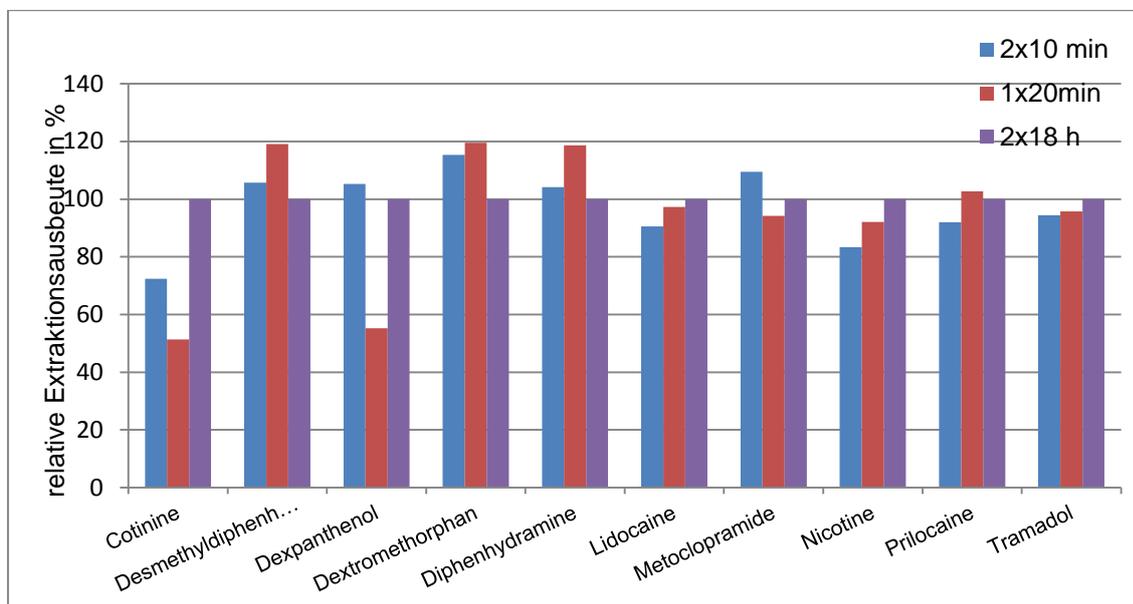


**Abbildung 14:** Vergleich der Extraktionsmethoden in der Probe L90-10. Aliquote der Probe wurden zweimal für 10 Minuten in der Schwingmühle, einmal für 20 Minuten in der Schwingmühle und zweimal für 18 Stunden im Thermo-Shaker extrahiert. Die Extraktionsausbeute der zweimal für 18 Stunden inkubierten Probe wurde als 100% definiert.

## Ergebnisse und Diskussion



**Abbildung 15:** Vergleich der Extraktionsmethoden in der Probe L117-10. Aliquote der Probe wurden zweimal für 10 Minuten in der Schwingmühle, einmal für 20 Minuten in der Schwingmühle und zweimal für 18 Stunden im Thermo-Shaker extrahiert. Die Extraktionsausbeute der zweimal für 18 Stunden inkubierten Probe wurde als 100% definiert.



**Abbildung 16:** Vergleich der Extraktionen in der Probe L195-10. Aliquote der Probe wurden zweimal für 10 Minuten in der Schwingmühle, einmal für 20 Minuten in der Schwingmühle und zweimal für 18 Stunden im Thermo-Shaker extrahiert. Die Extraktionsausbeute der zweimal für 18 Stunden inkubierten Probe wurde als 100% definiert.

## Ergebnisse und Diskussion

---

Der Vergleich zwischen der einmaligen Extraktion für 20 Minuten und der Extraktion in zwei Schritten von jeweils 10 Minuten in der Schwingmühle zeigte in allen Proben sehr ähnliche Extraktionsausbeuten. Im Falle von einzelnen Substanzen wie Metoclopramid in der Probe L12-10 oder Codein in der Probe L117-10 wurden zwar durch das zweimalige Extrahieren höhere Extraktionsausbeuten erzielt. Jedoch war bei keiner Probe die Tendenz zu erkennen, dass durch die Erneuerung des Extraktionsmittels die Extraktionsausbeute gesteigert werden konnte. In den Proben L90-10 und L195-10 wurden durch die einmalige Extraktion für 20 Minuten im Falle der meisten Analyten höhere Ausbeuten erzielt. Dies ist vermutlich auf Probenverluste, die bei zwei Extraktionsschritten durch zusätzliche Zentrifugationen und Pipettieren verursacht wurden, zurückzuführen. Ein weiterer Nachteil der Extraktion in zwei Schritten ist das Erfordern von erheblich mehr Arbeitsaufwand.

Durch das zweimalige Inkubieren für 18 Stunden im Thermo-Shaker konnte in den Proben L78-10 und L117-10 vorwiegend höhere Extraktionsausbeuten erreicht werden. In der Probe L12-10 hingegen waren die durch die Schwingmühle erzielten Extraktionsausbeuten durchgehend höher. Insgesamt kann man den Diagrammen entnehmen, dass die Proben in 20 Minuten auf der Schwingmühle in etwa genauso effektiv extrahiert wurden wie durch das zweimalige Inkubieren für 18 Stunden im Thermo-Shaker. Einige Substanzen wie beispielsweise Amitriptylin in der Probe L12-10 oder Hydroxyzin in L90-10 wurden jedoch mittels Schwingmühle wesentlich besser extrahiert. Eine mögliche Erklärung hierfür wäre, dass diese Substanzen sich aufgrund ihrer chemischen Beschaffenheit fester in die Haarstrukturen einlagern und durch die direkte Zerstörung der Haarstrukturen in der Schwingmühle effektiver ins Extraktionsmittel diffundieren.

### **4.4 Überprüfung der Extraktion mittels Schwingmühle auf Vollständigkeit**

Eine vollständige Überführung sämtlicher Analyten in die Extraktionslösung ist ein Ideal, das in der Probenaufarbeitung von Haaren kaum zu realisieren ist. Broecker et al. inkubierten Haarproben sechs Mal nacheinander für 18 Stunden

## Ergebnisse und Diskussion

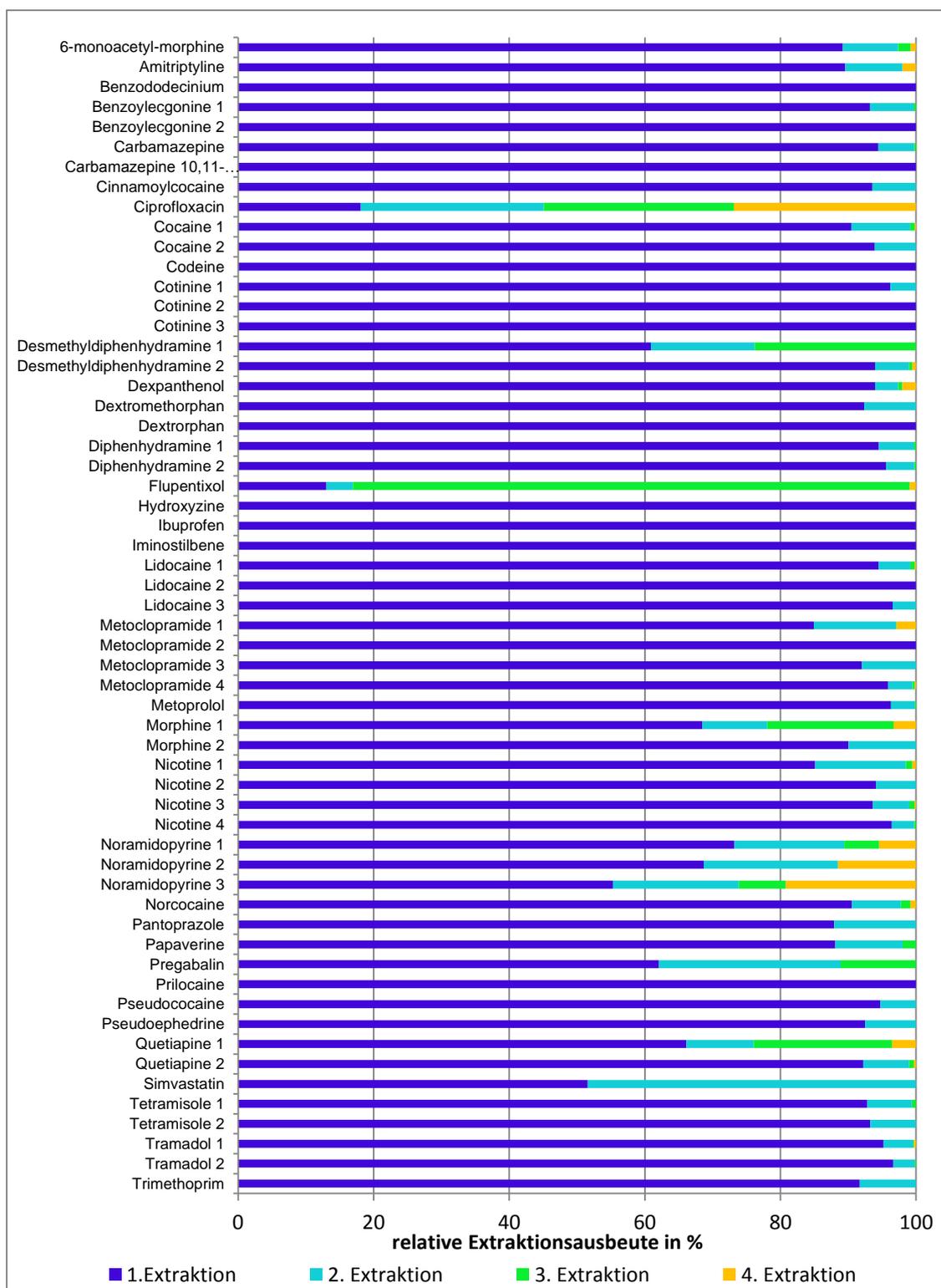
---

im Thermo-Shaker. Die Extraktion einiger Analyten war auch nach der sechsten Extraktion unvollständig [4]. Trotz dessen ist es Ziel einer jeden Extraktion in der Forensischen Toxikologie eine annähernd vollständige Extraktion der Analyten. Extraktionen, die nicht mit einer hohen Effektivität erfolgt sind, können zu falschen Schlussfolgerungen bezüglich der Häufigkeit oder Stärke des tatsächlich stattgefundenen Konsums führen. In dem folgenden Versuch sollte die Vollständigkeit der Extraktion untersucht werden. Es sollte geprüft werden, wie sich eine Verlängerung der Extraktionszeit auf die Extraktionsausbeute, die mittels Schwingmühle erreicht wird, auswirkt.

20 mg der Haarproben wurden viermal für je 10 Minuten in der Schwingmühle extrahiert. Die Extrakte wurden getrennt voneinander gemessen.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind in Abbildung 16 dargestellt. Einige Substanzen wie Cocain, Diphenhydramin oder Metoclopramid waren in mehreren Proben vorhanden und sind deshalb mehrfach in der Abbildung vertreten.

## Ergebnisse und Diskussion



**Abbildung 17:** Extraktionsausbeuten der Proben L12-10, L78-10, L90-10, L117-10, L195-10 in vier aufeinander folgenden Extraktionen für jeweils 10 Minuten mittels Schwingmühle. Die Gesamtmenge der vier Extraktionen wurde auf 100% normiert.

## Ergebnisse und Diskussion

---

Die Abbildung 16 zeigt, dass mit der ersten Extraktionszeit von 10 Minuten fast alle Substanzen mit 60-95% der Gesamtausbeute der vier Extraktionsschritte extrahiert wurden. Vereinzelt Substanzen wie z.B. Noramidopyrin oder Simvastatin wurden bei der ersten Extraktion mit geringen Anteilen von ca. 55% bzw. 50% extrahiert. Wirkstoffe wie Codein, Cotinin oder Prilocain hingegen wurden in den ersten 10 Minuten mit nahezu 100% der Gesamtausbeute in die Messlösung überführt

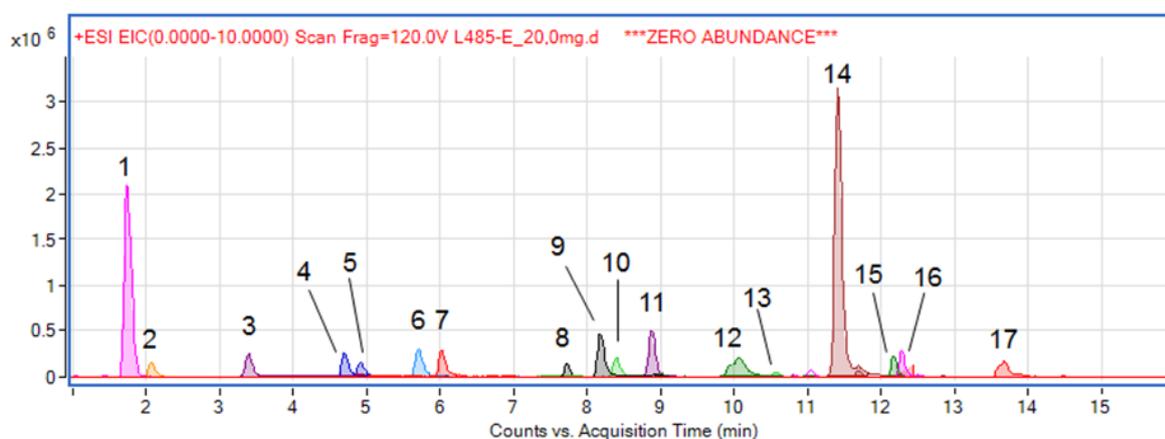
Mit der zweiten Extraktion wurden bis auf wenige Ausnahmen Extraktionsausbeuten von 90-100% erreicht. Substanzen wie zum Beispiel Pantoprazol, Pseudoephedrin oder Metoclopramid waren nach der 2. Extraktion vollständig extrahiert. Die 3. und 4. Extraktion brachten im Falle der meisten Analyten kaum eine Steigerung der Extraktionsausbeute oder nur eine sehr geringe Steigerung von 1-2%. Dies zeigte, dass die Verlängerung der Extraktionszeit über 20 Minuten hinaus bei den meisten Substanzen nicht notwendig ist.

Wirkstoffe wie Lidocain oder Metoclopramid, die in der Abbildung 15 mehrfach vertreten sind, zeigen, dass dieselben Analyten in unterschiedlichen Haarproben mit abweichenden Ausbeutewerten extrahieren und somit, dass der Extraktionserfolg auch von der individuellen Beschaffenheit der Haarproben abhängt.

Es zeigte sich, dass eine Extraktionszeit von 20 Minuten optimal ist, da die Analyte in dieser Zeitspanne bis auf wenige Ausnahmen mit einer relativen Ausbeute von 90-100% extrahiert wurden.

### 4.5 Anwendung der optimierten Probenvorbereitungsmethode auf reale Haarproben

Die Probenvorbereitungsmethode von Haaren, die im Rahmen dieser Arbeit aufgebaut wurde, sollte im Folgenden an vier Fallbeispielen für ein Screening mit anschließender Quantifizierung verwendet werden. Es wurden jeweils Segmente von 6 cm Länge analysiert. Zum Vergleich wurden Aliquote derselben Proben nach der in der Abteilung der forensischen Toxikologie gängigen Methode vorbereitet und mittels LC-QTOF-MS analysiert.



**Abbildung 18:** Chromatogramm der in der Schwingmühle extrahierten Probe L485-11: 1=Acetaminophen, 2=Metronidazol, 3=Morphin-D3, 4=Benzoylecgonin-D3, 5=Dihydrocodein, 6=Metoclopramid, 7=MDMA-D5,, 8=Cafedrin, 8=Cafedrin, 9=Cocain-D3, 10=Mepavacain, 11=Laudanosin, 12=Dextromethorphan, 13=Lorazepam-D4, 14=Lidocain, 15=Diazepam-D5, 16=Midazolam, 17=Clarithromycin.

Die Peaks wurden mithilfe der Datenbank- und Bibliotheksuche identifiziert. Die Substanzen, zu denen korrespondierende deuterierte Standards in der Messlösung vorhanden waren, wurden mit der folgenden Formel (2) quantifiziert.

$$\text{Konzentration}_{\text{Analyt}} = \frac{\text{Peakfläche}_{\text{Analyt}}}{\text{Peakfläche}_{\text{deuterierten Standard}}} * 0,25 * \frac{20}{\text{Einwaage}} \quad (2)$$

Substanzen, zu denen keine korrespondierenden deuterierten Standards vorhanden waren, wurden mithilfe der LC-TOF-QUANT-Datenbank semiquantitativ bestimmt. Hierzu wurde die folgende Formel (3) verwendet:

## Ergebnisse und Diskussion

---

$$\text{Konzentration}_{\text{Analyt}} = \frac{\text{Peakfläche}_{\text{Analyt in Probe}}}{\text{Peakfläche}_{\text{deut. Stand in Probe}}} * 0,25 * \frac{20}{\text{Einwaage}} * \frac{\text{Peakfläche}_{\text{deut. Stand in Datenbank}}}{\text{Peakfläche}_{\text{Analyt in Datenbank}}} \quad (3)$$

Die prozentuale Abweichung der ermittelten Konzentrationen wurde nach der folgenden Formel (4) berechnet. Hierbei wurden die mithilfe des Thermo-Shakers ermittelten Konzentrationen als 100% definiert.

$$\text{Abweichung} = \frac{\text{Konzentration}_{\text{Schwingmühle}}}{\text{Konzentration}_{\text{Thermo-Shaker}}} * 100 \quad (4)$$

### *Fallbeispiel L485-11 – Tod infolge einer Sepsis*

Der 82-jährige Betroffene sei auf der Intensivstation im Krankenhaus verstorben. Er sei aufgrund von Schluckstörungen als Folge von Muskellähmungen vermutlich neurologischer Ursache aufgenommen worden. Durch diese Schluckstörungen seien mehrfach wiederkehrende Lungenentzündungen aufgetreten. Man habe dem Betroffenen eine Magensonde eingesetzt. Durch Undichtigkeiten habe sich die Bauchhöhle mit Magenflüssigkeit gefüllt und es sei zu einer Entzündung des Magenfelles gekommen. Nach einer erneuten OP habe der Betroffene eine schwere Sepsis erlitten und sei seither auf der Intensivstation behandelt worden. In Krankenhaus seien dem Betroffenen Antibiotika sowie Beruhigungs- und Schmerzmittel verabreicht worden.

Das Chromatogramm der Probe L485-11 ist in der Abbildung 17 dargestellt. Folgende Substanzen wurden identifiziert und anschließend quantifiziert:

## Ergebnisse und Diskussion

**Tabelle 4:** Substanzkonzentrationen in der Probe L485-11. Aliquote der Probe wurde mittels Schwingmühle und mittels Thermo-Shaker nach Laborvorschrift vorbereitet.

Substanz	ermittelte Konzentration (Schwingmühle) in ng/ml	ermittelte Konzentration (Thermo-Shaker) in ng/ml	Abweichung in %
Acetaminophen	6,211	7,252	-14,357
Amitriptylin	0,068	0,101	-32,673
Cafedrin	0,103	0,082	+26,075
Clarithromycin	0,505	0,296	+70,881
Dextromethorphan	0,686	0,540	+27,065
Dihydrocodein	0,139	0,092	+51,217
Laudanosin	0,423	0,322	+31,500
Lidocain	5,451	3,242	+68,133
Mepivacain	0,145	0,113	+28,511
Metoclopramid	0,382	0,286	+33,473
Midazolam	0,351	0,315	+11,661

Wie aus Tabelle 4 zu entnehmen ist, waren die Analytkonzentrationen der in der Schwingmühle extrahierten Probe mit Ausnahme der Konzentrationen der Substanzen Acetaminophen und Amitriptylin höher als die der mithilfe des Thermo-Shakers vorbereiteten Probe. In absoluten Werten dargestellt liegen die Analytkonzentrationen in gleichen Größenordnungen. Einige Analyten liegen in einer sehr geringen Konzentration in der Probe vor, wie z.B. Amitriptylin (0,068 bzw. 0,101 ng/ml), Cafedrin (0,103 bzw. 0,082 ng/ml), Dihydrocodein (0,139 bzw. 0,092 ng/ml) und Mepivacain (0,145 bzw. 0,113 ng/ml). Hierdurch erscheinen die prozentualen Abweichungen sehr groß (bei Amitriptylin ca. 33%, Cafedrin 26%, Dihydrocodein 51% und Mepivacain 29%).

Der analytische Befund dieser Probe zeigt, dass der Betroffene in den 6-12 Monaten vor Todeseintritt diverse Medikamentwirkstoffe in Form von Betäubungs- und Schmerzmitteln zu sich genommen hat.

## Ergebnisse und Diskussion

### *Fallbeispiel L427-11 Tod nach Medikamenteneinnahme*

Der 20-jährige Mann sei leblos in der Dachgeschosswohnung seiner Eltern auf dem Bett liegend aufgefunden worden. Der alarmierte Notarzt habe nach erfolglos verlaufenden Reanimationsmaßnahmen seinen Tod bescheinigt. Der Betroffene habe massive psychische Probleme gehabt. In dem Auffindungszimmer habe man diverse Psychopharmaka sowie Morphin, Tilidin und weitere Schmerzmittel vorgefunden. Der Betroffene sei medikamentenabhängig und zeitweilig kaufsüchtig gewesen.

**Tabelle 5:** Substanzkonzentrationen in der Probe L427-11. Aliquote der Probe wurde mittels Schwingmühle und mittels Thermo-Shaker nach Laborvorschrift vorbereitet.

Substanz	ermittelte Konzentration (Schwingmühle) in ng/ml	ermittelte Konzentration (Thermo-Shaker) in ng/ml	Abweichung in %
Acetaminophen	0,958	1,276	-24,891
Clobazam	0,406	0,440	-7,728
Diazepam	0,191	0,192	-0,268
Diphenhydramin	0,704	0,725	-2,781
Mepivacain	0,040	0,038	+5,830
Metoclopramid	7,808	4,040	+93,274
Metoprolol	14,899	16,508	-9,748
N-Desmethyldoxepin	1,262	0,996	+26,681
Nicotin	9,591	8,581	+11,773
Norclobazam	11,525	12,501	-7,806
Nordiazepam	1,023	1,056	-3,126
Nortilidin	0,302	0,285	+5,937
Pregabalin	0,247	0,247	+0,103

Die ermittelten Konzentrationen in beiden Aliquoten schwankten mit Ausnahme der Analytkonzentrationen von Acetaminophen, Metoclopramid und N-Desmethyldoxepin bis zu 10%. Diese Schwankungen sind als übliche

## Ergebnisse und Diskussion

---

Abweichungen bedingt durch die Probenaufarbeitung oder der Messung in der toxikologischen Analyse zu bewerten.

Durch die Analyse konnten die Psychopharmaka Clobazam und Diazepam einschließlich ihrer pharmakologisch aktiven Metabolite Nordiazepam und Norclobazam identifiziert werden. Zudem waren weitere Wirkstoffe wie beispielsweise Metoprolol, Metoclopramid und das Antiepileptikum Pregabalin in der Probe nachweisbar. Demnach muss der Betroffene in dem aus der untersuchten Haarlänge zu beurteilenden Zeitraum von 6 bis maximal 12 Monaten vor dem Todeseintritt all diese Medikamente aufgenommen haben, sodass eine schwere Medikamentenabhängigkeit bestätigt werden kann.

### *Fallbeispiel L499-11 Tod nach erfolglosen Reanimationsmaßnahmen*

Der 42-jährige Mann sei als geistig verwirrt und verletzte Person aufgefunden worden. Beim Eintreffen der Feuerwehr sei der Betroffene nicht mehr ansprechbar und ohne erkennbare Vitalfunktionen gewesen. Nach erfolglosen Reanimationsmaßnahmen sei sein Tod festgestellt worden. Es sei der Verdacht einer drogeninduzierten Psychose geäußert worden.

## Ergebnisse und Diskussion

**Tabelle 6:** Substanzkonzentrationen in der Probe L499-11. Aliquote der Probe wurde mittels Schwingmühle und mittels Thermo-Shaker nach Laborvorschrift vorbereitet.

Substanz	ermittelte Konzentration (Schwingmühle) in ng/ml	ermittelte Konzentration (Thermo-Shaker) in ng/ml	Abweichung in %
6-MAM	1,020	1,151	-11,351
Acetaminophen	2,717	4,013	-32,303
Benzoyllecgonin	4,757	4,419	+7,644
Caffein	4,219	4,853	-13,063
Cocain	12,298	14,156	-13,126
Lidocain	18,651	20,181	-7,585
m-Hydroxy-BE	0,060	0,060	-0,154
Morphin	1,282	1,439	-10,912
Papaverin	0,986	1,009	-2,197

Im Vergleich schwankten die durch die zwei verschiedenen Probenaufbereitungsmethoden ermittelten Konzentrationen bis zu ca. 13%. Hierbei waren die Konzentrationen aus der mittels Schwingmühle extrahierten Haarprobe mit Ausnahme des Analyten Benzoyllecgonin niedriger. Wie in den Proben L427-11 und L485-11 zuvor ist auch hier in der durch die Schwingmühle extrahierten Probe die Konzentration von Acetaminophen (ca. 32%) niedriger. Dies lässt vermuten, dass bei der Extraktion dieser Substanz dem Zeitfaktor eine größere Bedeutung zukommt und die kurze Extraktionszeit in der Schwingmühle die Extraktionsausbeute verringert.

### *Fallbeispiel L517-11 Tod nach Drogenkonsum*

Die 26-jährige Betroffene sei durch ihre Mutter leblos in ihrer Wohnung auf dem Boden des begehbaren Kleiderschranks liegend aufgefunden worden. In der rechten Hand habe sie eine Spritze gehalten. Zwischen ihren Beinen hätten ein leeres Glas und eine Mörserschale gelegen. Auf einem Beistelltisch habe man als weitere Drogenutensilien zwei Gläser mit Wasser, in denen zwei Kanülen schwammen, eine Mörserschale mit Blutanhaftungen, eine benutzte Spritze sowie

## Ergebnisse und Diskussion

---

Verpackungsmaterial seines sogenannten Szenekügelchens mit Resten einer weißen pulvrigen Substanz vorgefunden. Die Betroffene sei seit ca. 3 Jahren cocainabhängig gewesen. Sie soll sich fast täglich Cocain gespritzt haben.

**Tabelle 7:** Substanzkonzentrationen in der Probe L517-11. Aliquote der Probe wurde mittels Schwingmühle und mittels Thermo-Shaker nach Laborvorschrift vorbereitet.

Substanz	ermittelte Konzentration (Schwingmühle) in ng/ml	ermittelte Konzentration (Thermo-Shaker) in ng/ml	Abweichung in %
Benzoylcegonin	1,459	1,505	-3,008
Cocaethylen	0,038	0,042	-8,782
Cocain	2,858	2,919	-2,107
Lidocain	0,051	0,053	-3,947
Nicotin	1,901	1,892	+0,510

Wie in der Tabelle 7 dargestellt wiesen die mittels Schwingmühle und Thermo-Shaker ermittelten Analytkonzentrationen geringe Abweichungen (maximal ca. 9%) auf, sodass der Extraktionserfolg als gleichwertig zu bewerten ist.

Der analytische Befund dieser Probe bestätigt, dass die Betroffene im Zeitraum 6 bis maximal 12 Monate vor Todeseintritt häufig Cocain konsumiert hat. Die Anwesenheit des Cocain-Metaboliten Cocaethylen ist ein Hinweis dafür, dass Cocain zumindest gelegentlich auch in Verbindung mit Alkohol aufgenommen wurde.

### 5 Schlussfolgerung

In dieser Arbeit wurde eine Vorbereitungsmethode für Haarproben zur Systematischen Toxikologischen Analyse mittels LC-QTOF-MS entwickelt. Zu diesem Zweck wurde die Extraktion mittels Schwingmühle in die Probenaufarbeitung integriert.

Insgesamt können folgende Schlussfolgerungen gezogen werden:

Durch den Einsatz der Schwingmühle in der Probenvorbereitung können Haare effizient für die Analyse am LC-QTOF-MS extrahiert werden. Als optimale Parameter bei der Extraktion mittels der Schwingmühle MM 400 von Retsch erwies sich die Verwendung von 1,5ml-Eppendorf-Gefäßen, drei Stahlkugel mit 3 mm Durchmesser, einer Extraktionslösung bestehend aus 25% Methanol, 25% Acetonitril und 50% 2 mM wässriges Ammoniumformiat (pH 4.5) sowie eine Frequenz von 30 Hz und eine Extraktionszeit von 20 Minuten.

Eine Extraktion in zwei Schritten brachte gegenüber einer einmaligen Extraktion für die Steigerung der Ausbeute keinen wesentlichen Vorteil.

Die im Rahmen dieser Arbeit entwickelte Methode zur Probenvorbereitung ist mit deutlich geringerem Zeitaufwand verbunden, als die derzeit in der Routine der Forensischen Toxikologie verwendete Methode. Zudem erfordert die hier entwickelte Methode weniger Arbeitsschritte und ist dadurch auch leichter in den Laboralltag zu integrieren.

Trotz der kurzen Extraktionszeit sind die Messergebnisse nicht nur vergleichbar mit denen, die durch die in der Routine verwendete Methode ermittelt wurden, sondern in der Regel sogar höher. Eine Ausnahme stellte jedoch Acetaminophen dar, welches generell eine niedrigere Extraktionsausbeute in allen mit dieser Methode aufgearbeiteten Proben aufwies.

### 6 Zusammenfassung

Eine geeignete Probenvorbereitungsmethode ist die Grundlage einer jeden Analyse. In der vorliegenden Arbeit wurde eine Vorbereitungsmethode für Haarproben zur Systematischen Toxikologischen Analyse mittels LC-QTOF-MS aufgebaut und optimiert.

Im theoretischen Teil wurden die Aufgaben der Systematischen Toxikologischen Analyse sowie Nachweismethoden für toxikologisch relevanten Substanzen vorgestellt. Anschließend wurde die Funktionsweise des LC-QTOF-MS erläutert. Darüber hinaus wurden die Besonderheiten von Haaren als Probenmaterial und Methoden um diese zu extrahieren erörtert.

Im praktischen Teil der Arbeit wurden zunächst die Betriebsparameter der Schwingmühle, die in der Probenvorbereitung eingesetzt werden sollte, bestimmt. Hierzu wurden Versuche zur Wahl der Mahlkugeln, zur Optimierung der Vermahlung und zur Bestimmung der Mahldauer durchgeführt. Es wurden Versuche zur Optimierung der Extraktionszeit durchgeführt. Dabei zeigte sich, dass für die Extraktion in der Schwingmühle MM 400 von Retsch die Verwendung von 1,5ml-Eppendorf-Gefäßen, drei Stahlkugeln mit 3 mm Durchmesser, einer Extraktionslösung bestehend aus 25% Methanol, 25% Acetonitril und 50% 2 mM wässriges Ammoniumformiat (pH 4.5) sowie eine Frequenz von 30 Hz und eine Extraktionszeit von 20 Minuten optimale Parameter sind.

Des Weiteren wurde die im Rahmen dieser Arbeit aufgebaute Extraktionsmethode mit der in der Routine der Forensischen Toxikologie angewandten Methode zur Probenvorbereitung von Haaren verglichen. Die Extraktion mittels Schwingmühle wurde auf Vollständigkeit überprüft. Schließlich wurde die Anwendung der hier aufgebauten Probenvorbereitungsmethode an Haarproben aus der Routine untersucht.

## **Zusammenfassung**

---

Insgesamt lässt sich festhalten, dass eine effiziente und wenig zeit- und arbeitsaufwendige Methode zur Probenvorbereitung für Haare zur Systematischen Toxikologischen Analyse mittels LC-QTOF-MS aufgebaut und erfolgreich in der Routine erprobt wurde.

### 7 Literaturverzeichnis

- [1] B. Madea/ F. Mußhoff; Haaranalytik Technik und Interpretation in Medizin und Recht; Deutscher Ärzte-Verlag, Köln 2004.
- [2] R. M. Trüeb: Haare Praxis der Trichologie; Steinkopff Verlag, Darmstadt 2003.
- [3] G. Rassner; Dermatologie Lehrbuch und Atlas; Urban & Fischer Verlag, München 2007.
- [4] S. Broecker; Aufbau und Anwendung einer Methode zur Identifizierung und Quantifizierung von Giften und deren Metaboliten in Blut und Haaren in der Systematischen Toxikologischen Analyse mittels Flüssigchromatographie- Quadrupol- Flugzeitmassenspektrometrie-Kopplung (LC-QTOF-MS );Berlin 2011.
- [5] F. Pragst, Marie A. Balikova, State of the art in hair analysis for detection of alcohol and drug abuse, 2006 Berlin.
- [6] B. Madea; Praxis Rechtsmedizin Befunderhebung Rekonstruktion Begutachtung; Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2003.
- [7] B. Madea; B. Brinkmann; Handbuch gerichtliche Medizin; Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2003.
- [8] M. Stieß; Mechanische Verfahrenstechnik 2; Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 1997.
- [9] V. Cirimele; P. Kintz; B. Ludes; Screening for forensically relevant benzodiazepines in human hair by gas chromatography-negative ion chemical ionization-mass spectrometry; 1997.
- [10] D. Favretto; S. Vogliardi; G. Stocchero; A. Nalesso; M. Tucci; S. D. Ferrara; High performance liquid chromatography-high resolution mass spectrometry and micropulverized extraction for the quantification of amphetamines, cocaine, opioids, benzodiazepines, antidepressants and hallucinogens in 2,5 mg hair samples; 2011 Padova.

## Literaturverzeichnis

---

- [11] Y. Gaillard A. Balland, F. Doucet, G. Pépin, Detection of illegal clenbuterol use in calves using hair analysis Application in meat quality control, 1997.
- [12] J. Y. Kim; J.C. Cheong; J. I. Lee; M. K. In; Improved gas chromatography-negative ion chemical ionization tandem mass spectrometric method for determination of 11-nor- $\Delta$ -tetrahydrocannabinol-9-carboxylic acid in hair using mechanical pulverization and bead- assisted liquid-liquid extraction; 2010.
- [13] P. Kintz, P. Mangin, Simultaneous determination of opiates, cocaine and major metabolites of cocaine in human hair by gas chromatography/ mass spectrometry (GC-MS), 1995.
- [14] M.Herzler, Dissertation zur toxikologischen Analyse über die Aussagesicherheit der Substanzidentifizierung mittels HPLC-DAD in der Systematischen Toxikologischen Analyse unter Verwendung einer selbsterstellten UV-Spektrenbibliothek mit 2.682 Einträgen, Berlin 2003.
- [15] H. Naumer, W. Heller, Untersuchungsmethoden in der Chemie Einführung in die moderne Analytik, Wiley-VCH; Weinheim 2002.
- [16] G. Schwedt, Analytische Chemie Grundlagen Methoden und Praxis, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1995.
- [17] H.H. Maurer, K. Pflieger, A.A. Weber, Mass Spectral and GC Data of Drugs, Poisons, Pesticides, Pollutants and Their Metabolites, WILEY-VCH, Weinheim, Deutschland, 2007.
- [18] F. Pragst, M. Herzler, B.T. Erxleben, Systematic toxicological analysis by high-performance liquid chromatography with diode array detection (HPLC-DAD), 2004Berlin.
- [19] M. Pavlik, K. Libiseller, H. Oberacher, Combined use of ESI-QqTOF-MS and ESI-QqTOF-MS/MS with mass-spectral library search for qualitative analysis of drugs,2006 Innsbruck.
- [20] M. Kolmonen, A. Leinonen, A. Pelander, I. Ojanperä, A general screening method for doping agents in human urine by solid phase extraction and liquid chromatography/time-of-flight mass spectrometry, 2006 Helsinki.

## Literaturverzeichnis

---

- [21] [http://www.gesetze-im-internet.de/btmg\\_1981/](http://www.gesetze-im-internet.de/btmg_1981/)
- [22] Sebastian Broecker, Sieglinde Herre, Fritz Pragst, General unknown screening in hair by liquid chromatography-hybrid quadrupole time-of-flight mass spectrometry (LC-QTOF-MS), 2011.
- [23] S. Broecker, F. Pragst, A. Bakdash, S. Herre, M. Tsokos, Combined use of liquid chromatography-hybrid quadrupole time-of-flight mass spectrometry (LC-QTOF-MS) and high performance liquid chromatography with photodiode array detector (HPLC-DAD) in systematic toxicological analysis, 2011.
- [24] <http://www.chem.agilent.com>.
- [25] A. Bakdash, Identifizierung und Interpretation von Wirkstoffmetaboliten in der systematischen toxikologischen Analyse unter Verwendung der HPLC mit Photodiodenarray-Detektor ( HPLC-DAD) und der Flüssigchromatographie mit Flugzeit-Massenspektrometrie ( LC-TOF-MS), Berlin 2011.
- [26] M. Schulz, A. Schmoldt, Therapeutic and toxic blood concentrations of more than 800 drugs and other xenobiotics, Pharmazie 58 (2003), 447-474.
- [27] [www.gtfch.org](http://www.gtfch.org)
- [28] F. Pragst, M. Herzler, S. Herre, B.-T. Erxleben, M. Rothe, UV-Spectra of Toxic Compounds. Database of Photodiode Array UV Spectra of Illegal and Therapeutic, Drugs, Pesticides, Ecotoxic Substances and Other Poisons, Verlag Dieter Helm, Heppenheim 2001.
- [29] <http://www.retsch.de/de/produkte/zerkleinern/schwingmuehlen/>
- [30] P. Kintz, Value of hair analysis in postmortem toxicology, 2004 Strasbourg.
- [31] H. Miyaguchi, M. Kakuta, Y. Iwata, H. Matsuda, H. Tazawa, H. Kimura, H. Inoue, Development of micropulverised extraction method for rapid toxicological analysis of methamphetamine in hair, 2007 Japan.

## Literaturverzeichnis

---

- [32] H. Sachs, I. Raff, Comparison of quantitative results of drugs in human hair by GC/MS, 1992 Ulm.
- [33] M. Yegles, F. Mersch, R. Wennig, Detection of benzodiazepines and other psychotropic drugs in human hair by GC/MS, 1997 Luxembourg.
- [34] Y. Nakahara, Hair analysis for abused and therapeutic drugs, 1999 Tokyo.
- [35] R. Kronstand, I. Nystrom, J. Strandberg, H. Druid, Screening for drugs of abuse in hair with spray LC-MS-MS, 2004 Linköping
- [36] M.K. Nielsen, S.S. Johansen, P.W. Dalsgaard, K. Linnet, Simultaneous screening and quantification of 52 common pharmaceuticals and drugs of abuse in hair using UPLC-TOF-MS, 2010 Copenhangen.
- [37] S. Vogliardi, D. Favretto, G. Frison, S. Maietti, G. Viel, R. Seraglia, P. Traldi, S. D. Ferrara, Validation of a fast screening method for the detection of cocaine in hair by MALDI-MS, 2010 Padova. B. Madea/ F. Mußhoff; Haaranalytik Technik und Interpretation in Medizin und Recht; Deutscher Ärzte-Verlag 2004.

---

## **Eidesstattliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich an Eides Statt, dass ich die vorliegende Arbeit eigenständig und unter ausschließlicher Benutzung der angegebenen Mittel und Methoden angefertigt habe.

Hamburg, den 06.03.12

## Anhang

### Messdaten zu Kapitel 4.2

Messdaten zu den Aliquoten der Probe L90-10, die in der Schwingmühle extrahiert wurden.

Probe	Extraktionszeit in min	Substanz	Peakfläche	RT	Masse
L90-10-E1.d	10	Benzoylcegonine	39358636	4,615	289,1319
L90-10-E2.d	20	Benzoylcegonine	46611789	4,611	289,1317
L90-10-E3.d	30	Benzoylcegonine	44926345	4,607	289,1318
L90-10-E4.d	60	Benzoylcegonine	38841562	4,615	289,1320
L90-10-E5.d	120	Benzoylcegonine	39807892	4,627	289,1319
L90-10-E6.d	240	Benzoylcegonine	44203792	4,614	289,1320
L90-10-E7.d	360	Benzoylcegonine	37860284	4,618	289,1317
L90-10-E1.d	10	Cinnamoylcocaine	3056247	10,035	329,1636
L90-10-E2.d	20	Cinnamoylcocaine	4652210	10,032	329,1632
L90-10-E3.d	30	Cinnamoylcocaine	4483420	10,044	329,1635
L90-10-E4.d	60	Cinnamoylcocaine	3758856	10,035	329,1633
L90-10-E5.d	120	Cinnamoylcocaine	3881418	10,030	329,1637
L90-10-E6.d	240	Cinnamoylcocaine	4527124	10,034	329,1633
L90-10-E7.d	360	Cinnamoylcocaine	3581009	10,038	329,1635
L90-10-E1.d	10	Cocaine	145664260	8,311	303,1472
L90-10-E2.d	20	Cocaine	178689057	8,308	303,1473
L90-10-E3.d	30	Cocaine	174482969	8,303	303,1476
L90-10-E4.d	60	Cocaine	157575448	8,312	303,1472
L90-10-E5.d	120	Cocaine	159062419	8,306	303,1473
L90-10-E6.d	240	Cocaine	174069275	8,310	303,1473
L90-10-E7.d	360	Cocaine	152588961	8,314	303,1473
L90-10-E1.d	10	Cotinine	195691	3,189	176,0957
L90-10-E2.d	20	Cotinine	238945	3,202	176,0957
L90-10-E3.d	30	Cotinine	232939	3,182	176,0958
L90-10-E4.d	60	Cotinine	199884	3,156	176,0957
L90-10-E5.d	120	Cotinine	190399	3,201	176,0960
L90-10-E6.d	240	Cotinine	257321	3,188	176,0955
L90-10-E7.d	360	Cotinine	177417	3,209	176,0962
L90-10-E1.d	10	Hydroxyzine	1888895	14,328	374,1767
L90-10-E2.d	20	Hydroxyzine	2603861	14,325	374,1772
L90-10-E3.d	30	Hydroxyzine	2493213	14,354	374,1774
L90-10-E4.d	60	Hydroxyzine	2129820	14,345	374,1770
L90-10-E5.d	120	Hydroxyzine	2208044	14,340	374,1771
L90-10-E6.d	240	Hydroxyzine	2500958	14,343	374,1768
L90-10-E7.d	360	Hydroxyzine	2123020	14,331	374,1771
L90-10-E1.d	10	Methadon D9	1534140	10,980	318,2660
L90-10-E2.d	20	Methadon D9	2491510	10,993	318,2659
L90-10-E3.d	30	Methadon D9	2541006	11,005	318,2661
L90-10-E4.d	60	Methadon D9	1669342	10,997	318,2658
L90-10-E5.d	120	Methadon D9	1798246	10,992	318,2660

## Anhang

Probe	Extraktionszeit in min	Substanz	Peakfläche	RT	Masse
L90-10-E6.d	240	Methadon D9	2766158	10,995	318,2664
L90-10-E7.d	360	Methadon D9	2042212	10,983	318,2663
L90-10-E1.d	10	Metoclopramide	500840	5,526	299,1419
L90-10-E2.d	20	Metoclopramide	510311	5,523	299,1409
L90-10-E3.d	30	Metoclopramide	740776	5,519	299,1411
L90-10-E4.d	60	Metoclopramide	759222	5,510	299,1399
L90-10-E5.d	120	Metoclopramide	520475	5,522	299,1406
L90-10-E6.d	240	Metoclopramide	807233	5,525	299,1412
L90-10-E7.d	360	Metoclopramide	571850	5,513	299,1408
L90-10-E1.d	10	Nicotine	867775	4,184	162,1159
L90-10-E2.d	20	Nicotine	1073733	4,180	162,1159
L90-10-E3.d	30	Nicotine	1105862	4,176	162,1157
L90-10-E4.d	60	Nicotine	936721	4,168	162,1157
L90-10-E5.d	120	Nicotine	854901	4,179	162,1158
L90-10-E6.d	240	Nicotine	1106021	4,183	162,1158
L90-10-E7.d	360	Nicotine	826411	4,187	162,1155
L90-10-E1.d	10	Norcocaine	2785638	8,891	289,1320
L90-10-E2.d	20	Norcocaine	3838964	8,888	289,1320
L90-10-E3.d	30	Norcocaine	3585936	8,900	289,1319
L90-10-E4.d	60	Norcocaine	3047289	8,892	289,1320
L90-10-E5.d	120	Norcocaine	3127383	8,887	289,1320
L90-10-E6.d	240	Norcocaine	3713251	8,890	289,1320
L90-10-E7.d	360	Norcocaine	2928388	8,894	289,1319
L90-10-E1.d	10	Pseudococaine	178032	10,516	303,1486
L90-10-E2.d	20	Pseudococaine	237487	10,512	303,1486
L90-10-E3.d	30	Pseudococaine	221479	10,525	303,1474
L90-10-E4.d	60	Pseudococaine	174557	10,516	303,1474
L90-10-E5.d	120	Pseudococaine	183607	10,511	303,1480
L90-10-E6.d	240	Pseudococaine	216189	10,515	303,1480
L90-10-E7.d	360	Pseudococaine	163046	10,519	303,1476
L90-10-E1.d	10	Quetiapine	24749333	13,052	383,1673
L90-10-E2.d	20	Quetiapine	32713832	13,048	383,1669
L90-10-E3.d	30	Quetiapine	29898377	13,061	383,1673
L90-10-E4.d	60	Quetiapine	26672382	13,069	383,1669
L90-10-E5.d	120	Quetiapine	26735347	13,064	383,1672
L90-10-E6.d	240	Quetiapine	32534076	13,067	383,1671
L90-10-E7.d	360	Quetiapine	25781410	13,055	383,1672
L90-10-E1.d	10	Tetramisole	3067731	5,659	204,0723
L90-10-E2.d	20	Tetramisole	3835702	5,672	204,0720
L90-10-E3.d	30	Tetramisole	3361214	5,668	204,0720
L90-10-E4.d	60	Tetramisole	3006332	5,659	204,0722
L90-10-E5.d	120	Tetramisole	2911934	5,671	204,0722
L90-10-E6.d	240	Tetramisole	3825788	5,674	204,0723
L90-10-E7.d	360	Tetramisole	2822022	5,662	204,0720

## Anhang

Messdaten zu den Aliquoten der Probe L90-10, die im Thermo-Shaker extrahiert wurden.

Probe	Extraktionszeit in min	Substanz	Peakfläche	RT	Masse
L90-10-R1.d	10	Benzoylecgonine	9507084	4,608	289,1322
L90-10-R2.d	20	Benzoylecgonine	13846384	4,602	289,1321
L90-10-R3.d	30	Benzoylecgonine	14334662	4,627	289,1320
L90-10-R4.d	60	Benzoylecgonine	20324657	4,613	289,1320
L90-10-R5.d	120	Benzoylecgonine	27038105	4,612	289,1317
L90-10-R6.d	240	Benzoylecgonine	27876588	4,620	289,1319
L90-10-R7.d	360	Benzoylecgonine	45298611	4,618	289,1320
L90-10-R1.d	10	Cinnamoylcocaine	1141264	10,028	329,1629
L90-10-R2.d	20	Cinnamoylcocaine	1995220	10,039	329,1634
L90-10-R3.d	30	Cinnamoylcocaine	2049747	10,030	329,1635
L90-10-R4.d	60	Cinnamoylcocaine	2836954	10,034	329,1636
L90-10-R5.d	120	Cinnamoylcocaine	3537852	10,033	329,1634
L90-10-R6.d	240	Cinnamoylcocaine	3261530	10,040	329,1633
L90-10-R7.d	360	Cinnamoylcocaine	5497609	10,038	329,1631
L90-10-R1.d	10	Cocaine	66799372	8,320	303,1474
L90-10-R2.d	20	Cocaine	101430385	8,315	303,1477
L90-10-R3.d	30	Cocaine	102988074	8,323	303,1476
L90-10-R4.d	60	Cocaine	128406817	8,326	303,1473
L90-10-R5.d	120	Cocaine	148268020	8,309	303,1475
L90-10-R6.d	240	Cocaine	142194933	8,316	303,1473
L90-10-R7.d	360	Cocaine	190427646	8,314	303,1475
L90-10-R1.d	10	Cotinine	96866	3,199	176,0961
L90-10-R2.d	20	Cotinine	154097	3,177	176,0957
L90-10-R3.d	30	Cotinine	161710	3,218	176,0956
L90-10-R4.d	60	Cotinine	201552	3,204	176,0957
L90-10-R5.d	120	Cotinine	245071	3,187	176,0955
L90-10-R6.d	240	Cotinine	193673	3,227	176,0954
L90-10-R7.d	360	Cotinine	344033	3,192	176,0955
L90-10-R1.d	10	Hydroxyzine	732192	14,337	374,1786
L90-10-R2.d	20	Hydroxyzine	1161659	14,332	374,1773
L90-10-R3.d	30	Hydroxyzine	1171033	14,340	374,1773
L90-10-R4.d	60	Hydroxyzine	1583153	14,343	374,1774
L90-10-R5.d	120	Hydroxyzine	1963406	14,342	374,1774
L90-10-R6.d	240	Hydroxyzine	1841934	14,333	374,1770
L90-10-R7.d	360	Hydroxyzine	2903217	14,331	374,1773
L90-10-R1.d	10	Methadon D9	2235517	10,989	318,2664
L90-10-R2.d	20	Methadon D9	2542295	10,984	318,2665
L90-10-R3.d	30	Methadon D9	2490971	10,992	318,2661
L90-10-R4.d	60	Methadon D9	2631208	10,995	318,2661
L90-10-R5.d	120	Methadon D9	2379604	10,994	318,2661
L90-10-R6.d	240	Methadon D9	2037957	10,985	318,2663
L90-10-R7.d	360	Methadon D9	2891138	10,999	318,2664
L90-10-R1.d	10	Metoclopramide	142865	5,519	299,1413
L90-10-R2.d	20	Metoclopramide	229337	5,514	299,1400
L90-10-R3.d	30	Metoclopramide	194561	5,522	299,1388

## Anhang

Probe	Extraktionszeit in min	Substanz	Peakfläche	RT	Masse
L90-10-R4.d	60	Metoclopramide	266882	5,525	299,1412
L90-10-R6.d	240	Metoclopramide	330919	5,532	299,1418
L90-10-R7.d	360	Metoclopramide	542806	5,513	299,1412
L90-10-R1.d	10	Nicotine	283003	4,177	162,1156
L90-10-R2.d	20	Nicotine	492720	4,171	162,1158
L90-10-R3.d	30	Nicotine	488786	4,196	162,1157
L90-10-R4.d	60	Nicotine	665872	4,182	162,1158
L90-10-R5.d	120	Nicotine	874251	4,181	162,1156
L90-10-R6.d	240	Nicotine	786779	4,205	162,1159
L90-10-R7.d	360	Nicotine	1415748	4,170	162,1158
L90-10-R1.d	10	Norcocaine	901105	8,901	289,1317
L90-10-R2.d	20	Norcocaine	1495941	8,895	289,1317
L90-10-R3.d	30	Norcocaine	1500511	8,903	289,1318
L90-10-R4.d	60	Norcocaine	2059442	8,906	289,1316
L90-10-R5.d	120	Norcocaine	2608108	8,889	289,1320
L90-10-R6.d	240	Norcocaine	2447871	8,896	289,1319
L90-10-R7.d	360	Norcocaine	4353289	8,894	289,1320
L90-10-R1.d	10	Pseudococaine	64656	10,525	303,1484
L90-10-R2.d	20	Pseudococaine	104843	10,520	303,1476
L90-10-R3.d	30	Pseudococaine	105708	10,511	303,1488
L90-10-R4.d	60	Pseudococaine	144727	10,514	303,1482
L90-10-R5.d	120	Pseudococaine	176971	10,513	303,1479
L90-10-R6.d	240	Pseudococaine	164389	10,521	303,1485
L90-10-R7.d	360	Pseudococaine	284440	10,519	303,1491
L90-10-R1.d	10	Quetiapine	8448119	13,061	383,1676
L90-10-R2.d	20	Quetiapine	12949806	13,056	383,1674
L90-10-R3.d	30	Quetiapine	13094959	13,047	383,1673
L90-10-R4.d	60	Quetiapine	17169164	13,067	383,1678
L90-10-R5.d	120	Quetiapine	21176787	13,066	383,1673
L90-10-R6.d	240	Quetiapine	20307871	13,057	383,1674
L90-10-R7.d	360	Quetiapine	33291334	13,055	383,1672
L90-10-R1.d	10	Tetramisole	1208820	5,668	204,0720
L90-10-R2.d	20	Tetramisole	1879808	5,663	204,0720
L90-10-R3.d	30	Tetramisole	1939028	5,671	204,0720
L90-10-R4.d	60	Tetramisole	2418189	5,674	204,0721
L90-10-R5.d	120	Tetramisole	3093504	5,673	204,0721
L90-10-R6.d	240	Tetramisole	2756081	5,681	204,0722
L90-10-R7.d	360	Tetramisole	5177387	5,662	204,0719

## Anhang

Messdaten zu den Aliquoten der Probe L195-10, die in der Schwingmühle extrahiert wurden.

Probe	Extraktionszeit in min	Substanz	Peakfläche	RT	Masse
L195-10-E1.d	10	Cotinine	106383	3,271	176,0962
L195-10-E2.d	20	Cotinine	150095	3,301	176,0955
L195-10-E3.d	30	Cotinine	156415	3,260	176,0963
L195-10-E4.d	60	Cotinine	122669	3,290	176,0959
L195-10-E5.d	120	Cotinine	162798	3,294	176,0956
L195-10-E6.d	240	Cotinine	173374	3,251	176,0954
L195-10-E7.d	360	Cotinine	198544	3,279	176,0961
L195-10-E1.d	10	Desmethyldiphenhydramin	6666344	9,141	241,1470
L195-10-E2.d	20	Desmethyldiphenhydramin	9641195	9,133	241,1469
L195-10-E3.d	30	Desmethyldiphenhydramin	9377613	9,135	241,1470
L195-10-E4.d	60	Desmethyldiphenhydramin	7667346	9,143	241,1471
L195-10-E5.d	120	Desmethyldiphenhydramin	9515270	9,146	241,1470
L195-10-E6.d	240	Desmethyldiphenhydramin	9828604	9,143	241,1470
L195-10-E7.d	360	Desmethyldiphenhydramin	10620776	9,140	241,1469
L195-10-E1.d	10	Dexpanthenol	2076758	1,946	205,1316
L195-10-E2.d	20	Dexpanthenol	2807488	1,956	205,1316
L195-10-E3.d	30	Dexpanthenol	2778665	1,724	205,1316
L195-10-E4.d	60	Dexpanthenol	2187921	1,942	205,1315
L195-10-E5.d	120	Dexpanthenol	2678590	1,733	205,1316
L195-10-E6.d	240	Dexpanthenol	2823041	1,723	205,1317
L195-10-E7.d	360	Dexpanthenol	3233248	1,801	205,1316
L195-10-E1.d	10	Dextromethorphan	1009959	9,656	271,1939
L195-10-E2.d	20	Dextromethorphan	1630918	9,655	271,1939
L195-10-E3.d	30	Dextromethorphan	1629682	9,655	271,1938
L195-10-E4.d	60	Dextromethorphan	1245102	9,663	271,1938
L195-10-E5.d	120	Dextromethorphan	1645394	9,649	271,1939
L195-10-E6.d	240	Dextromethorphan	1762445	9,664	271,1918
L195-10-E7.d	360	Dextromethorphan	1898293	9,664	271,1940
L195-10-E1.d	10	Dextrorphan	98639	6,134	257,1750
L195-10-E2.d	20	Dextrorphan	182512	6,137	257,1742
L195-10-E3.d	30	Dextrorphan	163495	6,136	257,1755
L195-10-E4.d	60	Dextrorphan	114383	6,141	257,1766
L195-10-E5.d	120	Dextrorphan	154739	6,135	257,1761
L195-10-E6.d	240	Dextrorphan	158107	6,137	257,1757
L195-10-E7.d	360	Dextrorphan	186742	6,133	257,1755
L195-10-E1.d	10	Diphenhydramine	17466706	10,072	255,1626
L195-10-E2.d	20	Diphenhydramine	24323173	10,077	255,1625
L195-10-E3.d	30	Diphenhydramine	23615239	10,079	255,1626
L195-10-E4.d	60	Diphenhydramine	19260515	10,087	255,1627
L195-10-E5.d	120	Diphenhydramine	23821626	10,074	255,1626
L195-10-E6.d	240	Diphenhydramine	23799723	10,090	255,1628
L195-10-E7.d	360	Diphenhydramine	26273327	10,096	255,1626
L195-10-E1.d	10	Lidocaine	600093	11,209	234,1732

## Anhang

Probe	Extraktionszeit in min	Substanz	Peakfläche	RT	Masse
L195-10-E2.d	20	Lidocaine	861748	11,216	234,1729
L195-10-E3.d	30	Lidocaine	822577	11,208	234,1732
L195-10-E4.d	60	Lidocaine	673407	11,211	234,1733
L195-10-E5.d	120	Lidocaine	792662	11,226	234,1732
L195-10-E6.d	240	Lidocaine	810729	11,224	234,1732
L195-10-E7.d	360	Lidocaine	966309	11,220	234,1734
L195-10-E1.d	10	Methadon D9	435890	11,154	318,2656
L195-10-E2.d	20	Methadon D9	610670	11,160	318,2658
L195-10-E3.d	30	Methadon D9	627751	11,171	318,2657
L195-10-E4.d	60	Methadon D9	527282	11,157	318,2658
L195-10-E5.d	120	Methadon D9	612211	11,172	318,2657
L195-10-E6.d	240	Methadon D9	476151	11,173	318,2655
L195-10-E7.d	360	Methadon D9	737211	11,183	318,2658
L195-10-E1.d	10	Metoclopramide	687387	5,556	299,1407
L195-10-E2.d	20	Metoclopramide	931884	5,558	299,1395
L195-10-E3.d	30	Metoclopramide	922909	5,556	299,1404
L195-10-E4.d	60	Metoclopramide	799685	5,556	299,1404
L195-10-E5.d	120	Metoclopramide	935187	5,554	299,1406
L195-10-E6.d	240	Metoclopramide	1096958	5,551	299,1413
L195-10-E7.d	360	Metoclopramide	1299759	5,561	299,1408
L195-10-E1.d	10	Nicotine	1237477	3,987	162,1156
L195-10-E2.d	20	Nicotine	1805462	3,971	162,1158
L195-10-E3.d	30	Nicotine	1746337	3,960	162,1159
L195-10-E4.d	60	Nicotine	1362945	3,983	162,1159
L195-10-E5.d	120	Nicotine	1708298	3,975	162,1158
L195-10-E6.d	240	Nicotine	1775231	3,989	162,1158
L195-10-E7.d	360	Nicotine	2120396	3,973	162,1159

## Anhang

Messdaten zu den Aliquoten der Probe L195-10, die im Thermo-Shaker extrahiert wurden.

Probe	Extraktionszeit in min	Substanz	Peakfläche	RT	Masse
L195-10-R1.d	10	Cotinine	103947	3,276	176,0962
L195-10-R2.d	20	Cotinine	130997	3,253	176,0959
L195-10-R3.d	30	Cotinine	139983	3,272	176,0960
L195-10-R4.d	60	Cotinine	166943	3,262	176,0964
L195-10-R5.d	120	Cotinine	169708	3,727	176,0961
L195-10-R6.d	240	Cotinine	180638	3,259	176,0955
L195-10-R7.d	360	Cotinine	176402	3,273	176,0957
L195-10-R1.d	10	Desmethyldiphenhydramin	2219519	9,153	241,1472
L195-10-R2.d	20	Desmethyldiphenhydramin	3118422	9,148	241,1471
L195-10-R3.d	30	Desmethyldiphenhydramin	3542818	9,139	241,1470
L195-10-R4.d	60	Desmethyldiphenhydramin	5187195	9,148	241,1472
L195-10-R5.d	120	Desmethyldiphenhydramin	6832224	9,156	241,1468
L195-10-R6.d	240	Desmethyldiphenhydramin	8980420	9,136	241,1470
L195-10-R7.d	360	Desmethyldiphenhydramin	9072601	9,150	241,1469
L195-10-R1.d	10	Dexpanthenol	1334433	1,945	205,1314
L195-10-R2.d	20	Dexpanthenol	1665454	1,937	205,1316
L195-10-R3.d	30	Dexpanthenol	1921641	1,954	205,1316
L195-10-R4.d	60	Dexpanthenol	2389136	1,952	205,1318
L195-10-R5.d	120	Dexpanthenol	2489825	1,719	205,1317
L195-10-R6.d	240	Dexpanthenol	2841500	1,725	205,1317
L195-10-R7.d	360	Dexpanthenol	2646250	1,946	205,1317
L195-10-R1.d	10	Dextromethorphan	217724	9,672	271,1936
L195-10-R2.d	20	Dextromethorphan	295560	9,669	271,1939
L195-10-R3.d	30	Dextromethorphan	356829	9,686	271,1926
L195-10-R4.d	60	Dextromethorphan	553861	9,690	271,1937
L195-10-R5.d	120	Dextromethorphan	721692	9,667	271,1938
L195-10-R6.d	240	Dextromethorphan	1047915	9,667	271,1899
L195-10-R7.d	360	Dextromethorphan	1080419	9,664	271,1939
L195-10-R1.d	10	Diphenhydramine	5859973	10,107	255,1628
L195-10-R2.d	20	Diphenhydramine	8099131	10,100	255,1628
L195-10-R3.d	30	Diphenhydramine	9262585	10,098	255,1628
L195-10-R4.d	60	Diphenhydramine	13911738	10,092	255,1627
L195-10-R5.d	120	Diphenhydramine	17698630	10,086	255,1628
L195-10-R6.d	240	Diphenhydramine	22303602	10,091	255,1626
L195-10-R7.d	360	Diphenhydramine	22127104	10,097	255,1625
L195-10-R1.d	10	Lidocaine	233778	11,229	234,1726
L195-10-R2.d	20	Lidocaine	330549	11,213	234,1730
L195-10-R3.d	30	Lidocaine	383652	11,238	234,1730
L195-10-R4.d	60	Lidocaine	572821	11,224	234,1733
L195-10-R5.d	120	Lidocaine	750528	11,236	234,1730
L195-10-R6.d	240	Lidocaine	926808	11,225	234,1733
L195-10-R7.d	360	Lidocaine	904108	11,233	234,1734

## Anhang

---

<b>Probe</b>	<b>Extraktionszeit in min</b>	<b>Substanz</b>	<b>Peakfläche</b>	<b>RT</b>	<b>Masse</b>
L195-10-R1.d	10	Metoclopramide	184197	5,554	299,1420
L195-10-R2.d	20	Metoclopramide	218261	5,555	299,1437
L195-10-R3.d	30	Metoclopramide	285728	5,548	299,1414
L195-10-R4.d	60	Metoclopramide	401043	5,555	299,1394
L195-10-R5.d	120	Metoclopramide	553974	5,544	299,1410
L195-10-R6.d	240	Metoclopramide	728380	5,552	299,1410
L195-10-R7.d	360	Metoclopramide	686175	5,559	299,1406
L195-10-R1.d	10	Nicotine	735703	3,965	162,1157
L195-10-R2.d	20	Nicotine	994760	3,971	162,1158
L195-10-R3.d	30	Nicotine	1099196	3,983	162,1157
L195-10-R4.d	60	Nicotine	1580680	3,960	162,1158
L195-10-R5.d	120	Nicotine	1851480	3,968	162,1159
L195-10-R6.d	240	Nicotine	2167170	3,981	162,1159
L195-10-R7.d	360	Nicotine	2018799	3,963	162,1159

## Anhang

### Messdaten zu Kapitel 4.3

Messdaten zu den Aliquoten der Probe L12-10, die zweimal für 10 Minuten in der Schwingmühle, einmal für 20 Minuten in der Schwingmühle und zweimal für 18 Stunden im Thermo-Shaker extrahiert wurden.

Probe	Extraktionszeit	Substanz	Peakfläche	RT	Masse
L12-10_S2.d	2x10 min	Amitriptyline	17109094	12,816	277,1841
L12-10_S1.d	1x20 min	Amitriptyline	31142524	12,846	277,1833
L12-10_TH.d	2x18 h	Amitriptyline	17034245	12,760	277,1836
L12-10_S2.d	2x10 min	Clopidogrel	34503	15,087	321,0635
L12-10_S1.d	1x20 min	Clopidogrel	63201	15,117	321,0671
L12-10_TH.d	2x18 h	Clopidogrel	54649	15,048	321,0629
L12-10_S2.d	2x10 min	Cotinine	8051464	3,285	176,0955
L12-10_S1.d	1x20 min	Cotinine	13318351	3,299	176,0938
L12-10_TH.d	2x18 h	Cotinine	16045326	3,296	176,0945
L12-10_S2.d	2x10 min	Desmethyldiphenhydramine	1521835	9,020	241,1462
L12-10_S1.d	1x20 min	Desmethyldiphenhydramine	2579561	9,067	241,1461
L12-10_TH.d	2x18 h	Desmethyldiphenhydramine	2230386	8,965	241,1466
L12-10_S2.d	2x10 min	Diphenhydramine	13191682	9,998	255,1633
L12-10_S1.d	1x20 min	Diphenhydramine	23146292	10,012	255,1626
L12-10_TH.d	2x18 h	Diphenhydramine	18973785	9,943	255,1629
L12-10_S2.d	2x10 min	Metoclopramide	86416356	5,523	299,1412
L12-10_S1.d	1x20 min	Metoclopramide	103173102	5,520	299,1389
L12-10_TH.d	2x18 h	Metoclopramide	88066028	5,467	299,1407
L12-10_S2.d	2x10 min	Pantoprazole	62178	9,087	383,0765
L12-10_S1.d	1x20 min	Pantoprazole	70093	9,117	383,077
L12-10_TH.d	2x18 h	Pantoprazole	101798	8,998	383,0769
L12-10_S2.d	2x10 min	Tramadol	84849508	6,667	263,1887
L12-10_S1.d	1x20 min	Tramadol	136716280	6,680	263,187
L12-10_TH.d	2x18 h	Tramadol	121090445	6,611	263,1885
L12-10_S2.d	2x10 min	Trimethoprim	11583139	5,937	290,1389
L12-10_S1.d	1x20 min	Trimethoprim	11089277	5,951	290,1379
L12-10_TH.d	2x18 h	Trimethoprim	15531001	5,898	290,1382

## Anhang

Messdaten zu den Aliquoten der Probe L78-10, die zweimal für 10 Minuten in der Schwingmühle, einmal für 20 Minuten in der Schwingmühle und zweimal für 18 Stunden im Thermo-Shaker extrahiert wurden.

Probe	Extraktionszeit	Substanz	Peakfläche	RT	Masse
L78-10_S2.d	2x10 min	1,2-Dimethyl-3-phenylaziridine	1425550	2,874	147,1050
L78-10_S1.d	1X20 min	1,2-Dimethyl-3-phenylaziridine	1540816	2,899	147,1035
L78-10_TH.d	2x18 h	1,2-Dimethyl-3-phenylaziridine	1947206	2,847	147,1042
L78-10_S2.d	2x10 min	Acetaminophen	1288653	1,730	151,0640
L78-10_S1.d	1X20 min	Acetaminophen	1053486	1,738	151,0629
L78-10_TH.d	2x18 h	Acetaminophen	2122502	1,720	151,0636
L78-10_S2.d	2x10 min	Carbamazepine	34588502	9,504	236,0951
L78-10_S1.d	1X20 min	Carbamazepine	37100025	9,545	236,0942
L78-10_TH.d	2x18 h	Carbamazepine	47221927	9,477	236,0937
L78-10_S2.d	2x10 min	Lidocaine	15261981	11,195	234,1740
L78-10_S1.d	1X20 min	Lidocaine	21820025	11,186	234,1734
L78-10_TH.d	2x18 h	Lidocaine	22820838	11,201	234,1726
L78-10_S2.d	2x10 min	Methadon D9	2164602	11,012	318,2663
L78-10_S1.d	1X20 min	Methadon D9	3570341	11,087	318,2660
L78-10_TH.d	2x18 h	Methadon D9	2414434	10,969	318,2656
L78-10_S2.d	2x10 min	Metoclopramide	34861984	5,509	299,1402
L78-10_S1.d	1X20 min	Metoclopramide	45196271	5,534	299,1399
L78-10_TH.d	2x18 h	Metoclopramide	44184445	5,499	299,1388
L78-10_S2.d	2x10 min	Metoprolol	51255366	6,437	267,1808
L78-10_S1.d	1X20 min	Metoprolol	65655796	6,462	267,1819
L78-10_TH.d	2x18 h	Metoprolol	68296048	6,427	267,1784
L78-10_S2.d	2x10 min	Noramidopyrine	42669616	6,388	217,1210
L78-10_S1.d	1X20 min	Noramidopyrine	52475441	6,396	217,1200
L78-10_TH.d	2x18 h	Noramidopyrine	64061493	6,361	217,1195
L78-10_S2.d	2x10 min	Pseudoephedrine	7159854	2,874	165,1151
L78-10_S1.d	1X20 min	Pseudoephedrine	7504146	2,899	165,1138
L78-10_TH.d	2x18 h	Pseudoephedrine	9131201	2,847	165,1149
L78-10_S2.d	2x10 min	Tetrazepam	1418358	5,111	288,1029
L78-10_S1.d	1X20 min	Tetrazepam	2257434	5,186	288,1052
L78-10_TH.d	2x18 h	Tetrazepam	2165521	13,654	288,1047

## Anhang

Messdaten zu den Aliquoten der Probe L90-10, die zweimal für 10 Minuten in der Schwingmühle, einmal für 20 Minuten in der Schwingmühle und zweimal für 18 Stunden im Thermo-Shaker extrahiert wurden.

Probe	Extraktionszeit	Substanz	Peakfläche	RT	Masse
L90-10_S1.d	1x20 min	Benzoylecgonine	62158640	4,713	289,1325
L90-10_S2.d	2x10 min	Benzoylecgonine	86772902	4,692	289,1327
L90-10_TH.d	2x18 h	Benzoylecgonine	93888533	4,681	289,1320
L90-10_S1.d	1x20 min	Cinnamoylcocaine	8696465	9,967	329,1645
L90-10_S2.d	2x10 min	Cinnamoylcocaine	8894135	9,963	329,1640
L90-10_TH.d	2x18 h	Cinnamoylcocaine	8879139	9,935	329,1640
L90-10_S1.d	1x20 min	Cocaine	244247758	8,177	303,1476
L90-10_S2.d	2x10 min	Cocaine	232718680	8,223	303,1481
L90-10_TH.d	2x18 h	Cocaine	239844127	8,195	303,1476
L90-10_S1.d	1x20 min	Hydroxyzine	4666512	14,327	374,1777
L90-10_S2.d	2x10 min	Hydroxyzine	4161824	14,306	374,1780
L90-10_TH.d	2x18 h	Hydroxyzine	3343082	14,278	374,1779
L90-10_S1.d	1x20 min	Methadon D9	3807225	11,061	318,2666
L90-10_S2.d	2x10 min	Methadon D9	4386248	11,008	318,2669
L90-10_TH.d	2x18 h	Methadon D9	3639692	10,963	318,2665
L90-10_S1.d	1x20 min	Metoclopramide	792027	5,525	299,1425
L90-10_S2.d	2x10 min	Metoclopramide	795384	5,521	299,1416
L90-10_TH.d	2x18 h	Metoclopramide	1251734	5,510	299,1412
L90-10_S1.d	1x20 min	Nicotine	2760819	3,967	162,1159
L90-10_S2.d	2x10 min	Nicotine	2590645	4,029	162,1172
L90-10_TH.d	2x18 h	Nicotine	4490163	4,034	162,1167
L90-10_S1.d	1x20 min	Norcocaine	7709391	8,807	289,1326
L90-10_S2.d	2x10 min	Norcocaine	8052270	8,820	289,1331
L90-10_TH.d	2x18 h	Norcocaine	9035494	8,792	289,1325
L90-10_S1.d	1x20 min	Pseudococaine	648619	10,531	303,1485
L90-10_S2.d	2x10 min	Pseudococaine	619811	10,510	303,1489
L90-10_TH.d	2x18 h	Pseudococaine	650887	10,482	303,1479
L90-10_S1.d	1x20 min	Quetiapine	56845982	13,133	383,1676
L90-10_S2.d	2x10 min	Quetiapine	49571920	13,096	383,1680
L90-10_TH.d	2x18 h	Quetiapine	45023976	13,052	383,1673
L90-10_S1.d	1x20 min	Tetramisole	6421973	5,508	204,0728
L90-10_S2.d	2x10 min	Tetramisole	6957618	5,554	204,0731
L90-10_TH.d	2x18 h	Tetramisole	8757953	5,526	204,0728

## Anhang

Messdaten zu den Aliquoten der Probe L117-10, die zweimal für 10 Minuten in der Schwingmühle, einmal für 20 Minuten in der Schwingmühle und zweimal für 18 Stunden im Thermo-Shaker extrahiert wurden.

Probe	Extraktionszeit	Substanz	Peakfläche	RT	Masse
L117-10_S2.d	2x10 min	6-monoacetyl-morphine	5056114	6,018	327,1483
L117-10_S1.d	1x20 min	6-monoacetyl-morphine	4308166	5,974	327,1481
L117-10_TH.d	2x18 h	6-monoacetyl-morphine	6005209	5,987	327,1476
L117-10_S2.d	2x10 min	Benzoylecgonine	2405903	4,709	289,1321
L117-10_S1.d	1x20 min	Benzoylecgonine	1290127	4,715	289,1320
L117-10_TH.d	2x18 h	Benzoylecgonine	2897590	4,678	289,1318
L117-10_S2.d	2x10 min	Cocaine	8148496	8,223	303,1482
L117-10_S1.d	1x20 min	Cocaine	7459600	8,195	303,1481
L117-10_TH.d	2x18 h	Cocaine	8216479	8,209	303,1474
L117-10_S2.d	2x10 min	Codeine	414864	5,836	299,1497
L117-10_S1.d	1x20 min	Codeine	249849	6,505	299,1537
L117-10_TH.d	2x18 h	Codeine	305810	5,805	299,1491
L117-10_S2.d	2x10 min	Lidocaine	41126273	11,206	234,1729
L117-10_S1.d	1x20 min	Lidocaine	40500199	11,196	234,1733
L117-10_TH.d	2x18 h	Lidocaine	45141369	11,209	234,1718
L117-10_S2.d	2x10 min	Methadon D9	3828831	11,074	318,2658
L117-10_S1.d	1x20 min	Methadon D9	3608107	11,113	318,2658
L117-10_TH.d	2x18 h	Methadon D9	3203196	11,026	318,2649
L117-10_S2.d	2x10 min	Morphine	1170477	3,615	285,1383
L117-10_S1.d	1x20 min	Morphine	870137	3,554	285,1392
L117-10_TH.d	2x18 h	Morphine	1525252	3,584	285,1365
L117-10_S2.d	2x10 min	Nicotine	26127758	4,062	162,1153
L117-10_S1.d	1x20 min	Nicotine	34895964	3,952	162,1152
L117-10_TH.d	2x18 h	Nicotine	11242182	4,015	162,1161
L117-10_S2.d	2x10 min	Tetramisole	1226326	5,571	204,0727
L117-10_S1.d	1x20 min	Tetramisole	974898	5,510	204,0722
L117-10_TH.d	2x18 h	Tetramisole	1187276	5,523	204,0726

## Anhang

Messdaten zu den Aliquoten der Probe L195-10, die zweimal für 10 Minuten in der Schwingmühle, einmal für 20 Minuten in der Schwingmühle und zweimal für 18 Stunden im Thermo-Shaker extrahiert wurden.

Probe	Extraktionszeit	Substanz	Peakfläche	RT	Masse
L195-10_S2.d	2x10 min	Cotinine	973245	3,281	176,0967
L195-10_S1.d	1x20 min	Cotinine	670473	3,299	176,0959
L195-10_TH.d	2x18 h	Cotinine	1420202	3,293	176,0953
L195-10_S2.d	2x10 min	Desmethyldiphenhydramine	41116062	8,999	241,1471
L195-10_S1.d	1x20 min	Desmethyldiphenhydramine	44965801	9,050	241,1471
L195-10_TH.d	2x18 h	Desmethyldiphenhydramine	41099750	8,978	241,1468
L195-10_S2.d	2x10 min	Dexpanthenol	14756414	1,938	205,1317
L195-10_S1.d	1x20 min	Dexpanthenol	7512725	1,740	205,1311
L195-10_TH.d	2x18 h	Dexpanthenol	14811913	1,950	205,1318
L195-10_S2.d	2x10 min	Dextromethorphan	9823976	9,397	271,1937
L195-10_S1.d	1x20 min	Dextromethorphan	9877977	9,448	271,1941
L195-10_TH.d	2x18 h	Dextromethorphan	8994652	9,343	271,1933
L195-10_S2.d	2x10 min	Diphenhydramine	94436559	9,977	255,1630
L195-10_S1.d	1x20 min	Diphenhydramine	104405414	9,995	255,1626
L195-10_TH.d	2x18 h	Diphenhydramine	95796709	9,956	255,1619
L195-10_S2.d	2x10 min	Lidocaine	4215944	11,204	234,1737
L195-10_S1.d	1x20 min	Lidocaine	4391715	11,189	234,1737
L195-10_TH.d	2x18 h	Lidocaine	4915552	11,199	234,1735
L195-10_S2.d	2x10 min	Methadon D9	4036997	11,005	318,2664
L195-10_S1.d	1x20 min	Methadon D9	3785224	11,056	318,2664
L195-10_TH.d	2x18 h	Methadon D9	4221520	10,967	318,2662
L195-10_S2.d	2x10 min	Metoclopramide	5746466	5,518	299,1409
L195-10_S1.d	1x20 min	Metoclopramide	4797258	5,536	299,1408
L195-10_TH.d	2x18 h	Metoclopramide	5545851	5,497	299,1409
L195-10_S2.d	2x10 min	Nicotine	8432276	4,043	162,1157
L195-10_S1.d	1x20 min	Nicotine	9043702	3,962	162,1158
L195-10_TH.d	2x18 h	Nicotine	10690215	4,039	162,1151
L195-10_S2.d	2x10 min	Prilocaine	641287	8,336	220,1571
L195-10_S1.d	1x20 min	Prilocaine	695283	8,304	220,1568
L195-10_TH.d	2x18 h	Prilocaine	736751	8,332	220,1564
L195-10_S2.d	2x10 min	Tramadol	435022	6,679	263,1881
L195-10_S1.d	1x20 min	Tramadol	427749	6,680	263,1881
L195-10_TH.d	2x18 h	Tramadol	486397	6,658	263,1876

## Anhang

### Messdaten zu Kapitel 4.4

Messdaten zu den Proben L12-10, L78-10, L90-10, L117-10 und L195-10, die viermal hintereinander für 10 Minuten in der Schwingmühle extrahiert wurden.

Probe	Substanz	RT	Masse
L12-Y1.d	Amitriptyline	13,312	277,1836
L12-Y2.d	Amitriptyline	13,366	277,1835
L12-Y3.d	Amitriptyline	13,228	277,1849
L12-Y4.d	Amitriptyline	13,232	277,1837
L12-Y1.d	Cotinine	3,333	176,0946
L12-Y2.d	Cotinine	3,388	176,095
L12-Y1.d	Desmethyldiphenhydramine	3,963	241,1479
L12-Y2.d	Desmethyldiphenhydramine	9,338	241,1468
L12-Y1.d	Diphenhydramine	10,411	255,1629
L12-Y2.d	Diphenhydramine	10,466	255,1627
L12-Y3.d	Diphenhydramine	10,493	255,1634
L12-Y1.d	Ezetimibe	8,903	409,1485
L12-Y1.d	Flupentixol	16,014	434,1634
L12-Y2.d	Flupentixol	16,052	434,1601
L12-Y3.d	Flupentixol	16,062	434,1641
L12-Y4.d	Flupentixol	16,099	434,1681
L12-Y1.d	Metoclopramide	5,753	299,14
L12-Y2.d	Metoclopramide	5,858	299,1407
L12-Y3.d	Metoclopramide	5,868	299,1406
L12-Y4.d	Metoclopramide	5,856	299,1407
L12-Y1.d	Morphine	3,814	285,134
L12-Y2.d	Morphine	4,034	285,1357
L12-Y3.d	Morphine	4,028	285,1361
L12-Y4.d	Morphine	4,016	285,1345
L12-Y1.d	Noramidopyrine	6,483	217,1213
L12-Y2.d	Noramidopyrine	6,488	217,1219
L12-Y3.d	Noramidopyrine	6,498	217,1218
L12-Y4.d	Noramidopyrine	6,485	217,122
L12-Y1.d	Pantoprazole	9,201	383,0772
L12-Y2.d	Pantoprazole	9,189	383,0783
L12-Y1.d	Pregabalin	2,09	159,1249
L12-Y2.d	Pregabalin	2,095	159,1246
L12-Y1.d	Quetiapine	13,246	383,1677
L12-Y2.d	Quetiapine	13,284	383,1683

## Anhang

Probe	Substanz	RT	Masse
L12-Y3.d	Quetiapine	13,278	383,1703
L12-Y4.d	Quetiapine	13,248	383,1692
L12-Y1.d	Simvastatin	16,229	418,2706
L12-Y3.d	Simvastatin	17,703	418,2715
L12-Y4.d	Simvastatin	17,707	418,272
L12-Y1.d	Theobromine	1,825	180,0655
L12-Y1.d	Tramadol	6,963	263,188
L12-Y2.d	Tramadol	7,051	263,1891
L12-Y3.d	Tramadol	7,062	263,1887
L12-Y4.d	Tramadol	6,983	263,1884
L12-Y1.d	Trimethoprim	6,101	290,138
L12-Y2.d	Trimethoprim	6,156	290,1402
L12-Y3.d	Trimethoprim	6,15	290,1387
L78-Y1.d	Carbamazepine	9,632	29650231
L78-Y2.d	Carbamazepine	9,646	1646939
L78-Y3.d	Carbamazepine	9,649	104215
L78-Y1.d	Carbamazepine 10,11-epoxide	7,776	1491585
L78-Y1.d	Ciprofloxacin	13,992	195314
L78-Y2.d	Ciprofloxacin	14,022	289174
L78-Y3.d	Ciprofloxacin	13,975	333724
L78-Y4.d	Ciprofloxacin	13,996	333679
L78-Y1.d	Iminostilbene	9,616	644216
L78-Y1.d	Lidocaine	11,422	15473165
L78-Y2.d	Lidocaine	11,453	544453
L78-Y1.d	Metoclopramide	5,82	35708529
L78-Y2.d	Metoclopramide	5,85	1319679
L78-Y3.d	Metoclopramide	5,837	152185
L78-Y4.d	Metoclopramide	5,824	74743
L78-Y2.d	Metoprolol	6,745	1737155
L78-Y3.d	Metoprolol	6,715	100820
L78-Y2.d	Nicotinamide	1,176	1207032
L78-Y3.d	Nicotinamide	1,179	466648
L78-Y4.d	Nicotinamide	1,166	446050
L78-Y1.d	Noramidopyrine	6,483	54840662
L78-Y2.d	Noramidopyrine	6,48	12010980
L78-Y3.d	Noramidopyrine	6,483	4269986
L78-Y4.d	Noramidopyrine	6,487	4689792
L78-Y2.d	Pseudoephedrine	3,214	274589
L78-Y2.d	Tramadol	7,06	249166
L78-Y3.d	Tramadol	7,013	14858

## Anhang

<b>Probe</b>	<b>Substanz</b>	<b>RT</b>	<b>Masse</b>
L90-Y1.d	Benzoylecgonine	4,788	59700818
L90-Y2.d	Benzoylecgonine	4,783	3914658
L90-Y3.d	Benzoylecgonine	4,804	211229
L90-Y1.d	Cinnamoylcocaine	10,308	5169558
L90-Y2.d	Cinnamoylcocaine	10,319	336837
L90-Y1.d	Cocaine	8,601	239022562
L90-Y2.d	Cocaine	8,612	21787952
L90-Y3.d	Cocaine	8,599	1732428
L90-Y4.d	Cocaine	8,608	563759
L90-Y1.d	Cotinine	3,363	334208
L90-Y1.d	Hydroxyzine	14,535	2811315
L90-Y1.d	Metoclopramide	5,833	609451
L90-Y1.d	Metroclopramide	5,833	609451
L90-Y1.d	Nicotine	4,49	1366933
L90-Y2.d	Nicotine	4,501	81162
L90-Y1.d	Norcocaine	9,197	4709325
L90-Y2.d	Norcocaine	9,209	355737
L90-Y3.d	Norcocaine	9,213	72944
L90-Y4.d	Norcocaine	9,122	49809
L90-Y1.d	Pseudococaine	10,722	377625
L90-Y2.d	Pseudococaine	10,75	19887
L90-Y1.d	Quetiapine	13,275	37624486
L90-Y2.d	Quetiapine	13,27	2597521
L90-Y3.d	Quetiapine	13,257	296390
L90-Y4.d	Quetiapine	13,233	155467
L90-Y1.d	Sulfadiazine	1,241	497962
L90-Y1.d	Tetramisole	6,031	3653865
L90-Y2.d	Tetramisole	6,043	245079
L90-Y3.d	Tetramisole	6,08	24832
L117-Y1.d	6-monoacetyl-morphine	6,386	2269869
L117-Y2.d	6-monoacetyl-morphine	6,414	205985
L117-Y3.d	6-monoacetyl-morphine	6,354	43755
L117-Y4.d	6-monoacetyl-morphine	0,751	20087
L117-Y1.d	Benzododecinium	15,37	6857875
L117-Y1.d	Benzoylecgonine	4,778	1133888
L117-Y3.d	Benzoylecgonine	4,829	15069
L117-Y1.d	Cocaine	8,591	4536369
L117-Y2.d	Cocaine	8,586	291415
L117-Y1.d	Ibuprofen	7,215	508657
L117-Y1.d	Lidocaine	11,442	25884306

## Anhang

<b>Probe</b>	<b>Substanz</b>	<b>RT</b>	<b>Masse</b>
L117-Y2.d	Lidocaine	11,453	1270257
L117-Y3.d	Lidocaine	11,426	174473
L117-Y4.d	Lidocaine	11,36	49984
L117-Y1.d	Morphine	4,066	932238
L117-Y2.d	Morphine	4,077	101951
L117-Y1.d	Nicotine	4,463	19746389
L117-Y2.d	Nicotine	4,492	1127218
L117-Y3.d	Nicotine	4,531	152952
L117-Y4.d	Nicotine	4,497	44663
L117-Y1.d	Papaverine	10,762	539037
L117-Y2.d	Papaverine	10,79	60040
L117-Y3.d	Papaverine	10,763	11597
L117-Y1.d	Tetramisole	6,038	658884
L117-Y2.d	Tetramisole	6,017	47150
L195-Y1.d	Cotinine	3,354	473547
L195-Y1.d	Desmethyldiphenhydramine	9,421	29148730
L195-Y2.d	Desmethyldiphenhydramine	9,466	1643402
L195-Y3.d	Desmethyldiphenhydramine	9,36	147873
L195-Y4.d	Desmethyldiphenhydramine	9,341	71479
L195-Y1.d	Dexpanthenol	1,995	8262539
L195-Y2.d	Dexpanthenol	1,991	316347
L195-Y3.d	Dexpanthenol	1,984	54417
L195-Y1.d	Dextromethorphan	10,1	3716263
L195-Y1.d	Diphenhydramine	10,432	81551516
L195-Y2.d	Diphenhydramine	10,494	3757376
L195-Y3.d	Diphenhydramine	10,371	239430
L195-Y1.d	Lidocaine	11,426	2348519
L195-Y1.d	Metoclopramide	5,84	3474569
L195-Y2.d	Metoclopramide	5,869	320824
L195-Y1.d	Nicotine	4,481	4665202
L195-Y2.d	Nicotine	4,493	169426
L195-Y3.d	Nicotine	4,504	14417
L195-Y1.d	Noramidopyrine	6,504	384570
L195-Y2.d	Noramidopyrine	6,499	137132
L195-Y3.d	Noramidopyrine	6,526	49309
L195-Y4.d	Noramidopyrine	6,49	52001
L195-Y1.d	Tramadol	7,034	239951

## Anhang

### Messdaten zu Kapitel 4.5

Messdaten zu den Aliquoten der Probe L427-11, die mit der optimierten Probenvorbereitungsmethode und der in der Routine verwendeten Methode extrahiert wurden.

Probe	Substanz	Peakfläche	RT	Masse
L427-11_S.d	Acetaminophen	1624855	1,737	151,0631
L427-11_S.d	Benzoyllecgonine	2257739	4,770	289,1319
L427-11_S.d	Benzoyllecgonine	2257739	4,770	289,1319
L427-11_S.d	Caffeine	4139161	3,826	194,0816
L427-11_S.d	Clobazam	1071421	10,456	300,0668
L427-11_S.d	Diazepam	965931	12,196	284,0701
L427-11_S.d	Diphenhydramine	2681794	10,439	255,1629
L427-11_S.d	Doxepin	14049272	11,301	279,1630
L427-11_S.d	Lidocaine	747963	11,417	234,1708
L427-11_S.d	Mepivacaine	422409	8,401	246,1717
L427-11_S.d	Metoclopramide	54736937	5,666	299,1399
L427-11_S.d	Metoprolol	81763954	6,660	267,1830
L427-11_S.d	N-Desmethyldoxepin	6152002	9,992	265,1471
L427-11_S.d	Nicotine	6655243	4,041	162,1155
L427-11_S.d	Nor-Clobazam	1406481	9,826	286,0511
L427-11_S.d	Nor-dazepam	1427802	11,749	270,0555
L427-11_S.d	Nor-Tilidine	3179500	8,583	259,1586
L427-11_S.d	Pregabalin	605519	2,118	159,1256
L427-11_S.d	Quetiapine	5208845	13,191	383,1670
L427-11_S.d	Z-10-Hydroxyamitriptyline	4991130	10,008	293,1777
L427-11_S.d	Zolpidem	1255430	10,870	307,1702
L427-11_S.d	6-Monoacetylmorphin (MAM)-D3	1678478	5,864	330,1657
L427-11_S.d	Amphetamin-D5	625091	3,991	140,1351
L427-11_S.d	Benzoyllecgonin-D3	1984393	4,770	292,1458
L427-11_S.d	Cocaethylen-D3	3983009	9,246	320,1793
L427-11_S.d	Cocain-D3	3921346	8,185	306,1657
L427-11_S.d	Codein-D3	1806579	5,997	302,1678
L427-11_S.d	Diazepam-D5	1244946	12,147	289,1010
L427-11_S.d	Dihydrocodein-D6	1960202	4,688	307,2051
L427-11_S.d	EDDP-D3	1843203	9,130	280,1976
L427-11_S.d	MDA-D5	1022288	4,091	184,1238
L427-11_S.d	MDEA-D6	2548946	4,986	213,1633

## Anhang

Probe	Substanz	Peakfläche	RT	Masse
L427-11_S.d	MDMA-D5	2587695	4,389	198,1411
L427-11_S.d	Morphin-D3	1841156	3,362	288,1552
L427-11_S.d	Nordiazepam-D5	343732	11,699	275,0870
L427-11_S.d	Oxazepam-D5	54755	10,588	291,0834
L427-11_TH.d	Acetaminophen	1934836	2,021	151,0636
L427-11_TH.d	Caffeine	4640649	4,093	194,0815
L427-11_TH.d	Clobazam	925095	10,525	300,0668
L427-11_TH.d	Diazepam	815570	12,265	284,0706
L427-11_TH.d	Diphenhydramine	2197715	10,525	255,1627
L427-11_TH.d	Doxepin	9013560	11,387	279,1632
L427-11_TH.d	Lidocaine	653159	11,453	234,1702
L427-11_TH.d	Mepivacaine	351167	8,453	246,1717
L427-11_TH.d	Metoclopramide	26559416	5,817	299,1402
L427-11_TH.d	Metoprolol	72177255	6,795	267,1832
L427-11_TH.d	N-Desmethyldoxepin	3868999	10,110	265,1469
L427-11_TH.d	Nicotine	5325309	4,143	162,1154
L427-11_TH.d	Nor-Clobazam	1215417	9,928	286,0509
L427-11_TH.d	Nor-dazepam	1083213	11,818	270,0561
L427-11_TH.d	Nor-Tilidine	2640587	8,668	259,1591
L427-11_TH.d	Pregabalin	541005	2,287	159,1255
L427-11_TH.d	Quetiapine	3698926	13,260	383,1670
L427-11_TH.d	Z-10-Hydroxyamitriptyline	3515562	10,127	293,1771
L427-11_TH.d	Zolpidem	896038	10,956	307,172
L427-11_TH.d	6-Monoacetylmorphin (MAM)-D3	1505646	5,983	330,1659
L427-11_TH.d	Benzoylcegonin-D3	1789820	4,939	292,1482
L427-11_TH.d	Cocaethylen-D3	3383879	9,331	320,1782
L427-11_TH.d	Cocain-D3	3350985	8,287	306,1655
L427-11_TH.d	Codein-D3	1645579	6,099	302,1703
L427-11_TH.d	Diazepam-D5	1018239	12,215	289,1017
L427-11_TH.d	Dihydrocodein-D6	1677047	4,790	307,2050
L427-11_TH.d	EDDP-D3	1399559	9,248	280,1982
L427-11_TH.d	Morphin-D3	1599408	3,563	288,1549
L427-11_TH.d	Nordiazepam-D5	245371	11,768	275,0874
L427-11_TH.d	Oxazepam-D5	42371	10,674	291,0838

## Anhang

Messdaten zu den Aliquoten der Probe L485-11, die mit der optimierten Probenvorbereitungsmethode und der in der Routine verwendeten Methode extrahiert wurden.

Probe	Substanz	Peakfläche	RT	Masse
L485-11_S.d	6-Monoacetylmorphin (MAM)-D3	1565256	5,885	330,1661
L485-11_S.d	Acetaminophen (paracetamol)	9935178	1,724	151,0633
L485-11_S.d	Amitriptyline	358012	13,228	277,1795
L485-11_S.d	Amphetamin-D5	977970	3,978	140,1357
L485-11_S.d	Benzoyllecgonin-D3	1863201	4,757	292,1461
L485-11_S.d	Cafedrine	925148	7,708	357,1806
L485-11_S.d	Clarithromycin	1665674	13,675	747,4748
L485-11_S.d	Cocaethylen-D3	3468360	9,233	320,1791
L485-11_S.d	Cocain-D3	3530943	8,172	306,1638
L485-11_S.d	Codein-D3	1814455	6,017	302,1709
L485-11_S.d	Dextromethorphan (Methorphan)	3131803	10,062	271,1931
L485-11_S.d	Diazepam-D5	1248347	12,167	289,1009
L485-11_S.d	Dihydrocodein-D6	1940418	4,691	307,2051
L485-11_S.d	Dihydrocodeine	1082009	4,907	301,1667
L485-11_S.d	EDDP-D3	1894242	9,100	280,1999
L485-11_S.d	Laudanosine	3474085	8,868	357,1943
L485-11_S.d	Lidocaine	22370769	11,404	234,1731
L485-11_S.d	Lorazepam-D4	49582	10,675	324,0363
L485-11_S.d	MDA-D5	1127032	4,094	184,1238
L485-11_S.d	MDEA-D6	2461979	4,990	213,1631
L485-11_S.d	MDMA-D5	2388331	4,376	198,1406
L485-11_S.d	Mepivacaine	1351713	8,404	246,1728
L485-11_S.d	Metoclopramide	2652301	5,702	299,1411
L485-11_S.d	Metronidazole	1160260	2,056	171,0647
L485-11_S.d	Midazolam	1725892	12,283	325,0777
L485-11_S.d	Morphin-D3	1762685	3,3820	288,1550
L485-11_S.d	Nordiazepam-D5	372792	11,703	275,0878
L485-11_S.d	Oxazepam-D5	49650	10,559	291,0826

## Anhang

Probe	Substanz	Peakfläche	RT	Masse
L485-11_TH	6-Monoacetylmorphin (MAM)-D3	1636298	5,905	330,1659
L485-11_TH	Acetaminophen	11565311	1,695	151,0637
L485-11_TH	Amitriptyline	553194	13,364	277,1838
L485-11_TH	Amphetamin-D5	1011853	3,933	140,1359
L485-11_TH	Benzoyllecgonin-D3	1901478	4,762	292,1490
L485-11_TH	Cafedrine	741825	7,729	357,1806
L485-11_TH	Clarithromycin	1014070	13,679	747,4751
L485-11_TH	Cocaethylen-D3	3544634	9,270	320,1794
L485-11_TH	Cocain-D3	3551757	8,193	306,1624
L485-11_TH	Codein-D3	1805784	6,021	302,1710
L485-11_TH	Dextromethorphan	2715977	10,116	271,1933
L485-11_TH	Diazepam-D5	1292232	12,138	289,1010
L485-11_TH	Dihydrocodein-D6	1877734	4,679	307,2052
L485-11_TH	Dihydrocodeine	695879	4,894	301,1664
L485-11_TH	EDDP-D3	2145642	9,138	280,2001
L485-11_TH	Laudanosine	2642410	8,906	357,1944
L485-11_TH	Lidocaine	17712197	11,425	234,1732
L485-11_TH	Lorazepam-D4	48168	10,712	324,0364
L485-11_TH	MDA-D5	1185086	4,066	184,1246
L485-11_TH	MDEA-D6	2353290	4,994	213,1633
L485-11_TH	MDMA-D5	2340641	4,364	198,1411
L485-11_TH	Mepivacaine	1063318	8,408	246,1724
L485-11_TH	Metoclopramide	1987535	5,723	299,1411
L485-11_TH	Metronidazole	1704561	2,043	171,0644
L485-11_TH	Midazolam	1607995	12,254	325,0775
L485-11_TH	Morphin-D3	1748572	3,336	288,1551
L485-11_TH	Nordiazepam-D5	493792	11,690	275,0877
L485-11_TH	Oxazepam-D5	54439	10,613	291,0823

## Anhang

Messdaten zu den Aliquoten der Probe L499-11, die mit der optimierten Probenvorbereitungsmethode und der in der Routine verwendeten Methode extrahiert wurden.

Probe	Substanz	Peakfläche	RT	Masse
L499-11_S.d	6-Monoacetylmorphin (MAM)-D3	1735103	5,869	330,1657
L499-11_S.d	6-monoacetyl-morphine	7397119	6,051	327,1473
L499-11_S.d	Acetaminophen (paracetamol)	5190040	1,775	151,0634
L499-11_S.d	Acetylcodeine	722775	9,201	341,1629
L499-11_S.d	Amphetamin-D5	1136003	4,013	140,1356
L499-11_S.d	Anhydroecgonine methylester	2213479	2,836	181,1102
L499-11_S.d	Benzoylecgonin-D3	1927098	4,775	292,1483
L499-11_S.d	Benzoylecgonine	38316045	4,775	289,1312
L499-11_S.d	Caffeine	4073271	3,847	194,0828
L499-11_S.d	Cinnamoylcocaine	934029	9,333	329,1629
L499-11_S.d	Cinnamoylcocaine	1918713	10,179	329,1624
L499-11_S.d	Cocaethylen-D3	3684944	9,251	320,1808
L499-11_S.d	Cocain-D3	3288459	8,173	306,1655
L499-11_S.d	Cocaine	169047923	8,339	303,1469
L499-11_S.d	Codein-D3	1996703	6,002	302,1709
L499-11_S.d	Diazepam-D5	1456822	12,184	289,1008
L499-11_S.d	Dihydrocodein-D6	1787681	4,709	307,2053
L499-11_S.d	EDDP-D3	2421816	9,118	280,2009
L499-11_S.d	Levamisole	65854455	5,654	204,0718
L499-11_S.d	Lidocaine	124418713	11,422	234,1732
L499-11_S.d	Lorazepam-D4	54881	10,676	324,0364
L499-11_S.d	MDA-D5	1248582	4,129	184,1247
L499-11_S.d	MDEA-D6	2879987	4,991	213,1634
L499-11_S.d	MDMA-D5	2696510	4,410	198,1410
L499-11_S.d	m-Hydroxybenzoylecgonine	302308	3,267	305,1270
L499-11_S.d	Morphin-D3	2014412	3,416	288,1554
L499-11_S.d	Morphine	10791944	3,615	285,1367
L499-11_S.d	Nicotine	2784135	4,095	162,1154
L499-11_S.d	Norcocaine	5147037	9,035	289,1317
L499-11_S.d	Nordiazepam-D5	579851	11,720	275,0874
L499-11_S.d	Nornicotine	456494	1,477	148,0995
L499-11_S.d	Noscapine	10850470	12,731	413,1480
L499-11_S.d	Oxazepam-D5	64226	10,593	291,0838
L499-11_S.d	Papaverine	7803465	10,709	339,1474

## Anhang

<b>Probe</b>	<b>Substanz</b>	<b>Peakfläche</b>	<b>RT</b>	<b>Masse</b>
L499-11_TH	6-Monoacetylmorphin (MAM)-D3	1364415	5,864	330,1658
L499-11_TH	6-monoacetyl-morphine	6373261	6,046	327,1474
L499-11_TH	Acetaminophen (paracetamol)	5539401	1,720	151,0635
L499-11_TH	Acetylcodeine	577727	9,196	341,1637
L499-11_TH	Amphetamin-D5	847549	3,974	140,1358
L499-11_TH	Anhydroecgonine methylester	1616109	2,798	181,1102
L499-11_TH	Benzoyllecgonin-D3	1529181	4,737	292,1464
L499-11_TH	Benzoyllecgonine	27434358	4,753	289,1314
L499-11_TH	Caffeine	3385321	3,809	194,0837
L499-11_TH	Cinnamoylcocaine	884838	9,328	329,1630
L499-11_TH	Cinnamoylcocaine	1740161	10,157	329,1629
L499-11_TH	Cocaethylen-D3	2460247	9,246	320,1804
L499-11_TH	Cocain-D3	2742025	8,185	306,1652
L499-11_TH	Cocaine	157596945	8,350	303,1469
L499-11_TH	Codein-D3	1506089	5,997	302,1709
L499-11_TH	Diazepam-D5	1087775	12,146	289,1008
L499-11_TH	Dihydrocodein-D6	1409012	4,671	307,2053
L499-11_TH	EDDP-D3	1684134	9,113	280,2005
L499-11_TH	Levamisole	57332613	5,632	204,0717
L499-11_TH	Lidocaine	110787822	11,417	234,1734
L499-11_TH	Lorazepam-D4	43603	10,688	324,0366
L499-11_TH	MDA-D5	962888	4,107	184,1246
L499-11_TH	MDEA-D6	2103231	4,969	213,1632
L499-11_TH	MDMA-D5	2035144	4,372	198,1409
L499-11_TH	m-Hydroxybenzoyllecgonine	218766	3,229	305,1270
L499-11_TH	Morphin-D3	1498503	3,378	288,1552
L499-11_TH	Morphine	8752668	3,560	285,1369
L499-11_TH	Nicotine	2332482	4,041	162,1154
L499-11_TH	Norcocaine	4233427	9,030	289,1317
L499-11_TH	Nordiazepam-D5	491263	11,699	275,0876
L499-11_TH	Nornicotine	437004	1,422	148,0994
L499-11_TH	Noscapine	10510600	12,677	413,1479
L499-11_TH	Oxazepam-D5	52417	10,588	291,0834
L499-11_TH	Papaverine	6324800	10,704	339,1472

## Anhang

Messdaten zu den Aliquoten der Probe L517-11, die mit der optimierten Probenvorbereitungsmethode und der in der Routine verwendeten Methode extrahiert wurden.

Probe	Substanz	Peakfläche	RT	Masse
L517-11_S.d	Amphetamin-D5	767790	4,014	140,1358
L517-11_S.d	Anhydroecgonine methylester	892969	2,804	181,1098
L517-11_S.d	Benzoylecgonin-D3	1834027	4,760	292,1496
L517-11_S.d	Benzoylecgonine	10813642	4,777	289,1313
L517-11_S.d	Cocaethylen-D3	2394838	9,252	320,1814
L517-11_S.d	Cocaethylene	370114	9,451	317,1641
L517-11_S.d	Cocain-D3	1968762	8,192	306,1655
L517-11_S.d	Cocaine	22730569	8,357	303,1470
L517-11_S.d	Diazepam-D5	1180395	12,170	289,1018
L517-11_S.d	Dihydrocodein-D6	1459022	4,694	307,2049
L517-11_S.d	EDDP-D3	1771778	9,103	280,2016
L517-11_S.d	Lidocaine	226345	11,424	234,1718
L517-11_S.d	Lorazepam-D4	48521	10,694	324,0369
L517-11_S.d	MDA-D5	851559	4,114	184,1248
L517-11_S.d	MDEA-D6	1998562	5,009	213,1634
L517-11_S.d	MDMA-D5	1925623	4,396	198,1412
L517-11_S.d	m-Hydroxybenzoylecgonine	222267	3,219	305,1250
L517-11_S.d	Morphin-D3	1470514	3,385	288,1551
L517-11_S.d	Nicotine	278721	4,097	162,1153
L517-11_S.d	Nordiazepam-D5	402963	11,722	275,0878
L517-11_S.d	Oxazepam-D5	52180	10,595	291,0860
L517-11_TH.d	Amphetamin-D5	1028239	4,007	140,1357
L517-11_TH.d	Anhydroecgonine methylester	1312812	2,830	181,1089
L517-11_TH.d	Benzoylecgonin-D3	2787313	4,753	292,1494
L517-11_TH.d	Benzoylecgonine	16776307	4,769	289,1313
L517-11_TH.d	Cocaethylen-D3	2890778	9,245	320,1801
L517-11_TH.d	Cocaethylene	484920	9,427	317,1654
L517-11_TH.d	Cocain-D3	1850805	8,184	306,1649
L517-11_TH.d	Cocaine	21612506	8,366	303,1470
L517-11_TH.d	Diazepam-D5	1581866	12,145	289,1011
L517-11_TH.d	Dihydrocodein-D6	1966681	4,686	307,2052
L517-11_TH.d	EDDP-D3	2301861	9,112	280,2010
L517-11_TH.d	Lidocaine	313032	11,416	234,1720
L517-11_TH.d	Lorazepam-D4	60807	10,670	324,0371
L517-11_TH.d	MDA-D5	1178021	4,106	184,1239
L517-11_TH.d	MDEA-D6	2711736	5,001	213,1633

## Anhang

---

<b>Probe</b>	<b>Substanz</b>	<b>Peakfläche</b>	<b>RT</b>	<b>Masse</b>
L517-11_TH.d	MDMA-D5	2624552	4,388	198,1413
L517-11_TH.d	m-Hydroxybenzoylecgonine	260712	3,261	305,1251
L517-11_TH.d	Morphin-D3	2339842	3,377	288,1550
L517-11_TH.d	Nicotine	436875	4,090	162,1153
L517-11_TH.d	Nordiazepam-D5	540649	11,698	275,0879
L517-11_TH.d	Oxazepam-D5	72802	10,571	291,0867