

Kiel | 04.05.2023

# Dimension Bio (Substanz)



# Inhalt

- Einleitung
- Phytocannabinoide
- Folgen und Risiken des Freizeitgebrauchs
- Pharmakologie
- Labordiagnostik

# Epidemiologie

- Häufigste konsumierte Droge in Europa
- Prävalenz des Freizeitgebrauchs über 8% (12- 17-jährige)
- 60% der 80 Mio. Konsumenten sind männlich
- Lebenszeitprävalenz: 4% (Malta) – 45% (Frankreich)
- Cannabiskraut auf dem Vormarsch
- In Europa wird Cannabis mit Tabak vermischt und geraucht
- Produktion verlagert sich nach Europa. Vertrieb vor Ort.
- Behandlung cannabisassoziierter Probleme:  
43.000 (2006) <<<<<<<< 76.000 (2015)

# Risikominimierung

## Mögliche Maßnahmen

- Legalisierung
  - Cannabinoide als medizinischer Wirkstoff
  - Saver use
  - Kontrollierte Abgabe
  - Verstärkte Kontrollen und Verbote
  - Drugchecking
  - Präventionsprogramme und Aufklärung
- Cave!* Ungewollt Interesse Wecken.
- Qualitätskontrollen und Standards der angebotenen Produkte

# Risikominimierung

## THC-Gehalt einer Hanfpflanze

- Blüten: 10 – 12 %
- Blätter: 1 – 2 %
- Stängel: 0,1 – 0,3 %
- Wurzeln: < 0,03 %
- Größe: 40 – 80 cm
- Gewicht ohne Wurzeln: 240 g
- Trocknungsverlust: 79 %

# Risikominimierung

## THC-Gehalt einer Hanfpflanze

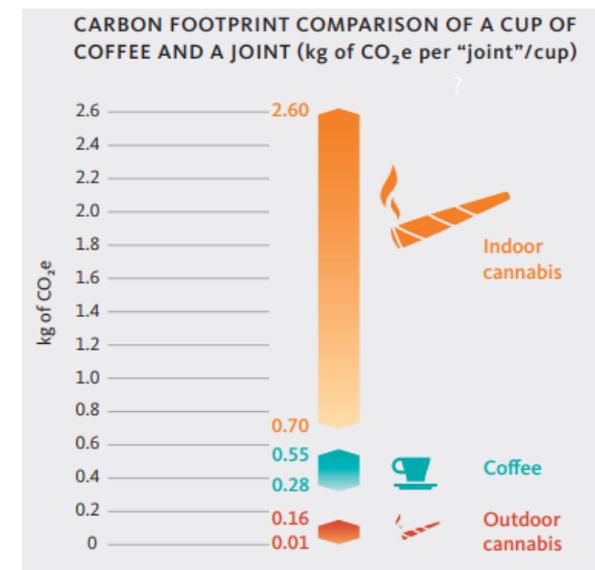
- Blütenanteil: 62 %
- Trockengewicht: > 25 g (21,8 – 43,4 g)
- Ernten pro Jahr (Indoor) 2,4 - 4
- Dosis je Joint: 15 – 45 mg
- Je Pflanze 500 – 1666 Joints
- Bei 3 Ernten von 3 Pflanzen:  
225 g Marihuana  
5000 Konsumeinheiten (a 45 mg)

# Cannabisproduktion

## Energiebilanz der Indoor-Cannabisplantagen

- Cannabis kommt heute nicht mehr in erster Line aus dem Ausland, sondern wird in Indoorplantagen angebaut.
- 6 Cannabisplantagen in NRW mit einem Stromverbrauch von 4 Mio kWh entdeckt
- Dies entspricht 1800 Zweipersonenhaushalten
- Bei einer Dunkelziffer von 20:1 ist mit 2400 Profiplantagen mit 100 Lampen zu erwarten => 1 TWh (vergleichbar mit den Niederlanden)
- Extrapoliert auf Deutschland: 5 – 10 TWh
- Das gilt auch für legale Cannabiszucht in den USA: je kg Cannabis entstehen 2,3 – 5,2 t CO<sub>2</sub> (jährlich energiebedingte pro Kopfemission in Deutschland von 8,1 t)

Mahler H Energieverbrauch von Indoor-Cannabisplantagen Toxichem Krimtech 2023



# Cannabis

## Historischer Überblick

- Jahrtausende in Gebrauch als Rausch- oder Nutzhanf
- Anfang 20. Jahrhundert erstes Verständnis von Wirkmechanismen (Rezeptoren, Neurotransmittern, Abbauwege)
- Raphael Mechoulam (Israel) entdeckt 1964  **$\Delta$ 9-Tetrahydrocannabinol** als primäre psychoaktive Substanz
- Devane & Howlett fanden 1988 einen G-gekoppelten Rezeptor ohne Funktionalität (**CB1**)
- 1990 fanden Bonner & Munro den peripheren **CB2-Rezeptor**
- Endogene Agonisten? **Anandamid** (Devane & Hanus 1992)

# Cannabis

## Vorkommen:

- Wirkstoffe der Hanfpflanze (*Cannabis sativa* L.)
- hohe Konzentrationen im Harz sowie in Blütenständen (insbesondere der weiblichen Pflanzen)

## Verwendung:

- Harz (Haschisch)
- getrocknete Pflanzenteile (Marihuana)
- Hanföl

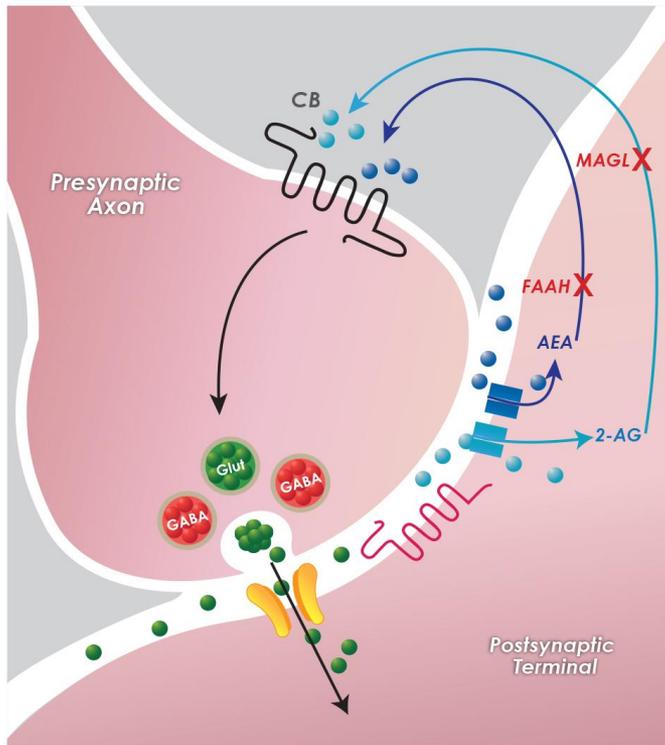
(Cannabis muss erhitzt werden, um den Wirkstoff freizusetzen.)

## Konsumform:

- inhalativ (rauchen), oral

# Cannabinoidrezeptor

## Funktion



**Phylogenetisch alt – auch in anderen Spezies expremiert**

### Funktion:

anxiolytisch, analgetisch, Vernetzung von Nervenzellen

### Besonderheit:

*retrograde Signalübertragung*

*Neuromodulator anderer Neurotransmittersysteme*

*Sowohl hemmende (GABA) als auch erregende (Glutamat)*

*Direkt/indirect fast alle weiteren Neurotransmitter*

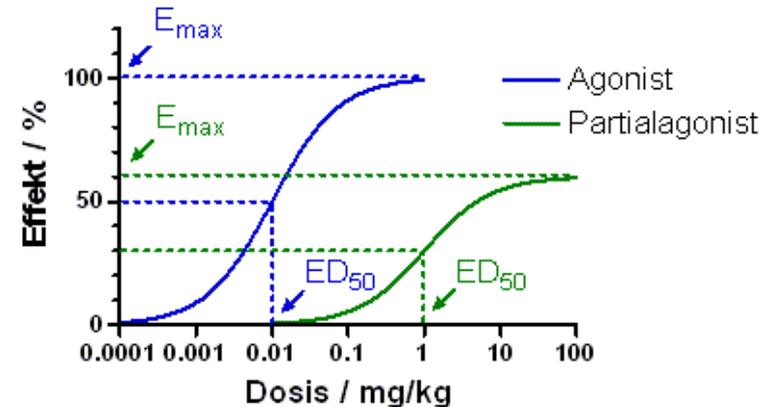
### Neurotransmitter:

Anandamid (Sanskrit Ananda: Freude, reines Glück)

2-Arachidonoylglycerin (2-AG)

# Cannabis

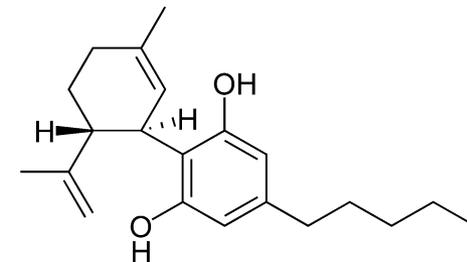
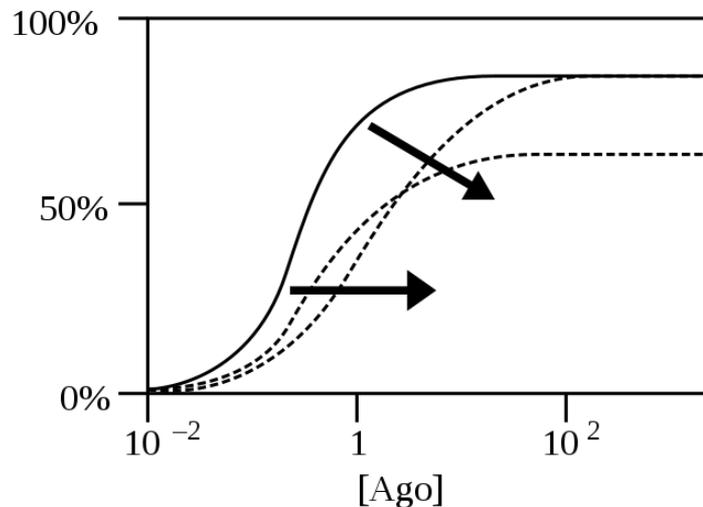
- THC **partieller Agonist** CB1/2-Rezeptor
- Hauptmetabolit pharmakologisch inaktiv



Substanz	Halbwertszeit	Nachweisbarkeitsdauer
THC	ca. 45 min später 3,5 – 24 h	Blut: 4 – 6 h Urin: nur sehr geringe Konzentrationen
THC-OH	12 – 18 h	Blut: 4 – 6 h Urin: nur sehr geringe Konzentrationen
THC-COOH	25 - 37 h später bis zu 6 Tage	Blut: 2 - 3 Tage bis ca. 3 Wochen Urin: 2 - 3 Tage bis ca. 3 Monaten

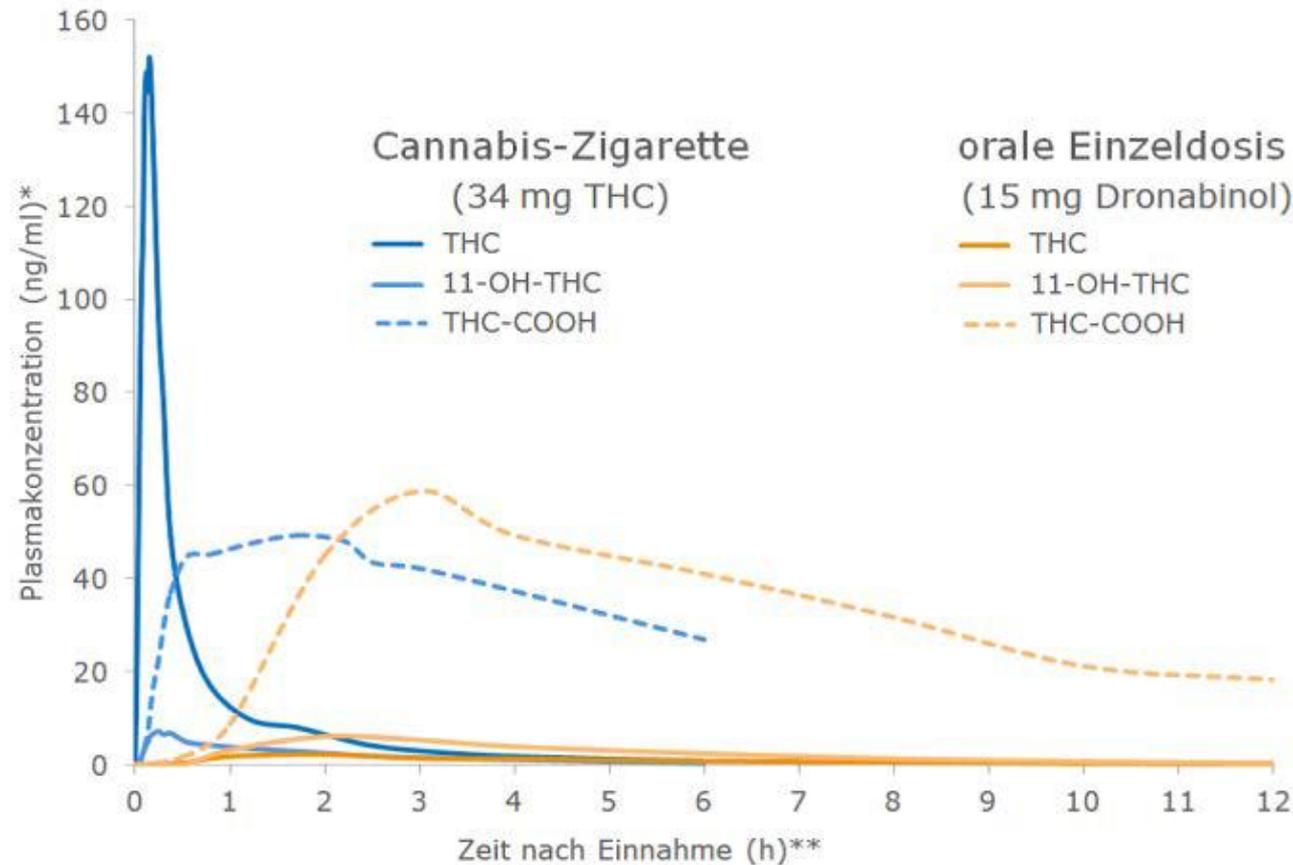
# Cannabidiol

- Agonist an G-Protein gekoppelten Rezeptoren: Serotonin-, Opioidrezeptor etc.
- **Negativ allosterischer CB1-Modulator**
- **CB2-Antagonist**
- Mögliche Wirkung: antikonvulsiv, analgetisch, angsthemmend, neuroprotektiv, tumorhemmend
- Modulierende Wirkung der THC-Wirkung



# Cannabis

## Inhalativ vs Oral



\*Mittelwerte von jeweils 6 Probanden \*\*Zeitpunkt Null entspricht erstem Zigarettenzug oder oraler Einnahme

11-OH-THC: 11-Hydroxy- $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol (pharmakologisch aktiv);

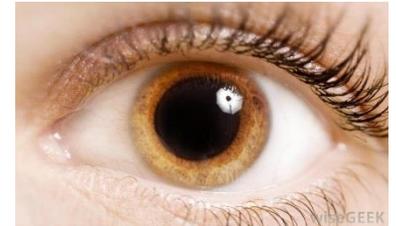
THC-COOH: Tetrahydrocannabinolsäure (pharmakologisch inaktiv)

Abb. modifiziert nach Grotenhermen F. Clin Pharmacokinet 2003; 42: 327-60

# Cannabis

## Auswirkung auf die Fahrsicherheit

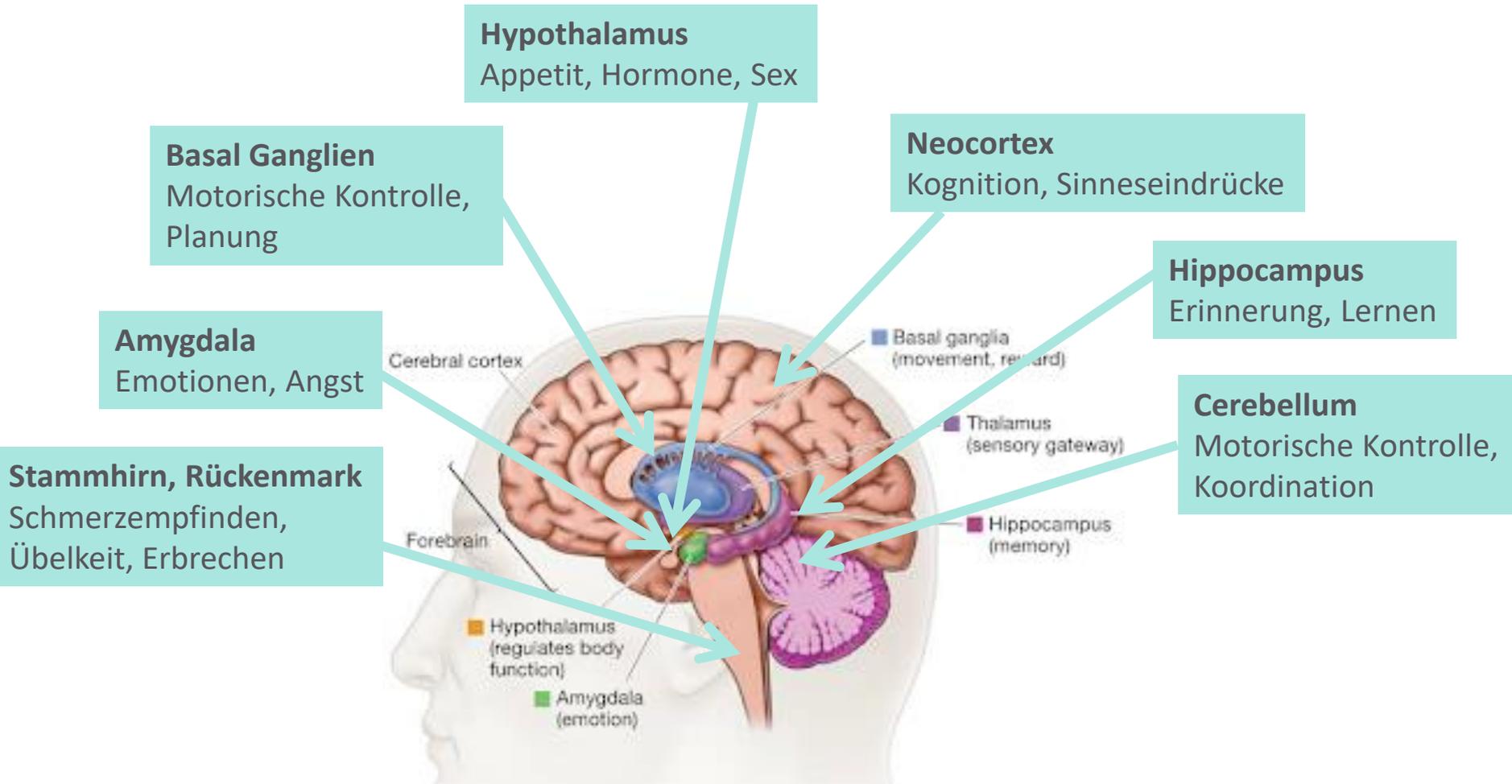
- Motorik (↓)
- Müdigkeit, Sedierung (↑)
- Aufmerksamkeit (↓), Konzentration (↓)
- Reaktionsvermögen (↓)
- Blendempfindlichkeit (↑)
- Zeitempfinden (↓)
- Hörvermögen (↓)
- Seh-, Farbunterscheidungsvermögen (↓)
- Mydriasis



Cave: synergistische Wirkung mit Alkohol!

# Cannabinoidrezeptor

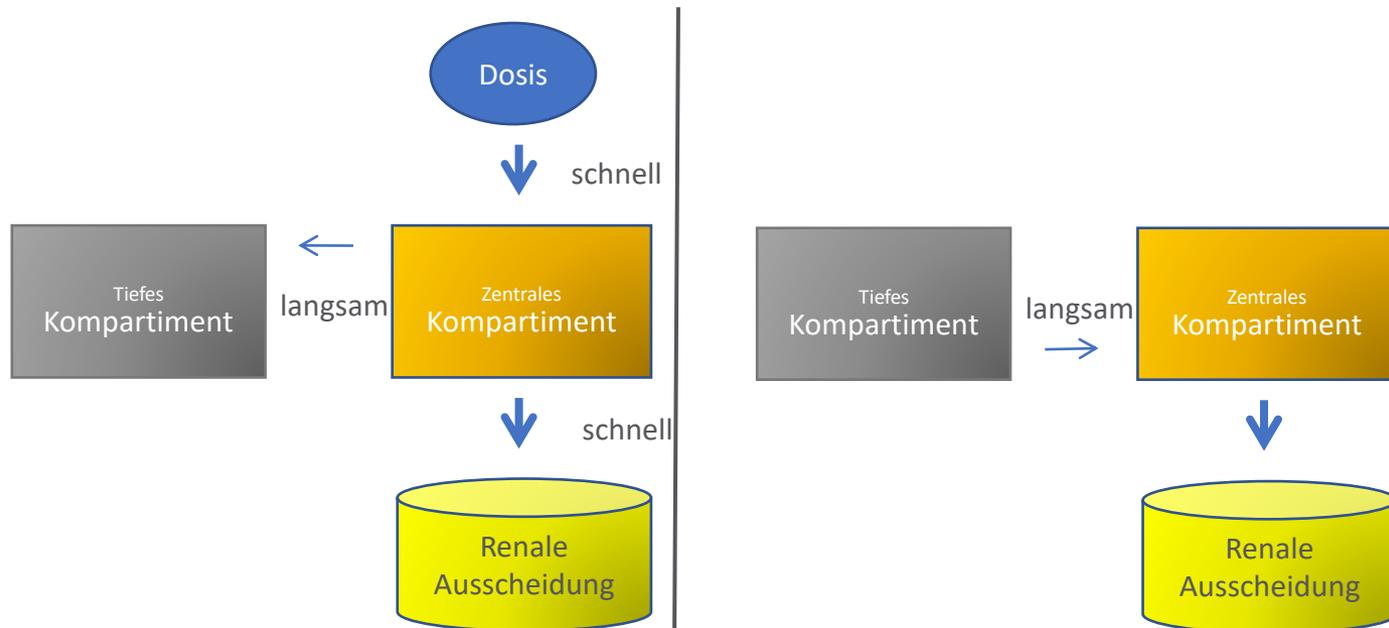
CB1-Rezeptor: einer der häufigsten Rezeptoren im ZNS



# Cannabis

## Kompartimentmodell

- lange Nachweisbarkeitsdauern durch Einlagerung in Fettgewebe, Proteine
- Pharmakokinetik nicht linear
- Einschätzung wann wieder fähig am Straßenverkehr teilzunehmen oder zu arbeiten, ist schwieriger als beim Alkohol



# Cannabis

## Verlaufskontrollen / Rückfall

*J Anal Toxicol.* 2009 May ; 33(4): 185–189.

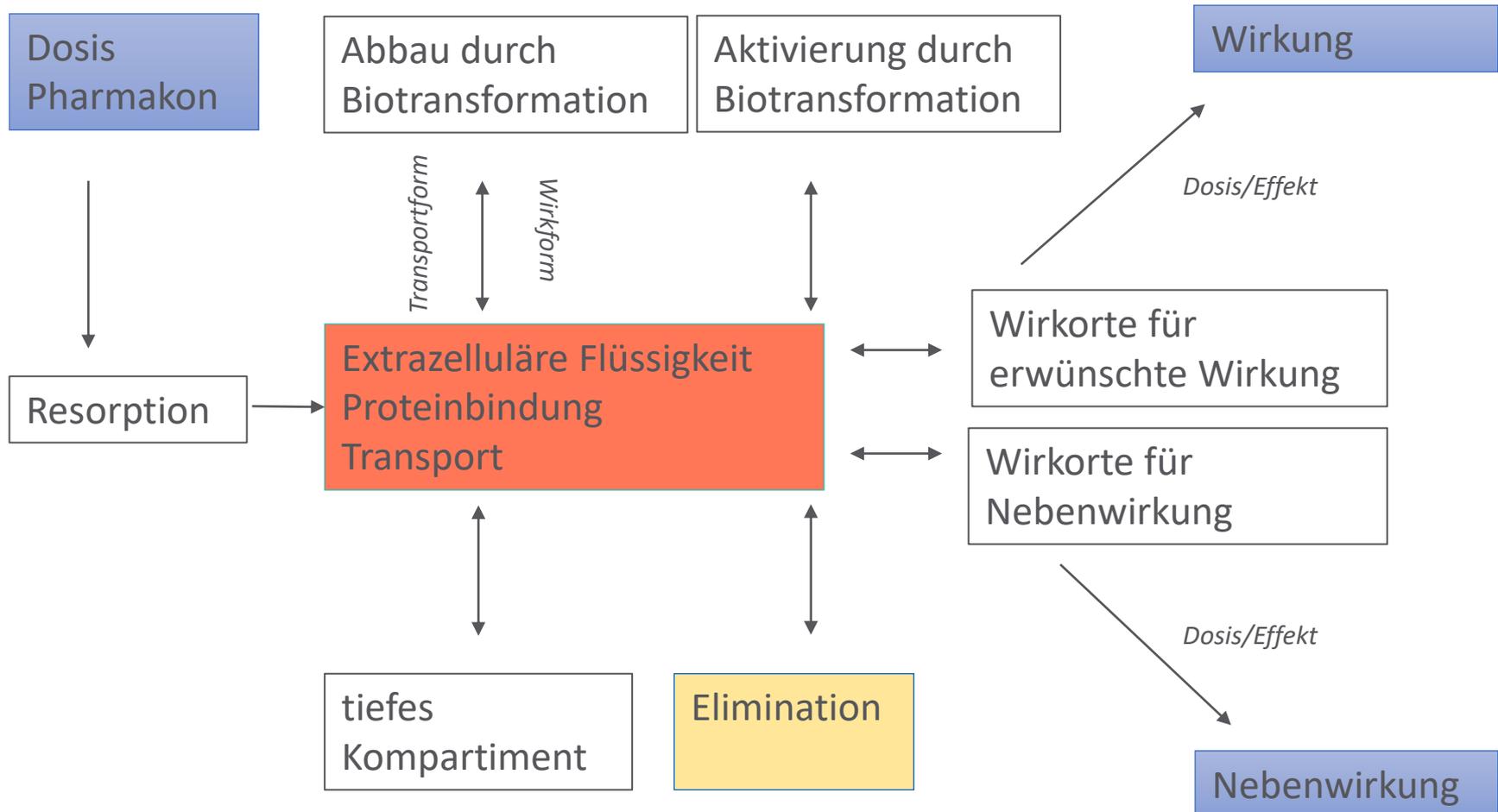
## Identifying New Cannabis Use with Urine Creatinine-Normalized THCCOOH Concentrations and Time Intervals Between Specimen Collections\*

Michael L. Smith<sup>1</sup>, Allan J. Barnes<sup>2</sup>, and Marilyn A. Huestis<sup>2,†</sup>

U2/U1	<24h	96 – 119,9h
Max	3,05	0,215
95% limit	1,59	0,135
Median	0,686	0,085

6 Patienten; 24.322 Probenpaare; Cannabiskonsum: weniger als täglich

# Blut



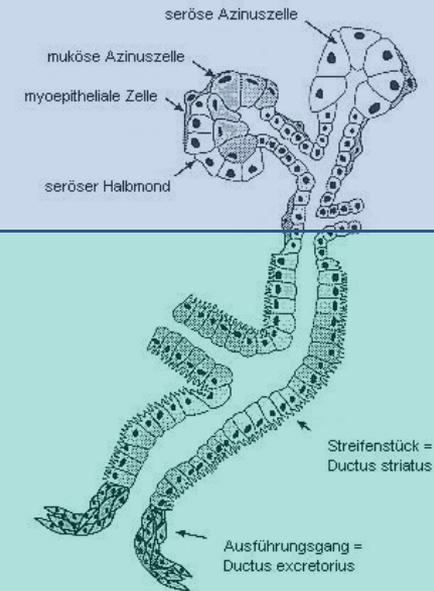
**Cave: Im Urin nur der Hauptmetabolit THC-COOH nachweisbar!**

# Speichel

## Anatomie und Physiologie

**Primärspeichel** (Lumen der Azini):  
Wasser (~99%), Elektrolyte und  
niedermolekulare Stoffe

**Sekundärspeichel** (durch Exozytose):  
Makromoleküle ( $\alpha$ -Amylase, Lysozym),  
Glykoproteine, Muzine, Immunglobulin A



Desweiteren:

Zellreste, Bakterien, Nasensekret, Reste von Verdauungsflüssigkeit sowie oral  
aufgenommenen und inhalierten Substanzen  
=> gemischter Speichel oder oral Fluid

# Haare

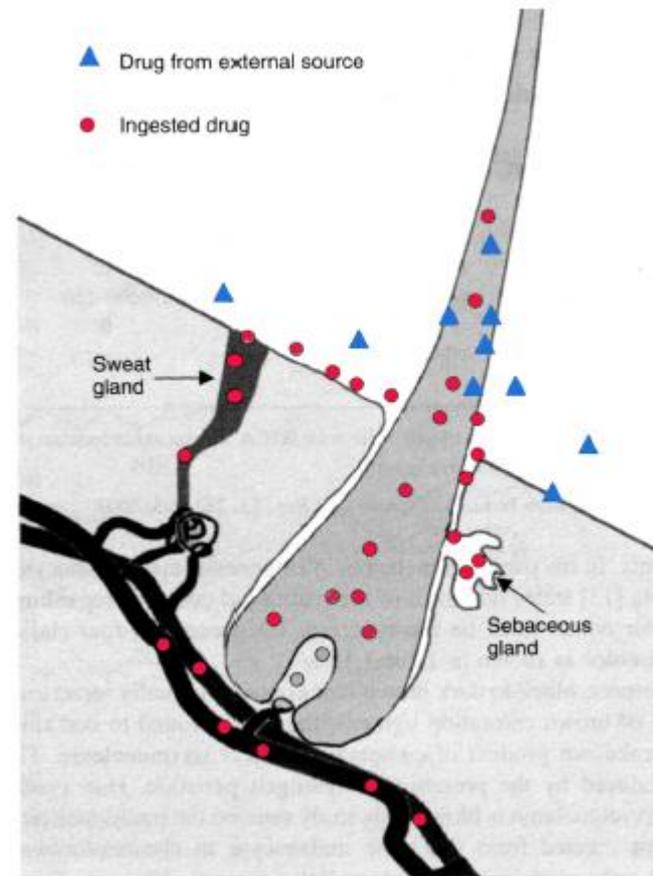
## Einlagerung von Fremdstoffen

### Einlagerung über

- Blutversorgung
- Schweiß und Sebum
- angrenzendes Hautgewebe
- externe Quellen

### Abbau über

- Umweltfaktoren
- kosmetische Behandlung

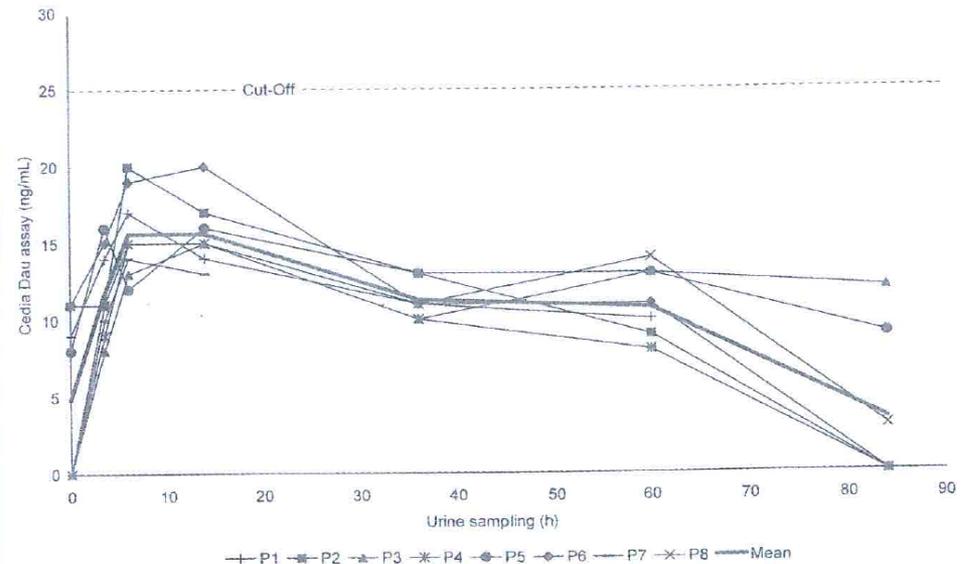


# Cannabis

## Passivkonsum

# Concentrations of $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol and 11-Nor-9-Carboxytetrahydrocannabinol in Blood and Urine After Passive Exposure to Cannabis Smoke in a Coffee Shop

J. Röhrich<sup>1,\*</sup>, I. Schimmel<sup>2</sup>, S. Zörntlein<sup>1</sup>, J. Becker<sup>1</sup>, S. Drobnik<sup>2</sup>, T. Kaufmann<sup>1</sup>, V. Kuntz<sup>1</sup>, and R. Urban<sup>1</sup>



# Klinisch chemische Analytik

## Cannabinoide

- In Urin nur unwirksamer Metabolit nachweisbar.
- Verlauf wird stark durch Diurese beeinflusst
- Neukonsum/Rückfall erst nach Wochen als Indiz bewertbar
- In Haaren hauptsächlich Wirkstoff, kein Metabolit => Kontamination/Rauch
- Schlechte Ausscheidung über den Speichel. In erster Line Konsumreste
- Teststreifen nicht quantitativ, keine QK
- Bestätigungsanalysen + Differenzierung beachten
- Nur im Blut Differentialdiagnostik möglich: THC, -OH, -COOH, CBD, Spice

# Folgen und Risiken des Freizeitgebrauchs

## CAPRIS-Studie

### Kognitive Einschränkungen

- Gedächtnisleistung ↓ (IQ -8 Punkte), reversible

### Körperliche Folgen

- Akut: Lungenfunktion ↑, chronisch: respiratorische Symptome
- Bluthochdruck, beschleunigter Puls
- Hodenkrebsrisiko ↑
- Strukturelle Veränderungen Amygdala/Hippocampus

### Schwangerschaft

- Entwicklungsstörung des Fötus (Geburtsgewicht)
- Kindesentwicklung: visuell kognitive Fähigkeiten, Aufmerksamkeit
- Prävalenz des Cannabiskonsums im Jugendalter

# Folgen und Risiken des Freizeitgebrauchs

## CAPRIS-Studie

### Straßenverkehr

- Verkehrsunfälle: Faktor 1,25 – 2,66
- Cave! Gleichzeitiger Alkoholkonsum

### Psychosoziale Folgen

- Niedriges Einstiegsalter und Konsum in der Adoleszenzphase sind mit geringem Bildungserfolg assoziiert
- Angststörungen: Faktor 1,3 – 1,7 (3,2)
- Depressionen
- Bipolare Störungen
- Akut: Warnvorstellungen und Halluzinationen
- Substanzmissbrauch und Abhängigkeit (auch Tabak)
- (Einstiegsdroge?)

# Gesetzliche Regelungen

## Straßenverkehr, Besitz und Handel

- § 24a Abs. 2 StVG
  - § 315c Gefährdung des Straßenverkehrs StGB
  - § 316 Trunkenheit im Verkehr StGB
  - §14 FEV: Klärung von Eignungszweifeln im Hinblick auf Betäubungsmittel und Arzneimittel
- 
- Betäubungsmittelgesetz (BtmG)
  - Grundstoffüberwachungsgesetz (GüG)
  - Arzneimittelgesetz (AMG)
  - Neue psychotrope Stoffe Gesetz (NPSG)



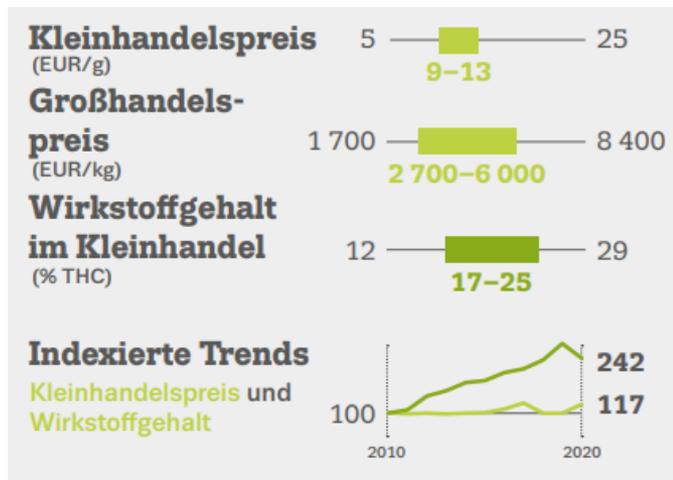
**BtmG**  
**GÜG**  
**AMG**

# EMCDDA Drug Report 2022

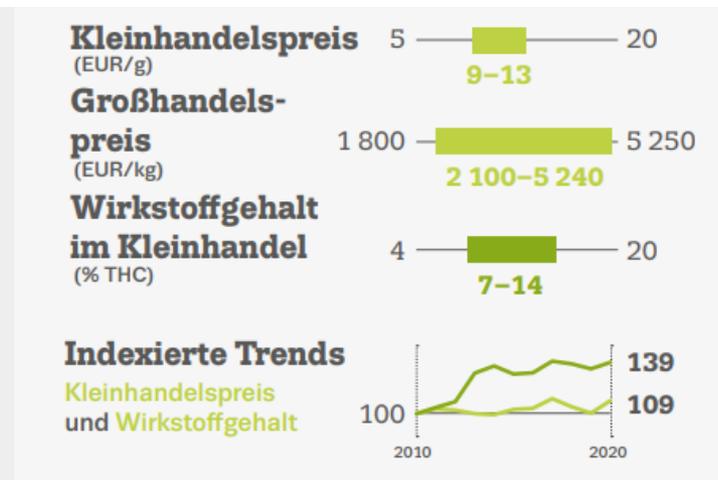
## Cannabinoide

- THC Gehalt: Harz 21 %, Kraut 11 % (2020)
- 25 % der Konsumenten nutzen Edibals

### Harz



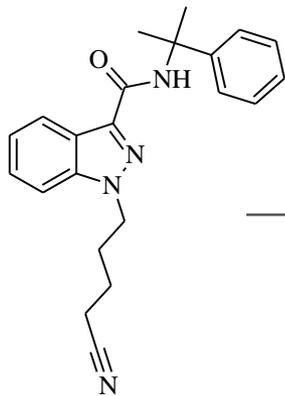
### Kraut



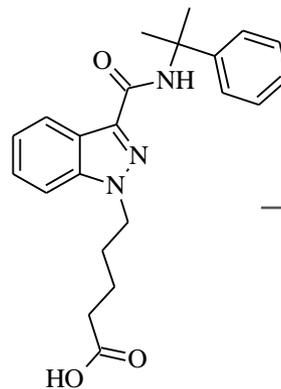
# Neue psychotrope Substanzen

## CUMYL-4CN-BINACA

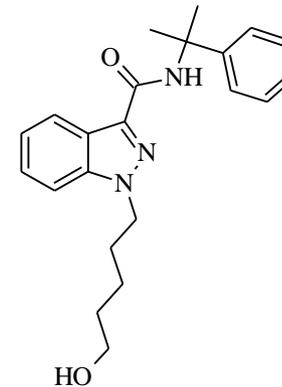
- Kann die Cyanogruppe zu Cyanid metabolisiert werden?
- Strukturverwandt mit CUMYL-PINACA
- Erstmals identifiziert in eine Beschlagnahmung von 1 g einer Kräutermischung durch die ungarischen Polizei in Orosháza im January 2016
- Die Substanz ist doppelt so potent ist wie 5F-MDMB-PINACA, vor welchem schon gewarnt wurde.



Cumyl-4CN-BINACA



Cumyl-4-carboxy-BINACA

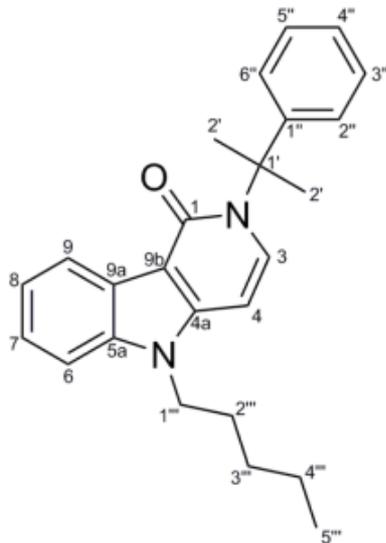


Cumyl-4-hydroxy-BINACA

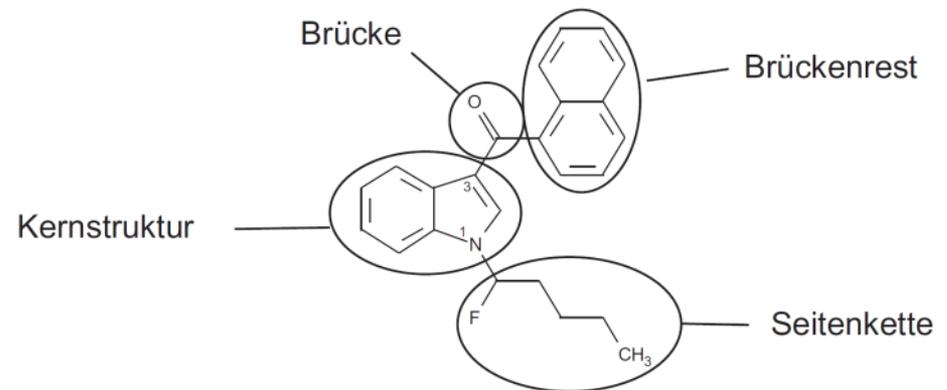
# Neue psychotrope Substanzen

## CUMYL-PeGaCLONE

- wird auch als SGT-151 bezeichnet // 2-cumyl-5-pentyl-gama-carbolin-1-one
- Die Substanz fällt nicht unter das geltenden NpSG
- Vom Sachverständigenausschuss für Betäubungsmittel wird empfohlen den Wirkstoff in die Anlage II des Betäubungsmittelgesetzes aufzunehmen
- Enthalten in Kräutermischungen wie „Desert“, „Joker“, „Kush Mango“, „Kush Pinapple“, „Kush Pomegranate“ oder „Mary Joy Classic“



Strukturformel von CUMYL-PeGaCLONE



Grundstruktur der synthetischen Cannabinoide gemäß NpSG

# Neue psychotrope Substanzen

## synthetische Cannabinoide

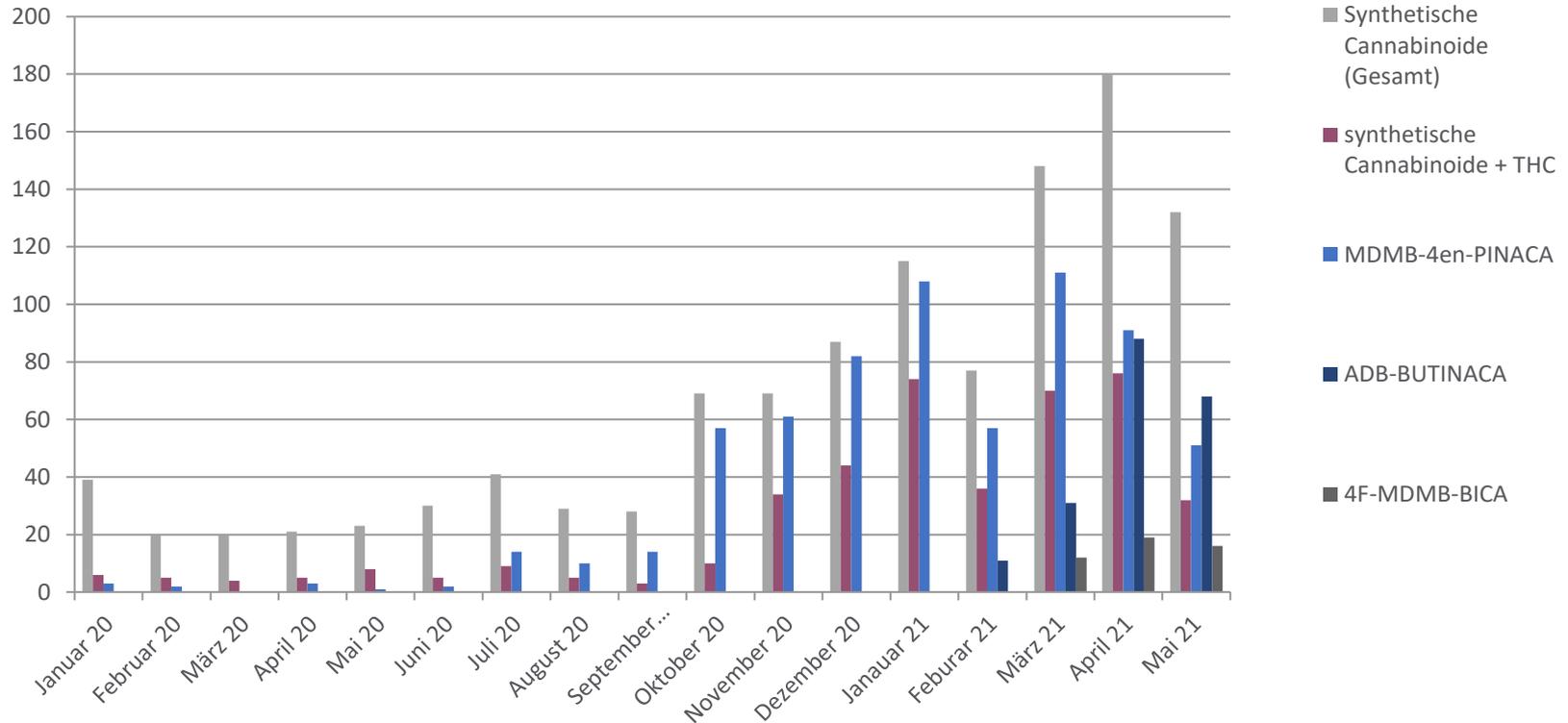
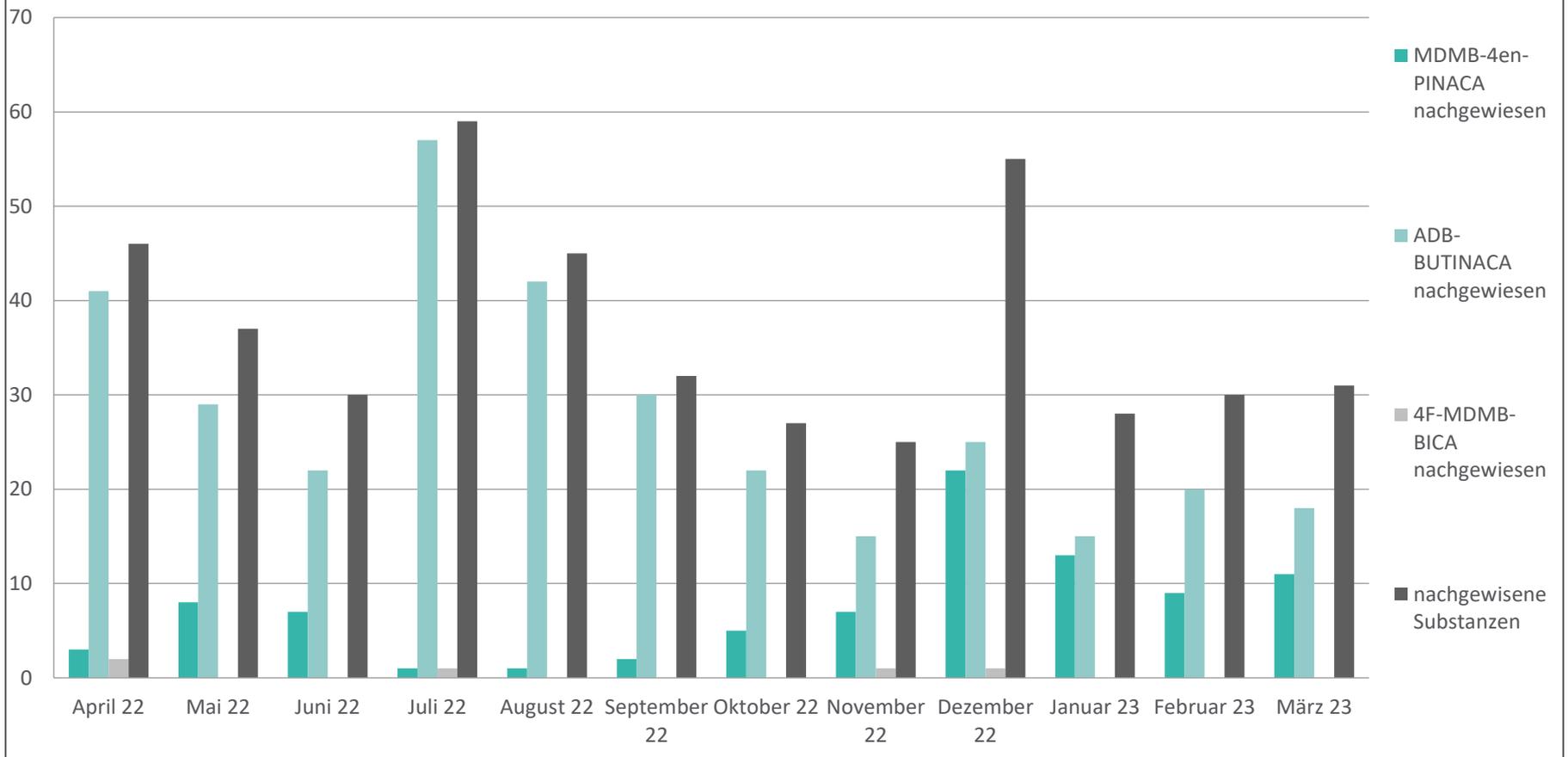


Abb. 1: Positive Proben auf MDMB-4en-PINACA, ADB-BUTINACA aus Urin und Kapillarblut 01/2020 bis 03/2021

# Neue psychotrope Substanzen

## synthetische Cannabinoide

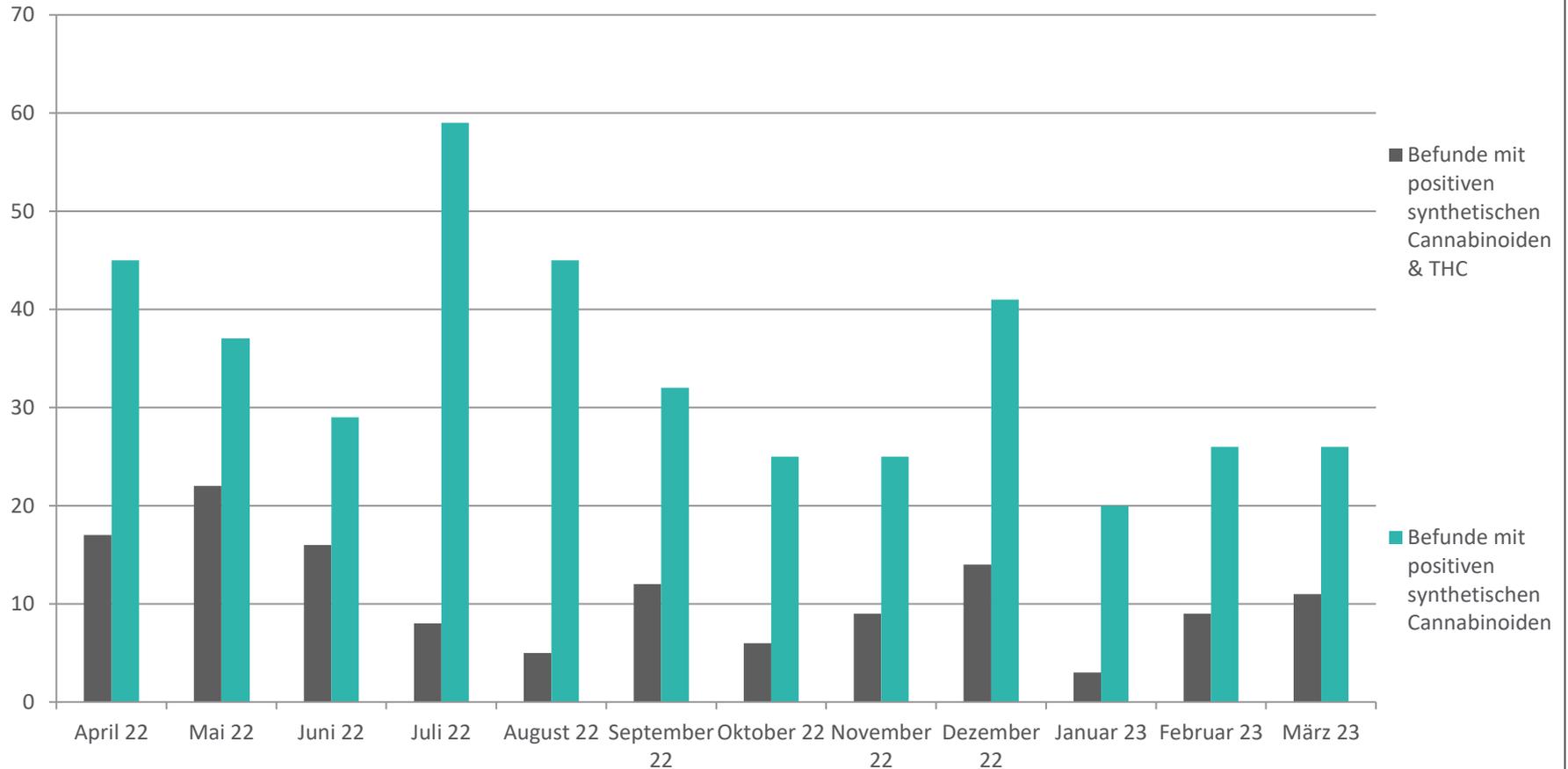
### 3. Jahresüberblick über die Verteilung positiver synthetischer Cannabinoid Befunde



# Neue psychotrope Substanzen

## synthetische Cannabinoide

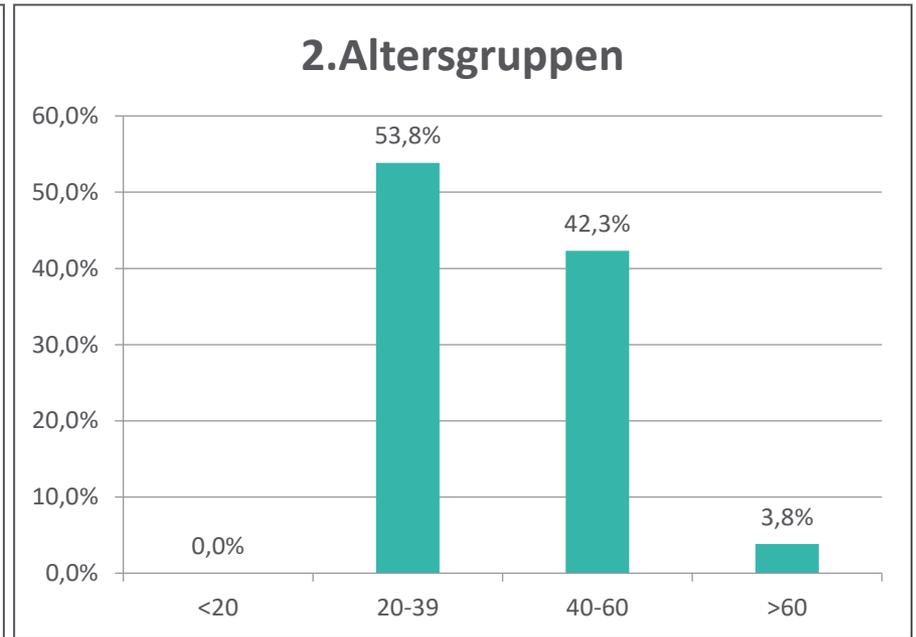
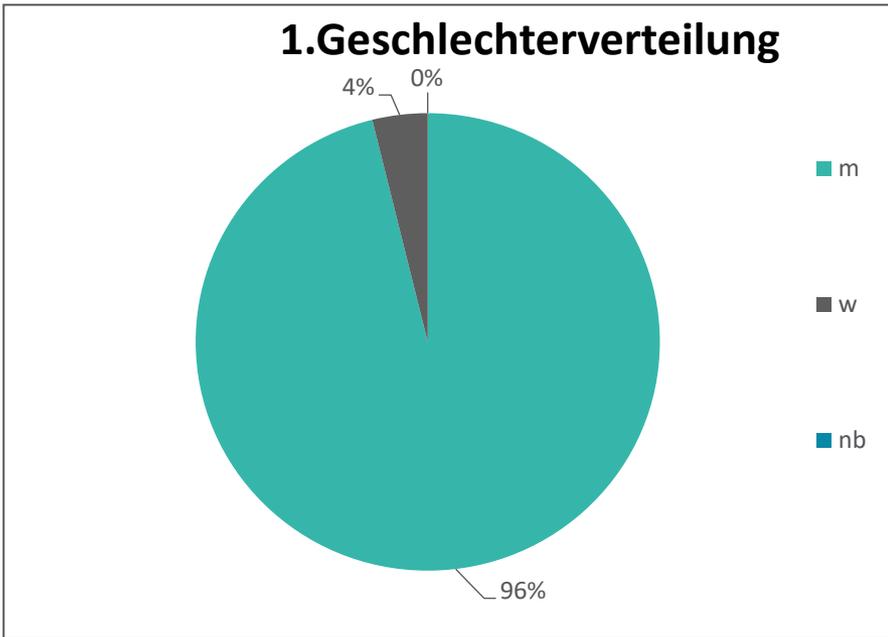
### 4.Jahresübersicht synthetische Cannabinoide & THC



Stand 03/2023

# Neue psychotrope Substanzen

## synthetische Cannabinoide

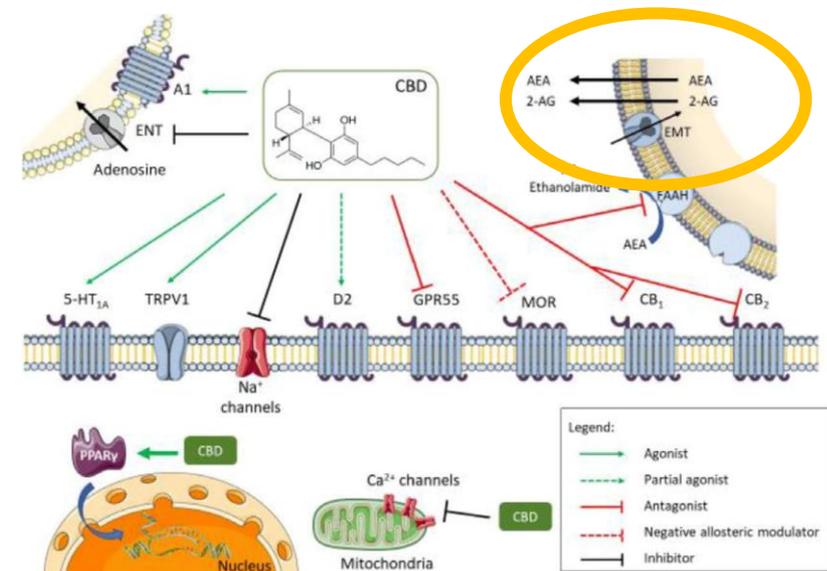


Stand 02/2023

# Cannabidiol als novel Food

## Risikobewertung

- Hemmung der fatty acid amide hydrolase (FAAH)
- Indirekter Effekt an CB1 durch Steigerung der Anandamidkonzentration
- Negativer allosterischer Modulator an Opioidrezeptoren
- Reduktion der Rezeptorexpression
- CBD zeigt ähnliche Effekte am vanilloid 1 (TRV1) wie Capsaicin
- Beteiligt an Schmerzempfindung
- Freisetzung von Entzündungsmediatoren
- gastrointestinalen Motilitätsfunktion und Temperaturregulierung



EFSA Panel on Nutrition, Statement on safety of cannabidiol as novel food: data gaps and uncertainties EFS Journal (2022)

# Cannabidiol als novel Food

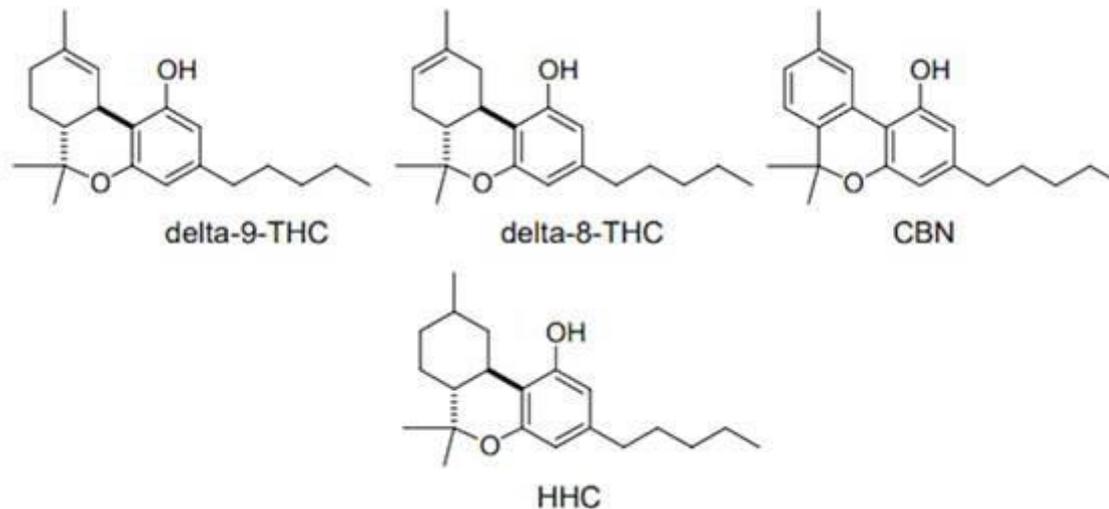
## Risikobewertung

- Starke Schwankung der Bioverfügbarkeit und Pharmakokinetik in Abhängigkeit der Nahrungsaufnahme
- Klare Evidenz für Lebertoxizität: Erhöhte Leberwerte auch bei niedriger Dosierung
- Medikamentenwechselwirkung muss weiter abgeklärt werden
- Effekt auf gastrointestinale Funktionen (Durchfall). Mechanismus noch nicht verstanden.
- Neurologische, psychologische Effekte: schlechte Datenlage, unzureichende Studien. Weitere Forschung erforderlich.
- Schilddrüse: Effekte beobachtet, noch schlechte Datenlage
- Fortpflanzung: Änderung des Gewichts der Geschlechtsorgane
- Potentiell Genotoxisch

# Neue Cannabinoide im Trend

## HHC

- Hexahydrocannabinol ist einer von hunderten Wirkstoffen im Hanf
- Pharmacologisch aktiv und bindet am CB1 Receptor
- HHC wird wie THC zu einem Carbonsäuremetaboliten abgebaut.
- Diese können eine Kreuzreaktion in THC-Teststreifen haben



# Cannabis

## Lower-Risk Cannabis Use guidelines

- Hauptziel: Abstinenz!
- Einstiegsalter
- THC↓ und CBD↑
- Keine synthetischen Cannabinoide
- Oral besser als inhalieren (Nicotin)
- Rauch nicht tief einatmen
- Konsumfrequenz ↓
- Ausreichend Abstand zur Teilnahme am Straßenverkehr
- Mischkonsum mit Alkohol
- Kontraindikation: Neigung zu Psychosen (Schwangere)



# Risikominimierung

## Mögliche Maßnahmen

- Legalisierung
- Cannabinoide als medizinischer Wirkstoff
- Saver use
- Kontrollierte Abgabe
- Verstärkte Kontrollen und Verbote
- **Drugchecking**
- **Präventionsprogramme und Aufklärung**  
*Cave!* Ungewollt Interesse Wecken.
- Qualitätskontrollen und Standards der angebotenen Produkte



**Wie würde nach heutigem Wissenstand Stand mit Alkohol umgegangen werden?**

Vielen Dank  
für Ihre Aufmerksamkeit!

Dr. rer. hum. biol Lars Wilhelm  
Faching. für Toxikologie  
Leiter / Toxikologie  
LADR Dr. Kramer & Kollegen  
Lauenburger Straße 65 - 67, 21502 | Geesthacht  
T.: +49 4152 803 138  
l.wilhelm@ladr.de | www.ladr.de