

# Zu Möglichkeiten und Grenzen chemisch - toxikologischer Untersuchungen an nicht konventionellen Asservaten

**Lucia Pötsch und Gisela Skopp**

## **Einleitung**

Forensische Fragestellungen zur Untersuchung anderer Asservate als Blut und Urin haben schon immer bestanden, doch noch nie waren die Chancen und Möglichkeiten, Substanzen in alternativen Materialien nachweisen zu können, so groß wie heute. Gefordert wird vom Gutachter in der Regel ein Substanznachweis (qualitativ / quantitativ), eine Unterscheidung zwischen aktivem Konsum und Kontamination, eine zeitliche Zuordnung des Konsums sowie eine Abschätzung zur Aufnahmemenge.

Während an Samenflüssigkeit, Vaginalsekret, Mekonium, Vernix caseosa oder Nägeln [38,39,41,50] bisher nur in Ausnahmefällen toxikologische Untersuchungen vorgenommen wurden, hat sich seit Ende der 80er Jahre der Nachweis eines zurückliegenden Medikamenten - oder Drogenkonsums an Haaren etabliert und wird zunehmend auf Antrag der Verkehrsbehörden oder der Justiz in der forensischen Begutachtung eingesetzt. Man geht davon aus, daß Haare quasi wie ein „Fahrtschreiber“ fungieren und ein großes, mehrere Monate umfassendes Zeitfenster des Konsums repräsentieren. Obwohl in den letzten beiden Jahren eine Flut von Publikationen auf dem Gebiet der Haaranalytik zu verzeichnen war, dürften gutachterliche Bewertungen, die über den qualitativen Nachweis hinausgehen, oft nicht unproblematisch sein, da viele Grundlagenfragen weiterhin noch nicht ausreichend geklärt sind. Es mehren sich Berichte, die darauf hindeuten, daß individuelle Eigenschaften der Haarprobe (Haarwachstum, morphologische Haarparameter, Grad der Haaralterung, kosmetische Vorgeschichte etc.), die Applikationsform und Frequenz der Drogenzufuhr, die pharmakokinetischen Eigenschaften der Substanz sowie die Probenvorbereitung und das Extraktionsverfahren ein Haaranalysenergebnis entscheidend bestimmen können und eine Differenzierung zwischen aktivem Konsum und passiver Aufnahme für manche Substanzen und / oder bei niedrigen Wirkstoffgehalten einer Haarprobe sehr schwierig sein könnte. Einen Überblick über den gegenwärtigen Kenntnis - und Diskussionsstand der Haaranalytik vermittelt eine Zusammenstellung über Kongreßbeiträge [8,32].

Für Hautabsonderungen und Speichel als Untersuchungsmaterial ist ein zunehmendes Interesse zu beobachten, da für beide schon lange eine Wirkstoffausscheidung bekannt ist und jetzt konfektionierte Sammelsysteme wie

„Sweat patch®“ und „Salivette®“ zur Verfügung stehen. Eine nicht invasive Probensammlung und sogenannte Vorort - Tests für diese Materialien haben hohe Erwartungen hinsichtlich einer Screeningmöglichkeit von Verkehrsteilnehmern bzw. des Erkennens ihrer aktuellen Beeinträchtigung durch Drogen geweckt.

Im vorliegenden Beitrag soll deshalb cursorisch auf Grundlagen eingegangen und punktuell auf Forschungsergebnisse verwiesen werden, die dem Interessierten einen schnellen Einstieg in diese aktuelle und komplexe Thematik erleichtern können.

### Zum Nachweis von Wirksubstanzen im Speichel [16]

Speichel ist im Gegensatz zu Serum kein klar definiertes Material. Es ist eine Mischung von Flüssigkeiten, Zellen und Bakterien aus dem Mund/ Rachenraum.

#### SPEICHELDATEN:

Zusammensetzung: hoch variabel; hypoton, ca. 99% Wasser, Elektrolyte, Mukopolysaccharide, Mukoproteine, Mundschleimhautzellen

	<i>Ruhespeichel</i>	<i>bei Stimulation</i>
Gl. submandibularis	ca. 65 %	
Gl. parotis	ca. 25 %	↑ bis 50 %
Gl. sublingualis	ca. 4 %	
andere	ca. 6 %	
pH-Wert:	5.6 - 6.9	↑ 6.9 - 7.8
Fluß:	0.3- 0.5 mL/min	↑ 3 -5 mL/min

- Ausscheidung: abhängig von der jeweiligen Speicheldrüse
- pH-Wert des Ruhespeichels < pH-Wert des stimulierten Speichels
- Für die meisten Drogen gilt:  
Konz. im Ruhespeichel > Konz. im stimulierten Speichel

Das Speichelsekret stammt aus den kleinen und den 3 paarigen, großen Speicheldrüsen der Mundhöhle. Die relativen Anteile der Sekretkomponenten können unterschiedlich sein. Bei Stimulation kann sich der Anteil des Parotisspeichels auf 50% erhöhen, der Speichelfluß auf 3-5 ml/min ansteigen; der pH - Wert

im Speichel steigt bei Stimulation an. Ruhespeichel und stimulierter Speichel sind bereits unterschiedliche Untersuchungsmaterialien.

Die Speicheldrüsen bestehen aus einem Endstück und einem Ausführungsgang. Im Endstück finden zwei Mechanismen des Übertritts für Drogen statt:

1. eine Filtration von Stoffen mit einer relativen Molekülmasse kleiner 150 Dalton,
2. die passive Diffusion von Substanzen aus den Azinuszellen in diese zunächst isotonische Flüssigkeit.

Im Ausführungsgang kommt es durch  $\text{Na}^+$ -Rückresorption zur Entstehung des hypotonen Speichels. Der passive Transport durch die Azinuszellen stellt für die meisten Arzneistoffe und Drogen die Hauptroute für den Übertritt vom Blut in den Speichel dar. Dabei müssen die folgenden Barrieren überwunden werden: die Blutkapillarwände, der interstitielle Raum, die basale Drüsenepithelzellmembran, das Zellplasma und die lumenseitige Zellmembran der Azinuszelle.

Die Diffusion einer Substanz vom Blut in den Speichel wird beeinflusst von:

- Molekulargewicht/Molekülgeometrie
- Lipidlöslichkeit
- Plasmaproteinbindung
- Dissoziationsgrad
- pH Gradienten

Weitere Einflußfaktoren sind:

- Fließrate des Speichels
- pharmakokinetische Phase/ arterio-venöse Differenzen
- Eliminationskinetik

Da bevorzugt der nicht proteingebundene, nicht dissoziierte Anteil einer Droge vom Blut in den Speichel gelangt, ist verständlich, daß der Hauptanalyt im Speichel immer die Muttersubstanz ist, und Substanzen mit hoher Proteinbindung nur in sehr geringen Konzentrationen nachweisbar sind. Außerdem wird erklärbar, warum bei Stimulation die Drogenkonzentrationen im Speichel abnehmen. Dies hängt zum Teil mit dem ansteigenden Speichel-pH Wert und der Veränderung des Verteilungsgleichgewichtes zusammen, wird aber primär von der vergleichsweise langsamen Gleichgewichtseinstellung des Haupttransportweges bestimmt.

Mit der sogen. Rasmussen/Matin-Formel [37] kann der S/P Quotient für eine Substanz abgeschätzt werden, sofern die pH-Werte für Speichel und Plasma sowie der  $\text{pK}_a$  - Wert und die Anteile an nicht gebundener Droge in Speichel und Plasma bekannt sind:

für schwache Säuren:

für schwache Basen:

$$\frac{S}{P} = \frac{1 + 10(pH_S - pK_a)}{1 + 10(pH_P - pK_a)} \cdot \frac{f_P}{f_S} \quad \frac{S}{P} = \frac{1 + 10(pK_a - pH_S)}{1 + 10(pK_a - pH_P)} \cdot \frac{f_P}{f_S}$$

S = Konzentration im Speichel,  $f_P$  = nicht gebundener Anteil im Plasma  
 P = Konzentration im Plasma  $f_S$  = freier Anteil im Speichel  
 pH<sub>S</sub> bzw. pH<sub>P</sub> = pH-Werte von Speichel bzw. Plasma

Unter pragmatischen Gesichtspunkten kann man Arzneistoffe und Drogen entsprechend ihrem Speichel/Plasmaquotienten in Gruppen einteilen (Abb. 1).

<b>Gruppe I</b> S/P < 1	<b>Gruppe II</b> S/P ≈ 1	<b>Gruppe III</b> S/P > 1
sauer (pKa < 8,5)	neutral schwach sauer (pKa > 8,5) schwach basisch (pKa < 5,5)	basisch (pKa > 5,5)
und/oder Proteinbindung	keine bzw. vernachlässigbare Proteinbindung	geringe Plasmaproteinbindung
Beispiel: Diazepam pKa = 3,3 Proteinbindung: 92-96 % S/P <sub>theor.</sub> = 0,04 - 0,08 S/P <sub>exper.</sub> = 0,014 - 0,035	Beispiel: Ethanol S/P <sub>theor.</sub> = 1,17 S/P <sub>exper.</sub> = 1,077 - 1,096	Beispiele: Amphetamin S/P = 2,7-3,3 Codein S/P = 3,3-3,6 Kokain S/P = 0,5 - 3 Methadon S/P = 0,5 - 10
Phänomen der fluktuierenden arterio-venösen Differenzen		

Abb. 1: Einteilung von Arzneistoffen und Drogen nach ihrem S/P-Quotienten

Bei Substanzen der Gruppe I (z. B. Diazepam) verlaufen Speichel und Plasmakonzentrationen zwar parallel, die Speichelkonzentrationen liegen jedoch weit unter denen des Plasmas. Besser geeignet für eine Speicheluntersuchung sind Substanzen, die nicht ionisiert und nicht proteingebunden sind und eine ausreichend hohe Lipophilie besitzen. Für Ethanol, einen Vertreter der Substanzgruppe II, fand man exzellente Korrelationen von BAK zu SAK. Allerdings spiegelt sich in der Resorptionsphase das Phänomen der fluktuierenden arterio-venösen Differenzen wieder. Nahezu alle forensisch interessanten Substanzen gehören zur Gruppe III. Der pH Wert des Plasmas ist konstant, während der pH-Wert des Speichels sehr

schwanken kann. Das Verteilungsgleichgewicht für die zelluläre Permeation einer Droge verändert sich mit dem pH. Die Ausscheidung eines Stoffes der Gruppe III in Abhängigkeit vom pH-Wert des Speichels ist exemplarisch für Kokain in Tab.1 dargestellt.

Tab.1: Einfluß des Speichel pH-Wertes auf die Sekretion von Kokain ( pKa = 8.6 ). Berechnung des S/P Quotienten unter der Annahme eines pH-Wertes von 7.4 im Plasma, zu vernachlässigender Bindung an Plasmaproteine und Speichelkomponenten.

Speichel pH-Wert	S/P Quotient
5,5	75,00
6,0	23,76
6,5	7,55
6,8	3,82
7,0	2,43
7,2	1,55
7,4	1,00
7,6	0,65
7,8	0,44

Tab. 2 zeigt Stoffdaten und einen Vergleich von Konzentrationsbereichen im „reinen Speichelsekret“ sowie im „Spontanspeichel“. Nach theoretischen Überlegungen dürfte nur ein geringer Übergang von THC und seinen Metaboliten vom Blut in den Speichel erfolgen. Trotzdem findet man einige Zeit nach Haschischkonsum positive Speichelbefunde. Man nimmt an, daß THC beim Rauchen in der Mundhöhle sequestriert wird. Dies trifft auch für alle anderen Drogen zu, die entweder oral oder über den Respirationstrakt aufgenommen werden. Der Mund-/Rachenraum mit seiner Absorptions- bzw. Resorptionfläche von ca. 214 cm<sup>2</sup> stellt in diesen Fällen quasi ein Drogenreservoir dar, mit dem der Speichel im Gleichgewicht steht. Diese Tatsache läßt sich vor Ort für forensische Untersuchungszwecke nutzen, indem man auf Mundspülungen vor der Probenentnahme verzichtet und sich auf einen qualitativen Nachweis beschränkt. Die Art der Probenentnahme (Spucken / Sammeln mit Watteröllchen; Ruhespeichel / stimulierter Speichel; „Spontanspeichel“ / ausgiebige Mundspülungen vor der Speichelnahme) bestimmt entscheidend das Analyseergebnis [16].

Die Frankfurter Arbeitsgruppe berichtete bereits in Zürich von Schnelltests und GC/MS Untersuchungen an korrespondierenden Speichel und Blutproben von Kraftfahrern und bestätigte die Einschätzung, daß ein Speichelscreening als Vororttest sehr aussichtsreich erscheint [31,47]. Die „Spontanspeichelwerte“ bei verdächtigen Kraftfahrern lagen in Konzentrationsbereichen, die mit herkömmlichen Immunoassays bereits gut faßbar sind. Die bisherigen Befunde sprechen also

dafür, daß ein positiver Testausfall aufgrund hoher lokaler Mundschleimhautkonzentrationen bei kurzzeitig zurückliegender oraler/nasaler Drogenaufnahme für Amphetamine, Codein, Heroin (MAM), Kokain und THC sehr wahrscheinlich ist. Erwähnt werden sollte, daß es bei ca. 10% der Personen unter Streßsituationen zum Sistieren des Speichelflusses kommt. Mundtrockenheit kann, muß jedoch nicht ein Hinweis auf die Einnahme von Arzneistoffen oder Drogen sein.

Notwendig sind jedoch weitere Studien unter Realbedingungen und sowie die Entwicklung entsprechender Testsysteme. Das Entscheidende dabei dürfte sein, daß ein Immunoassay für Speichel, anders als bei Urin, auf der Erfassung der Muttersubstanzen basieren muß. Auch technische Probleme bei der Verwendung von Teststäbchen oder Testkammern, z. B. durch die schlechten „chromatographischen“ Eigenschaften der zähen, mitunter hochviskösen biologischen Matrix, bedürfen der Lösung.

### **Übersicht zu bisherigen Speicheluntersuchungen bei forensisch relevanten Substanzen**

Die zum Teil stark differierenden Untersuchungsergebnisse für forensisch interessierende Substanzen in Speichel lassen sich überwiegend auf die unterschiedlichen Versuchsdesigns, auf die Art sowie den Zeitpunkt der Probensammlung und auf die Verwendung unterschiedlicher Meßtechniken zurückführen. Ein direkter Vergleich der Ergebnisse ist daher selten möglich.

**Ethanol.** Der theoretische Wert des Speichel / Plasmaquotienten S/P für Alkohol beträgt unter der Voraussetzung eines Wassergehaltes von 994 g/L für Speichel und 850 g/L für Blut 1.17. In experimentellen Studien wurden etwas geringere Werte ermittelt (S/P = 1.082 [26]; S/P = 1.032 [18]; S/P = 1.04 [9]. Alle Untersucher fanden eine exzellente Korrelation zwischen SAK und BAK. Während in der Eliminationsphase die SAK sehr gut parallel zur BAK im Kubitalvenenblut verläuft, bestimmt das Phänomen der fluktuierenden arterio-venösen Differenzen die Konzentrationsverläufe der Resorptionsphase. Die SAK verläuft parallel zur Ethanolkonzentration im Kapillarblut und repräsentiert die Verhältnisse im zentralen Kompartiment, während das Kubitalvenenblut das periphere Kompartiment widerspiegelt. Schwankungen des S/P-Quotienten erwiesen sich als scheinbar, und nach Bestimmung des tatsächlichen Wassergehaltes der Proben bzw. entsprechender Korrekturen war der S/P - Quotient für Ethanol in der Eliminationsphase konstant [18].

**Amphetamine / Stimulantien.** Der theoretische Wert des S/P - Quotienten für Amphetamin beträgt 2,62. Für die postresorptive Phase fanden Wan et al. [59] einen Mittelwert von 2,76. Wie bei allen Drogen, die oral oder nasal aufgenommen werden, findet man kurz nach der Einnahme Amphetaminkonzentrationen im Speichel, die weit über denen des Blutes liegen und einen DC- Nachweis

ermöglichen [57]. Für den Nachweis eignen sich neben RIA [52] und GC/MS auch Immunoassays. Positive Speichelbefunde wurden 48 Std. nach Amphetamin- sowie Methamphetamineinnahme berichtet [56, 59].

Tab. 2: Stoffdaten sowie Speichelbefunde für einige forensisch relevante Substanzen

Substanz	Stoffdaten			Konzentrationsbereiche in experimentellen Studien		Real im Straßenverkehr*
	pKa	Plasmaproteinbindung%	S/P	ng/ml	Zeitpunkt der Probennahme	ng/ml
Amphetamin	9,9	16	2,7 - 3,3	20 - 40	< 5 - 72 Std.	~ 12.000 bis 16.000
Diazepam	3,3	92-96	0,014-0,029	2 - 700	< 5 - 50 Std.	----
Kokain	8,6	n. b.	0,36-7,13	1 - 10 428 - 1927	12 - 24 Std. 2 min - 6 Std.	~ 4.000
Heroin	7,6	n. b.	0,02 - 0,91	6 - 30	2 min - 4 Std.	----
Morphin	8,1	65	0,1 - 3,49	0,6 - 38	< 3 Std - 24 Std.	~ 311
Codein	8,2	7	1 - 3	0,6 - 308	< 3 Std - 36 Std	----
Methadon	8,3	84	0,5 - 10	200	24 Std.	642
PCP	9,2	60	3,9 - 5,78	2 - 600	n. b.	----

\* Speichelkonzentrationen bei Realbedingungen im Straßenverkehr nach J. Röhrich, K. Schmidt und G. Kauert (1996).

**Antiepileptika / Amitryptilin.** Die meisten Untersuchungen an Speichel wurden bei chronischen Erkrankungen für Arzneistoffe durchgeführt, die einen engen therapeutischen Index besitzen. Häufigste Nachweisverfahren sind RIA und GC/MS. Für Phenytoin, Phenobarbital, Primidon, Ethosuximid und Carbamazepin eignete sich Speichel zur Therapieüberwachung, sofern bestimmte Rahmenbedingungen wie die pH abhängige Sekretion ( Phenobarbital pKa = 7.3 ) berücksichtigt wurden. Auch für Amitryptilin und Nortryptilin wurde eine gute Übereinstimmung zwischen Speichel- und Plasmakonzentrationen gefunden. Zahlreiche weitere Arzneisubstanzen sind untersucht worden, die beobachteten starken inter- und intraindividuellen Schwankungen führten zu geteilten Auffassungen hinsichtlich der Zuverlässigkeit eines klinischen Monitorings am Speichel [17].

**Benzodiazepine.** Aufgrund der hohen Plasmaproteinbindung dieser Wirkstoffgruppe liegen die Speichelkonzentrationen weit unter denen des Plasmas. Neben GC-ECD und HPLC werden überwiegend RIAs zum Nachweis eingesetzt. Für Diazepam wurden S/P-Quotienten von 0.014 - 0.029 bestimmt. Nach einer Einnahme von 10 mg konnten über 1 - 8 Std Speichelkonzentrationen von 1-6

ng/mL bestimmt werden. Mehreren Untersuchern gelang bei chronischer Einnahme der Nachweis des aktiven Metaboliten Desmethyldiazepam. Unter Diazepamtherapie ließen die Speichelkonzentrationen keinen Rückschluß auf die verabreichte Dosis zu [7, 9,12,13,19]. Chlordiazepoxid konnte 30 - 60 Std im Speichel nachgewiesen werden (S/P = 0.03) [35]. Nitrazepam und andere Benzodiazepine wie Clonazepam sind im Speichel instabil, ihre Konversion ist weitgehend von der individuellen Speichelzusammensetzung abhängig [20,29].

**Cannabisprodukte.** In zahlreichen Untersuchungen, teilweise mittels Dünnschichtchromatographie, konnte der psychoaktive Wirkstoff  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol (THC) kurz nach dem Rauchen, in Konzentrationsbereichen von 50 > 2000 ng/mL, im Speichel nachgewiesen werden [31,49]. Bereits 1984 verwendeten Peel et al. [44] erstmals erfolgreich einen für Blut modifizierten Immunoassay als Speichelscreeningmethode bei auffälligen Kraftfahrern. Die Nachweisdauer von THC im Speichel wird offensichtlich von zahlreichen Parametern wie dem Drogengehalt des Joints und der Konsumhäufigkeit (gelegentlicher, häufiger, starker Raucher) bestimmt. Huestis et al. [22] berichteten über positive GC/MS-Nachweise für THC über 2 Std. bzw. über 10 Std. nach dem Rauchen von Joints mit THC-Gehalten von 1,75% und 3,55%. Allgemein wird angenommen, daß es aufgrund der hohen Plasmaproteinbindung zu keinem nennenswerten Übergang von THC aus dem Blut in den Speichel kommt und die beobachteten Speichelkonzentrationen von einer Aufnahme in die Mundschleimhautzellen beim Rauchen herrühren. Im Tierversuch konnten Just und Wiechmann [27] nach i. v. Zufuhr von radioaktiv markiertem THC den Übergang von Blut in den Speichel für die Substanz belegen. Schramm et al. [49] berichteten von einem qualitativen Nachweis von THC-COOH, 11-OH-THC und Cannabidiol im Speichel mittels LC/MS.

**Kokain.** Bereits 1978 wurde von Inaba et al. [23] der Nachweis von Kokain an Speichel berichtet und später von Peel et al. [44] zur Feststellung einer aktuellen Beeinflußung von Verkehrsteilnehmern eingesetzt. Neuere Untersuchungen liegen von der Arbeitsgruppe Cone vor [25,30]. Nach intravenöser Applikation wurden überwiegend S/P Quotienten zwischen 1 und 3,7 gefunden, bei oraler oder nasaler Applikation lagen aufgrund des Schleimhautkontaktes erwartungsgemäß anfänglich sehr hohe Konzentrationen im Speichel vor. Die S/P Quotienten glichen sich innerhalb von ca. 3 Std. denen nach intravenöser Zufuhr an. Bei chronischem Kokainkonsum ergab sich nach 10 Tagen Abstinenz mittels RIA noch immer ein positiver Befund [6]. Während der Übertritt von Kokain ( $pK_a = 8,6$ ) aus dem Blut in den Speichel stark pH-abhängig ist (s. Tab. 1), wird die Konzentration von BZE ( $pK_a = 2.25$  und  $11.2$ ) nicht wesentlich durch die Azidität beeinflusst, sondern durch die Esteraseaktivität dieser Körperflüssigkeit mitbestimmt.



**Opioid.** Gorodeztky und Kullberg [15] konnten bereits 1974 mit einem Immunoassay über eine Zeitspanne von 1 - 2 Std. Morphinäquivalente im Speichel nach Heroinaufnahme (5 mg bzw. 10 mg) nachweisen. Goldberger et al. [14] berichteten kürzlich über den GC/MS - Nachweis von Heroin, 6-MAM, und Morphin im Speichel nach parenteraler und nasaler Heroinaufnahme, der sich über 4-8 Std. führen ließ. Initial hohe Konzentrationen wurden erwartungsgemäß nach nasaler Applikation beobachtet. Nach intramuskulärer Verabreichung von Morphinsulfat (10 mg bzw. 20 mg) gelang mittels RIA der Morphinnachweis über 12 Std. [25]. Bei Verwendung eines weniger sensitiven Immunoassays betrug die Nachweisdauer im Speichel ca. 4 Std. Für Codein wurden S/P - Quotienten zwischen 2 und 6,6 gefunden. Die insgesamt stark streuenden Untersuchungsergebnisse für Codein mit Immunoassays sind vermutlich teilweise auf unterschiedliche Kreuzreaktivitäten der verwendeten Antikörper zurückführbar. Im Mittel sanken die Codeinkonzentrationen im Speichel innerhalb von 24 - 36 Std. nach Aufnahme unter die Nachweisgrenze der jeweiligen Verfahren [4]. Übereinstimmend exzellente Korrelationen wurden für Methadon berichtet [28,36]. Die verschiedenen S/P - Quotienten der Studien (S/P = 0.5 - 10) lassen sich durch die unterschiedlichen Probenahmen von Speichel und Blut erklären.

#### **Zum Nachweis von Wirkstoffen auf der Haut [48]**

Die Chancen, mit sogen. Hauttests eine aktuelle Beeinflussung zu erfassen, sind vergleichsweise schlecht. Der Begriff „sweat testing“ ist mißverständlich.

Stoffe, die auf der Haut gesammelt werden, stammen aus ganz verschiedenen Quellen, wobei fälschlicherweise als Hauptquelle oft der Schweiß angesehen wird. Das Material, das beim „sweat testing“ oder „Drug wipe“ Verfahren gesammelt wird, ist eine Mischung verschiedener transdermaler Ausscheidungsprodukte (vgl. Abb. 2). Bei der Anwendung von „Drug wipe<sup>®</sup>“- Teststäbchen ist eine Kontamination nicht sicher ausschließbar.

Die Schweißdrüsen werden nach Art der Sekretion in ekkrine und apokrine Drüsen unterschieden. Im Endstück der ekkrinen Schweißdrüsen erfolgt der Übergang der Drogen transzellulär durch Diffusion in den Schweiß. Für den Schweiß/Plasmaquotienten einer Substanz gelten die gleichen Transportregeln wie für den Speichel/Plasmaquotienten, daher ist für die meisten Stoffe die Ausscheidung stark pH -Wert abhängig.

Bei der ekkrinen Sekretion verändert sich das Zellvolumen nicht. Die Gleichgewichtseinstellung zwischen Blut und Schweiß erfolgt im Vergleich zu den anderen Ausscheidungswegen für Stoffe durch die Haut relativ schnell. Der

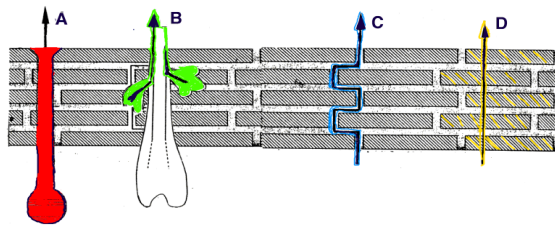


Abb. 2: Wege nichtflüchtiger Stoffe durch die Haut.

- A: Schweißdrüsen,
- B: Talgdrüsen,
- C: interzelluläre Diffusion entlang des Zellmembrankomplexes
- D: transzelluläre Diffusion über das Stratum corneum bzw. Transport in den Keratinozyten.

früheste Zeitpunkt für einen Nachweis auf der Haut mit dem Schweiß ausgeschiedener Substanzen hängt wesentlich von der Empfindlichkeit des Nachweisverfahrens ab. Bei apokriner Sekretion besteht für die Ausscheidung einer Droge im Vergleich zur ekkrinen Sekretion eine bereits längere Latenzzeit, da die apokrine Sekretion mit einem Teilverlust der Zelle verbunden ist. Besonders groß ist die Zeitspanne bis Substanzen mit dem Talg an die Hautoberfläche gelangen. Bei der Talgsekretion gehen bei der Freisetzung des Talges ganze Zellen zugrunde, die sich vorher mit Lipiden angefüllt haben. Die de novo Synthese des Talges dauert im Schnitt über eine Woche. Die mit dem Talg auf die Haut gelangten Substanzen repräsentieren eher eine zurückliegende und keine aktuelle Belastung.

Schweiß und Talg sowie ihre Inhaltsstoffe vermischen sich an der Hautoberfläche zu einer Emulsion. Dieser Emulsionsfilm bedeckt das Stratum corneum, die Hornschicht der Haut. Die Zellen des stratum corneum stammen aus den teilungsfähigen Zellen der basalen Epidermis und wandern im Verlauf von 2-3 Wochen zur Hautoberfläche. Der Zellerneuerungszyklus der Epidermis beträgt im Mittel ca. 28 Tage. Epidermiszellen können Wirksubstanzen aufnehmen, die zum Teil während der Keratinisierungsprozesse konserviert und mit den Zellen nach oben zur Hautoberfläche transportiert werden.

Eine andere Möglichkeit der transdermalen Ausscheidung für körperfremde Substanzen besteht über die Zellzwischenräume. Im Stratum corneum sind diese Zwischenräume mit Lipidbilayern und amorphen Proteinen des Zellmembrankomplexes ausgefüllt. Entlang dieser Strukturen ist eine Diffusion für polare und unpolare Stoffe in Richtung eines Konzentrationsgradienten möglich. Besonders die oberen Hautschichten stellen ein Depot für Xenobiotika dar. Dieses Drogenreservoir steht im Gleichgewicht mit dem Emulsionsfilm auf der Haut.

Bisher gibt es nur wenige Arbeiten aus dem Bereich der Dermatologie, die über die Bindung von körperfremden Substanzen an die einzelnen Hautkomponenten und ihre Ausscheidung mit den verschiedenen Hautausscheidungsprodukten berichten. Für Antimykotika wurden hohe Substanzgehalte der oberen Hautschicht im  $\mu\text{g}$ -Bereich gefunden. Erste eigene Beobachtungen zeigten, daß Hauttests bei chronischen Drogenkonsumenten, unabhängig von aktuellen Belastun-

gen, positiv verlaufen. Es ist zu vermuten, daß bei regelmäßigem Konsum für die meisten Drogen eine Beladung des Stratum corneum vorliegen dürfte.

### **Überblick zum bisherigen Nachweis forensisch relevanter Substanzen auf der Haut**

Die Daten, die bisher in der forensischen Toxikologie vorliegen, bestätigen, daß alle Substanzen entsprechend den dargestellten Gesetzmäßigkeiten nach transdermaler Ausscheidung auf der Haut nachweisbar sind. Sie beschäftigen sich allerdings überwiegend mit dem analytischen Nachweis der Substanzen.

Differenzierende Untersuchungen zur Substanzausscheidung mit Schweiß oder Talg sowie systematische Studien zu Fragen der zeitlichen Zusammenhänge zwischen Drogeneinnahme und Nachweisbarkeitsdauer auf der Haut liegen bisher nur begrenzt vor. Mit erhältlichen Immunoassays ist ein positiver Nachweis häufig erst nach einigen Stunden möglich und kann für viele Substanzen über relativ lange Zeit geführt werden. Zum Teil wurden die Studien unter steady state Bedingungen, zum Teil nach booster-, teilweise nach single dose Applikation gemacht. Die Zeitpunkte der Probennahme bzw. die Sammelperioden sind ebenfalls sehr unterschiedlich und lassen keinerlei Vergleiche zu.

Obwohl derzeit keine abschließende Wertung möglich ist, ist zu vermuten, daß sich ein Hauttest naturgemäß für die Erfassung einer akuten Beeinflussung weniger eignet als eine Speicheluntersuchung.

**Amphetamine.** Bereits 1972 wurde von de Vree et al. [58] der GC/MS Nachweis von Amphetaminen im Schweiß nach oraler Aufnahme von 20 - 25 mg L-Dimethylamphetamin HCL berichtet und Schweiß sowie schweißhaltige Kleidungsstücke von Athleten als Asservate für Dopingkontrollen vorgeschlagen. Die Versuche von Suzuki et al. [56] bestätigten die Befunde. Bis zu 6 Std. nach Applikation wurden Dimethamphetaminkonzentrationen im Schweiß von 2 - 4 µg / mL beobachtet. Methamphetamin war in geringeren Konzentrationen nachweisbar.

**Barbiturate.** Eine der ersten Mitteilungen zum Barbituratnachweis in und auf der Haut stammt von Paulus [43]. Pamas [42] berichtete vom GC/MS Nachweis von Phenytoin und Phenobarbital im Schweiß bei antiepileptischer Behandlung. Smith und Pomposini [53] konnten Phenobarbital in verschiedenen Körpersekreten und Sekretspuren an Kleidungsstücken nachweisen. Kürzlich berichteten Kintz et al. [33] von einem Experiment an 2 Personen, denen je 100 mg Phenobarbital verabreicht worden waren. Der GC/MS Nachweis in den Perspirationspflastern verlief ca. 3 Std. nach Einnahme bis zum Versuchsende (144 Std.) positiv.

**Benzodiazepine.** In einer Untersuchung bei Drogenabhängigen von Balabanova et al. [1] erfolgte 72 Std. nach Einnahme der Stoffgruppennachweis mittels RIA. Kintz et al. [34] konnten mit GC/MS Oxazepam und Nordiazepam in Hautpflastern bei Drogenabhängigen nachweisen.

**Cannabisprodukte.** RIA - Messungen in Pilocarpin stimuliertem Schweiß ergaben Konzentrationen von THC im Bereich von 19 - 456 ng/mL [1,2]. Ehorn et al. [10] berichteten vom THC-Nachweis in Perspirationspflastern mittels GC/MS/MS.

**Kokain.** Smith und Liu [54] sowie Cone et al. [5] berichteten unter anderem vom Nachweis dieser Substanz und ihren Metaboliten im Schweiß. Burns et al. [3] kamen zu dem Ergebnis, daß Hautpflaster einen einzelnen Konsum von Cocain innerhalb von 7 Tagen anzeigen können, daß jedoch keine Rückschlüsse auf den genauen Zeitpunkt der Aufnahme oder die Dosis möglich sind. Diese Einschätzung fanden Skopp et al. [51] bei ihren Untersuchungen zum Beikonsum unter Methadonsubstitution bestätigt. Cone et al. [5] gelang in kontrollierten Studien der GC/MS-Nachweis von Cocain auf der Haut ab 4-8 Std. mit maximalen Konzentrationen von 24 - 48 Std. nach Aufnahme. Balabanova et al. [1] konnten noch 6 Tage nach Drogenabstinenz im stimulierten Schweiß mittels RIA Cocain nachweisen. Kürzlich stellten Spiehler et al. [55] einen für den Nachweis von Cocain im Schweiß validierten Enzymimmunoassay vor und setzten ihn erfolgreich bei der Untersuchung von Hautpflastern ein.

**Opioide.** Schon 1942 wurde von Oberst [40], später von Ishiyama et al. [24] sowie von Balabanova et al. [1] der Nachweis von Morphin in Schweiß berichtet. 1973 wiesen Henderson und Wilson [21] bereits Methadon und Metabolite nach. Diese Befunde konnten in der letzten Zeit von zahlreichen Arbeitsgruppen bestätigt und weitere Opioide wie z.B. Heroin, MAM und Codein mittels GC/MS nachgewiesen werden.

**PCP.** 1982 wiesen Perez-Reyes et al. [45] PCP im Schweiß nach. Fretthold et al. [11] bestätigten die Befunde an Perspirationspflaster mit einem ELISA-Test sowie mit GC/MS.

**Ausblick / Beikonsum illegaler Drogen unter Methadonsubstitution.** Untersuchungen an Methadonpatienten mit negativen Urinbefunden für Beikonsum bei den Routinekontrollen zeigten in Perspirationspflastern einen Beikonsum, der sich teilweise auch in den korrespondierenden Haarproben widerspiegelte. Im Gegensatz zu den Haaranalysenergebnissen, die überwiegend Gehalte unter 1ng illegaler Droge / mg Haar auswiesen, ergaben sich bei der Interpretation der Untersuchungsergebnisse an den Pflastern keinerlei Schwierigkeiten. Der aktive Konsum ließ sich beweisen und zeitlich gut eingrenzen. Mit fortlaufenden Pflasterapplikationen läßt sich auch ein sporadischer Gebrauch illegaler Drogen unter Methadonsubstitution gut aufdecken [46].

Die zukünftigen Anwendungsgebiete der Perspirationspflaster scheinen in der Versicherungs- und Verkehrsmedizin sowie bei Bewährungsaufgaben in dem Nachweis einer Abstinenz zu liegen. Sie könnten für einige Fragestellungen eine Alternative zur Haaranalytik werden.

### **Zusammenfassung und Vergleich nicht konventioneller Asservate für chemisch toxikologische Untersuchungen**

Die Betrachtungen für Speichel und Haut sollen stellvertretend für andere alternative Untersuchungsmaterialien zeigen, daß die biologischen Grundsätze und biochemischen Regeln Schlüssel zum Verständnis vieler Phänomene sind, die in der forensischen Toxikologie bewertet werden müssen. Solche Fragen an den Gutachter sind:

- Substanznachweis (qualitativ / quantitativ)
- Unterscheidung von aktivem Konsum und Kontamination
- Zeitliche Zuordnung des Konsums
- Abschätzung der Aufnahmemenge

Die hochempfindlichen Nachweisverfahren verbessern zweifellos die Möglichkeiten der Untersuchung an alternativen Materialien, aber die Erwartungen hinsichtlich der forensischen Aussagemöglichkeiten und Aussagekraft dieser Untersuchungen scheinen oft viel zu hoch.

Tab. 3 zeigt einen Vergleich der wichtigsten alternativen Untersuchungsmaterialien Speichel, Hautabsonderungen, Haare und Nägel. Es wird überwiegend ein zurückliegender Drogenkonsum erfaßt. Die Zeitfenster sind dabei jeweils unterschiedlich groß. Nur am Speichel ist eine vorwiegend aktuelle Beeinflussung ablesbar. Für Haare, Nägel und Hautuntersuchungen mit Drug wipe® bestehen ein deutliches Kontaminationsrisiko und Möglichkeiten der Manipulation. An allen alternativen Asservaten außer an geschnittenen Haarproben ist eine Identitätsüberprüfung möglich. Diese kann jedoch an Haarwurzeln erfolgen. Daher sollten Probanden bei der Haarentnahme immer gebeten werden, sich wenige Haare auszurufen. Bei allen aufgelisteten Materialien sind die Muttersubstanzen die Hauptanalyte.

Bei rechtsmedizinischen Fragestellungen werden die Grenzen toxikologischer Untersuchungen bereits durch die Probennahme gesetzt und nach wie vor von der Natur der Biomatrix bestimmt. Leider erlaubt diese für alle nicht konventionellen Materialien neben einem vorwiegend qualitativen Nachweis lediglich eine unscharfe, grobe zeitliche Zuordnung. Dennoch sind Untersuchungen an unkonventionellen Materialien in der Rechtsmedizin unverzichtbar und stellen ein wertvolles diagnostisches Instrument dar, das durch eine sinnvolle Indikationsstellung zur jeweiligen Untersuchung und dem Beachten der Interpretationsgrenzen erhalten werden muß.

## Literaturverzeichnis

- [1] Balabanova S, Schneider E (1990) Nachweis von Drogen im Schweiß. Beitr Gerichtl Med 48: 45-49
- [2] Balabanova S, Schneider E, Wepler R, Hermann B, Boschek HJ, Scheitler H (1992) Die Bedeutung des Pilocarpinschweißes für den Nachweis eines zu rückliegenden Drogenkonsums. Beitr Gerichtl Med 50: 111-115
- [3] Burns M, Baselt RC (1995) Monitoring drug use with a sweat patch: an experiment with cocaine. J Anal Toxicol 19: 41-48
- [4] Cone EJ (1990) Testing hair for drugs of abuse. I. Individual dose, time and profiles of morphine and codeine in plasma, saliva, urine and beard compared to drug-induced effects on pupils and behavior. J Anal Toxicol 14: 1-7
- [5] Cone EJ, Hillsgrove MJ, Jenkins AJ, Keenan RM, Darwin WD (1994) Sweat testing for heroin, cocaine and metabolites. J Anal Toxicol 18: 298-305
- [6] Cone EJ, Wedington WW (1989) Prolonged occurrence of cocaine in human saliva and urine after chronic use. J Anal Toxicol 13: 65-68
- [7] De Gier J, Hart BJ, Wilderink PF, Nelemans FA (1980) Comparison of plasma and saliva levels of diazepam. J Clin Pharmacol 10: 151-155
- [8] De Zeeuw RA, Al Hosni I, Al Munthiri S und Maqbool A (1995) Hair analysis - Forensic toxicology. Proceedings of the 1995 international conference and workshop. Abu Dhabi, Emirates, 19.-23.November
- [9] Di Gregorio GJ, Piraino AJ, Ruch E (1978) Correlations of paroid saliva and blood concentrations. Drug Alcohol Depend 3: 43-50
- [10] Ehorn C (1994) Ion trap GC/MS for analysis of THC in sweat. Abstract. TIAFT-SOFT International meeting, Tampa, 31. Oktober - 4. November
- [11] Fretthold DW, Fortner NA, Robinson JJ (1994) Detection of PCP in sweat collected using PharmCheck™. Abstract. TIAFT-SOFT International meeting, Tampa, 31. Oktober - 4. November
- [12] Giles HG, Miller R, Mecleod M, Sellers EM (1980) Diazepam and N-desmethyldiazepam concentrations in saliva of hospital inpatients. J Clin Pharmacol 20: 71-76
- [13] Giles HG, Zilm DH, Frecker SM, Macleod SM, Sellers EM (1977) Saliva and plasma concentrations of diazepam after a single oral dose. Br J Clin Pharmacol 4: 711-712

- [14] Goldberger BA, Darwin WD, Grant TM, Allen AC, Caplan YH, Cone EJ (1993) Measurement of heroin and its metabolites by isotope-dilution electron-impact mass spectrometry. *Clin Chem* 39: 670-675
- [15] Gorodetzky CW, Kullberg MP (1974) Validity of screening methods for drugs of abuse in biological fluids. *Clin Pharmacol Ther* 15: 579-587
- [16] Haeckel R (1988) *Speicheldiagnostik*, GIT, Darmstadt
- [17] Haeckel R (1990) Saliva, an alternative specimen in clinical chemistry. *J Int Fed Clin Chem* 2: 208-217
- [18] Haeckel R, Bucklitsch I (1987) The comparability of ethanol concentrations in peripheral blood and saliva. The phenomenon of variation in saliva to blood concentration ratios. *J Clin Chem Biochem* 25: 199-204
- [19] Hallstrom C, Lader MH, Curry SH (1980) Diazepam and N-desmethyl-diazepam concentrations in saliva, plasma and CFS. *Br J Clin Pharmacol* 9: 333-339
- [20] Hart BJ, Wilting J, De Gier J (1988) Stability of benzodiazepines in saliva. *Methods Findings Exp Clin Pharmacol* 10: 21-26
- [21] Henderson GL, Wilson BK (1973) Excretion of methadone and metabolites in human sweat. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 5: 1-8
- [22] Huestis MA; Dickerson S, Cone EJ (1992) Can saliva THC levels be correlated to behavior? Abstract 92-2. AAFS-meeting, New Orleans, 17.-22. Februar
- [23] Inaba T, Stewart DJ, Kalow W (1978) Metabolism of cocaine in man. *Clin Pharmacol Ther* 23: 547-552
- [24] Ishiyama I, Nagai T, Komura E, Momose T, Akimori N (1979) The significance of drug analysis of sweat in respect to rapid screening for drugs of abuse. *Z Rechtsmed* 82: 251-256
- [25] Jenkins AJ, Oyler JM, Cone EJ (1995) Comparison of heroin and cocaine concentrations in saliva with concentrations in blood and plasma. *J Anal Toxicol* 19: 359-374
- [26] Jones AW (1979) Distribution of ethanol between saliva and blood in man. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 6: 53-58
- [27] Just WW, Wiechmann M (1974) Detection of THC in saliva of man and studies on its metabolism in monkeys. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 22: 282
- [28] Kang GL, Abbotts FS (1982) Analysis of methadone and metabolites in biological fluids with gas chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr* 23: 311-319

- [29] Kangas L, Allonen H, Lammintausta R, Salonen M, Pekkarinen A (1979) *Acta Pharmacol Toxicol* 45: 20-24
- [30] Kato K, Hillsgrove M, Weinhold L, Gorelick DA, Darwin WD, Cone EJ (1993) Cocaine and metabolite excretion in saliva under stimulated and nonstimulated conditions. *J Anal Toxicol* 17: 338-341
- [31] Kauert G, Röhrich J, Schmidt K (1996) Drogenbefunde in korrespondierenden Speichel- und Blutproben von sistierten Kraftfahrern. Abstract V069. 75. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Rechtsmedizin, Zürich, 24.-28. September
- [32] Kintz P (ed) (1997) Proceedings 1st European meeting on hair analysis, clinical, occupational and forensic application, Genua, 17. - 19. Juni. Special issue. *Forensic Sci Int* 84: 1-314
- [33] Kintz P, Traqui A, Jamey C, Mangin P (1996) Detection of codeine and phenobarbital in sweat collected with a sweat patch. *J Anal Toxicol* 20: 197-201
- [34] Kintz P, Traqui A, Mangin P, Edel Y (1996) Sweat testing in opioid users with a sweat patch. *J Anal Toxicol* 20: 393-397
- [35] Luceck R, Dixon R (1980) Chlordiazepoxide concentrations in saliva and plasma measured by radioimmunoassay. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 27: 397-400
- [36] Lynn RK, Olsen GD, Leger RM, Gordon WP, Smith RG, Gerber N (1976) The secretion of methadone and its major metabolites in the gastric juice of humans: comparison with blood and salivary concentrations. *Drug Metab Dispos* 4: 504-509
- [38] Matin SB, Wan SH, Karam JH (1974) Pharmacokinetics of tolbutamide: prediction by concentration in saliva. *Clin Pharmacol Ther* 16: 1052-1058
- [39] Moore C, Lewis D (1996) Fetal cocaine exposure: analysis of vernix caseosa. Proceedings SOFT-meeting, Denver, 14. - 18. Oktober
- [40] Naron JJ, Aria LH (1997) Drugs of abuse in unconventional biological samples. Proceedings AAFS-meeting, New York, 17. -22. Februar
- [41] Oberst FW (1942) Morphin im Schweiß. *J Pharm Exp Ther* 74: 37
- Oyler JM, Suess P, Darwin WD, Cone EJ (1996) Identification of unique cocaine analytes in meconium of cocaine exposed fetuses. Proceedings SOFT-meeting, Denver, 14. - 18. Oktober
- [42] Parnas J (1978) Excretion of antiepileptic drugs in sweat. *Acta Neurologica Scand* 58: 197-204



- [43] Paulus W (1951) Der Barbituratnachweis in der Haut. *Z Gerichtl Med* 40: 468-471
- [44] Peel HW, Perrigo BJ, Mikhael NZ (1984) Detection of drugs in saliva of impaired drivers. *J Forensic Sci* 29: 185-189
- [45] Perez-Reyes M, Di Guiseppi SR, Brine DR, Smith H, Cook CE (1982) Urine pH and phencyclidine excretion. *Clin Pharmacol Ther* 32: 635-641
- [46] Pötsch L, Skopp G, Eser HP, Möller MR (1997) Zum Suchtmittelnachweis in Haaren. VII. Untersuchungen bei konstanter Methadoneinnahme. *Rechtsmedizin* ( zur Publikation eingereicht)
- [47] Röhrich J, Schmidt K, Kauert G (1997) Drogennachweis im Speichel mit dem Immunoassay Triage. *Blutalkohol* 34: 102-114
- [48] Sams WM (1990) Structure and functions of skin. In: Sams WM und Lynch PJ (Hrsg) *Principles and practise of dermatology*. New York, Churchill Livingstone, S 3-14
- [49] Schramm W, Smith RH, Craig PA, Kidwell DA (1992) Drugs of abuse in saliva: a review. *J Anal Toxicol* 16: 1-9
- [50] Skopp G, Pötsch L (1997) A case report on nail clippings to detect prenatal drug exposure. *Ther Drug Monit* (in press)
- [51] Skopp G, Pötsch L, Eser Hp, Möller MR (1996) Preliminary practical findings on drug monitoring by a transcutaneous collection device. *J Forensic Sci* 41: 933-937
- [52] Smith FP (1981) Detection of amphetamine in bloodstains, semen, seminal stains, saliva and saliva stains. *Forensic Sci* 17: 225-228
- [53] Smith FP, Liu Rh (1986) Detection of cocaine metabolite in perspiration stain, menstrual blood stain, and hair. *J Forensic Sci* 31: 1269-1271
- [54] Smith FP, Pomposini DA (1981) Detection of phenobarbital in bloodstains, semen, saliva stains and hair. *J Forensic Sci* 26: 582-586
- [55] Spiehler V, Fay J, Forgerson R, Schoendorfer D, Niedbala RS (1996) Enzyme immunoassay validation for qualitative detection of cocaine in sweat. *Clin Chem* 42: 34-38
- [56] Suzuki S, Inoue V, Hori V, Inayama S (1989) Analysis of methamphetamine in hair, nail, sweat and saliva by mass fragmentography. *J Anal Toxicol* 13: 176-178
- [57] Vapaatalo H, Karkkainen S, Senius KE (1984) Comparison of saliva and urine samples in thin-layer chromatographic detection of central nervous stimulants. *Int J Clin Pharmacol Res* 4: 5-8

- [58] Vree de TB, Mukens AT, van Rossum JM (1972) Excretion of amphetamines in human sweat. Arch Int Pharmacodyn 199: 311-317
- [59] Wan SH, Matin S, Azaroff DL (1978) Kinetics, salivary excretion of amphetamine isomers, and effect of urinary pH. Pharmacol Ther 23. 585-590

Dr. med. Dipl. Ing. Lucia E. Pötsch-Schneider  
Johannes Gutenberg Universität Mainz  
Institut für Rechtsmedizin  
Am Pulverturm 3  
55131 Mainz

Dr.rer.nat. Gisela Skopp  
Ruprecht Karls Universität Heidelberg  
Instut für Rechtsmedizin und Verkehrsmedizin  
Voßstr. 2  
69115 Heidelberg

Tab. 3: Forensische Aspekte nichtkonventioneller Asservate

Material	Asservat	Erfassung	Zeitfenster	Nachweis	Hauptanalyt	Risiko für Kontamination/Manipulation	Identitätssicherung
Speichel	"Salivette"	überwiegend aktuell	Std. - Tage	quantitativ	Muttersubstanz	gering	ja
	reines Sekret			qualitativ			
	"Spontanspeichel"						
Transdermale Ausscheidung	"Hautpflaster"	überwiegend prospektiv	Tage - 1 Woche	qualitativ	Muttersubstanz	nahezu null	ja
	"Drug wipe"	überwiegend retrospektiv	Std. - Tage	qualitativ			
Haare	geschnittene Haarproben	retrospektiv	Wochen - Monate	qualitativ semiquantitativ quantitativ	Muttersubstanz	hoch	nur an Haarwurzeln möglich
Nägel	geschnittene Nägel	retrospektiv	Monate	qualitativ semiquantitativ	Muttersubstanz	mittel	schwierig, jedoch möglich



