

1. EINLEITUNG UND ZIEL DER ARBEIT

Die Festphasenmikroextraktion (engl.: solid-phase microextraction, SPME) ist eine neue Technik für die Probenaufarbeitung in der gaschromatographischen Analytik, die 1989 von PAWLISZYN entwickelt wurde [1]. Eine Quarzfaser, die mit einem extraktionsaktiven Polymer beschichtet ist, wird für die Extraktion genutzt. Der hervorragende Vorteil dieses Prinzips gegenüber der vorhergehenden Festphasenextraktion (SPE) mit gepackten Säulen ist die integrierte Verwendung von einem Gerät für alle benötigten Schritte der Probenaufarbeitung, d.h. Extraktion, Konzentration, Transfer zum Gaschromatographen und Injektion in den Gaschromatographen. Durch die Kombination der bekannten Extraktionsmittel aus der klassischen SPE mit einer besonderen geometrischen Anordnung in Form einer Faser lassen sich zeit- und materialaufwendige Arbeitsschritte einsparen. Deshalb ist die Bezeichnung Festphasenmikroextraktion für die Beschreibung der Methode etwas irreführend, und könnte in der Tat zu einer Fehlinterpretation führen. Die Vorteile sollten höher beurteilt werden als bei anderen Extraktionsmethoden mit einer sehr geringen Menge („Mikro“) des extrahierenden Agens, z.B. SPE mit Disc-Technologie. Diese erheblichen Vorteile wurden bisher vorwiegend im Bereich der Umwelt- [2-27] und Lebensmittelanalytik [28-40] exploriert. Demzufolge sollten die Vorteile der SPME (lösungsmittelfrei, leichte Handhabung, geringer Gerätebedarf, schnelle Methode, leichte Automatisierung, gute Linearität) in der Probenaufarbeitung auch in der Arzneistoffanalytik aus Humanplasma genutzt werden. Es gibt bisher nur wenige Publikationen, die die SPME für die Bestimmung von Arzneistoffen in Körperflüssigkeiten, wie Urin, Serum oder Plasma zum Anliegen hatten [41-65]. Ein erster Versuch zur Bestimmung von psychotropen Arzneistoffen im Humanserum oder –plasma wurde vor kurzem beschrieben [64]. Basierend auf den Ergebnissen dieser Publikationen könnte die SPME eine geeignete Methode für die Arzneistoffanalytik im Therapeutischen Drug-Monitoring (TDM) und in der klinischen Toxikologie werden.

Das Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung der Grundlagen der SPME zur Analytik von Arzneimitteln in Blutplasma. Als problematisch sind die Eiweißbindung der Analyten sowie eine erhöhte Viskosität der Matrix im Vergleich zu den bisher häufig untersuchten Umweltproben anzusehen. Der Einfluss der Matrix sollte bei einer Methodvalidierung im Detail untersucht werden. Es wurde zuvor bei Untersuchungen von trizyklischen Antidepressiva gezeigt, dass Änderungen von Matrixkomponenten (Plasmaproteine) die Methode nicht beeinträchtigen müssen [64]. Auch Änderungen des Albumingehaltes sollten für den Fall von z.B. Proben mit gleichzeitigen Lebererkrankungen untersucht werden. Im Gegensatz dazu kann aber auch, trotz der zu erwartenden Schwierigkeit aufgrund der besonderen Matrix in klinischen Proben, das Plasma, auf der anderen Seite, gegenüber Proben z.B. aus einigen Bereichen der Umweltanalytik als Matrix mit relativ konstanter chemischer Zusammensetzung angesehen werden. Damit könnten sich auch Vorteile für die Anwendung der SPME in klinischen Proben ergeben. Auf bisherigen Ergebnissen aufbauend sollten validierte Routinemethoden für das TDM und die klinische Toxikologie erarbeitet werden. Da die SPME hauptsächlich zusammen mit der Gaschromatographie (GC) genutzt wird, sollten SPME-GC-Methoden mit einem Stickstoff-Phosphor-selektiven Detektor (NPD) für die Bestimmung von Antidepressiva, Neuroleptika und anderer Arzneistoffe in Humanplasma entwickelt und untersucht werden. Dabei konnte von einer Pilotarbeit von ULRICH und MARTENS zur klinischen Toxikologie von trizyklischen Antidepressiva ausgegangen werden [64].