

# **Synthetische Cannabinoide als Rauschmittel**

Abschlussarbeit zum Postgradualstudium  
Toxikologie und Umweltschutz  
der Universität Leipzig

vorgelegt von  
Diplom-Chemiker  
Dr. Frank Scheufler

Leipzig im September 2012

**Es gibt nichts Gesünderes,  
als ein als sinnvoll empfundenenes Leben.**

Klaus Michael Meyer-Abich  
(dt. Physiker und Naturphilosoph)

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Hanf (<i>Cannabis</i>)</b>	<b>2</b>
2.1	Ursprung und Verbreitung	2
2.2	Botanik	4
2.3	Chemie der Inhaltsstoffe	6
2.4	Verwendung als Arzneimittel	7
2.5	Verwendung als Rauschmittel	9
2.6	Rechtliche Einordnung	12
2.7	Pharmakokinetik	14
2.8	Pharmakodynamik	20
2.9	Toxikologie	21
<b>3</b>	<b>Das Endocannabinoidsystem</b>	<b>23</b>
3.1	Membranrezeptoren	23
3.2	Ligand-Rezeptor-Bindung	26
3.3	Cannabinoid-Rezeptoren	27
3.4	Endocannabinoide	29
<b>4</b>	<b>Synthetische Cannabinoide</b>	<b>31</b>
4.1	Chemische Grundstrukturen	31
4.2	Verwendung als Rauschdrogen	35
4.3	Rechtliche Einordnung	39
4.4	Pharmakokinetik	40
4.5	Pharmakodynamik	42
4.6	Toxikologie	44
<b>5</b>	<b>Ausblick</b>	<b>47</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>48</b>

## Abkürzungen

2C-B	4-Brom-2,5-dimethoxyphenylethylamin
5-HT	5-Hydroxytryptamin (Serotonin)
AAI	Aminoalkylindol
Abb.	Abbildung
BGH	Bundesgerichtshof
BtMÄndV	Betäubungsmittel-Änderungsverordnung
BtMG	Betäubungsmittelgesetz
BVG	Bundesverfassungsgericht
GABA	$\gamma$ -Aminobuttersäure
GBL	$\gamma$ -Butyrolacton
GDP	Guanosindiphosphat
Glu	Glutamat
GTP	Guanosintriphosphat
i.m.	intramuskulär
i.v.	intravenös
L.	botanisches Autorenkürzel: Carl von Linné
LAM.	botanisches Autorenkürzel: Jean-Baptiste de Lamarck
LBK	Linearbandkeramische Kultur, älteste bäuerliche Kultur des Neolithikums
MDA	3,4-Methylendioxyamfetamin
MDE	3,4-Methylendioxy- <i>N</i> -ethylamfetamin
MDMA	3,4-Methylendioxy- <i>N</i> -methyamfetamin
med.	medizinisch
min	Minuten
n. Chr.	nach Christus
NMDA	<i>N</i> -Methyl-D-Aspartat
sog.	sogenannte
Tab.	Tabelle
THC	$\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol
UNO	United Nations Organization (Organisation der Vereinten Nationen)
v. Chr.	vor Christus

# 1 Zusammenfassung

Die Hanfpflanze (*Cannabis*) zählte über Jahrtausende zu einer der wichtigsten Nutzpflanzen weltweit. Für die Herstellung lebensnotwendiger Produkte war sie unentbehrlich und bis heute finden sich Hanferzeugnisse auf dem Markt.

Auch in der Medizin fand der Hanf eine vielseitige Verwendung. Der Heilwirkung gegenüber stand stets der berauschende Einfluss auf die Psyche.

Das Internationale Opiumabkommen von 1925 führte erstmals Hanfdrogen auf. Zur Eindämmung der Rauschgiftkriminalität wurde 1971 in Deutschland das Opiumgesetz durch das Betäubungsmittelgesetz (BtMG) ersetzt. Der Handel und der Besitz von Rauschgift waren nun eingeschränkt bzw. verboten, während der Konsum straffrei blieb. Cannabis gehört gegenwärtig neben dem Alkohol zu den weltweit am weitesten verbreiteten berauschenden Mitteln.

Als psychoaktiver Hauptwirkstoff des Cannabis konnte 1964 das  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol (THC) identifiziert werden. Der Wirkort des THC im humanen und tierischen Organismus ist der sogenannte Cannabinoid-Rezeptor. Es existieren zwei spezifische Rezeptor-Typen. Der CB<sub>1</sub>-Rezeptor befindet sich überwiegend im Zentralnervensystem und ist für die psychotropen Effekte des Cannabis verantwortlich. Der CB<sub>2</sub>-Rezeptor wird in höchster Anzahl im lymphatischen Gewebe gefunden.

Bereits in den 1970er Jahren wurden synthetische Cannabinoide zu therapeutischen Zwecken erforscht. Außerhalb der pharmazeutischen Forschung erschienen synthetische Cannabinoide erstmalig 2004 als Zusatzstoffe in sogenannten „Kräutermischungen“, die hauptsächlich über das Internet Absatz fanden.

Heute ist eine Vielzahl an unterschiedlichen „Kräuter- und Räuchermischungen“ bekannt, die synthetische Cannabinoide in willkürlicher Qualität und Quantität enthalten. Über die Wechsel- und Nebenwirkungen dieser Substanzen ist bisher wenig bekannt, doch inzwischen ist es auch zu Todesfällen im Zusammenhang mit deren Konsum gekommen. Verschiedene synthetische Cannabinoide wurden aufgrund ihres Gefahrenpotenzials Anfang 2009 in Deutschland dem BtMG unterstellt. Weitere Substanzen folgten in der 26. BtMÄndV vom 20.07.2012.

In dieser Arbeit wird eine Einführung über den Hanf (*Cannabis*) sowie eine Beschreibung des Endocannabinoidsystems und seiner Funktionen gegeben, um den Ursprung und die Wirkungszusammenhänge der synthetischen Cannabinoide aufzuzeigen, die derzeit verbreitet zu Rauschzwecken konsumiert werden. Im dritten Abschnitt der Arbeit werden die synthetischen Cannabinoide vorgestellt und beschrieben.

## 2 Hanf (*Cannabis*)

### 2.1 Ursprung und Verbreitung

Der natürliche geographische **Ursprung** der Hanfpflanze ist nicht eindeutig lokalisierbar. Mit hoher Wahrscheinlichkeit ist Asien als Heimat des Hanfs anzusehen. Verschiedene Quellen nennen China, Zentralasien oder Südasien als Wiege der Hanfpflanze und deren Kultivierung. Aber auch in Mitteleuropa existieren archäologische Belege für eine Verwendung von Hanf bereits in der Jungsteinzeit.

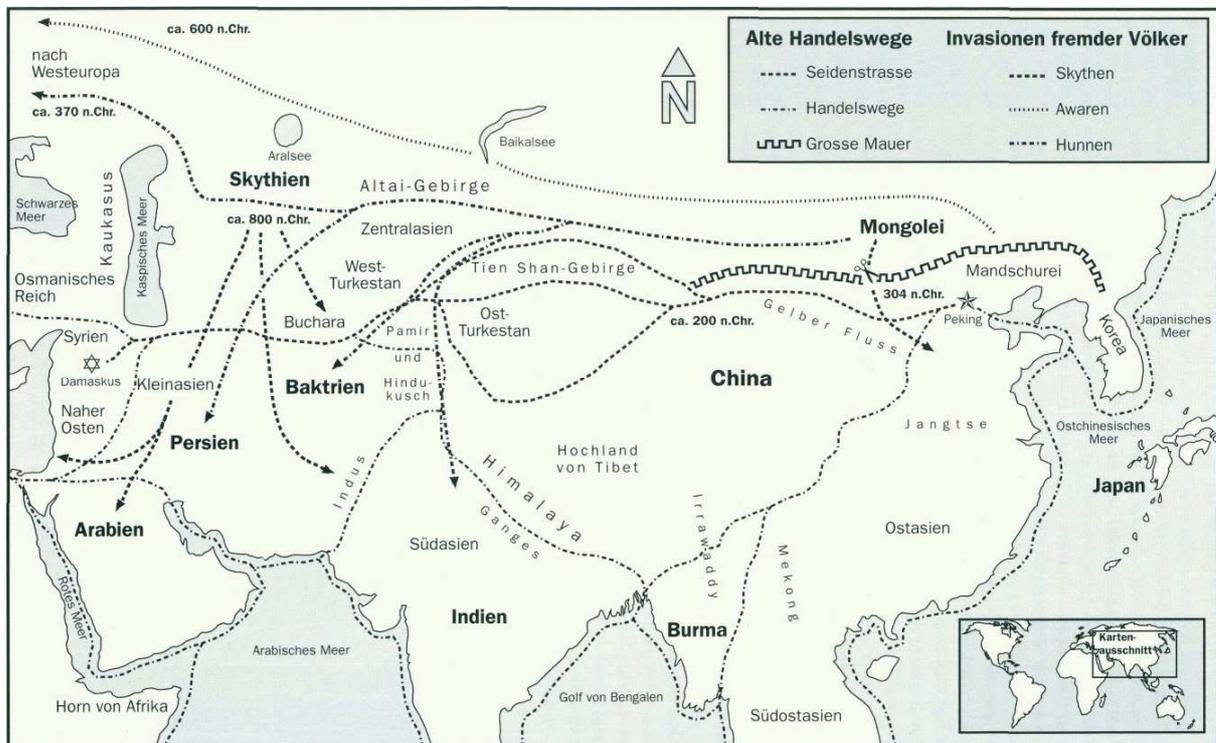
Verschiedene Fundstätten in **China** liefern Beweise für die Verwendung von Cannabis als Faserpflanze schon aus der Zeit zwischen 4200 und 1150 v. Chr. Aus Hanffasern besteht auch das weltweit älteste Stück Papier, das in einem chinesischen Grab gefunden und auf die Zeit zwischen 140 und 87 v. Chr. datiert wurde. In einem Frauengrab aus dem 2. Jahrhundert n. Chr. entdeckte man etliche Opfergaben, unter denen sich auch Cannabissamen befanden.

Für **Zentralasien**, vom Kaukasus bis zum Altai-Gebirge, als geographischen Ursprung sprechen die dort vorherrschenden idealen Klimabedingungen für Pflanzen wie Cannabis, die einmal im Jahr blühen, zum Transport des Pollenstaubes auf Wind angewiesen sind und als einjährige Pflanzen absterben. Außerdem bot Zentralasien den optimalen Standort für eine Verbreitung in drei Richtungen: ostwärts nach China, südwärts nach Indien und westwärts nach Europa. Der russische Pflanzenforscher Nikolai Wawilow [1] stützte diese Vermutung durch Studien der Artenvielfalt des zentralasiatischen Cannabis. Er entwickelte die Theorie von den geographischen Genzentren der Kulturpflanzen durch taxonomische Untersuchungen und stellte 1931 die Hypothese auf, dass die Urheimat von *Cannabis* in der Nähe von Samarkand (Usbekistan) im südlichen Zentralasien zu finden sei.

Die große Vielfalt an Sorten und die umfangreiche Verwendung der Pflanzen in **Südasien** im Gebiet des Himalaya und des Hindukusch legen den Schluss nahe, dass diese Region zu den ersten Gebieten zählt, in denen Cannabis in größerem Umfang genutzt wurde, und damit die Urheimat dieser Pflanze ist [2].

Der älteste archäologische Beleg für die kulturelle Verwendung von Hanf in **Mitteleuropa** findet sich in den bandkeramischen Schichten (LBK) von Eisenberg in Thüringen, die auf ca. 5500 v. Chr. datiert werden. Dort wurden Hanfsamen, die als *Cannabis sativa* bestimmt werden konnten, gefunden. Hanfsamen wurden auch bei den Ausgrabungen anderer, jüngerer neolithischer Schichten entdeckt, zum Beispiel in Thainigen (Schweiz), in Voslau (Österreich) und in Frumusica (Rumänien). Diese Funde stammen aus der Zeit vorindogermanischer Kulturen. Auch aus frühgermanischer Zeit gibt es Belege für die Nutzung von Hanf. In einem Urnengrab in Brandenburg, aus dem 5. Jahrhundert v. Chr., fand sich ein

Gefäß mit Sand, dem Pflanzenreste beigemischt waren, die Frucht- und Samenschalenfragmente von *Cannabis sativa* enthielten [3].



**Abbildung 1** Karte mit Gebieten und Handelswegen [2]

Vermutlich begann die weltweite **Verbreitung** um 800 v. Chr., als die Hanfpflanze von China nach Indien gelangte und dort eine vielseitige Verwendung fand. Über Indien erreichte Cannabis den persischen und assyrischen Raum. Ab dem 8. Jahrhundert n. Chr. verbreitete sich Cannabis als Rauschdroge im Zuge der islamischen Eroberungen im gesamten Vorderen Orient, ohne allerdings als Drogenhanf im europäischen Bereich Fuß fassen zu können. Von den islamisierten Gebieten aus drang er nach Afrika vor. Die Kenntnis um die berauschende Wirkung der Hanfpflanze dürfte hingegen erst von den Kreuzfahrern des Mittelalters nach Europa mitgebracht worden sein. Von hier aus wurde der Hanf im Zuge der Kolonisation ab dem 16. Jahrhundert dann in Mittel- und Südamerika eingeführt [4]. Die Hanfpflanze kommt heute weltweit in allen gemäßigten Zonen vor [5].

## 2.2 Botanik

Hanf (*Cannabis*) gehört zusammen mit der Gattung Hopfen (*Humulus lupulus*) zur Familie der Hanfgewächse [6].

Die systematische **botanische Einordnung** lautet:

- Reich: Pflanzen (*Plantae*)
- Unterreich: Grünpflanzen (*Viridaeplantae*)
- Zwischenreich: Landpflanzen (*Streptophyta*)
- Abteilung: Gefäßpflanzen (*Tracheophyta*)
- Unterabteilung: Samenpflanzen (*Spermatophyta*)
- Zwischenabteilung: Bedecktsamer (*Angiospermae*)
- Klasse: Einfurchenpollen-Zweikeimblättrige (*Magnoliopsida*)
- Unterordnung: Rosenblütige (*Rosanae*)
- Ordnung: Rosenartige (*Rosales*)
- Familie: Hanfgewächse (*Cannabaceae*)
- Gattung: Hanf (*Cannabis* L.)
- Art: Hanf (*Cannabis sativa* L.)
- Unterart: Indischer Hanf (*Cannabis sativa* ssp. *indica* LAM.)  
Hanf (*Cannabis sativa* ssp. *sativa* L.)
- Varietät: Kultur Hanf (*Cannabis sativa* var. *sativa* L.)  
Wilder Hanf (*Cannabis sativa* var. *spontanea* VAV.) [7],[8]

Die **Gattung *Cannabis*** wurde 1753 anhand von *Cannabis sativa* als monotypische Gattung von Carl von Linné bestimmt. Jean-Baptiste de Lamarck teilte dann 1783 eine weitere Art anhand morphologischer Merkmale und der berauschenden Fähigkeit als *Cannabis indica* ab. Der russische Botaniker Dmitrij E. Janischewsky beschrieb 1924 erstmals eine weitere Art: *Cannabis ruderalis* [9].

In der Botanik existieren zwei unterschiedliche Ansichten zur Gattung *Cannabis*. Einerseits wird die Gattung für monotypisch angenommen, mit der ausschließlichen Art *Cannabis sativa*, die sich in mehrere Varietäten und Sorten aufgliedern lässt. Andererseits wird der Standpunkt von drei separaten Spezies (*Cannabis sativa* L., *Cannabis indica* LAM. und *Cannabis ruderalis* JANISCHEWSKY) vertreten [3].

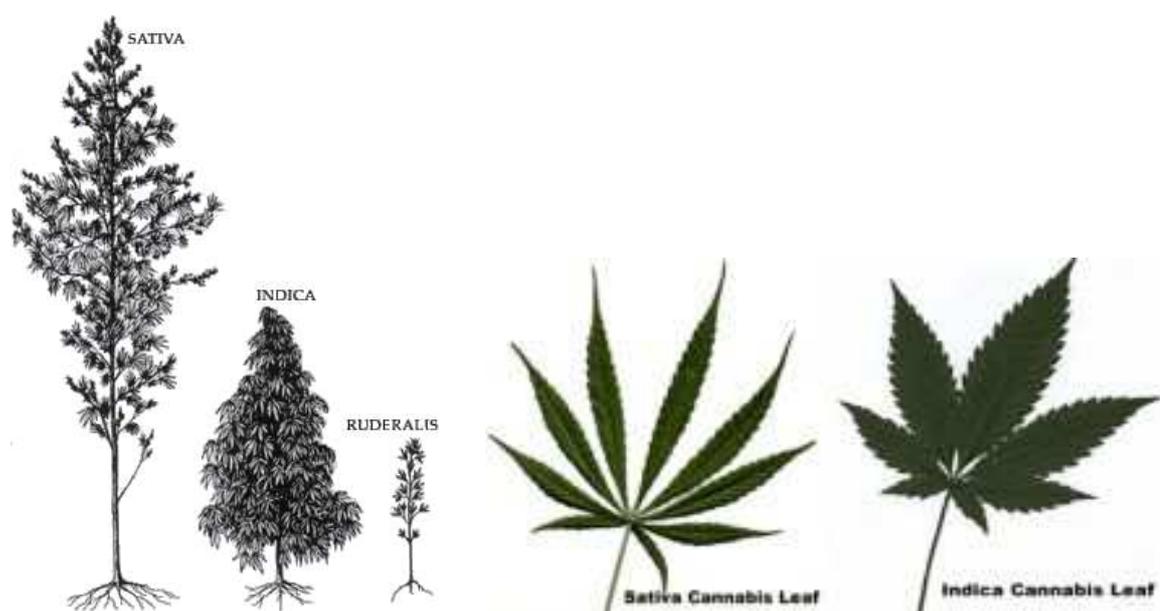
Im Jahr 2003 bestätigte eine umfassende genetische Untersuchung des Amerikaners Karl W. Hillig, den Artrang von *Cannabis sativa* und *Cannabis indica*. Die Eigenständigkeit von *Cannabis ruderalis* konnte nicht nachgewiesen werden [7].

***Cannabis sativa*** kommt, mit Ausnahme der feuchten tropischen Regenwälder, weltweit in allen warmen und gemäßigten Zonen vor. Es ist ein 1- bis 2-jähriges, windbestäubtes Kraut, das eine Höhe von bis zu 8 Metern erreichen kann. Die typisch fingerförmig gefiederten Blätter mit lanzettartigen Einzelblättern sind lang gestielt. Die zweihäusigen, selten einhäusigen Blütenstände enthalten im Harz die wirksamen Cannabinoide. Generell können bis auf die Samen alle Pflanzenteile Cannabinoide enthalten. Die höchsten Cannabinoidkonzentrationen finden sich in den Deckblättern der Blüten- und Fruchtstände. Die Laubblätter weisen einen geringeren Cannabinoidgehalt auf, die Stängel und vor allem die Wurzeln besitzen deutlich reduzierte Wirkstoffgehalte [6].

***Cannabis ruderalis*** erreicht nur eine Höhe von 30 bis 60 cm, hat fast keine Verzweigungen und relativ kleine Blätter. Die Blütenstände sind klein und befinden sich nur am Ende der Stängel. Er kommt vom Kaukasus bis nach China wild vor und bevorzugt sogenannte Ruderalflächen, das sind steinige Standorte, Geröllfelder oder Schuttflächen [3].

***Cannabis ruderalis*** besitzt einen vergleichbaren Habitus wie ***Cannabis sativa*** (s. Abb. 2). Durch die nährstoffarme Lage wachsen die Pflanzen weniger und wurden daher vermutlich als eigenständige Unterart angenommen.

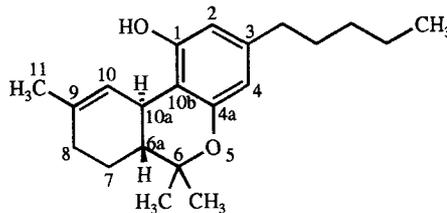
Der Indische Hanf ***Cannabis indica*** wird meist nur 1,2 Meter hoch und ist stark verzweigt. Sein Aussehen erinnert an einen Tannenbaum. Durch viele schräg zur Seite stehende Zweige bildet diese Art die größte Menge an Blüten aus, was sie für die Gewinnung der psychoaktiven Produkte besonders eignet. Die Blätter sind gewöhnlich breiter und ovaler als die der anderen Arten. Der Indische Hanf ist praktisch immer zweihäusig. Die männlichen Pflanzen sind etwas schlanker und höher wachsend als die weiblichen. Das Verbreitungsgebiet ist auf Nordindien, Afghanistan, Pakistan und das Himalaya-Gebiet beschränkt [3].



**Abbildung 2** Vergleich des Habitus von *Cannabis* (Pflanze und Blätter) [10]

## 2.3 Chemie der Inhaltsstoffe

*Cannabis sativa* enthält über 420 verschiedene Inhaltsstoffe, davon gehören ca. 60 Verbindungen der Klasse der Cannabinoide an. Es handelt sich hierbei um relativ lipophile, stickstofffreie, meist phenolische Verbindungen mit einem C<sub>21</sub>-Grundkörper. Die neutralen Cannabinoide sind aus einem Monoterpen und einem Phenol, die sauren Cannabinoide aus einem Monoterpen und einer Phenolcarbonsäure abgeleitet [6].



**Abbildung 3** IUPAC-Nummerierung von (-)- $\Delta^9$ -trans-Tetrahydrocannabinol [6]

Wichtige Inhaltsstoffe sind Cannabigerol (CBG), Cannabidiol (CBD),  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol (THC), Cannabichromen (CBC),  $\Delta^8$ -Tetrahydrocannabinol ( $\Delta^8$ -THC), Cannabicyclol (CBL), Cannabielsoin (CBE), Cannabinol (CBN), Cannabinodiol (CBDL) und Cannabitrilol (CBTL). Für die verschiedenen Cannabinoid-Strukturen sind auch die zugehörigen Carbonsäuren bekannt. Außerdem kann statt einer Pentyl- eine Propyl-Seitenkette auftreten. Dazu zählen das Cannabidivarin (CBDV),  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabivarin (THV) und Cannabivarin (CBV).

Die Hauptcannabinoide in *Cannabis sativa* sind THC, CBN, CBD und die jeweils dazugehörigen Carbonsäuren [6].

Der Syntheseweg in der Cannabis-Pflanze verläuft von der Cannabigerolsäure (CBGS) über CBD zu THC und schließlich zum CBN, als finalem Oxidationsprodukt [4], welches unter Sauerstoff-, Licht- und Wärmeeinfluss (z.B. Trocknung, Lagerung) entsteht [6].

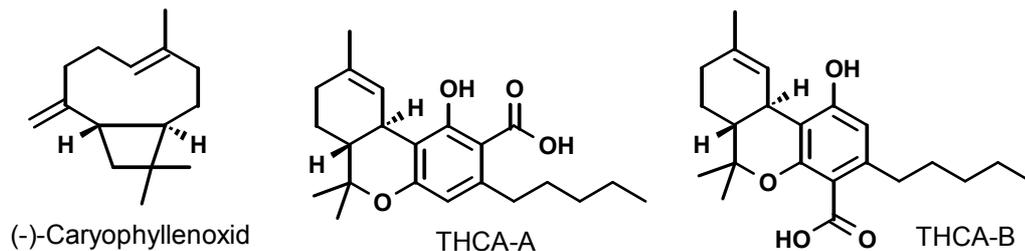
Für die psychotrope Wirkung der Cannabispräparate ist hauptsächlich das THC verantwortlich, dessen Struktur 1964 [11] aufgeklärt wurde. Das CBD ist nicht psychotrop wirksam, das CBN weist noch etwa 1/10 der psychotropen Wirksamkeit von THC auf [6].

THC liegt meist in der Form des (-)- $\Delta^9$ -trans-Tetrahydrocannabinol vor, während die *cis*-Verbindung keine psychoaktive Wirksamkeit aufweist [4]. Das (-)-Enantiomer ist 10- bis 100-mal stärker wirksam als das (+)-Enantiomer [12].

Neben THC ist auch das (-)- $\Delta^8$ -trans-Tetrahydrocannabinol psychotrop wirksam. Die natürlich vorkommende Menge beträgt nur etwa 1/100 der Menge an THC, ist aber die chemisch stabilere Form.

In der Hanfpflanze liegen das THC und die Begleit-Cannabinoide über 90 % als psychotrop inaktive Carbonsäuren (THCA-A und THCA-B) vor. Erst durch Decarboxylierung infolge Hitzeeinwirkung, wie es z.B. beim Rauchen der Fall ist, wandelt sich die THC-Säure in das psychoaktive THC um, gleiches gilt auch für die anderen Cannabinoide [4].

In den Drüsenschuppen kommt ein ätherisches Öl vor, das zu ca. 85 % aus Monoterpen- und Sesquiterpenkohlenwasserstoffen besteht [6]. Für den charakteristischen Cannabis-Geruch ist insbesondere das Terpen Caryophyllenoxid verantwortlich [4].



**Abbildung 4** Inhaltsstoffe des Hanf

Weitere kennzeichnende Cannabisbestandteile mit gemeinsamem biogenetischem Ursprung sind neben den Cannabinoiden: nicht-cannabinoiden phenolische Verbindungen, Spiroindane, Dihydrostilben und Dihydrophenanthren-Derivate. Weiterhin enthält *Cannabis sativa* in geringen Konzentrationen auch die Spermidinalkaloide Cannabisativin und Anhydrocannabisativin, verschiedene stickstoffhaltige Verbindungen (z.B. Amine, Amide) und Flavonoide [6].

## 2.4 Verwendung als Arzneimittel

Als erste Beschreibung des medizinischen Einsatzes von Hanf gilt das Kompendium der Heilkräuter des chinesischen Kaisers Shen Nung aus dem Jahr 2737 v. Chr. Auch den Griechen und Römern der Antike war *Cannabis sativa* nicht nur als Faserlieferant, sondern auch als vielfältiges Arzneimittel bekannt.

Durch die 1839 veröffentlichten Berichte des in Kalkutta stationierten irischen Arztes Dr. William Brooke O'Shaughnessy fand *Cannabis indica* Eingang in die europäische Schulmedizin. O'Shaughnessy beobachtete analgetische, antikonvulsive und muskelrelaxierende Wirkungen und propagierte die Anwendung von Cannabis beispielsweise bei Rheuma, Cholera, Tetanus oder Delirium tremens. Cannabis fand rasch Aufnahme in verschiedene westliche Arzneibücher.

Das wahrscheinlich populärste Cannabis-Medikament jener Zeit war das Schlafmittel Bromidia<sup>®</sup>, das 1886 als Präparat in Kombination mit Chloralhydrat, Kaliumbromid und

Bilsenkraut eingeführt wurde. Während Cannabis-Präparate um die Jahrhundertwende zur Therapie verschiedener Krankheitsbilder medizinisch rege genutzt wurden, verschwanden sie gegen Mitte des 20. Jahrhunderts aufgrund der Einführung anderer und besserer Wirkstoffe vollständig vom Markt.

Als Folge des zunehmenden Missbrauchs von Cannabis als Rauschdroge wurde dieses zunächst der Betäubungsmittelpflicht unterworfen und letztlich ganz verboten [13].

In Deutschland wurde THC am 01.02.1998 in der Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung (BtMVV) von „nicht verkehrsfähig“ zu „verschreibungsfähig ohne Ausnahmegenehmigung“ umgestuft. Damit war es erlaubt, THC-haltige Medikamente (Dronabinol) über Apotheken zu beziehen [14].

Am 18.05.2011 trat die Fünfundzwanzigste Verordnung zur Änderung betäubungsmittelrechtlicher Vorschriften (25. BtMÄndV) in Kraft.

Die Position „Cannabis“ wurde in den Anlagen I bis III des Betäubungsmittelgesetzes geändert. Somit können in Deutschland cannabishaltige Fertigarzneimittel hergestellt und nach entsprechender klinischer Prüfung und Zulassung durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) verschrieben werden. In Betracht kommt zunächst die Behandlung spastischer Schmerzen bei Multipler Sklerose. Bezüglich des Handels und des Besitzes von Cannabis zu Rauschzwecken bleibt die Rechtslage unverändert [15].

Die geänderten Anlagen des BtMG zu § 1 Abs. 1 lauten:

**Anlage I (nicht verkehrsfähige Betäubungsmittel)**

Cannabis (Marihuana, Pflanzen und Pflanzenteile der zur Gattung *Cannabis* gehörenden Pflanzen) mit Ausnahme der Samen, des landwirtschaftlichen Anbaus und med. Zwecke.

Cannabis-Harz (Haschisch, das abgesonderte Harz der zur Gattung *Cannabis* gehörenden Pflanzen)

**Anlage II (verkehrsfähige, aber nicht verschreibungsfähige Betäubungsmittel)**

Cannabis (Marihuana, Pflanzen und Pflanzenteile der zur Gattung *Cannabis* gehörenden Pflanzen), sofern sie zur Herstellung von Zubereitungen zu med. Zwecken bestimmt sind.

**Anlage III (verkehrsfähige und verschreibungsfähige Betäubungsmittel)**

Cannabis (Marihuana, Pflanzen und Pflanzenteile der zur Gattung *Cannabis* gehörenden Pflanzen), nur in Zubereitungen, die als Fertigarzneimittel zugelassen sind.

Verschiedene synthetische Cannabinoide werden bzw. wurden für pharmakologische Zwecke verwendet:

*Rimonabant (Acomplia®)*: Ein selektiver CB<sub>1</sub>-Rezeptorantagonist, der zur Behandlung von Adipositas eingesetzt wurde, wegen verschiedener Nebenwirkungen aber nicht mehr verwendet wird.

*Nabilon (Cesamet®)*: Ein synthetisches Cannabinoid das zur Behandlung von Anorexie und als Antiemetikum z.B. bei Krebspatienten während der Chemotherapie eingesetzt wird; es besitzt eine dem THC ähnliche Struktur.

*Dronabinol (Marinol®)*: Synthetisch hergestelltes reines THC das bei Patienten mit Multipler Sklerose (MS) und bei Schmerzpatienten Anwendung findet.

Verschiedene Pharmaka enthalten natürliche Cannabinoide:

*THC und Cannabidiol (Sativex®)*: Ein Mundspray für MS- und Schmerzpatienten, hergestellt aus Cannabis-Pflanzenmaterial.

*Medizinal Hanfblüten (Bediol®, Bedrobinol®, Bedrocan®)*: Blütenstände, die einen standardisierten THC-Gehalt besitzen [16].

## 2.5 Verwendung als Rauschmittel

Cannabis war auf dem indischen Subkontinent früh als Mittel zur Versetzung in religiöse bzw. sexuelle Ekstase bekannt. Auch die im Bereich der Wolga und des Kaspischen Meeres siedelnden Skythen sollen in Zelten über offenem Feuer bzw. heißen Steinen den Rauch der Hanfpflanze bei Reinigungsritualen und Totenzeremonien inhaliert haben, bis sie in einen Rauschzustand verfielen. Seit vorgeschichtlicher Zeit ist der Faserhanf auch in Mitteleuropa bekannt, die Kenntnis um die berauschende Wirkung der Hanfpflanze dürfte jedoch erst von den Kreuzfahrern des Mittelalters mitgebracht worden sein. In Europa erlebte die Hanfpflanze zwar als Lieferant von Fasern bis ins 19. Jahrhundert eine Blüte, konnte sich aber als Drogenhanf nicht durchsetzen.

Wieder neu nach Europa gelangte das Wissen von der Wirkung des Hanfs durch den Krieg Napoleons gegen Ägypten. Verschiedene französische Künstler und Intellektuelle schlossen sich 1844 zum „Club des Hachichins“ zusammen, um ihre Erfahrungen in der Wirkung und dem Gebrauch von Haschisch auszutauschen.

In den 1930er Jahren kam der Gebrauch, des bis dahin nur als Faserlieferant bekannten Cannabis, als Rauschdroge in den USA auf.

In verstärktem Umfang fanden Cannabis-Produkte, in erster Linie Marihuana, zu Beginn der 1960er Jahre in den USA im Zuge der „Flower-Power-Bewegung“ und der damit teilweise zusammenhängenden „Psychedelischen Bewegung“ Eingang in die Jugendszene [4].

Mit Verspätung fand Cannabis ab 1967/68 auch in Europa einen entsprechenden Abnehmerkreis [17].

Unter **Marihuana (Cannabiskraut)** versteht man die getrockneten Blätter und Blütenstände der Hanfpflanze. Für die Bezeichnung Marihuana werden unterschiedliche Quellen genannt. Sie könnte aus dem indischen Wort *Malihua* (das Individuum wird von der Droge gefangen gehalten), aus dem portugiesischen *Maranguano* (der Berauschte) oder aus dem spanischen

*Maria* und *Don Juan* bzw. *Dona Juanita* abgeleitet werden. Die spanische Ableitung deutet entweder auf die Zweihäusigkeit von *Cannabis* oder auf die frühere ausschließliche Verwendung der weiblichen Pflanze hin.

Als **Haschisch (Cannabisharz)** wird das vorwiegend aus den Drüsenköpfen (s. Abb. 5) der Hanfpflanze nach verschiedenen Methoden (Ausklopfen, Abschaben oder Sieben) gewonnene Harz bezeichnet. Haschisch bedeutet im Arabischen so viel wie "das Wunder der Verwandlung bewirkende Kraut". Haschisch ist ein bräunliches Produkt, das hauptsächlich zu Platten gepresst wird und süßlich-harzig riecht.

Das **Haschischöl (Cannabiskonzentrat)** ist ein mittels Lösungsmittel-Extraktion oder Destillation aus Cannabiskraut oder -harz hergestelltes dunkelbraunes, viskoses Öl [4],[6].



**Abbildung 5** 10- und 30-fache Vergrößerung von Hanfblättern mit Drüsenköpfchen [68]

Der THC-Gehalt von Marihuana liegt um 0,5 % bei nicht gedüngten Freilandkulturen, bis über 15 % bei gezüchteten Sorten mit einem hohen Anteil an Blütenständen (sog. „Sinsemilla“-Sorten, wörtlich „ohne Samen“). Der Durchschnittsgehalt in Europa liegt bei 6,2 %, in Deutschland bei 7,4 % (Stand 2009). Beim Haschisch liegt der THC-Gehalt bei etwa 2 % bis über 15 %. Der Durchschnittsgehalt in Europa liegt bei 8,5 %, in Deutschland bei 8,3 % (Stand 2009). Das Haschischöl besitzt Gehalte an THC von 25 % bis 75 % [18].

Der **Konsum von Cannabis-Produkten** erfolgt überwiegend durch Rauchen. Hierzu werden Marihuana oder Haschisch mit Tabak vermischt und in Zigarettenpapier gerollt oder wenige Tropfen Haschischöl auf eine Zigarette geträufelt. Die Zigarette („Joint“) wird durch die hohle Hand geraucht und der dabei abgekühlte Rauch ermöglicht ein tieferes Inhalieren. Die Glut-hitze der Zigarette bewirkt eine Decarboxylierung der unwirksamen THC-Carbonsäuren in das wirksame THC. Neben dem „Joint“ gibt es auch Rauchgeräte wie Wasserpfeifen und verschiedene andere Apparate (sog. „Bongs“) zur Inhalation. Weniger üblich ist die perorale Aufnahme in Form von Gebäck (Kekse, Kuchen) oder Getränken (Tee). Die Wirkung ist dabei wegen der relativ schlechten enteralen Resorption, der schlechten Dosierbarkeit und

der nicht oder nur partiell stattfindenden thermischen Umwandlung der THC-Carbonsäuren wesentlich geringer als bei der Inhalation [6].

Die Wirkung ist von der Zusammensetzung und dem Gehalt des verwendeten Cannabis abhängig sowie von der Konsumform (Rauchen, Essen). Seine Wirkung hängt aber auch von der Situation ab, die den Konsumenten vor dem Konsum und während des Konsums umgibt (Setting), von seinem augenblicklichen Zustand und seiner Stimmung (Set), seiner Erwartungshaltung und seiner Vorerfahrung. Die Wirkung ist stets dosisabhängig [17].

Als Dosis-Wirkungs-Beziehungen wurden folgende Werte ermittelt:

- 2 mg THC: Schwellendosis für milde Euphorie
- 7 mg THC: geringe Veränderungen sensorischer Art mit beeinträchtigtem Zeitempfinden
- 15 mg THC: Deutliche Veränderungen im Körpergefühl, sensorische Störungen, Verkennungen und Halluzinationen
- 20 mg THC: Überwiegen dysphorischer Wirkungen, Übelkeit, Erbrechen, unangenehme Körpergefühle, angstbesetzte Reaktionen [19].

Die typischen Wirkungen von Cannabis auf die Psyche sind:

- Gehobene Stimmung, Euphorie und Heiterkeit
- Verminderter Antrieb, Passivität, Apathie und Lethargie
- Denkstörungen
- Störungen der Konzentration und der Aufmerksamkeit
- Wahrnehmungsstörungen (Illusionen, Halluzinationen, Synästhesien)
- Störungen des Kurzzeitgedächtnisses
- Körperwahrnehmungsstörungen
- Störungen der Kritikfähigkeit, erhöhte Risikobereitschaft
- Störungen der Psychomotorik (veränderte Mimik, Gestik)

Es können außerdem atypische Wirkungen auftreten (sog. „Horrortrips“), mit Depressionen, Verstimmungen, Angst, Panik, innerer Unruhe, Wahnerlebnissen, Desorientiertheit, Verwirrtheit, gesteigertem Antrieb und Aggressionen gegen sich bzw. die Umgebung [17].

Ein **typischer Rauschverlauf** nach dem Konsum von Cannabisprodukten kann grob in drei Phasen unterteilt werden:

- Akute Phase: Kurz nach Konsum mit einer Dauer von 1-2 Stunden steht zunächst die zentral dämpfende Wirkungsweise im Vordergrund. Nach außen hin feststellbar sind Störungen in der Motorik und Aussprache (Gangunsicherheiten und lallende Sprache), gerötete, glasige Augen und weite, lichtstarre Pupillen sowie insgesamt eine Verlangsamung, eventuell gepaart mit Begriffsstutzigkeit.
- Subakute Phase: Danach ist die Trägheit vorbei, es folgt eine eher ausgelassene, unbekümmerte Grundstimmung mit Euphorie, Heiterkeit und innerer Gelassenheit, unter weitgehender Ausschaltung negativer Umwelteinflüsse. Die Kritikfähigkeit ist herabgesetzt,

das eigene Leistungsvermögen und die eigenen Fähigkeiten werden überschätzt (4 -6 Stunden nach Konsum).

- Postakute Phase: Anschließend dauert es noch 12-24 Stunden, bis der Konsument das Gefühl hat, wieder völlig „klar im Kopf“ zu sein. Der Antrieb ist solange noch vermindert und es zeigt sich eine weitgehende Passivität [20].

Bei einem chronischen Konsum von Cannabis kommt es zur Ausbildung einer Abhängigkeit mit Toleranzbildung und Entzugserscheinungen. Die Hauptsymptome sind Schwunglosigkeit, Demotivierung, Depression, vegetative Störungen (Herz, Kreislauf, Atmung, Verdauung), Psychosen, Persönlichkeitsveränderungen, Angst-, Erregungs- und Verwirrheitszustände, Suizidneigung, Aggressivität sowie atypische Rausch-Verläufe [17].

## 2.6 Rechtliche Einordnung

Die erste internationale Opiumkonferenz fand 1911/1912 in Den Haag statt. Das dort beschlossene „Opiumabkommen“ beschränkte sich auf einige pflanzliche Drogen, nämlich Opium, Morphin, Cocain und deren Derivate. Cannabis wurde dann in das „2. Opiumabkommen“ von 1925 aufgenommen und somit verboten [21].

In der Nachkriegszeit bestand die Befürchtung, dass sich gesundheitsgefährdende Drogen über die westliche Welt ausbreiten und eine Vielzahl von Gefahren hervorrufen könnten [17].

Mit der „Suchtstoffkommission der Vereinten Nationen“ (Commission on Narcotic Drugs – CND) wurde 1946 ein zentrales Organ für den Drogenbereich geschaffen, das jährlich zusammentrifft und Richtlinien für die Zusammenarbeit in den Vereinten Nationen vorgibt [22].

Die CND entwickelte das „Einheitsabkommen über Betäubungsmittel“ (Single Convention on Narcotic Drugs), durch deren Unterzeichnung sich die Mitgliedsstaaten 1961 verpflichteten, die unterstellten Drogen ausschließlich für medizinische und wissenschaftliche Zwecke zu benutzen und Herstellung, Export und Import, Verteilung und Handel von und mit derartigen Stoffen zu kontrollieren [17]. Deutschland ratifizierte das „Einheitsabkommen“ 1973 [23].

Das derzeit in Deutschland geltende „Betäubungsmittelgesetz“ geht im Ursprung auf das „Gesetz über den Verkehr mit Betäubungsmitteln“ von 1920 zurück. Nach der Ratifizierung des internationalen Opiumabkommens von 1925 musste eine Änderung der Gesetzgebung erfolgen, um auch die Cannabisdrogen zu erfassen. Dieses sog. „Opiumgesetz“ trat am 01.01.1930 in Kraft. In der Folgezeit galt es mit geringen Änderungen bis 1971. Der Gesetzgeber ersetzte das „Opiumgesetz“ durch das „Betäubungsmittelgesetz“ (BtMG) vom 22.12.1971. Zu jener Zeit hatte die Rauschgiftkriminalität in erheblichem Maße zuge-

nommen. Es bestand die Sorge, dass es zu einer weiteren Ausdehnung drogenspezifischer Straftaten kommen könnte und zudem die Volksgesundheit gefährdet sei.

Dieses neue „Betäubungsmittelgesetz“ setzte den Inhalt der internationalen Suchtstoffübereinkommen im Recht der Bundesrepublik Deutschland um. Das Gesetz enthält drei Anlagen (s. Kap. 2.4), in denen die Betäubungsmittel nach bestimmten Kriterien erfasst sind. Auch der Anbau von Betäubungsmitteln, etwa von Cannabispflanzen ohne bestehende Erlaubnis der Bundesanstalt für Landwirtschaft und Ernährung (BLE) bzw. des Bundesamtes für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), wird unter Strafe gestellt. Der Strafrahmen umfasst insgesamt bis zu 15 Jahren Freiheitsentzug. Auf der anderen Seite ist der Rehabilitationsgedanke im Gesetz stärker in den Vordergrund getreten („Therapie vor Strafe“). Dadurch sollen vor allem die drogenabhängigen Straftäter begünstigt werden. Dagegen sollen die nicht abhängigen Händler härter bestraft werden [17].

Nach der Entscheidung des Bundesgerichtshofs (BGH) [24] handelt es sich um eine „nicht geringe Menge“ Cannabis, wenn das betreffende Cannabisprodukt mindestens 7,5 g THC enthält. Diese Menge an Wirkstoff stellt die Grenze zur Erfüllung der Verbrechenstatbestände der §§ 29a, 30 und 30a BtMG dar, die Freiheitsstrafen bis zu zehn Jahren vorsehen.

#### **Der „Haschisch-Beschluss“ des BVG von 1994**

In Deutschland entschied 1994 das BVG, dass es im Hinblick auf Drogen ein unbeschränktes „Recht auf Rausch“ nicht gebe. Es sah keinen Verstoß gegen den Gleichheitsgrundsatz darin, dass Alkohol und Nikotin erlaubt, Cannabis-Produkte dagegen verboten seien, da das Maß der Gesundheitsgefährdung nicht das einzige Kriterium für das Verbot von Drogen sei. Allerdings kann das Maß der individuellen Schuld im strafrechtlichen Sinn diesem Beschluss zufolge gering sein, wenn Cannabis-Produkte lediglich in kleinen Mengen zum Eigenkonsum erworben werden, so dass von einer strafrechtlichen Verfolgung in diesen Fällen grundsätzlich abzusehen sei. Bundeseinheitliche Maßstäbe wurden dazu bisher allerdings nicht aufgestellt [4].

In Deutschland ist jeglicher Umgang mit Cannabis, mit Ausnahme des Konsumvorgangs selbst und der in Kap. 2.4 genannten Ausnahmen strafbar [17].

#### **Andere europäische Länder**

In allen europäischen Ländern ist die „Single Convention“ der UNO ratifiziert worden. Der Handel mit Cannabis-Produkten ist unter Strafe gestellt, wobei das Schwergewicht auf die Bekämpfung der Verbreitung gelegt wird, während reine Konsumentendelikte mit geringerer Priorität verfolgt werden. In allen Ländern wird der Jugendschutz besonders durch höhere Strafandrohungen gegen Abgabe von Betäubungsmitteln an Jugendliche hervorgehoben [17].

Die gängige Praxis, den hierzulande strengen rechtlichen Bestimmungen zu entgehen und zum quasi legalen Erwerb und Konsum von Cannabis in sog. „Coffeeshops“ in die Niederlande zu reisen, ist nicht mehr ohne weiteres möglich.

Seit dem 01.05.2012 sind in den drei niederländischen Provinzen Limburg, Brabant und Zeeland „Coffeeshops“ geschlossene Klubs, die nur volljährigen niederländischen Einwohnern mit einem sogenannten „Wietpas“ (s. Abb. 6) den Kauf von Marihuana gestatten. Ab 2013 wird der Pass überall in den Niederlanden eingeführt [25].



Abbildung 6 „Wietpas“ [26]

## 2.7 Pharmakokinetik

### *Resorption*

- Das Rauchen bzw. Inhalieren von Cannabisprodukten ist die häufigste Aufnahmeart. Die orale Aufnahme ist weniger gängig. Weitere Applikationswege, wie rektal, i.v., i.m. oder ophthalmisch kommen nahezu nicht vor.

Beim Rauchen wird ein gewisser Anteil an THC durch Pyrolyse zerstört. Es steht daher eine geringere THC-Gesamtmenge zur Inhalation zur Verfügung, als im Ausgangsmaterial vorhanden war (nur 32 bis 62 %).

Die Resorption der Cannabinoide erfolgt beim Inhalieren sehr schnell. Bereits Sekunden nach Inhalation des ersten Zuges an einer Marihuana-Zigarette ist THC im Plasma messbar.

Die resorbierte THC-Menge ist unabhängig von der Dosis. Der Resorptionsvorgang soll einer linearen Kinetik folgen.

Insgesamt ergibt sich eine Bioverfügbarkeit für THC von 15 bis 25 %. Als Gründe für die relativ schlechte systemische Verfügbarkeit kommen Rauchverluste, unvollständige Resorption und eine Metabolisierung in der Lunge in Betracht.

- Bei oraler Einnahme von THC erfolgt die Resorption langsam und unvorhersehbar. Sie ist abhängig von der Nahrungsaufnahme, die im Allgemeinen zu einer verschlechterten Resorption führt. Fettreiche Nahrung scheint dagegen die Resorption der Cannabinoide zu verbessern. Im Magen muss aufgrund des niedrigen pH-Wertes mit einer möglichen Zersetzung der Cannabinoide gerechnet werden.

Eine große Rolle bei der oralen Applikation spielt auch der sog. „First-Pass-Effekt“, der aufgrund der schnellen und umfangreichen Biotransformation zu einer Reduktion von systemisch verfügbarem THC führt.

Insgesamt liegt die Bioverfügbarkeit bei dieser Konsumform bei ca. 10 % [6].

### **Verteilung**

In einer ersten Verteilungsphase gelangen Cannabinoide sehr schnell in stark durchblutete Organe wie Gehirn oder Leber. Aufgrund der hohen Lipophilie reichern sich Cannabinoide bevorzugt in fettreichen Geweben an. Neben dem eigentlichen Fettgewebe gelten auch Lunge, Leber, Milz, Herz, Hoden, Niere, Speicheldrüsen und Gehirn als Speicherorgane für THC. Diese Akkumulation erfolgt sehr langsam und die Cannabinoide werden nur allmählich wieder freigesetzt. THC wurde noch 28 Tage nach dem Rauchen von Marihuana-Zigaretten im menschlichen Fettgewebe nachgewiesen. Neben THC selbst werden auch seine Metabolite 11-Hydroxy-THC (11-OH-THC) und 8,11-Dihydroxy-THC im Fettgewebe akkumuliert.

Das Verteilungsvolumen gibt Auskunft über die Anreicherung der Substanz im Gewebe. Die Werte für THC liegen in der Größenordnung von 10 l/kg Körpergewicht.

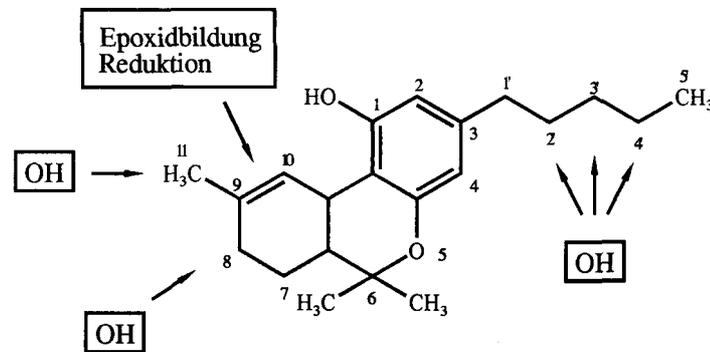
Entsprechend ihrem lipophilen Charakter werden THC und seine Metabolite fast vollständig an Plasmaproteine, insbesondere an Albumin und Lipoproteine, gebunden. Für THC wurden Plasmaprotein-Bindungsraten von etwa 80 bis 99 % gemessen. Nur etwa 3 % des THC sollen in freier Form im Plasma vorliegen. Auch die Metabolite werden zu 88 bis 99 % an Proteine gebunden [6].

### **Metabolismus**

Cannabinoide werden sehr rasch durch mikrosomale Hydroxylierung und nicht-mikrosomale Oxidation in der Leber metabolisiert. Eine Biotransformation erfolgt in geringerem Umfang auch in anderen Geweben, z.B. in der Lunge.

Bisher wurden insgesamt über 100 THC-Metabolite identifiziert, davon gehören etwa 30 in die Gruppe der Carbonsäuren. CBN und CBD werden prinzipiell ähnlich wie THC metabolisiert.

Bevorzugte Reaktionen sind die Hydroxylierungen in Allyl-Position zur Doppelbindung in den Positionen 11 und 8 (s. Abb. 7), wobei die 8 $\beta$ -Hydroxylierung die 8 $\alpha$ -Hydroxylierung überwiegt. Häufig wird auch in der Pentyl-Seitenkette in den Positionen C1', C2', C3' und C4' hydroxyliert, nicht jedoch am endständigen C5'.



**Abbildung 7** Primäre Metabolisierung von THC [6]

Im Anschluss an die Hydroxylierungen können Oxidationsreaktionen folgen: Oxidation der Hydroxylgruppe am C8 zum Keton, am C11 zur Carbonsäure und Abbau der Pentylseitenkette durch  $\beta$ -Oxidation unter Bildung von Carbonsäuren. Es kann auch die Epoxidierung oder Reduktion der Doppelbindung auftreten.

Primärer Hauptmetabolit von THC ist 11-OH-THC, das durch das hepatische Cytochrom P450-Enzymsystem gebildet wird. Das eigentliche Endprodukt der Biotransformation ist die durch Oxidation der Hydroxylgruppe entstehende 11-Nor- $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol-9-carbonsäure (THC-COOH). Nach oraler Gabe wird 11-OH-THC innerhalb von 10 Minuten gebildet und allmählich weiter zu den Säuren oxidiert. 11-OH-THC liegt in diesem Fall in annähernd gleich großen Mengen wie THC im Plasma vor. Nach dem Rauchen sind die Plasmakonzentrationen von 11-OH-THC und 8 $\beta$ -Hydroxy-THC ungefähr gleich hoch; sie betragen aber jeweils nur etwa 1/10 des THC-Spiegels.

In der Phase-II-Reaktion werden die Metabolite vor allem mit Glucuronsäure konjugiert, seltener auch mit Schwefelsäure und langkettigen Fettsäuren. Letztere werden vor allem als THC-Speicherform im Fettgewebe diskutiert. Der größte Teil der Metabolite liegt im Urin in Form der gut wasserlöslichen Esterglucuronide vor.

Der Hauptmetabolit im Urin, THC-COOH, wird fast ausschließlich als Esterglucuronid, teilweise auch als Etherglucuronid und Diglucuronid ausgeschieden.

Im Plasma kommt THC-COOH anfänglich zu einem großen Teil in freier Form vor. Das Verhältnis freier zu konjugierter THC-COOH wird mit etwa 2:1 bis 10:1 bei Erreichen des maximalen Plasmaspiegels angegeben. Im weiteren Verlauf nimmt der Anteil des Esterglucuronids zu und übersteigt schließlich den der freien Säure.

Nach oraler Applikation stellt man einen ausgeprägten First-Pass-Effekt von THC fest, da die Metabolite 11-OH-THC und THC-COOH in wesentlich höheren Plasmakonzentrationen auftreten als nach dem Rauchen.

Der wichtigste aktive Metabolit ist das 11-OH-THC. Seine Wirkstärke wird gleich bzw. bis zu dreifach höher als THC eingeschätzt.  $\Delta^8$ -THC spielt beim Konsum von natürlichen Cannabisprodukten nur eine untergeordnete Rolle als Umwandlungsprodukt von THC. Die Wirkstärke von  $\Delta^8$ -THC beträgt etwa 75 % des THC.

Weitere Hydroxylierungsprodukte des THC sind ebenfalls pharmakologisch aktiv.

Es wurde wiederholt diskutiert, ob nicht 11-OH-THC die eigentlich aktive Substanz ist, und THC selbst erst nach seiner Metabolisierung wirksam wird. Das konnte jedoch nicht bestätigt werden [6].

### **Ausscheidung**

Cannabinoide werden überwiegend über den Darm ausgeschieden. Nur etwa 30 % der aufgenommenen Gesamtdosis findet sich in Form von Metaboliten im Urin wieder. Der Hauptmetabolit im Urin ist THC-COOH, die etwa 27 % der Gesamtmetabolitenmenge stellt.

Im Stuhl liegen die Metabolite in geringerem Umfang konjugiert vor. 11-OH-THC und THC-COOH sind hier die mengenmäßig dominierenden Produkte. Ein ausgeprägter enterohepatischer Kreislauf für THC und seine Metabolite trägt ebenfalls zur langsamen Elimination der Cannabinoide bei. Etwa 50 % der verabreichten Dosis werden innerhalb der ersten 4 bis 5 Tage ausgeschieden, andere Autoren geben für diesen Zeitraum 80 bis 90 % der Dosis an [6].

### **Clearance und Elimination**

Unter Clearance versteht man das virtuelle Blutvolumen, das pro Zeiteinheit von der betreffenden Substanz befreit wird. Die Gesamtkörperclearance errechnet sich als Summe aus den Clearance-Werten für die einzelnen an der Ausscheidung beteiligten Organe. Diese liegen verschiedenen Autoren zufolge bei  $135 \pm 13$  ml/min, 197 bis 248 ml/min bzw. bei 1500 bis 1600 ml/min.

Die Zeit, in der die Plasmakonzentration einer Substanz auf die Hälfte des ursprünglichen Wertes abfällt, bezeichnet man als Eliminationshalbwertszeit. Die Elimination von THC aus dem Blut erfolgt aufgrund der Verteilungsvorgänge und der schnellen Biotransformation in den ersten Stunden sehr rasch. Geschwindigkeitsbestimmender Schritt für die Halbwertszeit ist letztlich die Elimination aus den tiefen Kompartimenten, da THC bzw. seine Metabolite nur sehr langsam aus den Speichergeweben freigesetzt, ins Blut abgegeben und ausgeschieden werden. Insgesamt ist von einer Eliminationshalbwertszeit von 1-4 Tagen auszugehen [6].

### **Plasmaspiegel**

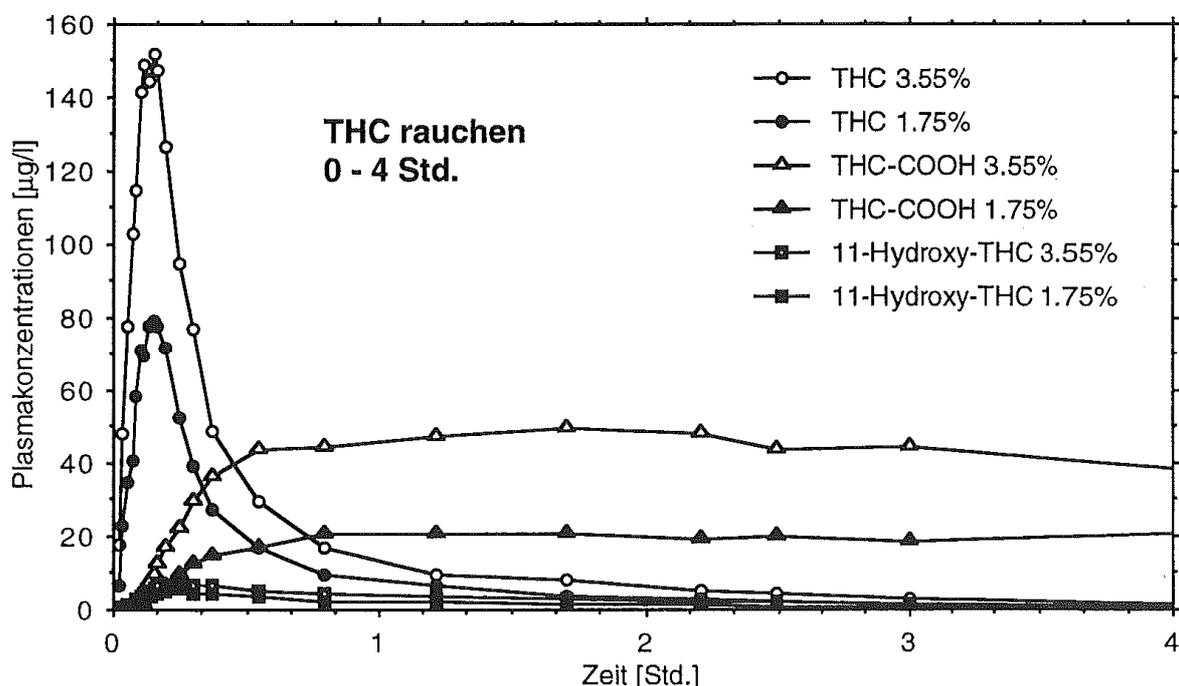
Die Plasmakurven nach Cannabis-Rauchen zeigen einen typischen dreiphasigen Verlauf. In der Absorptionsphase überwiegt zunächst die Invasion des Wirkstoffes. Die steigenden

Plasmaspiegel folgen annähernd einer Kinetik 1. Ordnung. Im Anschluss folgt die erste Eliminationsphase, die maßgeblich durch Verteilungsvorgänge geprägt ist. Die letzte Eliminationsphase besitzt eine deutlich kleinere Geschwindigkeitskonstante, weshalb die Plasmaspiegel dann nur noch langsam abfallen.

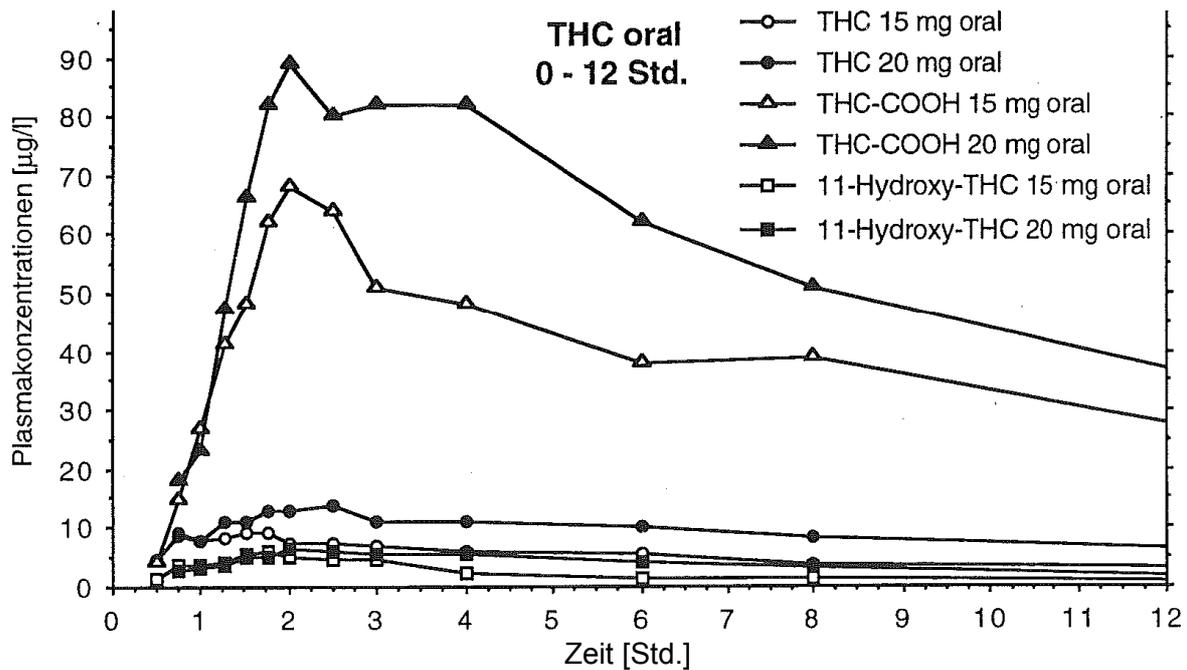
Bei Rauchen von THC finden sich die beiden Metaboliten 11-OH-THC und THC-COOH innerhalb weniger Minuten im Blut. Die durchschnittlichen THC-Maxima sind höher als die Werte für den primären Metaboliten 11-OH-THC und für THC-COOH (s. Abb. 8). Ähnlich sind die Verhältnisse bei i.v.-Gabe.

THC wird bei oraler Aufnahme nur langsam aus dem Intestinaltrakt resorbiert und das Plasmaspiegelmaximum tritt erst nach etwa 1 bis 6 Stunden auf. Die maximalen Plasmaspiegel sind deutlich niedriger als nach dem Rauchen. Der Peak ist nicht so deutlich ausgebildet und verläuft eher plateauartig. Ausgeprägte interindividuelle Variationen der Plasmaspiegel-Kurven werden häufig beobachtet, verursacht durch die schwankende Bioverfügbarkeit des Cannabinoids.

Durch den ausgeprägten First-Pass-Effekt sind höhere THC-COOH-Konzentrationen messbar. Die Maxima der THC-, 11-OH-THC- und THC-COOH-Spiegel liegen zeitlich dichter beisammen (s. Abb. 9) [6].



**Abbildung 8** Mittlere Plasmakonzentrationsverläufe von THC, 11-OH-THC und THC-COOH nach dem Rauchen einer Marihuana-Zigarette mit einem THC-Gehalt von 1.75 % bzw. 3.55 % (= ca. 16 bzw. 34 mg THC). Durchschnittswerte von 6 Versuchspersonen [27]



**Abbildung 9** Mittlerer Plasmakonzentrationsverlauf von THC, THC-COOH und 11-OH-THC nach oraler Einnahme von sesamöhlhaltigen Kapseln mit 15 mg THC (6 ♀) bzw. mit 20 mg THC (6 ♂) [27]

Die Korrelation zwischen THC-Plasmaspiegeln und den subjektiven psychischen Effekten zeigt, dass maximale Plasmaspiegel nach dem Rauchen von Cannabisprodukten sehr schnell, maximale "High"-Empfindungen aber erst etwas verzögert nach ungefähr 15 bis 40 Minuten auftreten. Anschließend bleibt das subjektive "High"-Gefühl länger bestehen und sinkt langsamer ab als der parallel vorliegende THC-Plasmaspiegel. Individuelle Schwankungen in der Korrelation sind jedoch häufig. Das "High-Gefühl" kann etwa 2 bis 6 Stunden lang anhalten, obwohl der THC-Spiegel inzwischen auf niedrigste Werte abgesunken ist.

Nach oraler Applikation treten psychotrope Effekte, je nach individueller Resorption, ungefähr nach 0,5 bis 2 Stunden auf. Mit maximalen Wirkungen kann man nach 2 bis 3 Stunden rechnen, wobei die Effekte durchschnittlich 8 Stunden anhalten.

Insgesamt darf aber die persönliche Erwartungshaltung bei der Empfindung der psychotropen Effekte des THC nicht unterschätzt werden. So wurden selbst beim Rauchen von Placebo-Zigaretten starke Effekte beobachtet [6].

## 2.8 Pharmakodynamik

THC und seine Analoga wirken über einen eigenen heptahelikalen Rezeptor, den Cannabinoidrezeptor (CB<sub>1</sub>-Rezeptor) (s. Kapitel 3.3). THC wird als voller Agonist [28], Partialagonist [29] oder, abhängig von der Synapsen-Aktivität, als Agonist/Antagonist beschrieben [30].

Eine Aktivierung hemmt über G<sub>i/o</sub>-Proteine die Adenylylcyclase, blockiert Calciumkanäle und aktiviert K<sup>+</sup>-Kanäle. Hinsichtlich der Transduktionsmechanismen ähnelt der CB<sub>1</sub>-Rezeptor den drei Opioidrezeptor-Subtypen  $\mu$ ,  $\delta$  und  $\kappa$  [12].

Bekannt sind auch die strukturellen Ähnlichkeiten zwischen Cannabinoiden und Steroidhormonen. Die Glucocorticoid-Rezeptoren-Dichte im Hippocampus, wo auch spezifische Bindungsstellen für Cannabinoide nachgewiesen wurden, ist sehr hoch. Weiterhin existieren zwei verschiedene Subtypen des Glucocorticoid-Rezeptors im Hippocampus. Diese Befunde führten zu der Vermutung, dass Cannabinoide als "falsche Hormone" am Glucocorticoid-Rezeptor agieren könnten.

Ungeklärt ist, ob THC als Agonist, Antagonist oder partieller Agonist am Glucocorticoid-Rezeptor wirkt. Die bisherigen Studien lassen einerseits auf eine agonistische Wirkung schließen, andererseits verhält sich THC als schwacher, nicht-kompetitiver Antagonist am zentralen Glucocorticoid-Rezeptor.

Das Belohnungssystem (Reward-System) dient im eigentlichen Sinne der Arterhaltung. Es fördert alle Tätigkeiten, die das Wohlbefinden steigern. Nach heutigen Vorstellungen ist das dopaminerge Belohnungssystem maßgeblich an der Ausbildung einer Abhängigkeit beteiligt. Es besteht ein Zusammenhang zwischen der Aktivierung von Belohnungs-Kreisläufen im Gehirn und der Entwicklung einer Abhängigkeit bei Suchtstoffen. Diese Aktivierung von Belohnungsbahnen scheint die einzige pharmakologische Gemeinsamkeit von Suchtstoffen zu sein, die für die Erzeugung eines euphorischen Effektes verantwortlich ist.

Es ist bekannt, dass auch THC in beim Marihuana-Gebrauch relevanten Dosen das Belohnungssystem im Gehirn stimuliert. Diese Aktivierung des Reward-Systems kann, wie von anderen gut untersuchten Suchtstoffen bekannt ist, auch bei THC durch Naloxon, einen Opiatantagonisten, blockiert werden. THC erhöht sowohl den basalen als auch den Kalium-stimulierten Dopamin-Ausstrom in Gehirnbereichen, die für das Belohnungssystems relevant sind (inkl. Striatum, Nucleus accumbens und mediale präfrontale Gehirnrinde). Der basale extrazelluläre Dopamin-Ausstrom wird ebenfalls von Naloxon in niedrigen Dosen blockiert.

Der zelluläre Wirkungsmechanismus von THC ist noch nicht vollständig aufgeklärt. Es ist jedoch anzunehmen, dass THC als Rückaufnahme-Blocker an den Neuronen des mesotelencephalischen dopaminergen Belohnungssystems wirkt.

Da der Opiat-Antagonist Naloxon in der Lage ist, die durch THC hervorgerufene Aktivierung des Belohnungssystems zu blockieren, wird vermutet, dass einige Effekte von THC über das endogene Opiat-System vermittelt werden.

Cannabinoide könnten möglicherweise auch Agonisten am Serotonin-Rezeptor (5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor) darstellen, was die antiemetische und analgetische Wirkung erklären könnte.

Eine Hemmung des Parasympathikus und Aktivierung des Sympathikus ist beobachtet worden. Insbesondere die  $\beta$ -Sympathikus-Aktivität wird unter THC-Einfluss beim Menschen erhöht. Der Mechanismus ist unklar. Eventuell ist der CB<sub>1</sub>-Rezeptor bei der Regulation des Sympathikus-Tonus involviert.

Die Wirkmechanismen der Cannabinoide sind insgesamt ausgesprochen vielfältig. Ein Großteil der Effekte lässt sich durch die Cannabinoid-Rezeptoren erklären, aber eine ganze Reihe der Cannabinoid-Wirkungen wird offensichtlich durch andere Mechanismen vermittelt [6].

## 2.9 Toxikologie

### ***Akute und chronische Toxizität***

Die akute Toxizität der Cannabinoide ist relativ gering. Die LD<sub>50</sub> von THC beträgt bei der Maus je nach Lösungsmittel und Stamm 43 bis 60 mg/kg Körpergewicht intravenös und 480 bis 2000 mg/kg bei oraler Verabreichung, bei anderen Tierarten (Ratte, Hund, Rhesusaffe) sind die Werte ähnlich hoch.

Akute Vergiftungserscheinungen beim Menschen sind Übelkeit, Erbrechen, Tränenfluss, Reizhusten, Angstgefühl, Kälte- und Taubsein der Extremitäten sowie Störungen der Herzfähigkeit. Todesfälle sind sehr selten. Anhaltender Missbrauch führt zu chronischer Laryngitis und Bronchitis, zur Abnahme der körperlichen und geistigen Leistungsfähigkeit, zunehmender Interesse- und Motivationslosigkeit, Apathie und schließlich zum psychischen Verfall [31].

Zu den weiteren Auswirkungen des chronischen Konsums von Cannabis gehören:

### ***Mutagene Wirkungen***

Ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko durch Zigarettenrauchen ist belegt. Durch die beim Marihuana-Rauchen übliche intensivere Inhalation erhöht sich die Verweildauer der toxischen Substanzen in der Lunge. Der Rauch einer Marihuana-Zigarette enthält flüchtige N-Nitrosamine und mehr krebserregende polyzyklische Kohlenwasserstoffe als Tabakrauch einer herkömmlichen Zigarette gleichen Gewichts. Sonst gleicht der Marihuana-Rauch in der Zusammensetzung weitgehend dem Tabakrauch. Das Rauchkondensat von Marihuana zeigt im Tierversuch tumorbildende und tumorfördernde Eigenschaften. Extrakte und Rauch von Cannabis sind mutagen im Ames-Test, während Cannabinoid-Reinsubstanzen diese

Wirkung nicht zeigen. Ein erhöhtes Lungen- und Bronchialkrebsrisiko für Marihuana-Raucher wird daher vermutet.

Das Auftreten dreier verschiedener, maligner Tumore mit unterschiedlicher Histologie wird auf den Cannabis-Konsum zurückgeführt und ein synergistischer Effekt mit Tabak diskutiert. Forschungsergebnisse deuten ebenfalls daraufhin, dass ein Konsum von Marihuana und Tabak additive Effekte hervorruft [6].

### ***Herz-Kreislauf-Störungen***

Es wurde das Auftreten von Herzrhythmusstörungen, Koronarerkrankungen durch eine vermehrte Belastung des Herzens, zerebrovaskuläre Störungen wie Ischämien und Hirninfarkte beobachtet [17].

### ***Veränderungen am Immunsystem***

Versuchstiere zeigten nach THC-Behandlung eine Schädigung des Immunsystems. Beim Menschen konnten ebenfalls immuntoxische Veränderungen festgestellt werden. So wurde ein signifikantes Absinken der Serumimmunglobuline und ein Absinken der T- und B-Lymphozyten („Killerzellen“) beobachtet.

Die Beeinträchtigungen des Immunsystems sind vermutlich über den peripheren Cannabinoid-Rezeptor (CB<sub>2</sub>) erklärbar, der gehäuft auf Zellen des Immunsystems vorliegt [17].

### ***Hirnfunktionsstörungen***

Verschiedene Untersuchungen zeigten Veränderungen im EEG nach Langzeitkonsum von Cannabis als Ausdruck erheblicher Störungen in den elektrischen Abläufen des Gehirns [17].

### ***Endokrine Störungen***

Ein Abfall des Testosteronspiegels, des luteinisierenden und des follikelstimulierenden Hormons tritt auf mit Störungen der Ovulation und des weiblichen Zyklus, verminderter Spermienproduktion und Gynäkomastie beim Mann. Auch traten Wachstumsstörungen und Hypoglykämie auf, die mit dem Entstehen einer Pankreatitis zusammenhängen [17].

### ***Teratogene Wirkung***

Der Einfluss von Cannabis-Konsum auf Schwangerschaft und Geburt ist nicht sicher belegt. Jedoch sind ein geringeres Geburtsgewicht und Entwicklungsrückstände der Kinder nachgewiesen [17].

### ***Chromosomenveränderungen***

Chromosomenbrüche oder -anomalien sind in der Literatur dokumentiert. Welche Relevanz diese klinischen Veränderungen haben ist aber nicht bekannt [17].

## 3 Das Endocannabinoidsystem

### 3.1 Membranrezeptoren

Mittels einer Membran grenzt sich jede Zelle gegenüber ihrer Nachbarzelle und der Umgebung ab. Das Grundgerüst der Membran ist eine Lipid-Doppelschicht. Die Lipide sind horizontal innerhalb der Membranfläche frei beweglich. Dadurch wird die große Flexibilität der Membran, bei gleichzeitig geordneter Struktur möglich. Der Doppelschicht sind Proteine aufgelagert, die zwischen die Lipide hinein-, oder durch beide Schichten hindurch ragen. Diese Eiweißmoleküle (u.a. Membranrezeptoren) sind die Vermittler von Informationen zwischen Zellinnerem und Außenmilieu [32].

Sie lassen sich in drei große Gruppen einteilen: Enzyme, Ionenkanäle und G-Proteingekoppelte Rezeptoren. Außerdem sind noch weitere Rezeptortypen bekannt, z.B. die Zytokinrezeptoren. Die wichtigsten Zytokine sind: Interferone, Interleukine, hämatopoetische Wachstumsfaktoren, Tumornekrosefaktoren und Chemokine [33].

#### **Enzyme**

Bei diesem Typus handelt es sich um membrandurchspannende Rezeptoren, die auf der Zellaußenseite eine Bindungsstelle für Botenstoffe besitzen und auf der zytoplasmatischen Seite als Enzym arbeiten. Meist ist dieses Enzym eine Tyrosinkinase, die intrazellulär die Effekte des Hormons vermittelt.

Durch die Bindung eines Botenstoffes (z.B. Insulin) an die extrazelluläre Bindungsstelle des Rezeptors wird dieser aktiviert. Die Tyrosinkinase beginnt, im Zellinneren ihre Tyrosinreste zu phosphorylieren (Autophosphorylierung).

Diese phosphorylierten Tyrosinreste phosphorylieren wiederum zelluläre Signalproteine, die die Effekte des Botenstoffes in der Zelle vermitteln.

Unterschiedliche Botenstoffe vermitteln ihre Wirkung in der Zelle über Tyrosinkinasen, z.B. Insulin und verschiedene Wachstumsfaktoren [33].

#### **Ionenkanäle**

Ein Ionenkanal ist ein Membranprotein, das einen wassergefüllten Kanal (oder Pore) bildet, der durch die Phospholipid-Doppelschicht der biologischen Membran hindurch reicht. Ionenkanäle vermitteln den Transport spezifischer Ionen, z.B.  $\text{Na}^+$ -,  $\text{K}^+$ -,  $\text{Ca}^{2+}$ - oder  $\text{Cl}^-$ -Ionen entlang ihres elektrochemischen Potentials. Somit sind sie passive Transporter. Das aktive Element in Ionenkanälen betrifft ihre Steuerung, d.h. die Regulation, ob der Kanal geöffnet (Permeabilität) oder geschlossen ist (keine Permeabilität).

Die Steuerung der Ionenkanäle erfolgt durch bestimmte Signale. Dazu gehören das Membranpotential (spannungsabhängige Ionenkanäle, potenzialgesteuerte Ionenkanäle, z.B. die  $\text{Na}^+$ - oder  $\text{K}^+$ -Kanäle in Nervenzellen) und Substanzen aus der Umgebung

(ligandengesteuerte Ionenkanäle, z.B. der Acetylcholin-Rezeptor in Synapsen der Muskelzellen, der bei Anwesenheit des Neurotransmitters Acetylcholin den Fluss von Natrium- und Kalium-Ionen vermittelt) [34].

Liganden für Rezeptoren, die an Ionenkanäle gekoppelt sind, sind in erster Linie Neurotransmitter. Die Signaltransduktion ist hier aufgrund des Mechanismus besonders schnell. Weitere wichtige Ionenkanäle sind: Glyzin-, ionotrope Glutamat-, GABA<sub>A</sub>- und 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren [33].

### **G-Protein-gekoppelte Rezeptoren**

Es gibt eine große Zahl G-Protein-gekoppelter Rezeptoren (G-Protein = Guaninnukleotid-bindendes Protein). Sie alle zeichnen sich durch sieben Transmembrandomänen aus, die für die Verankerung des Rezeptors in der Membran verantwortlich sind. Der N-Terminus (NH<sub>3</sub><sup>+</sup>-Seite) des Rezeptors schaut dabei aus der Zelle heraus, der C-Terminus (COO<sup>-</sup>-Seite) befindet sich intrazellulär (s. Abb. 10) [33].



**Abbildung 10** Schematische Struktur G-Protein-gekoppelter Rezeptoren [35]

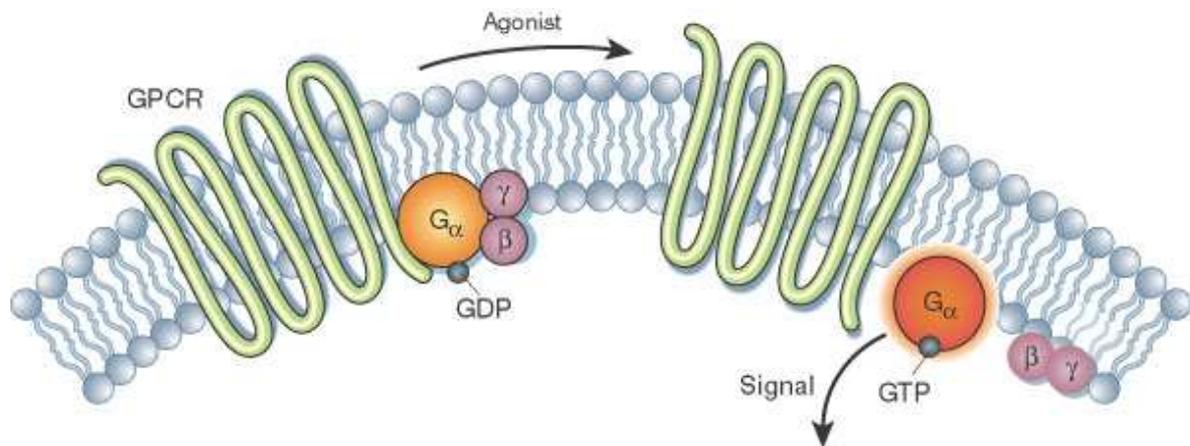
An der Innenseite der Membran befinden sich die G-Proteine, die aktiviert werden. Es existieren membranständige heterotrimere G-Proteine und zytosolische sog. kleine G-Proteine [36].

Am wichtigsten für die Signaltransduktion im Hormonsystem sind die heterotrimeren G-Proteine. Die drei Komponenten werden als  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -Einheit bezeichnet. Die  $G\alpha$ -Einheit hält dabei im inaktiven Zustand ein GDP gebunden, im aktiven ein GTP.

Die Bindung eines Liganden bzw. Agonisten an die extrazelluläre Seite des Rezeptors führt zur Aktivierung, wobei er dabei seine Konformation ändert.

Dadurch wird das an der  $G\alpha$ -Einheit gebundene GDP gegen ein GTP ausgetauscht. Nun ist das G-Protein aktiviert, löst sich vom Rezeptor und zerfällt in zwei Teile: die  $G\alpha$ -Einheit, an der ein GTP gebunden ist und die  $G\beta/\gamma$ -Einheit. Die  $G\alpha$ -Einheit gelangt zu den Enzymen, die

den intrazellulären Effekt, also das Signal vermitteln [33]. Die  $G\beta/\gamma$ -Untereinheit reguliert bestimmte Kalium- und Calcium-Ionenkanäle [12].



**Abbildung 11** Signaltransduktion der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren [37]

Die G-Proteine stimulieren oder inhibieren zelluläre Prozesse. Es gibt eine ganze Reihe unterschiedlicher heterotrimerer G-Proteine, die funktionell in drei Klassen eingeteilt werden können (s. Tab. 1):

- $G_s$  (s = stimulatorisch)
- $G_{i/o}$  (i = inhibitorisch, o = other)
- $G_q$  (chemotaktisch) [38]

**Tabelle 1** G-Protein-Klassen [38]

G-Protein	Second-Messenger	Effekt
$G_s$	cAMP $\uparrow$	Stimulation von Proteinkinase A
$G_{i/o}$	cAMP $\downarrow$	Hyperpolarisation
$G_q$	IP $_3$ $\uparrow$ , DAG $\uparrow$	Ca $^{2+}$ $\uparrow$ , Stimulation von Proteinkinase C

Die durch G-Proteine aktivierbaren Enzyme sind die Produzenten der „zweiten Botenstoffe“ (Second-Messenger), die den Zellstoffwechsel beeinflussen.

Die Aktivierung der Enzyme erfolgt durch die aktive  $G\alpha$ -Einheit, die sich vom aktivierten Rezeptor getrennt hat, die Inaktivierung des Systems erfolgt durch die Hydrolyse des an der  $G\alpha$ -Einheit gebundenen GTP zu GDP. Anschließend verbindet sich die nun inaktive  $G\alpha$ -Einheit wieder mit der  $G\beta/\gamma$ -Untereinheit und ist als komplettes G-Protein bereit für einen weiteren Aktivierungszyklus.

Der Vorteil dieses Systems ist eine deutliche Verstärkung des Liganden-Signals, da ein Rezeptor viele G-Proteine und diese wiederum viele Folgeenzyme aktivieren können.

Von den relativ vielen mittlerweile bekannten Enzymen, die durch G-Proteine aktiviert werden können, sind die Adenylatzyklase und die Phospholipase C die beiden wichtigsten.

Die Adenylatzyklase stellt aus ATP nach Pyrophosphatabspaltung zyklisches AMP (cAMP) her, das als zweiter Botenstoff fungiert. Das cAMP führt zu einer Aktivierung der Proteinkinase A, die dann durch Phosphorylierung direkten Einfluss auf verschiedene Proteine des Stoffwechsels ausübt („molekularer Schalter“). Inhibitorische G-Proteine ( $G_i$ -Proteine) hemmen die Adenylatzyklase und senken so den cAMP-Spiegel in der Zelle.

Die Phospholipase C spaltet bestimmte Phospholipide, die Phosphatidyl-Inositole. Produkt dieser Reaktion ist zum einen das Diacylglycerin (DAG), zum anderen das Inositol-Trisphosphat (IP<sub>3</sub>). Das IP<sub>3</sub> führt vor allem zu einer Freisetzung von Calcium aus dem Endoplasmatischen Retikulum. DAG und Calcium aktivieren die Proteinkinase C, die spezifische Proteine phosphoryliert und dadurch aktiviert oder inaktiviert [33].

Wichtige G-Protein-gekoppelte Rezeptoren bestehen u.a. für:

Serotonin, Acetylcholin (muskarinischer Rezeptor), Adenosin, Adrenalin, Angiotensin, Bradykinin, Calcitonin, Cannabinoide, Dopamine, GABA (metabotroper Rezeptor), Glucagon, Histamin, Melatonin, Glutamat (metabotroper Rezeptor), Opiode, Somatostatin, Vasopressin und Oxytocin [39].

## 3.2 Ligand-Rezeptor-Bindung

Die Bindung eines Liganden an sein Zielprotein lässt sich messen. Als charakteristische Bindungsgröße wird die Bindungskonstante  $K_i$  erfasst. Eigentlich ist sie eine Dissoziationskonstante  $K_d$ , ihr Kehrwert ist die Assoziationskonstante  $K_a$ . Die Größen werden in der Regel äquivalent verwendet, obwohl sie nicht genau gleich definiert sind. Die Bindungskonstante beschreibt die Stärke der Wechselwirkungen zwischen Protein und Ligand. Sie gibt an, welcher Mengenanteil des Liganden im Mittel an das Protein gebunden ist.

$$K_i = \frac{[\text{Ligand}] \times [\text{Protein}]}{[\text{Ligand-Protein-Komplex}]}$$

**Gleichung 1** Definition der Bindungskonstante  $K_i$  als Gleichgewichtsgröße [40]

$K_i$  hat die Dimension einer Konzentration mit der Einheit mol/l (M). Je kleiner der Wert  $K_i$  ist, desto stärker bindet der Ligand an das Protein. Liegt die Konzentration des Liganden deutlich unter  $K_i$ , ist nur ein sehr geringer Anteil der Proteinmoleküle mit gebundenen Ligandenmolekülen belegt. Ein biologischer Effekt, wie die Hemmung eines Enzyms wird

nicht zu beobachten sein. Entspricht die Ligandenkonzentration  $K_i$ , so ist die Hälfte aller vorhandenen Proteinmoleküle durch Ligandenmoleküle belegt [40].

Die IC (inhibitory concentration) dient zur quantitativen Charakterisierung der Bindungsaffinität von Inhibitoren. So gibt z.B. der  $IC_{50}$ -Wert die Konzentration eines Inhibitors an, der benötigt wird, um die Aktivität des jeweiligen Enzyms *in vitro* um 50 % zu hemmen. Die  $IC_0$  ist die höchste Konzentration, bei der keine Hemmwirkung beobachtet wird. Meist wird die IC in nanomolarer (nM) oder mikromolarer ( $\mu$ M) Konzentration angegeben. Zur experimentellen Bestimmung von IC-Werten werden kompetitive Ligandenbindungsassays eingesetzt.

Im Gegensatz zur IC gibt die EC (effective concentration) die Konzentration einer Substanz an, die zu einer 50 %igen Erhöhung eines Effekts führt (z.B. der Enzymaktivität) [41].

Abhängig ist die  $IC_{50}$  bei kompetitiven Inhibitoren von der Michaeliskonstante  $K_m$ , der Dissoziationskonstante des Enzym-Inhibitor-Komplexes  $K_i$  und der Substratkonzentration [S]:

$$IC_{50} = (1 + [S]/K_m) \times K_i$$

**Gleichung 2** Berechnung der  $IC_{50}$  [42]

### 3.3 Cannabinoid-Rezeptoren

Es existieren zwei Subtypen des Cannabinoid-Rezeptors:  $CB_1$  und  $CB_2$ . Der  $CB_1$ -Rezeptor wird auch als zentraler und der  $CB_2$ -Rezeptor als peripherer Cannabinoid-Rezeptor bezeichnet. Beide Subtypen gehören der Klasse der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren an. Außerdem wurde eine Isoform des  $CB_1$ -Rezeptors ( $CB_1 A$ ) nachgewiesen, die die gleiche Gewebeverteilung zeigt, dort aber nur zu einem geringen Anteil von max. 20 % auftritt. Vermutlich existieren noch weitere Subtypen des Cannabinoid-Rezeptors.

Bis zur Identifizierung des **zentralen Cannabinoid-Rezeptors ( $CB_1$ )** ging man davon aus, dass die hydrophoben Cannabinoide ihre Wirkungen über unspezifische Membranwechselwirkungen hervorrufen [6]. Devane et al. bewiesen im Jahre 1988 durch Radioligand-Bindungsstudien mit dem tritiummarkierten, biologisch aktiven synthetischen Cannabinoid CP-55,940 die Existenz einer spezifischen Bindungsstelle ( $CB_1$ ) für Cannabinoide im Gehirn der Ratte [43]. Es konnte ein Protein aus der Familie der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren identifiziert werden, dessen Struktur 1990 von Matsuda et al. schließlich aufgeklärt wurde [44]. Das Protein besteht aus 472 Aminosäuren bei Menschen und aus 473 Aminosäuren bei Mäusen und Ratten. Die Übereinstimmung der beiden Proteine liegt bei 97 bis 99 % [45].

$CB_1$ -Rezeptoren sind im zentralen und peripheren Nervensystem ubiquitär. Ihre Dichte im Gehirn ist besonders hoch. Sie kommen in allen größeren Gehirnregionen vor, wie Medulla

oblongata, Cerebellum (Kleinhirn, Kontrollzentrum der Motorik), Mittelhirn, Thalamus, Hypothalamus (Koordinationszentrum für alle vegetativen und endokrinen Vorgänge), Hippocampus (Gedächtnisbildung), Amygdala (Gefühlszentrum), Basalganglien (verantwortlich für Bewegung) und Cortex (Großhirnrinde, Sitz höherer Hirnfunktionen wie Sprache und logisches Denken). Im peripheren Nervensystem sind die CB<sub>1</sub>-Rezeptoren in primären nozizeptiven Neuronen (bestimmte Teile des Rückenmarks), an Neuronen des Sympathikus und des Parasympathikus und im Darmnervensystem vorhanden [46].

Die sehr geringe Dichte des CB<sub>1</sub>-Rezeptors in tieferen Hirnstammregionen (Kontrolle von kardiovaskulären und respiratorischen Funktionen) könnte eine Erklärung dafür sein, dass auch hohe Dosen von THC nicht letal sind.

Der CB<sub>1</sub>-Rezeptor hemmt über ein G<sub>i/o</sub>-Protein die hormonstimulierte Adenylatcyclase reversibel, enantioselektiv und dosisabhängig. Hierdurch sinkt die intrazelluläre cAMP-Konzentration.

Ein weiterer Effekt der Cannabinoide ist die Senkung der intraneuronalen Ca<sup>2+</sup>-Konzentration durch Blockade von bestimmten spannungsabhängigen Calciumkanälen. Bestimmte auswärtsgerichtete spannungsabhängige Kaliumkanäle werden dagegen aktiviert.

Die Hemmung der Calciumkanäle erniedrigt die Freisetzung von Neurotransmittern aus den Zellen. Hieraus lässt sich schließen, dass einige der psychoaktiven Effekte der Cannabinoide über den zentralen CB<sub>1</sub>-Rezeptor durch eine Hemmung der Neurotransmitter-Freisetzung vermittelt werden.

Cannabinoide stimulieren weiterhin die Freisetzung von Arachidonsäure, hemmen deren Wiederaufnahme und setzen Ca<sup>2+</sup> aus intrazellulären Speichern frei. Im Gegensatz zu den rezeptorvermittelte stereoselektiven Effekten, wie der Hemmung der Adenylatcyclase und der Blockade der Calciumkanäle, sind diese Effekte nicht stereoselektiv und werden vermutlich nicht über den Cannabinoid-Rezeptor vermittelt, sondern korrelieren mit der Lipophilie der Cannabinoide. Cannabinoide stimulieren also nicht nur rezeptorvermittelte sondern höchstwahrscheinlich auch nicht rezeptorvermittelte Signalübertragungswege [6].

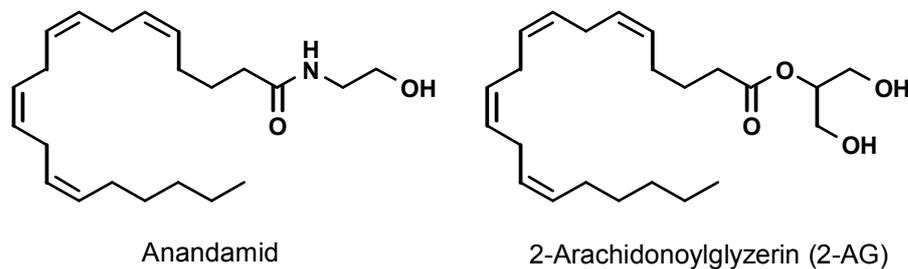
Der **periphere Cannabinoid-Rezeptor (CB<sub>2</sub>)** konnte 1993 erstmals isoliert werden [47]. Der CB<sub>2</sub>-Rezeptor ist hauptsächlich auf Zellen des Immunsystems zu finden: Neben B- und T-Lymphozyten, Monozyten, Makrophagen und Mastzellen auch im Thymus, in der Milz und den Tonsillen. Er wird jedoch in zunehmendem Maße in anderen Geweben nachgewiesen. So ist er im Gastrointestinaltrakt präsent, nachweislich im Ösophagus, im Magen, im Ileum, in der Leber und dem intestinalen Nervensystem. Im Pankreas wurde der CB<sub>2</sub>-Rezeptor in einer schwächeren Konzentration wie der CB<sub>1</sub>-Rezeptor nachgewiesen.

Dem CB<sub>2</sub>-Rezeptor wird eine immunmodulatorische, antiinflammatorische und analgetische Wirkung zugesprochen. Die analgetische Wirkung kommt durch die Unterdrückung der Inflammation und der dadurch reduzierten Sensibilisierung afferenter Nerven für Schmerz-

reize, als auch durch Aktivierung von CB<sub>2</sub>-Rezeptoren direkt auf afferenten Nerven zustande [48]. Die psychotropen Wirkungen werden dagegen nicht über den CB<sub>2</sub>-Rezeptor vermittelt [6].

### 3.4 Endocannabinoide

Mit der Entdeckung des CB<sub>1</sub>-Rezeptors begann die Suche nach einem endogenen Liganden für diesen Rezeptor. 1992 wurde von Devane et al. der erste endogene Ligand, das Anandamid (benannt nach dem Sanskrit-Wort *ananda* für Glückseligkeit), im Gehirn des Schweines entdeckt [49]. Anandamid [(all-Z)-N-(2-Hydroxyethyl)-5,8,11,14-eicosatetraenamid] (s. Abb. 13), ein Arachidonsäure-Derivat, hat eine mit THC vergleichbare Affinität zum CB<sub>1</sub>-Rezeptor. Dagegen besitzt Anandamid zum CB<sub>2</sub>-Rezeptor eine geringere Affinität. Anandamid zeigt mit THC vergleichbare pharmakologische Effekte bei der Maus, wie Antinozizeption (fehlende Schmerz Wahrnehmung), Katalepsie (Starrkrampf der Muskeln), spontane Aktivität und Hypothermie [6].



**Abbildung 12** Endocannabinoide

Auch die durch Anandamid ausgelösten biochemischen Effekte am Cannabinoid-Rezeptor (s. Abb 12) entsprechen denen der anderen Cannabinoid-Rezeptor-Agonisten (z.B. THC). Anandamid hemmt die Adenylatcyclase, wodurch die cAMP-Produktion vermindert wird. Ein weiterer Effekt ist die Blockade von bestimmten spannungsabhängigen Calciumkanälen [6].

Anandamid stimuliert außerdem die Vanilloidrezeptoren (TRPV1).

Alle Endocannabinoide sind Abkömmlinge von ungesättigten Fettsäuren und unterscheiden sich in der chemischen Struktur von den Phytocannabinoiden der Cannabispflanze [50].

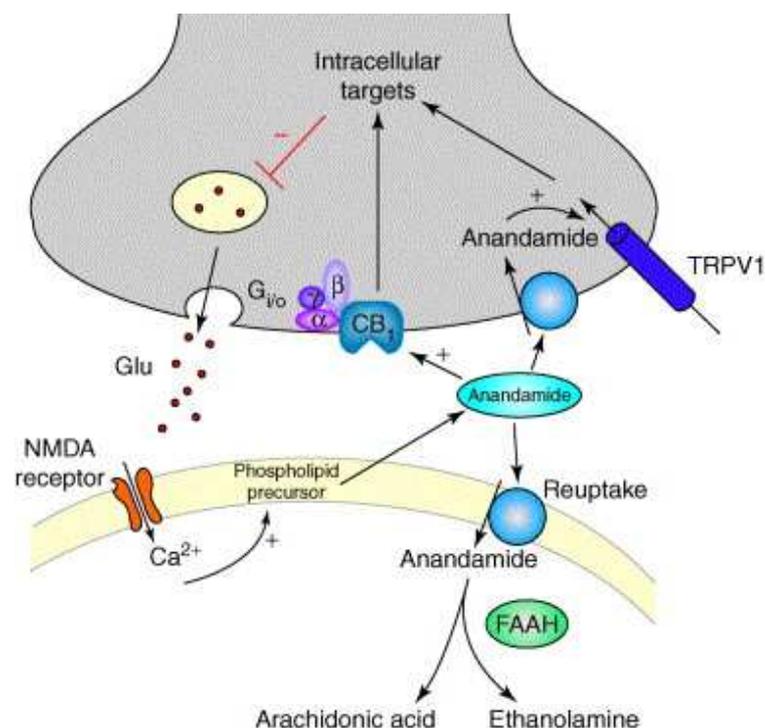
Inzwischen konnten verschiedene weitere Endocannabinoide nachgewiesen werden, darunter 2-Arachidonoylglycerin (2-AG) [51],[52], 2-Arachidonoylglycerinether (2-AGE, Noladinether) [53] und Virodhamin (OAE) [54].

Im Gegensatz zu anderen chemischen Signalsubstanzen im Gehirn werden sie nicht produziert und in Nervenzellen gelagert, sondern nur wenn sie benötigt werden aus ihren

Vorläufern produziert und dann von den Zellen freigegeben. Nach der Freisetzung werden sie durch die Aufnahme in die Zellen rasch deaktiviert und metabolisiert. Die Verstoffwechslung von Anandamid und 2-AG geschieht überwiegend mittels enzymatischer Hydrolyse durch die Fettsäureamidhydrolase (FAAH) und die Monoacylglycerollipase (nur 2-AG) [50].

Insgesamt besitzen die Endocannabinoide im Nervensystem eine modulierende Funktion: Nach Freisetzung durch Stimulierung postsynaptischer Zellen können sie an präsynaptisch lokalisierte  $CB_1$ -Rezeptoren binden. Hierdurch kommt es unter anderem zur Herabsetzung der Aktivität zelleinwärts gerichteter und im präsynaptischen Axonende lokalisierter Calciumkanäle und somit zur reduzierten synaptischen Neurotransmitterfreisetzung.  $CB_1$ -Rezeptor-agonistische Endocannabinoide zeigen eine retrograde Hemmung der Transmitterfreisetzung. Die postsynaptische Signalübertragung wird moduliert. Endocannabinoide sind daher zur Feinregulation der synaptischen Erregungsübertragung und Transmitterfreisetzung insbesondere an GABA-, Noradrenalin-, Acetylcholin-, Serotonin-, Dopamin- [13] und Glutamat-Rezeptoren fähig [55].

Das Endocannabinoidsystem beeinflusst eine Reihe von Stoffwechselprozessen. Hauptaufgabe scheint die Aufrechterhaltung der Homöostase und die Vermittlung zur Erholung von „Stress“ zu sein. Dazu greifen die Endocannabinoide in verschiedene Regulationssysteme ein und senken z.B. den Blutdruck, die Körpertemperatur, die Schmerz- und Angstwahrnehmung, regulieren die Muskelspannung, die Erregungsleitung im Gehirn, stimulieren den Appetit und das Belohnungsverhalten [55].



**Abbildung 13** Wirkungsweise der Endocannabinoide am  $CB_1$ -Rezeptor von Synapsen [56]

## 4 Synthetische Cannabinoide

### 4.1 Chemische Grundstrukturen

Als synthetische Cannabinoide werden Substanzen bezeichnet, die aufgrund ihres chemischen Aufbaus an einen der beiden CB-Rezeptoren binden können oder Stoffe mit einer dem THC ähnlichen Struktur.

Die synthetischen Cannabinoide werden anhand ihrer chemischen Struktur üblicherweise folgendermaßen eingeteilt [16]:

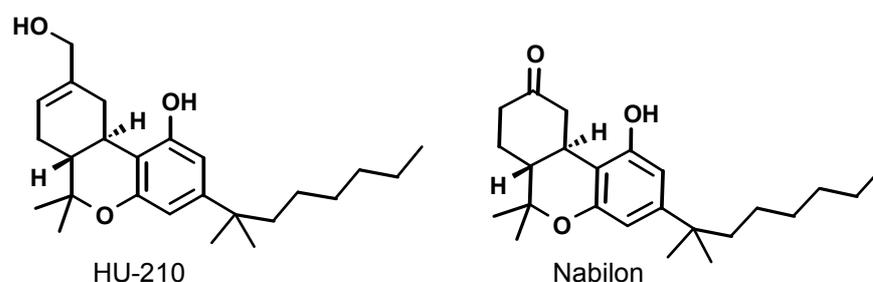
#### **Klassische Cannabinoide**

Dazu gehören THC und weitere Bestandteile von Cannabis sowie ihre strukturell verwandten synthetischen Analoga, z.B. Nabilon, HU-210, AM-906, AM-411, O-1184.

HU-210 wirkt 100- bis 800-fach stärker als THC und wurde nicht für den medizinischen Einsatz zugelassen [57].

Die „AM“-Strukturen wurden von Alexandros Makriyannis, der an der Northeastern University in Boston als Professor für Biotechnologie und Biochemie forscht, entwickelt [58].

Die „HU“-Moleküle entwickelte Raphael Mechoulam, ein Hochschullehrer für Pharmazeutische Chemie und Naturstoffe an der Hebräischen Universität in Jerusalem. Er entdeckte zusammen mit Y. Gaoni 1964 das THC in den Hanfpflanzen und gilt als Vater der Cannabinoid-Forschung [59].

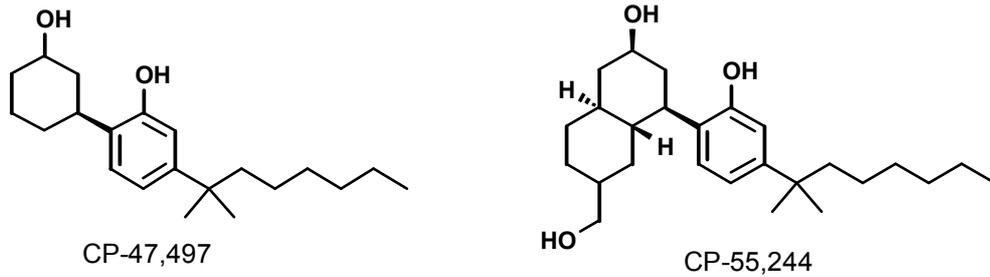


**Abbildung 14** Klassische Cannabinoide

#### **Nichtklassische Cannabinoide**

*Cyclohexylphenole* oder *3-Arylcyclohexanole* wie CP-47,497, CP-47,497-C8, CP-55,940, und CP-55,244.

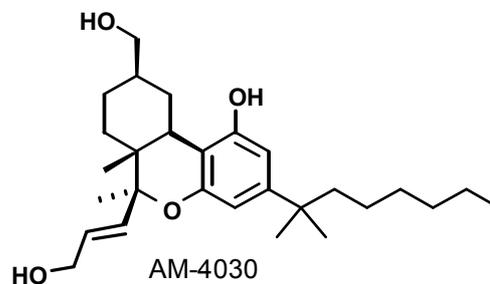
Die von Pfizer entwickelten Cyclohexylphenole, wurden als „CP“-Verbindungen bekannt [57].



**Abbildung 15** Cyclohexylphenole oder 3-Arylcyclohexanole

### Hybridcannabinoide

Sie weisen Kombinationen von Strukturelementen der klassischen und nichtklassischen Cannabinoide auf z.B. AM-4030.



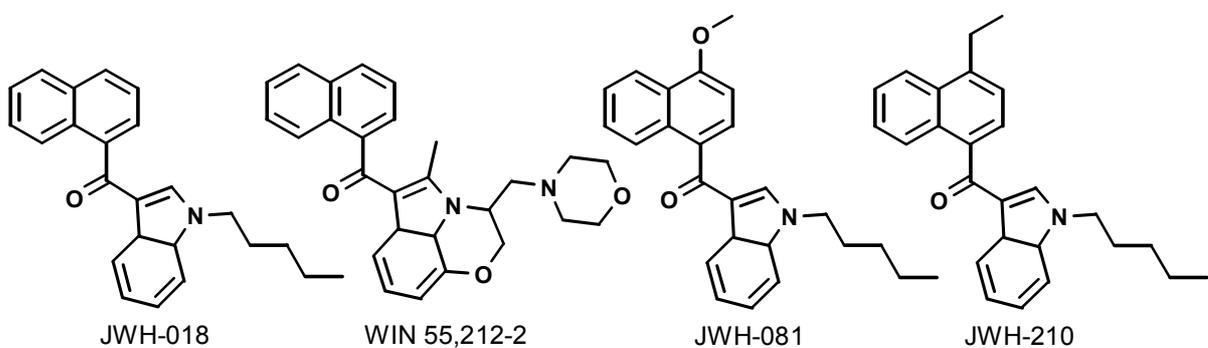
**Abbildung 16** Ein Hybridcannabinoid

### Aminoalkylindole (AAle), die weiter unterteilt werden können in:

*Naphthoylindole* z.B. JWH-018, JWH-073, JWH-398, JWH-015, JWH-122, JWH-210, JWH-081, JWH-200, WIN-55,212

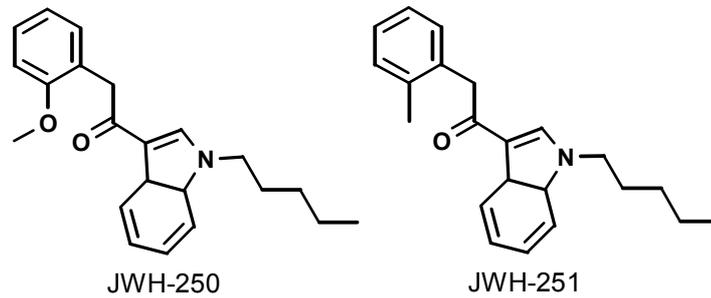
Die „JWH“-Verbindungen gehen auf John William Huffman zurück, der Professor für Organische Chemie an der Clemson University war [57].

Die „WIN“-Substanzen entstanden bei Sterling Winthrop [60].



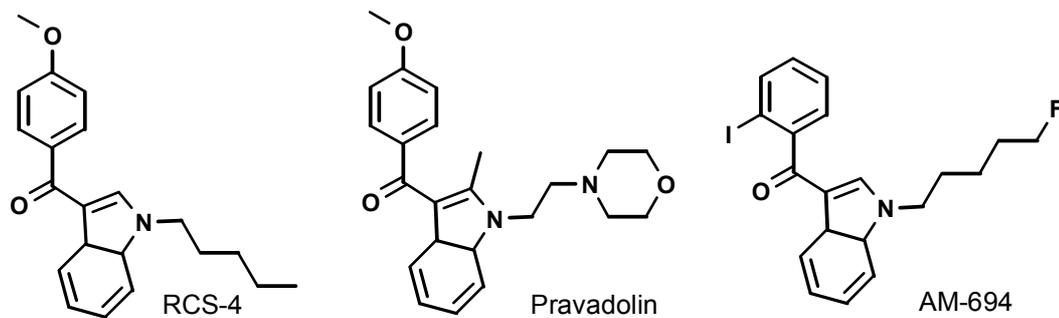
**Abbildung 17** Naphthoylindole

Phenylacetylindole z.B. JWH-250, JWH-251



**Abbildung 18** Phenylacetylindole

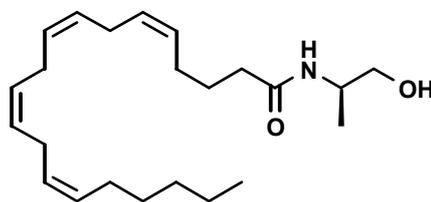
Naphthylmethylindole z.B. JWH-175 und Benzoylindole z.B. RCS-4, Pravadolin (WIN 48,098), AM-694



**Abbildung 19** Benzoylindole

### Eicosanoide

Endocannabinoide wie Anandamid und seine synthetischen Analoga z.B. Methanandamid

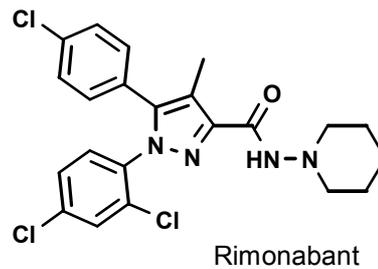


Methanandamid

**Abbildung 20** Ein Eicosanoid

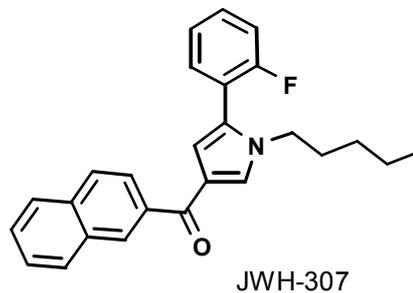
### Andere Stoffe

Diarylpyrazole, z.B. der selektive CB<sub>1</sub>-Antagonist Rimonabant® (SR 141716)



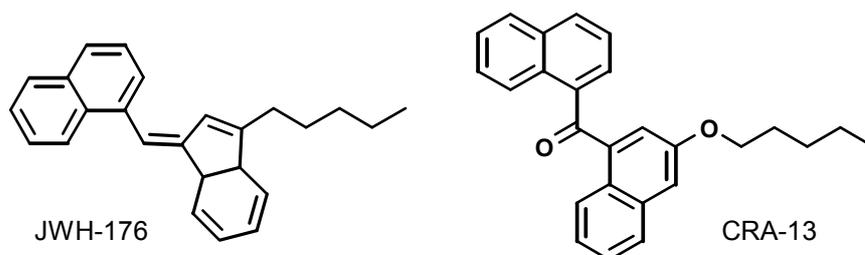
**Abbildung 21** Ein Diarylpyrazol

*Naphthoylpyrrole* z.B. JWH-307



**Abbildung 22** Ein Naphthoylpyrrol

*Naphthylmethylindene* wie JWH-176 und Abkömmlinge des *Naphthalin-1-yl-(4-pentyloxy-naphthalin-1-yl) methanon* wie der Cannabinoid Rezeptor Agonist 13 (CRA-13)



**Abbildung 23** Ein Naphthylmethylinden und der Cannabinoi d Rezeptor Agonist 13

Das Interesse an der Synthese von Cannabinoiden begann mit der Totalsynthese des THC von Mechoulam und Gaoni im Jahre 1965 [61].

Anfänglich wurden nur klassische Cannabinoide hergestellt. Mit der Identifizierung der Rezeptoren CB<sub>1</sub> bzw. CB<sub>2</sub> wurden dann verstärkt nichtklassische Cannabinoide entwickelt [16].

So forschte z.B. Pfizer in den späten 1970er Jahren an neuen Analgetika, die strukturell an THC angelehnt waren. Im Rahmen dieser Untersuchungen wurde mit CP-47,497 eine Substanz entwickelt, die im Vergleich zu THC eine vereinfachte Struktur aufwies, jedoch die

pharmakologischen Effekte von THC im Mausmodell übertraf. Außerdem suchte Sterling Winthrop nach alternativen nichtsteroidalen Antirheumatika mit geringeren gastrointestinalen Nebenwirkungen. Es entstand Pravadolin (s. Abb. 19), dessen Analoga mit Aminoalkylindol-Struktur zum Teil sehr hohe Affinitäten zu den Cannabinoid-Rezeptoren aufwiesen. Im Zuge der intensiven Untersuchung von Struktur-Wirkungs-Beziehungen führten die Arbeiten von Sterling Winthrop sowie von John W. Huffman zur Synthese hunderter Aminoalkylindole mit zum Teil hoher Affinität zu den Cannabinoid-Rezeptoren [62].

Einige dieser Stoffe wurden an verschiedenen Zell- und Tiermodellen getestet, um Informationen über die Wirkungsweise und die pharmakologischen Eigenschaften zu bekommen. Für viele Substanzen liegen jedoch nur Rezeptoraffinitäten aus Bindungsstudien vor [16].

Es werden insgesamt große Chancen für die Entwicklung von Medikamenten auf Basis der Cannabinoide mit einem weiten Bereich an therapeutischen Möglichkeiten gesehen [63].

Tierversuche deuten an, dass die zukünftige Entwicklung von selektiven CB<sub>1</sub>-Rezeptor-Agonisten aussichtsreiche Wirkstoffe für die Behandlung von Epilepsie, Entzündungen, Neurodegenerationen, Krebs, Angstzuständen, Depression und Osteoporose liefern könnte.

CB<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonisten wie Rimonabant (s. Abb. 21) und Taranabant sind sehr wirksam als Appetitzügler bei Adipositas und präklinische Studien zeigen, dass Wirkstoffe aus dieser Klasse vielversprechend bei der Behandlung von Drogenabhängigkeit, Typ-2-Diabetes, Leberfibrose, verschiedenen Arten von Entzündungen und Psychosen sind.

Aber sowohl die CB<sub>1</sub>-Rezeptor-Agonisten als auch die -Antagonisten besitzen viele unerwünschte psychologische und physiologische Nebenwirkungen, die den Einsatz dieser Wirkstoffe stark einschränken [57]. So wurde z.B. Rimonabant (Acomplia<sup>®</sup>) zur Behandlung der Fettleibigkeit Ende 2008 wegen möglicher Nebenwirkungen vom Markt genommen [64].

## 4.2 Verwendung als Rauschdrogen

### *Historischer Rückblick*

Seit 2004 sind Kräutermischungen unter dem Namen „Spice“ in verschiedenen europäischen Ländern, u.a. in Deutschland erhältlich. Diese Mischungen wurden anfänglich von einer geringen Anzahl experimentierfreudiger Konsumenten genutzt. Verschiedene Medien berichteten über diese Produkte als quasi legalen Cannabisersatz. Konsequenterweise stiegen durch das Medieninteresse auch die Bekanntheit und der Absatz dieser Produkte.

Ursprünglich wurden sie hauptsächlich über das Internet vertrieben, mit steigender Bekanntheit verkauften auch die sogenannten „Head-Shops“ und viele kleine Läden die einträglichen Päckchen.

Die erste Generation der „Spice“-Produkte wurde als Räucherwerk oder Kräutermischungen ausgegeben und trug Namen wie „Spice Silver“, „Spice Gold“, „Spice Diamond“, „Yucatan Fire“ und „Smoke“. Üblicherweise enthielten sie 0,5 bis 3 g zerkleinertes, grünlich-bräunliches Pflanzenmaterial in bunt bedruckten und luftdicht verschweißten, Aluminiumkaschierten Sachets (s. Abb. 24), die angeblich von einem in London ansässigen Hersteller produziert wurden. Häufig werden auf der Verpackung als Inhaltsstoffe diverse Pflanzen aufgelistet.

Gemäß Deklaration bestehen „Spice“-Produkte aus verschiedenen Kräutern, darunter:

- Läusekraut (*Pedicularis densiflora*)
- Blaue Lotusblume (*Nymphacea caerulea*)
- Löwenohr (*Leonotis leonurus*)
- Sibirischer Löwenschwanz (*Leonurus sibiricus*)
- Meeresbohne (*Carnivalia maritima*)
- Falsches Marihuana (*Zornia latifolia*)
- Helmkraut (*Scutellaria nana*)
- Hundsrose (*Rosa canina*)
- Echter Eibisch (*Althaea officinalis*)
- Indischer Lotus (*Nelumbo nucifera*) [65]

Synthetische Zusätze sind nicht erwähnt. Ursprünglich ist man davon ausgegangen, dass die pflanzlichen Bestandteile Auslöser des cannabisartigen Rauschzustandes sind.

Der Ethnopharmakologe Christian Räsch testete Anfang Oktober 2008 in der ARD-Sendung „Polylux“ „Spice“ im Selbstversuch und schilderte eine kräftige Wirkung, die keinesfalls durch die Kräutermischung selbst entstehen könne, sondern nur durch eine zugesetzte Chemikalie. Zum Ende des Jahres 2008 konnten verschiedene Labore synthetische Zusätze in den Kräutermischungen identifizieren. Der Frankfurter Cannabinoid-Hersteller THC Pharm fand JWH-018, dessen Konzentration zwischen 0,2 und 1,8 % (in späteren Proben bis zu 3 %) schwankte. Jedoch wurde nicht in allen Proben der Wirkstoff nachgewiesen. Wissenschaftler vermuteten, dass je nach Charge andere synthetische Cannabinoide enthalten sein könnten. Das Institut für Rechtsmedizin des Freiburger Universitätsklinikums fand wenig später das nichtklassische Cannabinoid CP-47,497-C8 [66].

Nachdem in Deutschland die Wirkstoffe JWH-018, JWH-019, JWH-073 sowie CP 47,497 mit seinen Homologen C6, C8 und C9 ins BtMG aufgenommen wurden, erschienen andere ähnliche Substanzen auf dem Markt. Seitdem steigt die Anzahl und Ausführung an „Spice“-Produkten mit neuen synthetischen Cannabinoiden stetig an.



**Abbildung 24** „Spice“ Diamond [67]

### ***Gegenwärtige Situation***

Die Anzahl der deutschlandweit erfassten und analysierten „Spice“-Produkte liegt inzwischen bei weit über 500 [68]. Einen Überblick der Vielzahl erhältlicher Substanzen liefern die Hersteller der analytischen Standards [69].

Im Screening der Rechtsmedizin Freiburg werden in Blut, Haaren und Speichel folgende Substanzen erfasst (Stand 07/12):

AB-001 (JWH-018 Adamantyl-Derivat), AM-1220, AM-1248, AM-2201, AM-2232, AM-2233, AM-694, CRA-13, JWH-007, JWH-015, JWH-018, JWH-019, JWH-020, JWH-073, JWH-081, JWH-122, JWH-200, JWH-203, JWH-210, JWH-250, JWH-251, JWH-307, JWH-370, JWH-387, JWH-398, JWH-412, MAM-2201 (JWH-122 5-Fluorpentyl-Derivat), Methanandamid, RCS-4, RCS-4 ortho-Isomer, RCS-8, UR-144, WIN 48,098 und WIN 55,212-2 [70].

Zusammen mit den synthetische Cannabinoiden CP 47,497 und seiner Homologen C6, C8 und C9 ergibt die o.g. Aufzählung einen guten Überblick der bisher hierzulande nachgewiesenen Wirkstoffe.

Weltweit sind die Summe der detektierten Wirkstoffe und die Anzahl unterschiedlicher Kräutermischungen mit Sicherheit deutlich höher anzunehmen.

Die analytischen Ergebnisse in positiven Serumproben der Rechtsmedizin Freiburg zeigen eine interessante chronologische Verschiebung der Wirkstoffe. So wurden im Mai 2010 nur JWH-081 und JWH-250 (je ca. 50 %) gefunden, ab August 2010 auch JWH-122 sowie im September 2010 zusätzlich JWH-210. Im Februar 2011 tauchte erstmals RCS-4 auf, im März 2011 JWH-203. JWH-250 verschwand und im Mai 2011 fand sich AM-2201. Schließlich waren im Juni 2011 noch AM-2201, hauptsächlich JWH-210 und wenig JWH-203 zu finden [71].

Im Juli 2011 erschienen JWH-019 und wieder JWH-122. Auch JWH-018 konnte im November 2011 erneut nachgewiesen werden, allerdings mit geringer Häufigkeit.

Abschließend bot sich im März 2012 folgendes Bild: ein relativ geringes Vorkommen von AM-1220 (ca. 4 %), AM-2201 (ca. 8 %) und JWH-019 (ca. 9 %), während mit höchster Häufigkeit JWH-307 (ca. 21 %), JWH-122 (ca. 25 %) und JWH-210 (ca. 33 %) nachgewiesen wurden [72].

Neben synthetischen Cannabinoiden können auch andere Wirkstoffe in Kräutermischungen auftreten, z.B. das synthetische Opioid O-Desmethyltramadol. Dieses Opioid ist ein aktiver Metabolit des Tramadols, einem zentral wirkenden Analgetikum. O-Desmethyltramadol wurde im „Spice“-Produkt „Krypton“ nachgewiesen, zusammen mit Kratom (*Mitragyna speciosa*), einer asiatischen Heilpflanze. Mitragynin, ein Alkaloid aus der Kratom-Pflanze, wirkt als  $\mu$ -Opioid-Rezeptor-Agonist. Der Kombination von Mitragynin und O-Desmethyltramadol als Zusatzstoffe werden neun Todesfälle in Schweden zugeschrieben [73].

Besonders problematisch für den Konsumenten sowie für die Untersuchungs- und Justizbehörden ist die Uneinheitlichkeit der Wirkstoffe in den Kräutermischungen. So können Produkten ein und derselben Marke unterschiedliche Wirkstoffe, Wirkstoffkombinationen oder keine Wirkstoffe zugesetzt sein. Weiterhin besteht die Gefahr für Käufer und Verkäufer, dass BtMG-relevante Stoffe enthalten sein können oder nicht. Somit gleicht auch der Konsum stets einer Marke einem gesundheitlichen und rechtlichen Lotteriespiel [68].

So sind beispielsweise die folgenden Wirkstoffe in den in Klammer angegebenen „Spice“-Produkten nachgewiesen worden:

JWH-081 (Bonzai Summer, Jamaican Spirit, Boom, Blaze)

JWH-122 (OMG, Monkees go Bananas, Lava Red)

JWH-210 (MNK, Maya, Jamaican Gold Extreme, R & B, Love, New York Taxi, Maya 2012)

JWH-250 (Bloom)

AM 694 (Atomic Bomb)

AM 2201 (Pot-Pourri, Amy, Agent Orange, Blind Heat, Atomic Bomb)

JWH-203 (Amy)

JWH-018 (Crystal)

RCS-4 ortho-Isomer (Atomic Bomb) [74]

### **Wirkung von JWH-018**

Nach inhalativer Aufnahme von Dosen im unteren mg-Bereich (1 bis 5 mg), wird von einer veränderten Zeitwahrnehmung, starken euphorischen Gefühlen, körperlicher Entspannung, Appetitanregung und der intensivierten Wahrnehmung von Farben, Geräuschen und Berührungen berichtet. Außerdem kann es zu einem veränderten logischen Denkvermögen und zu Halluzinationen kommen, weshalb die Wirkung häufig mit der von psychedelischen Substanzen wie LSD oder Psilocin verglichen wird. Als Nebenwirkungen werden Mundtrockenheit, das Abreißen von Gedankengängen und das Entstehen von paranoiden

Gedanken berichtet. Die Wirkung klingt dosisabhängig nach etwa 2 bis 4 Stunden ab, wobei Kopfschmerzen und leichte Niedergeschlagenheit auftreten können.

Die Wirkung größerer Mengen (7 bis 50 mg) wird als äußerst unangenehm beschrieben. Oft treten Angstgefühle und paranoiden Gedanken auf, die von starken Halluzinationen begleitet werden. Diese Reaktionen können den Kontakt zur Umwelt teilweise abbrechen lassen, weshalb es häufig zu Panikattacken kommt. Neben den psychischen Nebenwirkungen wird auch von physischen Nebenwirkungen wie starker Übelkeit oder körperlichen Schmerzen berichtet [75].

In einer „Spice“-Kräutermischung wurde ein Wirkstoffgehalt von 150 mg/g JWH-018 gemessen [76]. Bei einer üblichen Konsummenge von 100 bis 300 mg Kräutermischung pro „Joint“ wird bereits eine gefährliche Menge von 15 bis 45 mg JWH-018 aufgenommen.

### 4.3 Rechtliche Einordnung

Bis zum 22.01.2009 unterlagen synthetische Cannabinoide in Deutschland keinen rechtlichen Bestimmungen und konnten als legaler Cannabisersatz beworben und verkauft werden. Mit der 22. BtMÄndV [77] wurden die bis dato bekannten Wirkstoffe CP 47,497 mit seinen C6-, C8- und C9-Homologen sowie JWH-018 dem BtMG, Anlage II vorläufig unterstellt. Folglich tauchten neue, noch nicht unterstellte Substanzen auf, so dass ein Jahr später zum 22.01.2010 mit der 24. BtMÄndV [78] die vorläufig unterstellten und die neuen Verbindungen JWH-019 und JWH-073 ins BtMG, Anlage II endgültig aufgenommen wurden. Trotzdem tauchten immer wieder Kräutermischungen mit den genannten Stoffen auf und am 24.03.2011 legte das Landgericht Ulm die „nicht geringe Menge“ für JWH-018 auf 1,75 g bzw. 350 Konsumeinheiten zu je 5 mg fest [79]. Aus Sicht des Landgerichts Kleve im Urteil vom 06.02.2012 [80] liegt die „nicht geringe Menge“ an JWH-018 bei 0,75 g bzw. 250 Konsumeinheiten zu je 3 mg. In diesem Fall wurden knapp 21 kg einer Kräutermischung mit den Cannabinoiden JWH-018, JWH-081 und Fluormethcathinon sichergestellt. Der Wirkstoffgehalt an JWH-018 betrug 9,73 %.

Das Erscheinen einer Vielzahl an weiteren nicht verbotenen synthetischen Cannabinoiden führte zu einer Aufnahme von JWH-007, JWH-015, JWH-081, JWH-122, JWH-200, JWH-203, JWH-210, JWH-250, JWH-251, AM-694 und dem Adamantyl-Derivat von JWH-018 in das BtMG mit der 26. BtMÄndV vom 20.07.2012 [81].

Die Professoren Rössner und Voit von der Universität Marburg schlugen anlässlich der Jahrestagung der Drogenbeauftragten der Bundesregierung am 11.10.2011 [82] vor, dem BtMG ganze Stoffgruppen zu unterstellen, um wirkungsvoller gegen den Missbrauch von sogenannten „Legal Highs“, darunter auch synthetische Cannabinoide, vorzugehen.

Neben den Bestimmungen des BtMG können Kräutermischungen, die synthetische Cannabinoide enthalten, auch nach dem AMG beurteilt werden.

So gelten die Wirkstoffe und die aus ihnen hergestellten Kräutermischungen als Funktionsarzneimittel nach § 2 Abs. 1 Nr. 2a AMG. Sie stellen außerdem bedenkliche Arzneimittel gemäß § 5 Abs. 2 AMG dar, da der begründete Verdacht besteht, dass sie bei bestimmungsgemäßem Gebrauch schädliche Wirkungen haben, die über ein nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft vertretbares Maß hinausgehen. Dabei reicht im juristischen Sinne ein Verdacht aus.

Auch die oft auf den Packungen zu lesenden Ausschlussklauseln wie „Nicht zum menschlichen Konsum bestimmt“ oder „Nur zum Verräuchern“ entlässt die Hersteller und Verkäufer nicht aus der Verantwortung.

Der Besitz von allein dem AMG unterliegenden „Legal-High“-Produkten zu Eigenkonsumzwecken ist grundsätzlich nicht strafbar, jedoch das Inverkehrbringen und die Einfuhr der Produkte [83].

Der Meinung, dass Kräutermischungen die Definition eines Funktionsarzneimittels erfüllen wurde inzwischen widersprochen [84]. Jedoch liegen mehrere BGH-Urteile vor, die auch Substanzen als Arzneimittel ansehen, die keinen primären therapeutischen Zweck erfüllen: Designer-Drogen (Methyl-Methaqualon) [2 StR 270/97 BGH vom 03.12.1997], Streckmittel für Heroin (Coffein, Paracetamol, Farbstoff) [1 StR 302/07 BGH vom 06.11.2007], Inverkehrbringen von GBL als Rauschmittel [1 StR 277/09 BGH vom 08.12.2009] und unerlaubter Großhandel mit Ephedrinhydrochlorid zur Herstellung des Betäubungsmittels Metamfetamin [5 StR 463/10 BGH vom 12.04.2011].

Cannabinomimetika [z.B. „Spice“ (Inhaltsstoffe JWH018, JWH073), HU-210] wurden 2010 bzw. 2011 von der Welt Anti-Doping Agentur (WADA) in die Liste der verbotenen Substanzen aufgenommen [85].

## 4.4 Pharmakokinetik

### ***Resorption und Bioverfügbarkeit***

Die synthetischen Cannabinoide werden üblicherweise in einem „Joint“ oder einer Wasserpfeife geraucht, da sie sich beim Rauchen ohne Zersetzung verdampfen lassen.

Diese Methode der Aufnahme wird von den Konsumenten bevorzugt, weil das relativ schnelle Einsetzen der pharmakologischen Wirkungen dadurch besser gesteuert werden kann. Nach dem Rauchen setzt die Wirkung innerhalb von Minuten ein, ähnlich wie beim Cannabiskonsum. Das ist durch die unmittelbare Aufnahme des Wirkstoffs über die Lunge und die rasche Verteilung in die anderen Organe und das Gehirn begründet.

Im Gegensatz zum Cannabis, wo das Erhitzen beim Rauchen benötigt wird, um die nicht-psychoaktiven THC-Carbonsäuren in das psychoaktive THC umzuwandeln, liegen die synthetischen Cannabinoide bereits in ihrer aktiven Form vor.

Die Aufnahme in Form eines Tees ist selten, da die Wirkstoffe lipophil und damit in Wasser schwer löslich sind. Das Einsetzen der Wirkung kann bei dieser Aufnahmeform verzögert sein, je nach Höhe des First-Pass-Effekts. Dadurch besteht die Möglichkeit einer Unter- oder Überdosierung.

Über eine i.v.-Aufnahme der Wirkstoffe liegen bisher noch keine Berichte vor [16].

### ***Verteilung***

Bei diesen fettlöslichen Substanzen sind große Verteilungsvolumen zu erwarten. Experimentelle Daten liegen dazu nicht vor. Als Ergebnis eines chronischen Konsums ist die Anreicherung der Wirkstoffe und/oder ihrer Metaboliten im Fettgewebe anzunehmen. Dies deckt sich mit dem Nachweis von AAlen in Blutproben von Patienten der forensischen Psychiatrie nach mehreren Tagen der Abstinenz [16].

### ***Metabolismus***

Derzeit sind Metabolismusstudien nur für HU-210 [86], WIN-55,212-2, JWH-015, JWH-018, JWH-073 und das Cyclohexylphenol CP-55,940 durchgeführt worden.

Die Studien basieren auf Versuchen an Lebermikrosomen bzw. auf die Untersuchung von Urin der Konsumenten synthetischer Cannabinoide. Insgesamt wurden keine Muttersubstanzen im Urin detektiert.

Bei den AAlen scheinen die monohydroxylierten Verbindungen und ihre Glucuronide die Hauptmetabolite zu sein. Jedoch wurde auch N-Dealkylierung, mehrfache Hydroxylierung, eine Kombination von Hydroxylierung und Dealkylierung oder Oxidation der terminalen hydroxylierten N-Alkyl-Kette zur korrespondierenden Carbonsäure beobachtet. Außerdem führte die Oxidation von Doppelbindungen zu Diolen.

Bei den Phenylacetylidolen gibt es vermutlich zusätzliche Metabolite durch die Glucuronidierung oder Sulfatierung der Enol-Form [16],[87].

Studien am JWH-018 zeigten, dass auch Monohydroxylierungen am Benzolring des Indols stattfinden sowie Mono- und Dihydroxylierungen an des Naphthyl-Restes [88].

### ***Eliminierung***

Die Ausscheidung der AAlen erfolgt in einer bestimmten Höhe über den Urin in Form unterschiedlicher polarer Metabolite. Ein unbestimmter Anteil wird auch über den Darm ausgeschieden. Im Falle des CP-47,497-C8 sind die Metaboliten-Konzentrationen im Urin derart gering, dass die Analyse mit Standardmethoden erschwert ist [16].

## 4.5 Pharmakodynamik

Die Aktivität verschiedener synthetischer Cannabinoide wurden mit in vitro- und in vivo-Methoden charakterisiert [16],[45]. Jedoch sind Untersuchungen am Menschen relativ begrenzt möglich. So gibt es keine kontrollierten Humanstudien, lediglich Fälle durch missbräuchlichen Konsum sind in der Literatur dokumentiert [89].

Zur ersten Abschätzung der Wirkung im Vergleich zu THC dienen die CB-Rezeptoraffinitäten (s. Tab. 2), ausgedrückt als Bindungskonstante  $K_i$ . Die Ermittlung der Werte bei den JWH-Verbindungen erfolgte über Bindungsassays. Diese basieren auf dem Prinzip der Konkurrenz eines tritiummarkierten Radioliganden ( $[^3\text{H}]$  CP-55,940) mit den Testsubstanzen um die betreffenden Bindungsstellen, die in Form von Membranfraktionen des Rattenhirns ( $\text{CB}_1$ ) und geklonter Humanrezeptoren ( $\text{CB}_2$ ) eingesetzt wurden [90].  $[^3\text{H}]$  CP-55,940 bindet als Agonist mit ähnlicher Affinität an beide CB-Rezeptoren, jedoch etwa 10- bis 50-fach intensiver als THC [45].

**Tabelle 2** Bindungsaffinitäten ausgewählter Wirkstoffe [91],[92],[93],[94],[95]

Wirkstoffname	$K_i$ (nM)	
	$\text{CB}_1$ -Rezeptor	$\text{CB}_2$ -Rezeptor
THC	5,05 – 80,3 (Ø: 42)	3,13 – 75,3 (Ø: 32)
$\Delta^8$ -THC	44 und 47,6	39,3 und 44
CBN	211 - 1130	96,3 - 301
Anandamid	61 – 252	371 - 1940
CP 47,497	2,2	-
CP 47,497-C8	0,83	-
HU-210	0,06 – 0,73	0,17 – 0,52
Nabilon	1,84	2,19
JWH-007	9,5	2,9
JWH-015	383	13,8
JWH-018	9,0	2,94
JWH-019	9,8	5,6
JWH-020	128	205
JWH-073	8,9	38
JWH-081	1,2	12,4
JWH-122	0,69	1,2
JWH-203	8,0	7,0
JWH-210	0,46	0,69
JWH-250	11	33
JWH-251	29	146
JWH-307	7,7	7,1
JWH-387	1,2	1,1
JWH-398	2,3	2,8
JWH-412	7,2	3,2
AM-694	0,08	1,44

Die Affinität zu den Cannabinoid-Rezeptoren ist bei Aminoalkylindolen mit 1-Naphthoyl-Substituenten am C3 des Indols besonders stark.

Durch die Arbeiten von Huffman war bekannt, dass der Aminoalkyl-Substituent am Indol-Stickstoff durch eine unverzweigte Alkyl-Kette ersetzt werden kann und diese Substanzen eine Cannabinoid-typische Wirkung aufweisen [96].

Die Länge der Alkyl-Kette ist für die Affinität zu den Cannabinoid-Rezeptoren von entscheidender Bedeutung. Verbindungen mit einem *n*-Pentyl-Substituenten wiesen die höchste Bindungsstärke zu den Rezeptoren auf. Diese Struktur-Aktivitäts-Beziehungen führten schließlich zur Entwicklung des äußerst potenten CB<sub>1</sub>-Rezeptor-Agonisten 1-Naphthyl-(1-pentylindol-3-yl)methanon (JWH-018).

JWH-018 ist sowohl am CB<sub>1</sub>-, als auch am CB<sub>2</sub>-Rezeptor ein voller Agonist, wobei die Substanz eine leicht erhöhte Selektivität bezüglich des CB<sub>2</sub>-Rezeptors aufweist. Da JWH-018 ähnliche Wirkungen wie andere CB<sub>1</sub>-Rezeptor-Agonisten auslöst, wird angenommen, dass die psychoaktive Wirkung hauptsächlich durch Interaktion mit dem CB<sub>1</sub>-Rezeptor hervorgerufen wird. So ist bekannt, dass die Aktivierung von CB<sub>1</sub>-Rezeptoren zu einer Inhibierung der Sekretion von GABA bzw. Glutamat führen kann und CB<sub>1</sub>-Agonisten somit indirekt anregend (Inhibierung der GABA-Sekretion) oder dämpfend (Inhibierung der Glutamat-Sekretion) wirken können [75].

Die im Vergleich zu THC geringeren Bindungskonstanten lassen auf eine insgesamt höhere Wirksamkeit der synthetischen Cannabinoide schließen, was sich in entsprechend ausgeprägteren Wirkungen und Nebenwirkungen zeigt.

Auch die Metaboliten der synthetischen Cannabinoide besitzen unterschiedliche Affinitäten zum CB<sub>1</sub>-Rezeptor. Einige Oxidationsprodukte des JWH-018 haben eine ähnliche Affinität zum CB<sub>1</sub>-Rezeptor wie die Muttersubstanz, andere zeigen ähnliche Aktivität wie THC. Die monohydroxylierten Derivative des JWH-073 weisen eine mittlere bis hohe Affinität zum CB<sub>1</sub>-Rezeptor als Teilagonisten oder Antagonisten auf. Das Glucuronid eines Omega-Hydroxyl-Metaboliten des JWH-018 wirkt als Antagonist am CB<sub>1</sub>-Rezeptor.

Die verschiedenen Aktivitätsprofile der Metaboliten der Aminoalkylindole erklären teilweise die unterschiedlichen Effekte in der Wirkung und zeigen das große Gefahrenpotenzial dieser Substanzen.

Außerdem haben viele synthetische Cannabinoide eine deutliche Affinität zum CB<sub>2</sub>-Rezeptor. So ist anzunehmen, dass auch Auswirkungen auf Immunzellen zu erwarten sind. Dementsprechend wird ein bremsender Einfluss auf das Tumorwachstum und die Metastasierung bei bestimmten Krebsarten erwartet. Daneben werden bei JWH-015 und JWH-133 positive Effekte auf die Neubildung und den Schutz von Nervenzellen gesehen.

Verschiedene synthetische Cannabinoide binden an oder modulieren in einer orthosterischen oder allosterischen Weise G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, darunter den Opioid-, Acetylcholin-, Serotonin- und Glutamat-Rezeptor.

Sie können auch andere Rezeptoren durch direkte Bindung beeinflussen, z.B. den Vanilloid-Rezeptor (TRPV1) oder durch die Bildung von Heterodimeren zwischen den Cannabinoid (CB<sub>1</sub>)-, Dopamin (D2)-,  $\mu$ -Opioid- oder Orexin (1)-Rezeptoren [89].

## 4.6 Toxikologie

### ***Toxizität***

Toxikologische Untersuchungen synthetischer Cannabinoide liegen nicht vor. Lediglich über die verschiedenen Molekülstrukturen und teilweise vorliegende Metabolismusrouten können derzeit Aussagen über eine mögliche chemische Toxizität der Substanzen erfolgen. So besitzen viele synthetische Cannabinoide aromatische Einheiten, z.B. Phenyl-, Naphthyl- oder Indol-Gruppen [16]. Hiervon könnte ein karzinogenes Potenzial ausgehen. Studien zum Metabolismus des AAls JWH-018 zeigen, dass die gefundenen Metaboliten Monohydroxylierungen am Benzolring des Indols aufweisen sowie Mono- und Dihydroxylierungen an der Naphthyl-Gruppe. Bei einem Reaktionsablauf der Hydroxylierung über ein Epoxid treten somit toxikologisch relevante Zwischenstufen auf. Weitere Metaboliten des JWH-018 sind ein endständiger Alkohol an der N-Alkyl-Kette und die zugehörige Carbonsäure [86].

Die größere Gefährdung durch synthetische Cannabinoide wird aber in der systemischen Wirkung auf Körper und Psyche gesehen. Eine Zunahme von Berichten über Konsumenten, die sich nach der Aufnahme von Kräutermischungen mit zugesetzten einzelnen oder Mischungen aus verschiedenen synthetischen Cannabinoiden in ärztliche Behandlung begeben mussten, verdeutlicht diese Problematik.

Zur Überprüfung der Auswirkungen wurden in einem Selbstversuch (2 Probanden) 0,3 g Kräutermischung „Diamond“ geraucht. Der Eintritt der Wirkung begann ca. 10 Minuten nach Rauchbeginn, das Maximum war nach ca. 30 Minuten erreicht. Als Effekte wurden Herzrasen (Pulsverdoppelung), gerötete Bindehäute, Mundtrockenheit und ein leichter Rauschzustand mit veränderter Stimmung und Wahrnehmung beobachtet. Die Dauer der Hauptwirkung lag bei 4 bis 6 Stunden. Ein subjektives starkes Gefühl der Beeinträchtigung konnte in psychophysischen Tests (u.a. Drehnystagmus, Romberg-Test, Finger-Finger-Probe) nicht bestätigt werden. Die Nachwirkungen waren auch am nächsten Tag noch wahrnehmbar [97]. Die klinischen Wirkungen lassen sich in physische und psychoaktive Symptome unterteilen, die besonders nach einem hochdosierten Cannabiskonsum beobachtet werden können.

### ***Psychoaktive Symptome***

Es sind Psychosen, Krampfanfälle, Angstzustände, Aufgeregtheit, Reizbarkeit, Gedächtnisveränderungen, Sedierung und Verwirrheitszustände bei zum Teil jungen und gesunden Personen nach Konsum von Kräutermischungen aufgetreten [89].

In einer Studie der Rechtsmedizin Freiburg bei Notfallpatienten wurden hauptsächlich Ruhelosigkeit, Halluzinationen, Schwindel, Angst- und Panikattacken nach der Einnahme von JWH-122 und JWH-210 beobachtet. JWH-210 führte zusätzlich zu Bewusstlosigkeit bis zu einer Stunde mit folgender Benommenheit und Verwirrung bzw. Orientierungslosigkeit [95].

Aber auch Todesfälle sind inzwischen aufgetreten, die hauptsächlich bei Mischintoxikation mit Alkohol, unterschiedlichen synthetischen Cannabinoiden oder Opioiden auftraten.

So wurde ein 25-jähriger Mann, bekannt wegen Drogen- und Alkoholmissbrauch, tot zu Hause aufgefunden. Die Obduktion ergab keine morphologisch fassbare Todesursache. Bei der toxikologischen Analyse wurden hohe Konzentrationen JWH-122 (17 ng/ml Serum) und JWH-210 (15 ng/ml Serum) festgestellt, sonst keine weiteren Befunde. Als Todesursache wird von einer Atemdepression nach exzessivem Missbrauch synthetischer Cannabinoide ausgegangen.

Ein Mann beging nach Konsum eines „Spice“-Produkts Selbstmord, indem er sich mit einem Messer und Glasscherben verletzte. Aus der Vorgeschichte waren keine suizidalen Tendenzen bekannt. Bei der routinemäßigen toxikologischen Analyse wurden keine Auffälligkeiten festgestellt. Allerdings fanden sich post mortem Konzentrationen an JWH-081 (8,4 ng/ml Serum) und JWH-210 (7,5 ng/ml Serum). Als indirekte Todesursache wird eine akute Psychose nach hochdosiertem Missbrauch synthetischer Cannabinoide angenommen. Ein 17-jähriger Jugendlicher stürzte sich unvermittelt von einem Parkdeck zu Tode, nachdem er zuvor mit Freunden Alkohol konsumiert hatte (post mortem BAK: 1,70 ‰). In der Anamnese war er psychiatrisch unauffällig. Die post mortem Konzentration an JWH-210 lag bei 0,47 ng/ml Serum. JWH-210 wurde kurz vor dem Sprung konsumiert. Im Urin waren keine Metabolite von JWH-210 nachweisbar. Als Ursache für diesen tödlichen Unfall gilt eine Panikattacke nach Konsum eines synthetischen Cannabinoids in Kombination mit Alkohol [71].

Zwei Erwachsene starben in den USA nach Konsum des „Spice“-Produkts „K2“, eine Person erlitt eine tödliche koronare Durchblutungsstörung, die andere Person beging Selbstmord wegen eines extremen Angstgefühls [73].

### ***Physische Symptome***

Zu den körperlichen Auswirkungen gehören hauptsächlich Tachykardie, Arrhythmie, Hypertonie, Übelkeit und Erbrechen, Mydriasis und Hypokaliämie. Diese Effekte wurden gehäuft nach der Einnahme von JWH-122 und JWH-210 beobachtet.

Diese beiden Wirkstoffe weisen eine etwa 60- bzw. 90-fach höhere Affinität zum CB<sub>1</sub>-Rezeptor auf als THC.

So treten Aufgeregtheit, Krampfanfälle, Hypertonie, Erbrechen und Hypokaliämie nach Konsum hoher Mengen Cannabis gewöhnlich nicht auf. Es wird vermutet, dass diese Symptome mit einer starken Stimulation des CB<sub>1</sub>-Rezeptors zusammenhängen, da die synthetischen Cannabinoide als Agonisten des CB<sub>1</sub>-Rezeptors eine hohe Affinität und Wirksamkeit haben. Dies deutet darauf hin, dass die synthetischen Cannabinoide mehr ernsthafte akute Nebenwirkungen auslösen, als die klassischen Cannabisprodukte.

Die Wirkungsdauer der Symptome lag zwischen 4 und 12 Stunden. Wobei Konzentrationen von 0,22 bis 40 ng/ml Serum für JWH-122 und 0,2 bis 68 ng/ml Serum für JWH-210 gefunden wurden [98].

Während die akuten Nebenwirkungen der synthetischen Cannabinoide anerkannt und dokumentiert sind, gibt es bisher keine Informationen über die Auswirkungen eines chronischen Konsums. Möglicherweise können die Effekte eines Langzeitkonsums hoher Mengen Cannabis für die Vorhersage zugrunde gelegt werden.

Langanhaltender Cannabiskonsum wird von einem erhöhten Risiko für Psychosen begleitet. Ebenso wird ein verringertes Gehirnvolumen zwischen 7 und 12 % beobachtet.

Cannabinoide haben einen hohen Einfluss auf ein weites Spektrum an physiologischen Prozessen sowie einen starken Einfluss auf Emotionen und die sensorische Wahrnehmung. Cannabinoide modulieren Funktionen des präfrontalen Cortex durch Verringerung der GABA-Freisetzung und Erhöhung extrazellulärer Glutamat- und Dopamin-Konzentrationen. Daher kann angenommen werden, dass ein anhaltender Konsum von „Spice“-Produkten signifikante Änderungen bei der emotionalen Verarbeitung und den kognitiven Funktionen zeigt.

Zusätzlich zur direkten Änderung der Serotonin-Freisetzung durch GABA, kann die Serotonin-Konzentration auch indirekt durch die endocannabinoide Kontrolle der GABA- und Glutamat-Freisetzung beeinflusst werden.

Weiterhin inhibieren hohe Dosen von THC und anderen Cannabinoiden die Monoaminoxidase (MAO).

Im Vergleich zu Cannabis entstehen beim Konsum von synthetischen Cannabinoiden ein höheres Abhängigkeitspotenzial und eine schnellere Toleranzentwicklung. So zeigten sich bei einem 20-jährigen Mann Entzugserscheinungen und ein Abhängigkeitssyndrom nach Aufnahme von täglich 3 g „Spice gold“ über einen Zeitraum von acht Monaten [89].

## 5 Ausblick

Der Gebrauch von Rauschmitteln ist so alt wie die Menschheit selbst. Zum Schutz der Gesundheit wurden Besitz und Handel einiger Substanzen in die Anlagen des BtMG aufgenommen. Daraus ergibt sich in Szenekreisen eine Tendenz zur Umgehung dieser Strafbestimmungen.

Beispielsweise wurde 1986 die psychoaktive Substanz MDMA („Ecstasy“) dem BtMG, Anlage I unterstellt. In den 1990er Jahren tauchten dann vermehrt andere Wirkstoffe (z.B. MDA, MDE, 2C-B) in den „Ecstasy“-Tabletten auf, um das Verbot zu umgehen. Viele dieser Wirkstoffe wurden auch dem BtMG unterstellt.

Die Wandlung der Wirkstoffe in den „Spice“-Kräutermischungen zeigt ein ähnliches Phänomen, jedoch mit einer höheren Geschwindigkeit und Flexibilität bei der Reaktion auf sich verändernde gesetzliche Regelungen, als es beim MDMA der Fall war. So erschienen jeweils kurz nach dem Verbot bestimmter synthetischer Cannabinoide neue Derivate auf dem Markt.

Auch angesichts der Vielzahl von potenten Cannabinoiden, die bezüglich ihrer Wirksamkeit von Wissenschaftlern bereits beschrieben wurden, ist zu erwarten, dass in Zukunft weiterhin ein Missbrauch synthetischer Cannabinoide erfolgt.

Die zunehmende Zahl strafrechtlicher Verurteilungen von („Head“-)Shop-Betreibern verlagert den Verkauf verstärkt ins Internet. Das Internet fungiert als Vertriebsweg und zeitnahe Informationsquelle.

Zeitgleich zu den vermeintlich legalen synthetischen Cannabinoiden, erschienen in den letzten Jahren auch Derivate des Amfetamins und des Cathinons auf dem Markt, die eine vergleichbare aufputschende Wirkung besitzen, aber nicht unter das BtMG fallen. Einige dieser Stoffe wurden mit der 26. BtMÄndV dem BtMG unterstellt, wie beispielsweise 4-Fluoramfetamin, Ethcathinon und 4-Methylamfetamin.

Verschiedene Tryptamin-Derivate werden wegen ihrer halluzinogenen Wirkung als Rauschmittel verwendet. Das bekannteste Beispiel ist Psilocin (4-Hydroxy-N,N-dimethyltryptamin), der Wirkstoff aus bestimmten Pilzarten. Auch hier führen kleine Abwandlungen im Molekül zu vermeintlich legalen Rauschmitteln, wie z.B. 4-Hydroxy-N-methyl-N-ethyltryptamin, das wie sein verbotener Verwandter halluzinogen wirkt und neuerdings im Internet angeboten wird.

Diese Entwicklungen stellen Politiker, Toxikologen und andere Wissenschaftler vor neue Herausforderungen.

## 6 Literaturverzeichnis

- 1 [http://de.wikipedia.org/wiki/Nikolai\\_Iwanowitsch\\_Wawilow](http://de.wikipedia.org/wiki/Nikolai_Iwanowitsch_Wawilow), abgerufen am 09.06.2012.
- 2 Clarke R.C. *Haschisch*. AT Verlag, Aarau 2000.
- 3 Räsch Ch. *Enzyklopädie der psychoaktiven Pflanzen: Botanik, Ethnopharmakologie und Anwendung*. AT Verlag, Aarau 1998.
- 4 Geschwinde Th. *Rauschdrogen – Marktformen und Wirkungsweisen*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 5. Auflage 2003.
- 5 Small E. *Cannabaceae*. Flora Of North America, Bd. 3  
Zhou Zhekun, Bartholomew B. Flora of China 2003; 5: 74-75.
- 6 Kleiber D., Kovar K.-A. *Auswirkungen des Cannabiskonsums*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1997.
- 7 <http://de.wikipedia.org/wiki/Hanf>, abgerufen am 09.06.2012.
- 8 Integrated Taxonomic Information System, *Cannabis sativa* L., Taxonomische Serien-Nr.: 19109, <http://www.itis.gov>, abgerufen am 12.08.2012.
- 9 Guy G., Whittle B. A., Robson P. J., *Medicinal Uses of Cannabis and Cannabinoids*, Pharmaceutical Press, London 2004.
- 10 <http://sciencerey.com/biology/cannabis-taxonomy/>, abgerufen am 10.08.2012.
- 11 Gaoni Y., Mechoulam R. *Isolation, structure, and partial synthesis of an active constituent of hashish*. J. Am. Chem. Soc. 1964; 86: 1646-1647.
- 12 Aktories K., Förstermann U., Hofmann F. B., Starke K. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH, München, 10. Auflage 2009.
- 13 Volk R.-B. *Therapie mit Cannabis und Co*. Pharmazeutische Zeitung 2009, Ausgabe 5.
- 14 Rommelspacher H. *Cannabis: Als Arzneimittel nur von geringem therapeutischen Nutzen*. Dtsch. Arztebl. 2000; 97: 51-52.
- 15 Bundesministerium für Gesundheit, Pressemitteilung Nr. 24 vom 18.05.2011.
- 16 Auwärter V. *Synthetic cannabinoids in herbal products*. United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC) 2011.
- 17 Täschner K.-L. *Cannabis: Biologie, Konsum und Wirkung*. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln, 4. erweiterte und aktualisierte Auflage 2005.
- 18 <http://www.emcdda.europa.eu/stats11/ppptab5a>, abgerufen am 31.07.2012.
- 19 Madea B., Brinkmann B. *Handbuch gerichtliche Medizin Band 2*. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, 1. Auflage 2003.
- 20 Madea B., Mußhoff F. *Haaranalytik: Technik und Interpretation in Medizin und Strafrecht*. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln, 1. Auflage 2004.
- 21 <http://de.wikipedia.org/wiki/Opiumabkommen>, abgerufen am 30.07.2012.
- 22 [http://www.auswaertiges-amt.de/DE/Aussenpolitik/GlobaleFragen/TerrorismusOK/OK-Drogen/Drogen\\_node.html](http://www.auswaertiges-amt.de/DE/Aussenpolitik/GlobaleFragen/TerrorismusOK/OK-Drogen/Drogen_node.html), abgerufen am 30.07.2012.
- 23 [http://de.wikipedia.org/wiki/Einheitsabkommen\\_%C3%BCber\\_die\\_Bet%C3%A4ubungsmittel](http://de.wikipedia.org/wiki/Einheitsabkommen_%C3%BCber_die_Bet%C3%A4ubungsmittel), abgerufen am 30.07.2012.
- 24 Urteil des BGH, Az.: 3 StR 183/84 vom 18.07.1984.

- 25 <http://www.uni-muenster.de/NiederlandeNet/aktuelles/archiv/2012/juli/0717wietpasl.shtml>, abgerufen am 30.07.2012.
- 26 <http://www.brabantsdagblad.nl/regios/10937738/Wietpas-kan-worden-ingevoerd.ece>, abgerufen 01.09.2012.
- 27 Iten P. X. *Fahren unter Drogen- oder Medikamenteneinfluss*. Institut für Rechtsmedizin der Universität Zürich 1994.
- 28 Laaris N., Good C.H., Lupica C.R.,  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol is a full agonist at CB1 receptors on GABA neuron axon terminals in the hippocampus, *Neuropharm.* 2010; 59: 121-127.
- 29 Pertwee R.G., Howlett A.C., Abood M.E., Alexander S.P.H., Di Marzo V., Elphick M.R. et al., *International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIX. Cannabinoid receptors and their ligands: beyond CB<sub>1</sub> and CB<sub>2</sub>*, *Pharmacol. Rev.* 2010; 62: 588–631.
- 30 Roloff A.M., Thayer S.A., *Modulation of Excitatory Synaptic Transmission by  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol Switches from Agonist to Antagonist Depending on Firing Rate*, *Mol. Pharmacol.* 2009; 75: 892–900.
- 31 Teuscher E., Lindequist U. *Biogene Gifte*, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart. 2. bearbeitete und erweiterte Auflage 1994.
- 32 Richter I. *Lehrbuch für Heilpraktiker*. Urban & Fischer Verlag, München, 6. Auflage 2007.
- 33 Horn F., Lindenmeier G., Moc I., Grillhösl Ch., Berghold S., Schneider N., Münster B. *Biochemie des Menschen: Das Lehrbuch für das Medizinstudium.*, Thieme Verlag, Stuttgart, 3., grundlegend überarbeitete und erweiterte Auflage 2005.
- 34 Krämer R. *Ionenkanäle*. RÖMPP Online, Georg Thieme Verlag 2007.
- 35 Jähnichen S. auf [http://de.wikipedia.org/wiki/G-Protein-gekoppelter\\_Rezeptor](http://de.wikipedia.org/wiki/G-Protein-gekoppelter_Rezeptor), abgerufen am 28.07.2012.
- 36 Köhrle J., Ganten D., Ruckpaul K. *Molekularmedizinische Grundlagen von para- und autokrinen Regulationsstörungen (Molekulare Medizin)*. Springer Verlag, Berlin Heidelberg, 1. Auflage 2006.
- 37 Li J. et al., *The Molecule Pages database*. *Nature* 2002; 420: 716-717.
- 38 Kötter R. *ZNS: Transmitterrezeptoren und Signaltransduktion*. Zentrum für Anatomie und Hirnforschung, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, <http://www.anatomie.net/Unterricht/Skripte/2ndmess.htm>, abgerufen am 28.07.2012.
- 39 <http://www.iuphar-db.org/DATABASE/ReceptorFamiliesForward?type=GPCR>, abgerufen am 28.07.2012.
- 40 Klebe G. *Wirkstoffdesign: Entwurf und Wirkung von Arzneistoffen*. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, 2. Auflage 2009.
- 41 Fechner U., Renner S., Schmuker M., Brehm I. *IC*. RÖMPP Online, Georg Thieme Verlag 2008.
- 42 <http://de.wikipedia.org/wiki/IC50>, abgerufen am 29.07.2012.
- 43 Devane W.A., Dysarz F.A.3., Johnson M.R., Melvin L.S., Howlett A.C. *Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain*, *Mol. Pharmacol.* 1988; 34: 605-613.
- 44 Matsuda L.A. et al. *Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA*. *Nature* 1990; 346: 561-564.

- 45 Howlett, A.C., Barth F., Bonner T.I., Cabral G., Casellas P., Devane W.A., Felder C.C., Herkenham M., Mackie K., Martin B.R., Mechoulam R., Pertwee R.G. *International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of Cannabinoid receptors*. Pharmacol. Rev. 2002; 54: 161-202.
- 46 Szabo B. *Funktion des neuronalen Cannabinoidrezeptors*. BIOSpektrum 2010; 4: 398-400.
- 47 Munro S., Thomas K., Abu-Shaar M. *Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids*. Nature 1993; 365: 61-65.
- 48 Michler Th. *Die Rolle von Cannabinoid 2 (CB2) - Rezeptoren bei der akuten Pankreatitis*. Dissertation, Medizinische Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München, 2010.
- 49 Devane W.A., Hanus L., Breuer A., Pertwee R.G., Stevenson L.A., Griffin G., Gibson D., Mandelbaum A., Etinger A., Mechoulam R. *Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor*. Science 1992; 258: 1946-1949.
- 50 Grotenhermen F. *Cannabinoids and the Endocannabinoid System*. Cannabinoids 2006; 1: 10-14.
- 51 Mechoulam R., Ben-Shabat S., Hanus L., Ligumsky M., Kaminski N.E., Schatz A.R., Gopher A., Almog S., Martin B.R., Compton D.R. et al. *Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors*. Biochem. Pharmacol. 1995; 50: 83-90.
- 52 Sugiura T., Kondo S., Sukagawa A., Nakane S., Shinoda A., Itoh K., Yamashita A., Waku K. *2-Arachidonoylglycerol: a possible endogenous cannabinoid receptor ligand in brain*. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1995; 215: 89-97.
- 53 Hanuš L., Abu-Lafi S., Fride E. et al. *2-Arachidonyl glyceryl ether, an endogenous agonist of the cannabinoid CB<sub>1</sub> receptor*. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2001; 98: 3662-3665.
- 54 Porter A.C., Sauer J.M., Knierman M.D., Becker G.W., Berna M.J., Bao J., Nomikos G.G., Carter P., Bymaster F.P., Leese A.B., Felder C.C. *Characterization of a novel endocannabinoid, virodhamine, with antagonist activity at the CB<sub>1</sub>receptor*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 2002; 301: 1020-1024.
- 55 Lehmann, A.-Ch. *Einfluss des Fettgehalts der Nahrung auf die Aktivität des Endocannabinoid-Systems gesunder schlanker und adipöser Menschen*. Dissertation, Medizinische Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin, 2010.
- 56 Witkin J.M., Tzavara E.T., Davis R.J., Li X., Nomikos G.G. *A therapeutic role for Cannabinoid CB<sub>1</sub> receptor antagonists in major depressive disorders*. Trends Pharmacol. Sci. 2005; 12:609-617.
- 57 Seely K.A., Prather P.L., James L.P., Moran J.H. *Marijuana-based Drugs: Innovative Therapeutics or Designer Drugs of Abuse?* Mol. Interv. 2011; 1: 36-51.
- 58 [http://en.wikipedia.org/wiki/List\\_of\\_AM\\_cannabinoids](http://en.wikipedia.org/wiki/List_of_AM_cannabinoids), abgerufen am 16.08.2012.
- 59 <http://en.wikipedia.org/wiki/HU-210>, abgerufen am 16.08.2012.
- 60 [http://en.wikipedia.org/wiki/Sterling\\_Drug](http://en.wikipedia.org/wiki/Sterling_Drug), abgerufen am 16.08.2012.
- 61 Mechoulam R., Gaoni Y. *A Total Synthesis of DL-Delta-1-Tetrahydrocannabinol, the Active Constituent of Hashish*. J. Am. Chem. Soc. 1965; 87: 3273-3275.
- 62 Kneisel S., Westphal F., Rösner P., Brecht V., Ewald A., Klein B., Pütz M., Thiemt S., Auwärter V. *Cannabinoidmimetika: Massenspektren und IR-ATR-Spektren neuer Verbindungen aus den Jahren 2009/2010*. Toxichem Krimtech 2011; 1: 23-35.

- 63 Thakur G.A., Tichkule R., Bajaj S., Makriyannis A. *Latest advances in cannabinoid receptor agonists*. *Expert Opin. Ther. Pat.* 2009; 12: 1647-1673.
- 64 Pressemitteilung Sanofi-aventis, *Sanofi-aventis is complying with the EMEA's recommendation to temporarily suspend the marketing authorisation of Acomplia® in obese and overweight patients*. Paris, 23.10.2008.
- 65 European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA), *Thematic paper- Understanding the „Spice“ phenomenon*. Luxemburg, 2009.
- 66 Auf dem Hövel J. *Spice: Aufstieg einer dubiosen Psycho-Droge*. <http://www.heise.de/tp/artikel/29/29753/1.html>, Telepolis 2009, Heise Zeitschriften Verlag, Haar.
- 67 [http://de.wikipedia.org/wiki/Spice\\_\(Droge\)](http://de.wikipedia.org/wiki/Spice_(Droge)), abgerufen am 02.09.2012.
- 68 Quellen des Autors 2012.
- 69 Cayman Chemical Company (USA), LGC Standards (UK), Tocris Bioscience (UK), Chiron AS (Norway)
- 70 <http://www.uniklinik-freiburg.de/rechtsmedizin/live/arbeitsbereiche-1/toxikologie/UpdateFAQSynCann.pdf>, abgerufen am 25.08.2012.
- 71 [http://drogenbeauftragte.de/fileadmin/dateien-dba/DrogenundSucht/Illegale\\_Drogen/Heroin\\_andere/Downloads/Auwaerter.pdf](http://drogenbeauftragte.de/fileadmin/dateien-dba/DrogenundSucht/Illegale_Drogen/Heroin_andere/Downloads/Auwaerter.pdf), abgerufen am 25.08.2012.
- 72 Auwärter, V. *Research chemicals und „legal highs“*. Vortrag 12. Hochstadter Gespräche, Bezirksklinik Hochstadt, 09.05.2012.
- 73 Fattore L., Fratta W. *Beyond THC: The New Generation of Cannabinoid Designer Drugs*. *Front. Behav. Neurosci.* 2011; 5: Article 60.
- 74 <http://legal-high-inhaltsstoffe.de/Substanzgruppen/Cannabinoide>, abgerufen am 26.08.2012.
- 75 1-Naphthyl-(1-pentylindol-3-yl)methanon, [www.legal-high-inhaltsstoffe.de/](http://www.legal-high-inhaltsstoffe.de/), Version vom 01.02.2012.
- 76 Ernst L., Krüger K., Lindigkeit R., Schiebel H.M., Beuerle T. *Synthetic cannabinoids in "spice-like" herbal blends: First appearance of JWH-307 and recurrence of JWH-018 on the German market*. *Forensic Sci. Int.* 2012; Epub ahead of print.
- 77 Bundesgesetzblatt Jahrgang 2009; Teil I Nr. 3, S. 49, Bonn, 21.01.2009.
- 78 Bundesgesetzblatt Jahrgang 2009; Teil I Nr. 80, S. 3944, Bonn, 23.12.2009.
- 79 Landgericht Ulm, Az.: 1 KLs 22 Js 15896/09, Urteil vom 24. März 2011.
- 80 Landgericht Kleve, Az.: 120 KLs 40/11, Urteil vom 06.02.2012.
- 81 Bundesgesetzblatt Jahrgang 2012; Teil I Nr. 35, S. 1639, Bonn, 25.07.2012.
- 82 <http://www.drogenbeauftragte.de/drogen-und-sucht/illegale-drogen/heroin-und-andere-drogen/legal-highs/jahrestagung-der-drogenbeauftragten.html>, abgerufen am 20.08.2012.
- 83 Patzak J., Volkmer M. *„Legal-High“-Produkte – wirklich legal?* *NStZ* 2011; 9: 498-503.
- 84 Nobis, F. *„Legal-High“-Produkte – wirklich illegal?* *NStZ* 2012; 8: 422-425.
- 85 <http://www.wada-ama.org/>, abgerufen am 25.08.2012.
- 86 Kim U., Jin M.J., Lee J., Han S.B., In M.K., Yoo H.H. *Tentative identification of phase I metabolites of HU-210, a classical synthetic cannabinoid by LC-MS/MS*. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2012; 64-65: 26-34.

- 87 Brents L.K., Reichard E.E., Zimmerman S.M., Moran J.H., Fantegrossi W.E., Prather P.L. *Phase I hydroxylated metabolites of the K2 synthetic cannabinoid JWH-018 retain in vitro and in vivo cannabinoid 1 receptor affinity and activity.* PLoS One 2011; 7: Epub e21917.
- 88 Sobolevsky T., Prasolov I., Rodchenkov G. *Detection of JWH-018 metabolites in smoking mixture post-administration urine.* Forensic Sci. Int. 2010; 200: 141-147.
- 89 Seely K.A., Lapoint J., Moran J.H., Fattore L. *Spice drugs are more than harmless herbal blends: A review of the pharmacology and toxicology of synthetic cannabinoids.* Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 2012; Article in Press, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2012.04.017>.
- 90 Aung M.M., Griffin G., Huffman J.W. *Influence of the N-1 alkyl chain length of cannabimimetic indoles upon CB1 and CB2 receptor binding.* Drug Alcohol Depend. 2000; 60: 133-140.
- 91 Pertwee R.G. *Pharmacological Actions of Cannabinoids.* HEP 2005; 168: 1–51.
- 92 Aung M.M., Griffin G., Huffman J.W. *Influence of the N-1 alkyl chain length of cannabimimetic indoles upon CB1 and CB2 receptor binding.* Drug Alcohol Depend. 2000; 60: 133-140.
- 93 Huffman J.W. *Cannabimimetic Indoles, Pyrrole, and Indenes: Structure-Activity Relationships and Receptor Interactions in the cannabinoid receptors.* Humana Press 2009; 49-94.
- 94 Huffman J.W., Zengin G., Wu M. et al. *Structure-activity relationships for 1-alkyl-3-(1-naphthoyl)indoles at the cannabinoid CB1 and CB2 receptors: steric and electronic effects of naphthoyl substituents. New highly selective CB2 receptor agonists.* Bioorg. Med. Chem. 2005; 13: 89-112.
- 95 Makriyannis, A., and Deng, H. *Cannabimimetic indole derivatives.* US-Patent Nr.: US 6,900,236 B1 vom 31.05.2005
- 96 Huffman J.W., Dong D., Martin B.R. Compton D.R. *Design, Synthesis and Pharmacology of Cannabimimetic Indoles.* Bioorg. Med. Chem. Lett. 1994; 4: 563-566.
- 97 Auwärter V., Dresen S., Weinmann W., Ferreirós N. *„SPICE“ sowie weitere Räuchermischungen enthalten Designer-Cannabinoid.* Toxichem Krimtech 2008; 3: 127-129.
- 98 Hermanns-Clausen M., Kneisel S., Szabo B., Auwärter V. *Acute toxicity due to the confirmed consumption of synthetic cannabinoids: Clinical and laboratory findings.* Addiction 2012; Article in Press.