

Rechtsmedizin

Organ der Deutschen Gesellschaft für Rechtsmedizin

Elektronischer Sonderdruck für V. Auwärter

Ein Service von Springer Medizin

Rechtsmedizin 2012 · 22:259–271 · DOI 10.1007/s00194-012-0810-4

© Springer-Verlag 2012

zur nichtkommerziellen Nutzung auf der
privaten Homepage und Institutssite des Autors

V. Auwärter · S. Kneisel · M. Hutter · A. Thierauf

Synthetische Cannabinoide

Forensische Relevanz und Interpretation analytischer Befunde

Redaktion
B. Madea, Bonn



Punkte sammeln auf...

springermedizin.de/ eAkademie

Teilnahmemöglichkeiten

- Diese Fortbildungseinheit steht Ihnen als e.CME und e.Tutorial in der Springer Medizin e.Akademie zur Verfügung.
- e.CME: kostenfreie Teilnahme im Rahmen des jeweiligen Zeitschriftenabonnements
 - e.Tutorial: Teilnahme im Rahmen des e.Med-Abonnements

Zertifizierung

Diese Fortbildungseinheit ist mit 3 CME-Punkten zertifiziert von der Landesärztekammer Hessen und der Nordrheinischen Akademie für Ärztliche Fort- und Weiterbildung und damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig.

Hinweis für Leser aus Österreich

Gemäß dem Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) der Österreichischen Ärztekammer werden die in der eAkademie erworbenen CME-Punkte hierfür 1:1 als fachspezifische Fortbildung anerkannt.

Kontakt und weitere Informationen

Springer-Verlag GmbH
Springer Medizin Kundenservice
Tel. 0800 77 80 777
E-Mail:
kundenservice@springermedizin.de

CME Zertifizierte Fortbildung

V. Auwärter · S. Kneisel · M. Hutter · A. Thierauf
Institut für Rechtsmedizin, Universitätsklinikum Freiburg

Synthetische Cannabinoide

Forensische Relevanz und Interpretation analytischer Befunde

Zusammenfassung

In den vergangenen Jahren erreichte weltweit eine wahre Flut von neuen, auch als „legal highs“ bezeichneten Drogenprodukten den Markt. Während in einigen Teilen der Welt eher die amphetaminartigen Stimulanzien dominieren, stellen in Deutschland bisher die synthetischen Cannabinoide das größere Problem dar. Die hohe Dynamik, die durch rasche Aufnahme neuer Substanzen in die Anlagen des Betäubungsmittelgesetzes und den Ersatz auf Herstellerseite durch chemisch-strukturell leicht veränderte, neue Substanzen zustande kommt, stellt sowohl die Kriminaltechnik als auch die Toxikologie vor immense Herausforderungen.

Schlüsselwörter

JWH · „Spice“ · Typ-1-Cannabinoidrezeptor · Typ-2-Cannabinoidrezeptor · Räucher-mischungen

Cannabinoidrezeptoragonisten und -antagonisten können zur Behandlung unterschiedlichster Erkrankungen eingesetzt werden

Selektive Typ-2-Cannabinoidrezeptor-Agonisten zeigen kaum Nebenwirkungen

Lernziele

Nach Lektüre dieses Beitrags

- können Sie die Funktion und Bedeutung des Endocannabinoidsystems beschreiben.
- kennen Sie die wichtigsten synthetischen Cannabinoide, die bereits als Wirkstoffe in Räucher-mischungen identifiziert wurden, und die zugehörigen CB1-Rezeptor-Affinitätswerte.
- können Sie erklären, warum sich in klinischen Notfällen nach dem Konsum von Räucher-mischungen häufig für Cannabis eher untypische Symptome zeigen.
- wissen Sie, welche Besonderheiten bei der Befundinterpretation zu beachten sind.

Einleitung

Im Jahr 1965 beschrieben Mechoulam u. Gaoni [1] die Totalsynthese von Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (THC), und bald darauf wurden die ersten **Cannabinoidanaloga** synthetisiert, die sich chemisch-strukturell zunächst stark am THC orientierten. Mit der Entdeckung des Endocannabinoidsystems sowie der Cannabinoidrezeptoren Typ 1 (CB₁) und Typ 2 (CB₂) in den frühen 1990er Jahren [2, 3] stieg die Forschungsaktivität auf diesem Gebiet sprunghaft an, da nun völlig neue Strukturtypen wie z. B. die Aminoalkylindole als potente Bindungspartner erkannt werden konnten. Seitdem ist das wissenschaftliche Interesse an diesen Verbindungen kontinuierlich gestiegen und führte zu der Synthese Hunderter Substanzen mit hoher oder mittlerer Bindungsaffinität zu den Cannabinoidrezeptoren.

Cannabinoidrezeptoragonisten und -antagonisten können potenziell zur Behandlung unterschiedlichster Erkrankungen und Leiden eingesetzt werden. Als Anwendungen für CB₁-Agonisten werden z. B. die folgenden Krankheiten und Wirkungen diskutiert (Übersichten hierzu: [4, 5, 6]):

- multiple Sklerose (Muskelrelaxation),
- Schmerzzustände (Analgesie),
- Krebs (antiemetische und appetitsteigernde Wirkung bei Chemotherapie) und
- Glaukom (Senkung des Augeninnendrucks).

Typ-1-Cannabinoidrezeptor-Antagonisten wurden erfolgreich gegen die krankhafte Fettleibigkeit eingesetzt, können aber unerwünschte psychische Nebenwirkungen haben. So wurde beispielsweise Rimonabant (Acomplia®), ein Diarylpyrazol, aufgrund des schlechten Nutzen-Risiko-Verhältnisses kurz nach der Markteinführung wieder vom Markt genommen. (Als Nebenwirkungen waren Depressionen und eine erhöhte Suizidrate festgestellt worden [7].)

Selektive CB₂-Agonisten stehen seit einigen Jahren verstärkt im Fokus der Cannabinoidforschung, da sie therapeutischen Nutzen haben können (z. B. Analgesie), aber kaum zentrale, über CB₁-Rezeptoren vermittelte Nebenwirkungen zeigen [6].

Synthetic cannabinoids · Forensic relevance and interpretation of analytical findings

Abstract

In recent years a flood of new psychoactive substances offered as “legal highs” appeared on the drugs market worldwide. In some parts of the world amphetamine-type stimulants are predominant but in Germany synthetic cannabinoids represent the bigger problem. The high dynamics which are maintained by the “cat and mouse game” of scheduling substances and the producers circumventing the regulations by adding new, chemically modified substances, poses a great challenge for both forensic science and toxicology.

Keywords

JWH · Spice · Receptor, cannabinoid, CB1 · Receptor, cannabinoid, CB2 · Herbal mixtures

In der forensischen Toxikologie spielten synthetische Cannabinoide bis 2008 keine nennenswerte Rolle. Bis dahin hatten nur wenige experimentelle Drogenkonsumenten Zugang zu diesen Substanzen, und ein Missbrauch als Rauschmittel fand nicht in größerem Umfang statt. Dies änderte sich grundlegend, als die ersten Produkte populär wurden, die aus mit synthetischen Cannabinoiden versetzten Kräutermischungen bestanden und als natürlicher Cannabisersatz verkauft wurden [8]. Die ersten derartigen Produkte wurden unter der Bezeichnung „**spice**“ angeboten, und dieser Name hat sich als Überbegriff für die inzwischen unüberschaubare Vielfalt an Produkten und Marken gehalten. Auf den Verpackungen werden keine Angaben zu den wirksamen Inhaltsstoffen gemacht und sowohl Art als auch Menge der zugesetzten Wirkstoffe können großen Schwankungen unterliegen. Inzwischen wird die Abgabe solcher Produkte – sofern keine Betäubungsmittel enthalten sind – zwar als **Verstoß gegen das Arzneimittelgesetz (AMG)** geahndet, der Vertrieb über das Internet ist aber nur sehr schwer kontrollierbar und sorgt weiterhin für eine breite Verfügbarkeit.

Konsummotivation und Prävalenz

Aus einer 2011 vom Centre of Drug Research der Goethe-Universität, Frankfurt, durchgeführten Onlinebefragung geht hervor, dass neben Neugierde und dem Wunsch, sich zu berauschen – Motive, die auch bei illegalen Drogen häufig genannt werden – v. a. die **legale Erhältlichkeit** ein wichtiges Konsummotiv darstellt [9]. Dies gilt insbesondere für regelmäßige Konsumenten von Räuchermischungen. Daneben spielen auch die fehlenden Nachweismöglichkeiten in Schnelltests (z. B. bei Verkehrskontrollen) eine wichtige Rolle. Bei den meisten regelmäßigen Usern von synthetischen Cannabinoiden handelte es sich eher um erfahrene Drogenkonsumenten, die neben Cannabis auch schon andere, „harte“ Drogen konsumiert haben.

Während Pabst et al. [10] im „Epidemiologischen Suchtsurvey“ aus 2009 die Prävalenz von Spice innerhalb der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland mit 0,8% für die 18- bis 64-Jährigen angaben (2,5% bei den jungen Erwachsenen), kam eine unter 15- bis 18-jährigen Jugendlichen im Raum Frankfurt durchgeführte Schülerbefragung 2010 auf eine Prävalenz von 9% (Vorjahreswert 6%, [11]).

Aufgrund der Tatsache, dass das **Unterlaufen von Drogenscreenings** weiterhin als Motivation erhalten bleiben wird (verlässliche Schnelltests werden in absehbarer Zeit nicht verfügbar sein und nur wenige spezialisierte Labors sind in der Lage, das komplette am Markt erhältliche Substanzspektrum abzudecken), ist zumindest in der näheren Zukunft auch nicht mit einem starken Rückgang dieses Trends zu rechnen.

Wirkung und Toxizität

Das sog. Endocannabinoidsystem besteht aus Rezeptorstrukturen und zugehörigen endogenen Substanzen, den sog. Endocannabinoiden, die an diese Rezeptorstrukturen binden, sowie nachgeschalteten Signaltransduktionsmechanismen. Bisher wurden die Rezeptorsubtypen CB₁ und CB₂ in menschlichem Gewebe identifiziert [2, 3]:

- Die CB₁-Rezeptoren werden in hoher Dichte in Gehirn und Rückenmark gefunden.
- Die CB₂-Rezeptoren kommen v. a. in der Milz und an Zellen des Immunsystems vor.

Bei beiden handelt es sich um **G-Protein-gekoppelte Rezeptoren**, die bei agonistischer Stimulation die Aktivität der Adenylatzyklase inhibieren und somit zu verminderten zellulären Konzentrationen des zyklischen Adenosinmonophosphats (cAMP, [12, 13]) führen. Außerdem wurden Interaktionen mit Kalziumkanälen nachgewiesen [14, 15]. Bekannte endogene Liganden, die an CB₁- bzw. CB₂-Rezeptoren binden und sie aktivieren, sind z. B. die Eikosanoide Anandamid, Arachidonyl-äthanolamid und 2-Arachidonylglycerol [16, 17, 18]. Diese von der Arachidonsäure abgeleiteten Lipide sind an vielfältigen Steuer- und Regelmechanismen im Gehirnstoffwechsel, aber auch in peripheren Geweben beteiligt [5].

Das Endocannabinoidsystem kann mit verschiedenen Signaltransduktionspfaden und Rezeptorfamilien interagieren und eine große Breite von physiologischen Prozessen beeinflussen. Es ist an zahlreichen Vorgängen der Homöostase beteiligt, u. a. an der Regelung des Blutdrucks, des Schlaf-Wach-Rhythmus und an dem sog. Belohnungssystem [19]. Potenzielle therapeutische Ansätze umfassen Analgesie, Krampflösung, Immunsuppression, Regulation des Augeninnendrucks, die Appetitregulation, das Erinnerungsvermögen und die Gehirnentwicklung [4, 5, 20, 21, 22].

Art und Menge der zugesetzten Wirkstoffe können großen Schwankungen unterliegen

Synthetische Cannabinoide werden meistens von erfahrenen Usern konsumiert

Eikosanoide sind bekannte endo-gene Liganden

Die CB₁-Rezeptoren sind hauptsächlich präsynaptisch lokalisiert

Viele synthetische Cannabinoide zeigen eine deutlich höhere Affinität zum CB₁-Rezeptor als Δ⁹-Tetrahydrocannabinol

Nach dem Konsum synthetischer Cannabinoide kann es zu lebensbedrohlichen Zuständen kommen

Synthetische Cannabinoide umfassen Verbindungen mit völlig unterschiedlichen chemischen Strukturen

Die für die psychotropen Effekte von Cannabinoiden verantwortlichen CB₁-Rezeptoren sind hauptsächlich präsynaptisch lokalisiert. Die bei ihrer Aktivierung ausgelösten Haupteffekte umfassen die Verminderung der Ausschüttung mehrerer Neurotransmitter (u. a. Dopamin, Noradrenalin, Glutamat und Serotonin, [23, 24, 25, 26, 2]). Die **CB₂-Rezeptoren** sind dagegen für immunmodulatorische und zumindest teilweise auch für die analgetischen Eigenschaften von Cannabinoiden verantwortlich [28]. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass z. B. Palmitoylethanolamid cannabisartige Wirkungen vermittelt, ohne an CB₁- oder CB₂-Rezeptoren zu binden [29]. Dies wurde als Hinweis auf die Existenz weiterer Cannabinoidrezeptoren gewertet. Allerdings konnten diese bisher noch nicht identifiziert werden [30]. Typische Wirkungen bzw. Nebenwirkungen von CB₁-Agonisten sind [5]:

- Sedierung,
- kognitive Dysfunktion,
- Tachykardie,
- posturale Hypotension,
- trockener Mund,
- Ataxie,
- Immunsuppression und
- psychotrope Effekte.

Die meisten der bisher in Räuchermischungen gefundenen synthetischen Cannabinoide zeigen eine deutlich höhere Affinität zum CB₁-Rezeptor als THC (■ Tab. 1). Mit der daraus resultierenden **Überstimulation** der Rezeptoren hängt vermutlich zusammen, dass in klinischen Notfällen nach Konsum von Räuchermischungen neben Symptomen, die typischerweise auch bei Cannabisintoxikationen vorkommen (Tachykardie, Sedierung, kognitive Defizite, psychotisches Erleben, Angstzustände, Panikattacken, gerötete Augen), häufig weitere Symptome, die als eher untypisch für Cannabis betrachtet werden müssen (Agitiertheit, Krampfanfälle, Übelkeit, heftiges Erbrechen, [31, 32, 33, 34]), beobachtet wurden.

Inzwischen mehren sich die Hinweise, dass es nach dem Konsum synthetischer Cannabinoide zu lebensbedrohlichen Zuständen kommen kann [31, 46]. Aus der eigenen Fallarbeit liegen inzwischen 4 Kasuistiken vor, bei denen ein klarer Zusammenhang zwischen dem Konsum von Räuchermischungen und dem **Tod** des Konsumenten hergestellt werden konnte. Während es sich bei 2 Fällen um einen Unfall bzw. Suizid handelt (Sturz aus großer Höhe nach Panikattacke bzw. Selbstverletzung bei akuter Drogenpsychose), konnten bei 2 weiteren Fällen weder morphologische Befunde erhoben werden, die den Todeseintritt erklären konnten, noch ergaben die toxikologischen Untersuchungen Hinweise auf das Vorliegen einer Intoxikation durch andere Drogen oder Medikamentenwirkstoffe/Gifte. In Anbetracht der sehr hohen festgestellten Wirkstoffkonzentrationen kommt daher in Betracht, dass der Tod durch Atemdepression ([47]) oder im Rahmen eines Krampfesgeschehens ([34]) eingetreten ist.

Zur chronischen Toxizität synthetischer Cannabinoide sind bisher in der Literatur keine Daten verfügbar. Aus Untersuchungen, die im Rahmen des in Freiburg koordinierten EU-Projekts „Spice and synthetic cannabinoids“ an der Medizinischen Universität Wien durchgeführt wurden, geht allerdings hervor, dass einige synthetische Cannabinoide ein **genotoxisches Potenzial** aufweisen. So konnten in Comet-Assays (Einzelzellgelelektrophorese, SCGE) v. a. bei „Human-hepatocellular-carcinoma“ (HepG2)-Zellen konzentrationsabhängige DNA-Schädigungen festgestellt werden, die wahrscheinlich über Epoxidintermediate vermittelt werden.

Chemie und Pharmakologie

Unter dem Begriff synthetische Cannabinoide werden Substanzen, die an einen der beiden bekannten Cannabinoidrezeptoren (CB₁ oder CB₂) binden, sowie chemisch-strukturell von diesen abgeleitete Analoga zusammengefasst. Synthetische Cannabinoide umfassen daher Verbindungen mit völlig unterschiedlichen chemischen Strukturen. Die folgende Klassifizierung kann vorgenommen werden ([48, 49, 50]):

- *Klassische Cannabinoide*: THC und weitere pflanzliche Cannabinoide sowie chemisch-strukturell verwandte Substanzen wie z. B. HU-210, AM-906, AM-411, O-1184,
- *nichtklassische Cannabinoide*: Zyklohexylphenole oder 3-Arylzyklohexanole wie CP-47,497-C8, CP-55,940 oder CP-55,244,

Tab. 1 Synthetische Cannabinoide, die in Deutschland bereits in Räuchermischungen identifiziert wurden, mit den entsprechenden CB₁-Rezeptoraffinitäten. (Nach [35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45])

Substanzbezeichnung	Summenformel	CB ₁ -Rezeptoraffinität K _i (nM)
Δ ⁹ -Tetrahydrocannabinol (THC)	C ₂₁ H ₃₀ O ₂	40,7±1,7
1-(5-Chlorpentyl)-3-(2-iodbenzoyl)indol	C ₂₀ H ₁₉ INOCl	n.b.
4-(2-Methoxybenzoyl)-1-butylindol	C ₂₀ H ₂₁ NO ₂	n.b.
AB-001 [3-(1-Adamantoyl)-1-pentylindol, JWH-018-Adamantyl-Derivat]	C ₂₄ H ₃₁ NO	n.b.
AM-1220	C ₂₆ H ₂₆ NO ₂	0,75
AM-1220-Azepan-Derivat [1-(N-Methylazepan-3-yl)-3-(1-naphthoyl)indol]	C ₂₆ H ₂₆ NO ₂	n.b.
AM-1248	C ₂₆ H ₃₄ N ₂ O	11,9
AM-2201	C ₂₄ H ₂₂ FNO	1,0
AM-2232	C ₂₄ H ₂₀ N ₂ O	0,28
AM-2233	C ₂₂ H ₂₃ IN ₂ O	2,8
AM-694	C ₂₀ H ₁₉ FINO	0,08
CP-47,497-C8	C ₂₂ H ₃₆ O	4,7
CRA-13	C ₂₆ H ₂₄ O ₂	6,1±1,1
HU-210	C ₂₅ H ₃₈ O ₃	0,73±0,11
JWH-007	C ₂₅ H ₂₅ NO	9,5±4,5
JWH-015	C ₂₃ H ₂₁ NO	336±36
JWH-018	C ₂₄ H ₂₃ NO	9±5
JWH-019	C ₂₅ H ₂₅ NO	9,8±2
JWH-073	C ₂₃ H ₂₁ NO	8,9±1,8
JWH-073 Methylhomologes [1-Butyl-3-(1-(4-methylnaphthoyl)indol]	C ₂₄ H ₂₃ NO	n.b.
JWH-081	C ₂₅ H ₂₅ NO ₂	1,2±0,03
JWH-122	C ₂₅ H ₂₅ NO	0,69±0,05
JWH-122-5-Fluorpentyl-Derivat [MAM-2201, 1-(5-Fluorpentyl)-3-(4-methylnaphtho-1-yl)indol]	C ₂₅ H ₂₄ NOF	n.b.
JWH-200 (WIN 55,225)	C ₂₅ H ₂₄ N ₂ O ₂	42±5
JWH-203	C ₂₁ H ₂₂ ClNO	8,0±0,9
JWH-210	C ₂₆ H ₂₇ NO	0,46±0,03
JWH-250	C ₂₂ H ₂₅ NO ₂	11±2
JWH-250 1-(2-Methylen-N-methyl-piperidyl)-Derivat [3-[(2-Methoxyphenyl)acetyl]-1-[(1-methylpiperidin-2-yl)methyl]indol]	C ₂₄ H ₂₈ N ₂ O ₂	n.b.
JWH-251	C ₂₂ H ₂₅ NO ₂	29±3
JWH-307	C ₂₆ H ₂₄ FNO	7,7±1,8
JWH-387	C ₂₄ H ₂₂ BrNO	1,2±0,1
JWH-398	C ₂₄ H ₂₂ ClNO	2,3±0,1
N-(1-Adamantyl)-1-pentyl-1H-indazole-3-carboxamide (APINACA)	C ₂₂ H ₃₀ N ₃ O	n.b.
N-(1-Adamantyl)-1-pentyl-1H-indole-3-carboxamide (APICA)	C ₂₃ H ₃₀ N ₂ O	n.b.
RCS-4	C ₂₁ H ₂₃ NO ₂	n.b.
RCS-4 Ortho-Isomer [3-(2-Methoxybenzoyl)-1-pentylindol]	C ₂₁ H ₂₃ HNO ₂	n.b.
RCS-8	C ₂₅ H ₂₉ NO ₂	n.b.
UR-144	C ₂₁ H ₂₉ NO	150
WIN 48,098 (Pravadoline)	C ₂₃ H ₂₆ N ₂ O ₃	3155±54

n.b. K_i bisher nicht bestimmt/unbekannt.

- *Aminoalkylindole* (AAI), die in folgende Untergruppen eingeteilt werden können:
 - *Naphthoylindole*: z. B. JWH-018, JWH-073, JWH-398, JWH-015, JWH-122, JWH 210, JWH-081, JWH-200, WIN-55,212,
 - *Phenylacetylindole*: z. B. JWH-250, JWH-251,
 - *Benzoylindole*: z. B. WIN-48,098, AM-694, RSC-4,
- *Eikanoide*: Anandamid und weitere Endocannabinoide sowie synthetische Analoga dieser Verbindungen wie z. B. Methanandamid,
- *Andere*: z. B. Diarylpyrazole (wie der selektive CB₁-Antagonist Rimonabant), Naphthoylpyrrole (wie JWH-307), Naphthylmethylindene oder Derivate von Naphthalin-1-yl-(4-pentyloxynaphthalin-1-yl)methanon (CRA-13).

In den **Abb. 1a–c** sind die Grundstrukturen dieser Substanzklassen mit einigen Beispielen als Übersicht dargestellt.

Zur Charakterisierung der synthetischen Cannabinoide werden in der pharmakologischen Literatur in der Regel die Rezeptoraffinitäten für CB₁ und CB₂ angegeben, die experimentell bestimmt werden, indem die Konzentration ermittelt wird, bei der eine Vergleichssubstanz mit bekannter Rezeptoraffinität vom Rezeptor verdrängt wird. Die entsprechenden Konzentrationsangaben sind ein Maß für die Stärke der Bindung an den Rezeptor. (Je kleiner der Wert, desto stärker die Rezeptoraffinität.) In **Tab. 1** sind die wichtigsten synthetischen Cannabinoide, die bereits als Wirkstoffe in Räuchermischungen identifiziert wurden, mit den zugehörigen, experimentell bestimmten Affinitäten zum CB₁-Rezeptor aufgeführt. Es ist leicht zu erkennen, dass die meisten Wirkstoffe wesentlich stärker an CB₁-Rezeptoren binden als THC. Dies lässt auf eine wesentlich höhere Potenz schließen, da zwischen Bindungsaffinität und der zur Erzeugung einer Wirkung erforderlichen Dosis eine Korrelation besteht [36, 51]. Zusätzlich sind bei vielen synthetischen Cannabinoiden bei hoher Dosierung stärkere maximale Effekte zu erwarten, da einige Vertreter dieser Substanzklasse als **volle Agonisten** am CB₁-Rezeptor wirken, während THC als partieller Agonist wirkt [52].

Marktdynamik

Synthetische Cannabinoide werden vorwiegend als Räuchermischungen angeboten. Dabei handelt es sich um Pflanzenteile, die z. B. durch Aufsprühen einer wirkstoffhaltigen Lösung und anschließendes Trocknen mit synthetischen Cannabinoiden versetzt wurden. Daneben gibt es aber auch Anbieter, die Wirkstoffe als „research chemicals“ unter der chemischen Bezeichnung als Reinsubstanz anbieten. Dabei handelt es sich oft um kristalline Substanzen, die eine relativ hohe Reinheit aufweisen können. Als Vertriebsweg werden meist Onlinebestellungen mit postalischer Zustellung (z. T. aus dem Ausland) genutzt.

In den vergangenen 3 Jahren wurden von der Europäischen Beobachtungsstelle für Drogen und Drogensucht (EMCDDA) jeweils **Rekordzahlen** neuer synthetischer Drogen gemeldet (24 Substanzen 2009, 41 Substanzen 2010 und 49 Substanzen 2011). Die Zahl der „Endprodukte“ liegt noch weit höher, da inzwischen viele kleinere Anbieter in dieses lukrative Geschäft eingestiegen sind. (Die Wirksubstanzen fallen bei den niedrigen erforderlichen Dosen preislich kaum ins Gewicht, und übliche Verkaufspreise liegen zwischen EUR 20 und 30/Verpackungseinheit.) Diese hohe Dynamik ist v. a. auf den Druck zurückzuführen, der über die sukzessive Illegalisierung der Substanzen auf den Markt ausgeübt wird. In **Abb. 2** sind die Ergebnisse von in Freiburg zwischen Mai 2010 und März 2012 untersuchten Blutproben dargestellt. Es ist zu erkennen, dass die Akteure z. T. bereits auf die Empfehlungen des Sachverständigenausschusses für Betäubungsmittel zur Unterstellung einer Substanz unter das Betäubungsmittelgesetz (BtMG) reagieren – also viele Monate, bevor eine Unterstellung ggf. tatsächlich folgt.

Ein im Rahmen des EU-Projekts betriebenes Monitoring der am Markt erhältlichen Produkte ergab, dass im zeitlichen Verlauf immer potentere Wirkstoffe auftraten und zunehmend „**exotische**“ **Substituenten** wie Adymantyl- oder Tetramethylzyklopropylgruppen eingeführt wurden. Diese Entwicklung ist sehr bedenklich, da das Risiko für die Verbreitung hochtoxischer Verbindungen dadurch weiterwächst.

Zur Charakterisierung der synthetischen Cannabinoide werden die Rezeptoraffinitäten für CB₁ und CB₂ angegeben

Zwischen der Bindungsaffinität und der zur Erzeugung einer Wirkung erforderlichen Dosis besteht eine Korrelation

Die hohe Dynamik ergibt sich aus der sukzessiven Illegalisierung der Substanzen

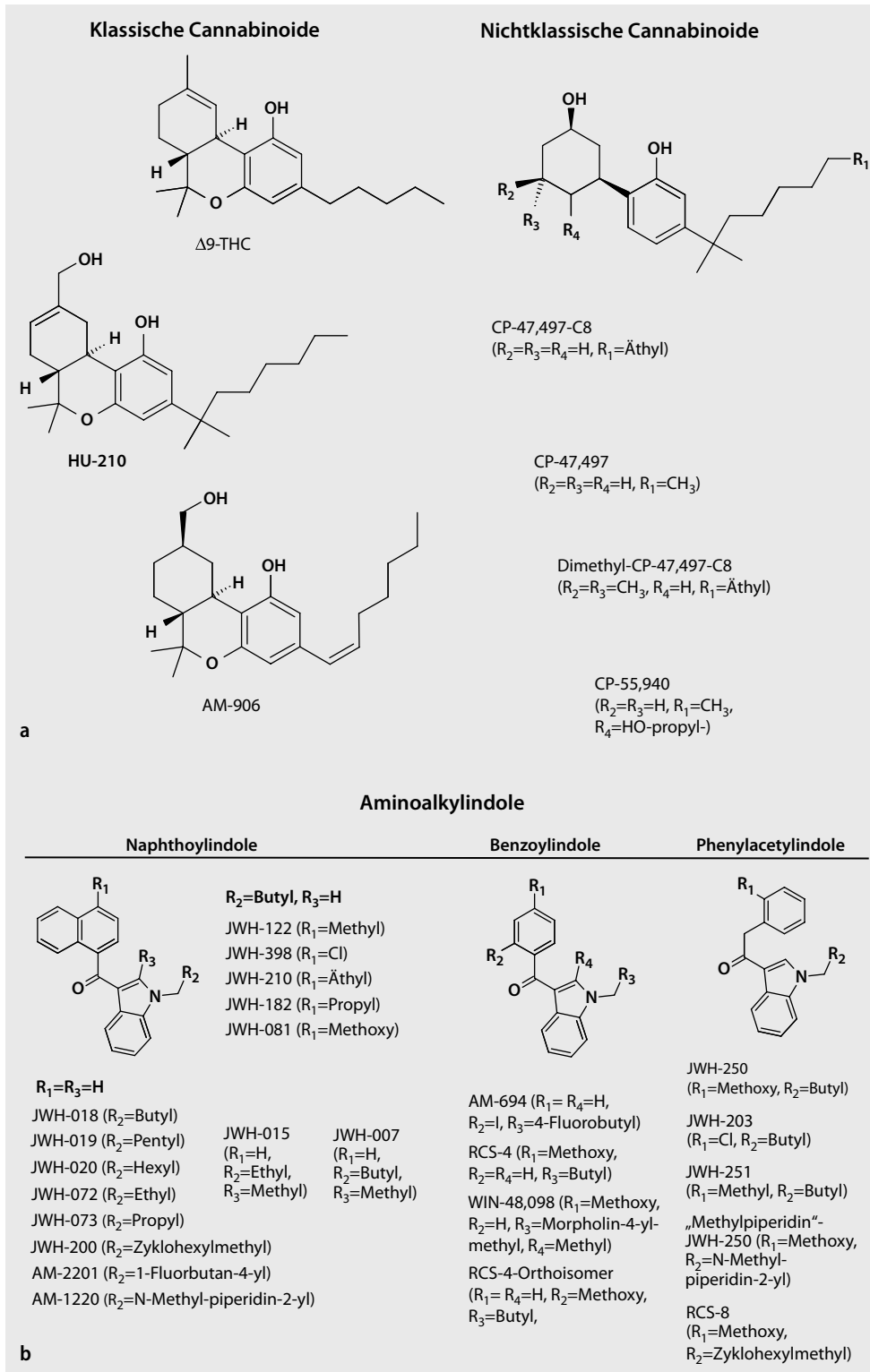


Abb. 1 ▲ Klassifizierung synthetischer Cannabinoide

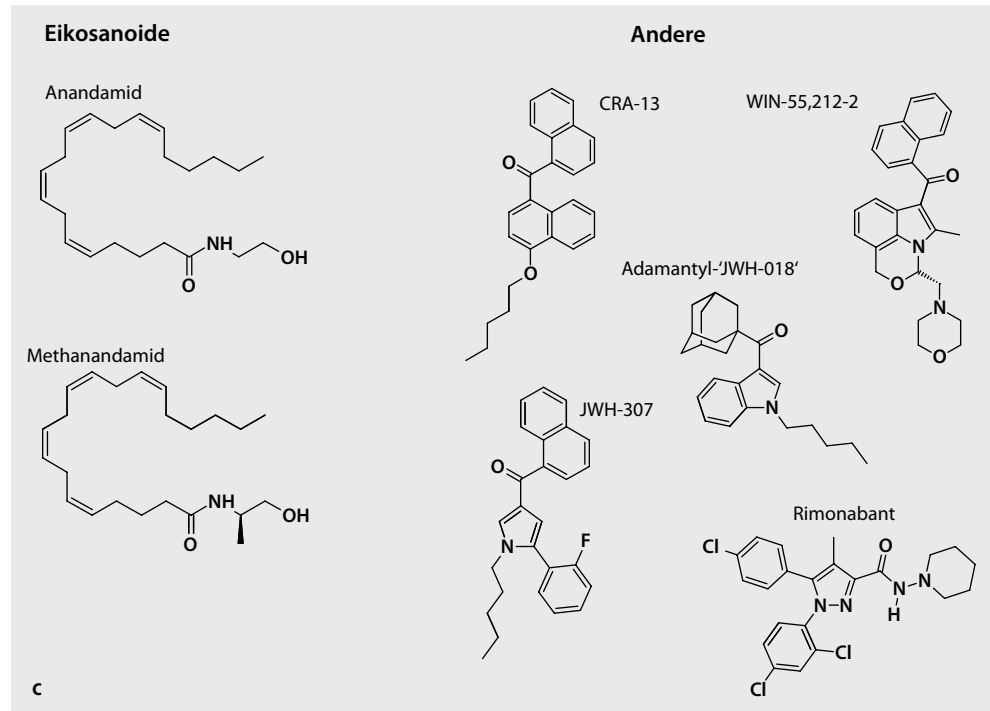


Abb. 1 ▲ Fortsetzung

Nachweis in Blut, Speichel, Haar und Urin

Während Zyklohexylphenole wie CP-47,497-C8 im Blut oder Serum mithilfe der Gaschromatographie-Massenspektrometrie (GC-MS) nachgewiesen werden können [8], ist für den sensitiven und spezifischen Nachweis der meisten anderen Substanzen – insbesondere der Aminoalkylindole – der Einsatz aufwendigerer Techniken wie **Flüssigchromatographie-Tandemmassenspektrometrie** erforderlich (LC-MS/MS, [53, 54, 55, 56, 57, 58, 59]). Dies gilt insbesondere deshalb, da sich in der Praxis gezeigt hat, dass aufgrund der hohen Potenz der Substanzen Konzentrationen deutlich <1 ng/ml relevant sein können. Auch in „oral fluid“ [60] und Haarproben [61, 62] kam in bisher publizierten Methoden LC-MS/MS zum Einsatz.

Für die Urinanalytik ist es erforderlich, zunächst die Hauptmetaboliten der Substanzen zu identifizieren, da die unveränderten Substanzen in der Regel nicht renal ausgeschieden werden [63]. In entsprechenden Untersuchungen hat sich herausgestellt, dass die **monohydroxylierten Metaboliten** dominieren [64]. Zudem ist eine **Glukuronidspaltung** unerlässlich [65]. Ein großes Problem stellt die für die meisten Metaboliten fehlende Verfügbarkeit von Referenzsubstanzen und entsprechender isotope-markierter Derivate für die Verwendung als interne Standards dar. Für die Etablierung des im Institut der Autoren entwickelten, alle relevanten Analyte umfassenden Urinscreenings war es für jeden Wirkstoff erforderlich, Urinproben von jeweils mehreren Probanden zu analysieren, von denen neben der Urinprobe auch eine zeitnah abgenommene Blutprobe mit positivem Substanznachweis vorlag. Quantitative Untersuchungen können erst durchgeführt werden, wenn die entsprechenden analytischen Standards zur Verfügung stehen.

Relevanz in der forensischen Fallarbeit

Grundsätzlich sind synthetische Cannabinoide in allen Bereichen, in denen Cannabiskonsum eine Rolle spielen kann, von Bedeutung. Diese Bereiche umfassen:

- Straßenverkehrsdelikte,
- unklare Todesfälle,
- Beurteilung der Schuldfähigkeit,
- Fahreignungsüberprüfungen nach Drogenkonsum und

Zyklohexylphenole können im Blut mithilfe der Gaschromatographie-Massenspektrometrie nachgewiesen werden

Für die Urinanalytik müssen die Hauptmetaboliten identifiziert werden

Für quantitative Untersuchungen müssen analytische Standards zur Verfügung stehen

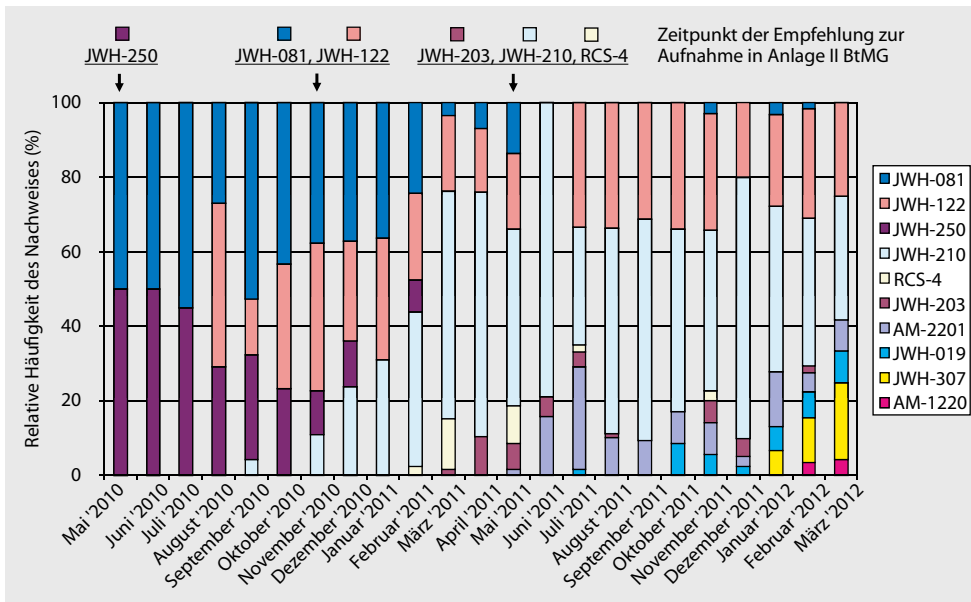


Abb. 2 ▲ Darstellung der relativen Häufigkeit einer Auswahl der in Serumproben (n=734) nachgewiesenen synthetischen Cannabinoide zwischen Mai 2010 und März 2012. Die Pfeile markieren den jeweiligen Zeitpunkt der durch den Sachverständigenrat für Betäubungsmittel ausgesprochenen Empfehlung zur Unterstellung unter das Betäubungsmittelgesetz

- Abstinenzkontrolle in Therapieeinrichtungen (insbesondere bei Unterbringung nach § 63 oder § 64 StGB).

Weiterhin kommen Verstöße gegen das BtMG und das AMG in Betracht.

In welchem Umfang in den einzelnen Bereichen mit dem Konsum von Räuchermischungen zu rechnen ist, lässt sich momentan schwer einschätzen, da die aufwendigen Untersuchungsverfahren in vielen Bereichen nur selten eingesetzt werden. Allerdings wurden bei flächendeckender Untersuchung von Patientenproben psychiatrischer Kliniken auf einigen Stationen in bis zu 80% positive Befunde festgestellt. Erste Untersuchungen in Urinproben, die im Zusammenhang mit Fahreignungsüberprüfungen zur Abstinenzkontrolle abgegeben wurden, zeigen, dass ca. 8% der Probanden ihren Drogenkonsum mit synthetischen Cannabinoiden substituieren. Bei den Todesfällen kann von einer nichtunerheblichen Dunkelziffer ausgegangen werden, da die Analytik auf synthetische Cannabinoide in den meisten Instituten nicht zu den Routineverfahren gehört.

Besonderheiten bei der Befundinterpretation

Wie bei natürlichen Cannabinoiden und anderen Substanzen mit hohen Verteilungsvolumina ist bei der Interpretation analytischer Befunde die Problematik der **Akkumulation** durch Umverteilung in tiefe Kompartimente und die in der Folge prolongierte Ausscheidung nach Abstinenzbeginn zu beachten [66, 67]. Die Auswertung von Verlaufskontrollen bei psychiatrischen Patienten hat ergeben, dass nach chronischem Konsum von Räuchermischungen über viele Wochen bis zu einigen Monaten mit einem positiven Nachweis für Metaboliten in Urinproben gerechnet werden kann. Dasselbe gilt für Serumproben, in denen die anfangs oft sehr hohen Konzentrationen im Verlauf mit einer terminalen Eliminationshalbwertszeit von einigen Tagen bis zu einer Woche kontinuierlich absinken. Nach einmaligem Konsum beträgt die Nachweisdauer in der Regel sowohl im Blut als auch in Urinproben zumindest einige Tage. Ein Neukonsum kann daher in der Regel nur angenommen werden, wenn es in aufeinanderfolgenden Proben zu einem signifikanten Anstieg der Konzentrationen kommt oder neue, vorher nicht festgestellte Wirkstoffe nachgewiesen werden.

Eine weitere Beobachtung besteht darin, dass chronische Konsumenten häufig Wirkstoffkonzentrationen aufweisen, die weit oberhalb der Werte liegen, die bei akut Intoxikierten gemessen werden, ohne starke Auffälligkeiten zu zeigen. Dies ist zum einen Ausdruck der Wirkstoffakkumulation, zeigt aber auf der anderen Seite auch, dass es bei fortgesetztem Konsum zu einer erheblichen Toleranz-

Patientenproben psychiatrischer Kliniken wiesen in bis zu 80% positive Befunde auf

Nach chronischem Konsum von Räuchermischungen ist der positive Nachweis bis zu einigen Monaten möglich

Bei fortgesetztem Konsum kann sich eine erhebliche Toleranz entwickeln

entwicklung kommen kann. Dies ist bei der Bewertung von Serumkonzentrationen im Hinblick auf eine ggf. vorliegende Beeinträchtigung zu beachten.

Fazit für die Praxis

- Produkte, die synthetische Cannabinoide enthalten, sind weiterhin über das Internet verfügbar und erfreuen sich innerhalb bestimmter Konsumentengruppen – dies sind insbesondere Personenkreise, die sich regelmäßigen Drogenscreenings unterziehen müssen – nach wie vor großer Beliebtheit.
- Synthetische Cannabinoidanaloga zeigen im Vergleich zu Cannabis ein wesentlich bedenklicheres Nebenwirkungsprofil und sind potenziell genotoxisch.
- Analytische Methoden zum Nachweis dieser Substanzen sollten eine hohe Sensitivität („limit of detection“, LOD \ll 100 pg/ml) aufweisen und das aktuell am Markt befindliche Substanzspektrum möglichst vollständig abbilden.
- Analytische Befunde müssen – insbesondere bei Verlaufskontrollen – vorsichtig und unter Beachtung der ausgeprägten Umverteilung sowie der daraus resultierenden langen terminalen Eliminationshalbwertszeiten interpretiert werden.

Korrespondenzadresse

PD Dr. rer. nat. V. Auwärter

Institut für Rechtsmedizin, Universitätsklinikum Freiburg
Albertstr. 9, 79104 Freiburg
volker.auwaerter@uniklinik-freiburg.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt für sich und seine Koautoren an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Mechoulam R, Gaoni Y (1965) A total synthesis of dl-delta-1-tetrahydrocannabinol, the active constituent of hashish. *J Am Chem Soc* 87:3273–3275
2. Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ et al (1990) Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature* 346:561–564
3. Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M (1993) Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature* 365:61–65
4. Croxford JL (2003) Therapeutic potential of cannabinoids in CNS disease. *CNS Drugs* 17:179–202
5. Porter AC, Felder CC (2001) The endocannabinoid nervous system: unique opportunities for therapeutic intervention. *Pharmacol Ther* 90:45–60
6. Thakur GA, Tichkule R, Bajaj S, Makriyannis A (2009) Latest advances in cannabinoid receptor agonists. *Expert Opin Ther Pat* 19:1647–1673
7. Christensen R, Kristensen PK, Bartels EM et al (2007) Efficacy and safety of the weight-loss drug rimonabant: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 370:1706–1713
8. Auwärter V, Dresen S, Weinmann W et al (2009) „Spice“ and other herbal blends: harmless incense or cannabinoid designer drugs? *J Mass Spectrom* 44:832–837
9. Werse B, Morgenstern C (2011) Abschlussbericht – Online-Befragung zum Thema „Legal Highs“. Centre for Drug Research, Goethe-Universität, Frankfurt a. M.
10. Pabst A, Piontek D, Kraus L, Müller S (2010) Substanzkonsum und substanzbezogene Störungen. Ergebnisse des Epidemiologischen Suchtsurveys 2009. *Sucht* 56:327–336
11. Werse B, Müller O, Schell C, Morgenstern C (2011) Jahresbericht MoSyD. Drogentrends in Frankfurt am Main 2010. Centre for Drug Research, Goethe-Universität, Frankfurt a. M.
12. Howlett AC (1984) Inhibition of neuroblastoma adenylate cyclase by cannabinoid and nantradol compounds. *Life Sci* 35:1803–1810
13. Howlett AC, Fleming RM (1984) Cannabinoid inhibition of adenylate cyclase. Pharmacology of the response in neuroblastoma cell membranes. *Mol Pharmacol* 26:532–538
14. Caulfield MP, Brown DA (1992) Cannabinoid receptor agonists inhibit Ca current in NG108–15 neuroblastoma cells via a pertussis toxin-sensitive mechanism. *Br J Pharmacol* 106:231–232
15. Mackie K, Hille B (1992) Cannabinoids inhibit N-type calcium channels in neuroblastoma-glioma cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 89:3825–3829
16. Devane WA, Hanus L, Breuer A et al (1992) Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science* 258:1946–1949
17. Johnson DE, Heald SL, Dally RD et al (1993) Isolation, identification and synthesis of an endogenous arachidonic amide that inhibits calcium channel antagonist 1,4-dihydropyridine binding. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 48:429–437
18. Mechoulam R, Ben-Shabat S, Hanus L et al (1995) Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochem Pharmacol* 50:83–90

19. Mascia MS, Obinu MC, Ledent C et al (1999) Lack of morphine-induced dopamine release in the nucleus accumbens of cannabinoid CB(1) receptor knockout mice. *Eur J Pharmacol* 383:R1–2
20. Fernandez-Ruiz J, Berrendero F, Hernandez ML et al (2000) The endogenous cannabinoid system and brain development. *Trends Neurosci* 23:14–20
21. Johnson MR, Rice KC, Howlett A et al (1992) The cannabinoid receptor – pharmacologic identification, anatomical localization and cloning. *NIDA Res Monogr* 119:86–90
22. Pavlopoulos S, Thakur GA, Nikas SP et al (2006) Cannabinoid receptors as therapeutic targets. *Curr Pharm Des* 12:1751–1769
23. Ishac EJ, Jiang L, Lake KD et al (1996) Inhibition of exocytotic noradrenaline release by presynaptic cannabinoid CB1 receptors on peripheral sympathetic nerves. *Br J Pharmacol* 118:2023–2028
24. Kathmann M, Bauer U, Schlicker E et al (1999) Cannabinoid CB1 receptor-mediated inhibition of NMDA- and kainate-stimulated noradrenaline and dopamine release in the brain. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 359:466–470
25. Nakazi M, Bauer U, Nickel T et al (2000) Inhibition of serotonin release in the mouse brain via presynaptic cannabinoid CB1 receptors. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 361:19–24
26. Shen M, Piser TM, Seybold VS, Thayer SA (1996) Cannabinoid receptor agonists inhibit glutamatergic synaptic transmission in rat hippocampal cultures. *J Neurosci* 16:4322–4334
27. Szabo B, Müller T, Koch H (1999) Effects of cannabinoids on dopamine release in the corpus striatum and the nucleus accumbens in vitro. *J Neurochem* 73:1084–1089
28. Felder CC, Joyce KE, Briley EM et al (1995) Comparison of the pharmacology and signal transduction of the human cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Mol Pharmacol* 48:443–450
29. Lambert DM, Di Marzo V (1999) The palmitoylethanolamide and oleamide enigmas: are these two fatty acid amides cannabimimetic? *Curr Med Chem* 6:757–773
30. Wiley JL, Martin BR (2002) Cannabinoid pharmacology: implications for additional cannabinoid receptor subtypes. *Chem Phys Lipids* 121:57–63
31. Forrester MB, Kleinschmidt K, Schwarz E, Young A (2011) Synthetic cannabinoid exposures reported to Texas poison centers. *J Addict Dis* 30:351–358
32. Hoyte CO, Jacob J, Monte AA et al (2012) A characterization of synthetic cannabinoid exposures reported to the National Poison Data System in 2010. *Ann Emerg Med*, DOI 10.1016/j.annemergmed.2012.03.007
33. Pant S, Deshmukh A, Dholaria B et al (2012) Spicy seizure. *Am J Med Sci* 344:67–68
34. Schneir AB, Baumbacher T (2012) Convulsions associated with the use of a synthetic cannabinoid product. *J Med Toxicol* 8:62–64
35. Aung MM, Griffin G, Huffman JW et al (2000) Influence of the N-1 alkyl chain length of cannabimimetic indoles upon CB(1) and CB(2) receptor binding. *Drug Alcohol Depend* 60:133–140
36. Compton DR, Rice KC, De Costa BR et al (1993) Cannabinoid structure-activity relationships: correlation of receptor binding and in vivo activities. *J Pharmacol Exp Ther* 265:218–226
37. D'Ambr TE, Estep KG, Bell MR et al (1992) Conformationally restrained analogues of pravadoline: nanomolar potent, enantioselective, (aminoalkyl)indole agonists of the cannabinoid receptor. *J Med Chem* 35:124–135
38. Deng H, Gifford AN, Zvonok AM et al (2005) Potent cannabimimetic indole analogues as radioiodinatable brain imaging agents for the CB1 cannabinoid receptor. *J Med Chem* 48:6386–6392
39. Frost JM, Dart MJ, Tietje KR et al (2010) Indol-3-ylcycloalkyl ketones: effects of N1 substituted indole side chain variations on CB(2) cannabinoid receptor activity. *J Med Chem* 53:295–315
40. Huffman JW, Mabon R, Wu MJ et al (2003) 3-Indolyl-1-naphthylmethanes: new cannabimimetic indoles provide evidence for aromatic stacking interactions with the CB(1) cannabinoid receptor. *Bioorg Med Chem* 11:539–549
41. Huffman JW, Padgett LW (2005) Recent developments in the medicinal chemistry of cannabimimetic indoles, pyrroles and indenenes. *Curr Med Chem* 12:1395–1411
42. Huffman JW, Padgett LW, Isherwood ML et al (2006) 1-Alkyl-2-aryl-4-(1-naphthoyl)pyrroles: new high affinity ligands for the cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Bioorg Med Chem Lett* 16:5432–5435
43. Huffman JW, Szklennik PV, Almond A et al (2005) 1-Pentyl-3-phenylacetylindoles, a new class of cannabimimetic indoles. *Bioorg Med Chem Lett* 15:4110–4113
44. Makriyannis A, Deng H (2001) Cannabimimetic indole derivatives, W.I.P. Organization (Patent)
45. Showalter VM, Compton DR, Martin BR, Abood ME (1996) Evaluation of binding in a transfected cell line expressing a peripheral cannabinoid receptor (CB2): identification of cannabinoid receptor subtype selective ligands. *J Pharmacol Exp Ther* 278:989–999
46. Mir A, Obafemi A, Young A, Kane C (2011) Myocardial infarction associated with use of the synthetic cannabinoid K2. *Pediatrics* 128:e1622–e1627
47. Schmid K, Niederhoffer N, Szabo B (2003) Analysis of the respiratory effects of cannabinoids in rats. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 368:301–308
48. Advisory Council on the Misuse of Drugs (ACMD) (2009) Consideration of the major cannabinoid agonists. Home Office, London
49. Howlett AC, Barth F, Bonner TI et al (2002) International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacol Rev* 54:161–202
50. Thakur GA, Nikas SP, Makriyannis A (2005) CB1 cannabinoid receptor ligands. *Mini Rev Med Chem* 5:631–640
51. Huffman J (2009) Cannabimimetic indoles, pyrroles, and indenenes: structure-activity relationships and receptor interactions. In: Reggio PH (Hrsg) *The cannabinoid receptors*. Humana, New York
52. Atwood BK, Huffman J, Straiker A, Mackie K (2010) JWH018, a common constituent of „Spice“ herbal blends, is a potent and efficacious cannabinoid CB receptor agonist. *Br J Pharmacol* 160:585–593
53. Teske J, Weller JP, Fieguth A et al (2010) Sensitive and rapid quantification of the cannabinoid receptor agonist naphthalen-1-yl-(1-pentylindol-3-yl)methanone (JWH-018) in human serum by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 878:2659–2663
54. Dresen S, Kneisel S, Weinmann W et al (2011) Development and validation of a liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the quantitation of synthetic cannabinoids of the aminoalkylindole type and its application to forensic samples. *J Mass Spectrom* 46:163–171
55. Kacinko SL, Xu A, Homan JW et al (2011) Development and validation of a liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the identification and quantification of JWH-018, JWH-073, JWH-019, and JWH-250 in human whole blood. *J Anal Toxicol* 35:386–393
56. Ammann J, Mc Laren JM, Gerostamoulos D, Beyer J et al (2012) Detection and quantification of new designer drugs in human blood: part 1 – synthetic cannabinoids. *J Anal Toxicol* 36:372–380
57. Poklis JL, Amira D, Wise LE et al (2012) Detection and disposition of JWH-018 and JWH-073 in mice after exposure to „Magic Gold“ smoke. *Forensic Sci Int*. DOI 10.1016/j.foresint.2012.02.003
58. Shanks KG, Dahn T, Terrell AR (2012) Detection of JWH-018 and JWH-073 by UPLC-MS-MS in postmortem whole blood casework. *J Anal Toxicol* 36:145–152
59. Kneisel S, Auwärter V (2012) Analysis of 30 synthetic cannabinoids in serum by liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass spectrometry after liquid-liquid extraction. *J Mass Spectrom*. DOI 10.1002/jms.3020
60. Coulter C, Garnier M, Moore C (2011) Synthetic cannabinoids in oral fluid. *J Anal Toxicol* 35:424–430
61. Salomone A, Gerace E, D'Urso F et al (2012) Simultaneous analysis of several synthetic cannabinoids, THC, CBD and CBN, in hair by ultra-high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry. Method validation and application to real samples. *J Mass Spectrom* 47:604–610
62. Hutter M, Kneisel S, Auwärter V, Neukamm MA (2012) Determination of 22 synthetic cannabinoids in human hair by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* (in press)
63. Möller I, Wintermeyer A, Bender K et al (2011) Screening for the synthetic cannabinoid JWH-018 and its major metabolites in human doping controls. *Drug Test Anal* 3:609–620
64. Hutter M, Broecker S, Kneisel S, Auwärter V (2012) Identification of the major urinary metabolites of the seven synthetic cannabinoids of the aminoalkylindole type present as adulterants in „herbal mixtures“ using LC-MS/MS techniques. *J Mass Spectrom* 47:54–65
65. Moran CL, Le VH, Chimalakonda KC et al (2011) Quantitative measurement of JWH-018 and JWH-073 metabolites excreted in human urine. *Anal Chem* 83:4228–4236
66. Johansson E, Halldin MM (1989) Urinary excretion half-life of delta 1-tetrahydrocannabinol-7-oic acid in heavy marijuana users after smoking. *J Anal Toxicol* 13:218–223
67. Fraser AD, Worth D (2003) Urinary excretion profiles of 11-nor-9-carboxy-Delta9-tetrahydrocannabinol: a Delta9-THC-COOH to creatinine ratio study #2. *Forensic Sci Int* 133:26–31

Bitte beachten Sie:

- Teilnahme nur online unter:
springermedizin.de/eAkademie
- Die Frage-Antwort-Kombinationen werden online individuell zusammengestellt.
- Es ist immer nur eine Antwort möglich.

CME-Fragebogen

kostenfreie Teilnahme am e.CME
für Zeitschriftenabonnenten

? Zwischen Dosierung bzw. gemessener Serumkonzentration und zu erwartenden Effekten besteht der folgende Zusammenhang:

- Je höher die Serumkonzentration, desto stärker die Effekte.
- Bei vielen synthetischen Cannabinoiden sind bei hoher Dosierung stärkere maximale Effekte zu erwarten, da einige Vertreter dieser Substanzklasse als volle Agonisten am CB1-Rezeptor wirken.
- Aufgrund der hohen Potenz der Wirkstoffe führen auch geringe Konzentrationen immer zu starken Auffälligkeiten.
- Pharmakokinetik (zeitlicher Verlauf der Serumkonzentration) und Pharmakodynamik (Wirkungsverlauf) laufen parallel, d. h., bei steigenden Konzentrationen flutet die Wirkung an, und bei fallenden Konzentrationen ebbt sie ab.
- Bei Konzentrationen <1 ng/ml sind keine Effekte mehr zu erwarten.

? Folgende Aussage zur Prävalenz des Konsums synthetischer Cannabinoide ist zutreffend:

- Der Konsum ist besonders verbreitet in der Altersgruppe der heute 50- bis 60-Jährigen.
- Von den Produkten fühlen sich besonders Jugendliche und junge Erwachsene angesprochen, daher weist diese Gruppe eine vergleichsweise hohe Prävalenz auf.
- Frauen konsumieren häufiger Räuchermischungen als Männer.
- Die wenigsten Konsumenten von Räuchermischungen haben Vorerfahrung mit anderen Drogen.
- Das Unterlaufen von Drogenscreenings ist keine Motivation für den Konsum synthetischer Cannabinoide, da die Substanzen in den Screenings erfasst werden.

? Nach chronischem Missbrauch von Räuchermischungen gilt der folgende Zusammenhang bezüglich der Interpretation analytischer Befunde:

- Es kann auch ohne erneuten Konsum zu einem plötzlichen, deutlichen Anstieg der Serumkonzentration kommen.
- Das Auftreten neuer, zunächst nichtnachgewiesener Wirkstoffe nach Abstinenzbeginn kann auf eine metabolische Bildung zurückgeführt werden und beweist daher nicht, dass erneut konsumiert wurde.
- Chronische Konsumenten zeigen häufig Wirkstoffkonzentrationen, die weit oberhalb der Werte liegen, die bei akut Intoxikierten gemessen werden, ohne starke Auffälligkeiten zu zeigen.
- Wenn länger als 4 Wochen nach Abstinenzbeginn Metaboliten in einer Urinprobe nachweisbar sind, ist dies praktisch beweisend für einen erneuten Konsum.
- Die Serumkonzentrationen folgen einem Zickzackkurs, bis sie schließlich plötzlich auf 0 absinken.

? Folgende Aussage zur chronischen Toxizität synthetischer Cannabinoide trifft zu:

- Die chronische Toxizität synthetischer Cannabinoide wurde vielfach experimentell belegt.
- Einige synthetische Cannabinoide zeigen in Einzelzellgelelektrophoreseexperimenten Befunde, die eine Genotoxizität nahelegen.
- Bei chronischer Exposition entstehen nachweislich irreversible Schäden am Endocannabinoidsystem.
- Aufgrund der schnellen Metabolisierung und Ausscheidung dieser Substanzen sind keine schwerwiegenden Effekte zu erwarten.

- Die meisten chronischen Substanzen wurden bereits in klinischen Studien getestet.

? Welche der folgenden Symptome können nach dem Konsum synthetischer Cannabinoide auftreten und werden nach Cannabiskonsum normalerweise nicht festgestellt?

- Krampfanfälle, heftiges Erbrechen
- Starke Sedierung, Tachykardie
- Psychotisches Erleben, Panikattacken
- Gerötete Augen, Übelkeit
- Agitiertheit, kognitive Defizite

? Wie viele verschiedene Wirksubstanzen sind bisher in Räuchermischungen, die in Deutschland erhältlich sind/waren, nachgewiesen worden?

- Zirka 10
- Zirka 40
- 100–150
- 80–100
- Weit über 1000

? Welche Aussage bezüglich der Nachweisbarkeit eines Konsums von synthetischen Cannabinoiden durch Urinanalysen ist richtig?

- Im Urin sind in der Regel ausschließlich Abbauprodukte der Wirkstoffe nachweisbar.
- Als renal ausgeschiedene Abbauprodukte dominieren in Urinproben die desalkylierten Metaboliten.
- Eine Glukuronidasespaltung ist nicht erforderlich, da praktisch ausschließlich Phase-I-Metaboliten ausgeschieden werden.
- Nach Konsum synthetischer Cannabinoide erhält man in der Regel einen positiven immunchemischen Vortest auf Cannabis (Target: THC-COOH).

- Der Konsumnachweis kann nur in zeitnah (innerhalb von 12 h nach dem letzten Konsum) abgegebenen Urinproben geführt werden.

? Folgende Aussage zu synthetische Cannabinoide enthaltenden Räuchermischungen trifft zu:

- Die meisten Stoffe, die CB₁-Aktivität zeigen, sind bereits in Räuchermischungen aufgetreten.
- Bei den synthetischen Cannabinoiden handelt es sich um eine chemisch-strukturell weitgehend homogene Klasse von Substanzen.
- Synthetische Cannabinoidanaloga zeigen ein im Vergleich zu Cannabis schwächeres Nebenwirkungsprofil.
- Die wirksamen Inhaltsstoffe sind in der Regel auf der Verpackung angegeben.
- Im zeitlichen Verlauf konnte eine Tendenz zu immer potenteren Wirkstoffen und „exotischeren“ Substituenten festgestellt werden.

? Das Endocannabinoidsystem ...

- ist in erster Linie für die zentrale Temperaturregulation im Körper verantwortlich.
- ist an vielen Prozessen der Homöostase beteiligt.
- besteht aus den Cannabinoidrezeptoren und pflanzlichen Cannabinoiden, die an diese Rezeptoren binden.
- ist ein wesentlicher Bestandteil des sog. Belohnungssystems.
- ist ausschließlich im zentralen Nervensystem angesiedelt.

? In welcher der folgenden Substanzklassen finden sich *keine* synthetischen Cannabinoide?

- Zylohexylphenole
- Aminoalkylindole
- Phenethylamine
- Eikosoide
- Diarylpyrazole

Diese zertifizierte Fortbildung ist 12 Monate auf springermedizin.de/eAkademie verfügbar. Dort erfahren Sie auch den genauen Teilnahmechluss. Nach Ablauf des Zertifizierungszeitraums können Sie diese Fortbildung und den Fragebogen weitere 24 Monate nutzen.