

QUALITATIVE UND QUANTITATIVE
UNTERSUCHUNGEN VON DESIGNERDROGEN
UND BERAUSCHENDEN MITTELN MITTELS
RAMAN-SPEKTROSKOPIE

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

Fabian Stahlkopf

Kiel 2018

Erste Gutachterin: Prof. Dr. Regina Scherließ

Zweiter Gutachter: Prof. Dr. Christian Peifer

Tag der mündlichen Prüfung am: 29.08.2018

Zum Druck genehmigt: 07.09.2018

gez. Prof. Dr. Frank Kempken, Dekan

Das Fehlen einer besonderen Kennzeichnung oder eines entsprechenden Hinweises auf ein Warenzeichen, ein Gebrauchsmuster oder einen Patentschutz lässt nicht den Schluss zu, dass über die in dieser Arbeit angegebenen Dinge frei verfügt werden kann.

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS	I
1 EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG	1
1.1 EINLEITUNG	1
1.1.1 ANWENDUNG DER RAMAN SPEKTROSKOPIE	2
1.1.2 DESIGNERDROGEN.....	4
1.1.3 BERAUSCHENDE MITTEL.....	4
1.2 ZIELSETZUNG	5
2 THEORETISCHE GRUNDLAGEN.....	7
2.1 GRUNDLAGEN DER RAMAN-SPEKTROSKOPIE	7
2.2 MULTIVARIATE DATENANALYSE.....	10
2.2.1 PRINCIPAL COMPONENT ANALYSIS (PCA).....	10
2.2.2 PARTIAL LEAST SQUARES-REGRESSION (PLSR).....	11
2.3 SPEKTRENVORBEREITUNG	12
2.3.1 GLÄTTUNG.....	13
2.3.2 BILDUNG VON ABLEITUNGEN	13
2.3.3 AUSWAHL DER VARIABLEN.....	14
2.3.4 WEITERE VORBEREITUNGSMETHODEN	15
2.4 GASCHROMATOGRAPHIE	16
3 MATERIAL UND METHODEN.....	17
3.1 RAMAN-SPEKTROSKOPIE	17
3.1.1 RAMAN-SPEKTROMETER.....	17
3.1.2 RAMAN-MIKROSKOP.....	18

3.2 QUALITATIVE UNTERSUCHUNGEN MITTELS RAMAN-SPEKTROSKOPIE	19
3.2.1 AUSWAHL DER SUBSTANZEN.....	19
3.2.2 VERMESSUNG VON SUBSTANZEN	20
3.2.3 IDENTIFIZIERUNG VON SICHERSTELLUNGEN	23
3.2.4 BESONDERE MÖGLICHKEITEN DES VERFAHRENS	24
3.3 QUANTITATIVE UNTERSUCHUNGEN MITTELS RAMAN-SPEKTROSKOPIE	24
3.3.1 ANFERTIGUNG VON MEHRKOMONENTENMISCHUNGEN	24
3.3.2 PROBENPRÄPARATION.....	25
3.3.3 PROBENVERMESSUNG UND WAHL DER INTEGRATIONSZEIT	26
3.3.4 ERSTELLUNG EINES KALIBRIERMODELLS.....	26
3.4 VALIDIERUNG	29
3.4.1 GENAUIGKEIT.....	30
3.4.2 GRENZWERTE.....	31
3.5 GASCHROMATOGRAPHIE	32
3.5.1 AMPHETAMIN-SULFAT UND KOKAIN-HCL.....	32
4 IDENTIFIZIERUNG VON SUBSTANZEN	33
4.1 ERHEBUNG EINER REFERENZDATENBANK	33
4.1.1 AUSWAHL DER SUBSTANZEN/GRUPPENEINTEILUNG.....	33
4.1.2 IDENTIFIZIERUNG VON AMPHETAMIN	34
4.1.3 IDENTIFIKATION VON KOKAIN.....	35
4.1.4 IDENTIFIZIERUNG VON SICHERSTELLUNGEN	36
4.2 MÖGLICHKEITEN UND GRENZEN DES VERFAHRENS	38
4.2.1 DETEKTION VON MOLEKÜLSTRUKTUREN	38
4.2.2 GRENZEN BEI DER IDENTIFIZIERUNG	42
4.3 ZUSAMMENFASSUNG UND DISKUSSION	45
5 GEHALTSBESTIMMUNGEN	47

5.1	GEHALTSBESTIMMUNG VON AMPHETAMIN	47
5.1.1	KALIBRIERUNG VON AMPHETAMIN	47
5.1.2	CHEMOMETRISCHE KENNDATEN DES MODELLS ZUR BESTIMMUNG VON AMPHETAMIN	53
5.1.3	GEHALTSBESTIMMUNG VON SICHERSTELLUNGEN	54
5.2	GEHALTSBESTIMMUNG VON KOKAIN	57
5.2.1	KALIBRIERUNG VON KOKAIN	57
5.2.2	CHEMOMETRISCHE KENNDATEN DES MODELLS ZUR BESTIMMUNG VON KOKAIN	63
5.2.3	GEHALTSBESTIMMUNG VON SICHERSTELLUNGEN	64
5.3	GERÄTEEINSTELLUNG AUF EINE VORHERIGE KALIBRIERUNG	66
5.4	ZUSAMMENFASSUNG UND DISKUSSION	67
6	VALIDIERUNG	72
6.1	GENAUIGKEIT	72
6.1.1	AMPHETAMIN	72
6.1.2	KOKAIN	75
6.2	GRENZWERTE	77
6.2.1	AMPHETAMIN	78
6.2.2	KOKAIN	79
6.3	ZUSAMMENFASSUNG UND DISKUSSION	80
7	FAZIT UND AUSBLICK	84
8	ZUSAMMENFASSUNG	86
9	SUMMARY	90
10	ANHANG	94
10.1	QUALITATIV UNTERSUCHTE SUBSTANZEN	94
10.2	ERGEBNISSE DER QUANTITATIVEN BESTIMMUNGEN	127

Inhaltsverzeichnis

10.2.1	AMPHETAMIN	128
10.2.2	KOKAIN.....	139
10.3	VERWENDETE SUBSTANZEN	149
10.4	GASCHROMATOGRAPHIE-METHODEN.....	150
10.4.1	AMPHETAMIN	150
10.4.2	KOKAIN.....	151
11	LITERATURVERZEICHNIS	152

1 Einleitung und Zielsetzung

1.1 Einleitung

Laut einer Studie der Weltgesundheitsorganisation zum „Global Burden of Disease“ aus dem Jahr 2010 zählen Tabak- und Alkoholkonsum weltweit zu den führenden Risikofaktoren für die Entwicklung von Krankheiten [1]. In Westeuropa belegen Alkohol Rang 6 und illegale Drogen Rang 14. Die Aufnahme dieser Substanzen geht mit erheblichen Risiken für die Konsumenten einher und begünstigt das Auftreten von psychischen, physischen und sozialen Schäden. Auch Angehörige [2], Freunde, Bekannte und unbekannte Dritte sind Risiken ausgesetzt [3].

Laut einer groß angelegten Studie mit mehreren tausend Teilnehmern aus dem Jahre 2012 ist Alkohol die in Deutschland am häufigsten konsumierte Substanz [4]. So gab nur etwa jeder zehnte der Befragten an, in den letzten zwölf Monaten vor der Befragung gänzlich auf den Konsum von Alkohol verzichtet zu haben. Weit weniger häufig festzustellen ist dagegen die Aufnahme von Cannabisprodukten (4,5 %) und von illegalen Drogen (je untersuchte Substanz < 1 %). Die am häufigsten eingenommenen Medikamente sind Schmerzmittel. So gaben in etwa 5 % der befragten Personen an, täglich Schmerzmittel einzunehmen. Den aktuellen Schätzungen zu Folge liegt bei etwa 600.000 Personen eine Störung durch illegale Drogen (v.a. Cannabisprodukte) sowie bei 2,3 Mio. Personen eine Medikamentenabhängigkeit vor.

Der Drogen- und Suchtbericht der Bundesregierung [5] befasst sich mit dem Auftreten und der Verteilung von legalen Suchtmitteln wie bspw. Alkohol, Tabak, Spielsucht und Medikamentenkonsum und mit illegalen Suchtmitteln wie Drogen. Die betrachtete Version umfasst den Zeitraum von 2015 bis Anfang 2016. Im Jahr 2015 wurden polizeilich 1.226 drogenbedingte Todesfälle registriert, was einem Anstieg von 18,8 % gegenüber dem Vorjahr entspricht. Hauptsächlich war eine Aufnahme von Opioiden/Opiaten todesursächlich, allein oder in Verbindung mit anderen Rauschgiftarten/Substanzen. Die nachgewiesene Anzahl verstorbener Personen aufgrund von Vergiftungen mit neuen psychoaktiven Stoffen (bspw. synthetische Cannabinoide wie 5F-ADB) ist auf 39 (+ 56 %) Personen angestiegen. Die Anzahl der erst auffälligen Konsumenten harter Drogen nahm im Vergleich zum Vorjahr um ca. 4 % auf 20.890 Personen zu. Der größte Anstieg (ca. 110 %) war bei den 235 polizeilich erstmals registrierten Konsumenten von Crack (Anmerkung: Kokain als Base) zu verzeichnen. Die mit deutlichem Abstand größte absolute Zahl entfiel wie in den Vorjahren auch auf zuvor nicht registrierte Konsumenten von Amphetamin mit 11.765 gezählten

Personen (+3,6 %). Nach jahrelanger rückläufiger Entwicklung wurde 2015 wieder eine zunehmende Anzahl an erstaußälligen Konsumenten harter Drogen der klassischen Drogenarten Heroin (1.888; +14,6 %) und Kokain (3.149; +6,5 %) registriert.

Die resultierenden Folgekosten des Gebrauchs illegaler Drogen, die von der Öffentlichkeit getragen werden, werden auf rund 4 Mrd. Euro geschätzt [6]. Die tatsächlichen Kosten dürften der Erhebung nach noch weit höher liegen.

Seit dem Jahr 1981 definiert das Gesetz über den Verkehr mit Betäubungsmitteln (Betäubungsmittelgesetz) [7] nach §1 Betäubungsmittel im Sinne dieses Gesetzes als diejenigen Stoffe, welche in den Anlagen I bis III aufgeführt sind. Dort sind die Betäubungsmittel mit Ihrem IUPAC-Namen aufgeführt, womit jedem Betäubungsmittel eine eindeutige chemische Struktur zugeordnet wird. Seither ist es kontinuierlich erweitert worden. Weiter wird seit Ende des Jahres 2016 durch das „Neue-psychoaktive-Stoffe-Gesetz (NpSG) der Umgang mit neuen psychoaktiven Substanzen (NPS), das Handeltreiben, das Inverkehrbringen, das Verabreichen sowie das Herstellen und das Verbringen von NPS in den Geltungsbereich des Gesetzes zum Zweck des Inverkehrbringens geregelt [8]. Hier bestimmten strukturelle Merkmale über eine Einordnung als „neuer psychoaktiver Stoff“.

Für die Strafverfolgung ist somit eine entsprechende Strukturaufklärung dringend notwendig, um über das Vorliegen eines Betäubungsmittels zu befinden.

1.1.1 Anwendung der Raman Spektroskopie

Die Raman-Spektroskopie ist ein weitgehend verbreitetes Verfahren, welches in vielen Bereichen in Industrie und Forschung Anwendung findet. Die wesentliche Anwendung ramanspektrometrischer Messungen ist in der Aufzeichnung von substanzspezifischen Fingerabdrücken zu suchen. Anhand der folgenden Auswahl an Einsatzmöglichkeiten soll die Vielfältigkeit der Anwendbarkeit der Raman-Spektroskopie dargestellt werden. So sind in der einschlägigen Literatur Untersuchungen zu Stoffeigenschaften wie z.B. der Kristallinität [9], zu finden, bei denen in der Regel die Breite von spezifischen Banden ausgewertet wird. Weiter gibt es Untersuchungen, die sich mit der ramanspektroskopischen Aufklärung der Ausrichtung von Fasern und Strukturen beschäftigen [10]. Hierbei werden v.a. polarisationsabhängige Banden untersucht. Darüber hinaus finden sich Anwendungsgebiete zur (forensischen) Bewertung von Druckfarbe auf Dokumenten und von Malfarben in Gemälden [11–13].

Durch das vorherige Hinterlegen von Spektren mit bekannter Identität können Proben mit unbekannter Identität Vergleichsmessungen unterzogen werden, um somit qualitative

Untersuchungen durchführen zu können. Dabei sind Anwendungen über die Untersuchung und Identifizierung von pharmazeutischen Ausgangsstoffen [14], von illegal gehandelten (psychoaktiven) Substanzen [15–23], von Substanzen mit toxikologischer Relevanz [24], von gefälschten Arzneiformen [25], von Explosivstoffen [26,27], Lebensmitteln [28,29] und von Edelsteinen [30–32] beschrieben. Dabei können auch Sonderanwendungen der Raman-Spektroskopie zum Einsatz kommen, wie bspw. die „SERS“ („Surface enhanced Raman spectroscopy“), mit der es möglich ist, kleinste Mengen von Analyten durch Komplexierung an metallischen Oberflächen hochspezifisch zu detektieren [33,34].

Durch die Abhängigkeit der Messkonzentration vom erhaltenen Messsignal ist es möglich, Quantifizierungsuntersuchungen vorzunehmen. Auch hier kommt es zunächst zum Hinterlegen von Spektren mit bekannter qualitativer und quantitativer Zusammensetzung und anschließendem Abgleich der substanzspezifischen Peaks. Die für die genannte Applikation bisher veröffentlichten Anwendungsmöglichkeiten sind sehr vielfältig und umfassen Untersuchungen zur Gehaltsbestimmung von Glucose und Ethanol in Wasser [35], von Fettsäuren in Lebensmitteln [36], Gehaltsbestimmungen von Arzneistoffen aus transdermalen therapeutischen Systemen und Wafern [37], Bestimmungen von polymorphen Formen von Arzneistoffen [38] und bereits quantitative Wirkstoffbestimmungen von Betäubungsmitteln [39–41].

Im Rahmen von bspw. strafverfolgenden Maßnahmen ist es – je nach analytischer Fragestellung – erforderlich, den Wirkstoffgehalt der sichergestellten Menge Substanz zu bestimmen. So ist gemäß § 29a der aktuellen Fassung des Betäubungsmittelgesetzes für den Umgang mit einer nicht geringen Menge Betäubungsmittel(n) eine Strafdrohung von nicht unter einem Jahr Freiheitsstrafe vorgesehen [42]. Unterhalb dieser Netto-Mengen (Wirkstoffgehalt pro Menge sichergestellte Substanz) kann nach § 31 BtMG und § 31a BtMG [42] auch von einer Strafverfolgung unter bestimmten Bedingungen abgesehen werden. Die nicht geringen Mengen für Kokain und Amphetamin sind seit 1985 durch Urteile des Bundesgerichtshofes klar geregelt. Es wurde als nicht geringe Menge für Kokain 5,0 g als Kokain-Hydrochlorid [43] und für Amphetamin 10,0 g, berechnet als Amphetamin-Base [44], gerichtlich festgestellt.

Somit ist es für die zuständigen Untersuchungsstellen notwendig, jedwede Sicherstellung einer Substanz, deren Gewicht größer/gleich der jeweiligen nicht geringen Menge einer gezielten Wirkstoffbestimmung zu unterziehen. Eine weitere Notwendigkeit dafür liegt in der Tatsache begründet, dass illegal gehandelte Betäubungs- und Rauschmittel aus Gründen der Gewinnmaximierung in der Regel selten in Reinform vorliegend gehandelt werden und somit zunächst die Netto-Menge Substanz ermittelt werden muss. Dabei sind die für die

Analysen erforderlichen personellen, gerätetechnischen und damit finanziellen Aufwendungen, inklusive der notwendigen Qualitätssicherungsmaßnahmen [45], für die Planung, Ausstattung und für den fortlaufenden (kostendeckenden) Betrieb der Untersuchungsstellen von höchster Relevanz.

Somit kommt der Raman-Spektroskopie, welche die Möglichkeit der qualitativen und quantitativen, non-destruktiven, und somit einer einfach durchzuführenden Messmethodik bietet, besonders im Hinblick auf forensische Fragestellungen eine erhebliche Bedeutung zu.

1.1.2 Designerdrogen

Unter Designerdrogen versteht man synthetisch hergestellte Substanzen, die anhand von bestimmten (Grund-)Strukturmerkmalen rezeptorvermittelte Rauschwirkungen erzeugen und aufgrund von geringfügigen chemischen Variationen der oben bereits genannten Gesetzeslage zufolge straffrei verbleiben. Der Gruppe der Designerdrogen werden Substanzgruppen wie Cannabimimetika, Cathinone, Tryptamine und Phenethylamine zugeordnet [46–48]. Eine große Gruppe von Substanzen stellen die Phenethylamine dar, welche Strukturverwandschaft mit physiologisch vorkommenden Stoffen wie Adrenalin und Dopamin aufweisen. Gemäß ihrer pharmakologischen Hauptwirkung lassen sich die Phenethylamine in Entaktogene (z.B. MDMA), Psychostimulantien (z.B. Amphetamin) und Halluzinogene (z.B. 2C-B) einteilen.

1.1.3 Berauschende Mittel

Als (andere) berauschende Mittel können diejenigen Substanzen bezeichnet werden, die eine dem Alkohol vergleichbare Wirkung aufweisen (vgl. BGH VRS 53, 356). Jedoch können auch jedwede Arten von Naturstoffen mit berauschender Wirkung wie beispielsweise THC (Tetrahydrocannabinol) und Kokain hier eingeschlossen werden. Auch die oben genannten Designerdrogen können zu den berauschenden Mitteln zählen, jedoch müssen berauschende Mittel nicht zwangsweise Designerdrogen sein. Eine weitere Gruppe können Medikamente mit berauschender Wirkung sein oder Designer-Medikamente mit einer der Muttersubstanz vergleichbaren/erhöhten (Rausch-)Wirkung. Als Beispiele für gehäuftes Auftreten können hier Designer-Benzodiazepine oder Designer-Opioide genannt werden [48–50].

1.2 Zielsetzung

Im ersten Teil der vorliegenden Arbeit ist es das Ziel, qualitative Untersuchungen mit einer Vielzahl von Substanzen durchzuführen. Hierbei soll der analytische Fokus auf der Erstellung einer Substanzbibliothek mit einer Vielzahl von Substanzen liegen. Die dabei berücksichtigten Substanzen sollen selber betäubungsmittelrechtliche Relevanz aufweisen, d.h. sie sind selbst Rauschmittel. Dabei wird nicht strikt anhand der im Betäubungsmittelgesetz gelisteten Substanzen vorgegangen. Auch Substanzen, die (noch) nicht in den Anlagen des Gesetzes gelistet sind oder auch Grund- und Hilfsstoffe, die zur Herstellung von synthetischen Suchtstoffen gebraucht werden, sollen erfasst werden. Weitere Substanzen, die Eingang in die entstehende Substanzbibliothek finden sollen, werden durch Arzneistoffe, Flüssigkeiten (v.a. Lösungsmittel) und gängige Laborchemikalien abgebildet. Die so erhaltenen Spektren sollen als Referenzspektren dienen, mit denen dann unbekannte Substanzen identifiziert werden können. Diese Spektren lassen sich anschließend auch auf sogenannte „Handheld“-Geräte übertragen und bieten somit bspw. für sicherstellende Polizeibeamte eine Anwendungsmöglichkeit, einen schnellen Hinweis oder eine (sichere) Identifikation zu erhalten, um welche Substanz es sich handelt.

Im zweiten Teil der Arbeit sollen chemometrische Quantifizierungsmodelle entwickelt werden, die es ermöglichen, den Gehalt von illegal gehandelten Substanz-Mischungen zu ermitteln. Mit den Substanzen Kokain und Amphetamin sollen Modell-Mischungen unter Zusatz von gängigen Streckmitteln hergestellt werden, welche dann mit reellen, d.h., auf der Straße sichergestellten, Proben verglichen werden. Dabei sollen die betreffenden Proben ohne weitere Probenvorbereitung direkt vermessen werden. Bisher sind in der Literatur lediglich Quantifizierungsexperimente mit Auflösen einer definierten Probenmenge pro definierter Menge Lösungsmittel und anschließender Vermessung der Proben beschrieben [39], oder Gehaltsbestimmungen mit binären [18,41,51] oder ternären Mischungen [40]. Die eigenen Substanz-Mischungen werden Amphetamin oder Kokain als Zielanalyten und drei typische Streckmittel enthalten. Die Ergebnisse der entwickelten Quantifizierungsmethode sollen mit einer möglichst großen Anzahl reeller, sichergestellter Proben (≥ 100) verglichen werden. Die Akzeptanzkriterien der Richtlinie zur Qualitätssicherung bei forensisch-toxikologischen Untersuchungen der Gesellschaft für Toxikologische und Forensische Chemie [52] sollen dabei erfüllt sein. Weiter soll eine der Methode angepasste Methodvalidierung durchgeführt werden.

Eine der routinemäßig durchgeführten Analyse vorgeschaltete Messmethode, die in Grenzen den zu erwartenden Gehalt der betreffenden Proben voraussagt, würde dazu beitragen, eine relevante Probenanzahl der eigentlichen qualitätsgesicherten Routinemethode zu entziehen.

Bei einer entsprechenden Voraussage könnte somit die Routinemessung ganz entfallen, da die nicht geringe Menge ohnehin nicht erreicht werden würde. Somit würde die Entwicklung einer schnellen und einfach durchzuführenden Analysenmethode zu einer Optimierung von Laborabläufen und zur Einsparung von Ressourcen beitragen.

2 Theoretische Grundlagen

2.1 Grundlagen der Raman-Spektroskopie

Raman-Spektroskopie zählt zu den emissionspektrometrischen Methoden und basiert auf Wechselwirkungen von Materie mit Licht und insbesondere auf der Eigenschaft von Molekülen, bei Einstrahlung von Licht einer bestimmten Wellenlänge, (Molekül-)Schwingungen auszuführen. Im Gegensatz zur IR-Spektroskopie, deren Messprinzip auf der Detektion des direkt absorbierten Anteils des Lichtes beruht, werden in der Raman-Spektroskopie die inelastisch gestreuten Lichtanteile aufgezeichnet. Diese inelastische Streuung wurde erstmals im Jahre 1928 vom indischen Physiker Chandrasekhara Venkata Raman beschrieben [53], der dafür im Jahre 1930 den Nobel-Preis erhielt. Das gestreute Licht ist um einen bestimmten Frequenzbetrag gegenüber dem anregenden Licht versetzt und wird als Raman-Shift bezeichnet, der in Wellenzahlen k (cm^{-1}) relativ zur anregenden Frequenz angegeben wird. Diese Verschiebung („Shift“) ist unabhängig von der Frequenz des anregenden Lichtes und spezifisch für den Analyten.

Die durch die Einstrahlung von Licht erhaltene Schwingungsfrequenz ist abhängig von den im Molekül vorhandenen Atomen (bzw. deren Gewicht) des Analyten („substanzspezifisch“). Je nach Ausrichtung der erhaltenen Schwingungen lässt sich zwischen Valenzschwingungen („Streckschwingung“), deren Schwingung in Richtung der Molekülverbindung erfolgt und Deformationsschwingungen („Beugeschwingungen“), deren Schwingung mit einer Änderung der Valenzwinkel einhergeht, unterscheiden. Für die Ausführung einer Valenzschwingung ist stets ein höherer Energieeintrag nötig (Auftreten bei höheren Wellenzahlen) als für die Ausführung einer Deformationsschwingung. Für ein Auftreten des Raman-Effektes ist es essentiell, dass sich während des Schwingungszustandes die Polarisierbarkeit des Analyten ändert [54]. Durch den Energieeintrag während der Messung ändert sich die Elektronendichte am betreffenden Element und es kommt zur Deformierung (Ladungsverschiebung) der Elektronenhülle mit Induktion eines Dipolmomentes.

Je nach Energieeintrag kann ein Molekül verschiedene virtuelle Energieniveaus einnehmen (Abb. 1). Diese sind in der Abb. 1 mit nicht durchgezogenen Linien gekennzeichnet. S_0 bezeichnet den energetischen Grundzustand. Wird ein Analyt nun mit monochromatischem Licht bestrahlt, so geht der überwiegende Teil des Lichtes durch Transmission (Durchstrahlen) direkt verloren. Ein weiterer Teil kann am Analyten elastisch oder inelastisch gestreut werden. Kehrt das Molekül nach Anregung wieder in den Grundzustand zurück, entspricht die Frequenz somit der Anregungswellenlänge der Frequenz der Streuung und es

ist nominell kein Energieverlust messbar (Rayleigh-Streuung). In der Praxis wird derlei Strahlung durch entsprechende Filter möglichst effektiv ausgeblendet.

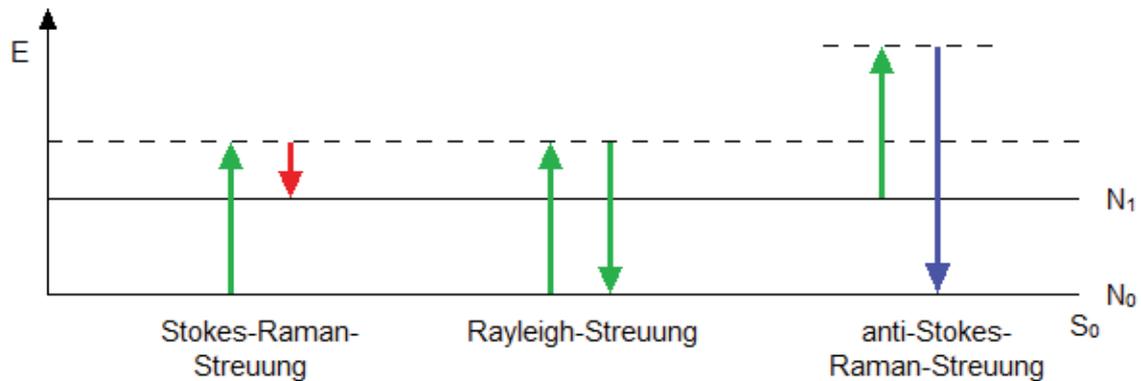


Abb. 1 Darstellung der Energieniveaus [55]

Kehrt das angeregte Molekül jedoch nicht in den Grundzustand (Abb. 1, N_0) zurück, sondern in den ersten angeregten Zustand (Abb. 1, N_1), so hat der emittierte Anteil der Strahlung eine niedrigere Frequenz im Vergleich zur Rayleigh-Streuung (Abb. 1: roter Pfeil). Die resultierende Spektrallinie wird als 'Stokes-Linie' bezeichnet. Die Lage der substanzspezifischen Absorptionsbanden (Frequenz der Molekülschwingungen) ergibt sich aus der Differenz der Frequenzen des Anregungslasers und der emittierten 'Stokes-Linie'. Eine weitere Art inelastischer Streuung ist die sog. Anti-Stokes(-Raman)-Streuung, welche sich dann ergibt, wenn das angeregte Molekül nach Bestrahlung und Lichtstreuung eine geringere Schwingungsenergie besitzt als noch im Ausgangszustand (Abb. 1: blauer Pfeil). Das emittierte Licht ist somit energiereicher und besitzt eine höhere Frequenz als das eingestrahlte Licht.

Der Boltzmann-Statistik nach ist der Grundzustand eines Moleküls bei niedriger Temperatur höher besetzt als ein angeregter Zustand, was zu einem Intensitätsunterschied zwischen den Stokes- und Anti-Stokes-Linien zugunsten der Stokes-Linien bei Raumtemperatur führt. Nachstehende Abbildung (Abb. 2) verdeutlicht, dass sich Stokes- und Anti-Stokes Linie symmetrisch um die Rayleigh-Linie befinden. Wie bereits beschrieben, sind die Stokes-Linien intensiver als die Anti-Stokes-Linien, weshalb die Stokes-Linien im Rahmen analytischer Fragestellungen der Beurteilung zugrunde gelegt werden.

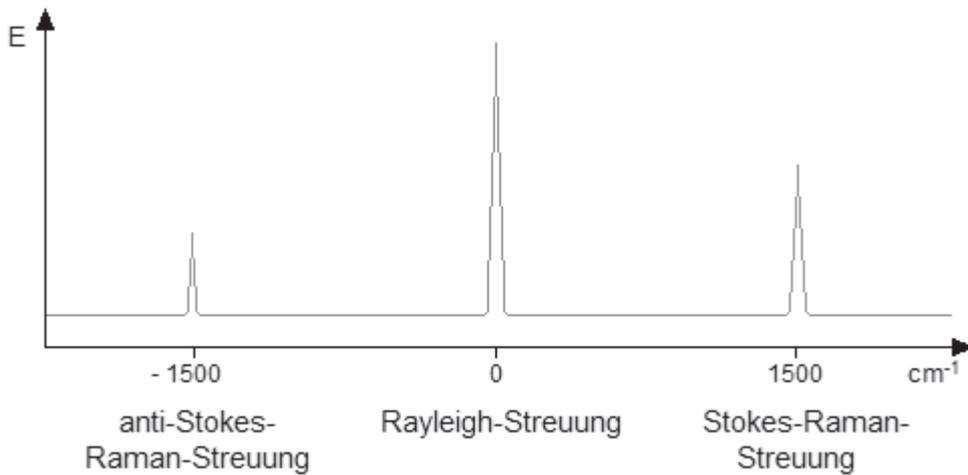


Abb. 2 Anordnung Stokes- und Anti-Stokes-Linien

Die Intensität des Raman-Signals (I) ist abhängig von der Frequenz (ν) und der Intensität des anregenden Lasers (I_0), der Anzahl der streuenden Moleküle (N) und der Polarisierbarkeitsänderung des Moleküls ($\Delta\alpha^2$). Dieser Zusammenhang ist in der folgenden Formel veranschaulicht.

$$I \sim \nu^4 I_0 N \Delta\alpha^2$$

Aus diesem Zusammenhang geht hervor, dass intensivere Raman-Signale erhalten werden, je geringer die Frequenz des Anregungslasers (ν) und je höher die Intensität des anregenden Lasers (I_0) ist. Weiter ist die Intensität des Raman-Signals auch noch von der Fokusebene des Lasers (Abstand zur Probe) abhängig, womit der Probenpräparation besondere Bedeutung zukommt.

Ein unerwünschter Effekt der Raman-Spektroskopie ist Fluoreszenz, da die dabei auftretende Emissionsstrahlung das Raman-Signal überlagert. Daher bringen bereits geringe Mengen von Verunreinigungen im farbigen Spektralbereich erhebliche Schwierigkeiten mit sich. Die Ursache ist die erhöhte Quantenausbeute der Fluoreszenz (meistens > 90 %) im Vergleich zum schwachen Raman-Effekt (nur eines von ca. 10^6 bis 10^9 Photonen wird inelastisch gestreut). Abhilfe schafft, die Messung mit weniger Laserintensität durchzuführen, um den Energieeintrag zu verringern (Jacquinot-Vorteil).

Raman-Spektroskopie ist ein zerstörungsfreies, schnelles Messverfahren für Stoffe mit unterschiedlichem Aggregatzustand. Es lassen sich Stoffe in (wässrigen) Lösungen, Flüssigkeiten, gasförmige, halb feste und natürlich auch feste Substanzen vermessen. Ein weiterer Vorteil des Messverfahrens ist, dass keine Probenvorbereitung nötig ist und kontakt- und zerstörungsfrei – auch durch Glas- und Polymerverpackungen – vermessen werden kann.

2.2 Multivariate Datenanalyse

Multivariate Datenanalyse ist ein Hilfsmittel zur Charakterisierung und Auswertung großer Datenmengen mit dem Ziel der Informationsverdichtung oder auch Datenreduktion [56]. Notwendig wird dies durch die modernen, computergestützt arbeitenden Analysengeräte und -techniken [57], da bspw. jedes digitalisierte IR-Spektrum mehrere tausend Einzelwerte enthält und somit zur Informationsgewinnung durch den Anwender ein Aufbereitungsschritt mit Vereinfachung der Datenlage notwendig erscheint. Dabei werden Variablen mit ähnlichen Inhalten zu sog. Hauptkomponenten zusammengefasst. Ziel ist es, dass eine geringere Anzahl von Hauptkomponenten ein Signal oder einen Prozess genauso gut beschreibt wie die ursprünglich hohe Anzahl an Variablen. Es kommt somit zu einer Abgrenzung von Variablen mit und ohne Aussagekraft für das betreffende Projekt. Im Anschluss können die erhaltenen Daten einer „Principal Component Analysis“ zur Klassifizierung oder auch einer „Partial Least Squares“-Regression zum Erhalt definierter Zielgrößen (quantitative Analyse) zugeführt werden. Da im Rahmen der hier durchgeführten Quantifizierungen die „Partial Least Squares“-Regression eingesetzt wird, sei im Folgenden nur der Vollständigkeit halber auf die meistgenutzte multivariate Datenanalyse – die Principal Component Analysis – eingegangen.

2.2.1 Principal Component Analysis (PCA)

Bei der PCA, auch Hauptkomponentenanalyse genannt, wird eine Datenmatrix durch zwei kleinere Matrizen angenähert [57]. Es „entstehen“ neue Hauptkomponenten, die mehr Informationen enthalten, als die Ausgangsvariablen [56]. Jede zusätzliche Hauptkomponente beschreibt die höchstmögliche Varianz, die durch die vorherigen Hauptkomponenten nicht abgedeckt werden konnte. Somit ergibt sich, dass die erste Hauptkomponente den größten Anteil der Varianz beschreibt, die zweite Hauptkomponente den zweitgrößten Anteil usw. [57].

Mit der folgenden Formel kann die PCA beschrieben werden, wobei (X) für die ursprünglich aufgenommene Datenmatrix steht, welche durch Hauptkomponenten- oder Faktorenwerte (T) („Scores“) und die Ladungen (L) näherungsweise beschrieben werden kann [57].

$$X = TL^T$$

Weiter ergibt sich aus der Differenz zwischen der Ausgangsdatenmatrix und der über die Faktoren und Scores reproduzierten Datenmatrix die sog. Residuenmatrix (nicht in der o.g. Gleichung aufgeführt).

2.2.2 Partial Least Squares-Regression (PLSR)

Die PLSR wird in der Spektroskopie vor allem zur Kalibrierung der chemischen und physikalischen Beschaffenheit von Stoffen verwendet. Im Gegensatz zur Principal Component Analysis benutzt die Partial Least Squares-Regression bei der Findung der Hauptkomponenten für die X-Daten bereits die Struktur der Y-Daten [56].

Es existieren zwei Ansätze zur Anwendung der PLSR. Der erste Ansatz ist die PLS-Regression. Sie umfasst den funktionellen Zusammenhang zwischen einer Zielgröße (z.B. Gehaltsbestimmung eines Analyten) und einer großen Anzahl Messgrößen (z.B. aufgenommene Spektren). Diese Methode wird als PLS1 bezeichnet. Die Aufstellung eines Modells für die Berechnung mehrerer Zielgrößen, was z.B. bei Mehrkomponentensystemen mit verschiedenen Inhaltsstoffen von Interesse ist, und einer großen Anzahl Messgrößen wird PLS2 genannt [56]. Ziel ist es, eine Vorhersage (unbekannte Y-Variable) bei bekannter X-Variable zu treffen, wobei die X-Variable ein vorliegendes Messspektrum mit bspw. unbekanntem Gehalt sein kann. Ausgegangen wird von einer Ausgangsdatenmatrix (X) mit (N) Objekten und (M) Eigenschaften (z.B. ein aufgenommenes Spektrum). Zu jedem Objekt werden eine oder mehrere Zielgrößen y_i oder y_{ij} gemessen, die einen oder mehrere Vektoren bilden, welche wiederum eine Matrix Y mit den Dimensionen $N \times K$ ergeben (Abb. 3).

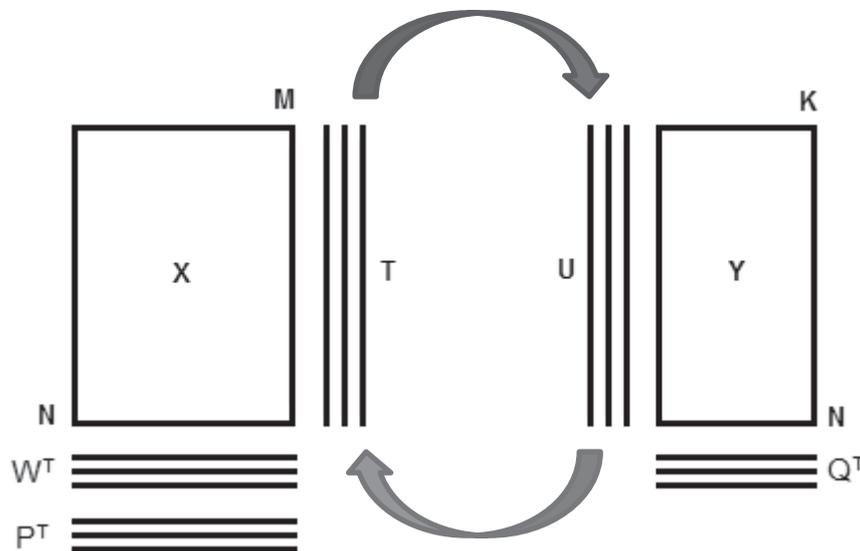


Abb. 3 Beteiligte Matrizen der PLS [56]

Es wird zur Ermittlung der Hauptkomponenten mit den X-Daten als auch mit den Y-Daten eine PCA gemacht, wobei die PCA der Y-Daten Einfluss auf die PCA der X-Daten hat und umgekehrt. In Abb. 3 ist durch die Pfeile dieser charakteristische Informationsaustausch zwischen den beiden Seiten dargestellt. Aus den X-Daten werden mithilfe einer PCA die

Loadings P und die Scores T errechnet. Als Sonderschritt wird bei der PLS die W -Matrix notwendig, die die Verbindung zwischen den X - und den Y -Daten darstellt und die Gewichtsloadings W enthält. Bei Durchführung einer PCA für die Y -Daten werden die U -Matrix mit den Scores und die Q -Matrix mit den Loadings für die Y -Daten erhalten. Sind alle Hauptkomponenten vorhergesagt, stellen die Daten aus X und Y – nach Abzug der Informationen aus den berechneten Hauptkomponenten – die jeweilige Restvarianz dar und werden als Residuenmatrix E und F bezeichnet. Dieser Zusammenhang ist in den nachstehend aufgeführten Formeln dargestellt [56].

$$X = TP^T + E$$

$$Y = UQ^T + F$$

Zuletzt werden die Regressionskoeffizienten b für die X -Variablen berechnet. Für jede Spalte K in den Y -Daten wird ein Regressionsvektor b_k berechnet, womit sich dann eine Regressionskoeffizientenmatrix der Dimension N (Objekte) \times K (Zielgrößen) ergibt. Angewendet auf die Messwerte X_i , die sich aus der Vermessung eines neuen Objektes i ergeben, lässt sich die Zielgröße y_k entsprechend der folgenden Gleichung errechnen.

$$y_{ik} = b_0 + x_i^T b_k$$

Für jede Zielgröße y_k existieren eigene Regressionskoeffizienten. Es handelt sich jedoch um ein Modell für alle X - und Y -Daten, denn sämtliche W - und P -Loadings werden aus allen X - und Y -Daten hergeleitet und sind für jedwede Zielgrößen gleich. Die unterschiedlichen Regressionskoeffizienten für jede einzelne Zielgröße werden von der Matrix Q verursacht, in der die individuellen Zielgrößen y_k zu finden sind.

2.3 Spektrenvorbereitung

Bei der Erstellung von Berechnungsmodellen mit aufgenommenen Spektren kommt einer entsprechenden Vorbereitung der Daten eine enorme Bedeutung zu. Diese mathematischen Methoden werden verwendet, um ein robustes Kalibrierungsmodell aufzubauen, welches die Qualität der Vorhersage verbessert. Ziel aller Vorverarbeitungsmethoden ist es, zufälliges Rauschen und systematische Variationen der Spektraldaten zu reduzieren und spektrale Besonderheiten von Interesse zu erhöhen, ohne dass dabei spektrale Informationen verloren gehen. Die Veränderungen der Spektren werden vor der Methodenerstellung vorgenommen. Es gibt verschiedene Arten von Vorverarbeitungsmethoden.

2.3.1 Glättung

Zur Verringerung von zufälligem Rauschen und zur Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses von Spektren kann eine Glättung der Spektren durchgeführt werden. Je geringer das Raman-Signal ist, desto mehr kann sich ein (spektrometerbedingtes) Rauschen auf das erhaltene Messsignal auswirken. Neben der Glättung mit gleitendem Mittelwert, bei der über ein vom Benutzer definiertes Intervall ein Mittelwert aus den ersten Spektrenwerten des Intervalls definiert ist und dann die folgenden Spektrenwerte auf die Werte des vorangegangenen Intervalls bezogen werden, ist in der Literatur noch die Polynomglättung beschrieben [56].

Aufgrund der Relevanz für die vorliegende Arbeit soll im Folgenden auf die in den Versuchen angewandte Polynomglättung (Savitzky-Golay-Glättung) eingegangen werden. Der Anwender bestimmt eine Intervallgröße k (x -Variable, hier: Wellenzahlen), über die die Glättung stattfinden soll. Anschließend wird durch die Spektrenwerte ein Polynom, innerhalb einer Fensterbreite von mindestens $2k + 1$, angenähert. Die Entwicklung des Polynoms ist daher vom bereits festgelegten Intervall k abhängig. Über ein Least-Square-Verfahren wird das Polynom an die Datenpunkte des Spektrums angepasst.

2.3.2 Bildung von Ableitungen

Durch das Anwenden von Differentialmethoden ist es möglich, eine Erhöhung der spektralen Auflösung und eine Beseitigung der Hintergrundabsorption zu erreichen. Überlagernde Banden werden durch Ableitungen stärker hervorgehoben. Es ist jedoch zu beachten, dass das aufgenommene Spektrum durch die Bildung der Ableitung seine spektrale Form verändert, was die Interpretation in der nachfolgenden PLS erschwert. Neben der Ableitung nach der Differenzenquotienten-Methode (Punkt-Punkt-Ableitung) ist in der Literatur noch die Ableitung über Polynomfit (Savitzky-Golay-Differential) beschrieben [56]. In der vorliegenden Arbeit wurde bei den Versuchen die Ableitung über Polynomfit verwendet.

Bei der Ableitung nach Savitzky-Golay wird wie bei der Glättung nach Savitzky-Golay das aufgenommene Spektrum mit einem Polynom n -ten Grades beschrieben, wobei die Polynomentwicklung nur für einen Bereich von Datenpunkten k vorgenommen wird, den der Anwender definiert. Ein gemessenes Spektrum wird mit Hilfe eines Polynoms des Grades n definiert, was durch die folgende Gleichung ausgedrückt wird [56]:

$$a = \alpha + \beta x + \gamma x^2 + \delta x^3 + \dots + \epsilon x^n$$

Das aufgenommene Spektrum, welches als Polynom des Grades n dargestellt ist, kann nun abgeleitet werden. Für die erste Ableitung ergibt sich folglich:

$$a' = 0 + \beta + 2\gamma x + 3\delta x^2 + \dots + n\epsilon x^{n-1}$$

Für die zweite Ableitung ergibt sich:

$$a'' = 0 + 0 + 2\gamma + 6\delta x + \dots + (n-1)n\epsilon x^{n-2}$$

Aus diesen Zusammenhängen folgt, dass bei Vornehmen einer ersten Ableitung die Basislinie α und nach der zweiten Ableitung die linearen Effekte βx aus der Formel entfernt werden. Die Breite des Spektrums, welche über das Polynom beschrieben wird, wird über die Auswahl der Anzahl der Stützpunkte durch den Anwender festgelegt. Das Polynom wird ebenfalls wie bei der Glättung nach Savitzky-Golay über ein Least-Square-Verfahren angepasst. Im Falle einer vorangegangenen Glättung mit Hilfe eines Polynomes wird die Ableitung robuster gegenüber im Spektrum sich befindlichem Rauschen [56].

Es ist weiter zu beachten, dass das Signal-Rausch-Verhältnis schlechter wird, je geringer die Fensterbreite eingestellt wird. Bei Einstellung einer zu großen Fensterbreite werden die Spektren hingegen stark verzerrt. Diese voneinander abhängigen Einflüsse müssen bei der Wahl der Parameter berücksichtigt werden.

2.3.3 Auswahl der Variablen

Regressionsmethoden, die wie die PCR oder die PLS auf latenten Variablen basieren, werden üblicherweise in der Raman-Spektroskopie angewendet, um empirische Modelle zu konstruieren. Darüber hinaus kann die Verwendung einer Variablenauswahl die Voraussagefähigkeit von PCR/PLS-Modellen verbessern. So kann bspw. eine ausgewählte Untermenge von Variablen gegenüber der Verwendung aller verfügbaren Variablen bevorzugt werden.

Bei der manuellen Auswahl definiert der Anwender Raman-Spektralbanden in den Spektren, die für das betreffende Experiment von Interesse sind. Bei einer Gehaltsbestimmung sind dies substanzspezifische Banden, die sich mit steigendem oder fallendem Gehalt des Analyten proportional verhalten. Auch über die Bestimmung von Korrelationskoeffizienten oder durch das Erstellen einer Korrelationsmatrix lassen sich Signaländerungen als Indikator für Zusammenhänge zwischen physikalischen Eigenschaften von Analyten und einem Messsignal herstellen.

2.3.4 Weitere Vorbereitungsmethoden

Bei der spektroskopischen Transformation wird die bei einer bestimmten Wellenlänge aufgenommene Intensität I mit einer Intensität I_0 einer Vergleichsmessung ins Verhältnis gesetzt. Teilt man das Signal I durch I_0 , erhält man den Grad der Transmission. Somit sind die erhaltenen Werte durch eine Referenz gewichtet [56].

Die Spektrennormierung auf den Mittelwert legt jedem gemessenen Spektrenwert (bspw. Absorption bei bestimmter Wellenlänge) den Gesamtmittelwert des Spektrums zugrunde. Weiter kann ein aufgenommenes Spektrum auch auf den Betrag eins normiert werden, indem dann jeder Spektrenwert durch den Betrag des Gesamtspektrums geteilt wird. In einem vieldimensionalen Raum würden dann alle Spektren der gleichen Richtung gleich lang. Bei diesen Methoden ist das Ziel, systematische Veränderungen im Spektrum auszugleichen [56].

Die Basislinien-Korrektur dient der Unterdrückung von (fluoreszierenden) Hintergrundsignalen, welche durch organische Moleküle, durch Kontaminationen oder durch Streuverluste verursacht werden können. Diese Untergrundsignale sind i.d.R. unerwünscht. Dieser Hintergrund sollte unterdrückt werden, um eine weitere qualitative oder quantitative Analyse der Spektren durchzuführen zu können [56].

Eine Korrektur von Streueffekten ist vor allem dann nötig, wenn bei Messung von Feststoffproben mit unterschiedlicher Teilchengröße unterschiedliche Weglängen des Lichtes auftreten. Weiter kann diese Erscheinung auch bei der Messung von Emulsionen oder Dispersionen auftreten. Streueffekte sind wellenlängenabhängig. Zur Verminderung von Streueffekten kann die multiplikative Streukorrektur eingesetzt werden, die davon ausgeht, dass sich die wellenlängenabhängigen Streueffekte von der chemischen Information abtrennen lassen. Es wird ein „ideales Spektrum“ erzeugt, indem ein Mittelwertspektrum aus allen im Datenset vorhandenen Spektren gebildet wird. Das Spektrum von Interesse wird dann mit einem Least-Square-Verfahren auf das Mittelwertspektrum angepasst. Bei der erweiterten multiplikativen Streukorrektur wird zusätzlich zur multiplikativen Streukorrektur die Abhängigkeit der Streuung von der Wellenlänge berücksichtigt. Eine weitere Möglichkeit zur Reduktion von Streueffekten ist die Standardisierung der Spektren, bei der Standardabweichung und Mittelwert der Spektrenwerte eines kompletten Spektrums (zeilenweise) berechnet werden.

All die aufgeführten Instrumente der Probenvorbehandlung müssen auf Grundlage der Eigenschaften der Spektren ausgewählt und kombiniert werden, um die korrekten Informationen aus den Spektren vor der multivariaten Kalibrierung zu extrahieren und die Modellinterpretierbarkeit und Vorhersagefähigkeit sicherzustellen und zu verbessern.

2.4 Gaschromatographie

In der vorliegenden Arbeit werden mithilfe der Raman-Spektroskopie quantitative und qualitative Untersuchungen von Feststoffproben durchgeführt. Die Gaschromatographie, welche eine weit verbreitete, anerkannte und beweisende [52] Methode zur Gehaltsbestimmung von Stoffen [58] und Betäubungsmitteln [59–62] ist, wurde als Standardmethode zur Quantifizierung eingesetzt.

Die dabei zu analysierenden Verbindungen müssen unverändert verdampfbar oder gasförmig sein. Der Analyt wird nach Aufgabe auf das System bei hoher Temperatur verdampft, mithilfe eines Trägergases durch eine dem Analyten(-gemisch) angepasste Säule gedrückt und aufgrund seiner Wechselwirkungen mit der Trennsäule chromatographisch aufgetrennt. Zur Gehaltsbestimmung können Methoden mit vorheriger Messung von Kalibrierlösungen definierten Gehaltes und/oder unter der Verwendung von internen Standards erstellt werden. Die Detektion kann auf verschiedene Weisen erfolgen. Häufig wird ein massenselektiver Detektor, wie der Quadrupol-Analysator, verwendet. Eine weitere Möglichkeit der Detektion ist der Flammenionisationsdetektor, in dem die Probe nach vorangegangener chromatographischer Trennung in einer Knallgasflamme verbrannt wird. Die Elektronen der dabei ablaufenden thermischen Ionisierung werden aufgefangen und als messbarer Strom aufgezeichnet, welcher der Substanzmenge proportional ist. Ein Vorteil des Flammenionisationsdetektors gegenüber dem Quadrupol-Analysator ist seine Robustheit und die hohe Linearität über einen weiten Konzentrationsbereich.

3 Material und Methoden

3.1 Raman-Spektroskopie

3.1.1 Raman-Spektrometer

Für die qualitativen und quantitativen Untersuchungen von Feststoffen und Flüssigkeiten wurde ein portables Raman-Spektrometer i-Raman[®] plus des Herstellers B&W Tek mit der Anregungswellenlänge von 785 nm verwendet. Die Spezifikationen sind der folgenden Tabelle (Tab. 1) zu entnehmen.

Tab. 1 Spezifikationen Raman-Spektrometer i-Raman[®] plus

Name	i-Raman [®] plus
Hersteller	B&W Tek
Anregungslaser	Diodenlaser (Halbleiter), $\lambda = 785 \text{ nm}$, > 320 mW Ausgang Laserport (420 mW max.), Laser-Power-Control: 0 - 100 %
Spektrometer	150 - 3350 cm^{-1} , Auflösung: < 4,5 cm^{-1} bei 912 nm
Detektor	CCD-Detektor, 2048 Detektor-Elemente
Integrationszeit	100 ms - 30 min
Energieversorgung	12 V - Netzteil, optional: Batterie
Gewicht	~ 5,0 kg
Abmessungen	16,9 cm x 33,3 cm x 24,2 cm
Software	Aufnahme von Spektren: BW Spec [®] 4.02_12 Identifikation von Spektren: BWID [®] 2.01 Chemometrische Auswertung: BW IQ [®] 1.2.1

Aufgrund der geringen Abmessungen, des geringen Gewichtes und des optionalen Batteriebetriebes ist es möglich, das Gerät innerhalb des Labors zu bewegen, um bspw. Gefahrstoffe unter einem Chemikalienabzug zu analysieren oder auch außerhalb des Labors Analysen vorzunehmen.

3.1.2 Raman-Mikroskop

Zur Messung sehr geringerer Probenmengen und im Rahmen sämtlicher Quantifizierungsuntersuchungen wurde aufgrund der einfacheren Handhabung und der besseren Vergleichbarkeit von einzelnen Messungen ein Raman-Mikroskop mit Kameraaufbau verwendet. Die Spezifikationen zu diesem System sind in der nachstehend aufgeführten Tabelle zu finden (Tab. 2). Hierbei handelt es sich lediglich um eine Kamera, welche auf ein Mikroskop mit Probenteller aufgesetzt wird. In diese Kamera wird die Raman-Pistole (Tab. 1) eingesetzt. Die Spezifikationen aus Tab. 1 bleiben erhalten.

Tab. 2 Spezifikationen des Raman-Video-Microsampling-Systems

Name	BAC 151 B
Hersteller	B&W Tek
Wellenlänge	$\lambda = 785 \text{ nm}$ (532 nm, 1064 nm)
Beleuchtung	LED
Energieversorgung	5 V – Netzteil
Objektivvergrößerung	20-fach, 8,8 mm Arbeitsabstand, Größe Laser-Strahlfleck: 105 μm
Fokussierung	Grob- und Feinjustierung (Z-Achse: 24 mm)
Probenteller	150 mm (X-Achse) x 140 mm (Y-Achse)
Verschiebung Probenteller	75 mm (X-Achse) x 50 mm (Y-Achse)
Kamera	Farbsensor 1/4"
Auflösung	1280 x 1024 Pixel, via BW Spec [®] Software
Energieversorgung Kamera	< 0,6 W via USB
Gewicht	~ 4,8 kg
Abmessungen	24,3 cm x 20,8 cm x 37,6 cm

3.2 Qualitative Untersuchungen mittels Raman-Spektroskopie

Im Rahmen von qualitativen Untersuchungen mittels des in 3.1.1 genannten Raman-Spektrometers wurde gemäß der Zielsetzung (1.2) der vorliegenden Arbeit eine große Anzahl Substanzen zur Erstellung einer Substanzbibliothek vermessen. Dabei handelt es sich teilweise um analytische Referenzsubstanzen, die über externe Lieferanten mit Analysenzertifikat käuflich erworben wurden, als auch um Substanzen, welche im Rahmen von polizeilichen Ermittlungsverfahren sichergestellt und asserviert wurden. Diese wurden zur sicheren Bestimmung der Identität mittels verschiedener analytischer Verfahren untersucht. Dazu zählen Infrarot-Spektroskopie, Gaschromatographie-(Tandem-)Massenspektroskopie, Hochdruckflüssigkeitschromatographie mit Diodenarraydetektion oder massenselektivem Detektor sowie Kernresonanzspektroskopie (^{13}C , ^1H oder ^{14}N). Nicht alle Verfahren wurden bei allen Substanzen durchgeführt. Es wurden lediglich so viele Experimente mit unterschiedlichen Methoden und Verfahren vorgenommen, wie nötig waren, um die Identität der vorliegenden Substanz oder eines Substanzgemisches zweifelsfrei aufzuklären. Dazu zählt selbstverständlich auch die Differenzierung zwischen isomeren Strukturen.

3.2.1 Auswahl der Substanzen

Die Auswahl der Substanzen erfolgte nach den im Labor vorhandenen Vergleichssubstanzen, denen aufgrund ihres pharmakologischen Wirkprofils gewisse Relevanz als berauschendes Mittel zukommt. Neben Stoffen, die selbst nach derzeitiger Rechtslage als Betäubungsmittel in den Anlagen I-III des Betäubungsmittelgesetzes [42] gelistet sind, wurden verschiedene Flüssigkeiten wie bspw. Lösungsmittel, chemische Referenzstandards, gängige Streckmittel von (illegalen) Zubereitungen oder Ausgangsstoffe zur Synthese von berauschenden Mitteln vermessen. Eine weitere Gruppe bilden Wirkstoffe, die therapeutisch zur Heilung oder Linderung von Krankheiten und/oder Beschwerden eingesetzt werden können (Arzneistoffe). Hier eingeschlossen wurden Wirkstoffe wie Antidepressiva, Psychopharmaka, Opioide, Steroide und Analgetika. Weiter wurden Wirkstoffe aufgenommen, die Relevanz als Betäubungsmittel aufweisen, jedoch derzeit nicht als Betäubungsmittel im Betäubungsmittelgesetz gelistet sind (Designerdrogen und „Designermedikamente“).

Eine präzise Zuordnung einer Substanz in eine jeweilige Gruppe ist jedoch nicht immer durchführbar, da es möglich ist, dass bspw. ein Medikament aufgrund seiner Marktzulassung therapeutisch Einsatz findet, jedoch bei entsprechender (nicht bestimmungsgemäßer)

Anwendung, auch Missbrauchspotential birgt und somit auch der Gruppe der berauschenden Mittel zugeordnet werden könnte. Eine komplette Aufstellung der Substanzen, die untersucht und in die Datenbank aufgenommen wurden, findet sich im Anhang (10.1, Tab. 16).

3.2.2 Vermessung von Substanzen

Zur Gerätekontrolle wurde zu Beginn eines jeden Messtages ein Polystyrol-Standard vermessen, der sich in einer für die verwendete Raman-Sonde BAC 102 von B&W Tek[®] passenden Kappe befindet und zur Anwendung lediglich auf die Sonde gesteckt wird. Mithilfe der Aufnahme-Software BW Spec[®] wurde die Funktion „Performance Test“ gestartet. Erst bei Bestehen dieses Tests, welcher Peakposition(en), Signalintensität und einen Hit-Quality-Index in engen Grenzen überprüft, wurde fortgefahren.

Da das Vermessen der Substanzen die Erstellung einer möglichst umfangreichen Substanzbibliothek als Ziel hatte, wurde das Raman-Spektrum jeder einzelnen Substanz unter standardisierten Bedingungen aufgenommen. Dies betrifft vor allem die Probenvorbereitung. Feststoffe sind direkt mit der Raman-Sonde BAC 102 von B&W Tek[®] mit dem dazugehörigen Abstandhalter, der einen Abstand von 5,4 mm von der Probe zur Laserausgangslinse einhält, durchgeführt. Um Substanzkontamination am Abstandhalter und auch an der Linse zu vermeiden, wurde – bei Vorliegen einer ausreichenden Substanzmenge – die nötige Menge Substanz in einen klaren Kunststoffbeutel umgefüllt, direkt vor die Sonde gehalten und vermessen. Bei Vorliegen einer sehr geringen Menge Substanz (wenige Milligramm), ist das in 3.1.2 beschriebene Raman Mikroskop benutzt worden. Die oben genannte Raman-Sonde ist dazu in einen dafür vorgesehenen seitlichen Zugang der aufsitzenden Kamera verbracht und fixiert worden. Durch die Vergrößerung des Objektivs ist es möglich, auch einige wenige Substanzkörner durch Fokussierung mit dem Laser zu erfassen und zerstörungsfrei zu vermessen. Zur optimalen Fokussierung wurde mit Hilfe der Software BW Spec[®] die aufsitzende Kamera angesteuert und manuell am Mikroskop ein möglichst scharfes Bild eingestellt (Abb. 4). Das rote Laserlicht ist auf dem Bild deutlich zu erkennen.

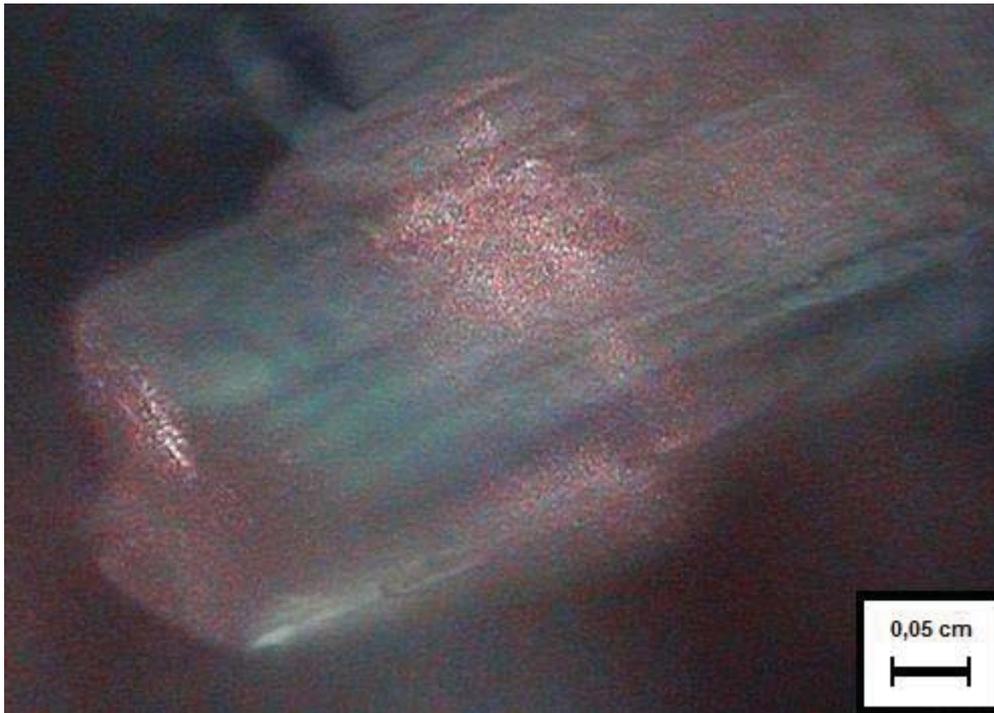


Abb. 4 Manuelle Fokussierung eines Substanzkristalls

Die Integrationszeit (Messzeit) wurde der jeweiligen Substanz angepasst. Um bei qualitativen Analysen zwischen verschiedenen Substanzen möglichst spezifisch unterscheiden zu können, ist das Signal-/Rausch-Verhältnis eines jeden Spektrums von großer Relevanz, da andernfalls bei geringer Peakintensität bestimmte, wenig intensive Banden gar nicht hervortreten würden. Es wurde diejenige Integrationszeit gewählt, die als Resultat eine maximale Peakintensität zwischen 50.000 und 60.000 erbrachte (100 % Laserintensität). Mit der vorgegebenen Anregungswellenlänge, der vollen Laserintensität, und dem feststehenden Molekülbau einer jeden untersuchten Substanz lässt sich nur durch die Variation der Integrationszeit einer Messung die gewünschte Intensität der Spektren erzielen.

Nach Finden der passenden Integrationszeit, sind pro Substanz zehn Spektren bei möglichst 100 % Laserintensität aufgenommen, zu einem Gesamtspektrum gemittelt und am Ende um den Dunkelstrom des Spektrometerarrays korrigiert worden. Anhand des nachstehend abgebildeten Raman-Spektrums von Coffein (Abb. 5) werden die gewünschten Anforderungen – v.a. in Bezug auf die gewünschte Peakintensität – deutlich. Dargestellt ist das Gesamtspektrum von gemittelten zehn Aufnahmen.

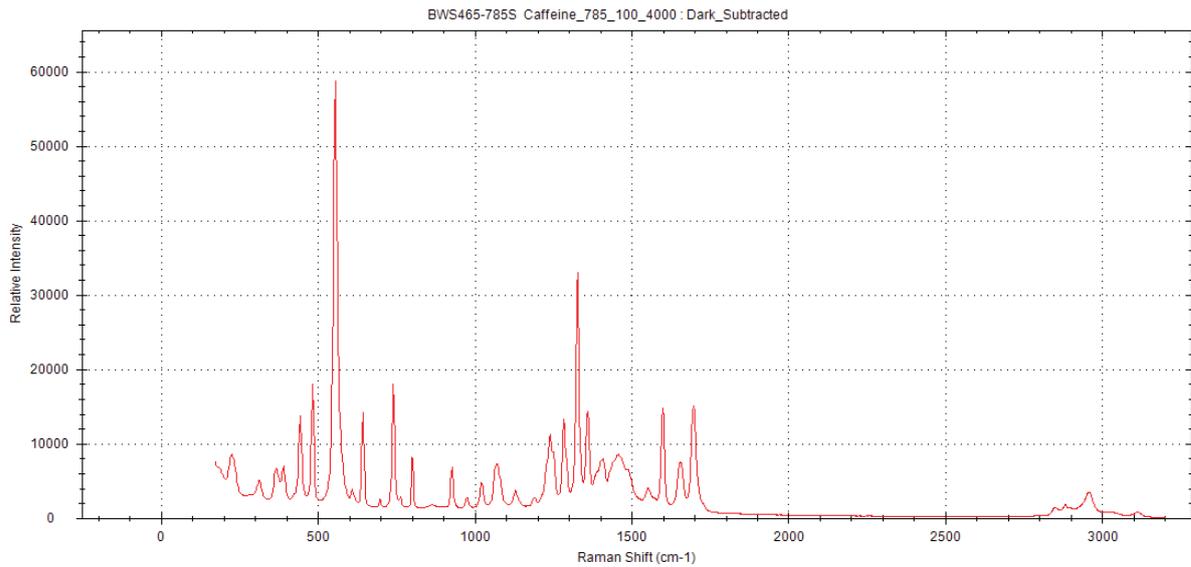


Abb. 5 Raman-Spektrum (n = 10) von Coffein, 100 % Laserintensität, 4000 ms Integrationszeit

Weiter wurden auch Flüssigkeiten mit in die Untersuchungen eingeschlossen. Um auch hier für jede Substanz vergleichbare Bedingungen einzuhalten, wurden die Flüssigkeiten in Glas-Vials (Gaschromatographie-Vials) vermessen. Das Signal des reinen Analyten wurde erhalten, indem zunächst der Dunkelstrom anschließend das Raman-Signal eines leeren Glas-Vials und zum Schluss das Spektrum der Substanz in dem Glas-Vial vermessen und jeweils einzeln abgespeichert wurden. Es ergeben sich somit zwei gemittelte Spektren aus jeweils zehn Einzelspektren. In einem separaten Rechenschritt wird nun das Spektrum des leeren Glas-Vials von dem Spektrum des Analyten im Glas-Vial abgezogen. Es entsteht ein drittes Spektrum, welches als Vergleichsspektrum der Substanz zugeordnet wird. In Abb. 6 ist die geschilderte Konstellation am Beispiel der Vermessung von Ethanol wiedergegeben.

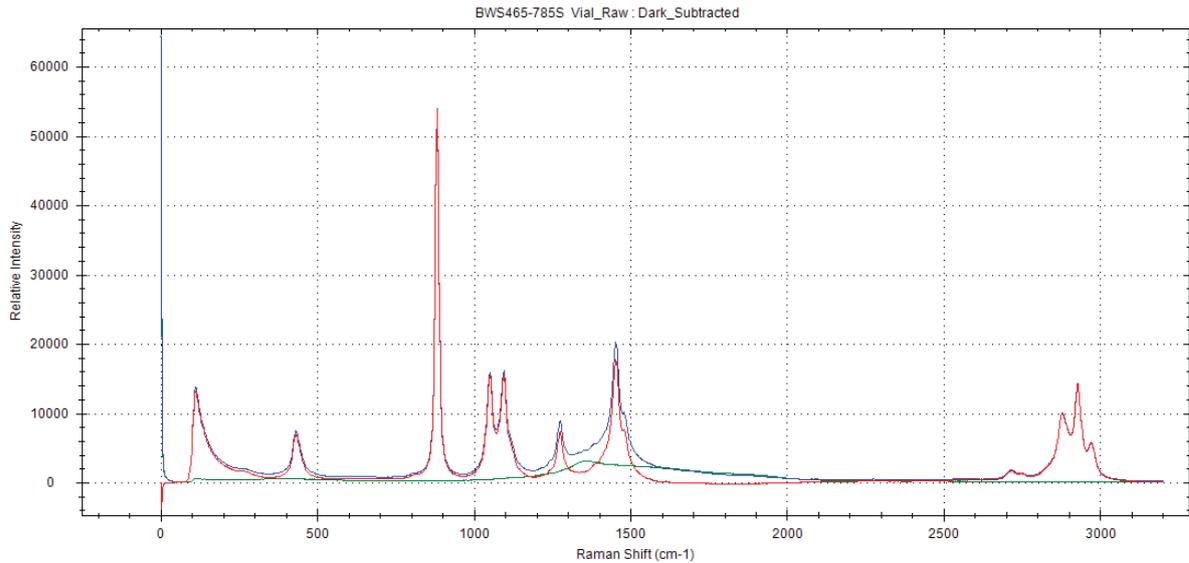


Abb. 6 Raman-Spektrum von Ethanol; grün = leeres Glas-Vial, blau = Ethanol im Vial, rot = um das leere Glas-Vial korrigiertes Ethanol-im-Vial-Spektrum

Es ist zu erkennen, dass das reine Glas-Vial (grün) lediglich geringe Signalintensität besitzt (Bereich: ca. 1100 - 2000 cm^{-1}), um dessen Betrag das Spektrum des Analyten im Vial (blau) korrigiert wird. Es entsteht das rechnerisch erstellte Signal (rot), welches als das des betreffenden Analyten angenommen wird.

3.2.3 Identifizierung von Sicherstellungen

Zur Identifizierung von Substanzen wurde die Software BWID[®] verwendet, welche das Ramanspektrometer bedient und im Messmodus zur Identifikation selbstständig diejenige Integrationszeit bei 100 % Laserintensität wählt, um ein möglichst hohes Signal/Rausch-Verhältnis zu erzeugen. Der Grad der Identifizierung hängt von der Anzahl der Peaks ab, welche dem hinterlegten Referenzspektrum aus dem Mischspektrum zugeschrieben werden können. Dabei werden Lage von Banden und auch die Intensitäten von Signalen untereinander mit den hinterlegten Spektren abgeglichen. Es ergibt sich ein „Hit-Quality-Index“, welcher den Grad der Übereinstimmung anzeigt. Der „Hit-Quality-Index“ ist der spektrale Korrelationskoeffizient, d.h. ein normiertes Maß der spektralen Kovarianz. Dieser hat einen Wert von 0 bis 100 und entspricht nicht der Reinheit oder Konzentration der Probe; jedoch aber der Ähnlichkeit zwischen Stichprobe und Referenz.

3.2.4 Besondere Möglichkeiten des Verfahrens

Weiter wurde untersucht, inwieweit sich durch das angewandte Verfahren Strukturisomere sowie geringe Unterschiede im Molekülbau zwischen verschiedenen Substanzen unterscheiden lassen.

3.3 Quantitative Untersuchungen mittels Raman-Spektroskopie

3.3.1 Anfertigung von Mehrkomponentenmischungen

Zur Erstellung einer Kalibrierung wurden Mischungen des Zielanalyten mit drei gängigen Streckmitteln hergestellt, die für eine Kalibration eine möglichst große Variation von denkbaren Zusammensetzungen abdecken. Idealerweise sollten die einzelnen Konzentrationen der chemischen Komponenten, die in dem Kalibrierungssatz vorhanden sind, breiter verteilt sein, als sie in den zu analysierenden Proben zu erwarten sind. Dadurch, dass jedoch eine beliebige Kombination der Zusammensetzung von sichergestellten Drogenmischungen möglich ist und es keine weitere Probenaufbereitung (Extraktion) gibt, kann selbstverständlich die oben genannte Voraussetzung nicht vollständig abgedeckt werden. Die Auswahl der Streckmittel erfolgte nach Häufigkeit des Auftretens in sichergestellten Proben. Jedoch ist zu beachten, dass nicht alle Inhaltsstoffe von sichergestellten Proben analytisch erfasst werden, da eine nähere Charakterisierung von der beauftragenden Behörde i.d.R. nicht gewünscht wird.

Amphetamin-Sulfat wurde mit den häufig vorkommenden Streckmitteln Coffein, Lactose-Monohydrat und Creatin-Monohydrat zusammen untersucht. Kokain-HCl wurden die Streckmittel Phenacetin, Tetramisol-HCl und Lidocain-HCl zugeordnet. Entsprechend dem nachstehend aufgeführten Mischungsschema (Tab. 3) wurden die jeweiligen Bestandteile abgewogen, einzeln manuell in einer Reibschale verrieben, vereinigt und zusammen in einer Reibschale noch einmal gemischt. Es wurden je Kalibrierungsmischung eine Menge von ca. 100 mg eingewogen, so dass die in Tab. 3 wiedergegebenen prozentualen Anteile auch den einzuwiegenden Zielmengen in mg entsprechen.

Tab. 3 Mischungsschema für die Kalibriermischungen

	Zielanalyt (%)	Streckmittel 1 (%)	Streckmittel 2 (%)	Streckmittel 3 (%)
1	33,33	33,33	33,33	0
2	33,33	33,33	0	33,33
3	33,33	0	33,33	33,33
4	0	33,33	33,33	33,33
5	25,00	25,00	25,00	25,00
6	62,50	12,50	12,50	12,50
7	12,50	62,50	12,50	12,50
8	12,50	12,50	62,50	12,50
9	12,50	12,50	12,50	62,50
10	100	0	0	0
11	0	100	0	0
12	0	0	100	0
13	0	0	0	100

Anhand der jeweiligen Einwaagen ergibt sich für nach dem Mischvorgang ein individueller Gehalt einer jeden Einzelkomponente, welcher dann jedem hinterlegten Spektrum zugeordnet wird.

3.3.2 Probenpräparation

Da die neu erstellte Methode in den Routinebetrieb des Analysenlabors übernommen werden soll, ist es unumgänglich, die einzelnen Arbeitsschritte standardisiert vorzunehmen. Dazu werden die Proben für die Kalibrierung und die zu untersuchenden, unbekanntenen Proben in einem definierten „Format“ dem Messlaser präsentiert. Eine Menge von ca. 15 mg

Substanz wird auf einen Schraubdeckel eines GC-Vials gegeben. Das lockere Haufwerk wird mit einem Spatel so weit in die Vertiefung auf das darunter befindliche Septum gedrückt, bis die obere Kante bündig mit dem nun leicht komprimierten Haufwerk abschließt. Es ergibt sich ein runder, umschlossener „Pressling“ zur Vermessung. Durch das sich im Deckel befindliche Septum, welches bei Normgebrauch von der Spritze eines Gaschromatographen durchstoßen wird, wird jeder zu untersuchenden Substanz eine immer gleichbleibende Schichtdicke vorgegeben. Vermessen wird im 90 Grad Winkel.

3.3.3 Probenvermessung und Wahl der Integrationszeit

Entsprechend Tab. 3 ergeben sich für die Erstellung eines Kalibrier-Modells 13 verschiedene Punkte, welche einbezogen wurden. Um bei der Vermessung dieser Proben und besonders bei den Mehrkomponentengemischen Unregelmäßigkeiten in der Probenbeschaffenheit wie bspw. Lageunterschiede von Partikeln, Unterschiede in der Partikelgröße und Entmischung zu nivellieren, sind jeweils 10 Messungen an verschiedenen Stellen einer einzelnen Probe durchgeführt worden, die ganzheitlich der Erstellung zugetragen wurden. Es ergeben sich somit 130 Spektren für eine Kalibrierung.

Für die Messung einer unbekannt Probe wurden ebenfalls 10 Messungen an unterschiedlichen Stellen durchgeführt, deren Mittelwert als Vergleichswert dient.

Alle Messungen zu einer Kalibrierung wurden mit identischer Integrationszeit durchgeführt, um die Vergleichbarkeit der Spektren auch mit unterschiedlichem Substanzgehalt sicherzustellen. Die Integrationszeit wurde so gewählt, dass der Analyt mit der höchsten Signalintensität bei kleinstmöglicher Integrationszeit eine Signalintensität zwischen 50.000 und 60.000 aufweist. Somit ist sichergestellt, dass auch kleine Änderungen in der Signalintensität den höchstmöglichen Einfluss auf die späteren Berechnungen haben. Bei der Kalibrierung zur Bestimmung von Kokain war dies Kokain selbst und bei der Bestimmung von Amphetamin war dies Coffein.

3.3.4 Erstellung eines Kalibriermodells

Zur Erstellung und Berechnung eines Kalibriermodells wurde die Software BW IQ® (Vers. 1.2.1) verwendet. Eine Kalibrierung ergibt sich aus der Vermessung von 13 Proben gemäß Tab. 3. Durch die Zehnfachmessung einer jeden Probe ergeben sich somit 130 Spektren. Um die zugrunde gelegten Spektren ausreichend zu charakterisieren, wurde anschließend die genaue prozentuale Zusammensetzung anhand der vorgenommenen

Einwaagen jeder einzelner Probe zugeordnet (Angaben in %). Es handelt sich bei den Kalibrierproben maximal um ein Gemisch aus vier Komponenten. Somit besitzt dann jede Probe vier Y-Variablen, deren Werte von 0 % bis 100 % reichen. Betrachtet wird jedoch nur der Zielanalyt.

Die verwendeten Einwaagen von Stoffen enthalten auch Inhaltsstoffe, welche als Salze vorliegen. In dem berechneten Gewichts-Anteil jeder Substanz ist der Gehalt von zugehörigem Anion mit einbezogen. Da die nicht geringe Menge von Amphetamin mit 10 g Amphetamin berechnet als Base [44] angegeben ist, muss bei der späteren Bewertung ein Umrechnungsschritt erfolgen.

Es lassen sich bei der Erstellung eines Kalibrationsmodells zwei Teilschritte festhalten. Wie bereits angesprochen, wurde im Rahmen eines (ersten) Kalibrierschrittes ein Zusammenhang zwischen verschiedenen Spektren und der Konzentration aufgestellt (Kalibrationsstandards). In einem zweiten Schritt wurden Konzentrationen von Spektren vorhergesagt, die nicht für die Erstellung des Modells herangezogen wurden (Validationsstandards). Um nach der Erstellung des Modells Hinweise auf eine zu erwartende Voraussagegenauigkeit zu erlangen, lassen sich statistische Methoden anwenden, welche sich innerhalb der verwendeten Software auswählen und anzeigen lassen. Dazu wird mit sog. Testdaten (vom Trainingsdatensatz abgespaltene und somit unabhängige Daten) überprüft, wie gut das Modell Vorhersagen treffen kann. Da es sich jedoch um die Entwicklung eines neuen Modells handelt und somit keine Testdaten vorhanden sind, wird aus den Daten zur Kalibrierung eine vom Benutzer definierte Menge abgeteilt. Würde man theoretische einen großen Anteil an Testdaten vom Trainingsdatensatz abteilen, würde das Modell auf einer geringen Anzahl von Trainingsdaten basieren, was zu einem instabilen Modell und somit zu einer schlechten Voraussageleistung führt. Bei Separierung eines geringen Anteils von den Trainingsdaten bestünde umgekehrt die Möglichkeit, dass die Daten zur Erstellung der Vorhersageleistung nicht ausreichend repräsentativ wären. Unabhängig von dieser internen Validierung durch abgeteilte Testdaten, lässt sich auch eine externe Validierung mit einem separaten Testdatensatz vornehmen. Eine externe Validierung unter realen Bedingungen ist einer internen Validierung stets vorzuziehen, jedoch benötigt diese ein repräsentatives Datenset über den gesamten Datenraum [56]. Eine Methode, welche im Rahmen der vorliegenden Arbeit angewandt wurde, ist die Kreuzvalidierung. Bei der Kreuzvalidierung (Cross-Validation) werden die erhobenen Daten mehrmals in Trainings- und Testdatensätze aufgeteilt, die sich gegenseitig ausschließen. Mit einem vom Benutzer definierten Trainingsdatensatz wird ein Berechnungsmodell erstellt, welches zur Kalkulation der Testdaten dient. Die aus der Voraussage hervorgegangenen Ergebnisse werden dann mit den tatsächlichen Werten

abgeglichen. Dieser Schritt wird mehrmals wiederholt, bis alle Objekte ausgelassen wurden und mit dem Kalibriermodell der anderen Objekte vorhergesagt wurden [56]. Um die auszulassenden Proben zu bestimmen, gibt es verschiedene Möglichkeiten.

Bei dem in der vorliegenden Arbeit angewendeten Modus „nFold_112233“ würde das Datenset bestehend aus 130 Spektren (13 Proben mit je 10 Wiederholungen) in 13 Gruppen aus jeweils 10 einzelnen Proben (nFold = 10) eingeteilt, welche dann gegen die jeweils 120 verbleibenden Spektren abgeglichen würden. Aus der Kreuzvalidierung wird der Güteparameter $RMSE_{CV}$ (Root Mean Square Error of Cross-Validation = Wurzel aus dem mittleren quadratischen Fehler) erhalten. Bei den Kalibrierdaten wird dieser Fehler $RMSE_C$ (of Calibration) bezeichnet. Zur Bestimmung des Fehlers wird zuerst die Summe der Fehlerquadrate zwischen den aus der Regressionsgleichung vorhergesagten Werten \hat{y} und den Referenzwerten y (Quadratsumme der Residuen = Predicted Residual Sum of Squares, PRESS) gebildet [56].

$$PRESS = \sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2$$

Davon ausgehend wird die Restvarianz s_R^2 mit Hilfe der Probenzahl n berechnet [56].

$$s_R^2 = \frac{PRESS}{n} = \frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2}{n}$$

Daraus kann dann der mittlere Fehler RMSE berechnet werden [56].

$$RMSE = \sqrt{\frac{PRESS}{n}} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2}{n}}$$

Die von der Software ausgegebenen Werte für die Fehlermaße $RMSE_C$ und der $RMSEP$ (genauer $RMSEP_{CV}$) sind modellspezifisch und sollten nach Möglichkeit geringe Werte annehmen.

Weitere Parameter zur Qualitätsbewertung einer Analysenmethode mittels Kalibrierung sind die Korrelation r und das Bestimmtheitsmaß r^2 zwischen Referenzwert y und einem entsprechenden vorhergesagten Wert \hat{y} . Das Bestimmtheitsmaß r^2 beschreibt den Anteil der durch die unabhängige Variable x erhaltenen Varianz an der gesamten Varianz der abhängigen Variable y [56]. Eine Bestimmtheitsmaß von eins heißt, dass sämtliche vorhergesagten Werte den Referenzwerten entsprechen (Residuen sind null). Das Bestimmtheitsmaß r^2 ergibt sich aus der nachstehend aufgeführten Gleichung [56].

$$r^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (\hat{y}_i - \bar{y})^2}{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2} = 1 - \frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2}{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2}$$

Zur Bewertung einer Kalibration kann weiter der sog. „Vorhersageplot“ verwendet werden. Dieser ergibt sich aus dem Auftragen von Referenzwerten gegen die gemessenen Werte.

Die chemometrischen Validierungsparameter werden im Ergebnisteil mit der jeweiligen Kalibrierung für Amphetamin und Kokain aufgeführt. Da die Kalibrierungen für die Modellsubstanzen jedoch nur aus Mischungen von maximal vier Substanzen durchgeführt wurden, muss zwingend davon ausgegangen werden, dass durch die Kalibrierungen nicht alle denkbaren, illegal erhältlichen Zusammensetzungen abgedeckt werden können. Niedrige Werte für den RMSE einer Kalibrierung (für eine Modellsubstanz), würden positive Hinweise für eine Vorhersagbarkeit von unbekanntem Mischungen ergeben – jedoch nur von Mischungen, die sicher nur diejenigen Substanzen enthalten, welche in den Mischungen zur Kalibrierung verwendet wurden. Die sichergestellten Proben wurden qualitativ nicht vollständig auf Nebenbestandteile untersucht. Das Modell sollte somit derart robust sein, dass etwaige zusätzliche Substanzen in den unbekanntem Mischungen, welche nicht in der Kalibrierung verwendet wurden, möglichst geringen Einfluss auf das Messergebnis haben. Dabei besitzt die adäquate Vorhersagequalität an realen Proben eine höhere Priorität als (hochwertige) Qualitätsmerkmale aus chemometrischen Berechnungen (RMSE, r^2), welche aufgrund der eben beschriebenen Problematik ohnehin nur eingeschränkte Aussagekraft besitzen. Bei der Abteilung der Validierungsdaten von den Kalibrierdaten wurde ein Verhältnis von 80:20 verwendet, um den Kalibrierdaten eine breite Variation von Daten zuzuführen (80 %). Aus den verbleibenden Daten (20 %) wurden die Validierungsdaten berechnet.

3.4 Validierung

Um für die erstellten Quantifizierungsmethoden für Amphetamin und Kokain zu zeigen, dass die Methoden zu den gewünschten Ergebnissen führen, wurde eine Validierung mit realen Vergleichsproben durchgeführt. Die Prüfung der Methode unter realen Bedingungen (mit sichergestellten Proben) dient einer abschließenden Bewertung der Güte. Hier wird zu ersehen sein, ob trotz Kalibration mit einer quartären Mischung von Substanzen, die selbstverständlich nicht alle theoretisch möglichen Zusammensetzungen einschließen kann, valide Ergebnisse erhalten werden. Als Validierungsparameter dient der Gehalt. Die Berechnungen wurden mit der Validierungssoftware Valistat® Version 2.0 vorgenommen, die sich an den Anforderungen an die Validierung von Analysemethoden der Gesellschaft für

Toxikologische und Forensische Chemie orientiert [63]. Im Folgenden werden die für die Beurteilung der Validierung wesentlichen Parameter erläutert.

3.4.1 Genauigkeit

Unter Genauigkeit versteht man den Abstand eines einzelnen Wertes vom Sollwert, hervorgerufen durch systematische und zufällige Fehler [63]. Die Genauigkeit wurde mit drei zufällig ausgewählten sichergestellten Proben im oberen, mittleren und unteren Arbeitsbereich durch mindestens Doppelbestimmung an acht verschiedenen Tagen bestimmt. Auch hier wird ein verwendeter Wert aus Bildung des Mittelwertes einer Zehnfachbestimmung erhalten. Als Ausgabeparameter werden die Wiederholpräzision, Laborpräzision sowie die Richtigkeit (Bias) berechnet. Für die Laborpräzision wurde als variabler Parameter eine veränderte Zeit von mindestens einem Tag Abstand zur vorherigen Messung herangezogen.

Die Richtigkeit (Bias: Differenz zwischen Messergebnis und Sollwert) errechnet sich wie nachstehend aufgeführt, wobei μ dem Sollwert entspricht und \bar{x} dem Mittelwert aller Bestimmungen. Bias-Werte innerhalb eines Intervalls von $\pm 15\%$ werden als akzeptabel angenommen.

$$Bias \% = \frac{\bar{x} - \mu}{\mu} \cdot 100 \%$$

Unter Präzision versteht man das Maß der Streuung der ermittelten einzelnen Werte um den Mittelwert [63]. Berechnet wird diese als Standardabweichung der Messergebnisse. Mit der Wiederholpräzision werden unabhängige Messergebnisse beschrieben, welche bei Nutzung einer Methode, bei Vermessung eines identischen Probenmaterials, in einem Labor, mit einer Gerätschaft, innerhalb kurzer zeitlicher Intervalle erhalten werden [63].

Mithilfe der Software Valistat[®] werden die Wiederholpräzision und die Laborpräzision direkt aus den Messwerten nach ISO 5725 bestimmt. Zur Berechnung der Wiederholpräzision RSD_r wird zunächst die Wiederholvarianz s_r^2 berechnet. Die Wiederholvarianz s_r^2 wird wie nachstehend berechnet, wobei p die Anzahl der Tage (hier $p = 8$), n die Anzahl der Wiederholbestimmungen pro Tag, x_{ik} die k -te Bestimmung am i -ten Tag und \bar{x}_i den Mittelwert der Bestimmung am i -ten Tag darstellt.

$$s_r^2 = \frac{\sum_{i=1}^p \sum_{k=1}^n (x_{ik} - \bar{x}_i)^2}{p(n-1)}$$

Aus der so erhaltenen Wiederholvarianz s_r^2 kann nun die Wiederholpräzision RSD_r berechnet werden, wobei \bar{X} dem Mittelwert aller durchgeführten Bestimmungen entspricht [63].

$$RSD_r \% = \frac{\sqrt{s_r^2}}{\bar{X}} \cdot 100 = \frac{\sqrt{\frac{\sum_{i=1}^p \sum_{k=1}^n (x_{ik} - \bar{x}_i)^2}{p(n-1)}}}{\bar{X}} \cdot 100$$

Zur Berechnung der (tagesverschiedenen) Laborpräzision $RSD_{(T)}$ muss zunächst die Varianz zwischen den Tagen s_t^2 ermittelt werden [63].

$$s_t^2 = \frac{\sum_{i=1}^p (\bar{x}_i - \bar{X})^2}{p-1} - \frac{s_r^2}{n}$$

$$RSD_{(T)} \% = \frac{\sqrt{s_t^2 + s_r^2}}{\bar{X}} \cdot 100$$

3.4.2 Grenzwerte

Zur Gütebeurteilung einer Analysenmethode zählt bei einer Validierung neben den oben genannten Parametern noch die Bestimmung von Nachweis- und Bestimmungsgrenze. Als Nachweisgrenze wird die niedrigste Konzentration eines Analyten bezeichnet, bei dem die Identifizierungskriterien noch erfüllt sind (Signifikanz: 90 %) [63]. Bestimmungsgrenze meint die niedrigste Konzentration eines Analyten in der Probenmatrix, die mit akzeptablen Bias ($\pm 20\%$) und Präzisionsdaten ($RSD \leq 20\%$) bzw. mit einer vorgegebenen relativen Ergebnisunsicherheit (33 %, Signifikanz: 99 %) bestimmt werden kann [63]. Die genannten Grenzwerte wurden nach DIN 32645 berechnet [63].

Dazu müssen mindestens fünf Kalibratoren herangezogen werden. Die Konzentrationen der Kalibratoren sollten möglichst gleichmäßig über den Kalibrationsbereich verteilt sein und die Konzentration des höchsten Kalibrators sollte maximal das Zehnfache der errechneten Nachweisgrenze betragen. Die Kalibratoren werden mit derjenigen Anzahl von Wiederholbestimmungen pro Konzentration bestimmt, die der Anzahl der Wiederholbestimmungen von Routineproben entspricht (hier $n = 10$). Die ermittelten Gehälter werden gegen die Sollkonzentrationen der Kalibratoren aufgetragen und nach Durchführung linearer Regression die Grenzwerte berechnet. Dazu sind insgesamt sechs komplette Kalibrierungen nach Tab. 3 bis auf diejenigen Proben, welche nicht den Zielanalyten enthielten (insgesamt jeweils neun Proben), vermessen worden. Die sich daraus ergebenden Grenzwerte wurden gemittelt.

In der aufgeführten Formel entspricht X der Gehaltsgröße, s_{xo} der Verfahrensstandardabweichung, t dem t-Wert für f Freiheitsgrade ($f = n - 2$) mit einer vorgegebenen Irrtumswahrscheinlichkeit α (Fehler 1. Art, hier $\alpha = 0,01$), m der Anzahl der Messungen, n der Anzahl der Kalibrationsniveaus und Q_x der Summe der Abweichungsquadrate.

$$X_{NWG} = s_{xo} \cdot t_{f,\alpha} \cdot \sqrt{\frac{1}{m} + \frac{1}{n} + \frac{\bar{X}^2}{Q_x}}$$

Die Bestimmungsgrenze ergibt sich nach der folgenden Gleichung. Bei der Bestimmungsgrenze wird zusätzlich eine gewisse Mindestgenauigkeit gefordert, die als relative Ergebnisunsicherheit definiert wird. Im Allgemeinen wird $k = 3$ verwendet. Für das Signifikanzniveau wird 0,01 angenommen.

$$X_{BG} = k \cdot s_{xo} \cdot t_{f,\alpha} \cdot \sqrt{\frac{1}{m} + \frac{1}{n} + \frac{(X_{BG} - \bar{X})^2}{Q_x}}$$

Weiter darf die Bestimmungsgrenze die Nachweisgrenze nicht unterschreiten. Ist die (errechnete) Bestimmungsgrenze kleiner als die Nachweisgrenze, so entspricht die Nachweisgrenze der Bestimmungsgrenze. Überdies wurden zur Erhöhung der Präzision der Analysenergebnisse Wiederholmessungen durchgeführt und das Ergebnis für die Nachweis- und Bestimmungsgrenze dann als Mittelwert aus den durchgeführten Einzelmessungen angegeben.

3.5 Gaschromatographie

3.5.1 Amphetamin-Sulfat und Kokain-HCl

Als Referenzmethode zur Quantifizierung von Amphetamin-Sulfat und Kokain-HCl wurde die im Labor vorhandene Methode mittels Gaschromatographie und Flammenionisationsdetektion verwendet. Es handelt sich um vollvalidierte Methoden, deren Werte als „wahre Werte“ angenommen wurden. Zur entsprechenden Qualitätssicherung wurde regelmäßig und mit Erfolg an Ringversuchen teilgenommen. Die Spezifikationen der Methoden sind im Anhang aufgeführt (10.4). Zur Routinequantifizierung wurden je Probe zwei Einwaagen entnommen, die jeweils in Doppelbestimmung vermessen wurden. Als Gehalt wird der Mittelwert dieser vier Bestimmungen zugrunde gelegt. Der Referenz-Gehalt externer Proben, von denen das Gesamtgewicht nicht bekannt ist und von welchen uns nur ein wenige Gramm schweres Aliquot zugänglich gemacht wurde, wurde mit dem gleichen Verfahren bestimmt.

4 Identifizierung von Substanzen

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse dargestellt, welche im Rahmen qualitativer Untersuchungen erhalten wurden. Eine präzise Identifizierung einer unbekanntes Substanz ist essentiell für die Beurteilung einer möglichen substanzbedingten Gefahrenlage – bspw. könnten aus dem Wissen um die Identität einer Substanz Rückschlüsse auf eine Überdosierung gezogen werden.

4.1 Erhebung einer Referenzdatenbank

Damit das vorliegende Verfahren für die Identifikation einer unbekanntes Substanz verwendet werden kann, sind Referenzspektren nötig. Die für die Referenzdatenbank aufgenommenen Substanzen sind in alphabetischer Reihenfolge im Anhang (10.1) aufgeführt. Je nach Vorliegen wurde auch die zu jeder Substanz zugehörige CAS-Nummer zur sicheren Identifizierung in eine separate Spalte aufgenommen. Einem Teil der Stoffe ist keine CAS-Nummer zugeordnet. Dies ergibt sich aus dem Umstand, dass diese Stoffe bisher nicht registriert worden sind. Auch handelt es sich teilweise um Stoffe, welche aufgrund der Kenntnis eines bestehenden Grundgerüsts (mit Relevanz als berauschendes Mittel) abgewandelt wurden und nur aufgrund der Möglichkeit der (Molekül-)Modifikation synthetisiert worden sind.

4.1.1 Auswahl der Substanzen/Gruppeneinteilung

Die Substanzen der zusammengestellten Referenzdatenbank wurden unter den in 3.2.2 genannten Bedingungen aufgenommen. Dabei sind Proben mit flüssigem und festem Aggregatzustand verwendet worden.

Dabei kam bei der Auswahl denjenigen Substanzen erhöhte Bedeutung zu, die selbst Relevanz als potentiell Rauschmittel aufweisen. Dazu zählen Substanzen und Stoffe, die man in die bereits im vorderen Teil der vorliegenden Arbeit beschriebenen Gruppen (1.1.2 und 1.1.3) einordnen könnte. Als relevante Stoffe zu nennen wären Amphetamin- und Kokain-Derivate, verschiedene Vertreter der Phenethylamine, Piperazine, Cathinone, Tryptamine und synthetische Cannabinoide. Diesen Stoffen, inklusive deren gängiger Streckmittel, kommt die größte Bedeutung zu.

Aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften und einem – je nach Stoff – daraus ableitbaren Missbrauchspotential sind weiter eine Vielzahl von Stoffen vermessen worden, welche eine Zulassung als Arzneistoff innehaben. Als hierfür relevante Stoff-Gruppen, aus denen Substanzen vermessen worden sind, sind Barbiturate, Benzodiazepine, Psychopharmaka, Opiate, Opioide, andere Schlafmittel, Steroide und Stimulanzien zu nennen. Aber auch weitere Arzneistoffe, welche bspw. zur Therapie von Bluthochdruck, Diabetes und leichten Schmerzen eingesetzt werden, wurden vermessen.

Eine weitere Gruppe von Substanzen machen Stoffe aus, die als gängige Lösungsmittel innerhalb des Laborbetriebes Verwendung finden. Ein weiterer Grund, weshalb derlei Lösungsmittel Relevanz besitzen, ist deren Eigenschaft, selbst zur Herstellung (Synthese) von Substanzen der oben genannten Gruppierungen benötigt zu werden. Somit kommt einer Überwachung dieser Substanzen durch die entsprechenden Untersuchungsstellen erhebliche Bedeutung zu.

Eine letzte Gruppe von aufgenommenen Spektren bilden gängige Laborreagenzien, welche im chemischen Labor im Rahmen von verschiedenen Untersuchungen als Analysen- und Referenzstandards verwendet werden. Dazu zählen Substanzen, wie bspw. Zitronensäure und verschiedene Zucker. Weiter könnten hier auch Grundstoffe zur Synthese von Betäubungsmitteln eingeordnet werden, wie bspw. Pseudoephedrin, welches therapeutisch als Sympathomimetikum und zur Herstellung von Methamphetamin eingesetzt werden kann.

Im Folgenden werden beispielhaft für die beiden im Rahmen dieser Arbeit auch quantifizierten Substanzen Amphetamin und Kokain die Schritte und Ergebnisse der Identifikation diskutiert.

4.1.2 Identifizierung von Amphetamin

Amphetamin ist ein stark zentral stimulierender und antriebssteigernder Wirkstoff, der im Rahmen von Aufmerksamkeitsdefizitstörungen betäubungsmittelrezeptpflichtig verordnet werden kann, aber auch illegal unter dem Namen „Speed“ gehandelt wird. Zur sicheren Identifizierung von Amphetamin wurde zunächst ein Referenzspektrum mit dem Raman-Mikroskop aufgenommen (Abb. 7). Es ergibt sich ein Spektrum mit einem dominanten Banden-Verbund um 1000 cm^{-1} . Daneben finden sich weitere, über den gesamten Messbereich verteilte, weniger intensive Banden. Es ist ersichtlich, dass die Anregung mittels 785 nm ein Spektrum ergibt, in welchem fluoreszierende Störstrahlung gering hervortritt und somit keine essentiellen Signale überdeckt werden.

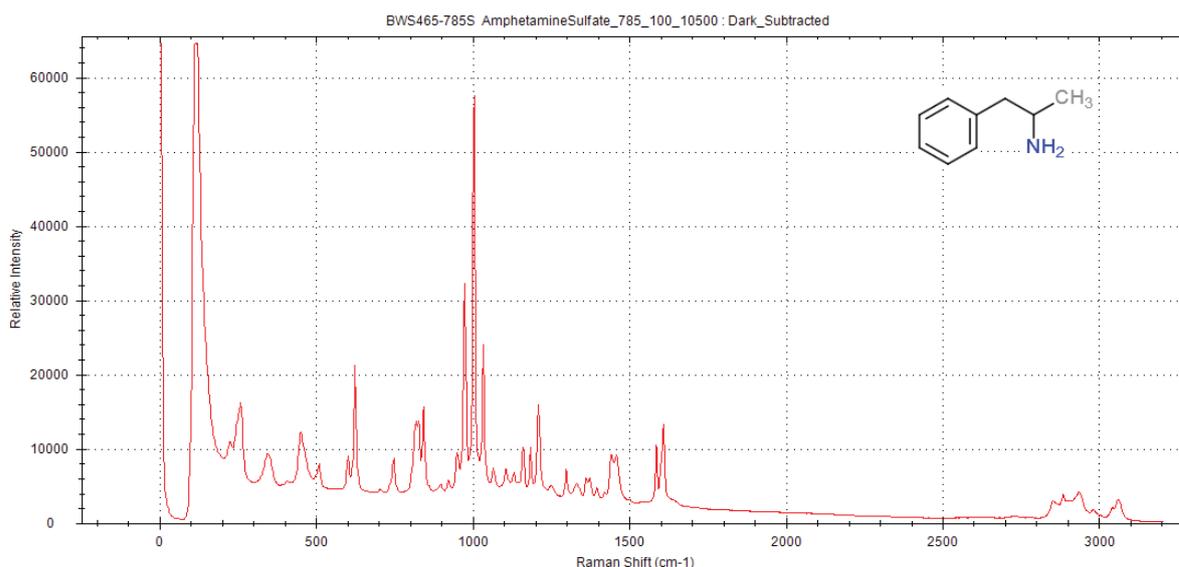


Abb. 7 Raman-Spektrum von Amphetamin-Sulfat, 100 % Laserintensität, 10500 ms Integrationszeit

Die intensivste Bande des Spektrums befindet sich bei 1002 cm^{-1} und gibt die Schwingung des aromatischen Ringes wieder („ring breathing“). In nächster Nähe zu diesem Signal befinden sich die Banden für die asymmetrische Streckschwingung des Sulfates als Gegenion zum Amphetamin bei 976 cm^{-1} und für die aromatische Streckschwingung (CC) bei 1031 cm^{-1} . Bei 621 cm^{-1} befindet sich eine weitere Schwingung der aromatischen Struktur (Biegeschwingung) des Moleküls. Zwei weitere Banden mit mittlerer Intensität im Spektrum befinden sich bei 1211 cm^{-1} , welche eine alkyl-substituierte aromatische Ringschwingung wiedergibt, und bei 827 cm^{-1} , welche eine C-C-Streckschwingung im Alkylrest darstellt [64]. Die in der Literatur beschriebenen substanzspezifischen Signale decken sich mit den durchgeführten Messungen. Lediglich eine geringe Menge der Banden sind bei dem verwendeten Gerät (unregelmäßig) über den gesamten Messzeitraum mit Abweichungen von bis zu 5 cm^{-1} gemessen worden, was auf die Spektrometerauflösung von $4,5\text{ cm}^{-1}$ zurückzuführen ist.

4.1.3 Identifikation von Kokain

Kokain in Form des Hydrochlorids ist die mehrheitlich gehandelte Salz-Form. Es handelt sich bei der illegal gehandelten Substanz um eine weiße, fein kristalline Substanz mit leicht säuerlichem Geruch. Neben der typischen nasalen Applikation kann Kokain-HCl aufgrund seiner Wasserlöslichkeit auch injiziert werden.

Die ramanspektroskopische Vermessung von Kokain-Hydrochlorid ergab das folgend aufgeführte Spektrum (Abb. 8). Zu sehen ist ein Spektrum mit schmalen unterschiedlich

intensiven Signalen mit einer Verteilung über den Messbereich. Auch hier verursacht der Anregungslaser keine relevante Fluoreszenz, welche eine Auswertung stören könnte.

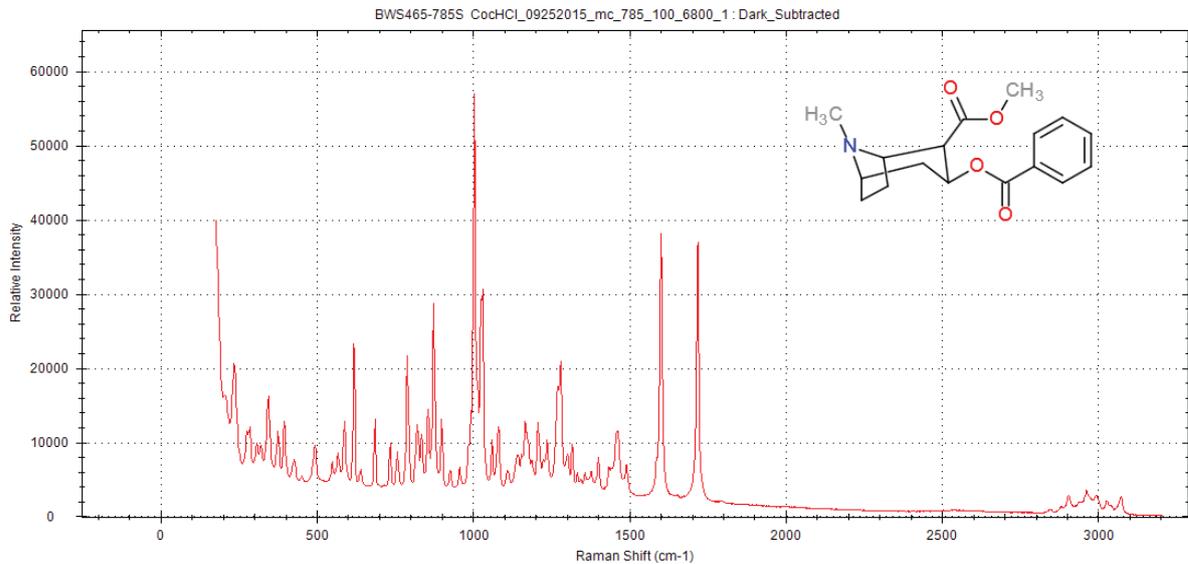


Abb. 8 Raman-Spektrum von Kokain-HCl, 100 % Laserintensität, 6800 ms Integrationszeit

Die intensivste Bande findet sich bei 1004 cm^{-1} . Dieses Signal gibt die symmetrisch-aromatische Streckschwingung des Aromaten („ring breathing“) wieder. Weitere in der Literatur genannte charakteristische Banden des Kokains finden sich bei 848 cm^{-1} , 874 cm^{-1} und bei 898 cm^{-1} , welche die C-C-Streckschwingung des Tropan-Ringsystems darstellen, bei 1279 cm^{-1} (C-N-Streckschwingung) und bei 1453 cm^{-1} (asymmetrische CH_3 -Deformationschwingung). Zwei weitere intensive Signale des Spektrums finden sich bei 1605 cm^{-1} und bei 1712 cm^{-1} (C=C und C=O Streckschwingung) [18,23]. Die o.g. charakteristischen Signale decken sich mit denen der Literatur.

Bei den aufgenommenen Kokain-Spektren ergaben sich – wie auch beim Vermessen der Amphetamin-Spektren – unregelmäßig über den Messzeitraum verteilte geringgradige Lage-Schwankungen einzelner Banden von maximal 5 cm^{-1} .

4.1.4 Identifizierung von Sicherstellungen

Bei der Identifizierung von Sicherstellungen ist durch die derzeitige Rechtslage eine richtige und präzise Aussage über die Identität einer unbekanntem Substanz essentiell. Als problematisch bei der Identifizierung von Substanzen erweist sich die Eigenschaft vieler sichergestellter Zubereitungen, bspw. zur Gewinnmaximierung mit weiteren Substanzen verschnitten zu sein. Somit ergeben sich i.d.R. Mischspektren. In der erstellten Substanzbibliothek sind jedoch nur Stoffe hinterlegt, welche nicht mit weiteren Stoffen

vermischt sind. Es erscheint somit plausibel, dass es nur sehr selten zu Übereinstimmungen – auch mit einem niedrigeren „Hit-Quality-Index“ beim Vermessen einer Stoffprobe – kommt.

Als ein wirksames Instrument – insbesondere zur Identifizierung sehr stark verunreinigter Mischungen – erwies sich das Hinterlegen von sichergestellten (gestreckten) Mischungen des Zielanalyten in einer separaten Substanzbibliothek. Dabei wurden jedwede sichergestellten Zusammensetzungen vermessen und hinterlegt (inkl. des Gehaltes des Zielanalyten). Aufgrund der somit größeren Variation möglicher Zusammensetzungen des Zielanalyten mit Streckmitteln, ließen sich erheblich bessere Ergebnisse und Übereinstimmungen (Hit-Quality-Index) erzielen. Es ist natürlich, dass auf diese Weise nicht alle denkbaren Mischungen abgedeckt werden können. Jedoch führt eine kontinuierliche Ergänzung der Sammlung mit sichergestellten Substanzen zwangsweise zu einer starken Verbesserung der Identifizierungsleistung der Methode (erhöhte Variation).

In der nachstehend aufgeführten Abbildung ist das Spektrum von Kokain-HCl als Reinsubstanz dem einer sichergestellten Kokain-Probe (Kokain-Gehalt: 52,1 %, verschnitten mit Coffein) übereinandergelegt.

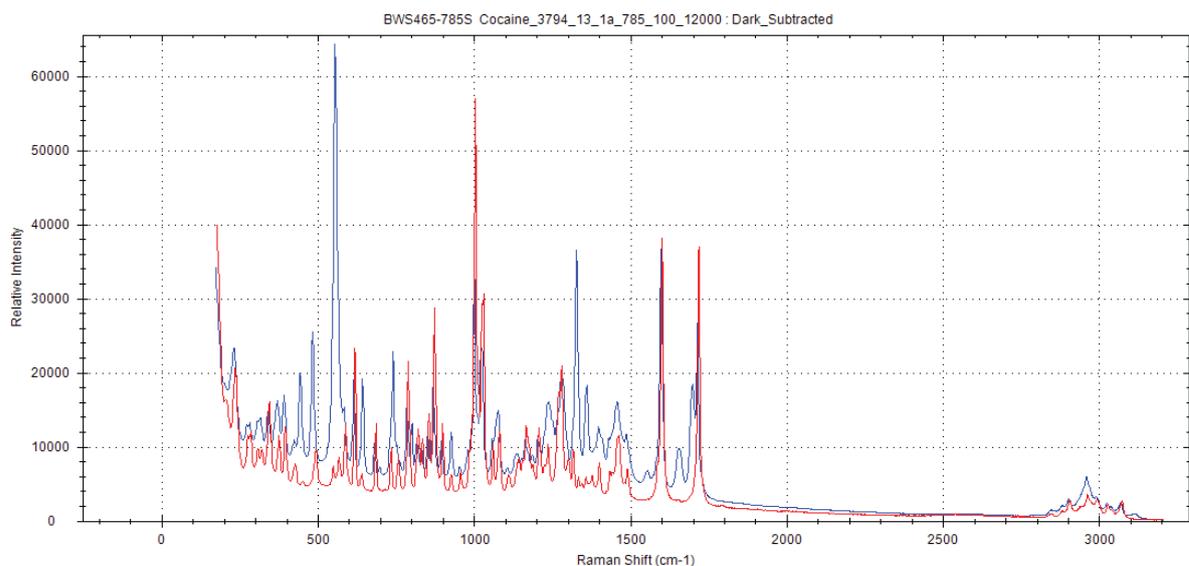


Abb. 9 Raman-Spektren (100 % Laserintensität) von Kokain-HCl, 6800 ms (rot) und einer sichergestellten Kokain-HCl-Probe mit 52,1 % Kokain-HCl Gehalt, 12000 ms (blau)

Es ist zu erkennen, dass sich die intensiven Banden des reinen Kokains mit Banden der sichergestellten Probe (blau) decken, womit von einem Vorliegen von Kokain ausgegangen werden kann. Dies gilt insbesondere für die intensiven Banden bei 874 cm^{-1} , 1004 cm^{-1} , 1605 cm^{-1} und bei 1712 cm^{-1} . Diese sind jedoch im Vergleich zu den Banden des reinen Stoffes sehr viel geringer ausgebildet, was mit dem Vorliegen von ca. 50 % des Wirkstoffgehaltes des Reinstoffes plausibel erklärbar ist. Darüber hinaus finden sich noch weitere Banden, die nicht aus dem Spektrum des Kokains stammen. Dazu zählen neben vielen wenig intensiven

Signalen die sehr prägnanten Signale des (reinen) Coffeins (siehe auch Abb. 5) bei 555 cm^{-1} und bei 1328 cm^{-1} . Gerade weil die Coffein-Bande bei 555 cm^{-1} die intensivste Bande im ganzen (Misch-)Spektrum darstellt, ist es für die Software ohne weitere hinterlegte Modellsubstanz unmöglich, einen Zusammenhang mit den im Spektrum weniger intensiven Banden des eigentlichen Zielanalyten Kokain herzustellen. Dieser sich als problematisch herausstellende Zusammenhang konnte durch Hinterlegen von sichergestellten, verschnittenen Proben als Referenzsubstanz ausgeglichen werden.

Zur Kontrolle wurde eine Mischung von Kokain mit Coffein in der Zusammensetzung 10:90 hergestellt und versucht mit Hilfe der Software zu identifizieren. Es ergab sich eine Übereinstimmung mit der oben aufgeführten Probe, welche 52,1 % Kokain enthielt mit einem „Hit-Quality-Index“ von 61 (auf einer Skala von 100). Ohne die Hinterlegung des Spektrums der gestreckten Mischung mit Coffein hätte sich kein Zusammenhang mit Kokain als Leitsubstanz ergeben.

4.2 Möglichkeiten und Grenzen des Verfahrens

4.2.1 Detektion von Molekülstrukturen

Das hier vorliegende Verfahren, welches einen monochromatischen Laser zur Erzeugung von substanzspezifischen Molekülschwingungen nutzt, soll der (zweifelsfreien) Unterscheidung von Substanzen dienen. Dabei kann hier auch über das Vorliegen bestimmter Molekülsymmetrien sowie Konformations-, Modifikations- und Isomerstrukturen befunden werden. Diese Informationen kann die strafverfolgende Behörde im Rahmen von Ermittlungsverfahren nutzen. Eine Unterscheidung von Substanzen mit struktureller Ähnlichkeit ist oftmals durch mehrere, teils komplizierte Analysenverfahren (bspw. Tandem-Massenspektroskopie, Flüssigchromatographie mit TOF-Detektor) zu erreichen. Hier bietet das genutzte Verfahren Hilfestellung bei der Analyse durch Vereinfachung in der Probenvorbereitung und im Messaufbau. Anhand der nachstehenden Beispiele wird die besondere Eignung der Methode zur Unterscheidung von (struktur-)verwandten Stoffen aufgezeigt.

Bei den beiden Substanzen MDE (N-Ethyl-3,4-methylenedioxyamphetamin) und MBDB (N-Methyl-1-(1,3-benzodioxol-5-yl)butan-2-amin) handelt es sich um Verbindungen mit der identischen Summenformel $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_2$, $207,12\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ (Abb. 10).



Abb. 10 Strukturformeln der Strukturisomere MDE (links) und MBDB (rechts)

Anhand der Strukturformeln der beiden Substanzen lässt sich große strukturelle Ähnlichkeit erkennen. Der Unterschied im Molekülbau ist in der sich um eine CH_2 -Gruppe unterscheidenden Länge der Alkylkette am Stickstoff zu suchen. Die Aufnahme eines Massenspektrums beider Substanzen würde einen identischen Molpeak ergeben und als alleinige Analysetechnik somit keinen sicheren Hinweis auf die Identität liefern. Die Raman-Spektren (10 gemittelte Einzelspektren) der beiden Substanzen übereinandergelegt, ergibt die nachstehend aufgeführte Abbildung (Abb. 11).

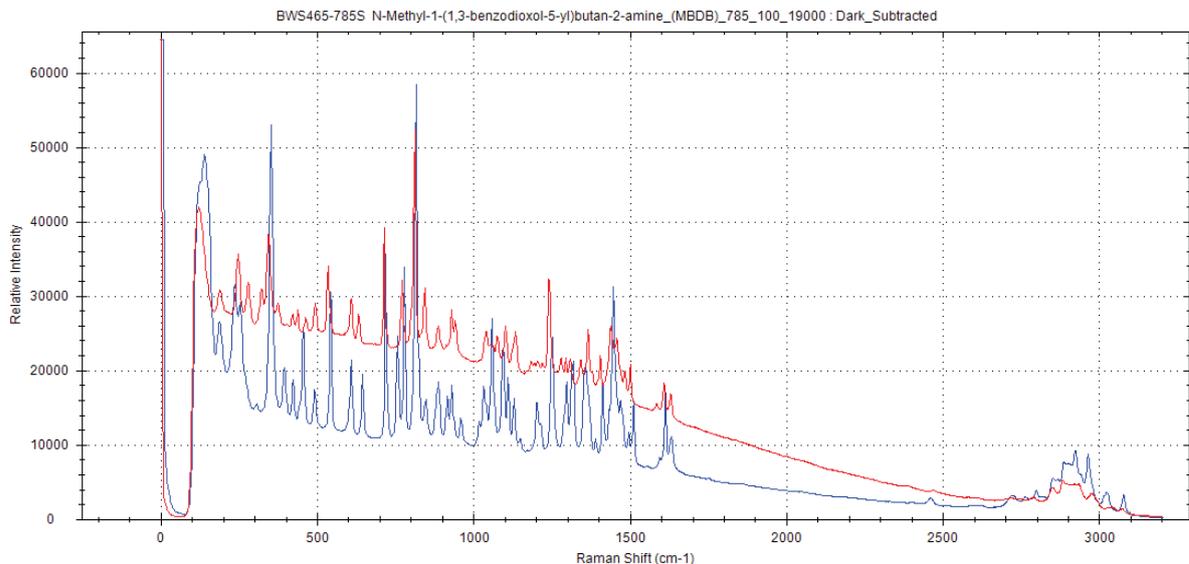


Abb. 11 Raman-Spektren (100 % Laserintensität) von MDE-HCl, 6000 ms (rot) und MBDB-HCl, 19000 ms (blau)

Es ist ersichtlich, dass die Raman-Spektren der beiden Substanzen sehr starke Ähnlichkeiten aufweisen, was im Hinblick auf die vorliegenden Strukturformeln auch nicht verwunderlich erscheint. Jedoch lassen sich beide Stoffe anhand der aufgenommenen Spektren auch unterscheiden. Dieser Umstand wird jedoch erst bei Vergrößerung eines bestimmten spektralen Bereiches deutlich (Abb. 12).

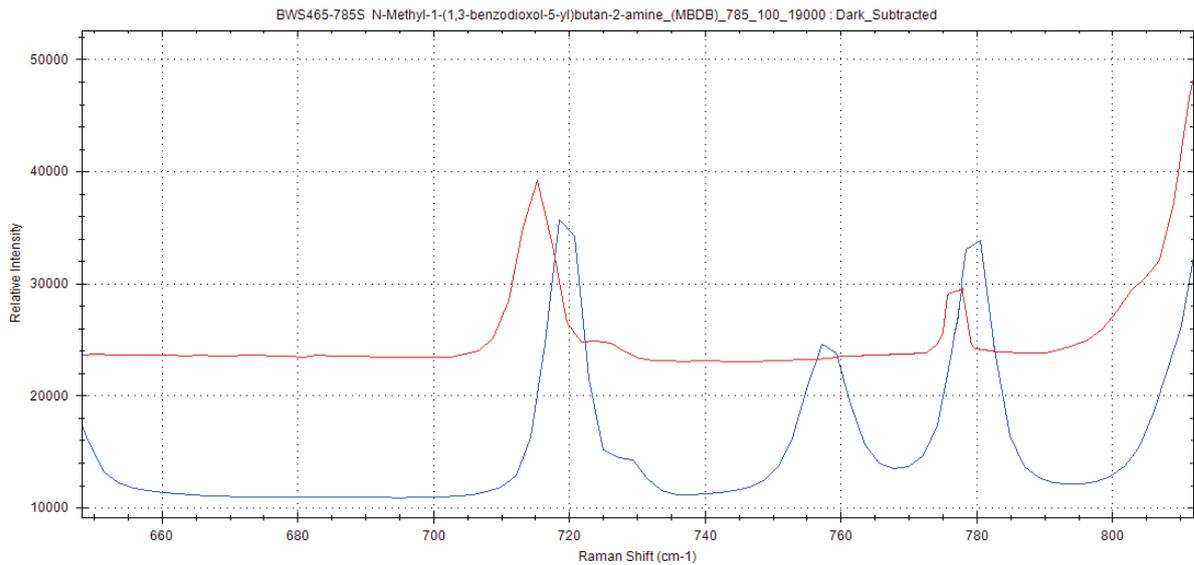


Abb. 12 Vergrößerung der Spektralregion 640 - 820 cm^{-1} , MDE-HCl (rot) und MBDB-HCl (blau)

Die Vergrößerung der Spektralregion im Ausschnitt von ca. 640 - 820 cm^{-1} zeigt eine Bande beim Spektrum von MBDB bei 757 cm^{-1} , welche im Spektrum von MDE nicht zu beobachten ist. Somit ist eine Unterscheidung der beiden Strukturisomere mit der hier vorgenommenen Messmethodik möglich.

Mit zwei weiteren strukturähnlichen Designerdrogen aus der Gruppe der Cathinone wird im Folgenden aufgezeigt, dass auch diese mit der vorhandenen Messmethodik qualitativ voneinander abgrenzbar sind. Es handelt sich um 4-Methylmethcathinon ($\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}$, 177,11 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$), auch „Mephedron“ genannt und 4-Methylethcathinon ($\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}$, 191,13 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$) (Abb. 13).

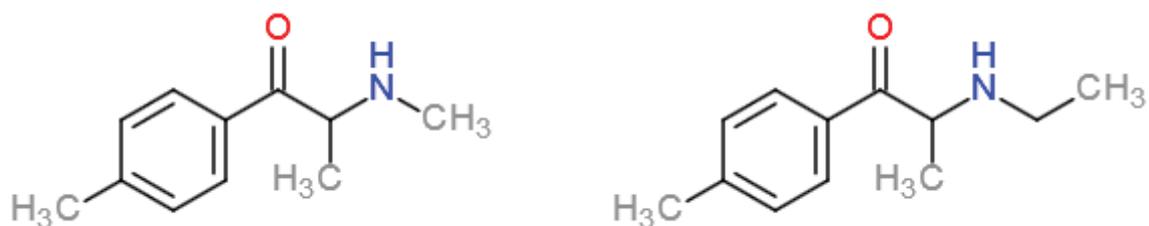


Abb. 13 Strukturformeln von 4-Methylmethcathinon (links) und 4-Methylethcathinon (rechts)

Im Vergleich zum 4-Methylmethcathinon ist die Alkylkette am Stickstoff beim 4-Methylethcathinon um ein C-Atom verlängert, woraus die Differenz im Molekulargewicht resultiert. Auch hier lässt sich mit dem vorliegenden Verfahren – trotz enormer struktureller Ähnlichkeit der beiden Substanzen – eine präzise Unterscheidung vornehmen (Abb. 14).

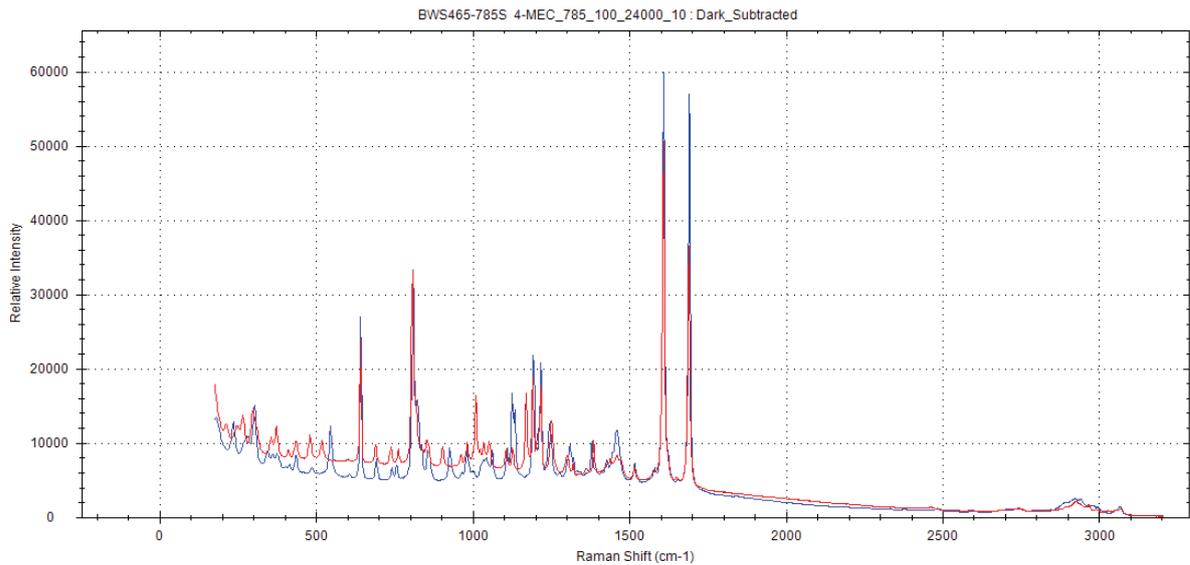


Abb. 14 Raman-Spektren (100 % Laserintensität) von 4-Methylmethcathinon-HCl, 5000 ms (rot) und 4-Methylethcathinon-HCl, 24000 ms (blau)

Wie auch im vorangegangenen Fall bei der Unterscheidung von Strukturisomeren zeigen sich zwei Spektren mit einem großen Anteil von übereinstimmenden Signalen (Abb. 14). Dies gilt insbesondere für die sehr charakteristischen und intensiven Banden bei 640 cm⁻¹, 810 cm⁻¹, 1610 cm⁻¹ und bei 1690 cm⁻¹. Zur genauen Differenzierung der übereinandergelegten Spektren lässt sich auch hier ein Ausschnitt finden. Dieser vergrößert dargestellte Ausschnitt ist in der folgenden Abbildung wiedergegeben (Abb. 15).

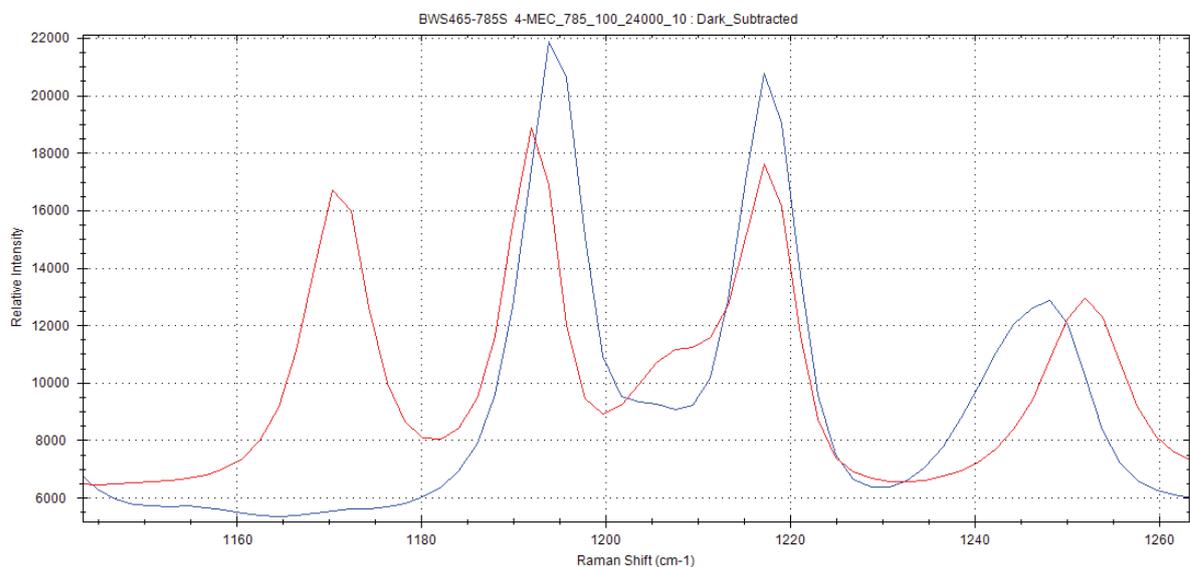


Abb. 15 Vergrößerung der Spektralregion 1145 - 1260 cm⁻¹, 4-Methylmethcathinon-HCl (rot) und 4-Methylethcathinon-HCl (blau)

In Abb. 15 ist ein vergrößerter Ausschnitt aus Abb. 14 für den Bereich von ca. 1145 cm⁻¹ - 1260 cm⁻¹ dargestellt. Neben den drei Signalen bei ca. 1192 cm⁻¹, 1217 cm⁻¹ und bei

1250 cm^{-1} , welche zwischen beiden Substanzen als übereinstimmend zu bewerten sind, findet sich beim 4-Methylmethcathinon bei 1170 cm^{-1} eine Bande, welche im Spektrum des 4-Methylethcathinon nicht zu finden ist. Diese Bande ist mit einer relativen Intensität von 17.000 als scharfe, stark hervortretende und alleinstehende Bande – auch im Übersichtsspektrum (Abb. 14) – zu erkennen.

Somit kann auch bei dem hier gewählten Beispiel gezeigt werden, dass sich relevante und strukturverwandte Designerdrogen mit der verwendeten Messmethodik präzise und einfach (ohne weitere Probenvorbereitung) identifizieren lassen.

4.2.2 Grenzen bei der Identifizierung

Im Hinblick auf die in 4.1.4 erwähnte Problematik des „Verschnittenseins“ von sichergestellten Proben erscheint es möglich und auch plausibel, dass ein oder mehrere Verschnittstoff(e) bestimmte Signale im Raman-Spektrum erzeugen, welche die Bande(n) des Zielanalyten überlagern und somit die sichere Identifizierung, als auch eine Gehaltsberechnung, verfälschen. Über die Auswahl der beigemischten Schnittmittel zu den Zielanalyten Amphetamin und Kokain kann nur spekuliert werden. Ein Ansatz kann sein, dass kostengünstige Stoffe zugesetzt werden, die sich in ihrer Wirkung nach Aufnahme, der Wirkung der Leitsubstanz ähneln. Dies gilt insbesondere für den Verschnittstoff Coffein, welcher ebenfalls, wie das Amphetamin, anregende Wirkung auf das Zentralnervensystem hat und auch für Lidocain mit seiner ebenfalls lokalanästhetischen Wirkung wie das Kokain. Ein Beispiel für eine störende Substanz ist Benzocain, welches Kokain-Zubereitungen beigemengt sein kann. Bei Übereinanderlegen der Spektren von Kokain und Benzocain ergibt sich folgende Ansicht (Abb. 16).

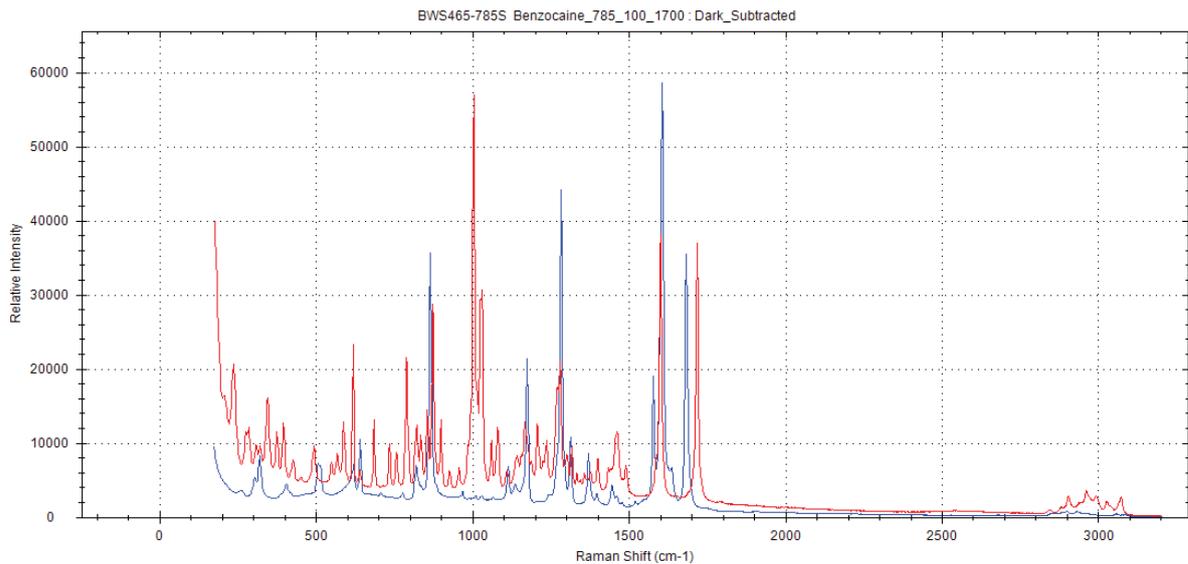


Abb. 16 Raman-Spektren (100 % Laserintensität) von Kokain-HCl, 6800 ms (rot) und Benzocain-HCl, 1700 ms (blau)

Zunächst ist beim Übereinanderlegen der Spektren von Kokain und Benzocain zu erkennen, dass es sich um zwei Substanzen handelt, deren Spektren sich durch eine Vielzahl von individuellen, schmalen und intensiven Banden voneinander abgrenzen. Jedoch sind auch Banden vorhanden, die beiden Substanzen gemein sind. Die gilt insbesondere für die Bereiche um 865 cm^{-1} , 1280 cm^{-1} und bei 1600 cm^{-1} . Es ließe sich jedoch vermuten, dass die Leitsubstanz Kokain sich auch im Gemisch identifizieren ließe. Zur Erzeugung einer maximalen relativen Peakintensität von ca. 60.000 ist beim Kokain-HCl eine Integrationszeit von ca. 6800 ms und beim Benzocain-HCl eine Integrationszeit von 1700 ms, also ca. einem Viertel, nötig. Würde man also bei Vorliegen einer Mischung von beiden Stoffen eine höhere Integrationszeit als 1700 ms wählen, so ergäbe sich ein mit steigender Integrationszeit immer weiter überlagertes Spektrum durch Benzocain. Von der Aufnahme-Software ist eine relative Intensität von max. 65.000 vorgegeben, womit eine technische Grenze für jedes Spektrum vorgegeben wird.

Um den Effekt des Benzocains auf eine Bestimmung von Kokain zu verdeutlichen, ist eine Integrationszeit gewählt worden, bei der die Bande bei 1004 cm^{-1} einer reinen Kokain-Probe eine relative Intensität von ca. 60.000 aufweisen sollte. Der Versuch ist jedoch mit einer sichergestellten, mit Benzocain verschnittenen Kokainprobe mit lediglich 23,7 % Kokain HCl-Gehalt durchgeführt worden. Es ergibt sich das folgende Bild (Abb. 17).

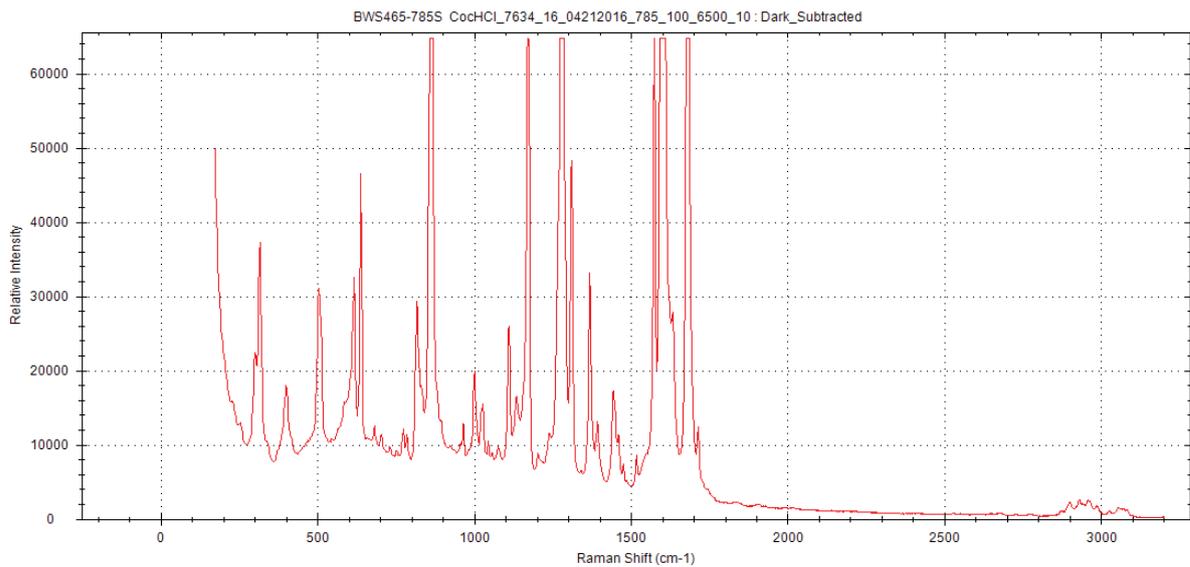


Abb. 17 Raman-Spektrum einer sichergestellten, mit Benzocain verschnittenen Kokain-Probe (Gehalt: 23,7 % Kokain-HCl), 100 % Laserintensität, Integrationszeit: 6500 ms

Die Vermessung der mit Benzocain verschnittenen Probe (Abb. 17) ergibt ein Spektrum, welches aufgrund der erhöhten Integrationszeit an vielen Stellen massiv überlagert ist. Weiter ist die Grundlinie im Vergleich zu Abb. 16 stark angehoben. Als Merkmal einer Überlagerung sind die untypischen Bandenformen bei 865 cm^{-1} , 1175 cm^{-1} , 1280 cm^{-1} , 1573 cm^{-1} , 1600 cm^{-1} und 1685 cm^{-1} zu nennen. Diese Banden würden bei einem erweiterten Aufnahmezeitraum noch weitergeführt werden; sind jedoch oberhalb einer relativen Intensität von 65.000 nicht weiter aufgezeichnet. Die charakteristischen Banden des Kokains treten lediglich stark verringert (Doppelbande bei $1004\text{ cm}^{-1}/1027\text{ cm}^{-1}$, 1712 cm^{-1}) oder gar nicht mehr hervor (1605 cm^{-1}). Dies könnte zunächst auch auf den sehr geringen Kokain-Gehalt von 23,7 % zurückzuführen sein. Jedoch ist aus dem Vermessen reinen Kokains bekannt, dass eine derartige Messzeit nicht zu der dargestellten Erhöhung der Grundlinie führt, womit dieser (störende) Effekt dem Benzocain in Kombination mit der erhöhten Messzeit zugeschrieben werden kann. Die spezifischen Kokain-Banden werden durch das Benzocain so weit verdeckt, dass eine Identifizierung durch die Software nahezu ausgeschlossen ist. Die Wahl einer geringeren Integrationszeit, bei dem die Intensität der stark hervortretenden Banden des Benzocains abgeschwächt wäre, würde wie in diesem Fall – bei einer geringen Kokain-Konzentration – zu einer weiteren Abschwächung der Intensität der ohnehin schon gering ausgeprägten Kokain-Banden führen und somit könnte kaum Anhalt für ein Vorhandensein der Leitsubstanz geliefert werden. Bei einer erhöhten Kokain-Konzentration würde durch die Doppelbande bei $1004\text{ cm}^{-1}/1027\text{ cm}^{-1}$ zumindest ein Hinweis auf ein Vorhandensein gegeben werden können.

In jedem Fall erweist sich jedoch das Vorhandensein von Benzocain als typisches Streckmittel von Kokainzubereitungen als problematisch, da es das Signal der Leitsubstanz entweder sehr stark maskiert oder es erst gar nicht hervortreten lässt, da seine Eigenintensität bereits nach einer kurzen Integrationszeit an die Grenzen der Geräteparameter stößt. Glücklicherweise ist Benzocain als Streckmittel bzw. eine derartige Problematik in den sichergestellten Proben einmalig vorgekommen, womit der oben beschriebene Störeffekt vernachlässigt werden kann. Abhilfe schaffen könnte eine entsprechende Software(-Funktion), welche bei Bekanntheit der Störsubstanz entsprechend vermag, deren Signal abzuziehen, um die Zielsubstanz (verstärkt) hervortreten zu lassen. Versuche in diese Richtung wurden jedoch nicht unternommen.

Lidocain als sehr häufig auftretendes Streckmittel benötigt hingegen 27.000 ms Integrationszeit, um die intensivste Bande mit einer relativen Intensität von ca. 60.000 hervortreten zu lassen. Somit verschwindet dessen Signal bei Verwendung einer Messzeit von ca. 6500 ms nahezu störungsfrei im Untergrund der Leitsubstanz.

Es ist also – v.a. im Hinblick auf die oben geschilderte Problematik mit Benzocain – denkbar, dass weitere Substanzen ähnliche (negative) Effekte bei der Bestimmung eines Zielanalyten ausüben. Dies gilt insbesondere für Substanzen, welche bei bereits kurzer Integrationszeit ein erhebliches Signal mit vielen Banden erzeugen und so Überlagerungen im Spektrum des Zielanalyten verursachen. Dies würde dazu führen, dass der Zielanalyt möglicherweise nicht erkannt werden würde oder dass eine Quantifizierung mittels Raman-Spektroskopie zu falschen Ergebnissen führt. Da das vorliegende Verfahren jedoch lediglich als Voruntersuchung dient, würde bei einem qualitativen Analysenergebnis mit bspw. niedrigem „Hit-Quality-Index“ ohnehin eine gezielte und qualitätsgesicherte Analyse nachfolgen.

4.3 Zusammenfassung und Diskussion

Anhand der erhobenen Messungen und Ausführungen lässt sich erkennen, dass es mit dem vorliegenden Verfahren möglich ist, qualitative Untersuchungen durchzuführen. Dazu ist eine mehrere hundert Substanzen umfassende Bibliothek mit Spektren aufgenommen worden. Dort sind Stoffe aus den Gruppen der Betäubungsmittel, Suchtstoffe, Medikamente und Laborchemikalien eingebracht worden, die somit eine erhebliche Bandbreite an relevanten Substanzen vermögen abzudecken. Im Falle einer unbekanntes Substanz – unabhängig ob diese als Reinstoff vorliegt oder nicht – lassen sich mit dem verwendeten Verfahren zumindest Hinweise auf die Identität gewinnen. Der in der Identifizierungssoftware verwendete „Hit-Quality-Index“ gibt hier Anhalt auf die Güte des Ergebnisses. Bei Klarheit

um die Identität kann die alleinige Durchführung der vorliegenden Methode auch ausreichend sein. Durch ständige Erweiterungen der vorhandenen Daten würde sich eine immer größer werdende Varianz abgleichen lassen. Hier kann das vorliegende Verfahren vorab und ohne weitere Probenvorbereitung schnelle Erkenntnisse liefern.

Eine weitere Möglichkeit bietet das Hinterlegen von nachweislich verschnittenen Mischungen von bspw. Drogen und/oder Suchtstoffen, denn es ist anzunehmen, dass sich das Spektrum einer Mischung von Kokain mit einer größeren Menge Verschnittstoff – bspw. 20:80 – aufgrund von Überlagerungen im Spektrum schwer mit dem reinen Zielanalyt Kokain in Verbindung bringen lässt. Ist dieses Spektrum jedoch hinterlegt, würde bspw. eine weitere Mischung von Kokain mit dem Verschnittstoff in einer ähnlichen, jedoch abweichenden Zusammensetzung mit dem Zielanalyten in Zusammenhang gebracht werden können. Auch können somit bei einer entsprechenden Ähnlichkeit mit Kenntnis des Probengewichts Hinweise auf die Menge des Zielanalyten gewonnen werden.

Die Grenzen des Verfahrens bei der Identifizierung wurden im letzten Kapitel (4.2.2) mit Beispielen diskutiert. Vor dem Hintergrund, dass viele Stoffe nicht als Reinstoff vorliegen, ist darauf hinzuweisen, dass im Falle eines unklaren oder fraglichen Ergebnisses eine nachgeordnete Analysenmethode herangezogen werden sollte, welche unter Umständen die vorliegenden Stoffe voneinander trennt.

Auch quantitative Untersuchungen, denen zunächst ein einfaches Einmessen mit Kontrolle der Identität vorausgeht, müssten bei Vorliegen unbekannter Banden im Spektrum nochmals mittels einer weiteren, aufwändigeren und intensiv qualitätsgesicherten Methode verifiziert werden.

5 Gehaltsbestimmungen

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse dargestellt, welche im Rahmen quantitativer Untersuchungen erhalten wurden. Neben chemometrischen Kenndaten der jeweiligen Methoden zur Bestimmung der Zielanalyten und den Resultaten aus den Gehaltsbestimmungen von sichergestellten Straßenproben sollen die Validierungsdaten dargestellt werden. Ziel der Quantifizierungsuntersuchungen ist die Festlegung einer Entscheidungsgrenze, anhand welcher – ausgehend von der jeweiligen nicht geringen Menge des Zielanalyten – die entsprechende Probe mit der Routinemethode quantifiziert werden muss. Auch wurden für die Untersuchungen Proben verwendet, deren Gesamtgewicht (inklusive Streckmittel) sich unterhalb der nicht geringen Menge befunden hat.

5.1 Gehaltsbestimmung von Amphetamin

5.1.1 Kalibrierung von Amphetamin

Dass eine einheitliche Integrationszeit zu konzentrationsabhängiger Intensität substanzspezifischer Banden (bei gleichem Abstand vom Laser zur Probe) beim Vermessen von Amphetamin und einer gestreckten Mischung führt, zeigt die folgende Abbildung (Abb. 18).

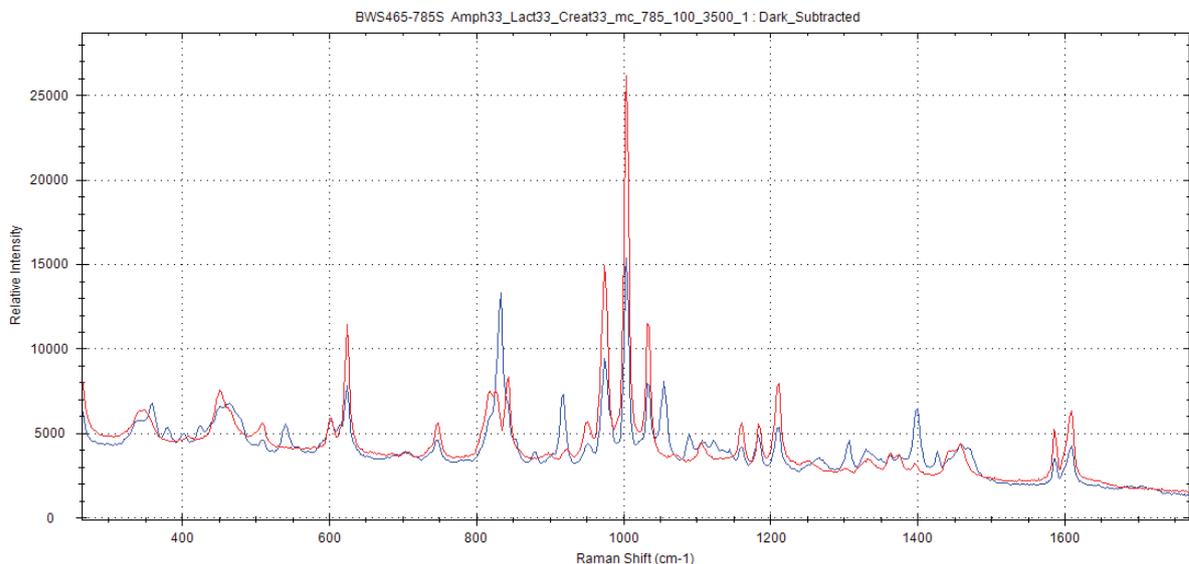


Abb. 18 Raman-Spektren (100 % Laserintensität) von Amphetamin-Sulfat, 3500 ms (rot) und einer Mischung von Amphetamin-Sulfat mit Lactose-Monohydrat und Creatin-Monohydrat (je ca. 33 % Gewichtsanteil), 3500 ms (blau)

So sind zunächst an den Spektren in Abb. 18 große Unterschiede zu erkennen, die auf eine ähnliche aber nicht gleiche Zusammensetzung hinweisen. Dies gilt bspw. für den Bereich um

830 cm^{-1} und die Bande bei 1400 cm^{-1} . Es ist weiter festzustellen, dass die Banden des Amphetamins bei Vorliegen als Reinstoff eine höhere Intensität aufweisen als bei der ebenfalls dargestellten Mischung mit lediglich einem Drittel Amphetaminanteil. Dies gilt insbesondere für die Banden im Bereich um 1000 cm^{-1} . Aber auch bei weniger intensiv ausgeprägten Banden – bspw. bei 625 cm^{-1} , 1211 cm^{-1} und im Bereich um 1600 cm^{-1} – ist dieser Effekt zu erkennen.

Für die Kalibrierung wurden nach dem Schema aus Kap. 3.3.1 Substanzmischungen eingewogen und hergestellt. Die Einwaagen finden sich in der folgenden Tabelle (Tab. 4).

Tab. 4 Einwaagen der Kalibrierung zur Bestimmung von Amphetamin

	Amphetamin		Coffein		Lactose		Creatin	
	Soll (%)	Ist (mg)	Soll (%)	Ist (mg)	Soll (%)	Ist (mg)	Soll (%)	Ist (mg)
1	33,33	33,336	33,33	33,431	33,33	33,804	0	0
2	33,33	33,432	33,33	33,237	0	0	33,33	33,362
3	33,33	33,720	0	0	33,33	33,535	33,33	33,545
4	0	0	33,33	33,510	33,33	33,985	33,33	33,352
5	25,00	25,232	25,00	25,859	25,00	25,231	25,00	25,309
6	62,50	63,046	12,50	12,832	12,50	12,668	12,50	12,923
7	12,50	12,981	62,50	62,611	12,50	12,945	12,50	12,618
8	12,50	12,646	12,50	12,598	62,50	62,813	12,50	13,094
9	12,50	12,660	12,50	12,952	12,50	13,252	62,50	62,864
10	100,00	100,00	0	0	0	0	0	0
11	0	0	100,00	100,00	0	0	0	0
12	0	0	0	0	100,00	100,00	0	0
13	0	0	0	0	0	0	100,00	100,00

Es ergeben sich mit neun Mischungen und den vier Reinsubstanzen insgesamt dreizehn Elemente, welche der Kalibrierung zugeführt werden. Nach Vereinigung der jeweiligen Einwaagen der Einzelkomponenten mit einem vorangegangenen, manuellen Zerkleinerungsprozess in einem Achat-Mörser ergibt sich aus der Summe der Einwaagen für jede Einzelkomponente ein individueller Gehalt (Tab. 5).

Tab. 5 Einzelgehalte der eingesetzten Mischungen zur Bestimmung von Amphetamin

	Summe	Amphetamin (%)	Coffein (%)	Lactose (%)	Creatin (%)
1	100,571	33,147	33,241	33,612	0
2	100,031	33,422	33,227	0	33,352
3	100,800	33,452	0	33,269	33,279
4	100,847	0	33,229	33,700	33,072
5	101,631	24,827	25,444	24,826	24,903
6	101,469	62,133	12,646	12,485	12,736
7	101,155	12,833	61,896	12,797	12,474
8	101,151	12,502	12,455	62,098	12,945
9	101,728	12,445	12,732	13,027	61,796

Die vier innerhalb der Kalibrierung verwendeten Reinstoffe sind nicht in Tab. 5 aufgeführt. Für diese ergibt sich logischerweise ein Wirkstoffgehalt von jeweils 100 %. Von jedem dieser dreizehn „Kalibrierpunkte“ sind jeweils zehn Spektren vermessen (Integrationszeit: 5000 ms) worden, um eventuelle Schwankungen in der Zusammensetzung und Unterschiede in der Oberflächenbeschaffenheit zu nivellieren.

Die entsprechend 130 Spektren (gemäß Tab. 4 jeweils in Zehnfachvermessung) sind nun gemäß 3.3.4 und 5.1.2 in die Software BW IQ[®] geladen worden. Es ergibt sich Abb. 19, welche aufgrund der Vielzahl der Spektren zunächst unübersichtlich und überladen erscheint.

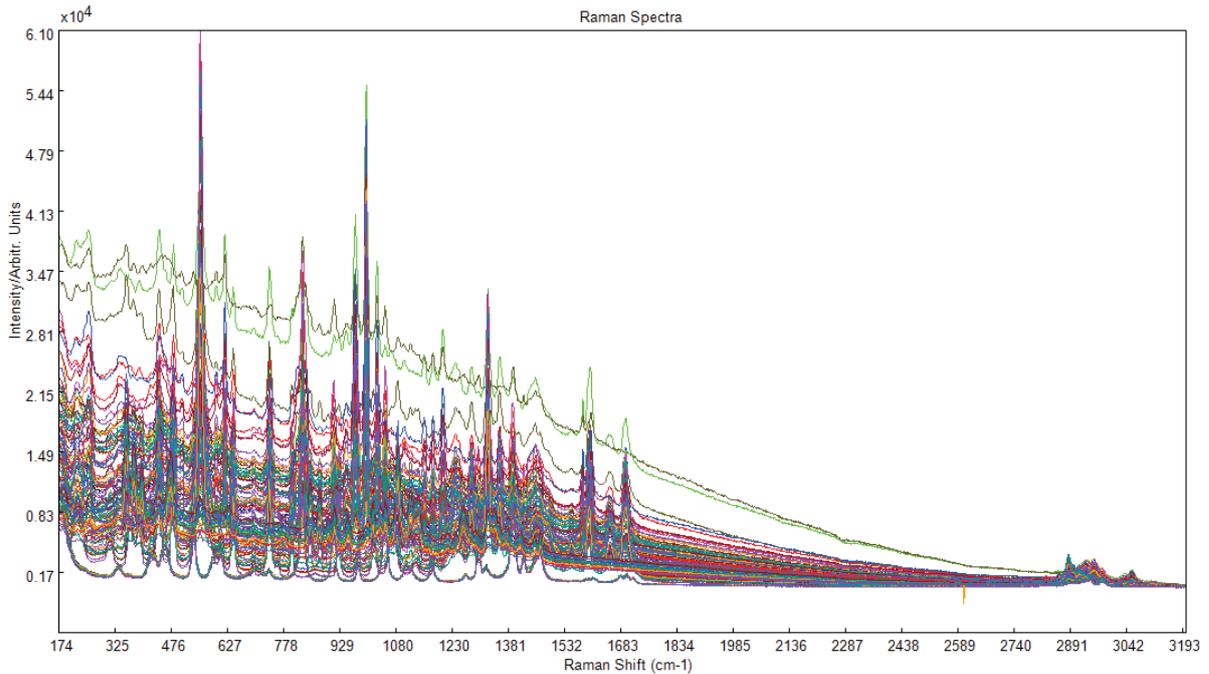


Abb. 19 Rohdaten der Kalibrierung zur Bestimmung von Amphetamin

Nachdem jedem einzelnen Spektrum die substanziiellen Kenndaten aus Tab. 5 zugeordnet worden sind, ergab sich nach Vollzug der chemometrischen Vorbehandlung gemäß 5.1.2 das folgende Bild (Abb. 20).

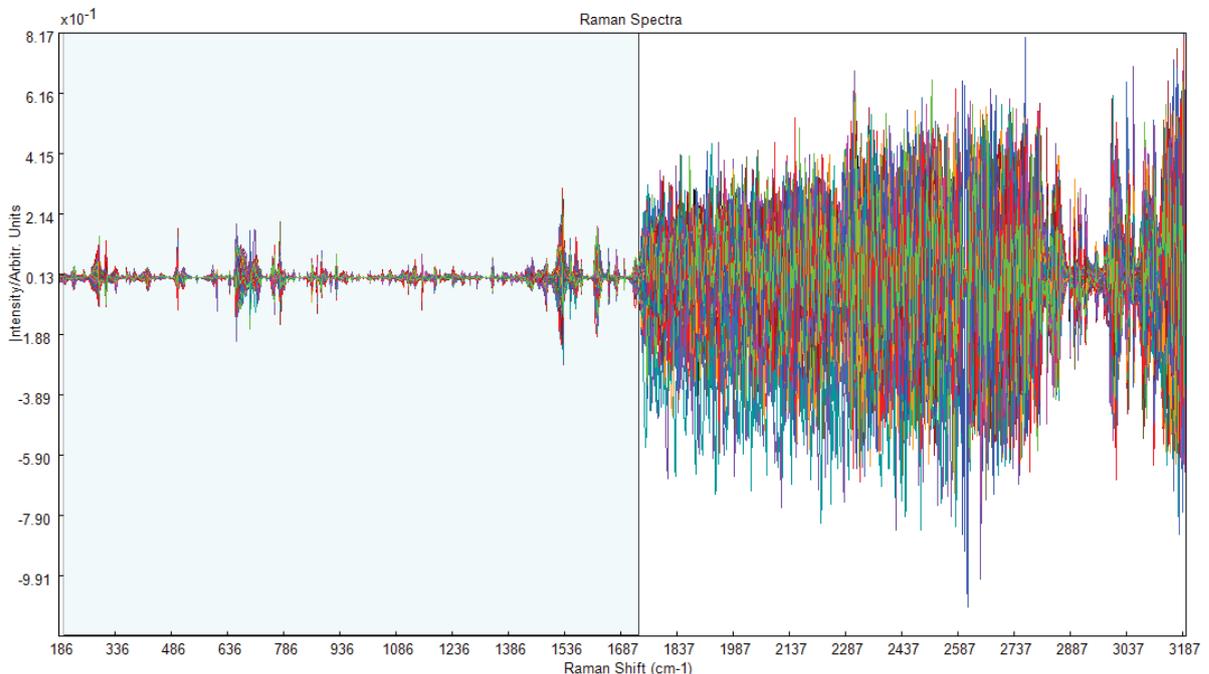


Abb. 20 Kalibrierspektren zur Bestimmung von Amphetamin nach chemometrischer Vorbehandlung

Im Vergleich zu Abb. 19 ergibt sich in Abb. 20 ein grundlegend anderes Aussehen der Spektren. Die ursprüngliche Spektrenform ist verlorengegangen. Durch die verwendete

Ableitung nach Savitzky-Golay sind konstante — allen Spektren gemeinsame — Hintergrundeinflüsse minimiert worden. Auch ist eine Erhöhung der visuellen Auflösung erzielt worden. Weiter ist erkennbar, dass die ursprünglichen intensivsten Banden der Rohdaten durch die Berechnungsschritte teilweise völlig minimiert wurden. Umgekehrt verhält es sich mit den Spektralbereichen oberhalb von 1700 cm^{-1} , welche nach der Vorbehandlung als intensivste Signale erscheinen. Der hellblaue Bereich kennzeichnet den Spektralbereich von Interesse, welcher sich von 200 cm^{-1} - 1740 cm^{-1} erstreckt. Aus dieser Abbildung lassen sich jedoch noch keine konkreten Kennzahlen für die Güte des Modells ableiten.

Im nächsten Schritt wird eine Transferfunktion ermittelt, um den Datensatz mit einer Zielvariablen zu verknüpfen. Mit der so erhaltenen Funktion lassen sich Parameter (im vorliegenden Fall der Gehalt) einer unbekannt Probe voraussagen. Nach Durchführung der Spektrenvorbehandlung (gemäß 5.1.2) ergibt sich für den Vorhersageplot (Abb. 21), bei dem die gemessenen Werte gegen die Referenzwerte aufgetragen werden ($Y = 1$, Principal components = 5):

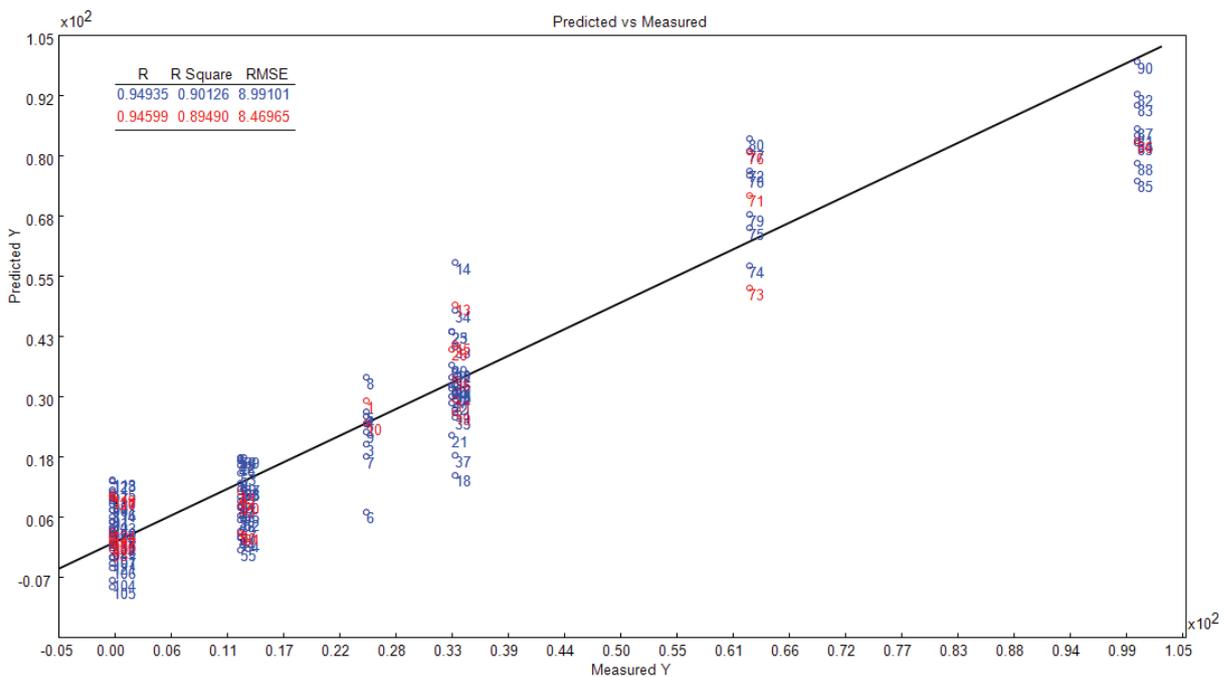


Abb. 21 Vorhersageplot für die Bestimmung von Amphetamin (blau = Kalibrierdatenset, rot = Validierungsdatenset)

Die wahren und vorhergesagten Konzentrationen der insgesamt 130 Kalibrierpunkte sind in Abb. 21 gegeneinander aufgetragen. Weiter ist eine Ausgleichgerade durch den abgedeckten Konzentrationsbereich (0 - 100 %) gezogen, welche den Zusammenhang zwischen bestehender und vorausgesagter Konzentration verdeutlicht. Zunächst lässt sich

anhand der Steigung der Geraden ableiten, dass höhere Konzentrationen des Zielanalyten auch zu höheren – vorhergesagten – Werten führen und somit eine Korrelation vorliegt.

Auffällig ist die ungleiche Verteilung der Kalibrierpunkte, welche zu niedrigeren Konzentrationen des Zielanalyten verschoben sind. Der Grund dafür ist in der Zusammensetzung der einzelnen Elemente der Kalibrierung zu suchen (Tab. 4), denn es werden neben den reinen Streckmitteln, welche keinen Zielanalyten enthalten, je drei Mischungen mit ca. 33,3 % und 12,5 % des Zielanalyten vermessen. Darüber hinaus existieren lediglich Zehnfachmessungen des Zielanalyten mit 25 %, 62,5 % und als Reinstoff (100 %). Weiter ist auffällig, dass je Konzentration des Zielanalyten wenig präzise Ergebnisse erhalten werden. In Abb. 21 wird dies besonders anhand der Messung der Konzentration mit 62,5 % des Zielanalyten deutlich. Hier werden Werte von ca. 53 % bis 84 % erhalten. Die Gründe für diese – teilweise massiven – Abweichungen können in einer inhomogenen Verteilung der Inhaltstoffe nach dem Mischungsprozess sowie in eventuell vorliegenden, ungleichmäßigen Stoffoberflächen gefunden werden. Auch zufällige Schwankungen können nicht ausgeschlossen werden. Diese Schwankungen ließen sich auch bei einem Modellversuch mit einem längeren, manuellen Zerkleinerungsschritt nicht nivellieren. Die in Abb. 21 dargestellte Ausgleichsgerade, welche die größtmögliche Übereinstimmung mit den Punkten zeigt, liegt bei $x = 62,5 \%$ und bei $y = 62,3 \%$, ist also fast völlig übereinstimmend. Ohne die Mehrfachmessungen wäre es also wahrscheinlich, dass es zu weit größeren Abweichungen kommen würde. Daher ist die Verwendung einer Wiederholmessung ($n = 10$) als absolut notwendig (auch für weitere Untersuchungen) zu erachten.

Jede der – entweder in blau oder rot dargestellten – Zahlen entspricht einer der 130 Proben. Die blauen Probennummern stellen die Proben des Kalibrierdatensets (80 %) und die roten Probennummern des Validierdatenset (20 %) dar. Durch diese Aufteilung des Datensets ergeben sich die Güteparameter separat berechnet für jeweils eines der beiden Datensets. Diese sind in Abb. 21 im oberen Abschnitt des Bildes auf der linken Seite aufgeführt. Es sind neben der Korrelation r und dem Bestimmtheitsmaß r^2 auch der „Root Mean Square Error“ für das Datenset der Kalibrierung ($RMSE_C$) in blau und in rot der Fehler aus den Daten der Kreuzvalidierung ($RMSE_{CV}$) angegeben.

Als Korrelation r ergeben sich für das Kalibrierungs- und Validierungsdatenset zur Bestimmung von Amphetamin mit 0,94935 (Kalibrierung) und 0,94599 (Validierung) nahezu identische Parameter (vgl. Abb. 21). Dabei ist jedoch zu bedenken, dass das Datenset der Validierung (Abb. 21, rot) lediglich 20 % der gesamten Datenmenge umfasst. Es ließe sich vermuten, dass folglich auch eine geringere Probenanzahl zur Modellbildung ausreichen würde. Jedoch gilt dies lediglich für die reine Berechnung der Korrelation r . Interindividuelle

Schwankungen der Zusammensetzung der Proben würden andernfalls nicht erfasst werden, die Variation somit kleiner werden und gleich oder ähnlich zusammengesetzte Vergleichsproben keinem adäquaten Vergleich mit einer Referenzprobe unterzogen werden.

Wird die Korrelation r quadriert, wird das Bestimmtheitsmaß r^2 erhalten. Dann ergibt sich für die Korrelation r aus dem Kalibrierdatenset:

$$r_{Kalib}^2 = 0,94935^2 = 0,90126$$

Und für das Validierdatenset:

$$r_{Valid}^2 = 0,94599^2 = 0,89490$$

Folgerichtig errechnen sich auch hier Bestimmtheitsmaße, welche nahezu übereinstimmend sind. Aus den Werten ist abzuleiten, dass rund 90 % der aufgetretenen Varianz mit dem verwendeten Regressionsmodell erklärt werden können.

Das Gütemaß „Root Mean Square Error“, welches modellspezifisch berechnet wird, beträgt für das Datenset der Kalibrierung (genauer: $RMSE_C$) 8,99101 und für das Datenset der (Kreuz-)Validierung ($RMSE_{CV}$) 8,46965. Die Werte sind auch hier wieder in einer vergleichbaren Größenordnung, wobei die Fehlerquadrate der Kreuzvalidierung eine geringere Abweichung aufweisen und somit eine höhere Genauigkeit des Modells vorliegt. Diese Gütemaße könnten verwendet werden, um verschiedene Modelle untereinander zu vergleichen. Jedoch wurde in diesem Fall nur dieses eine Modell erstellt, da es sich in den Quantifizierungsuntersuchungen an sichergestellten Amphetaminmischungen bewährt hat.

5.1.2 Chemometrische Kenndaten des Modells zur Bestimmung von Amphetamin

Die gemessenen Kalibrierspektren gemäß Tab. 3, bestehend aus Amphetamin-Sulfat, Coffein, Lactose-Monohydrat und Creatin-Monohydrat, wurden vor dem eigentlichen Berechnungsschritt einer Vorbereitung unterzogen. Zunächst wurde zur Entfernung von Basislinieneffekten die Ableitung nach Savitzky-Golay (2.3.2) mit einem Polynom 3. Ordnung und der Fenstergröße von 11 Datenpunkten durchgeführt. Die Wahl von 11 Datenpunkten erwies sich in Vorversuchen als vorteilhafter, da eine höhere Einstellung die Spektren stark verzerrte. Dies beruht auf der Besonderheit, dass es sich bei der Kalkulation von Amphetamin um eine Bestimmung eines wenig intensiven Analyten im Raman-Spektrum handelt, der mit einem signalstarken Streckmittel (Coffein) vermischt ist. Somit würde die Wahl eines größeren Fensters das ohnehin verhältnismäßig geringe Analytensignal noch weiter durch Verzerrung verringern. Weiter wurde eine Skalierung durchgeführt, welche die

Werte der Variablen vereinheitlicht. Dazu wurde ein „Autoscale“ durchgeführt, welcher von jedem Spaltenwert den Spaltenmittelwert subtrahiert und diesen Term durch die Varianz der Spalte dividiert. Der Bereich des Spektrums, der von Interesse ist, wurde manuell ausgewählt und reicht von 200 bis 1740 Wellenzahlen. Sicherlich ließen sich für die Zielsubstanz spezifische Spektralregionen eingrenzen, jedoch wurde das Spektrum zur Erhöhung der erfassten Varianz über die oben genannte Breite verwendet. Oberhalb des erfassten Bereiches sind keine weiteren relevanten Signale zu erwarten. Darüber hinaus würde eine Diskriminierung von bestimmten Spektralbereichen die quantitative Mitbestimmung der kalibrierten Streckmittel (unabhängig von deren Anwesenheit) ausschließen, da deren substanzspezifische Signale bei der Berechnung nicht mit einbezogen werden würden. Die PLSR2 zur Erstellung eines Modells zur Berechnung von Amphetamin wurde mit den Voreinstellungen der Software vorgenommen. Diese umfassten einen „PLS-Improved-Kernel“-Algorithmus, welcher besonders geeignet ist, große Datensets mit vielen Proben und wenigen Variablen zu verarbeiten. Dieser nutzt eine sogenannte Kernel-Funktion, um die Daten verkleinert darzustellen, was wesentlich schnellere Berechnungen bei Anfallen großer Datensätze erlaubt und nichtlineare Daten effektiver als der Standard-PLS-Algorithmus verarbeiten kann. Für die maximale Anzahl möglicher Hauptkomponenten ist eine Menge von 30 gestattet worden. Für die interne Validierung wurde eine Kreuzvalidierung nach dem Schema „nFold_112233“ mit nFold = 10 durchgeführt. Dies bedeutet, dass aus der Gesamtzahl Spektren je Kalibrierung (n = 130) 120 genommen werden, um eine Einzelkalibrierung zu erstellen, mit der dann die verbleibenden 10 Spektren quantifiziert werden. Dieser Vorgang wird dann 13 Mal wiederholt, um das Gütemaß $RMSE_{CV}$ zu bestimmen.

5.1.3 Gehaltsbestimmung von Sicherstellungen

Für die quantitativen Untersuchungen wurden behördliche Sicherstellungen (n = 109) von Amphetamin mit dem oben genannten Modell (5.1.1) analysiert. In diesem Kollektiv enthalten sind auch Ringversuchsproben, bei denen keine Sicherstellungsmenge angegeben werden kann. Deren eigentliche Analyse dient dem Vergleich der Untersuchungsstellen untereinander und zum Erhalt der Laborakkreditierung. Eine detaillierte Aufstellung für jede untersuchte Probe ist im Anhang aufgeführt (10.2.1).

Nachstehend ist das gesamte Kollektiv der untersuchten Sicherstellungen von Amphetamin-Sulfat in einer Grafik (Abb. 22) dargestellt. Aufgetragen ist der Sollgehalt der gaschromatographischen Referenzmethode (10.4.1) auf der Y-Achse und der berechnete Gehalt der gleichen Probe aus der ramanspektroskopischen Methode auf der X-Achse. Die

Ergebnisse sind berechnet als Sulfat-Salz. Im Idealfall sollten sich möglichst identische Gehalte berechnen lassen.

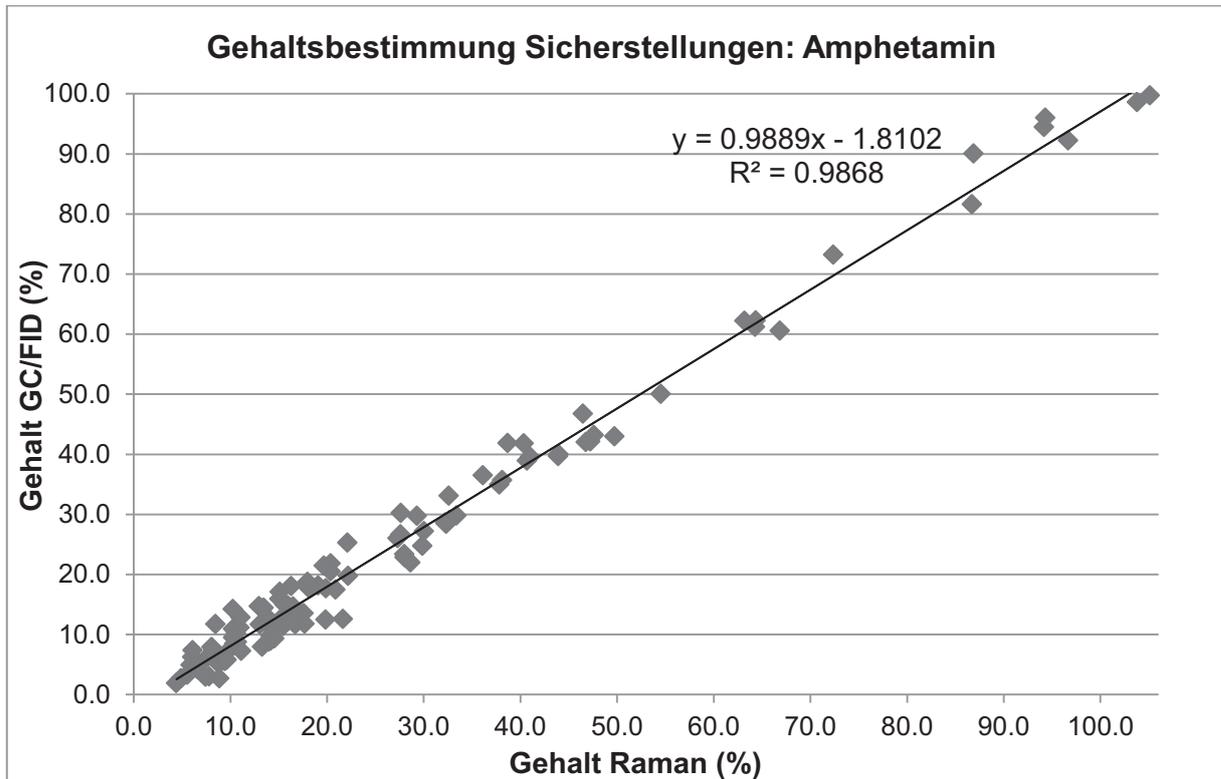


Abb. 22 Gehaltsbestimmung von Sicherstellungen von Amphetamin-Sulfat (%)

Insgesamt wurden 109 verschiedene Sicherstellungen, welche Amphetamin-Sulfat enthielten, mit dem erstellten Modell zur Quantifizierung untersucht. In Abb. 22 ist zunächst zu erkennen, dass sich der überwiegende Teil der untersuchten Proben in einem Konzentrationsbereich von kleiner als 50 % Amphetamin-Sulfat befindet. Weiter ist durch die erhaltenen Punkte eine Ausgleichsgerade gezogen, welche die größtmögliche Übereinstimmung mit den Messpunkten wiedergibt. Um diese Gerade herum befinden sich sämtliche untersuchten Proben. „Ausreißer“, welche sich fernab der Geraden befinden, sind nicht zu erkennen. Ein hohes Maß an Übereinstimmung ist hier auch schon rein optisch auszumachen. Aus dem Wert für r^2 ist abzuleiten, dass rund 98 % der aufgetretenen Varianz durch das Regressionsmodell erklärt werden können.

Die verwendeten Integrationszeiten wurden für jeden Tag neu eingestellt und weichen somit über die gesamte Menge der vermessenen Proben leicht ab (5.3). Als akzeptable absolute Abweichung wird $\pm 5,0$ % angenommen. Die absolute Abweichung zwischen der Referenzmethode mittels Gaschromatographie mit Flammenionisationsdetektion und des ramanspektroskopischen Modells berechnet sich aus deren Differenz und ist im Anhang ausführlich dargestellt (10.2.1, Tab. 17 bis Tab. 27) und bei Werten oberhalb von $\pm 5,0$ % rot

eingefärbt. Insgesamt wurde 17 Mal bei der Vermessung von 109 Proben eine Abweichung oberhalb von $\pm 5,0$ % festgestellt (ca. 15,6 %). Die höchste Abweichung ergab sich bei Probe 11 (Tab. 18) mit ca. + 9 %.

Die zu jeder Probe angegebenen Standardabweichungen fallen, je nach Probe, sehr hoch aus. Dies spricht für teilweise große Schwankungen unter den gemittelten Einzelbestimmungen und vor dem Hintergrund der insgesamt als gering anzusehenden absoluten Abweichungen für die Notwendigkeit der Durchführung der Mehrfachmessungen.

Bei den insgesamt 109 Amphetamin-Mischungen mit unbekannter Zusammensetzung war von 105 Mischungen die sichergestellte Menge bekannt, womit sich über das Vorliegen der nicht geringen Menge befinden lässt. Im Anhang sind zu jeder vermessenen Probe noch zusätzlich die sich aus dem berechneten Gehalt (Raman-Spektroskopie und Gaschromatographie) ergebenden absoluten Wirkstoffmengen angegeben sowie eine Gehaltsberechnung mit einem + 10 % Aufschlag auf den ramanspektroskopisch ermittelten Gehalt. Die + 10 % sind von der bereits angesprochenen höchsten absoluten Abweichung von ca. + 9 % bei Probe 11 (Tab. 18) abgeleitet, um keine Überschreitung einer nicht geringen Menge zu übersehen. Um das eventuelle Vorliegen der nicht geringen Menge (ab 10 g, berechnet als Base) zu verdeutlichen, sind die sich ergebenden Wirkstoffmengen beim Amphetamin (berechnet als Base statt des Sulfat-Salzes mit dem Faktor 0,73384) bei Überschreiten orange und beim Unterschreiten grün gekennzeichnet. Es ließ sich nachweisen, dass von den 105 untersuchten Proben mit bekanntem Gewicht 53 Proben der routinemäßig durchgeführten und qualitätsgesicherten Analyse hätten entzogen werden können, da die nicht geringe Menge (selbst mit dem Sicherheitszuschlag von 10 % auf den ramanspektroskopisch bestimmten Wert) nicht erreicht werden würde (ca. 50,4 %). Es ist jedoch anzumerken, dass sich das Probengesamtgewicht (inklusive möglicher Streckmittel) von 22 Proben in dem untersuchten Kollektiv ohnehin schon unterhalb der nicht geringen Menge befunden hat (ca. 20,9 %). Würde man diese Anzahl von den 105 Proben abziehen, so hätten sich von den dann 83 Proben 31 Proben mit der Routinemethode vermeiden lassen, was einem Anteil von ca. 37,3 % entspricht. Weiter ist festzustellen, dass bei insgesamt vier Proben mittels Raman-Spektroskopie ein Gehalt festgestellt wurde, welcher – im Gegensatz zur Referenzmethode – ein Überschreiten der nicht geringen Menge zur Folge hatte. Hier wäre eine aufwändige Quantifizierung vorgenommen worden, welche ein Unterschreiten der nicht geringen Menge mit der Referenzmethode erbracht hätte. Bei den 83 Proben mit einem jeweiligen Probengesamtgewicht oberhalb der nicht geringen Menge (10 g Base, entspricht 13,63 g Gesamtgewicht) entspricht das einem Anteil von ca. 4,8 %. Bei einer Probe (Probe 15, Tab. 18) wurde mittels Raman-Spektroskopie ein Unterschreiten der nicht geringen Menge festgestellt, wogegen mittels Gaschromatographie ein

Überschreiten festgestellt wurde. Jedoch wäre diese Probe aufgrund des Sicherheitszuschlages in die routinemäßige Quantifizierung gelangt und somit das Vorliegen der nicht geringen Menge sicher bestimmt worden. Bei 12 weiteren Proben hätte der verwendete Sicherheitszuschlag zu einem berechneten Überschreiten der nicht geringen Menge geführt, Raman- und Gaschromatographie-Gehalt hätten jedoch ein Unterschreiten festgestellt. Auch hier wäre im Routinelaborbetrieb die Referenzmethode angewandt worden; mit dem Feststellen der Unterschreitung. Dies entspricht bei 83 Proben mit einem Probengesamtgewicht oberhalb der nicht geringen Menge einem Anteil von ca. 14,4 %.

5.2 Gehaltsbestimmung von Kokain

5.2.1 Kalibrierung von Kokain

Dass die Wahl einer bestimmten Integrationszeit (bei gleichem Abstand vom Laser zur Probe) eines zu konzentrationsabhängiger Intensität von substanzspezifischen Banden beim Vermessen von reinem Kokain und einer gestreckten Mischung führt, zeigt die folgende Abbildung (Abb. 23).

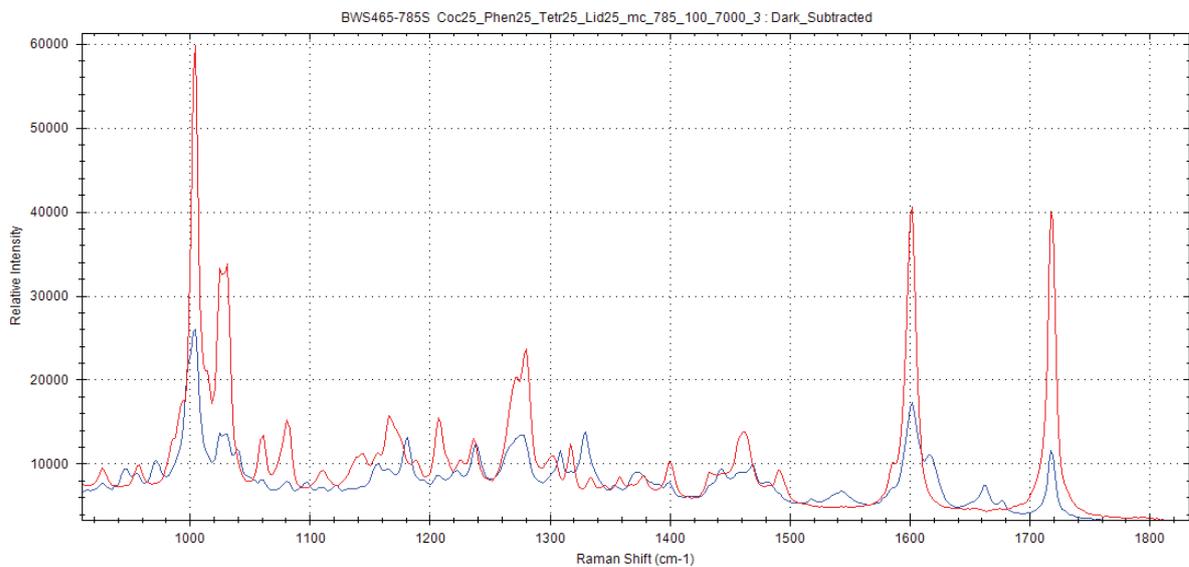


Abb. 23 Raman-Spektren (100 % Laserintensität) von Kokain-Hydrochlorid, 7000 ms (rot) und einer Mischung von Kokain-Hydrochlorid mit Phenacetin, Tetramisol-Hydrochlorid und Tetramisol-Hydrochlorid (je ca. 25 % Gewichtsanteil), 7000 ms (blau)

In Abb. 23 ist ein Ausschnitt der unbehandelten Spektren von Kokain-Hydrochlorid und einer Mischung, die zu gleichen Gewichts-Anteilen Kokain-Hydrochlorid, Phenacetin, Tetramisol-Hydrochlorid und Lidocain-Hydrochlorid enthält, dargestellt. Auch hier sind innerhalb der dargestellten Spektren Unterschiede zu erkennen, die auf eine differente Zusammensetzung hinweisen. Deutlich wird dies insbesondere an den intensivsten Banden des Kokains, welche

sich bei 1004 cm^{-1} befindet. Diese Intensität ist (gemäß dem jeweiligen Kokain-Gehalt) etwa um $\frac{1}{4}$ bis $\frac{1}{3}$ verringert. Auch bei weiteren substanzspezifischen Banden des Kokains aus dem dargestellten Ausschnitt lässt sich dieser Zusammenhang erkennen. Hier seien als Beispiele die Banden bei ca. 1279 cm^{-1} , 1600 cm^{-1} und bei 1715 cm^{-1} genannt. Auch in diesem Fall ist eine dem Gehalt des Zielanalyten (Abb. 23, rote Linie für Kokain-Hydrochlorid, 100 %) entsprechende Signalintensität erhalten worden.

Auch bei der Bestimmung von Kokain wurde auf das Kalibrierschema aus 3.3.1 zurückgegriffen. Die vorgesehenen und erhaltenen Einwaagen sind in der nachfolgend aufgeführten Tabelle (Tab. 6) wiedergegeben.

Tab. 6 Einwaagen der Kalibrierung zur Bestimmung von Kokain

	Kokain		Phenacetin		Tetramisol		Lidocain	
	Soll (%)	Ist (mg)	Soll (%)	Ist (mg)	Soll (%)	Ist (mg)	Soll (%)	Ist (mg)
1	33,33	35,745	33,33	33,350	33,33	33,352	0	0
2	33,33	33,377	33,33	33,849	0	0	33,33	34,137
3	33,33	33,777	0	0	33,33	33,603	33,33	33,674
4	0	0	33,33	33,494	33,33	33,783	33,33	33,552
5	25,00	25,266	25,00	25,353	25,00	25,175	25,00	25,047
6	62,50	62,927	12,50	12,631	12,50	13,011	12,50	12,843
7	12,50	12,517	62,50	62,602	12,50	12,769	12,50	12,648
8	12,50	12,892	12,50	12,542	62,50	62,766	12,50	13,111
9	12,50	12,724	12,50	12,708	12,50	12,612	62,50	62,776
10	100,00	100,00	0	0	0	0	0	0
11	0	0	100,00	100,00	0	0	0	0
12	0	0	0	0	100,00	100,00	0	0
13	0	0	0	0	0	0	100,00	100,00

Aus den in Tab. 6 erhaltenen Einwaagen ergeben sich neben den vier Reinsubstanzen neun Mischungen tertiärer und quartärer Zusammensetzung. Aus der Summe der Einwaagen ergibt sich der nachstehend aufgeführte Gehalt für jede Mischungskomponente, welche den Messungen zur Kalibrierung zugeführt wurden (Tab. 7).

Tab. 7 Einzelgehalte der eingesetzten Mischungen zur Bestimmung von Kokain

	Summe	Kokain (%)	Phenacetin (%)	Tetramisol (%)	Lidocain (%)
1	102,447	34,891	32,553	32,555	0
2	101,363	32,928	33,394	0	33,678
3	101,054	33,425	0	33,253	33,323
4	100,829	0	33,219	33,505	33,276
5	100,841	25,055	25,142	24,965	24,838
6	101,412	62,051	12,455	12,830	12,664
7	100,536	12,450	62,268	12,701	12,581
8	101,311	12,725	12,380	61,954	12,941
9	100,820	12,621	12,605	12,509	62,265

Für die vier Reinstoffe, welche ebenfalls Teil dieser Kalibrierung sind und nicht in Tab. 7 aufgeführt sind, ergibt sich ein dementsprechender Gehalt von 100 %. Für diese 13 Teile der Kalibrierung sind jeweils zehn Spektren vermessen worden, um eventuell auftretende Unregelmäßigkeiten in der Zusammenstellung sowie Unterschiede in der Oberflächenbeschaffenheit auszugleichen.

Die entsprechend 130 Spektren mit ihren „wahren“ Gehalten aus Tab. 7 sind nun gemäß 3.3.4 und 5.2.2 in die Software BW IQ® geladen worden. Es ergibt sich Abb. 24, welche aufgrund der großen Anzahl von übereinander gelegten Spektren ungeordnet und wenig übersichtlich erscheint.

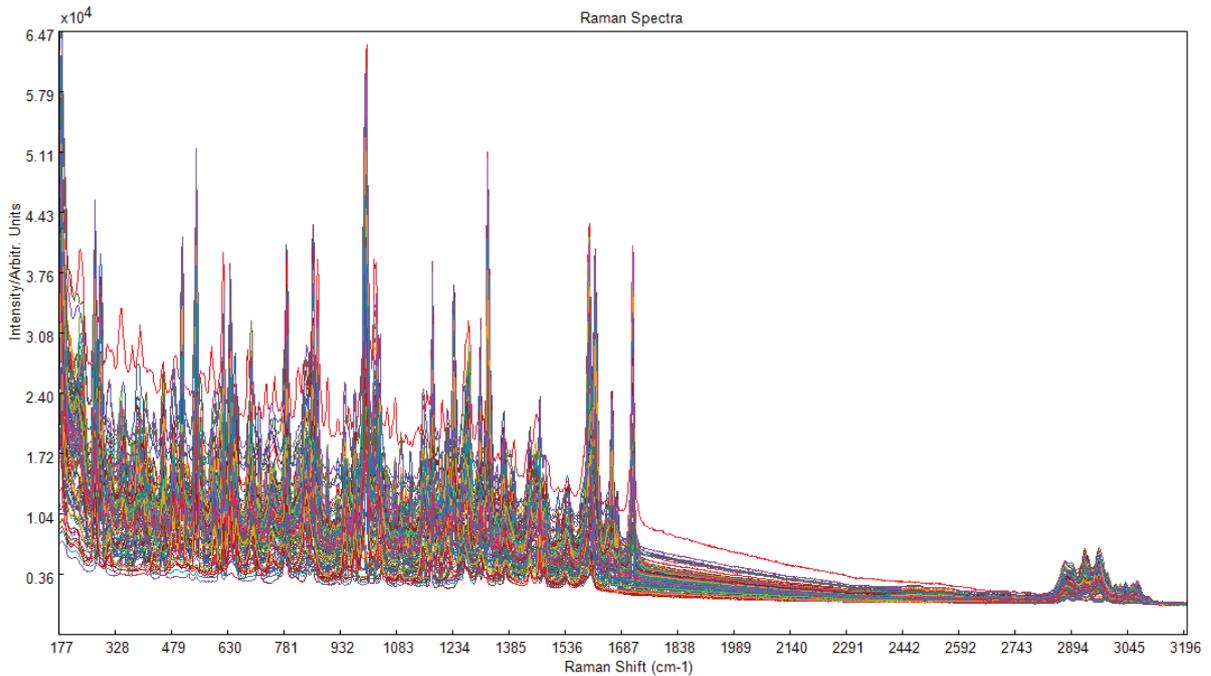


Abb. 24 Rohdaten der Kalibrierung zur Bestimmung von Kokain

Den insgesamt 130 Spektren sind anschließend die Kenndaten bezüglich deren Zusammensetzung zugeordnet worden (Tab. 7). Nach Durchführung der chemometrischen Vorbehandlung gemäß 5.2.2 ergibt sich die nachstehend aufgeführte Abbildung (Abb. 25).

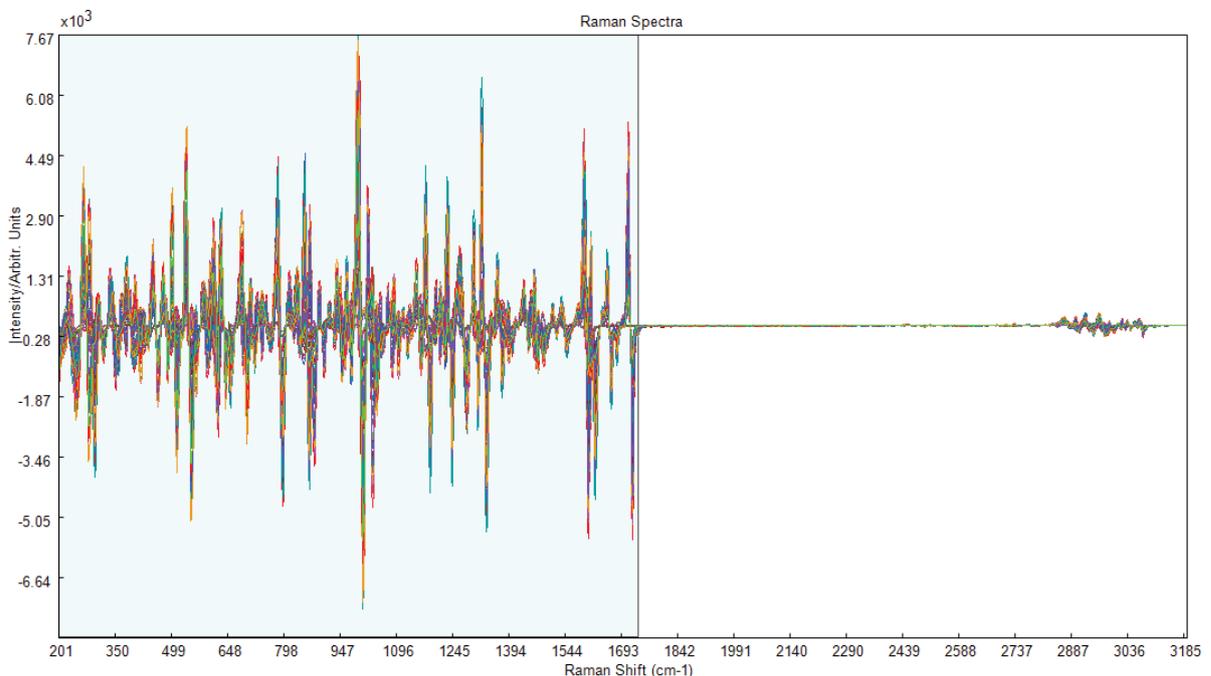


Abb. 25 Kalibrierspektren zur Bestimmung von Kokain nach chemometrischer Vorbehandlung

Wie auch bei der Bestimmung von Amphetamin (5.1.1) ergibt sich hier im Vergleich zu Abb. 24 in Abb. 25 eine veränderte Form der Spektren. Durch die verwendeten Schritte in der

Spektrenvorbehandlung, insbesondere durch die Savitzky-Golay-Glättung, wird die erhaltene Spektralförmung erklärbar. Weiter ist zufälliges Rauschen, welches gering-intensive Signale zu überlagern vermag, verringert worden.

Der hellblaue Bereich in Abb. 25 kennzeichnet den Spektralbereich von Interesse, welcher sich von 200 cm^{-1} - 1740 cm^{-1} erstreckt. Auch hier wird im Folgenden eine Transferfunktion ermittelt, mit welcher der Gehalt von unbekanntem Proben nun vorausgesagt werden kann. Um aus den gewonnenen Daten Hinweise auf die Güte des Modells zu erlangen, kann der Vorhersageplot (gemessene Werte gegen die Referenzwerte) herangezogen werden. Für den vorliegenden Fall ergibt sich mit $Y = 1$ und Principal components = 8:

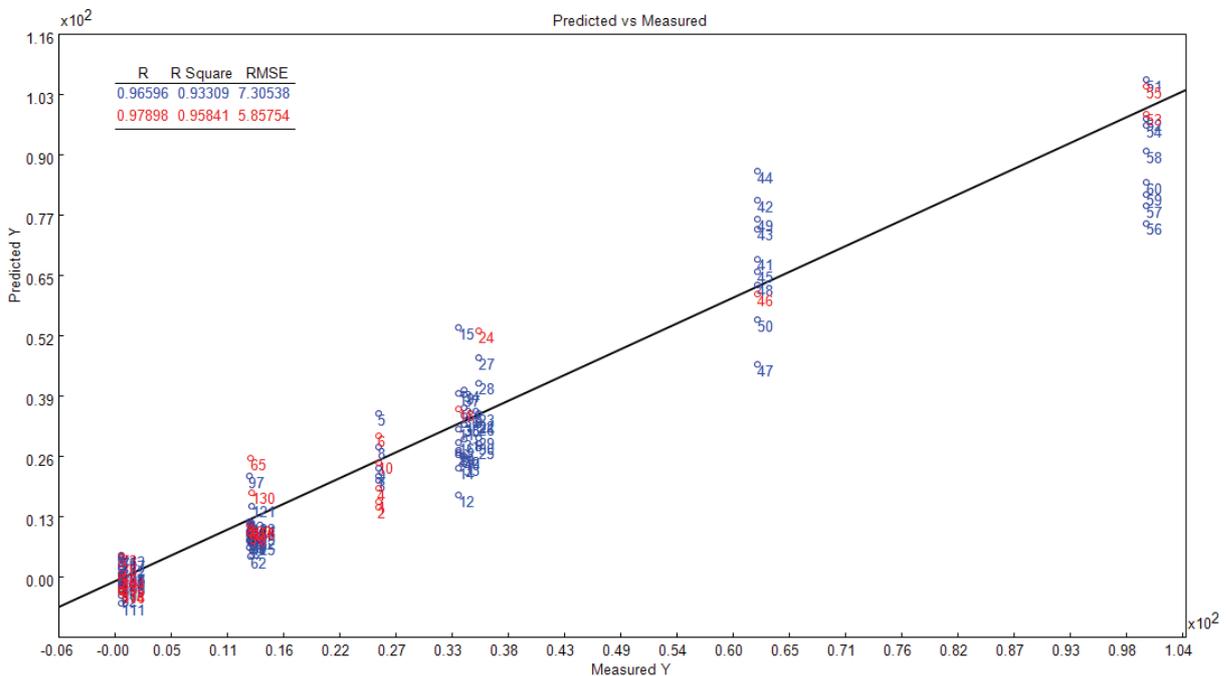


Abb. 26 Vorhersageplot für die Bestimmung von Kokain

In Abb. 26 sind die vorhergesagten Werte gegen die „wahren“ Werte aufgetragen. Die ebenfalls eingezeichnete Ausgleichsgerade gibt näherungsweise den Zusammenhang zwischen beiden Konzentrationen wieder. Es lässt sich auch hier erkennen (vgl. Abb. 21), dass höhere Konzentrationen auch als höhere Werte vorausgesagt werden. Somit kann von einer Korrelation zwischen den Ergebnissen der Bestimmungen ausgegangen werden.

Die ungleiche Verteilung der Punkte, welche zu kleineren Werten verschoben ist, ergibt sich aus dem vorgegebenen Kalibrierschema (Tab. 6), welches so gewählt wurde, um möglichst viele potentielle Mischungen in geringen Bereichen des Zielanalyten abzudecken, um auch hier selektiv und präzise zu detektieren. Weiter ist anhand von Abb. 26 zu erkennen, dass je vermessener Konzentration mehr oder weniger große Schwankungen in den Messwerten auftreten. So werden bspw. bei der Vermessung des Kalibrators mit einem Sollgehalt von

62,5 % des Zielanalyten Werte von ca. 46 - 87 % erhalten. Auch bei Vermessen des reinen Zielanalyten (100 % Sollgehalt) beträgt der Unterschied zwischen dem niedrigsten (76 %) und dem größten (107 %) erhaltenen Wert 31 %. Eine derart hohe Spannweite der Messwerte für die Bestimmung einer Probe ist bei den niedrigeren Werten der Kalibration nicht zu beobachten. Bspw. bei der Bestimmung des Kalibrators mit 25 % des Zielanalyten beträgt die Spannweite der zehn Einzelmessungen zwischen dem niedrigsten (15 %) und dem höchsten (35 %) Wert 20 %. Bei den insgesamt 30 Proben mit rund 12,5 % des Zielanalyten wird eine Spannweite ähnlicher Größenordnung erzielt. In diesem Fall wurden Gehalte von 26 % bis 5 % aufgezeichnet (Spannweite: 21 %). Auch hier können die Abweichungen in den Messweiten der einzelnen Proben durch eine ungleiche Verteilung nach dem Mischprozess und eventuelle Unregelmäßigkeiten auf der Stoffoberfläche erklärt werden.

Die in Abb. 26 dargestellte Ausgleichsgerade gibt die größtmögliche Übereinstimmung mit den Messpunkten wieder. Auch hier ist – trotz der oben genannten erheblichen Spannweiten der einzelnen Messwerte einer Probe – eine hohe Übereinstimmung erreicht worden. So ergibt sich bei Vermessen der Konzentration mit 62,5 % (Tab. 6, Zeile 6), deren wahre Konzentration aufgrund von geringen Einwaagefehlern (Tab. 7, Zeile 6) bei ca. 62,0 % liegt, ein Gehalt von 62,1 % des Zielanalyten.

In Abb. 26 entspricht jede der entweder in blau oder rot dargestellten Zahlen einer der insgesamt 130 Proben. Auch hier stellen die blauen (Proben-)Nummern die Proben des Kalibrierdatensets (80 %) und die roten (Proben-)Nummern das Validierdatenset (20 %) dar. Somit ergeben sich die berechneten Güteparameter separat für jedes Datenset.

Angegeben sind diese im oberen Abschnitt von Abb. 26 auf der linken Seite in blau (Kalibrierung) und rot (Validierung). Es sind neben der Korrelation r und dem Bestimmtheitsmaß r^2 auch der „Root Mean Square Error“ für das Datenset der Kalibrierung ($RMSE_C$) in blau und in rot der Fehler aus den Daten der Kreuzvalidierung ($RMSE_{CV}$) angegeben. Als Korrelation r wurden für die Daten von Kalibrierungs- und Validierungsset zur Bestimmung von Kokain mit 0,96596 (Kalibrierung) und 0,97898 (Validierung) nahezu identische Werte bestimmt (vgl. Abb. 26). Dabei ist jedoch zu bedenken, dass auch in diesem Fall das Datenset der Validierung (Abb. 26, rot) lediglich 20 % der gesamten Datenmenge umfasst.

Wird die Korrelation r quadriert, wird das Bestimmtheitsmaß r^2 erhalten. Somit ergibt sich für die Korrelation r aus dem Kalibrierdatenset:

$$r_{Kalib}^2 = 0,96596^2 = 0,93309$$

Und für das Validierdatenset:

$$r_{Valid}^2 = 0,97898^2 = 0,95841$$

Gemäß den Werten für r ergeben sich Werte für die Bestimmtheitsmaße r^2 , welche nahezu übereinstimmend sind. Aus den Werten kann geschlossen werden, dass rund 93 % (Kalibrierung) bzw. 95 % (Validierung) der Varianz mit dem aufgestellten Regressionsmodell abgedeckt werden können.

Der modellspezifische Güteparameter „Root Mean Square Error“ beträgt für das Datenset der Kalibrierung (genauer: $RMSE_C$) 7,30538 und für das Datenset der (Kreuz-)Validierung ($RMSE_{CV}$) 5,85754. Auch hier befinden sich die Werte wieder in einer vergleichbaren Größenordnung, wobei die Fehlerquadrate der Kreuzvalidierung eine geringere Abweichung aufweisen und somit eine höhere Genauigkeit des Modells vorliegt.

Die genannten Gütemaße könnten auch verwendet werden, um verschiedene Modelle gegeneinander abzugleichen.

5.2.2 Chemometrische Kenndaten des Modells zur Bestimmung von Kokain

Zur Kalibrierung wurden Mischungen gemäß Tab. 3 zusammengeführt. Als Leitkomponente diente Kokain-Hydrochlorid. Als gängige Streckmittel wurden Phenacetin, Tetramisol-Hydrochlorid und Lidocain-Hydrochlorid verwendet. Zur Spektrenvorbereitung wurde zunächst eine Glättung nach Savitzky-Golay (2.3.1) mit einem Polynom 3. Ordnung und einer Fenstergröße von 11 Datenpunkten durchgeführt. Weiter wurde eine Ableitung nach Savitzky-Golay (2.3.2) mit einem Polynom 3. Ordnung und einer Fenstergröße von 11 Datenpunkten durchgeführt. Dieser Schritt diente der Erhöhung der spektralen Auflösung, da die verwendeten Streckmittel nur eine sehr geringe substanzspezifische Signalintensität bei den verwendeten Messeinstellungen aufwiesen. Auch bei der hiesigen Berechnung wurde eine PLSR2 durchgeführt, welche mit Hilfe einer Kernel-Funktion („PLS-Improved-Kernel“-Algorithmus) arbeitet. Eine maximale Hauptkomponentenanzahl von 30 ist eingestellt worden und als Validierungsmethode ist eine Kreuzvalidierung nach dem Schema „nFold_112233“ mit nFold = 10 durchgeführt worden. Der Spektralbereich von Interesse wurde wie in 5.1.2 ausgewählt und mit 200 bis 1740 Wellenzahlen eingestellt.

5.2.3 Gehaltsbestimmung von Sicherstellungen

Für die Überprüfung der Anwendbarkeit des in 5.2.1 beschriebenen Modells unter realen Bedingungen sind auch für den Zielanalyten Kokain behördliche Sicherstellungen ($n = 112$) quantitativ untersucht worden. Das Kollektiv von polizeilichen Sicherstellungen beinhaltet noch drei Ringversuchsproben, die sonst zu Laborvergleichszwecken analysiert werden sowie 23 Sicherstellungen aus einem anderen Bundesland, deren Sicherstellungsgewichte nicht bekannt sind.

Nachstehend ist eine Abbildung aufgeführt, welche die Ergebnisse der Gehaltsbestimmungen der Kokain-Sicherstellungen visualisiert. Dargestellt sind die vergleichenden Ergebnisse der Quantifizierungen jeder einzelnen Probe mit der gaschromatographischen Referenzmethode (10.4.2) und der eigenen ramanspektroskopischen Methode (Abb. 27). Auch hier sollten idealerweise möglichst gleiche Messwerte für die einzelnen Bestimmungen erhalten werden.

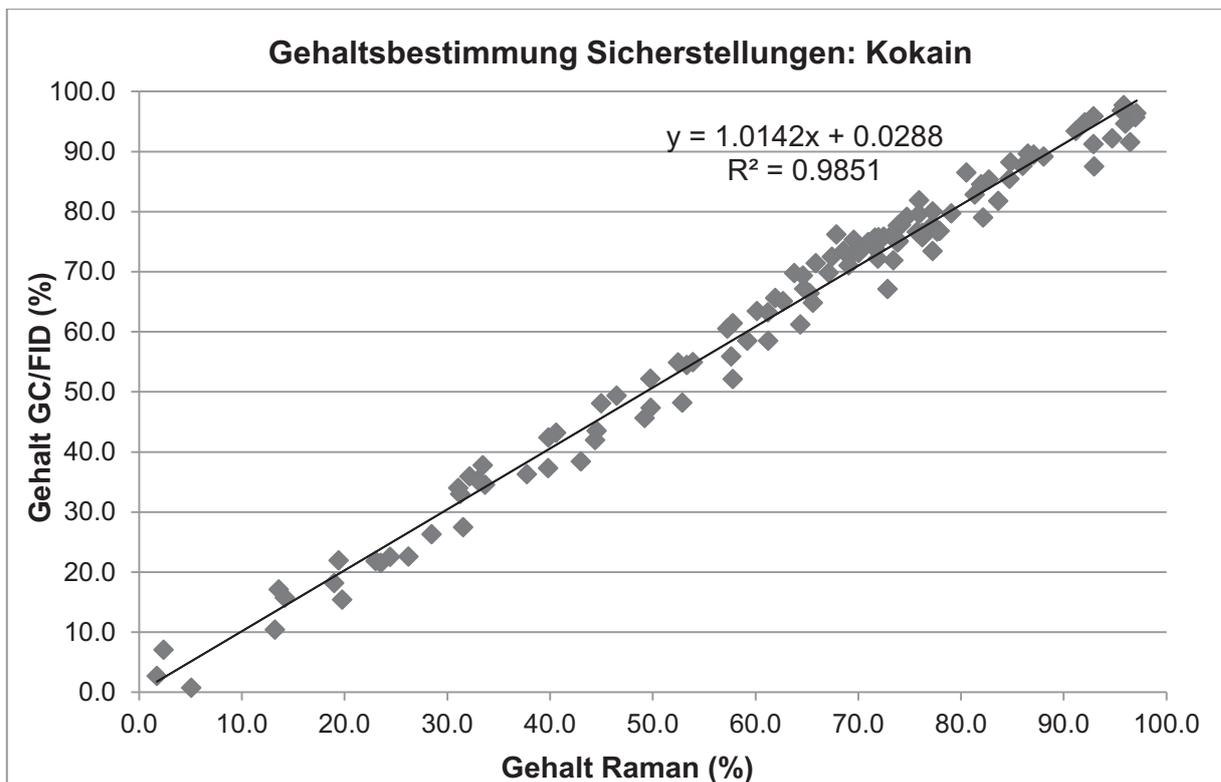


Abb. 27 Gehaltsbestimmung von Sicherstellungen von Kokain-HCl (%)

Zunächst ist in Abb. 27 zu erkennen, dass sich der überwiegende Teil der untersuchten Proben (im Gegensatz zu den quantitativen Untersuchungen zum Amphetamin, 5.1.3) in Konzentrationsbereichen deutlich oberhalb von 50 % Wirkstoffgehalt befindet. Weiter ist zu sehen, dass die mit der Referenzmethode erhaltenen Werte mit geringen Abweichungen bestätigt werden können. Anhand der Abbildung lassen sich optisch keine groben Ausreißer

im untersuchten Kollektiv erkennen. Anhand des ebenfalls aufgeführten Wertes für r^2 lässt sich ableiten, dass rund 98 % der aufgetretenen Varianz durch das Regressionsmodell erklärt werden können.

Die verwendeten Integrationszeiten werden über den gesamten Messzeitraum an jedem Messtag nach 3.3.3 gewählt und ggf. angepasst (5.3). Als akzeptable Abweichung wird wieder $\pm 5,0$ % angenommen.

Als Referenzmethode diene die in 10.4.2 dargestellte Methode mittels Gaschromatographie und Flammenionisationsdetektion. Abweichungen von über $\pm 5,0$ % sind in den jeweiligen Tabellen im Anhang (Tab. 28 bis Tab. 39) rot eingefärbt und berechnen sich aus der Differenz der gemittelten Messwerte des Raman-Modells und der Referenzmethode. Es konnten 9 Sicherstellungen mit einer absoluten Gehaltsabweichung oberhalb von $\pm 5,0$ % festgestellt werden. Dies entspricht einem Anteil von 8,0 %. Die höchste Abweichung beträgt - 8,3 % (Tab. 28, Probe 9).

Auch hier fallen die ermittelten Standardabweichungen je nach Probe unerwartet hoch aus, was aus hohen Abweichungen unter den gemittelten Mehrfachmessungen herrührt. Gleichzeitig belegt dieser Umstand die Notwendigkeit der Durchführung von Mehrfachmessungen.

Von den insgesamt 112 untersuchten Proben ist von 86 sichergestellten Proben das Gesamtgewicht (inklusive möglicher Streckmittel) bekannt. Hieraus lassen sich Rückschlüsse auf das Vorliegen der nicht geringen Menge (für Kokain-HCl: 5 g) ziehen. Daher sind in den Tabellen im Anhang auch die sich mittels Gaschromatographie und Raman-Spektroskopie ermittelten Wirkstoffmengen aufgeführt. Darüber hinaus ist eine weitere Wirkstoffmenge berechnet, welche einen Sicherheitszuschlag von + 10 % (siehe dazu auch 5.1.3) auf den ramanspektroskopisch berechneten Gehalt enthält. Zur Verdeutlichung, ob bei der jeweiligen Probe eine nicht geringe Menge vorliegt oder nicht, sind die entsprechenden Felder beim Überschreiten (orange) oder Unterschreiten (grün) dieser Menge eingefärbt.

Von den 86 betrachteten Proben konnte mittels der ramanspektroskopischen Methode bei einer Gesamtzahl von 29 Proben ein Unterschreiten der nicht geringen Menge, welche sich mit den gaschromatographischen Berechnungen deckte, bestätigt werden. Auch der Sicherheitszuschlag von + 10 % erbrachte kein Überschreiten. Dies entspricht einem Anteil von ca. 33,7 %. Jedoch befinden sich auch in diesem Kollektiv 14 Proben, deren Gesamtgewicht (inklusive eventuell vorliegender Streckmittel) sich ohnehin unterhalb der nicht geringen Menge befindet (ca. 16,3 %). Würde man diese Anzahl von den 86 Proben

abziehen, so hätten sich von den dann 72 Proben 15 Proben mit der Routinemethode vermeiden lassen, was einem Anteil von ca. 20,8 % entspricht.

Bei lediglich einer Probe ließ sich mittels Raman-Spektroskopie ein Gehalt feststellen, welcher – im Gegensatz zur Referenzmethode – ein Überschreiten der nicht geringen Menge zur Folge hatte. Hier wäre die aufwändige Quantifizierung vorgenommen worden, welche ein Unterschreiten der nicht geringen Menge mit der Referenzmethode erbracht hätte.

Weiterhin hat der verwendete Sicherheitszuschlag in dem untersuchten Kollektiv bei zwei Proben zu einem berechneten Überschreiten der nicht geringen Menge geführt, wogegen Raman- und Gaschromatographie-Gehalt jedoch ein Unterschreiten festgestellt haben. Hier wäre im Routinelaborbetrieb ebenfalls die Referenzmethode angewandt worden; mit dem Ergebnis einer Unterschreitung. Dies entspricht bei 72 Proben mit einem Probengesamtgewicht oberhalb der nicht geringen Menge lediglich einem Anteil von ca. 2,7 %.

5.3 Geräteeinstellung auf eine vorherige Kalibrierung

Wurden am Tag der Erstellung einer Kalibrierung nachfolgend unbekannte Vergleichsproben vermessen, so wurden diese mit der Integrationszeit der Kalibriermessungen durchgeführt.

Es zeigte sich jedoch, dass bei Bestimmung von unbekanntem Proben an einem Tag, an dem nicht selbst eine neue Kalibrierung vermessen worden war, nicht auf eine bereits zurückliegend aufgenommene Kalibrierung zurückgegriffen werden konnte. Es ergaben sich teilweise hohe Gehaltsabweichungen. An jedem Messtag eine neue Kalibrierung aufzunehmen, wäre aufgrund des hohen Arbeitsumfanges (130 Messungen) nicht praktikabel. Somit wurde am Beginn eines jeden Messtages das Gerät auf die bereits erstellte Kalibrierung „eingestellt“. Da die Integrationszeit proportional zur Signalintensität des Analyten und die Signalintensität wiederum proportional zum Gehalt des Analyten ist, wurde bei Vermessen des jeweiligen reinen Zielanalyten (Kokain-HCl beziehungsweise Amphetamin-Sulfat) eine Integrationszeit so gewählt, dass beim Beziehen auf eine zuvor aufgenommene Kalibrierung ein Zielwert von 100 % erreicht wird. Es wurden wieder jeweils 10 Messungen bei einer Integrationszeit gemittelt. Durch Variation von wenigen Hundert Millisekunden Integrationszeit im Vergleich zur Kalibrierung ließen sich so die andernfalls auftretenden Gehaltsabweichungen ausgleichen. Somit ergeben sich teilweise Unterschiede in den Messbedingungen von Kalibrierung und unbekanntem Proben, was der Richtlinie zur Qualitätssicherung bei forensisch-toxikologischen Untersuchungen der Gesellschaft für Toxikologische und Forensische Chemie formal widerspricht [52]. Diese Maßnahme ist jedoch dringend erforderlich, da es sich um ein schnelles Analysenverfahren mit nicht

zwingend (vollkommen) präziser Aussagekraft handelt und andernfalls mit der Erstellung einer neuen Kalibrierung der maßgebende Vorteil der Zeitersparnis gegenüber etablierten Analysemethoden verloren geht.

Die Schwankungen in den Messergebnissen und somit das Erfordernis, die Integrationszeit jeden Tag minimal „anzupassen“, werden auf geringfügige Unterschiede in der Probenvorbereitung, welche unbewusst von Messtag zu Messtag auftritt, zurückgeführt.

5.4 Zusammenfassung und Diskussion

Im vorangehenden Kapitel sind die Ergebnisse der quantitativen Untersuchungen dargestellt worden. Der Durchführung dieser Untersuchungen ging zunächst die Erstellung eines Quantifizierungsmodells voraus. Dieses ergibt die in den entsprechenden Kapiteln 5.1.1 und 5.2.1 genannten Modellparameter für die Bestimmung eines jeden Zielanalyten. Die Auswertung – dieser sich für Amphetamin und Kokain einzeln ergebenden Parameter – erbrachte Werte für die Korrelation r , das Bestimmtheitsmaß r^2 und den „Root Mean Square Error“; jeweils für das Datenset der Kalibrierung (80 %) und der Kreuzvalidierung (20%). Hier sind bei der Amphetamin-Bestimmung Werte für die Korrelation r von ca. 0,94 für die Datensets von Kalibrierung und Validierung erhalten worden. Im Vergleich dazu befinden sich die Werte der Korrelation r für den Zielanalyten Kokain bei ca. 0,96 und ca. 0,97. Hier sind im direkten Vergleich parameterübergreifend vergleichbare Werte erhalten worden. Bei Betrachtung der durch Quadrierung der Korrelation r erhaltenen Bestimmtheitsmaße r^2 , die die erklärte Varianz des jeweiligen Regressionsmodells darstellen, werden Unterschiede unter den einzelnen Modellen deutlich. So befinden sich die Bestimmtheitsmaße r^2 bei dem Modell zur Bestimmung von Amphetamin im Bereich von ca. 0,90 (Kalibrierungsdatenset) und ca. 0,89 (Validierungsdatenset). Die des Kokain-Modells hingegen befinden sich bei ca. 0,93 (Kalibrierungsdatenset) und bei ca. 0,95 (Validierungsdatenset). Anhand dieser Kenndaten lässt sich ableiten, dass mit Hilfe des Regressionsmodells zur Bestimmung von Kokain mehr auftretende Varianzen (ca. 5 %) erklärbar sind. Dies gilt jedoch nur für diejenigen Varianzen, die innerhalb des verwendeten Kalibriermodells verwendet wurden (Tab. 3). Auch im Vergleich der modellspezifischen Güteparameter „Root Mean Square Error“, welcher naturgemäß möglichst geringe Werte annehmen soll, ist das Modell zur Bestimmung von Kokain (ca. 7,30/Kalibrierdatenset, ca. 5,85/Validierungsdatenset) dem zu Bestimmung von Amphetamin (ca. 8,99/Kalibrierdatenset, ca. 8,46/Validierungsdatenset) überlegen. Die Fehlermaße könnten nun verwendet werden, um unterschiedliche Modelle zu

vergleichen – jedoch nur diejenigen, die mit unterschiedlicher Spektrenvorbereitung durchgeführt worden sind und mit identischer Zusammensetzung der „Kalibrierpunkte“.

In der Literatur sind bei Quantifizierungsuntersuchungen verschiedener binärer Mischungen von Kokain mit gängigen Streckmitteln Werte für r^2 von 0,85 bis 0,96 und Fehler von 7 - 14 % angegeben [41]. Somit befinden sich die Güteparameter der hier verwendeten Modelle zur Bestimmung von Kokain in Größenordnungen, wie sie in der Literatur – jedoch bei binären Mischungen – zu beobachten sind. Bei Berücksichtigung von – wie im vorliegenden Fall – drei zusätzlichen Streckmitteln zum Zielanalyten, wäre zu erwarten, dass höhere Fehler und geringere Werte für r^2 durch Schwankungen in der Zusammensetzung, durch den Mischprozess oder ungleiche Zerkleinerung der Teilchen auftreten würden. Bei gängigen gaschromatographischen Verfahren mit Flammenionisationsdetektion oder massenspektroskopischer Detektion befindet sich das Bestimmtheitsmaß r^2 in Bereichen von 0,99 und höher.

Es muss jedoch angenommen werden, dass die bereits beschriebene Zusammenstellung für eine Kalibrierung nicht alle denkbaren – illegal erhältlichen – Mischungen abdecken kann. Zur weiteren Untersuchung wäre somit eine weitere Kalibrierung denkbar, welche weitere Stoffe beinhaltet und somit die mögliche Varianz erhöht. Da diese Möglichkeit jedoch die Anzahl der „Kalibrierpunkte“ (im vorliegenden Fall 13 in je Zehnfachmessung) und somit den Messaufwand noch weiter erhöhen würde, ist zunächst auf eine Prüfung des gegenwärtigen Messmodells an realen Proben der Fokus gelegt worden. Dies ist in dem Wissen darum geschehen, dass sich auch bisher nicht (in der Kalibrierung) erfasste Verschnittstoffe in den unbekanntem Mischungen befinden können. Der Test auf Anwendbarkeit der erstellten Modelle erfolgte anhand der Prüfung von behördlich sichergestellten Proben, welche nach dem Standardprozedere mittels verschiedener Verfahren (GC/MS, IR-Spektroskopie) zunächst einer Identifizierung mit anschließender Quantifizierung mittels Gaschromatographie mit Flammenionisationsdetektion unterzogen worden wären. Die verwendeten Proben umfassten je Zielanalyt mindestens 100 mit der Referenzmethode (10.4) quantifizierte Proben. Die genauen Ergebnisse dazu sind in den Kapiteln 5.1.3 und 5.2.3 dargestellt. In Ergänzung zu dem vollvalidierten Analysenverfahren mittels Gaschromatographie mit Flammenionisationsdetektion (10.4) soll das vorliegende Verfahren mittels Raman-Spektroskopie eine „Entscheidungsgrenze“ liefern, mit deren Hilfe eine vollumfängliche, umfangreiche und v.a. qualitätsgesicherte Analyse mit dem Referenzverfahren umgangen werden kann.

Bei Betrachten und Vergleichen der Ergebnisse der Referenzmethode mit denen des ramanspektroskopischen Verfahrens lässt sich ein hohes Maß an Übereinstimmung

feststellen. Dies gilt für beide untersuchten Zielanalyten. Jedoch liefert das erstellte Modell zur Bestimmung des Zielanalyten Kokain einen noch höheren Anteil an Übereinstimmung innerhalb der untersuchten Probenreihe.

Die Richtlinie zur Qualitätssicherung bei forensisch-toxikologischen Untersuchungen gibt als Akzeptanzkriterien für Qualitätskontrollproben eine mögliche Abweichung von $\pm 30\%$ (bzw. $\pm 40\%$ an der Bestimmungsgrenze) an [52]. In den untersuchten Sicherstellungen befinden sich sämtliche – mit dem ramanspektroskopischen Verfahren – untersuchten Proben innerhalb dieser Grenzen. So ist innerhalb des quantitativ untersuchten Kollektivs von Amphetamin-Proben ($n = 109$) ein Anteil von rund $15,6\%$ (höchste abs. Abweichung: $+9,0\%$) mit einer Abweichung größer als $\pm 5,0\%$ festzustellen. Bei den Kokain-Proben ($n = 112$) beträgt dieser Anteil hingegen rund $8,0\%$, wobei die größte einzelne absolute Abweichung mit $-8,3\%$ eine vergleichbare Größenordnung einnimmt. In dem untersuchten Kollektiv haben sich 83 Amphetamin- und 72 Kokain-Proben befunden, deren Gesamtgewicht bekannt war und das sich oberhalb der jeweiligen nicht geringen Menge befunden hat. Hiervon hätten sich ca. $37,3\%$ (31 Proben) der Amphetamin- und ca. $20,8\%$ (15 Proben) der Kokain-Proben für die Routineanalytik „einsparen“ lassen, da das neu etablierte Verfahren vorausgesagt hätte, dass die nicht geringe Menge nicht erreicht werden würde. Zudem hat der verwendete Sicherheitszuschlag von $+10\%$ auf den ramanspektroskopisch vorausgesagten Wert sich als ausreichend für das vorliegende Verfahren erwiesen, da somit im untersuchten Kollektiv keine fragliche Probe ohne ausreichende Sicherheit falsch vorausgesagt worden wäre.

Die o.g. Akzeptanzkriterien gelten jedoch für die Untersuchung von Analyten in Blutproben. Dies bedeutet, dass hier in einem sehr geringen Konzentrationsbereich Analyten nachgewiesen werden (i.d.R. in ng/ml), was die zunächst sehr hoch anmutenden Grenzen von $\pm 30\%$ bzw. $\pm 40\%$ an der Bestimmungsgrenze erklärt. Für die Festlegung von Akzeptanzkriterien bei dem vorliegenden Verfahren wäre die Bestimmung des Gehaltes jeder einzelnen Probe von unterschiedlichen Untersuchungsstellen empfehlenswert, um dann mit mehreren Werten für die Gehaltsbestimmung eine Standardabweichung zu bilden. Da dies jedoch aufgrund des hohen zeitlichen und apparativen Aufwandes nicht bei jeder Probe möglich ist, muss die Absicherung des „wahren Wertes (Gehaltes)“ über einige wenige aufwändig qualitätsgesicherte Proben erfolgen. Folglich kann angenommen werden, dass bei Bestimmen eines Gehaltes innerhalb von (bspw.) $\pm 2\sigma$ zum Referenzgehalt einer Qualitätskontrollprobe über eine gesamte Probenserie angenommen werden kann, dass die unbekanntenen Proben auch richtig bestimmt worden sind. Dies ist so geschehen bei dem Referenzverfahren mittels Gaschromatographie mit Flammenionisationsdetektion und somit können die bestimmten Referenzwerte als „wahre Werte“ angenommen werden.

Gründe für die offensichtlich bessere Voraussagequalität des Modells zur Bestimmung von Kokain lassen sich bspw. in den Wirkstoffgehalten der sichergestellten Proben finden. So befindet sich der überwiegende Teil der Sicherstellungen von Kokain zwischen 60 und 80 % Wirkstoffgehalt. Danach folgen Qualitäten von 80 bis 100 % Wirkstoffgehalt und dann alle niederen Gehalte. Es ergibt sich somit oft ein intensives Signal des Zielanalyten, was natürlicherweise leichter zu detektieren ist als bei entsprechend geringerer Konzentration die weniger intensiven Banden. Ein weiterer Grund ist, dass das Raman-Spektrum von Kokain im direkten Vergleich zu seinen typischen Streckmitteln bei identischer Integrationszeit mit Abstand das intensivste Spektrum darstellt und substanzspezifische Banden zu sehen sind, die – wenn überhaupt – kaum durch Fremdstoffbanden überlagert werden. Als Ergebnis dessen tritt wiederum eine erhöhte Signalintensität des Zielanalyten auf, was sich positiv in der Detektion manifestiert.

Im Vergleich dazu ergibt sich bei der Bestimmung der Sicherstellungen von Amphetamin eine weniger gute Vorhersagequalität, die jedoch noch als insgesamt positiv bewertet werden kann. Insbesondere weil die mit der Referenzmethode (10.4.1) festgestellten Gehalte der Amphetamin-Sicherstellungen nicht annähernd so verteilt sind, wie die Gehalte der kokainhaltenden Proben. Hier befindet sich der überwiegende Anteil (> 50 %) der Gesamtzahl der verwendeten Proben in einem Bereich unterhalb von 20 % Wirkstoffgehalt. Das nächste größere Kollektiv von Proben (ca. 20 %) weist einen Gehalt des Zielanalyten von 20 % bis 40 % auf. Daneben finden sich erst mit geringem Anteil die Proben mit höheren Gehalten. Als weiterer relevanter Umstand darf genannt werden, dass in einer (häufig vorkommenden) Mischung von Amphetamin mit Coffein der Zielanalyt eine wesentlich geringere Intensität aufweist als der Inhaltsstoff mit der höchsten gesamten Intensität (hier Coffein). Durch die Normierung der Spektren (gemäß 3.3.3) auf eine max. Intensität von 60.000 ist in einer Mischung des Zielanalyten mit Coffein das Coffein der bandenintensivste Inhaltsstoff. Dies bedeutet, dass geringere Signalschwankungen des Zielanalyten sich stärker auf das Messergebnis auswirken als im Falle des Kokains. Dort ist Kokain selbst der intensivste Inhaltsstoff.

Vor diesem Hintergrund scheint es plausibel, dass die Ergebnisse der quantitativen Bestimmungen der Kokain-Sicherstellungen denen der Amphetamin-Bestimmungen überlegen sind. Dies spiegeln auch die bereits erläuterten chemometrischen Qualitätsmaße (5.1.1 und 5.2.1) wieder.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die gemessenen Abweichungen als insgesamt tolerabel zu erachten sind und die erstellten Modelle eine – in bestimmten Grenzen – verwertbare Voraussage über den vorliegenden Gehalt einer unbekannt Probe zu treffen

vermögen. Nach den derzeit vorliegenden Ergebnissen der Untersuchungen reeller Sicherstellungen kann ein max. absoluter Fehler von ca. 10 % angenommen werden, welcher mit dem Sicherheitszuschlag im Anhang (10.2) mit aufgeführt ist. Im Hinblick auf die jeweilige nicht geringe Menge der Zielanalyten kann nun abgeschätzt werden, in welchen Fällen eine aufwändige, kostenintensive und qualitätsgesicherte Analyse mittels des Referenzverfahrens durchgeführt werden sollte.

6 Validierung

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse aus 3.4 dargestellt. Die Auswahl der Validierungsparameter hat sich nach dem vorliegenden Verfahren gerichtet und beinhaltet Untersuchungen zur Genauigkeit (3.4.1) und zu den Grenzwerten (3.4.2).

6.1 Genauigkeit

Nachfolgend sind die Ergebnisse der Berechnungen zur Genauigkeit aufgeführt, welche nach dem Vermessen von drei Proben, deren Gehalte über den gesamten Konzentrationsbereich verteilt sind, vorgenommen wurden. Die Bestimmung erfolgte mindestens in Doppelbestimmung (Mittelwert aus einer Zehnfachmessung).

Angegeben sind die Mittelwerte der gemittelten Einzelmessungen je Tag, der Gesamtmittelwert, der Bias und die Standardabweichungen, welche auch als Maße die ermittelten Präzisionen und die Richtigkeit charakterisieren. Gemäß der Vorschrift aus Kap. 3.4.1 wurden die weiteren Angaben zur Präzision ermittelt. Laut Richtlinien [63] gelten relative Standardabweichungen von $\leq \pm 15 \%$ als akzeptabel.

6.1.1 Amphetamin

Die drei zur Validierung verwendeten Proben aus Sicherstellungen wiesen mit der Referenzmethode (10.4.1) nachgewiesene Gehalte von 14,86 %, 42,96 % und von 81,60 % auf. Aufgrund der bereits angesprochenen Verteilung der sichergestellten Proben zu niederen Gehalten ist auch eine für den Großteil der Proben typische Konzentration von 14,86 % gewählt worden.

Tab. 8 Genauigkeit Amphetamin-Sulfat Level 1 - Sollwert: 14,86 %

Gew. %	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6	Tag 7	Tag 8	MW g.
1	12,561	14,558	15,488	13,481	13,441	14,800	12,836	13,803	-
2	15,691	11,802	12,197	16,589	13,666	13,621	13,449	14,913	-
3	13,567	13,513	13,648	14,581	14,663	13,183	12,696	-	-
MW	13,940	13,291	13,778	14,884	13,923	13,868	12,994	14,358	13,859
Bias (%)	-6,2	-10,6	-7,3	0,2	-6,3	-6,7	-12,6	-3,4	-
SD	1,598	1,391	1,649	1,576	0,650	0,836	0,400	0,785	1,158
RSD (%)	11,5	10,5	12,0	10,6	4,7	6,0	3,1	5,5	8,35

Wiederholpräzision	
SD	0,203
RSD (%)	1,46

Laborpräzision	
SD	0,609
RSD (%)	4,39

Richtigkeit	
Abw.	-1,001
Bias (%)	-6,70

Tab. 9 Genauigkeit Amphetamin-Sulfat Level 2 - Sollwert: 42,96 %

Gew. %	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6	Tag 7	Tag 8	MW g.
1	45,089	44,184	45,79	46,538	41,261	41,43	44,896	42,247	-
2	42,732	44,989	46,666	41,048	43,082	45,587	45,377	39,312	-
3	42,407	40,819	43,884	44,174	43,296	44,092	42,312	-	-
MW	43,409	43,331	45,447	43,920	42,546	43,703	44,195	40,780	43,531
Bias (%)	1,0	0,9	5,8	2,2	-1,0	1,7	2,9	-5,1	-
SD	1,464	2,212	1,422	2,754	1,118	2,106	1,648	2,075	1,971
RSD (%)	3,4	5,1	3,1	6,3	2,6	4,8	3,7	5,1	4,53

Validierung

Wiederholpräzision	
SD	0,536
RSD (%)	1,20

Laborpräzision	
SD	1,317
RSD (%)	3,03

Richtigkeit	
Abw.	0,571
Bias (%)	1,33

Tab. 10 Genauigkeit Amphetamin-Sulfat Level 3 - Sollwert: 81,60 %

Gew. %	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6	Tag 7	Tag 8	MW g.
1	83,272	84,978	85,307	83,709	79,018	82,781	83,263	84,266	-
2	83,241	83,751	84,231	80,568	84,214	82,428	82,585	81,317	-
3	81,647	77,025	82,792	83,491	82,769	79,912	82,973	-	-
MW	82,720	81,918	84,110	82,589	82,000	81,707	82,940	82,792	82,589
Bias (%)	1,4	0,4	3,1	1,2	0,5	0,1	1,6	1,5	-
SD	0,929	4,282	1,262	1,754	2,682	1,565	0,340	2,085	1,951
RSD (%)	1,1	5,2	1,5	2,1	3,3	1,9	0,4	2,5	2,36

Wiederholpräzision	
SD	0,538
RSD (%)	0,65

Laborpräzision	
SD	0,891
RSD (%)	1,08

Richtigkeit	
Abw.	0,989
Bias (%)	1,21

Anhand der Ergebnisse der aufgeführten Probenvermessungen ist zu erkennen, dass mithilfe der entwickelten Methode – innerhalb eines Tages und über den Messzeitraum von mehreren Tagen – Ergebnisse präzise reproduziert werden konnten. Für die Wiederholpräzision und die Laborpräzision lagen die relativen Standardabweichungen sowie der Bias der Richtigkeit bei den untersuchten Mischungen mit dem Zielanalyten bei Werten deutlich unter 15 %. Damit sind die an quantitative Bestimmungsmethoden gestellten Kriterien – laut Richtlinie [63] – als erfüllt anzusehen. Die Erhebungen dienen der Identifikation von

zufälligen und systematischen Fehlern, welche zu Abweichungen des Messwertes vom Sollwert führen. Das Vorhandensein dieser Fehler im etablierten Analysenverfahren lässt sich selbstverständlich nicht ausschließen. Jedoch konnte durch die erhobenen Befunde mit der Bestimmung der Richtigkeit (systematischer Fehler, Bias) und der Wiederhol- und Laborpräzision (zufälliger Fehler) gezeigt werden, dass diese Fehler – sollten diese vorhanden sein – sich lediglich in geringem Maße auswirken, denn es ist sehr wahrscheinlich, dass diese innerhalb des untersuchten Zeitraumes aufgetreten wären.

6.1.2 Kokain

Die Sicherstellungen wiesen mit der Referenzmethode (10.4.2) nachgewiesene Gehalte von 40,78 %, 56,44 % und von 80,76 % auf. Auch hier wurden je Gehaltsangabe 10 Einzelmessungen gemittelt.

Tab. 11 Genauigkeit Kokain-Hydrochlorid Level 1 - 40,78 %

Gew. %	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6	Tag 7	Tag 8	MW g.
1	42,130	40,892	40,073	43,295	42,544	43,554	42,056	42,920	-
2	38,982	44,995	42,337	43,469	42,538	40,055	42,302	41,113	-
3	42,908	40,605	41,586	42,625	43,107	42,399	41,582	-	-
MW	41,340	42,164	41,332	43,130	42,730	42,003	41,980	42,017	42,090
Bias (%)	1,4	3,4	1,4	5,8	4,8	3,0	2,9	3,0	-
SD	2,079	2,456	1,153	0,446	0,327	1,783	0,366	1,278	1,352
RSD (%)	5,0	5,8	2,8	1,0	0,8	4,2	0,9	3,0	3,21

Wiederholpräzision	
SD	0,330
RSD (%)	0,78

Laborpräzision	
SD	0,684
RSD (%)	1,62

Richtigkeit	
Abw.	1,310
Bias (%)	3,20

Tab. 12 Genauigkeit Kokain-Hydrochlorid Level 2 - 56,44 %

Gew. %	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6	Tag 7	Tag 8	MW g.
1	58,862	58,520	55,555	59,099	53,127	56,334	56,802	56,838	-
2	58,100	53,487	54,225	56,508	57,767	52,544	57,395	58,352	-
3	57,161	55,529	54,711	55,151	55,816	58,454	53,036	-	-
MW	58,041	55,845	54,830	56,919	55,570	55,777	55,744	57,595	56,234
Bias (%)	2,8	-1,1	-2,9	0,8	-1,5	-1,2	-1,2	2,0	-
SD	0,852	2,531	0,673	2,006	2,330	2,994	2,364	1,071	2,003
RSD (%)	1,5	4,5	1,2	3,5	4,2	5,4	4,2	1,9	3,56

Wiederholpräzision	
SD	0,276
RSD (%)	0,50

Laborpräzision	
SD	1,114
RSD (%)	1,98

Richtigkeit	
Abw.	-0,206
Bias (%)	-0,37

Tab. 13 Genauigkeit Kokain-Hydrochlorid Level 3 - 80,76 %

Gew. %	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6	Tag 7	Tag 8	MW g.
1	83,728	79,324	81,018	78,966	78,254	76,479	79,275	78,212	-
2	83,781	80,819	83,995	82,165	81,681	79,093	81,058	79,667	-
3	79,373	77,527	82,486	84,473	81,813	78,981	80,617	-	-
MW	82,294	79,223	82,500	81,868	80,583	78,184	80,317	78,940	80,556
Bias (%)	1,9	-1,9	2,2	1,4	-0,2	-3,2	-0,5	-2,3	-
SD	2,530	1,648	1,489	2,765	2,018	1,478	0,929	1,029	2,199
RSD (%)	3,1	2,1	1,8	3,4	2,5	1,9	1,2	1,3	2,73

Wiederholpräzision	
SD	0,266
RSD (%)	0,33

Laborpräzision	
SD	1,641
RSD (%)	2,04

Richtigkeit	
Abw.	-0,204
Bias (%)	-0,25

Auch bei der Bestimmung des Zielparameters Kokain konnte nachgewiesen werden, dass sich im überblickten Messzeitraum reproduzierbare und insbesondere richtige Ergebnisse erzielen ließen. So befinden sich die relativen Standardabweichungen von Wiederhol- und Laborpräzision und der Bias der Richtigkeit bei den verwendeten Mischungen des Zielanalyten deutlich unterhalb von 15 %. Somit sind bei der quantitativen Bestimmung von Kokain die forensischen Richtlinien [63] in Bezug auf die Genauigkeit erfüllt. Somit ergeben sich keine Hinweise auf relevante zufällige und systematische Fehler, welche Abweichungen der Messwerte vom Sollwert zur Folge hätten.

6.2 Grenzwerte

Nach Vermessung von insgesamt sechs einzelnen Kalibrierungen gemäß Tab. 3 und Tab. 5 für Amphetamin und Tab. 7 für Kokain, wurden nach chemometrischer Auswertung mit Hilfe der Validierungssoftware Valistat® 2.0 die nachstehend aufgeführten Nachweis- (90 % Signifikanzniveau, NWG) und Bestimmungsgrenzen (99 % Signifikanzniveau, BG) berechnet. Darüber hinaus sind die berechneten Kenndaten der linearen Regression (a, b, R) mit aufgeführt. Es wurden jeweils nur diejenigen Mischungen dieser Berechnung zugeführt, welche den Zielanalyten enthielten (neun).

Die (Gesamt-)Grenzwerte für die Bestimmungen von Amphetamin und Kokain ergeben sich aus den Mittelwerten der sechs Einzel-Messungen.

6.2.1 Amphetamin

Tab. 14 Nachweis- und Bestimmungsgrenze Amphetamin-Sulfat (%)

Sollwert	1	2	3	4	5	6
12,445	9,8	12,6	12,7	14,5	13,2	13,0
12,502	12,2	15,8	13,8	10,4	11,5	10,5
12,833	11,8	11,0	13,5	11,5	13,3	13,0
24,827	24,6	22,8	23,4	27,9	24,3	24,8
33,147	34,0	33,5	33,0	35,6	35,7	34,1
33,422	36,6	36,4	34,3	31,0	33,1	31,9
33,452	42,0	40,4	34,2	34,5	35,2	36,4
62,133	66,9	68,7	61,2	65,4	66,6	60,6
100,000	85,1	84,2	98,3	95,7	87,9	95,5
a	0,883	0,865	0,973	0,970	0,898	0,953
b	4,009	4,916	0,909	1,269	3,226	1,116
R	0,976	0,975	0,999	0,995	0,989	0,998
NWG	6,090	6,248	0,768	2,635	3,968	1,686
BG	32,533	33,450	5,339	15,821	22,025	10,872
NWG _{MW}	3,566					
BG _{MW}	20,007					

6.2.2 Kokain

Tab. 15 Nachweis- und Bestimmungsgrenze Kokain-Hydrochlorid (%)

Sollwert	1	2	3	4	5	6
12,450	14,1	12,3	10,7	10,7	10,6	11,2
12,621	15,0	11,3	13,9	12,1	15,0	14,2
12,725	13,3	13,5	12,8	11,8	12,3	12,9
25,055	26,0	24,9	24,3	24,5	24,3	24,5
32,928	30,4	33,6	33,9	32,0	31,0	33,2
33,425	30,5	32,0	32,1	33,6	32,5	31,0
34,891	36,0	37,9	40,4	36,5	38,3	37,1
62,051	54,6	55,3	57,5	69,6	59,9	56,1
100,000	101,1	98,6	99,3	90,1	96,6	99,3
a	0,965	0,962	0,976	0,945	0,960	0,969
b	0,681	0,619	0,695	1,374	0,819	0,371
R	0,994	0,996	0,995	0,988	0,997	0,996
NWG	3,009	2,445	2,624	4,302	1,898	2,240
BG	17,605	14,873	15,759	23,512	12,032	13,832
NWG _{MW}	2,753					
BG _{MW}	16,269					

Auch bei Bestimmung der Grenzwerte zeigt sich eine Überlegenheit des Verfahrens zur Bestimmung von Kokain gegenüber dem zur Bestimmung von Amphetamin. So beträgt bei beiden Zielparametern die Nachweisgrenze ca. ein Sechstel der Bestimmungsgrenze. Auch sind unter den einzelnen Werten, welche zur Bestimmung der Grenzwerte gemittelt wurden, große Schwankungen auszumachen. Dies zeigt, dass eine Mehrfachbestimmung zur Annäherung an die „wahren Grenzwerte“ nötig erscheint.

6.3 Zusammenfassung und Diskussion

Im vorliegenden Kapitel wurde (mithilfe von Validierungsparametern) versucht nachzuweisen, dass das vorliegende Verfahren für den vorgesehenen Einsatz geeignet ist. Dazu wurde durch die Ermittlung der Genauigkeit die Zuverlässigkeit und Stabilität der Analysenmethode nachgewiesen. Darüber hinaus wurde mit Hilfe der Ermittlung von Grenzwerten versucht, die analytischen Grenzbereiche (Gehaltsbestimmung) der Quantifizierungsmethoden mit dem verwendeten Probenmaterial zu finden.

Bei der Bestimmung der Genauigkeit ist zwischen den untersuchten Zielanalyten über jeweils drei Proben, welche sich über den Messbereich verteilt erstrecken, eine hohe Zuverlässigkeit zu erkennen. Dies gilt für die Bestimmung der Proben an einem Messtag als auch über den Vergleich von Tag zu Tag. So sind bei beiden Zielanalyten mit dem Nachweis einer relativen Standardabweichung weit unter 15 % für die Wiederhol- und Laborpräzision und den Bias der Richtigkeit die Anforderungen der forensischen Richtlinien [63] erfüllt worden. Somit kann festgestellt werden, dass über den untersuchten Messbereich geringe Abstände der gemessenen Werte von den Sollwerten erreicht wurden, was für ein analytisches Verfahren aus dem forensischen Bereich zwingend notwendig ist. Weiter lässt sich durch die Ergebnisse der vorgenommenen Erhebungen ableiten, dass mögliche systematische und zufällige Fehler nur geringen Einfluss auf den festgestellten Messwert ausüben, da es durch Wiederholmessungen über mehrere Tage plausibel erscheint, dass diese innerhalb des Messzeitraumes aufgetreten sind.

Die Ermittlung der Grenzwerte ergab parameterübergreifend vergleichbare Ergebnisse. So befinden sich die Nachweisgrenzen von Amphetamin (ca. 3,5 %) und Kokain (ca. 2,7 %) in einem Bereich, in dem laut der statistischen Auswertung auch noch sehr geringe Gehalte der Zielanalyten sicher identifiziert werden können.

Für die berechneten Bestimmungsgrenzen ergeben sich Werte von ca. 20,0 % (Amphetamin) und von ca. 16,2 % (Kokain). Auch hier befinden sich die berechneten Werte in vergleichbaren Größenordnungen, wobei dem Kokain als Zielanalyten auch hier wieder

ein niedrigerer Grenzwert und somit eine positivere Voraussagequalität gegenüber dem Amphetamin bestätigt wird. Die genannten Bestimmungsgrenzen sind rein statistisch berechnet und sagen diejenige Konzentration voraus, welche mit akzeptablen Bias- und Präzisionsdaten bzw. mit vorgegebener relativer Ergebnisunsicherheit und Signifikanzniveau bestimmt werden kann [63]. So würde dies nun bedeuten, dass das angewandte Verfahren lediglich Konzentrationen oberhalb dieser Grenzwerte zu bestimmen vermag. Im Falle der Bestimmung des Zielparameters Kokain scheint dieser Umstand unproblematisch, da von den 112 untersuchten repräsentativen Sicherstellungen sich lediglich wenige Proben unterhalb des Gehaltes von 16,26 % befunden haben. Bei der Bestimmung von Amphetamin findet sich ein gegenteiliges Bild, da sich die überwiegende Anzahl der Gehalte der untersuchten Sicherstellungen unterhalb dieser Grenze befindet (über 60 % der Gesamtzahl der untersuchten Proben). Somit würde das vorliegende Verfahren nicht als alleiniges Verfahren zum (sicheren) Untersuchen des Zielanalyten Amphetamin ausreichen. Dass die entwickelten Methoden trotzdem den Ansprüchen an eine reine Quantifizierungsmethode gerecht werden können, zeigen die quantitativen Untersuchungen in den Kapiteln 5.1.3 und 5.2.3, denn dort ist dokumentiert, dass über den gesamten Bereich sehr wohl auch Sicherstellungen in Anwesenheit unbekannter Anteile von Streckmitteln sicher bestimmt werden können. Dies scheint insofern verwunderlich, als dass in dieser Messkonstellation die Streckmittel die Matrix neben den Zielanalyten bilden. Die Matrix ist aufgrund der fehlenden Probenvorbereitung (Extraktion o.ä.) je untersuchter Probe unterschiedlich zusammengesetzt. Jedoch ist dieser Umstand – den Ergebnissen nach – wenig relevant, was andernfalls zu einer Nichteignung der Methode geführt hätte.

Die Gründe für die Ähnlichkeit der Grenzwerte zwischen den Zielanalyten sind in dem Design der Erhebung zu suchen. Für die sechs gemittelten Kalibrierungen wurden Proben unterschiedlichen Gehaltes des Zielanalyten mit unterschiedlichen Anteilen von häufig vorkommenden Streckmitteln verwendet. Der geringste Gehalt des Zielanalyten betrug dabei ca. 12,5 %. Es wurden keine weiteren Mischungen des Zielanalyten (und seiner Streckmittel) unterhalb dieser Konzentrationen verwendet. Es ist jedoch zu bedenken, dass drei Mischungen verwendet wurden, welche alle ca. 12,5 % des Zielanalyten enthielten. Sie unterscheiden sich lediglich in der Zusammensetzung der Streckmittel. Diese Mischungen sind jedoch auch alle einzeln in die Berechnung der Grenzwerte eingegangen und sorgen für eine hohe Gewichtung der Messpunkte zu niederen Konzentrationen. Ähnlich verhält es sich mit den tertiären Mischungen mit je ca. 33 % Gehalt des Zielanalyten, von denen ebenfalls drei Mischungen in die Berechnung eingehen. Die Bestimmungsgrenzen befinden sich damit zwischen diesen – in der Berechnung stark gewichteten – Punkten der Berechnung. Daher sind Messaufbau und „Layout“ zur Quantifizierung beider Zielanalyten bis auf die

Unterschiede durch Einwaagen identisch. Eine Verschiebung der Grenzwerte in niedrigere Bereiche hätte bei der verwendeten Analysenmethode und dem angewandten Auswerteverfahren nur durch eine Berücksichtigung weiterer gering konzentrierter Proben des Zielanalyten erreicht werden können. Dies hätte jedoch erheblichen Mehraufwand bei der Erstellung einer Kalibrierung bedeutet, womit ein großer Vorteil des vorliegenden Analysenverfahrens verloren gegangen wäre.

Die aus den vorangegangenen Kapiteln bereits bekannte geringfügig schlechtere Vorhersagequalität bei der Bestimmung von Amphetamin ist auch bei der Ermittlung der Grenzwerte zu beobachten. So resultieren die höheren Grenzwerte beim Zielparameter Amphetamin gegenüber dem Kokain aus eben diesen größeren Abweichungen bei der Bestimmung der einzelnen Kalibrierpunkte (Tab. 14). Die geringeren Abweichungen bei der Bestimmung von Kokain (Tab. 15) lassen sich nicht nur beim Vergleich zwischen Sollwert und Messwert ablesen, sondern auch an den Daten zur linearen Regression, denn idealerweise müssen die Sollwerte, welche in Tab. 14 und Tab. 15 in der linken Spalte gegeben sind, mit möglichst wenig Abweichung bestätigt werden. Dies hätte zur Folge, dass auch die Werte für die Geradengleichung der linearen Regression (a & b) kleiner würden, da bei völliger Übereinstimmung in der Geradengleichung der y -Wert dem x -Wert entspricht. Ein weiterer Indikator für die höhere Vorhersagequalität bei der Bestimmung des Zielparameters Kokain stellen die Werte für die Korrelation R (Tab. 15) dar, da diese bis auf Kalibrierung 4 Werte von mindestens 0,994 aufweisen. Diese Probe bildet im untersuchten Kollektiv zusammen mit Kalibrierung 3 bei der Amphetamin-Bestimmung (Tab. 14) eine Ausnahme, da ihre berechneten Grenzwerte von denen des restlichen Kollektivs stark abweichen. Die Auswirkung auf den Endwert ist jedoch als allenfalls gering anzusehen, da dieser („abweichende“) Wert mit fünf weiteren Werten gemittelt wird.

Die zweite Methode, welche in den Richtlinien zur Bestimmung der Bestimmungsgrenze genannt ist (Alternative II [63]), wurde nicht verwendet. Hier sollen Qualitätskontrollproben mit möglichst geringer Konzentration des Zielanalyten hergestellt und mit den entsprechenden Anforderungen an die Qualität in Wiederholung präzise bestimmt werden. Die niedrigste Konzentration ist dann die Bestimmungsgrenze. Diese Methode hätte durchgeführt werden können, wenn alle Routineproben einer Probenaufbereitung unterzogen worden wären und somit vor der eigentlichen Bestimmung vergleichbar beschaffen gewesen wären. Jedoch sollten die unbekanntesten Sicherstellungen ohne vorherige Probenvorbereitung vermessen werden. Eine Vermessung nach Alternative II [63] würde keine verlässlichen Werte liefern, da ein geringer Gehalt des Zielanalyten immer mit einem erhöhten Anteil Streckmittel(n) einhergeht und dieser im Experiment niemals realitätsgetreu abgebildet werden kann. Es sind theoretisch neben dem Zielanalyten und seinen (max.) drei ergänzten

Streckmitteln unendlich viele weitere Kombinationen – auch mit weiteren Substanzen – denkbar. Auf diese Bestimmung der Grenzwerte angewendet, wären wahrscheinlich niedrigere Grenzwerte berechnet worden, welche jedoch nicht an realen Proben orientiert gewesen wären und damit nur eine eingeschränkte Aussagekraft aufgewiesen hätten.

Das hier verwendete Verfahren unter Verwendung von „Kalibrationsproben“ kann selbstverständlich auch nur Hinweise über die ungefähre Lage der „wahren“ Grenzwerte liefern, jedoch basieren die hier berechneten und diskutierten Grenzwerte auf Kalibrierdaten, mit denen die unbekanntes Straßenproben später auch wirklich berechnet werden. Aufgrund dieser Verbindung, bei der Mischungen mit teilweise quartärer Zusammensetzung in die Berechnung mit einbezogen werden, kann von einer höheren Vorhersagequalität bei der Erstellung der Grenzwerte ausgegangen werden.

7 Fazit und Ausblick

Mit den erzielten Ergebnissen lassen sich mehrere Anwendungen im Routinebetrieb einer Untersuchungsstelle vereinfachen oder gar ersetzen.

Im Hinblick auf die geltende Rechtsprechung ist eine sichere Identifizierung einer unbekanntes Substanz dringend notwendig. Hier kann die raman-spektroskopische Methode einen Beitrag leisten, indem ohne Probenvorbereitung und mit geringem Zeitaufwand ein Beitrag zur schnellen Identifizierung einer Substanz geleistet wird. Im Falle eines Ermittlungsverfahrens bedeutet dies, dass mit einem rascher erhaltenen Analyseergebnis eine erhebliche Beschleunigung des vorliegenden Ermittlungsverfahrens einhergeht. Dies hat zur Folge, dass ein potentieller Beschuldigter – bei Vorliegen entlastender Analyseergebnisse – auch schneller wieder aus der behördlichen Maßnahme entlassen werden kann. Zudem gestaltet es sich bisher so, dass im Falle der Sicherstellung von unregulierten Substanzen wie beispielsweise Lactose oder Coffein mit anschließender Analyse im behördlichen Analysenlabor keine Rückgabe an den Besitzer erfolgt. Würde also bereits eine Analyse vor Ort – beispielsweise mit einem kleinen und portablen Spektrometer, auf welchen die eingemessene Spektrenbibliothek übertragen wurde – stattfinden, so ließe sich der aus der Sicherstellung resultierende wirtschaftliche Schaden für die betreffende Person vermeiden. Auch bei Anwendung der Methode im Analysenlabor ist davon auszugehen, dass für einen nicht unerheblichen Anteil der anfallenden Proben Laboranalysen entfallen können. So würde im Vergleich zu einer chromatographischen Identifizierungsmethode die Probenaufarbeitung mit einem Lösungs- und Extraktionsschritt entfallen, was Zeit und somit Ressourcen einspart.

Bei Vorliegen eines geringen „Hit-Quality-Indexes“ oder überhaupt keiner Übereinstimmung mit einem hinterlegten Signal muss (zur zweifelsfreien Identifizierung) – ob bei Analyse vor Ort oder im Analysenlabor – stets die aufwändige Laboranalyse folgen. Mit fortschreitender Dauer dieser (Vor-)Untersuchung bietet sich auf diesem Wege die Möglichkeit, die Spektrenbibliothek ständig zu erweitern und auch die Zusammensetzung als Proben-eigenschaft zu hinterlegen, was zu einer immer besser werdenden Ergebnisqualität führt, da durch die Erweiterung die Wahrscheinlichkeit steigt, dass die unbekannte Substanz Teil der Bibliothek ist.

Es erscheint also bei entsprechender Fragestellung sinnvoll, eine qualitative raman-spektroskopische Untersuchung als ersten Schritt bei der Behandlung einer unbekanntes Substanz durchzuführen. Sollte diese dann zu einem nicht zufriedenstellenden Ergebnis

führen, sind wenig Zeit und Ressourcen verloren. So kann die qualitative Untersuchung ohne Risiko zunächst als erster Test eingesetzt werden.

Für die quantitativen Methoden, bei denen – in bestimmten Grenzen – der vorliegende Gehalt einer Substanz vorausgesagt wird, ergibt sich als Anwendung eine vor der standardmäßig durchgeführten Gehaltsbestimmung durchgeführte ramanspektroskopische Gehaltsbestimmung. Anhand der Testung der Methode an Realproben wird deutlich, dass hier gute Übereinstimmungen zwischen dem Sollgehalt und dem ramanspektroskopischen Gehalt erzielt werden konnten.

Auch hier ist der Vorteil in der nicht notwendigen Probenvorbereitung zu suchen, welche durch Einsparung von Zeit und Ressourcen ein Ermittlungsverfahren erheblich beschleunigen kann. Beispielsweise könnte rasch nach dem Laboreingang einer betäubungsmittelverdächtigen Substanz und Klärung der Identität (auch raman-spektroskopisch) vorausgesagt werden, dass die strafrechtlich relevante nicht geringe Menge ohnehin nicht erreicht werden würde. Auch bei Überschreiten der nicht geringen Menge könnte es durch diese Aussage zu einer rascheren Bearbeitung des Ermittlungsverfahrens führen. Diese Methode ist – nach derzeitigen Analysenstand – bereits so weit entwickelt, dass diese standardmäßig als Abschätzung eingesetzt werden kann.

Bei Auftreten von bisher unbekanntem Banden und daraus ableitbarer (und nicht erklärbarer) Analyseergebnisse müsste ermittelt werden, um welche Substanz es sich handelt und diese mit in die Kalibrierung einbezogen werden. Hieraus würde sich auch eine Neuvalidierung ergeben. Bisher ergaben sich jedoch keine Hinweise auf ein Vorhandensein einer oder mehrerer solcher Substanzen.

Im Hinblick auf die Weiterentwicklung der durchgeführten qualitativen und quantitativen Untersuchungen lässt sich durch weiteres Einfügen von neuen Verbindungen die Variation des Hintergrundes, gegen welchen die unbekannte Probe abgeglichen wird, erweitern. Dies führt für die qualitativen Untersuchungen zunächst zu einer Erweiterung der Bibliothek und gleichzeitig zu einer verbesserten Vorhersagequalität. Bei den quantitativen Untersuchungen führt das Hinzufügen einer oder mehrerer Substanzen (in die Kalibrierung) ebenfalls zu Verbreiterung der erfassten Variation und in der Folge zu einer verbesserten Vorhersagequalität.

8 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit sind mittels ramanspektroskopischer Verfahren qualitative (Identifikation) und quantitative Untersuchungen (Gehaltsbestimmungen) von verschiedenen Betäubungsmitteln und betäubungsmittelassoziierten Stoffen durchgeführt worden. Bei der genannten Anwendung handelt es sich um ein Verfahren, welches nach zuvor durchgeführtem Hinterlegen entsprechender Analysenstandards (qualitativ) bzw. Kalibrationsstandards (quantitativ) eine zerstörungsfreie und schnelle Untersuchung des Probenmaterials zulässt. Durch die verfahrensspezifische relativ kurze Messzeit einer einzelnen Probe ergibt sich eine gewisse Effizienz in der zeitlichen Durchführung als auch in der Nutzung von Ressourcen, welche das vorliegende Verfahren von den gängigen – v.a. in der Forensik angewandten – chromatographischen Verfahren unterscheidet. Diese sind in der Regel kostenintensiv, destruktiv und erfordern erheblichen Aufwand in der Qualitätssicherung (z.B. Leerläufe, Kontrollproben etc.).

Orientiert an der Zielstellung der vorliegenden Arbeit wurde zunächst das angewandte Verfahren mit der Vermessung der Substanzen Amphetamin-Sulfat und Kokain-Hydrochlorid auf Eignung überprüft. Dabei konnte bei beiden Stoffen – welche auch später auch für die Quantifizierung verwendet wurden – gezeigt werden, dass die Lage der Banden der aufgenommenen Spektren mit denen in der Literatur übereinstimmt. Somit ließ sich ableiten, dass sich der vorhandene Messaufbau mit den gewählten Einstellungen für den vorgesehenen Zweck eignet.

Für die Substanzbibliothek wurden mehrere hundert Substanzen aus dem Bereich Forensik erfasst. Diese Sammlung umfasst Stoffe mit unterschiedlichem Aggregatzustand, welche unter standardisierten Bedingungen (nach Möglichkeit hohes Signal-/Rausch-Verhältnis) aufgenommen und hinterlegt wurden. Die Auswahl der Substanzen richtete sich nach der Relevanz, entweder selbst Betäubungsmittel oder auch mit (anderen) Betäubungsmitteln assoziiert zu sein (bspw. als Streckmittel oder Syntheselösungsmittel). In der Bibliothek befinden sich gängige – laut geltender Gesetzeslage – als Betäubungsmittel klassifizierte Substanzen wie die Zielanalyten Amphetamin und Kokain, verschiedene Vertreter der Phenethylamine, Piperazine, Cathinone, Tryptamine und synthetische Cannabinoide. Weiterhin wurden aufgrund der großen gesellschaftlichen Relevanz und je nach Indikation auch Arzneistoffe der Sammlung hinzugefügt. Als besonders relevant sind dabei Arzneistoffe mit zentralwirksamen (Neben-)Wirkungen wie bspw. Barbiturate, Benzodiazepine, Psychopharmaka, Opiate, Opioide, andere Schlafmittel, Steroide und Stimulanzien. Zusätzlich wurden aufgrund der weiten Verbreitung innerhalb der Gesellschaft auch Arzneistoffe

aufgenommen, welche zur Therapie von Bluthochdruck, Diabetes und leichten Schmerzen eingesetzt werden. Weiter wurden verschiedene Lösungsmittel und Chemikalien aus dem gängigen Laborbetrieb hinzugefügt, welche neben ihrer Funktion als Laborreagenz auch für die Synthese von Sucht- und Rauschstoffen verwendet werden können. Die Erstellung einer Substanzbibliothek hatte das Ziel, ein möglichst breites Spektrum von Substanzen abzudecken. Selbstverständlich lässt sich durch kontinuierliches Ergänzen von Substanzen die Bibliothek noch erweitern.

Der zweite Teil der Arbeit hatte zum Ziel, dass bei Vorliegen einer sichergestellten Substanzmischung, welche einen der beiden Zielanalyten Amphetamin (-Sulfat) oder Kokain (-Hydrochlorid) enthielt, eine Gehaltsabschätzung durchgeführt wird. Die Relevanz der Gehaltsbestimmung des Zielanalyten begründet sich mit dem Vorliegen einer möglichen nicht geringen Menge, nach deren Überschreiten sich entsprechende strafrechtliche Maßnahmen anschließen würden. Ein schnell erhaltenes Vorabergebnis, mit dem der vorliegende Wirkstoffgehalt in bestimmten Grenzen vorausgesagt werden kann, hätte zur Folge, dass die routinemäßig durchgeführte und qualitätsgesicherte chromatographische Referenzmethode ggf. entfallen kann, womit ein Einsparen der Probenvorbereitung, der Messzeit und somit von Kosten einhergeht.

Zur Gehaltsbestimmung der beiden Zielanalyten sind Kalibriermodelle durch Hinterlegen von Mischungen mit maximal drei Verschnittstoffen und mit Hilfe chemometrischer Methoden entwickelt worden. Um zu zeigen, dass die entwickelten Methoden zu den gewünschten Ergebnissen führen, ist eine dem Verfahren angepasste Validierung mit gängigen Parametern und eine Erprobung der Methode an realen Sicherstellungen vorgenommen worden. Um eine Vergleichbarkeit der quantitativen Ergebnisse von Tag zu Tag zu gewährleisten, wurde die Integrationszeit jeder Messung an die jeweiligen (Tages-) Bedingungen angepasst. Somit ließ sich ein essentieller Vorteil der Methode erhalten – nämlich eine im Vergleich zu gängigen chromatographischen Methoden schnelle Analyse des Probenmaterials.

Anhand der Bestimmung der Genauigkeit und der Grenzwerte wurde eine an die vorliegende Methode angepasste Validierung für die beiden Zielanalyten durchgeführt. Die Bestimmung von lediglich zwei Validierungsparametern ist dem verwendeten Verfahren geschuldet, da es sich bei der Methode zum einen nicht um eine abschließende Quantifizierung handelt und zum anderen durch die fehlende Probenvorbereitung bspw. eine Extraktionsausbeute nicht bestimmt werden kann. Mit dem Nachweis einer relativen Standardabweichung weit unter 15 % für die Wiederhol- und Laborpräzision und den Bias der Richtigkeit sind die

Anforderungen der forensischen Richtlinien erfüllt worden. Die statistisch berechneten Grenzwerte ergaben für beide Zielparameter vergleichbare Werte, wobei diese in ihrer Aussagekraft zu hinterfragen sind. Aufgrund des verwendeten Messaufbaus mit der Vermessung von Pulvermischungen, deren Mischungsschema beiden Zielanalyten gemein ist, ist die Ähnlichkeit der Größenordnungen zu erklären. Es zeigte sich jedoch bei der Vermessung des Kokains eine Überlegenheit gegenüber der Bestimmung von Amphetamin, mit dem Nachweis geringerer Werte. Eine weitere Möglichkeit mit mehr Aussagekraft der Gütebewertung bietet daher die Erprobung der Methode an sichergestellten Proben.

Die Prüfung mit einer Anzahl von mehr als 100 Proben je Zielanalyt mit unterschiedlicher und insbesondere unbekannter qualitativer Zusammensetzung darf in der Zusammenschau der erhaltenen Ergebnisse als erfolgreich und für den vorgesehenen Zweck als zufriedenstellend bezeichnet werden. Die Akzeptanzkriterien an Qualitätskontrollproben der Richtlinie zur Qualitätssicherung bei forensisch-toxikologischen Untersuchungen der Gesellschaft für Toxikologische und Forensische Chemie sind erfüllt worden.

Innerhalb der untersuchten Sicherstellungen mit Amphetamin als Zielanalyt ist ein Anteil von rund 15,6 % der Proben mit einer Abweichung größer $\pm 5,0$ % dokumentiert (höchste abs. Abweichung: + 9,0 %). Bei den Sicherstellungen mit Kokain beträgt dieser Anteil hingegen ca. 8,0 %, wobei die größte individuelle absolute Abweichung mit nachgewiesenen - 8,3 % eine parameterübergreifend vergleichbare Größenordnung einnimmt. Im untersuchten Kollektiv haben sich 83 Amphetamin- und 72 Kokain-Asservate befunden, deren Gesamtgewicht bekannt war und sich oberhalb der jeweiligen nicht geringen Menge befunden hat. Hiervon hätten sich ca. 37 % der Amphetamin- und ca. 20 % der Kokain-Proben für die Routineanalytik „einsparen“ lassen, da das etablierte Verfahren vorausgesagt hätte, dass die nicht geringe Menge nicht erreicht werden würde. Dies bedeutet, dass im Laborbetrieb Zeit und damit auch Kosten hätten eingespart werden können.

Weiter lässt sich parameterübergreifend über den gesamten Teil der quantitativen Untersuchungen feststellen, dass die Bestimmungen von Amphetamin (als Sulfat-Salz) geringfügig höhere Abweichungen ergeben als die Bestimmung von Kokain (als Hydrochlorid-Salz). Begründet ist dieser Umstand in den hauptsächlich vorliegenden Konzentrationsbereichen der Zielanalyten. In den untersuchten Sicherstellungen von Amphetamin-Sulfat befindet sich der typische Konzentrationsbereich in einer Größenordnung von unter 20 % womit sich geringe Änderungen innerhalb der Mehrfachmessungen stärker manifestieren als im Falle des Kokains, bei dem sich der typische Wirkstoffgehalt der untersuchten Proben zwischen 60 % bis 80 % und höher befindet. Ein weiterer Grund für die bessere Vorhersagequalität beim Zielparameter Kokain ist der Umstand, dass Kokain in

Gegenwart seiner häufig neben ihm anzutreffenden Streckmittel derjenige Inhaltsstoff mit der größten Bandenintensität ist. Somit ergeben sich unter den gemittelten Mehrfachmessungen geringere Abweichungen in dem Gesamtgehalt als beim Amphetamin, welches sehr oft „verschnitten“ mit Coffein als bandenintensivstem Inhaltsstoff vorliegt.

Vor dem Hintergrund, dass sich in den untersuchten Proben neben den Zielanalyten Stoffe befunden haben, welche nicht durch die zum Kalibrieren verwendeten Mischungen abgedeckt wurden, zeigt sich eine gewisse Stabilität der Methoden gegenüber nicht vorhergesehenen Störeinflüssen. Dies lässt zudem den Schluss zu, dass das gewählte Kalibriermodell bestehend aus dem Zielanalyten und maximal drei gängigen Streckmitteln als an der Realität orientiert und auch das Mischungsmodell für den vorgesehenen Einsatz in seiner Variation als ausreichend bewertet werden kann. Das Berücksichtigen weiterer Substanzen würde eine größere Variation von Stoffen abdecken, würde aber auch einen erheblichen Mehraufwand bei Aufnahme einer neuen Kalibration ergeben. Hinzu kommt, dass die bisher erhaltenen Ergebnisse keine Notwendigkeit für eine solche Weiterentwicklung der Methode ergeben haben, da v.a. anhand der Vermessung der Realproben eine positive und für den vorgesehenen Zweck ausreichende Vorhersagequalität gezeigt werden konnte.

Zusammenfassend lässt sich formulieren, dass sich die Raman-Spektroskopie für die effiziente und zerstörungsfreie Identifizierung bzw. quantitative Analyse einer Vielzahl von Betäubungsmitteln oder betäubungsmittelassoziierten Stoffen eignet. Dies gilt auch für Stoffe mit unterschiedlichem Aggregatzustand (z.B. Flüssigkeiten). Die vorliegende Arbeit ließe sich durch die ständige Erweiterung der aufgenommenen Substanzbibliothek und weiterführende Untersuchungen zur Quantifizierung weiterer Stoffe noch erweitern, denn die beiden hier untersuchten Zielparameter Amphetamin und Kokain sind lediglich als Beispiele für relevante Betäubungsmittel zu verstehen.

9 Summary

In this thesis, qualitative (identification) and quantitative investigations (content measuring) of various narcotics and narcotic-associated substances were performed. Raman spectroscopy, which permits a fast and largely non-destructive examination of the sample material after having stored corresponding analytical standards (qualitative analysis) or calibration standards (quantitative analysis) in a database, was used for this purpose. The process-specific, short measurement time of a single sample results in a reduction of analysis time and use of resources compared to common forensic chromatographic methods. These methods are often costly because of the sample preparation and quality requirements (e.g., empty samples, control samples, etc.). In addition the sample is getting destructed.

In the present work, the applied method was checked for suitability first by measuring the relevant substances amphetamine-sulfate and cocaine-hydrochloride. For both substances – which were also used for the later determination of content – it could be shown that the position of the bonds of the recorded spectra coincide with those from the literature. Thus, it was deduced that the existing measurement setup with the selected settings is suitable for the intended purpose.

For the substance library, several hundred forensic substances were included. This collection comprises substances with different states of aggregation, which have been recorded and deposited under standardized conditions (if possible high signal-to-noise ratio). The selection of the substances depended on their relevance of either being narcotic themselves or being associated with (other) narcotics (for example, as cutting agent or synthesis solvent). Common substances being classified as narcotics according to current legislation such as the target compounds amphetamine and cocaine and various phenethylamines, piperazines, cathinones, tryptamines, and synthetic cannabinoids are included in the library. Furthermore, due to the wide social relevance and depending on their medical indication, pharmaceuticals were added to the collection. Of particular relevance are pharmaceuticals with centrally active (side) effects such as barbiturates, benzodiazepines, psychoactive drugs, opiates, opioids, other sleep aids, steroids, and stimulants. Also, due to their widespread use within the society, common drugs, which are used to treat hypertension, diabetes and pain, were measured. Furthermore, various solvents and chemicals used in the laboratory, which may also be used as reagents for the synthesis of addictive substances and narcotics, were added. The aim of creating this substance library was to cover a wide spectrum of substances. By continuous addition of substances the library could be extended.

The second part of the work aimed at an estimation of the two target compounds amphetamine (sulfate) or cocaine (hydrochloride) in seized mixtures. Such an estimation of the target compound's content is important to decide whether the total amount of it is above the threshold amount, which is relevant to criminal law. If evidence was provided that the threshold amount was exceeded, a reference (nowadays routinely performed) quality-assured chromatographic reference method would be performed. If no evidence was provided, this reference method could be saved. This specifically means that time consuming sample preparation, measurement time and overall costs could be saved.

To determine the content of the two target compounds, calibration models with the aid of chemometric methods were developed by deposition of spectrums of different mixtures including a maximum of three cutting agents. In order to show that the developed methods have led to the desired results, a validated procedure was adapted to the method with common parameters and a test of the method on real seizures. To ensure comparability of the quantitative results from day to day, the integration time of each measurement was adjusted to the respective (day) conditions. Thus, an essential advantage of the method could be assured – the fast analysis of the sample material compared to common chromatographic methods.

Based on the determination of the accuracy and the limit values, a validation adapted to the present method of the two target compounds was carried out. The evaluation of only two validation parameters is owing to the method used, because it is not a final quantification and, e.g. because of lacking sample preparation certain parameters cannot be determined (extraction yield). The forensic guidelines were fulfilled by determining relative standard deviations under 15 % for repeat- and laboratory-precision and the bias of correctness. The results of the statistically calculated limit values were comparable between the two target compounds, although the values are questionable. This can be explained by the used measuring setup with the measurement of powder mixtures whose mixing scheme is similar for both target compounds. However, the measurement of cocaine showed superiority compared to the determination of amphetamine, with evidence of lower limit values. A better possibility offering a higher informative value of the quality evaluation is the testing of the method with seized samples.

The test with a number of more than 100 seized samples per target compound including different and in particular unknown composition are described in the synopsis of the obtained results as successful and for the intended purpose as satisfactory.

The acceptance criteria for quality-control-samples of the guideline for quality assurance in forensic toxicological examinations of the Society for Toxicological and Forensic Chemistry

were fulfilled. Within the investigated seizures containing amphetamine as target compound a share of 15.6 % of the samples were documented with an absolute deviation greater than ± 5.0 % (highest absolute deviation: + 9.0 %). For the cocaine seizures, this portion is determined with 8.0 %, the largest individual (absolute) deviation is - 8.3 %, which is across parameters a comparable order of magnitude. The examined collective consisted of 83 amphetamine and 72 cocaine samples, whose total weight was known and above the threshold amount. Approximately 37 % of the amphetamine samples and approximately 20 % of the cocaine samples would not have needed to be analyzed with routine analysis because the established method predicted that the threshold amount was not exceeded. This helps to save time and money in the laboratory work.

Furthermore, across the quantitative studies of both target compounds, it can be said that the determination of amphetamine (sulfate) yields slightly higher deviations than the determination of cocaine (hydrochloride). This circumstance is justified in the concentration ranges of the target compounds. In the investigated samples of amphetamine, the typical concentration range is about or less than 20 %, which means, that minor changes in the multiple measurements influence the end result more strongly in comparison to cocaine, where the typical active compound content is examined to be between 60 % and 80 % or even higher. Another reason for the better prediction quality of the target parameter cocaine is the fact that cocaine is (next to its cutting agents) the ingredient with the greatest bond intensity. Thus, among the averaged multiple measurements, there are smaller deviations in the measurements of the contents of cocaine than in case of amphetamine, which is very often "blended" with caffeine. Caffeine is the most intense ingredient.

Keeping in mind that not only the target compound but moreover other substances were present in the investigated samples, which were not covered by the mixtures used for calibration, the method shows certain stability against unforeseen disturbing influences. This also leads to the conclusion that the selected calibration model containing the target compound and a maximum of three common cutting agents is close to reality and that the mixture model for its intended use can be regarded as sufficient in its variation. The implementation of more substances with correspondingly further combinations would cover a greater variation of substances, but would also result in a considerable additional expenditure during the recording of a calibration. The results obtained so far have revealed no need for such a further development of the method, because a positive and for the intended purpose sufficient predictive quality could be shown by measuring the seized samples.

In summary, Raman spectroscopy is useful for the efficient and non-destructive identification and quantitative analysis of a variety of narcotics and narcotic-associated substances. This also applies to substances in different states of aggregation (e.g. liquids). The present work could be extended by the constant addition of further substances to the recorded substance library and investigations for the quantification of other substances, because the investigated target parameters amphetamine and cocaine are only to be understood as examples of relevant narcotics.

10 Anhang

10.1 Qualitativ untersuchte Substanzen

Tab. 16 Substanzen der Spektrenbibliothek in alphabetischer Ordnung

Substanz	CAS-Nr.
(2-methyl-3-diethylamino)propiophenone	N.N.
(E)1-(1-(2-(morpholino-1-yl)ethyl)indole-3-yl)-3,4,4-trimethylpent-2-en-1-on	N.N.
1-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(pyrrolidin-1-yl)propan-1-one	N.N.
1-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-2-nitroprop-1-ene	N.N.
1-(2,4,6-trimethylphenyl)-3-(morpholinyl)propan-1-one	N.N.
1-(2,4-dimethylphenyl)-2-aminopropan-1-one	N.N.
1-(2-methoxy-3,4-methylenedioxyphenyl)-2-nitrobut-1-ene	N.N.
1-(2-methoxy-4,5-methylenedioxyphenyl)-2-nitrobut-1-ene	N.N.
1-(2-methoxyphenyl)-2-(n-isopropyl)amino-propan-1-one	N.N.
1-(3-(trifluoromethyl)phenyl)-2-tert-butylamino-propan-1-one	N.N.
1-(3-(trifluoromethylphenyl)-2-methylamino-propan-1-one	N.N.
1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-2-nitroethene	N.N.
1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-2-nitroprop-1-ene	N.N.
1-(3,4-dimethylphenyl)-2-(n-pyrrolidiny)pentan-1-one	N.N.
1-(3,4-methylenedioxyphenyl)-2-methyl-2(n-pyrrolidiny)-1-propanone	N.N.
1-(3,4-methylenedioxyphenyl)-2-nitropent-1-ene	N.N.
1-(3,5-dichlorophenyl)-2-aminopropan-1-one	N.N.

Anhang

1-(3-chlorophenyl)-2-tert-butylamino-1-propanone	N.N.
1-(3-chlorophenyl)-4-(3-chloropropyl)piperazine	N.N.
1-(3-chlorophenyl)piperazine	6640-24-0
1-(3-methoxyphenyl)-2-piperidino-1-propanone	N.N.
1-(3-methylphenyl)-2-iso-propylamino-1-propanone	N.N.
1-(4-chlorophenyl)-2-(4-morpholinyl)propan-1-one	N.N.
1-(4-chlorophenyl)-2-(n-ethylamino)propan-1-one	N.N.
1-(4-ethylphenyl)-2-iso-propylaminopropan-1-one	N.N.
1-(4-fluorophenyl)butan-2-amine	N.N.
1-(4-methoxyphenyl)-2-(1-pyrrolidinyl)propan-1-one	N.N.
1-(4-methylphenyl)-2-n,n-diethylamino-1-propanone	N.N.
1-(4-methylphenyl)-2-pyrrolidinyl-hexan-1-one	N.N.
1-(4-tert-butylphenyl)-2-diethylaminopropan-1-one	N.N.
1-(indan-5-yl)propan-2-amine	N.N.
1-(indan-6-yl)propan-2-amine	N.N.
1,2-dibromoethane	106-93-4
1,2-dichlorobenzene	95-50-1
1,2-dichloroethane	107-06-2
1,2-diphenylethylamine	25611-78-3
1,3-butanediol	107-88-0
1,3-dimethyluric acid	944-73-0

Anhang

1,3-dinitrobenzene	99-65-0
1,4-dioxane	123-91-1
1,7-dimethyluric acid	33868-03-0
1-benzyl-4-methylpiperazine	62226-74-8
1-bromo-2,2-dimethylpropane	630-17-1
1-bromo-3-methylbutane	107-82-4
1-bromopentane	110-53-2
1-butanol	71-36-3
1-chlorobutane	109-69-3
1-decanol	112-30-1
1-ethylpiperazine	5308-25-8
1-nitropropane	108-03-2
1-octanol	111-87-5
1-pentyl-3-(3-methoxybenzoyl)indole	N.N.
1-phenyl-2-(n-propyl)aminopropan-1-one	N.N.
1-phenyl-2-(n-tetrahydroisoquinolinyl)propan-1-one	N.N.
1-phenyl-2-benzylaminopropan-1-one	N.N.
1-phenyl-2-nitroprop-1-ene	N.N.
1-phenyl-2-phenethylaminopropan-1-one	N.N.
1-propanol	71-23-8
2-(iso-propylamino)propiophenone	N.N.

Anhang

2-(N,N-diethylamino)-1-(3-methoxyphenyl)propan-1-one	N.N.
2-(N,N-dimethylamino)-2-methyl-1-phenyl-1-propanone	N.N.
2,2,2-trichloroethanol	115-20-8
2,2-dimethyl-3-butanone	75-97-8
2,3-butanediol	513-85-9
2,3-dimethoxybenzaldehyde	86-51-1
2,4,5-trimethoxyamphetamine	1083-09-6
2,4,6-trimethoxyamphetamine	15402-79-6
2,4-dimethyl-3-pentylamine	4083-57-2
2,5-dimethoxy-4-(iso-propylthio)phenethylamine	207740-25-8
2,5-dimethoxy-4-ethylthiophenethylamine	207740-24-7
2,5-dimethoxy-4-iodoamphetamine	42203-78-1
2,5-dimethoxy-4-iodophenethylamine	69587-11-7
2,5-dimethoxy-4-methylamphetamine	15588-95-1
2,5-dimethoxy-4-methyl-phenethylamine	24333-19-5
2,5-dimethoxy-4-propylphenethylamine	207740-22-5
2,5-dimethoxy-4-propylthiophenethylamine	207740-26-9
2',5'-dimethoxyacetophenone	1201-38-3
2,5-dimethoxyphenethylamine HCl	3166-74-3
2-amino-1-(4-methylphenyl)-1-propanone	31952-47-3
2-amino-1-(4-n-propylphenyl)-1-propanone	71031-15-7

Anhang

2-amino-1-(4-tert-butylphenyl)-1-propanone	N.N.
2-amino-5-iodoindane	132367-76-1
2-aminoheptane	123-82-0
2-benzylamino-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)butan-1-one	N.N.
2-bromo-4,5-dimethoxybenzaldehyde	5392-10-9
2-bromoheptane	1974-04-5
2-bromopentane	107-81-3
2C-B-fly	178557-21-6
2-chlorotoluene	95-49-8
2-ethylaminopropiophenone	51553-17-4
2-fluoromethamphetamine HCl	1626-69-3
2-fluoromethcathinone	N.N.
2-fluoromethcathinone HCl	1346599-37-8
2-fluorotoluene	95-52-3
2-heptanone	110-43-0
2-hexanone	591-78-6
2-mercaptoethanol	60-24-2
2-methoxy-3,4-methylenedioxybenzaldehyde	23731-55-7
2-methylpropiofenone	611-70-1
2-n,n-diethylamino-1-(4-methoxyphenyl)-1-propanone	N.N.
2-n-butylaminopropiophenone	N.N.

Anhang

2-nitropropane	79-46-9
2-pyrrolidinopropiophenone HCl	N.N.
2-pyrrolidinovalerophenone	14530-33-7
2-pyrrolidinovalerophenone HCl	5485-65-4
3-(2-methoxybenzoyl)-n-pentylindole	N.N.
3-(dimethylamino)propiofenone	879-72-1
3,3'-diindolylmethane	1968-05-4
3,4,5-trimethoxybenzaldehyde	86-81-7
3,4-dichloro-n-[(1-dimethylamino)cyclohexylmethyl]benzamide	55154-30-8
3',4'-dimethyl-2-pyrrolidino-valerophenone	N.N.
3,4-dimethylmethcathinone	1082110-00-6
3,4-dimethylmethcathinone HCl	1081772-06-6
3,4-methylenedioxy-2-nitrobutene	N.N.
3,4-methylenedioxy-cinnamic acid	2373-80-0
3,4-methylenedioxy-n,n-dimethylcathinone	N.N.
3,4-methylenedioxy-n-ethylcathinone	1112937-64-0
3,4-methylenedioxy-n-propylamphetamine	N.N.
3,7-dimethyluric acid	13087-49-5
3-acetamidophenol	621-42-1
3-amino-1-propanol	156-87-6
3beta-hydroxy-5alpha-androst-16-ene	123431-31-2

Anhang

3C-bromo-dragonfly	502759-67-3
3-fluoro-4-methoxyamphetamine	N.N.
3-fluoro-4-methoxyphenyl-2-nitropropene	N.N.
3-fluoromethcathinone HCl	1346600-40-5
3-fluorotoluene	352-70-5
3-iodoaniline	626-01-7
3-methyl-2-butanol	598-75-4
3-methyl-2-pentanone	565-61-7
3-methylmethcathinone	801156-47-7
3-methylmethcathinone HCl	1246816-62-5
4-acetoxy-n,n-diisopropyltryptamine	936015-60-0
4-acetoxy-n,n-dipropyltryptamine	N.N.
4-bromo-2,5-dimethoxybenzaldehyde	31558-41-5
4-bromo-2,5-dimethoxybenzyl piperazine	1094424-37-9
4-bromo-2,5-dimethoxyphenethylamine	66142-81-2
4-bromomethcathinone	486459-03-4
4-chloro-2,5-dimethoxyamphetamine	123431-31-2
4-chloro-2,5-dimethoxyphenethylamine HCl	88441-15-0
4-chloroamphetamine	64-12-0
4-chlorobenzene	108-90-7
4-chlorophenyl-2-nitropropene	37629-52-0

Anhang

4-dimethylamino-2,2-diphenylvaleronitrile	125-79-1
4'-ethylacetophenone	937-30-4
4-fluoroamphetamine	459-02-9
4-fluoromethcathinone	7589-35-7
4-fluoromethcathinone HCl	N.N.
4-fluorophenyl-2-nitrobutene	N.N.
4-fluorophenyl-2-nitropropene	N.N.
4-fluorotoluene	352-32-9
4-heptanone	123-19-3
4-hydroxy-3,3,4-trimethyl-1-(1-pentyl-1h-indol-3-yl)-1-pentanone	1445751-38-1
4-hydroxy-n,n-diisopropyltryptamine	132328-45-1
4-methoxy-n,n-methylisopropyltryptamine	N.N.
4-methoxyphencyclidine	2201-35-6
4-methoxyphencyclidine HCl	2185-93-5
4-methoxyphenethylamine	55-81-2
4-methyl-5-(4-methylphenyl)-4,5-dihydro-1,3-oxazol-2-ylazan	1445569-01-6
4-methylbuphedrone HCl	1336911-98-8
4-methylethcathinone	1225617-18-4
4-methylethcathinone HCl	1266688-86-1
4-methylmethcathinone	1189805-46-6
4-methyl-pyrrolidino-butyrophenone	1214-15-9

Anhang

4-phenylbutan-2-amine	22374-89-6
5-(p-methylphenyl)-5-phenylhydantoin	51169-17-6
5,5-diethylbarbituric acid sodium salt	144-02-5
5a-androstano-(2,3,-c)-furazan-17b-tetrahydropyranol ether	N.N.
5-beta-androstan-3beta-ol-17-one	571-31-3
5F-ADB	1715016-75-3
5-fluoro-alpha-methyltryptamine	712-08-3
5-methoxy-n,n-diisopropyltryptamine	4021-34-5
5-methoxy-n,n-methylisopropyltryptamine	96096-55-8
5-methoxytryptamine	608-07-1
5-methyl-2-hexanone	110-12-3
5-methyl-3-heptanone	541-85-5
6-monoacetylmorphine	2784-73-8
7-acetamidoflunitrazepam	N.N.
7-amino-flunitrazepam	34084-50-9
7-hydroxyflavone	6665-86-7
A-796,260	895155-26-7
A-836,339	959746-77-1
AB-PINACA	1445752-09-9
acebutolol	37517-30-9
acecarbromal	77-66-7

Anhang

acenocoumarol	152-72-7
acepromazine	61-00-7
aceprometazine	13461-01-3
acetaminophen	103-90-2
acetic acid	64-19-7
acetic anhydride	108-24-7
acetone	67-64-1
acetonitrile	75-05-8
acetophenone	98-86-2
acetylcodeine	6703-27-1
aciclovir	59277-89-3
ADB-FUBINACA	1445583-51-6
adrenalone	99-45-6
aesculin	531-75-9
agarose	9012-36-6
alfentanil HCl	70879-28-6
allobarbitone	52-43-7
allopurinol tablet	315-30-0
alpha-ethyltryptamine	2235-90-7
alpha-hydroxymidazolam	59468-90-5
alpha-methyl-gamma-butyrolactone	1679-47-6

Anhang

alpha-methyltryptamine	299-26-3
alpha-phenylacetoacetonitrile	4468-48-8
alprazolam	28981-97-7
alprenolol	13655-52-2
AM-2201	335161-24-5
AM-2233	444912-75-8
AM-694	335161-03-0
amantadine	768-94-5
amfepramone	90-84-6
amidopyrine	58-15-1
amiloride	2016-88-8
amiodarone	1951-25-3
amisulpride	71675-85-9
amobarbitone	57-43-2
amorolfine	78613-35-1
amphetamine	300-62-9
amphetamine sulfate	60-13-9
amphetaminil	17590-01-1
ampicillin	69-53-4
amylocaine	644-26-8
androsterone	53-41-8

Anhang

anisole	100-66-3
aprepitant	170729-80-3
aprobarbitone	77-02-1
arecoline HBr	300-08-3
aristolochic acid	313-67-7
atenolol	29122-68-7
atomoxetine	83015-26-3
atropine	51-55-8
azapetine	146-36-1
bamipine	4945-47-5
barbitone	57-44-3
barbituric acid	67-52-7
beclamide	501-68-8
bendroflumethiazide	73-48-3
benfotiamine	22457-89-2
benperidol	983-42-6
benzaldehyde	100-52-7
benzene	71-43-2
benzidamine	642-72-8
benzocaine	94-09-7
benzyl mandelate	97415-09-3

Anhang

benzylpiperazine	2759-28-6
betamethasone tablet	378-44-9
brallobarbitone	561-86-4
brodifacoum	56073-10-0
bromazepam	1812-30-2
bromvaletone	66101-52-8
brucine	357-57-3
buphedrone	408332-79-6
bupivacaine HCl	14252-80-3
buprenorphine	52485-79-7
buprenorphine HCl	53152-21-9
bupropion	34841-39-9
butabarbital	125-40-6
butabarbitalone	97164-73-3
butanilicaine phosphate	3785-21-5
butyl acetate	123-86-4
butylamine	109-73-9
butylone HCl	17762-90-2
butyraldehyde	123-72-8
butyrophenone	495-40-9
caffeine	58-08-2

Anhang

camazepam	36104-80-0
camfetamine	92499-19-9
camylofin	54-30-8
captopril	62571-86-2
carbamazepine	298-46-4
carbendazim	10605-21-7
carbimazole	22232-54-8
carbofuran	1563-66-2
carbon disulfide	75-15-0
carbromal tablet	77-65-6
carfentanil	59708-52-0
carisoprodol	78-44-4
cathinone	71031-15-7
centrophenoxine	51-68-3
cetobemidone	469-79-4
cetylpyridinium chloride	123-03-5
chlordiazepoxide	58-25-3
chloroform	67-66-3
chloroquine	54-05-7
chlorphacinone	3691-35-8
chlorphencyclan	5632-52-0

Anhang

chlorpheniramine	132-22-9
chlorpromazine	50-53-3
chlorpyramin	59-32-5
chlorthalidone	77-36-1
cimetidine	51481-61-9
cimetidine HCl	70059-30-2
cinnamic aldehyde	104-55-2
cinnarizine	298-57-7
citric acid	77-92-9
clemizole	442-52-4
clobazam	22316-47-8
clofedanol	791-35-5
clonazepam	1622-61-3
clonidine tablet	4205-90-7
clorazepate	23887-31-2
clotrimazole	23593-75-1
cocaine base	50-36-2
cocaine HCl	53-21-4
codeine	76-57-3
cortisone acetate	50-04-4
costaulon	67770-79-0

Anhang

coumatetralyl	5836-29-3
creatine	57-00-1
cromoglycic acid	16110-51-3
crotylbarbitone	1952-67-6
cyclohexane	110-82-7
cyclopentobarbitone	76-68-6
d,l-DOB HCl	29705-96-2
d,l-DOET HCl	53581-54-7
d,l-DOM HCl	15589-00-1
d,l-3,4,5-trimethoxyamphetamine HCl	5688-80-2
d,l-fenfluramine HCl	404-82-0
d,l-methamphetamine HCl	4298-16-2
d,l-MDEA HCl	74341-78-9
d,l-N,N-dimethylamphetamine HCl	33286-27-0
d,l-PMA HCl	52740-56-4
d,l-trans-tilidine HCl	255733-17-6
d-amphetamine HCl	1462-73-3
dapoxetine HCl	129938-20-1
d-cathine HCl	2153-98-2
decalin	91-17-8
desipramine HCl	58-28-6

Anhang

desomorphine	427-00-9
desoxypipradrol HCl	5807-81-8
dexamethasone tablet	50-02-2
dextropropoxyphene HCl	1639-60-7
dextrose (d-glucose)	50-99-7
diazepam	439-14-5
dibenzepin	4498-32-2
dichlofluanid	1085-98-9
dichloromethane	75-09-2
diclofenac	15307-86-5
dicophane	50-29-3
dieldrin	60-57-1
diethylether	60-29-7
diethyltryptamine	61-51-8
difenacoum	56073-07-5
digitoxin	71-63-6
dihydrocodeine	125-28-0
dihydromorphine HCl	1421-28-9
diiodomethane	75-11-6
dimethyl sulfoxide	67-68-5
diphenoxylate	915-30-0

Anhang

diphenylprolinol	22348-32-9
diuron	330-54-1
d-methamphetamine HCl	51-57-0
domperidone	57808-66-9
doxylamine succinate	562-10-7
drometrizole	2440-22-4
drospirenone	67392-87-4
drostanolone propionate	58-19-5
d-thalidomide	841-67-8
duloxetine HCl	136434-34-9
ecgonine HCl	5796-31-6
embutramide	15687-14-6
enobosarm	841205-47-8
ephedrine	299-42-3
epinastine	80012-43-7
ergotamine tartrate	113-15-5
estazolam	29975-16-4
etafedrine	7681-79-0
ethanol	64-17-5
ethanolamine	141-43-5
ethenzamide	938-73-8

Anhang

ethketamine HCl	1354634-10-8
ethyl acetoacetate	141-97-9
ethyl cinnamate	103-36-6
ethyl methyl ketone	78-93-3
ethylene glycol	107-21-1
ethylmorphine	125-30-4
ethylphenidate	57413-43-1
ethylpiperidine	766-09-6
etizolam	40054-69-1
etodroxizine	17692-34-1
eugenol	97-53-0
fenbutrazate	4378-36-3
fenethylamine HCl	1892-80-4
fenproporex HCl	18305-29-8
fentanyl	437-38-7
fludiazepam	3900-31-0
flumazenil	78755-81-4
flurazepam	17617-23-1
fomocaine	17692-39-6
formamide	75-12-7
FUB-AMB	1715016-76-4

Anhang

furanyl fentanyl HCl	101365-56-4
furosemide	54-31-9
gamma-butyrolactone	96-48-0
gamma-hexachlorocyclohexane	58-89-9
gamma-hydroxybutyric acid	591-81-1
gamma-valerolactone	108-29-2
glibenclamide	10238-21-8
glibornuride	26944-48-9
gluthemide	77-21-4
glycine	56-40-6
granisetron	109889-09-0
griseofulvin	126-07-8
halofantrine	69756-53-2
haloperidol	52-86-8
heptanophenone	1671-75-6
heptabarbitalone	509-86-4
heroin base standard	561-27-3
heroin HCl standard	1502-95-0
hexanophenone	942-92-7
hexobarbitalone	56-29-1
hordenine sulfate	622-64-0

Anhang

hydrochloric acid	7647-01-0
hydrocodone bitartrate	143-71-5
hydromorphone HCl	71-68-1
indole	120-72-9
indomethacin	53-86-1
ipronidazole	14885-29-1
isobutyl acetate	110-19-0
isobutyl methyl ketone	108-10-1
isobutyric acid	79-31-2
isoniazid	54-85-3
isoprenaline	7683-59-2
isopropylamine	75-31-0
isopropylamine solution 70%	85404-24-6
isosafrole	120-58-1
isothipendyl	482-15-5
JWH-018	209414-07-3
JWH-073	208987-48-8
JWH-122	619294-47-2
JWH-203	864445-54-5
JWH-210	824959-81-1
JWH-250	864445-43-2

Anhang

JWH-251	864445-39-6
JWH-307	914458-26-7
JWH-387	1366067-59-5
JWH-412	1364933-59-4
ketamine	6740-88-1
ketazolam	27223-35-4
khelloside	17226-75-4
lactose anhydrous	63-42-3
lactose monohydrate	64044-51-5
l-amphetamine HCl	41820-21-7
laudanosine	2688-77-9
levodopa	59-92-7
levomethadone HCl	5967-73-7
lidocaine	137-58-6
lidocaine HCl	73-78-9
l-methamphetamine	826-10-8
loprazolam	61197-73-7
lorazepam	846-49-1
lormetazepam	848-75-9
mafenide	138-39-6
m-anisaldehyde	591-31-1

Anhang

mannitol	69-65-8
maprotiline	10262-69-8
m-chlorophenylpiperazine HCl	13078-15-4
m-cresol	108-39-4
MDA HCl	6292-91-7
MDMA HCl	42542-10-9
medazepam	2898-12-6
melanotan II	121062-08-6
menthol	89-78-1
meperidine HCl	50-13-5
mephebarbital	76-94-8
mepivacaine	96-88-8
meprobamate	57-53-4
mescaline sulfate	5967-42-0
metamizole sodium	68-89-3
metformin	657-24-9
metformin HCl	1115-70-4
methadone HCl	1095-90-5
methamphetamine	537-46-2
methanol	67-56-1
methaqualone	72-44-6

Anhang

methcathinonone HCl	49656-78-2
methedrone HCl	879665-92-6
methimazole	60-56-0
methiopropamine HCl	7464-94-0
methyl acetate	79-20-9
methylamine 40% in H ₂ O	74-89-5
methylendioxypropylvalerone HCl	24622-62-6
methylone	186028-79-5
methylone HCl	186028-80-8
methylphenidate	113-45-1
methylphenobarbitone	115-38-8
methyprylone	125-64-4
midazolam	59467-70-8
mirtazapine	61337-67-5
moclobemide	71320-77-9
modafinil	68693-11-8
morphine	57-27-2
morphine HCl	52-26-6
morphine sulfate	64-31-3
morpholine	110-91-8
moxonidine	75438-57-2

Anhang

MPPP	13147-09-6
n-(1-adamantyl)-1-(5-fluoropentyl)indazole-3-carboxamide	1345973-53-6
n-(1-naphthalenyl)-1-(5-fluoropentyl)indazole-3-carboxamide	N.N.
n-(1-phenylcyclohexyl)-2-ethoxy-ethylamine	N.N.
n-(1-phenylcyclohexyl)-3-methoxy-propylamine	N.N.
n-(1-phenylcyclohexyl)propylamine	N.N.
n-(2-methoxybenzyl)-4-bromo-2,5-dimethoxyphenethylamine	N.N.
n-(2-methoxybenzyl)-4-iodo-2,5-dimethoxyphenethylamine HCl	N.N.
n,n-diallyl-5-methoxytryptamine	928822-98-4
n,n-diethyl-5-methoxytryptamine	1218-40-2
n,n-diisopropyltryptamine	14780-24-6
n,n-dimethyl-3-hydroxypropylamine	3179-63-3
n,n-dimethyl-5-methoxytryptamine	1019-45-0
n,n-dimethylcathinone	15351-09-4
n,n-dimethyltryptamine	61-50-7
n,n-dipropyltryptamine	61-52-9
nalorphine	62-67-9
naphyrone HCl	850352-11-3
n-benzyl-3,4-methylenedioxcathinone	N.N.
n-dodecane	112-40-3
neostigmine bromide	59-99-4

Anhang

n-ethyl-1,2-diphenylethylamine	N.N.
n-ethyl-3,4-methylenedioxyamphetamine	82801-81-8
n-ethyl-4-fluoroamphetamine	N.N.
n-ethylamphetamine HCl	1858-47-5
n-ethylbuphedrone	351-05-3
n-ethylbuphedrone HCl	1354631-28-9
n-ethylpentylone	N.N.
nicotinic acid	59-67-6
n-iso-propyl-1,2-diphenylethylamine	N.N.
nitrazepam	146-22-5
nitroethane	79-24-3
nitromethane	75-52-5
NM-2201	837122-21-7
n-methyl-1-(1,3-benzodioxol-5-yl)butan-2-amine	103818-46-8
n-methyl-4-fluoroamphetamine	N.N.
n-methylbenzylpiperazine	374898-00-7
n-methyl-n-isopropyltryptamine	96096-52-5
norcodeine	467-15-2
nordazepam	1088-11-5
norephedrine	14838-15-4
norflunitrazepam	2558-30-7

Anhang

normeperidine HCl	77-17-8
normethadone	467-85-6
normorphine HCl monohydrate	3372-02-9
nortriptyline	72-69-5
n-phenylacetyl-l-prolylglycine ethylester	157115-85-0
ofloxacin	82419-36-1
orphenadrine	83-98-7
oxazepam	604-75-1
oxedrine	94-07-5
oxfendazole	53716-50-0
oxycodone HCl	124-90-3
oxymorphone	76-41-5
oxyphenbutazone	129-20-4
p-anisaldehyde	123-11-5
papaverine	58-74-2
papaverine HCl	61-25-6
pemoline	2152-34-3
penbutolol	38363-40-5
pentedrone	879722-57-3
pentobarbitone	76-74-4
perazine	84-97-9

Anhang

petroleum benzene 100-140	64742-49-0
petroleum benzene 60-80	N.N.
phenacetin	62-44-2
phenallymal	15-43-5
phencyclidine	77-10-1
phenibut	1078-21-3
phenobarbitone	50-06-6
phenytoin	57-41-0
pholcodine monohydrate	509-67-1
pilocarpine HCl	54-71-7
pimozide	2062-78-4
pipamperone	1893-33-0
piperidine	110-89-4
piperidione	77-03-2
piperonal	120-57-0
pipradrol	467-60-7
piracetam	7491-74-9
PMK-glycidate	28578-16-7
polystyrene	9003-53-6
pravadoline	92623-83-1
prazepam	2955-38-6

Anhang

praziquantel	55268-74-1
prenoxdiazine	982-43-4
preventol A6	330-54-1
primidone	125-33-7
procainamide	51-06-9
procaine HCl	51-05-8
procarbazine	671-16-9
proguanil HCl	637-32-1
promazine	58-40-2
promethazine HCl	58-33-3
propallylonal	545-93-7
propionaldehyde	123-38-6
propionic anhydride	123-62-6
propionyl chloride	79-03-8
propiophenone	93-55-0
propoxyphene	469-62-5
propylthiouracil	51-52-5
propyphenazone	479-92-5
prothipendyl	303-69-5
proxibarbitone	2537-29-3
pseudococaine	478-73-9

Anhang

pseudoephedrine HCl	345-78-8
pyranocoumarine	518-20-7
pyridine	110-86-1
pyrithyldione	77-04-3
pyrovalerone	3563-49-3
quetiapine fumarate	111974-72-2
quinine base	130-95-0
ronidazole	7681-76-7
safrole	94-59-7
salbutamol	35763-26-9
salicylaldehyde	90-02-8
salicylamide	65-45-2
salicylic acid	69-72-7
secobarbitone	76-73-3
sertindole	106516-24-9
sertraline maleate	79617-96-2
sibutramine	106650-56-0
simvastatine	79902-63-9
sotalol	3930-20-9
strychnine	57-24-9
STS-135	1354631-26-7

Anhang

sufentanil	56030-54-7
sulfadiazine	68-35-9
sulfadimidine	57-68-1
sulfadoxine	2447-57-6
sulfamerazine	127-79-7
sulfamethizole	144-82-1
sulfamethoxazole	723-46-6
sulfamethoxydiazine	18179-67-4
sulfanilamide	63-74-1
sulfapyridine	114-83-2
sulfathiazole	72-14-0
sulfatolamide	1161-88-2
sulfuric acid	7664-93-9
sultiamine	61-56-3
tadalafil	171596-29-5
tapentadol	175591-23-8
taurine	107-35-7
temazepam	846-50-4
terbinafine	91161-71-6
tert-butanol	75-65-0
tert-butyl acetate	540-88-5

Anhang

tetracaine	94-24-6
tetracaine HCl	136-47-0
tetrachloroethylene	127-18-4
tetrahydrofuran	109-99-9
tetramisole HCl	5086-74-8
TFMPP	15532-75-9
thebacon	466-90-0
theobromine	83-67-0
theophylline	58-55-9
thimerosal	54-64-8
thiobarbitone	77-32-7
thiobutabarbitone	2095-57-0
thiopentone	71-73-8
thioridazine	50-52-2
tolbutamide	64-77-7
toluene	108-88-3
tramadol HCl	36282-47-0
tranexamic acid	701-54-2
trazodone	19794-93-5
triazolam	28911-01-5
trifluoperidol	749-13-3

Anhang

trimeprazine	84-96-8
trimethoprim	738-70-5
trimipramine	739-71-9
tropacocaine	537-26-8
undecane	1120-21-4
UR-144	1199943-44-6
URB-597	546141-08-6
valdecoxib	181695-72-7
valerophenone	1009-14-9
vanillin	121-33-5
vardenafil	224785-90-4
vinbarbitone	125-42-8
W-15	93100-99-3
W-18	93101-02-1
warfarin	81-81-2
wheat flour type 405	130498-22-5
XLR-11	1364933-54-9
xylazine HCl	23076-35-9
ziprasidone HCl	138982-67-9
zolpidem	82626-48-0

10.2 Ergebnisse der quantitativen Bestimmungen

Neben der Probennummer sind die sichergestellte Menge Asservat, die bei den Messungen gewählte Integrationszeit (ms), der Referenzgehalt aus der gaschromatographischen Referenzmethode in %, der mittels Raman-Spektroskopie ermittelte Gehalt aus 10 Einzelmessungen in %, die sich daraus ergebene absolute Abweichung in % (Differenz des Gehaltes) und die Standardabweichungen der ramanspektroskopischen Mehrfachmessungen angegeben. Als für den Versuch akzeptable absolute Abweichung werden $\pm 5,0\%$ angenommen. Befindet sich eine absolute Abweichung oberhalb von eines $\pm 5,0\%$ Fensters, so ist diese rot hervorgehoben. Darüber hinaus sind die sich aus den Bestimmungen mittels Gaschromatographie mit Flammenionisationsdetektion und mittels Raman-Spektroskopie ergebenden (Netto)-Gehalte des Zielanalyten sowie die sich mit einem Sicherheitszuschlag von $+ 10\%$ (angelehnt an die größte absolute Abweichung von $9,0\%$) sich ergebenden Gehalte (g) des Zielanalyten aufgeführt. Bei Unterschreiten der substanzspezifischen nicht geringen Menge (Amphetamin-Base: 10 g, Kokain-HCl: 5 g) ist der betreffende Netto-Gehalt (g) grün gekennzeichnet. Bei Überschreiten der nicht geringen Menge ist der Netto-gehalt orange gekennzeichnet. Bei den Proben, von denen kein Gesamtgewicht bekannt ist, kann die Voraussage über das eventuelle Vorliegen einer nicht geringen Menge nicht vorgenommen werden.

Als Besonderheit beim Amphetamin kommt bei der Bestimmung der nicht geringen Menge hinzu, dass zur Beurteilung die Menge freie Base zugrunde gelegt wird. Bei sämtlichen untersuchten Proben hat es sich um Amphetamin als Sulfat-Salz gehandelt. Der Umrechnungsfaktor beträgt somit $0,73384$ und ist in den aufgeführten Berechnungen zur nicht geringen Menge bereits berücksichtigt.

In den Tabellen sind die Werte mit Ausnahme der Integrationszeit mit einer Nachkommastelle angegeben. Die berechneten Werte sind aus den Rohwerten mit mehreren Nachkommastellen erhalten worden, womit sich vereinzelt geringfügige Differenzen aufgrund der Rundungen ergeben können.

10.2.1 Amphetamin

Tab. 17 Quantifizierungen der Amphetamin Sicherstellungen 1 - 10

Probe	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
m _{ges.} (g)	96,9	14,0	15,9	267,4	43,0	5,9	188,4	45,6	124,0	104,9
t (ms)	6000	6000	6000	6000	6000	6000	5000	5000	5000	5000
GC/FID (%)	43,0	2,7	6,3	42,1	42,0	98,6	14,3	28,4	39,7	26,7
Ra (%)	49,7	4,9	6,1	47,2	46,8	103,8	10,3	32,3	43,9	27,6
Abw. (%)	6,8	2,2	-0,2	5,1	4,7	5,2	-4,0	3,9	4,3	0,9
σ	5,8	2,5	3,7	11,0	6,4	9,3	3,8	1,6	12,0	11,2
rel. σ	11,6	50,7	61,0	23,3	13,6	8,9	36,9	5,1	27,4	40,7
GC (g)	30,6	0,3	0,7	82,6	13,3	4,3	19,8	9,5	36,1	20,6
Ra (g)	35,3	0,5	0,7	92,6	14,8	4,5	14,2	10,8	39,9	21,2
Ra+10 % (g)	42,5	1,5	1,9	112,2	17,9	4,9	28,1	14,2	49,0	28,9

Tab. 18 Quantifizierungen der Amphetamin Sicherstellungen 11 - 20

Probe	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
m _{ges.} (g)	8,1	7,6	195,7	35,4	62,3	14,9	284,0	31,7	40,9	107,0
t (ms)	5000	5000	5500	5500	5500	5500	5500	5500	5500	5500
GC/FID (%)	12,6	11,8	94,4	14,7	21,8	14,9	50,0	11,7	38,9	12,7
Ra (%)	21,7	17,7	94,2	16,5	20,4	15,9	54,5	16,7	40,7	15,9
Abw. (%)	9,0	5,9	-0,2	1,8	-1,4	1,1	4,5	5,0	1,8	3,2
σ	3,3	3,2	6,7	3,0	6,5	8,4	4,9	2,0	6,4	5,6
rel. σ	15,3	18,1	7,1	18,4	32,0	52,9	8,9	11,8	15,8	35,4
GC (g)	0,7	0,7	135,6	3,8	10,0	1,6	104,2	2,7	11,7	10,0
Ra (g)	1,3	1,0	135,3	4,3	9,3	1,7	113,6	3,9	12,2	12,5
Ra+10 % (g)	1,9	1,5	149,6	6,9	13,9	2,8	134,4	6,2	15,2	20,3

Tab. 19 Quantifizierungen der Amphetamin Sicherstellungen 21 - 30

Probe	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
m _{ges.} (g)	23,6	318,8	17,58	82,7	658,7	50,3	727,8	482,1	47,2	11,0
t (ms)	5500	5000	5000	5000	5000	5000	5000	5000	5000	5000
GC/FID (%)	18,0	11,2	18,2	5,2	62,3	35,0	25,3	20,5	11,4	81,6
Ra (%)	16,3	11,0	19,1	8,8	64,3	37,8	22,1	20,4	15,5	86,7
Abw. (%)	-1,8	-0,2	0,9	3,6	2,1	2,9	-3,1	-0,1	4,1	5,1
σ	7,1	3,5	6,4	3,7	11,2	11,4	5,4	5,2	8,1	8,8
rel. σ	43,5	31,9	33,7	42,4	17,4	30,2	24,3	25,7	52,2	10,2
GC (g)	3,1	26,2	2,3	3,2	301,1	12,9	135,1	72,5	3,9	6,6
Ra (g)	2,8	25,7	2,5	5,3	310,8	14,0	118,0	72,2	5,4	7,0
Ra+10 % (g)	4,6	49,1	3,8	11,4	359,2	17,6	171,4	107,6	8,8	7,8

Tab. 20 Quantifizierungen der Amphetamin Sicherstellungen 31 - 40

Probe	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
m _{ges.} (g)	9,8	32,3	1188,2	508,1	11,9	57,1	56,3	9,1	75,6	79,3
t (ms)	5000	5000	5000	5000	5000	5000	5000	5000	5000	5000
GC/FID (%)	39,6	6,8	17,7	12,5	29,8	26,0	13,6	11,7	73,2	8,8
Ra (%)	41,0	8,7	19,9	15,2	33,4	27,3	17,6	14,7	72,4	10,7
Abw. (%)	1,4	1,9	2,2	2,6	3,6	1,3	4,0	3,1	-0,8	1,9
σ	10,6	5,0	3,9	6,7	2,6	8,0	10,8	4,8	8,6	4,6
rel. σ	25,9	58,0	19,7	44,3	7,8	29,2	61,2	32,6	11,9	43,3
GC (g)	2,8	1,6	154,3	46,6	2,6	10,9	5,6	0,8	40,6	5,1
Ra (g)	2,9	2,1	173,5	56,7	2,9	11,4	7,3	1,0	40,2	6,2
Ra+10 % (g)	3,7	4,4	260,7	94,0	3,8	15,6	11,4	1,6	45,7	12,0

Tab. 21 Quantifizierungen der Amphetamin Sicherstellungen 41 - 50

Probe	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50
m _{ges.} (g)	14,1	10,4	622,9	53,3	71,0	61,7	19,4	10,6	35,8	144,6
t (ms)	5000	5000	5000	5000	5000	5000	5000	5000	5000	5000
GC/FID (%)	29,1	17,1	5,0	41,8	8,5	6,8	3,0	5,8	2,7	8,8
Ra (%)	32,7	15,1	5,9	40,4	10,4	9,5	7,8	9,6	8,9	14,0
Abw. (%)	3,7	-2,0	0,9	-1,5	2,0	2,7	4,8	3,8	6,1	5,2
σ	2,2	5,6	3,1	8,6	5,5	3,1	3,8	5,4	3,2	3,2
rel. σ	6,6	36,9	52,9	21,4	52,3	32,8	48,3	56,3	35,6	22,6
GC (g)	3,0	1,3	22,9	16,3	4,4	3,1	0,4	0,5	0,7	9,3
Ra (g)	3,4	1,2	27,0	15,8	5,4	4,3	1,1	0,7	2,3	14,9
Ra+10 % (g)	4,4	1,9	72,7	19,7	10,6	8,8	2,5	1,5	5,0	25,5

Tab. 22 Quantifizierungen der Amphetamin Sicherstellungen 51 - 60

Probe	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60
m _{ges.} (g)	10,4	2,0	39,4	62,8	654,9	18,2	29,6	12,2	22,8	191,8
t (ms)	5000	5000	5500	5500	5500	5500	5500	5250	5250	5250
GC/FID (%)	3,3	40,0	1,9	9,0	14,3	4,2	6,2	7,9	12,9	7,3
Ra (%)	5,5	43,9	4,4	14,2	13,3	6,6	7,6	8,1	11,0	11,1
Abw. (%)	2,2	4,0	2,5	5,2	-1,0	2,4	1,4	0,2	-1,8	3,9
σ	3,4	8,6	2,7	2,8	8,9	3,1	3,5	3,8	5,9	3,1
rel. σ	61,2	19,7	60,7	19,6	66,5	46,6	45,8	46,5	53,4	28,1
GC (g)	0,3	0,6	0,5	4,1	68,7	0,6	1,3	0,7	2,2	10,3
Ra (g)	0,4	0,6	1,3	6,5	63,9	0,9	1,7	0,7	1,8	15,6
Ra+10 % (g)	1,2	0,8	4,2	11,2	112,0	2,2	3,8	1,6	3,5	29,7

Tab. 23 Quantifizierungen der Amphetamin Sicherstellungen 61 - 70

Probe	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70
m _{ges.} (g)	8,0	831,2	240,4	16,2	3,5	15,1	27,3	73,9	40,4	15,6
t (ms)	5000	5000	5000	5000	5500	5500	5500	5500	5500	5750
GC/FID (%)	3,0	61,2	62,2	35,7	33,1	10,9	5,3	92,2	29,7	11,0
Ra (%)	7,4	64,3	63,2	38,1	32,6	14,4	8,9	96,7	29,3	10,3
Abw. (%)	4,5	3,1	1,0	2,4	-0,5	3,6	3,6	4,5	-0,4	-0,7
σ	2,5	11,1	8,3	3,7	7,1	6,8	6,5	9,8	14,7	5,9
rel. σ	34,0	17,3	13,1	9,8	21,9	47,3	72,8	10,2	50,3	57,1
GC (g)	0,2	373,3	109,7	4,2	0,9	1,2	1,1	50,0	8,8	1,3
Ra (g)	0,4	392,2	111,5	4,5	0,8	1,6	1,8	52,4	8,7	1,2
Ra+10 % (g)	1,0	453,2	129,1	5,7	1,1	2,7	3,8	57,9	11,7	2,3

Tab. 24 Quantifizierungen der Amphetamin Sicherstellungen 71 - 80

Probe	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80
m _{ges.} (g)	52,0	4,6	99,5	20,1	8,8	32,6	3,5	6,5	12,1	257,7
t (ms)	5750	5750	5750	5750	5750	5750	5750	6500	6500	6500
GC/FID (%)	60,6	17,5	90,1	12,6	30,3	9,9	22,8	5,6	11,7	14,7
Ra (%)	66,8	20,9	86,9	14,0	27,6	14,2	28,1	9,4	13,1	13,0
Abw. (%)	6,3	3,4	-3,2	1,4	-2,6	4,3	5,2	3,9	1,4	-1,7
σ	5,8	8,7	5,8	5,2	8,2	7,2	5,0	4,8	4,6	5,3
rel. σ	8,7	41,6	6,7	37,0	29,5	50,7	17,7	50,9	35,1	41,2
GC (g)	23,1	0,6	65,8	1,9	2,0	2,4	0,6	0,3	1,0	27,8
Ra (g)	25,5	0,7	63,5	2,1	1,8	3,4	0,7	0,4	1,2	24,6
Ra+10 % (g)	29,3	1,0	70,8	3,5	2,4	5,8	1,0	0,9	2,1	43,5

Tab. 25 Quantifizierungen der Amphetamin Sicherstellungen 81 - 90

Probe	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90
m _{ges.} (g)	97,6	11,5	56,0	27,2	45,3	9,3	1599	97,4	372,3	11,1
t (ms)	6500	6000	6000	6000	6000	6000	6000	6000	5500	5500
GC/FID (%)	10,2	15,9	9,4	28,7	46,7	15,0	27,2	7,4	9,5	13,0
Ra (%)	10,6	15,1	14,6	32,2	46,5	15,6	30,0	6,1	10,3	16,7
Abw. (%)	0,4	-0,8	5,2	3,6	-0,3	0,6	2,8	-1,3	0,8	3,7
σ	3,6	8,2	4,3	7,9	7,5	6,1	8,7	3,8	7,8	2,5
rel. σ	33,8	54,3	29,6	24,6	16,2	38,8	28,8	62,1	76,0	15,3
GC (g)	7,3	1,3	3,9	5,7	15,5	1,0	319,2	5,3	26,0	1,1
Ra (g)	7,6	1,3	6,0	6,4	15,5	1,1	352,0	4,4	28,1	1,4
Ra+10 % (g)	14,8	2,1	10,1	8,4	18,8	1,7	469,4	11,5	55,5	2,2

Tab. 26 Quantifizierungen der Amphetamin Sicherstellungen 91 - 100

Probe	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100
m _{ges.} (g)	53,5	398,7	60,0	22,2	62,8	20,0	83,4	54,0	271,7	38,5
t (ms)	5500	5500	5500	5500	5500	5500	5500	5500	5500	5500
GC/FID (%)	24,8	96,0	14,4	17,6	12,0	18,8	12,5	8,0	7,4	22,0
Ra (%)	29,9	94,3	13,5	18,2	16,5	18,0	19,9	13,3	8,3	28,6
Abw. (%)	5,1	-1,7	-1,0	0,6	4,5	-0,8	7,4	5,3	0,8	6,7
σ	3,9	9,3	5,3	9,0	10,5	8,9	4,4	3,4	3,5	2,6
rel. σ	13,2	9,9	39,2	49,6	63,8	49,2	22,0	25,3	42,3	9,0
GC (g)	9,7	280,9	6,3	2,9	5,5	2,8	7,7	3,2	14,8	6,2
Ra (g)	11,7	275,9	5,9	3,0	7,6	2,6	12,2	5,3	16,5	8,1
Ra+10 % (g)	15,7	305,2	10,3	4,6	12,2	4,1	18,3	9,2	36,5	10,9

Tab. 27 Quantifizierungen der Amphetamin Sicherstellungen 101 - 109

Probe	101	102	103	104	105	106	107	108	109
m _{ges.} (g)	17,0	72,7	24,6	55,1	36,7	-	-	-	-
t (ms)	5500	5500	5500	5500	5500	5500	5500	5500	5500
GC/FID (%)	43,2	19,8	21,4	5,1	11,8	99,7	36,5	23,4	41,8
Ra (%)	47,6	22,2	19,7	6,7	8,5	105,1	36,1	28,0	38,7
Abw. (%)	4,4	2,4	-1,8	1,7	-3,3	5,4	-0,4	4,6	-3,1
σ	7,1	5,3	5,4	4,2	3,5	8,3	7,4	7,1	8,0
rel. σ	14,9	24,1	27,5	62,5	40,7	7,9	20,5	25,3	20,6
GC (g)	5,4	10,6	3,9	2,1	3,2	-	-	-	-
Ra (g)	5,9	11,8	3,6	2,7	2,3	-	-	-	-
Ra+10 % (g)	7,2	17,2	5,4	6,8	5,0	-	-	-	-

10.2.2 Kokain

Tab. 28 Quantifizierungen der Kokain Sicherstellungen 1 - 10

Probe	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
m _{ges.} (g)	5,2	6,3	6,8	2,7	8,4	7,2	399,4	5,3	49,9	69,5
t (ms)	6400	6400	6400	6400	6400	6450	6450	6450	6450	6450
GC/FID (%)	15,7	34,0	61,4	77,8	91,2	10,4	22,6	42,0	76,2	82,9
Ra (%)	14,2	31,1	57,8	74,2	92,9	13,2	26,2	44,4	67,9	81,4
Abw. (%)	-1,5	-2,9	-3,6	-3,6	1,7	2,8	3,7	2,4	-8,3	-1,5
σ	7,2	5,5	9,7	4,9	7,6	2,9	4,7	9,2	3,2	5,5
rel. σ	50,7	17,6	16,8	6,5	8,2	21,5	17,9	20,7	4,7	6,8
GC (g)	0,8	2,1	4,2	2,1	7,7	0,7	90,3	2,2	38,0	57,6
Ra (g)	0,7	2,0	3,9	2,0	7,8	1,0	104,6	2,4	33,9	56,6
Ra+10 % (g)	1,3	2,6	4,6	2,3	8,6	1,7	144,6	2,9	38,9	63,5

Tab. 29 Quantifizierungen der Kokain Sicherstellungen 11 - 20

Probe	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
m _{ges.} (g)	18,8	48,9	6,5	11,4	18,9	5,1	5,2	149,8	8,8	83,1
t (ms)	6050	6050	6050	6050	6050	6050	6400	6400	6400	6400
GC/FID (%)	0,8	18,2	36,3	45,7	76,8	96,4	77,8	2,7	73,1	73,1
Ra (%)	5,1	19,0	37,8	49,2	78,0	97,1	77,3	1,7	69,6	70,1
Abw. (%)	4,3	0,9	1,5	3,6	1,2	0,7	-0,5	-1,0	-3,5	-3,0
σ	0,7	4,0	6,7	4,4	8,4	4,8	9,3	0,3	9,2	9,8
rel. σ	13,5	21,0	17,9	8,8	10,8	5,0	12,0	18,6	13,3	14,0
GC (g)	0,2	8,9	2,4	5,2	14,5	4,9	4,0	4,0	6,4	60,7
Ra (g)	1,0	9,3	2,5	5,6	14,7	5,0	4,0	2,5	6,1	58,3
Ra+10 % (g)	2,8	14,2	3,1	6,7	16,6	5,5	4,5	17,5	7,0	66,6

Tab. 30 Quantifizierungen der Kokain Sicherstellungen 21 - 30

Probe	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
m _{ges.} (g)	74,8	55,5	6,3	5,0	22,8	10,9	2,8	2,8	29,8	4,2
t (ms)	6400	6400	6400	6400	6400	6400	6400	6400	6400	6400
GC/FID (%)	74,9	84,5	69,8	55,0	48,1	75,7	77,7	89,5	66,4	38,4
Ra (%)	73,8	82,0	67,1	53,9	45,0	71,7	73,9	87,1	65,3	43,0
Abw. (%)	-1,0	-2,5	-2,7	-1,0	-3,1	-4,0	-3,8	-2,4	-1,1	4,6
σ	7,1	9,0	8,9	7,3	15,1	6,3	8,3	7,5	9,6	5,4
rel. σ	9,7	11,0	13,3	13,5	33,5	8,8	11,2	8,7	14,7	12,6
GC (g)	56,0	46,9	4,4	2,8	11,0	8,3	2,2	2,5	19,8	1,6
Ra (g)	55,2	45,5	4,2	2,7	10,3	7,8	2,1	2,4	19,5	1,8
Ra+10 % (g)	62,7	51,1	4,9	3,2	12,5	8,9	2,3	2,7	22,4	2,2

Tab. 31 Quantifizierungen der Kokain Sicherstellungen 31 - 40

Probe	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
m _{ges.} (g)	187,7	98,8	99,2	15,1	4,6	400,6	31,7	6,4	48,7	9,6
t (ms)	6400	6400	6300	6300	6300	6300	6300	6300	6700	6700
GC/FID (%)	81,9	95,9	35,9	71,4	73,4	22,5	75,3	37,3	72,1	73,8
Ra (%)	76,0	92,9	32,2	65,9	68,6	24,5	69,6	39,8	71,9	71,7
Abw. (%)	-5,9	-2,9	-3,7	-5,5	-4,9	2,0	-5,7	2,5	-0,2	-2,1
σ	4,7	7,7	3,6	10,0	9,8	7,1	3,2	11,1	4,9	8,9
rel. σ	6,2	8,3	11,2	15,2	14,3	29,2	4,5	28,0	6,9	12,4
GC (g)	153,7	94,7	35,6	10,8	3,4	90,1	23,9	2,4	35,1	7,1
Ra (g)	142,7	91,8	31,9	10,0	3,2	98,1	22,1	2,5	35,0	6,9
Ra+10 % (g)	161,4	101,7	41,9	11,5	3,6	138,2	25,2	3,2	39,9	7,8

Tab. 32 Quantifizierungen der Kokain Sicherstellungen 41 - 50

Probe	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50
m _{ges.} (g)	13,1	230,4	233,9	8,8	138,9	22,6	26,0	7,5	16,5	48,5
t (ms)	6700	6700	6700	6700	6700	6700	6700	6700	6400	6400
GC/FID (%)	15,4	75,8	93,4	7,0	79,0	37,8	54,5	72,5	52,1	49,4
Ra (%)	19,8	72,5	91,2	2,4	82,2	33,5	53,3	67,5	57,8	46,5
Abw. (%)	4,4	-3,3	-2,2	-4,6	3,2	-4,3	-1,1	-5,0	5,7	-2,9
σ	7,4	8,3	12,1	1,2	7,2	5,5	4,3	6,4	4,6	10,6
rel. σ	37,6	11,4	13,3	48,8	8,8	16,3	8,1	9,5	8,0	22,7
GC (g)	2,0	174,6	218,5	0,6	109,7	8,5	14,2	5,4	8,6	24,0
Ra (g)	2,6	167,0	213,3	0,2	114,2	7,6	13,9	5,1	9,5	22,6
Ra+10 % (g)	3,9	190,1	236,7	1,1	128,1	9,8	16,5	5,8	11,2	27,4

Tab. 33 Quantifizierungen der Kokain Sicherstellungen 51 - 60

Probe	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60
m _{ges.} (g)	22,4	50,6	42,0	14,1	6,7	15,0	42,2	4,4	7,0	20,6
t (ms)	6400	6400	6400	6400	6400	6400	7250	7250	7250	7250
GC/FID (%)	73,4	69,8	47,4	79,1	79,6	86,5	67,1	92,2	81,8	34,5
Ra (%)	77,3	63,8	49,8	74,8	76,0	80,5	72,9	94,7	83,7	33,7
Abw. (%)	3,8	-6,0	2,5	-4,4	-3,6	-6,0	5,8	2,5	1,9	-0,8
σ	8,2	4,9	8,6	5,2	5,5	3,6	4,8	5,5	3,0	7,5
rel. σ	10,6	7,7	17,2	6,9	7,2	4,5	6,5	5,9	3,6	22,3
GC (g)	16,4	35,3	19,9	11,2	5,3	13,0	28,3	4,1	5,7	7,1
Ra (g)	17,3	32,3	20,9	10,5	5,1	12,1	30,8	4,2	5,9	6,9
Ra+10 % (g)	19,6	37,3	25,1	12,0	5,8	13,6	35,0	4,6	6,6	9,0

Tab. 34 Quantifizierungen der Kokain Sicherstellungen 61 - 70

Probe	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70
m _{ges.} (g)	16,6	14,2	4,9	44,3	9,7	99,2	3,0	50,8	8,3	2,3
t (ms)	7250	7250	7250	7250	6500	6500	6500	6500	6500	6500
GC/FID (%)	63,4	26,3	22,0	21,9	85,3	95,7	76,4	76,7	75,1	17,1
Ra (%)	60,2	28,5	19,4	23,0	82,7	97,0	76,2	77,7	74,0	13,6
Abw. (%)	-3,3	2,2	-2,5	1,2	-2,6	1,3	-0,2	1,0	-1,1	-3,5
σ	7,8	4,2	4,3	5,1	11,5	6,9	6,9	9,5	4,8	5,0
rel. σ	13,0	14,7	22,2	22,3	13,9	7,1	9,1	12,3	6,4	37,1
GC (g)	10,5	3,7	1,1	9,7	8,3	94,9	2,3	39,0	6,2	0,4
Ra (g)	10,0	4,0	1,0	10,2	8,0	96,2	2,3	39,5	6,1	0,3
Ra+10 % (g)	11,7	5,5	1,4	14,6	9,0	106,1	2,6	44,6	7,0	0,5

Tab. 35 Quantifizierungen der Kokain Sicherstellungen 71 - 80

Probe	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80
m _{ges.} (g)	12,5	1,5	7,2	6,7	3,6	0,9	29,7	9,9	1,1	2,3
t (ms)	6500	6500	6500	6500	7000	7000	7000	7000	7000	7000
GC/FID (%)	21,5	27,5	54,9	96,8	89,6	89,1	71,0	79,7	52,2	74,9
Ra (%)	23,5	31,5	52,5	95,7	86,5	88,0	69,1	79,1	49,8	71,0
Abw. (%)	2,0	4,1	-2,4	-1,1	-3,1	-1,1	-2,0	-0,6	-2,4	-3,9
σ	6,9	3,3	7,5	5,6	3,6	11,2	8,4	10,4	9,9	3,7
rel. σ	29,2	10,4	14,2	5,9	4,2	12,7	12,2	13,2	19,9	5,3
GC (g)	2,7	0,4	4,0	6,5	3,2	0,8	21,1	7,9	0,6	1,7
Ra (g)	2,9	0,5	3,8	6,4	3,1	0,8	20,5	7,8	0,5	1,6
Ra+10 % (g)	4,2	0,6	4,5	7,1	3,5	0,9	23,5	8,8	0,7	1,9

Tab. 36 Quantifizierungen der Kokain Sicherstellungen 81 - 90

Probe	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90
m _{ges.} (g)	149,6	23,2	17,3	65,3	1009,8	24,7	-	-	-	-
t (ms)	7000	7000	7000	7000	6750	6750	6500	6500	6500	6500
GC/FID (%)	85,4	67,2	94,9	91,6	88,2	94,6	48,2	43,2	42,4	63,2
Ra (%)	84,7	64,8	92,1	96,5	84,8	96,0	52,9	40,6	39,9	61,2
Abw. (%)	-0,7	-2,4	-2,8	4,9	-3,4	1,4	4,7	-2,6	-2,5	-2,0
σ	10,4	11,6	7,8	6,2	5,8	12,3	1,9	3,2	4,4	7,8
rel. σ	12,2	17,9	8,5	6,4	6,9	12,8	3,6	7,8	11,1	12,8
GC (g)	127,8	15,6	16,4	59,8	890,6	23,4	-	-	-	-
Ra (g)	126,7	15,0	15,9	63,0	856,3	23,7	-	-	-	-
Ra+10 % (g)	141,7	17,4	17,7	69,5	957,3	26,2	-	-	-	-

Tab. 37 Quantifizierungen der Kokain Sicherstellungen 91 - 100

Probe	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100
m _{ges.} (g)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
t (ms)	6300	6300	6300	6300	6300	6300	6300	6300	7500	7500
GC/FID (%)	65,6	76,6	75,7	64,8	87,6	71,9	96,0	55,9	60,5	43,5
Ra (%)	61,9	75,7	76,2	65,6	86,0	73,4	96,6	57,7	57,3	44,5
Abw. (%)	-3,7	-0,9	0,5	0,8	-1,6	1,5	0,6	1,8	-3,2	1,0
σ	4,1	7,2	4,1	6,1	7,9	7,0	14,3	2,8	8,5	1,1
rel. σ	6,6	9,5	5,4	9,2	9,2	9,6	14,8	4,8	14,8	2,4

Tab. 38 Quantifizierungen der Kokain Sicherstellungen 101 - 110

Probe	101	102	103	104	105	106	107	108	109	110
m _{ges.} (g)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
t (ms)	7500	7500	6700	6700	6700	6750	6750	6750	6750	6750
GC/FID (%)	58,5	87,5	35,3	61,2	58,5	75,7	76,2	80,0	65,1	97,7
Ra (%)	61,3	93,0	33,0	64,4	59,2	72,0	73,3	77,3	62,7	95,8
Abw. (%)	2,8	5,5	-2,3	3,2	0,7	-3,7	-2,9	-2,7	-2,4	-1,9
σ	7,8	4,8	10,9	6,5	3,7	9,9	9,2	5,4	7,3	7,2
rel. σ	12,8	5,2	33,1	10,0	6,3	13,8	12,6	7,0	11,7	7,5

Tab. 39 Quantifizierungen der Kokain Sicherstellungen 111 - 112

Probe	111	112
m _{ges.} (g)	-	-
t (ms)	6750	6750
GC/FID (%)	33,0	69,4
Ra (%)	31,3	64,6
Abw. (%)	-1,7	-4,7
σ	3,5	3,7
rel. σ	11,3	5,8

10.3 Verwendete Substanzen

Für die Quantifizierung verwendete Substanzen:

Amphetamin-Sulfat	sichergestellte Probe, Gehalt: > 98 %
Coffein	Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland
Creatin-Monohydrat	Hansa Vital GmbH, Hamburg, Deutschland
Kokain-HCl	sichergestellte Probe, Gehalt: > 96 %
Lactose-Monohydrat	Diedrichs Markenvertrieb GmbH, Bad Pyrmont, Deutschland
Lidocain-HCl	Sigma-Aldrich, Inc., St. Louis, USA
Phenacetin	Referenzstandard, HPLC-kontrolliert: 97 %
Tetramisol-HCl	Sigma-Aldrich, Inc., St. Louis, USA

10.4 Gaschromatographie-Methoden

10.4.1 Amphetamin

Erfasste Substanzen:	Amphetamin-Sulfat Methamphetamin-Hydrochlorid Methylendioxymethamphetamin-HCl (MDMA-HCl) Methylendioxyamphetamin-HCl (MDA-HCl) Methylendioxyethylamphetamin-HCl (MDE-HCl)
Ausrüstung:	Varian GC 3900 mit FID System, Auswertung: Galaxie Chromatography Data System® 1.9.3.2, Varian Inc.
Trennsäule:	DB-1 (30 m x 0,32 mm, Filmdicke 0,25 µm), Agilent Technologies J&W
Liner:	Tapfocus 4 mm ID, SGE Analytical Science
Interner Standard (IS):	Diphenylamin 0,5 mg/ml in Cyclohexan, Acros Organics
Split-Verhältnis:	1 : 100
mobile Phase:	Helium 5.0, constant flow
Flussrate:	1,5 mL·min ⁻¹
Detektion:	Flammenionisationsdetektor
Injektionsvolumen:	2 µl
Temperatur:	Injektor: 200 °C Detektor: 280 °C
Kalibrierlösungen:	0,02 - 0,8 mg·L ⁻¹
Temperaturprogramm:	60 °C 1 min. halten; Heizrate 20°C/min, Endtemperatur: 280 °C, 10 min halten, Gesamtzeit: 22 min

Die Analysesubstanzen werden in ein 20 ml Econoschraubdeckelgläschen eingewogen. Als Einwaage werden ca. 20 mg Substanz verwendet. Nach Zusatz von 500 µl 5 %iger NaOH-Lösung, und 10 ml Interner Standard-Lösung wird die Probe 15 min im Ultraschallbad behandelt. Anschließend wird ca. 1 ml der oberen Phase entnommen und diese 5 min bei 4000 U/min zentrifugiert. Vermessen wird in Doppelbestimmung.

10.4.2 Kokain

Erfasste Substanz:	Kokain-HCl
Ausrüstung:	Varian GC 3900 mit FID System, Auswertung: Galaxie Chromatography Data System® 1.9.3.2, Varian Inc.
Trennsäule:	DB-1 (30 m x 0,32 mm, Filmdicke 0,25 µm), Agilent Technologies J&W
Liner:	Tapfocus 4 mm ID, SGE Analytical Science
Interner Standard (IS):	1,0 mg/ml Tribenzylamin in Chloroform, Acros Organics
Split-Verhältnis:	1 : 100
mobile Phase:	Helium 5.0, constant flow
Flussrate:	1,5 mL·min ⁻¹
Detektion:	Flammenionisationsdetektor
Injektionsvolumen:	2 µl
Temperatur:	Injektor: 280 °C Detektor: 300 °C
Kalibrierlösungen:	0,05 -1,0 mg·L ⁻¹
Temperaturprogramm:	80 °C 1 min. halten; Heizrate 20°C/min, Endtemperatur: 280 °C, 15 min halten, Gesamtzeit: 26 min

Die Analysensubstanzen werden in ein 20 ml Econoschraubdeckelgläschen eingewogen. Als Einwaage werden ca. 10 mg Substanz verwendet. Nach Zugabe von 10 ml internem Standard werden die Proben 15 min im Ultraschallbad behandelt. Die Proben werden dann mind. 15 min ruhen gelassen. Gegebenenfalls wird die Probe 5 min bei 4000 zentrifugiert oder mikrofiltriert. Vermessen wird in Doppelbestimmung.

11 Literaturverzeichnis

- [1] S.S. Lim, T. Vos, A.D. Flaxman, et. al, A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010, *The Lancet* 380 (2012) 2224–2260.
- [2] D.J. Nutt, L.A. King, L.D. Phillips, Drug harms in the UK: A multicriteria decision analysis, *The Lancet* 376 (2010) 1558–1565.
- [3] A.-M. Laslett, R. Room, J. Ferris, C. Wilkinson, M. Livingston, J. Mugavin, Surveying the range and magnitude of alcohol's harm to others in Australia, *Addiction* (Abingdon, England) 106 (2011) 1603–1611.
- [4] A. Pabst, L. Kraus, E.G.d. Matos, D. Piontek, Substanzkonsum und substanzbezogene Störungen in Deutschland im Jahr 2012, *SUCHT* 59 (2013) 321–331.
- [5] Die Drogenbeauftragte der Bundesregierung, Drogen- und Suchtbericht 2016, *Mittelungen der Bundesregierung* (2016).
- [6] S. Mostardt, S. Floter, A. Neumann, J. Wasem, T. Pfeiffer-Gerschel, Schätzung der Ausgaben der öffentlichen Hand durch den Konsum illegaler Drogen in Deutschland, *Gesundheitswesen* (Bundesverband der Ärzte des Öffentlichen Gesundheitsdienstes (Germany)) 72 (2010) 886–894.
- [7] Gesetz zur Neuordnung des Betäubungsmittelrechts: BtMG, in: *BGBl.*, 1981, pp. 681–704.
- [8] Neue-psychoaktive-Stoffe-Gesetz: NpSG, in: *BGBl.*, 2016, pp. 2615–2622.
- [9] F. Rull, A.C. Prieto, J.M. Casado, F. Sobron, H.G.M. Edwards, Estimation of crystallinity in polyethylene by Raman spectroscopy, *J. Raman Spectrosc.* 24 (1993) 545–550.
- [10] G. Di Florio, E. Brundermann, N.S. Yadavalli, S. Santer, M. Havenith, Polarized 3D Raman and nanoscale near-field optical microscopy of optically inscribed surface relief gratings: chromophore orientation in azo-doped polymer films, *Soft matter* 10 (2014) 1544–1554.
- [11] A. Braz, M. Lopez-Lopez, C. Garcia-Ruiz, Raman spectroscopy for forensic analysis of inks in questioned documents, *Forensic science international* 232 (2013) 206–212.
- [12] L. Heudt, D. Debois, T.A. Zimmerman, L. Kohler, F. Bano, F. Partouche, A.-S. Duwez, B. Gilbert, E. de Pauw, Raman spectroscopy and laser desorption mass spectrometry

- for minimal destructive forensic analysis of black and color inkjet printed documents, *Forensic science international* 219 (2012) 64–75.
- [13] P.C. Gutiérrez-Neira, F. Agulló-Rueda, A. Climent-Font, C. Garrido, Raman spectroscopy analysis of pigments on Diego Velázquez paintings, *Vibrational Spectroscopy* 69 (2013) 13–20.
- [14] R.L. McCreery, A.J. Horn, J. Spencer, E. Jefferson, Noninvasive identification of materials inside USP vials with Raman spectroscopy and a Raman spectral library, *Journal of pharmaceutical sciences* 87 (1998) 1–8.
- [15] V. D'Elia, G. Montalvo, C.G. Ruiz, Analysis of street cocaine samples in nasal fluid by Raman spectroscopy, *Talanta* 154 (2016) 367–373.
- [16] S.E.J. Bell, D.T. Burns, A.C. Dennis, J.S. Speers, Rapid analysis of ecstasy and related phenethylamines in seized tablets by Raman spectroscopy, *Analyst* 125 (2000) 541–544.
- [17] S.P. Stewart, S.E.J. Bell, N.C. Fletcher, S. Bouazzaoui, Y.C. Ho, S.J. Speers, K.L. Peters, Raman spectroscopy for forensic examination of beta-ketophenethylamine "legal highs": reference and seized samples of cathinone derivatives, *Analytica chimica acta* 711 (2012) 1–6.
- [18] C.A.F.d.O. Penido, M.T.T. Pacheco, I.K. Lednev, L. Silveira, Raman spectroscopy in forensic analysis: Identification of cocaine and other illegal drugs of abuse, *J. Raman Spectrosc.* 47 (2016) 28–38.
- [19] S. Harkai, M. Pütz, Comparison of rapid detecting optical techniques for the identification of New Psychoactive Substances in 'Legal High' preparations, *Toxicchem Krimtech* 39 (2015) 229–238.
- [20] G.S. Bumbrah, R.M. Sharma, Raman spectroscopy – Basic principle, instrumentation and selected applications for the characterization of drugs of abuse, *Egyptian Journal of Forensic Sciences* 6 (2016) 209–215.
- [21] C. Eliasson, N.A. Macleod, P. Matousek, Non-invasive detection of cocaine dissolved in beverages using displaced Raman spectroscopy, *Analytica chimica acta* 607 (2008) 50–53.
- [22] A. Guirguis, S. Girotto, B. Berti, J.L. Stair, Identification of new psychoactive substances (NPS) using handheld Raman spectroscopy employing both 785 and 1064nm laser sources, *Forensic science international* 273 (2017) 113–123.
-

- [23] C.A.F.O. Penido, M.T.T. Pacheco, R.A. Zangaro, L. Silveira, JR, Identification of different forms of cocaine and substances used in adulteration using near-infrared Raman spectroscopy and infrared absorption spectroscopy, *Journal Of Forensic Sciences* 60 (2015) 171–178.
- [24] E. Cloutis, P. Szymanski, D. Applin, D. Goltz, Identification and discrimination of polycyclic aromatic hydrocarbons using Raman spectroscopy, *Icarus* 274 (2016) 211–230.
- [25] S. Neuberger, C. Neuss, Determination of counterfeit medicines by Raman spectroscopy: Systematic study based on a large set of model tablets, *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis* 112 (2015) 70–78.
- [26] J. Hwang, N. Choi, A. Park, J.-Q. Park, J.H. Chung, S. Baek, S.G. Cho, S.-J. Baek, J. Choo, Fast and sensitive recognition of various explosive compounds using Raman spectroscopy and principal component analysis, *Journal of Molecular Structure* 1039 (2013) 130–136.
- [27] M. López-López, C. García-Ruiz, Infrared and Raman spectroscopy techniques applied to Infrared and Raman spectroscopy techniques applied to identification of explosives, *TrAC Trends in Analytical Chemistry* 54 (2014) 36–44.
- [28] S. Li, Y. Shan, X. Zhu, X. Zhang, G. Ling, Detection of honey adulteration by high fructose corn syrup and maltose syrup using Raman spectroscopy, *Journal of Food Composition and Analysis* 28 (2012) 69–74.
- [29] Á.L. Gallego, A.R. Guesalaga, E. Bordeu, Á.S. Gonzalez, Rapid Measurement of Phenolics Compounds in Red Wine Using Raman Spectroscopy, *IEEE Trans. Instrum. Meas.* 60 (2011) 507–512.
- [30] D. Krishnamurti, The Raman spectrum of diamond, *Proceedings of the Indian Academy of Sciences - Section A* 40 (1954) 211–216.
- [31] S. Praver, I. Rosenblum, J.O. Orwa, J. Adler, Identification of the point defects in diamond as measured by Raman spectroscopy: Comparison between experiment and computation, *Chemical Physics Letters* 390 (2004) 458–461.
- [32] J. Filik, Raman spectroscopy: a simple, non-destructive way to characterise diamond and diamond-like materials, *spectroscopy europe* 17 (2005) 10–17.
- [33] S. Botti, L. Cantarini, S. Almaviva, A. Puiu, A. Rufoloni, Assessment of SERS activity and enhancement factors for highly sensitive gold coated substrates probed with explosive molecules, *Chemical Physics Letters* 592 (2014) 277–281.
-

- [34] B. Sharma, R.R. Frontiera, A.-I. Henry, E. Ringe, R.P. van Duyne, SERS: Materials, applications, and the future, *Materials Today* 15 (2012) 16–25.
- [35] J.H. Giles, D.A. Gilmore, M.B. Denton, Quantitative analysis using Raman spectroscopy without spectral standardization, *J. Raman Spectrosc.* 30 (1999) 767–771.
- [36] N.K. Afseth, V.H. Segtnan, B.J. Marquardt, J.P. Wold, Raman and near-infrared spectroscopy for quantification of fat composition in a complex food model system, *Applied spectroscopy* 59 (2005) 1324–1332.
- [37] M. Haag, Charakterisierung von Dragees, Tabletten, Wafern sowie transdermalen therapeutischen Systemen mittels Nahinfrarot- und Ramanspektroskopie. Dissertation, Duisburg-Essen, 2009.
- [38] D. Pratiwi, J. Fawcett, K.C. Gordon, T. Rades, Quantitative analysis of polymorphic mixtures of ranitidine hydrochloride by Raman spectroscopy and principal components analysis, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 54 (2002) 337–341.
- [39] E. Katainen, M. Elomaa, U.-M. Laakkonen, E. Sippola, P. Niemela, J. Suhonen, K. Jarvinen, Quantification of the amphetamine content in seized street samples by Raman spectroscopy, *Journal Of Forensic Sciences* 52 (2007) 88–92.
- [40] A.G. Ryder, G.M. O'Connor, T.J. Glynn, Quantitative analysis of cocaine in solid mixtures using Raman spectroscopy and chemometric methods, *J. Raman Spectrosc.* 31 (2000) 221–227.
- [41] C.A.F.d.O. Penido, L. Silveira, M.T.T. Pacheco, Quantification of binary mixtures of cocaine and adulterants using dispersive Raman and FT-IR Spectroscopy and Principal Component Regression, *Instrumentation Science & Technology* 40 (2012) 441–456.
- [42] Bundestag, Betäubungsmittelgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 1. März 1994 (BGBl. I S. 358), das durch Artikel 6 Absatz 6 des Gesetzes vom 13. April 2017 (BGBl. I S. 872) geändert worden ist: BtMG, 2017.
- [43] BGH vom 01.02.1985, 2 StR 685/84, Das Tatbestandsmerkmal "nicht geringe Menge" in § 30 Abs. 1 Nr. 4 BtMG ist erfüllt, wenn der Täter mindestens 5 g Kokainhydrochlorid einführt., 1985.
- [44] BGH vom 11.04.1985, 1 StR 507/84, Bei Amphetamin-Zubereitungen beginnt die "nicht geringe Menge" im Sinne von § 29 Abs. 3 Satz 2 Nr. 4 sowie im Sinne von § 30 Abs. 1 Nr. 4 BtMG bei einem Wirkstoffgehalt von 10 g Amphetamin-Base., 1985.

- [45] W.-R. Bork, S. Brunet Perez, N. El-Khadra-Kluth, R. Fritsch, G. Hindorf, A. Jacobsen, B. Klein, E. Naujoks, U. Standke, K. Stein, F. Westphal, U. Zerell, Richtlinie zur Qualitätssicherung bei forensisch-chemischen Untersuchungen von Betäubungs- und Arzneimitteln, *Toxichem Krimtech* 79 (2012) 150–191.
- [46] K.A. Kovar, Chemistry and pharmacology of hallucinogens, entactogens and stimulants, *Pharmacopsychiatry* 31 Suppl 2 (1998) 69–72.
- [47] K.A. Kovar, C. Rösch, A. Rupp, L. Hermle, Synthetische Suchtstoffe der 2. Generation (sog. Designer Drugs) 1. Mitt.: Amphetamine und andere Arylalkanamine, *Pharmazie in unserer Zeit* 19 (1990) 99–107.
- [48] F. Schifano, L. Orsolini, G. Duccio Papanti, J.M. Corkery, Novel psychoactive substances of interest for psychiatry, *World psychiatry : official journal of the World Psychiatric Association (WPA)* 14 (2015) 15–26.
- [49] B. Moosmann, L.A. King, V. Auwärter, Designer benzodiazepines: A new challenge, *World psychiatry : official journal of the World Psychiatric Association (WPA)* 14 (2015) 248.
- [50] G. Hoiseth, S.S. Tuv, R. Karinen, Blood concentrations of new designer benzodiazepines in forensic cases, *Forensic science international* 268 (2016) 35–38.
- [51] A.G. Ryder, G.M. O'Connor, T.J. Glynn, Identifications and quantitative measurements of narcotics in solid mixtures using near-IR Raman spectroscopy and multivariate analysis, *Journal Of Forensic Sciences* 44 (1999) 1013–1019.
- [52] L.D. Paul, F. Mußhoff, B. Aebi, V. Auwärter, T. Krämer, F.T. Peters, G. Skopp, R. Aderjan, M. Herbold, G. Schmitt, D. Thieme, S. Tönnies, Richtlinie zur Qualitätssicherung bei forensisch-toxikologischen Untersuchungen, *Toxichem Krimtech* 76 (2009) 142–176.
- [53] C.V. Raman, K.S. Krishnan, A New Type of Secondary Radiation, *Nature* 121 (1928) 501–502.
- [54] V. Trouillet, St. Heißler, U. Geckle, E. Willin, W. Faubel, FT Raman und FTIR Untersuchungen zur Qualitätskontrolle und Alterung von Papier, Institut für Instrumentelle Analytik, Forschungszentrum Karlsruhe GmbH, Karlsruhe, 2000.
- [55] P. Vandenabeele, *Practical Raman spectroscopy: An introduction*, Wiley, Chichester, West Sussex, United Kingdom, 2013.
- [56] W. Kessler, *Multivariate Datenanalyse: Für die Pharma, Bio und Prozessanalytik*, Wiley-VCH, Weinheim, 2007.
-

- [57] M. Otto, Chemometrie: Statistik und Computereinsatz in der Analytik, VCH, Weinheim, 1997.
- [58] G.N. Jham, S.A. Fernandes, C.F. Garcia, A.A. da Silva, Comparison of GC and HPLC for the quantification of organic acids in coffee, *Phytochemical analysis : PCA* 13 (2002) 99–104.
- [59] F.T. Peters, S. Schaefer, R.F. Staack, T. Kraemer, H.H. Maurer, Screening for and validated quantification of amphetamines and of amphetamine- and piperazine-derived designer drugs in human blood plasma by gas chromatography/mass spectrometry, *Journal of mass spectrometry : JMS* 38 (2003) 659–676.
- [60] United Nations: United Nations Office on Drugs and Crime, Recommended methods for the Identification and Analysis of Cocaine in Seized Materials. Manual for use by National Drug Analysis Laboratories, Wien, 2012.
- [61] B. Mitrevski, Z. Zdravkovski, Rapid and simple method for direct determination of several amphetamines in seized tablets by GC-FID, *Forensic science international* 152 (2005) 199–203.
- [62] P. Fernandez, M. Aldonza, A. Bouzas, M. Lema, A.M. Bermejo, M.J. Tabernero, GC-FID determination of cocaine and its metabolites in human bile and vitreous humor, *Journal of applied toxicology : JAT* 26 (2006) 253–257.
- [63] F.T. Peters, M. Hartung, M. Herbold, G. Schmitt, T. Daldrup, F. Mußhoff, Anforderungen an die Validierung von Analysenmethoden: Anhang B: zur Richtlinie der GTFCh zur Qualitätssicherung bei forensisch-toxikologischen Untersuchungen, *Toxichem Krimtech* 76 (2009) 185–208.
- [64] M.D. Hargreaves, K. Page, T. Munshi, R. Tomsett, G. Lynch, H.G.M. Edwards, Analysis of seized drugs using portable Raman spectroscopy in an airport environment-a proof of principle study, *J. Raman Spectrosc.* 39 (2008) 873–880.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Fabian Stahlkopf
Geburtsdatum	25.08.1985
Geburtsort	Greifswald
Staatsangehörigkeit	Deutsch

Schulbildung

1992 – 1996	Fritz-Reuter Grundschule, Greifswald
1996 – 2005	Friedrich-Ludwig-Jahn Gymnasium, Greifswald
Juni 2005	Erwerb der allgemeinen Hochschulreife

Hochschulstudium

Okt. 2005 – Nov. 2011	Studium der Pharmazie an der Christian-Albrechts- Universität zu Kiel, Deutschland
Jan. 2012 – Jun. 2012	1. Hälfte des Praktischen Jahres in der Apotheke im Familamarkt, Kiel/Mettenhof, Deutschland
Jul. 2012 – Dez. 2012	2. Hälfte des Praktischen Jahres an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Deutschland
Feb. 2013	Abschluss des Pharmazie-Studiums mit dem Erwerb der Approbation zum Apotheker, Kiel, Deutschland
Jan. 2014	Abschluss des Diplom-Studiengangs Pharmazie an der Martin-Luther-Universität zu Halle-Wittenberg, Deutschland

Beruflicher Werdegang

Okt. 2009 – Febr. 2010	Praktikum Riemser Arzneimittel AG, Qualitätssicherung
Seit März 2013	Apotheker in der Apotheke im Familamarkt, Kiel/Mettenhof, Deutschland
Seit Febr. 2013	Wissenschaftlicher Angestellter am Institut für Rechtsmedizin des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel

Erklärung nach § 8 der Promotionsordnung

Hiermit erkläre ich gemäß § 8 der Promotionsordnung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, dass ich die vorliegende Arbeit, abgesehen von der Beratung durch meinen Betreuer, selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe. Weiterhin habe ich keine anderen als die angegebenen Quellen oder Hilfsmittel benutzt und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht. Die vorliegende Arbeit ist unter Einhaltung der Regeln guter wissenschaftlicher Praxis entstanden und wurde bei keiner anderen Universität zur Begutachtung eingereicht.

Fabian Stahlkopf

Danksagung

Zum Abschluss möchte ich mich bei denjenigen Personen bedanken, die zum erfolgreichen Abschluss der vorliegenden Arbeit beigetragen haben.

Zuerst danke ich ganz herzlich meiner Doktormutter Regina Scherließ für die Betreuung der Arbeit, die uneingeschränkte und stets rasche Unterstützung sowie für wichtige Hinweise und Verbesserungsvorschläge – trotz der räumlichen Trennung zur Rechtsmedizin. Dank gilt ebenfalls meinem Co-Referenten Christian Peifer. Weiter möchte ich Hartwig Steckel danken, der das Projekt in der Anfangszeit im Jahre 2013 begleitete.

Folker Westphal, der mir neben der Zurverfügungstellung eines Arbeitsplatzes im Landeskriminalamt und allen für die Arbeit relevanten Stoffen und Ausrüstungsgegenständen auch jederzeit durch zahlreiche erhellende Gespräche und Geduld erst die erfolgreiche Durchführung ermöglichte, danke ich im Besonderen. Ein herzliches Dankeschön für die Unterstützung und die persönlichen Unterhaltungen im Landeskriminalamt geht an Agamemnon Andresen, Thomas Junge und Jane Linde.

Gertrud Rochholz, die das Projekt in einem zu der Zeit nicht immer einfachen Umfeld angeschoben hat, möchte ich dafür und für die uneingeschränkte Hilfestellung und Aufmunterung – je nachdem, was gerade nötig war – herzlich danken.

Vielen Dank auch an Daniel Barchewitz und die Firma *B & W Tek* für die Auswahl unseres Institutes, für die Gerätenutzung, den technischen Support und für die über das Fachliche hinausgehenden Gespräche.

Judith Heidland, Ronny Schulz und Angila Vetter danke ich herzlich für ihre Korrekturen der Arbeit und ihre konstruktiven Anmerkungen.

Zahlreiche Kollegen sind in der vergangenen Zeit für mich zu Freunden geworden. Herzlicher Dank geht an meinen „externen“ Arbeitskreis, in dem ich mich seit dem ersten Tag auf der „Klassenfahrt“ wohlfühlt habe: Simon Bock, Judith Heidland, Marie Hellfritzsch und Steffen Wöll. Rüdiger Smal danke ich herzlich für den ausgefallenen Doktorhut. Meinen Kollegen aus der Rechtsmedizin möchte ich für ihre Unterstützung während dieser Zeit danken: Magdalena Eckner, Lars Radünz und Alexandra Wieneke. Ich freue mich, dass ich euch alle kennenlernen durfte.

Zum Schluss danke ich meiner Freundin und meinen Eltern, denen ich diese Arbeit widme.