



**UNIVERSITÄTS
KLINIKUM** FREIBURG

Tagung der BAGÄP, 07.05.-09.05.2014 in Stuttgart-Hohenheim
Fortbildungsveranstaltung für Ärzte und Psychologen im Justizvollzug

Neue Drogen: „Legal Highs“ und „Research Chemicals“ – Analytische und toxikologische Aspekte

Prof. Dr. Volker Auwärter
Institut für Rechtsmedizin, Universitätsklinikum Freiburg

Definitionen

Designerdroge

- Wirksamkeit als Rauschmittel
- synthetisch hergestellt
- erhalten durch (geringfügige) chemische Modifizierung einer Leitstruktur
- Leitstrukturen: bekannte Drogenwirkstoffe
- bewusste Umgehung BtM-rechtlicher Vorschriften

„Legal High“

- Rauschdroge
- Nicht von Drogengesetzen erfasst
- synthetisch oder natürlich

„Research Chemical“

- Wirkstoff mit chemischer Bezeichnung
- Meist als Reinsubstanzen in Pulverform erhältlich
- „Codebezeichnung“

Rechtliche Einordnung

BtMG:

BtM sind nur Stoffe, die in den Anlagen I-III aufgeführt sind.

Nur Einzelsubstanzen!

-> Designerdrogen

AMG:

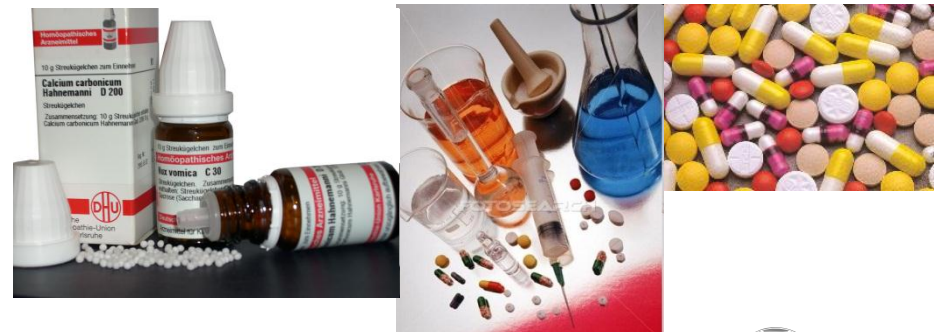
Arzneimittelbegriff:

1. Anwendung am/im Körper
2. Bestimmung zur Behandlung/Prophylaxe
(Präsentationsarzneimittel)

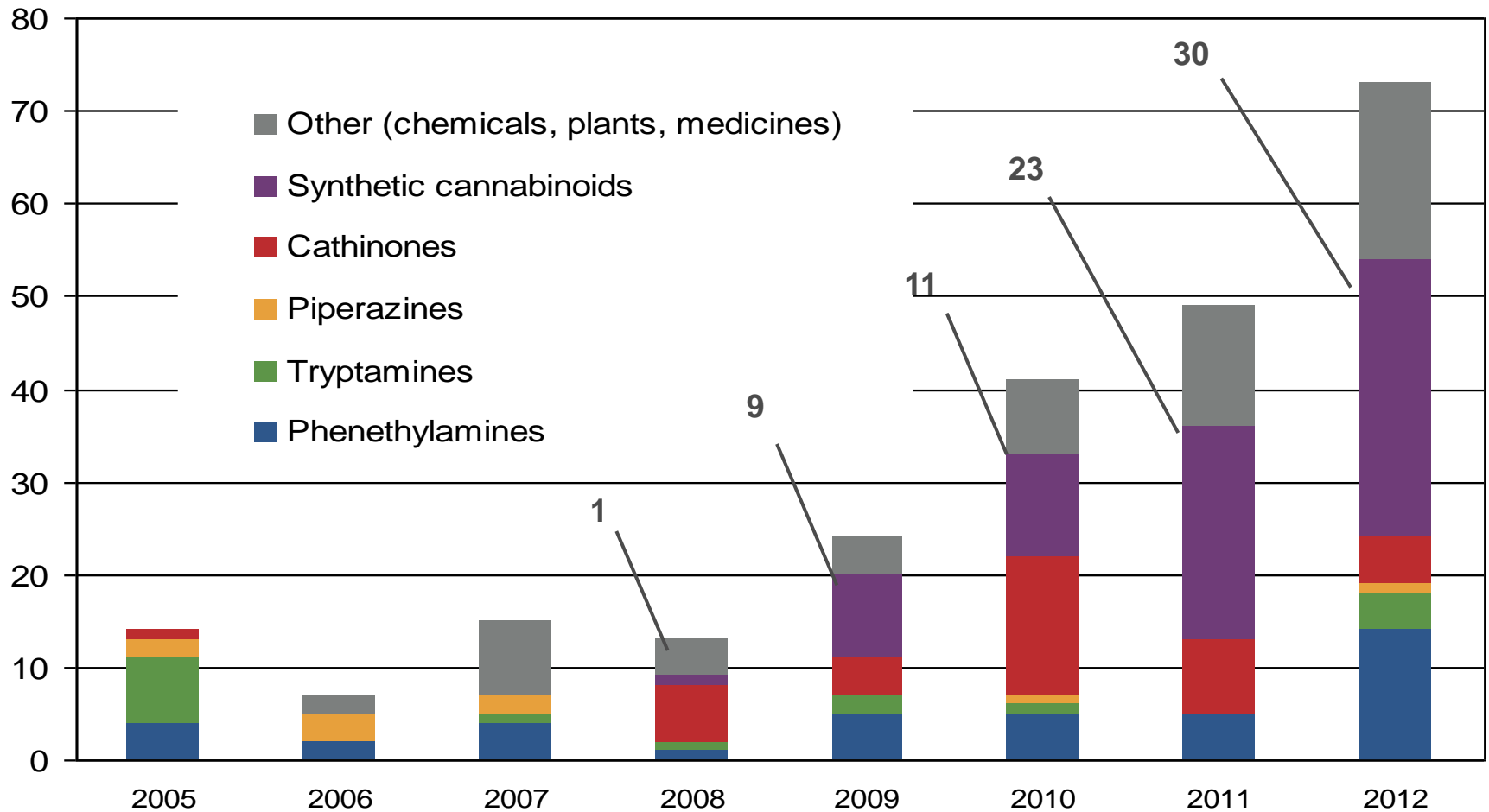
oder

pharmakol. Wirkung / Diagnostikum
(Funktionsarzneimittel)

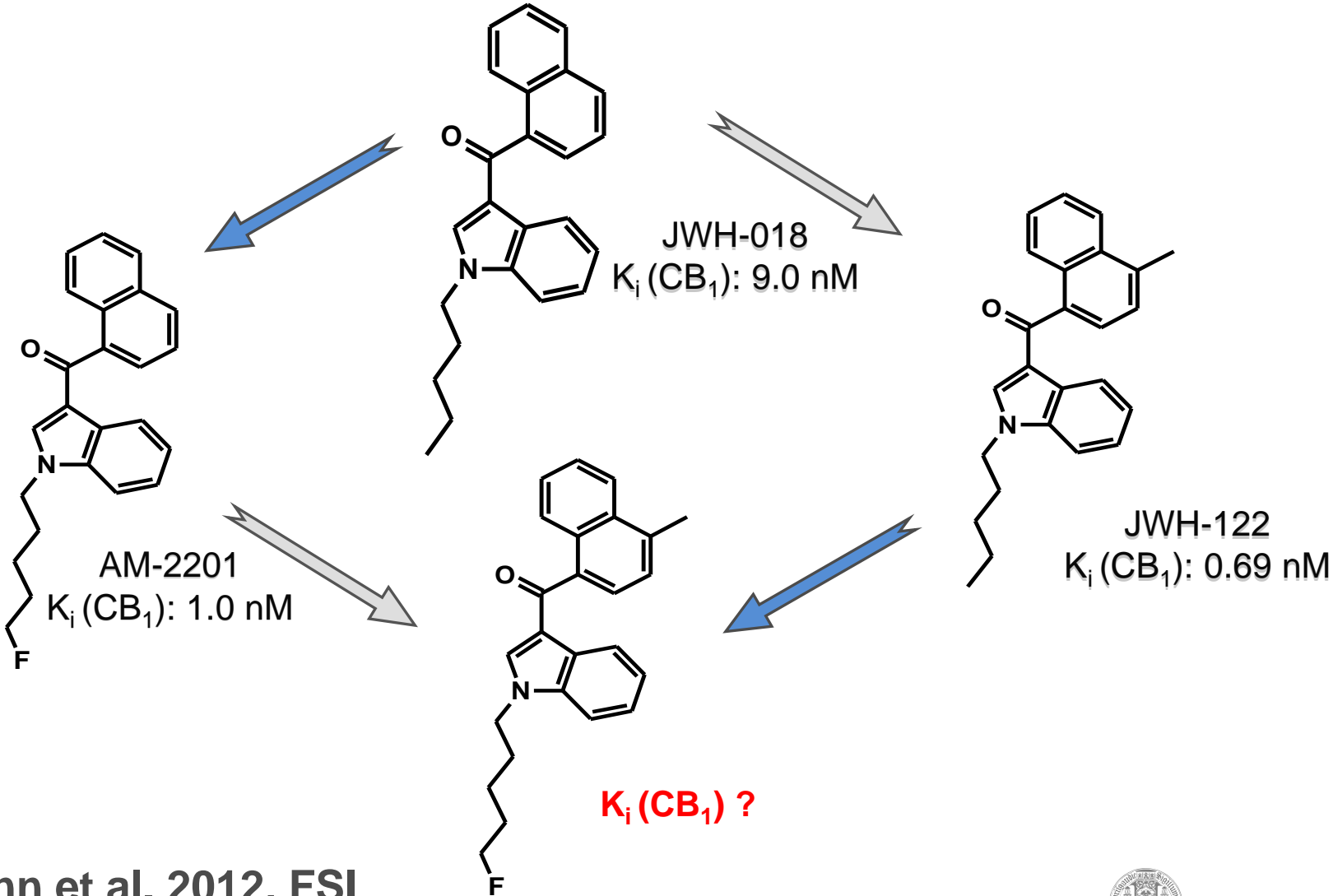
Abgrenzung zu Lebensmitteln, Kosmetika, Tabakerzeugnissen, Biozid-Produkten und Futtermitteln



Neue Drogen: www.emcdda.europa.org



Drogendesign



„Design“ neuer Produkte

Neuer Trend (synth. Cannabinoide):

- „Baukastenprinzip“: Damiana + Reinsubstanz
- Liquids für E-Zigaretten



BAD WEEDS GROW TALL...

ANMELDEN | REGISTRIEREN | KONTO ▾ | EUR ▾ | 

STARTSEITE RÄUCHERMISCHUNGEN RÄUCHERMISCHUNG BUNDLES E-LIQUIDS RESTPOSTEN

SUCHE 

NEU in unserem Shop!

noch besser / noch ergiebiger
noch intensiver

e-Liquids

Die neue Generation!

+++NEU+++

Endlich da: Die neue Generation der e-Liquids

EU-Projekt: „SPICE“ und „SPICE II Plus“



- **Produkt-Monitoring**
- **Zeitnahe Identifizierung neuer Substanzen**
- **Entwicklung analytischer Methoden**
- **Erstellung toxikologischer Profile**
- **Pharmakologische Evaluierung**
- **Epidemiologische Studien**
- **Präventionsarbeit, Webseite (Online-Drogenberatung)**

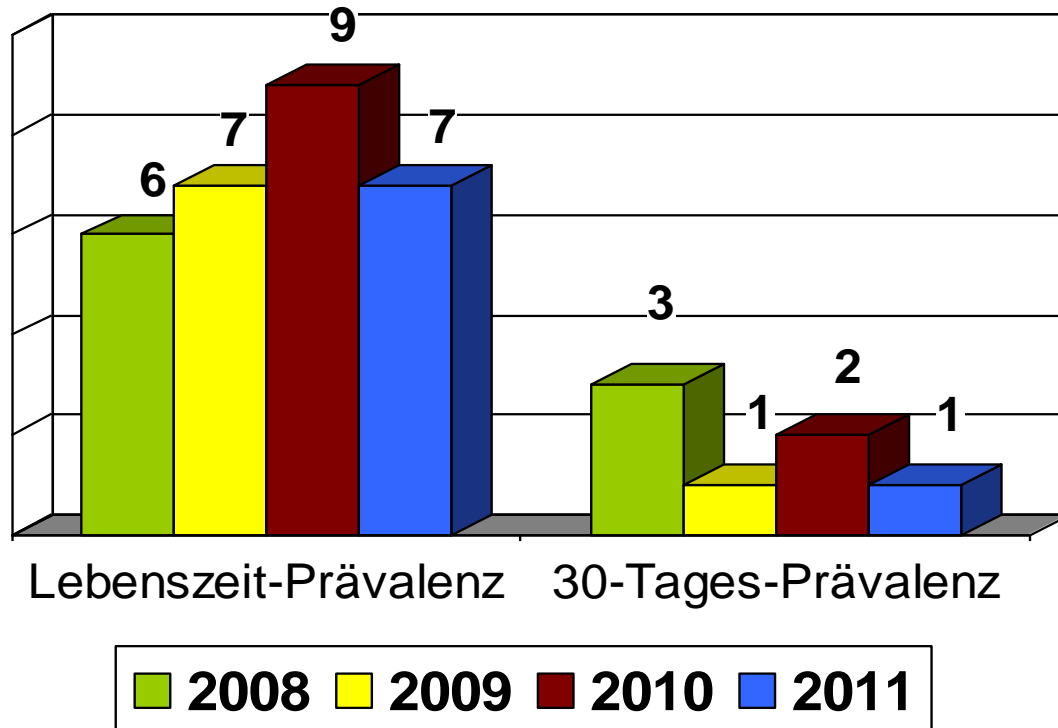
www.legal-high-inhaltsstoffe.de

Projekt No. JUST/2009/DPIP/AG/0948
JUST/2011/DPIP/AG/3597

Verbreitung von Räuchermischungen

- 2012: Zahl der 15-18-Jährigen im Raum Frankfurt, die bereits SPICE-Produkte konsumiert haben 7-8 %

Spice/ "Räuchermischungen"

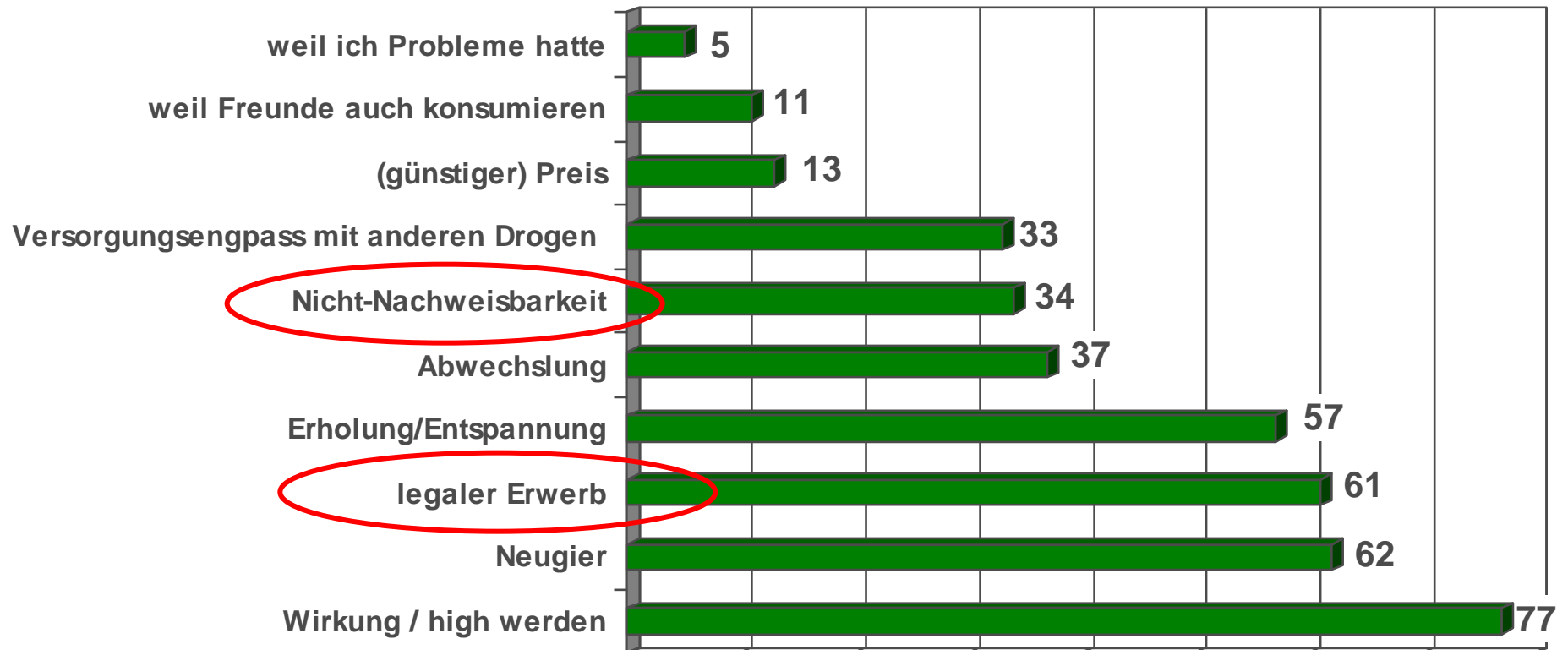


Verbreitung von Räuchermischungen

- 2012: Zahl der 15-18-Jährigen im Raum Frankfurt, die bereits SPICE-Produkte konsumiert haben 7-8 %
- 6,25 % zufällig ausgewählter „MPU“-Urine, die negativ auf THC-COOH getestet wurden, waren positiv
- Positivraten in forensisch-psychiatrischen Einrichtungen: bis zu > 80 %
- US Army: SPICE wird als großes Problem wahrgenommen („Wehrkraftzersetzung...“)
- In einigen Ländern kaum Probleme (Ursachen hierfür?)

Online-Umfrage: Konsummotivation (%) erfahrener User (n = 860)

"wichtig/ sehr wichtig"



Online-Umfrage

Typologie „Legal-High“-Konsumenten

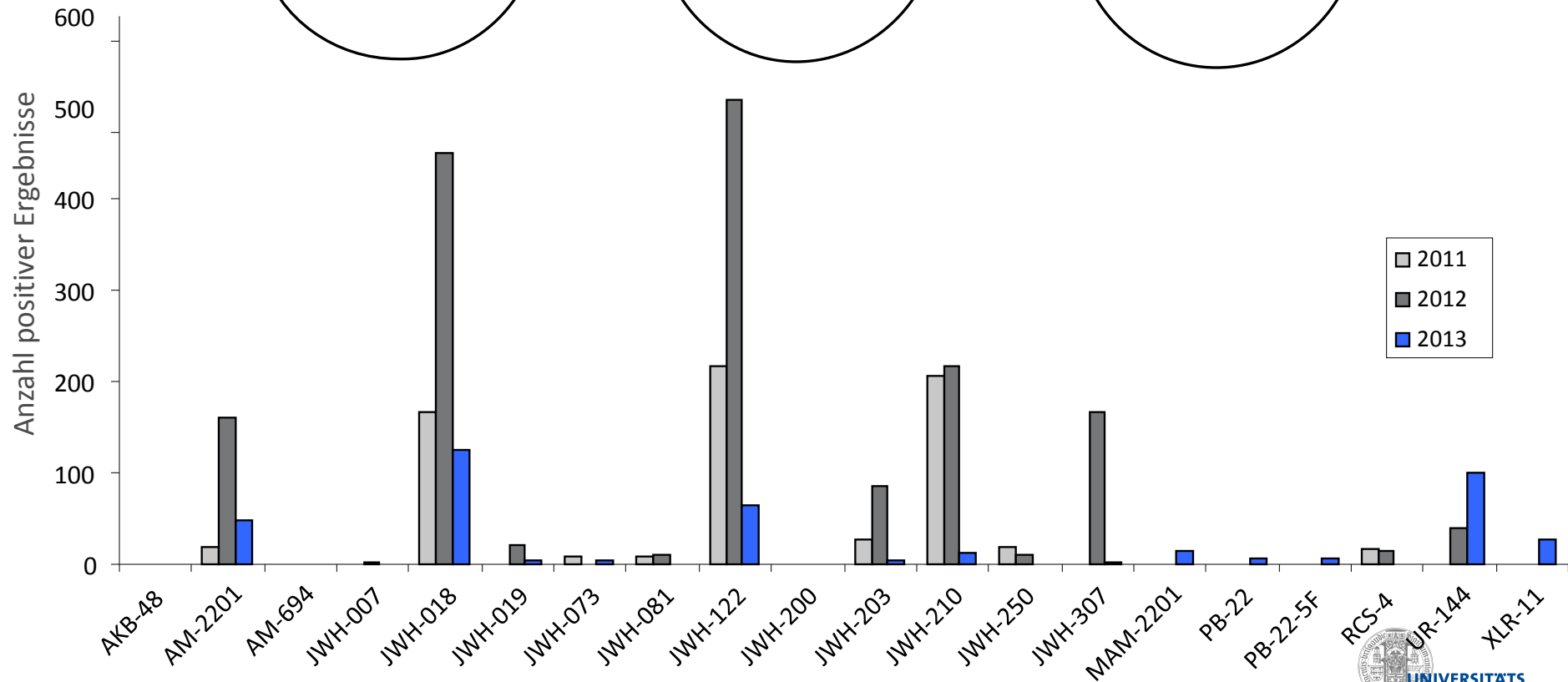
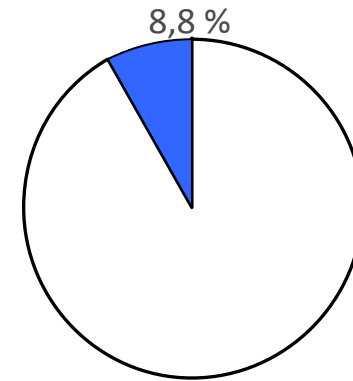
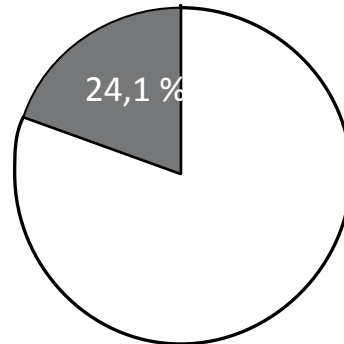
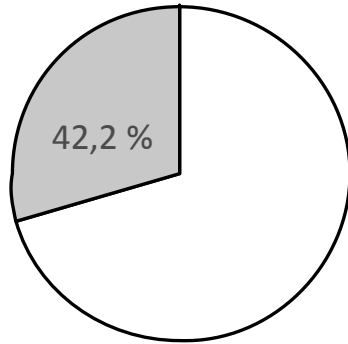
- **Probierkonsumenten** (die größte Gruppe)
- **Substituierer** (substituieren illegale Drogen durch „Legal Highs“)
- **„Stoner 2.0“** (Cannabis und „Spice“ abwechselnd + relativ oft)
- **„Spezialisten“** („Psychonauten“, Fokus auf „Research Chemicals“)
- **„Omnivores“** (nehmen alles was gerade verfügbar ist)

Urinalysen (forensisch-psychiatrische Kliniken)

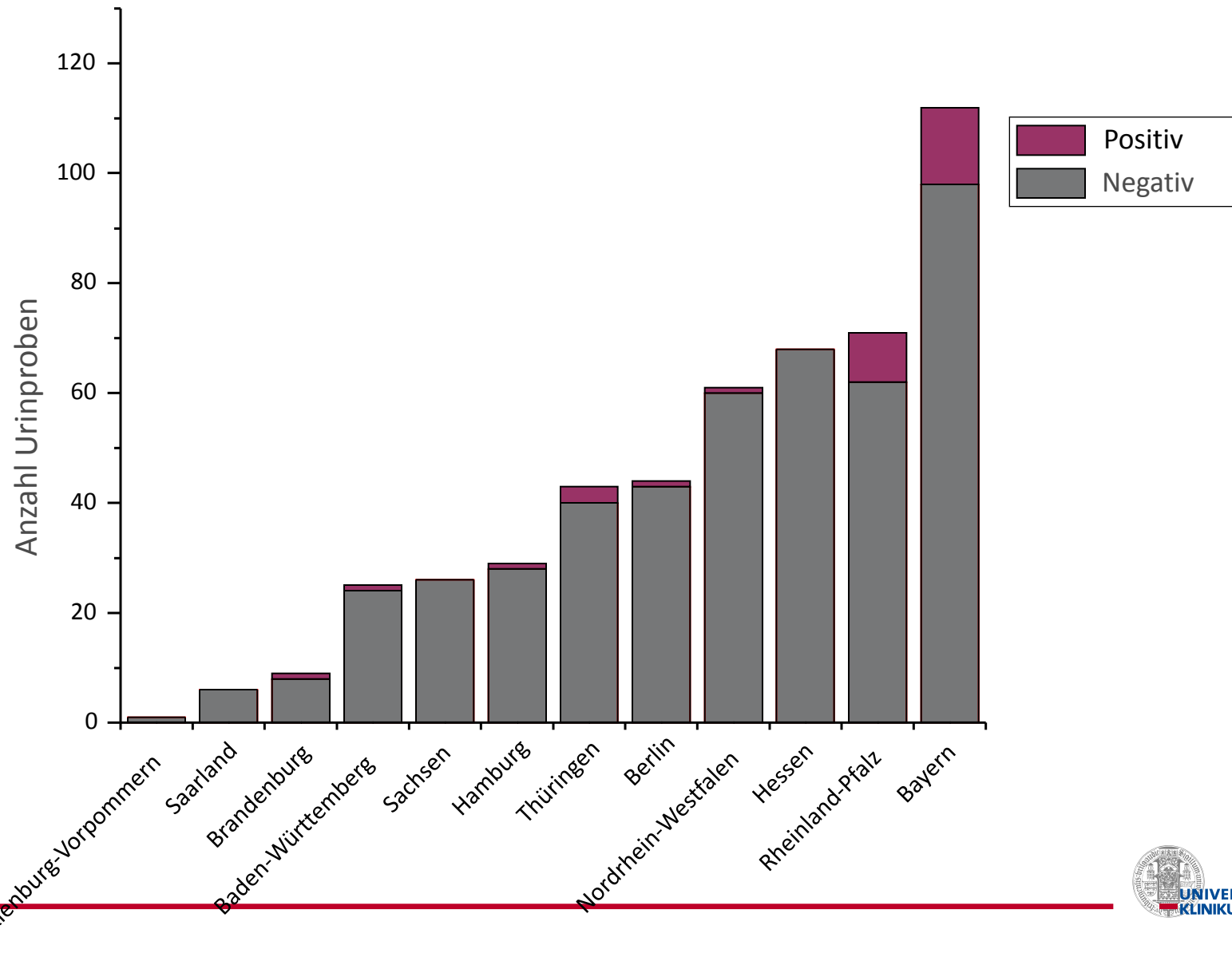
2011 n = 753

2012 n = 3827

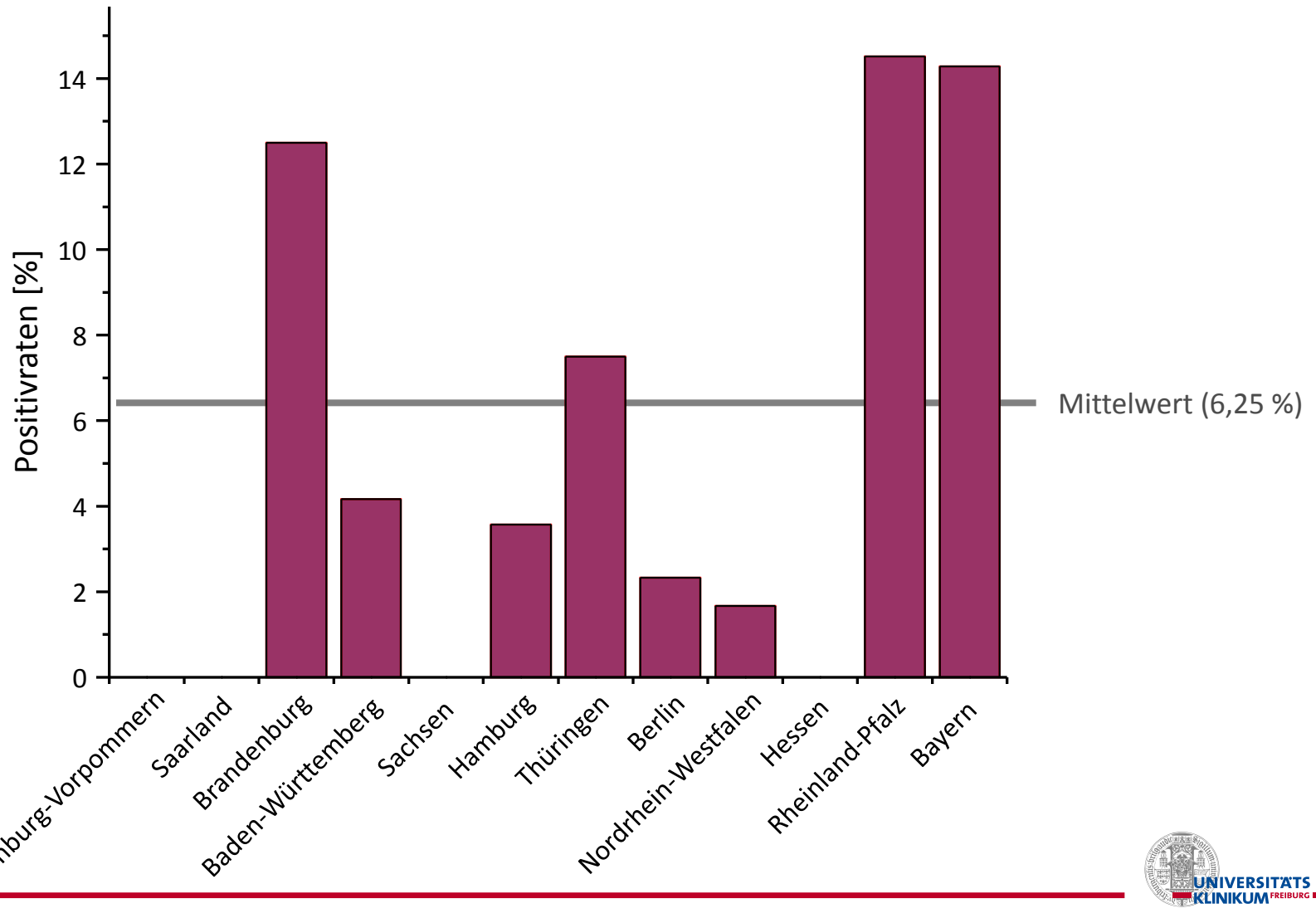
2013 n = 2512



> 500 Urinproben aus MPU-Abstinenzkontrollen



6,25 % der „sauberen“ Proben positiv auf synthetische Cannabinoide



Wirkung synthetischer Cannabinoide

- Wirken am gleichen Rezeptorsystem wie THC und Endocannabinoide (-> „Cannabimimetika“), direkt oder indirekt
- Binden meist mit hoher Affinität an den CB₁-Rezeptor (hohe Potenz)
- Viele Wirkstoffe wirken als volle Agonisten am CB₁-Rezeptor (starker Maximaleffekt bei hoher Dosierung)
- Auch Abbauprodukte im Körper können Wirkung entfalten -> komplexe Pharmakodynamik



Akute Toxizität synthetischer Cannabinoide

Addiction 2013 **108**(3):534-544

Addiction



RESEARCH REPORT

doi:10.1111/j.1360-0443.2012.04078.x

Acute toxicity due to the confirmed consumption of synthetic cannabinoids: clinical and laboratory findings

Maren Hermanns-Clausen^{1*}, Stefan Kneisel^{2*}, Bela Szabo³ & Volker Auwärter²

Poisons Information Center Freiburg, University Medical Center Freiburg, Freiburg, Germany,¹ Institute of Forensic Medicine, University Medical Center Freiburg, Freiburg, Germany² and Institute of Experimental and Clinical Pharmacology and Toxicology, University of Freiburg, Freiburg, Germany³

Akute Toxizität synthetischer Cannabinoide

Meist ähnliche Symptomatik wie nach Cannabiskonsum

- „Rote Augen“-Effekt
- Sedierung/Verlangsamung
- Panikattacken/psychotisches Erleben
- Herzrasen
- reduzierte Merkfähigkeit

Zusätzlich auftretende Symptome (hohe Dosis)

- **Generalisierte Krampfanfälle**
- Hypokaliämie
- Hypertonie
- Übelkeit/heftiges **Erbrechen**
- Extreme Unruhe, *aggressives Verhalten*
- **Koma**
- Relativ schnelle Toleranzentwicklung

In vitro auf Zellebene relativ geringe Toxizität

Risiken bei Dauerkonsum

Chronische Toxizität

- Bisherige “in vitro” Daten belegen für einige Substanzen ein Krebs erzeugendes Potential
- Keine “in vivo” Daten verfügbar

Arch Toxicol

DOI 10.1007/s00204-013-1029-1

MOLECULAR TOXICOLOGY

Toxicological profiles of selected synthetic cannabinoids showing high binding affinities to the cannabinoid receptor subtype CB₁

Verena J. Koller · Gerhard J. Zlabinger ·
Volker Auwärter · Sabine Fuchs · Siegfried Knasmueller

Risiken bei Dauerkonsum

Abhängigkeitspotential

- Vermutlich ähnlich gering wie bei Cannabis
- Hinweise auf im Vergleich zu Cannabis schneller verlaufende Toleranzentwicklung

- ... andere psychische Veränderungen?
- Kinder/Jugendliche besonders vulnerabel

Exkurs: Immunoassays

Vor- und Nachteile

- Relativ einfache Handhabung
- Kostengünstig

- Spezifität / Sensitivität (binäre Klassifikation mit „Cut-off“ = Kompromisslösung)

Besonders problematisch:

- Amphetamine (biogene Amine)
- Benzodiazepine (Potenz, Strukturvielfalt, Glucuronide)
- **Synthetische Cannabinoide, „Badesalze“ (Cathinonderivate, Piperazine)**

Analytik synthetischer Cannabinoide (Blut/Serum)

„Gold Standard“: LC-MS/MS (MRM)

- Hohe Empfindlichkeit (LOD < 0,10 ng/ml)
- Schnelle Adaption/Nachvalidierung möglich
- Quantifizierung (klinische/forensische Fragestellungen)

Nachteil: Targetanalyse

GC-MS(/MS)

- Mangelnde Sensitivität / Robustheit
- Aufwendigere Probenaufarbeitung

Analyse von synthetischen Cannabinoiden in biologischen Proben

Blut (serum):

 „up to date“, quantitative Ergebnisse -> klinische Evaluierung

 invasiv

Haar: Retrospektive Evaluierung, Kontamination(?)

„Oral fluid“: Kurze Nachweisdauer (Rauchen), nicht-invasiv

Analyse von Urinproben: Metabolite

- In Urinproben müssen Metabolite analysiert werden
-> Metabolismus?

Hoher Zeitaufwand, komplexe Methodenentwicklung

Aber: Urinproben sind der Standard für Drogentests

JMS 2012 47(1) 54–65

Journal of
**MASS
SPECTROMETRY**

Research Article

Received: 13 September 2011

Revised: 2 November 2011

Accepted: 13 November 2011

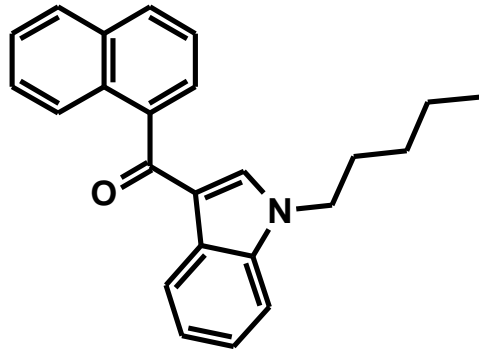
Published online in Wiley Online Library

(wileyonlinelibrary.com) DOI 10.1002/jms.2026

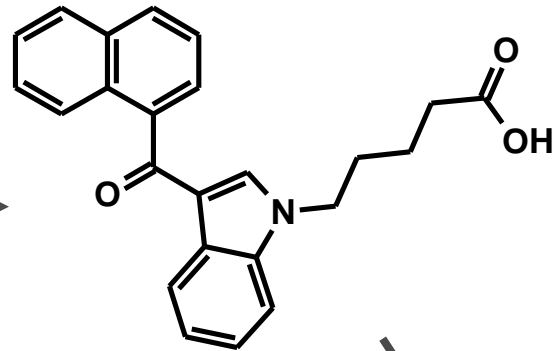
Identification of the major urinary metabolites in man of seven synthetic cannabinoids of the aminoalkylindole type present as adulterants in 'herbal mixtures' using LC-MS/MS techniques

M. Hutter,^a S. Broecker,^b S. Kneisel^a and V. Auwärter^{a*}

Metabolismus-Besonderheiten



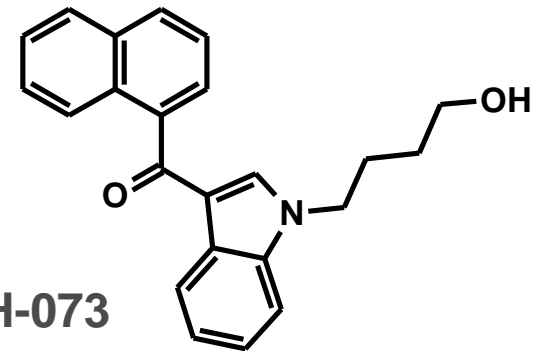
JWH-018



JWH-018-COOH

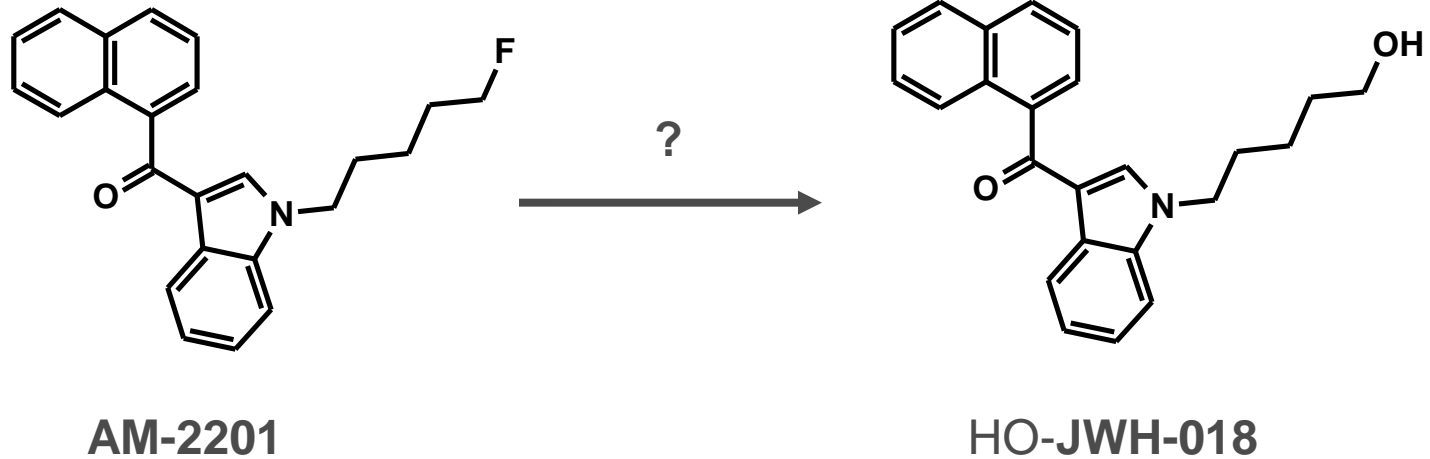


- Decarboxylierung
- Hydroxylierung



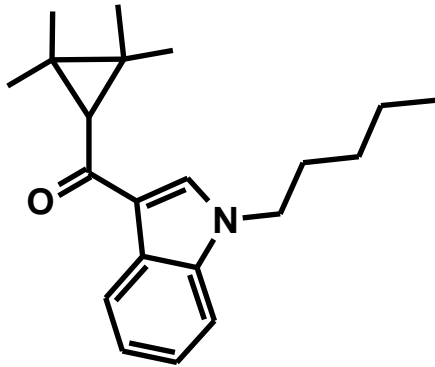
HO-JWH-073

Metabolismus-Besonderheiten

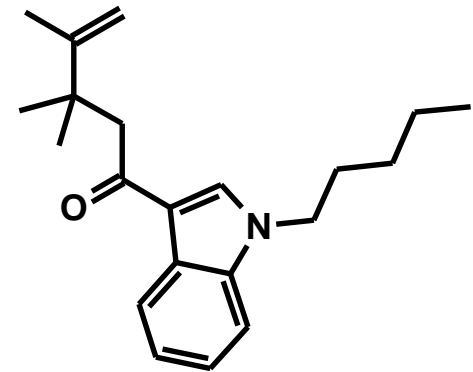


Nach Konsum von AM-2201-haltigen Produkten werden regelmäßig auch JWH-018-Metabolite nachgewiesen!

Chemische Besonderheiten



UR-144



Liegt z.T. als Hauptkomponente vor,
biologisch aktiv?

Befundinterpretation

Erneuter Konsum?

- Änderung des Substanzprofils
- Konzentrations sprünge

Passiv-Aufnahme?

- Konzentrationshöhe
- Vergleich mit konsumierenden „Kollegen“

Welche Substanz wurde konsumiert?

JWH-018 -> HO-JWH-073

AM-2201 -> HO-JWH-018

Immer den Einzelfall betrachten!

Nachweisfenster Serum

Tag	Serumkonz. JWH-081 [ng/mL]
0	50
12	1,0
18	0,30
32	0,08

Angenommener Abstinenz-
beginn

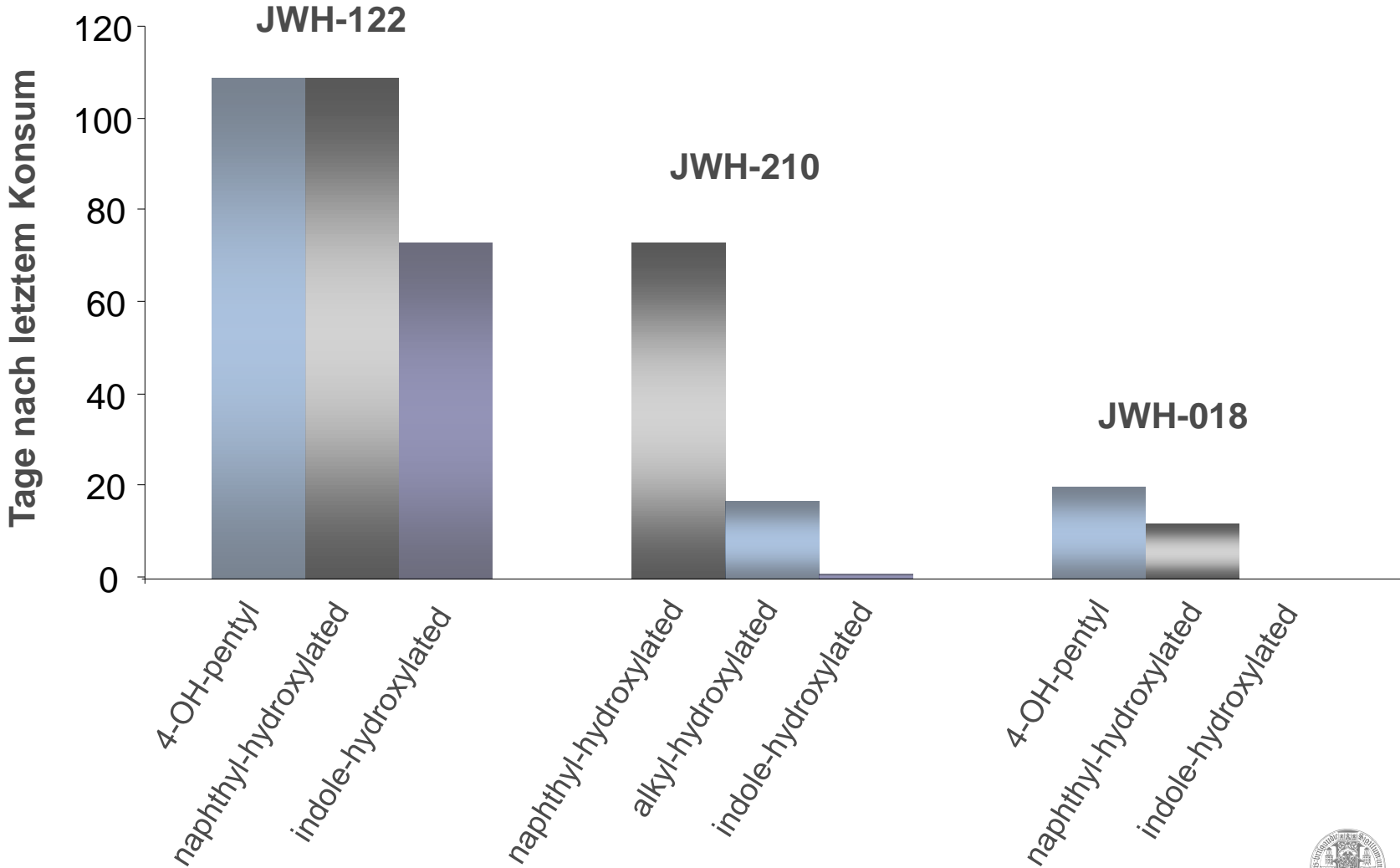
Serumkinetik „Pseudo-1. Ordnung“

**Nach einer Einzeldosis 100 mg „Smoke“
(Inhaltsstoff JWH-018):**

Serum auch nach 24 h noch positiv auf JWH-018

**→ Nachweis in Serum nach Einzeldosis bis zu einigen Tagen,
nach fortgesetztem Konsum mehrere Wochen bis Monate**

Nachweisfenster Urin





Step inside. Over 24 great scents.

At Pier 3

**SAN FRANCISCO
BATH SALT
COMPANY**

HANDMADE ARTISAN BATH SALTS



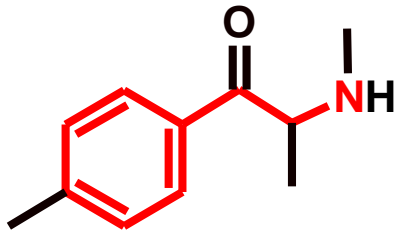
UNIVERSITÄTS
KLINIKUM
FREIBURG

Designer-Stimulanzien

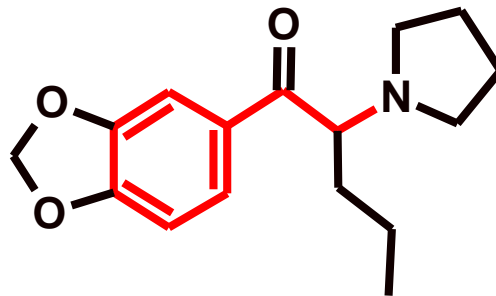
- Spielen bisher in Deutschland noch keine allzu große Rolle
- Zum Teil massive Probleme in anderen Ländern
(z.B. UK – Mephedron, Norwegen – PMMA, Finnland – α -PVP)
...Methylphenidat/Ethylphenidat

Populäre Vertreter aus der Gruppe der Cathinone:

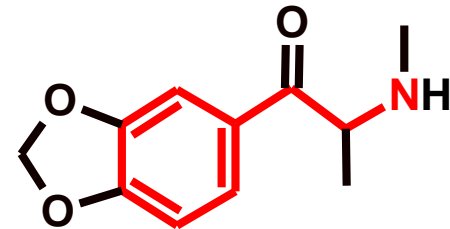
Mephedron
(4-MMC)



MDPV



Methylon
(β -Keto-MDMA)



aber z.B. auch: Bupropion, Amfepramon



Wirkung von Stimulanzien

- Führen direkt und/oder indirekt zu einer Erhöhung der Neurotransmitter Noradrenalin, Serotonin und/oder Dopamin im synaptischen Spalt
- Je nach Ausprägung Wirkungen ähnlich zu Amphetamin, Ecstasy oder starken Halluzinogenen
- Teilweise extrem hohe Potenz (MDPV, N-BOMe's) oder verzögerter Wirkungseintritt/Drang „nachzulegen“

Akute Toxizität Stimulanzien

Meist ähnliche Symptomatik wie nach Amphetamin- oder MDMA-Konsum

- Tachykardie, Palpitationen, Hypertonie, **Hyperthermie**
- Schwindel, Kopfschmerzen
- Unruhe, Rededrang
- stark vergrößerte Pupillen
- Aggressives Verhalten
- Angstzustände/Psychosen
- Schlaflosigkeit
- **Krampfanfälle**

Zusätzlich auftretende Symptome

- Übelkeit /Erbrechen (Piperazine)
- Erhöhte Rate psychiatrischer Komplikationen (?)

Risiken bei Dauerkonsum

Chronische Toxizität

- Einige Vertreter potentiell neurotoxisch (Schädigung auf Ebene der Nervenzellen im Gehirn)

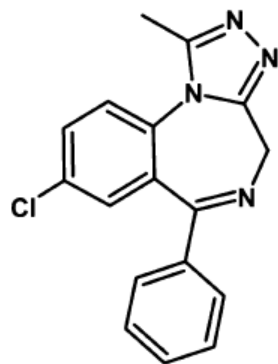
Abhängigkeitspotential

- Gering für Halluzinogene und Entaktogene, für reine Stimulanzen mit starker dopaminergener Komponente und kurzer Wirkdauer z. T. sehr hoch (vgl. Methamphetamin)

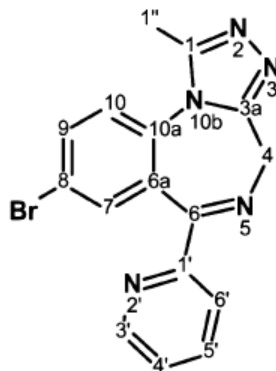
Nachweis von Stimulanzen

- LC-MS/MS
- Untersuchungsmatrix Urin gut geeignet (Serum für klinische Fragestellungen)
- Ständige Aktualisierung erforderlich (hohe Dynamik)
- Immunoassays problematisch (Strukturvielfalt)

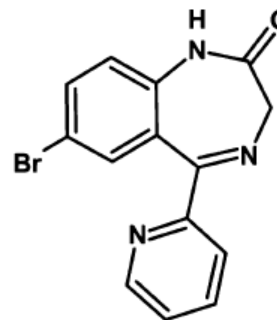
Designer-Benzodiazepine



Alprazolam
 $C_{17}H_{13}ClN_4$



Pyrazolam
 $C_{16}H_{12}BrN_5$



Bromazepam
 $C_{14}H_{10}BrN_3O$

Forensic Toxicol
DOI 10.1007/s11419-013-0187-4

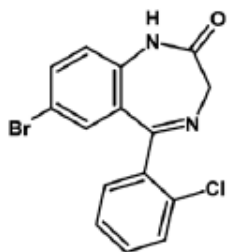
ORIGINAL ARTICLE

Characterization of the designer benzodiazepine pyrazolam and its detectability in human serum and urine

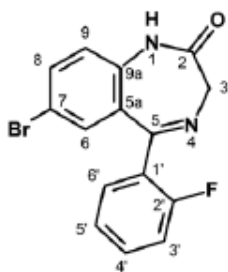
Bjoern Moosmann · Melanie Hutter ·
Laura M. Huppertz · Sascha Ferlaino ·
Lisa Redlingshöfer · Volker Auwärter

Received: 6 March 2013 / Accepted: 1 April 2013
© Japanese Association of Forensic Toxicology and Springer Japan 2013

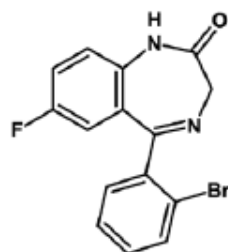
Designer-Benzodiazepine



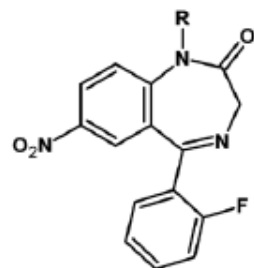
Phenazepam



Flubromazepam



Iso-flubromazepam



R = CH₃ Flunitrazepam

R = H N-Desmethyl-flunitrazepam

Research article

Journal of
**MASS
SPECTROMETRY**

Received: 29 July 2013

Revised: 27 August 2013

Accepted: 28 August 2013

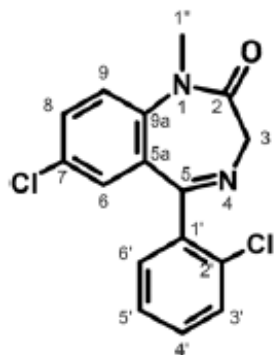
Published online in Wiley Online Library

(wileyonlinelibrary.com) DOI 10.1002/jms.3279

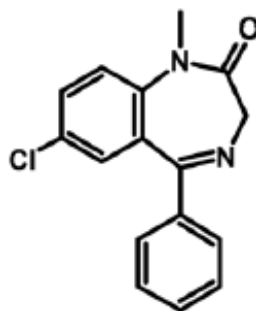
Detection and identification of the designer benzodiazepine flubromazepam and preliminary data on its metabolism and pharmacokinetics

Bjoern Moosmann,^{a,b} Laura M. Huppertz,^a Melanie Hutter,^{a,b}
Armin Buchwald,^c Sascha Ferlino^d and Volker Auwärter^{a*}

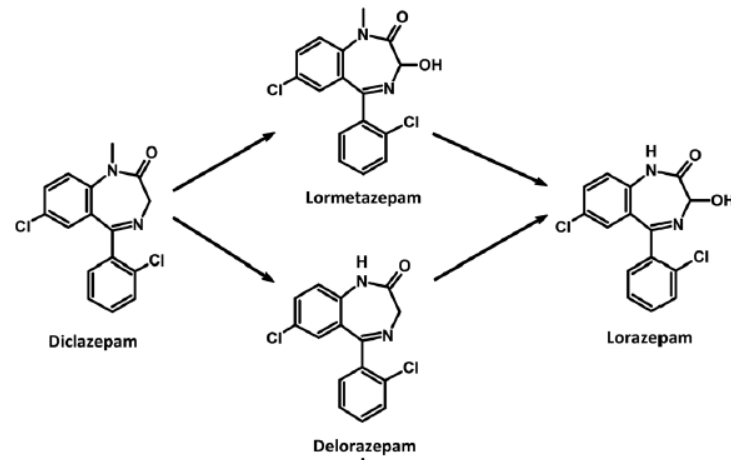
Designer-Benzodiazepine



Diclazepam



Diazepam



Drug Testing
and Analysis

Research article

Received: 18 November 2013

Revised: 24 January 2014

Accepted: 27 January 2014

Published online in Wiley Online Library

(www.drugtestinganalysis.com) DOI 10.1002/dta.1628

Characterization of the designer benzodiazepine diclazepam and preliminary data on its metabolism and pharmacokinetics

Bjoern Moosmann,^{a,b} Philippe Bisel^c and Volker Auwärter^{a*}

Risiken Benzodiazepine

- Akute Toxizität ohne Konsum weiterer zentral dämpfend wirkender Substanzen (Opiate/Opioide!) relativ gering
 - Lange Wirkdauer (Straßenverkehr)
 - Gefahr der Akkumulation (Metabolismus, langsame Elimination)
 - Hohes Abhängigkeitspotential
- > Analytisch über Immunoassay ggf. positiv, aber bei Target-Analyse negativ

Opioide ebenfalls verfügbar (O-Desmethyltramadol, AH-7921)

Schlussfolgerungen

- Synthetische Cannabinoide werden häufig als „nicht nachweisbare“, scheinbar „legale“ Alternative zu Cannabis genutzt (Schnelltests ungeeignet, hohe Verfügbarkeit)
- SC sind gefährlicher als Cannabis (Erstkonsumenten, Hochdosierer) – Hohe Marktdynamik
- Neue Stimulanzen bisher in Deutschland eher selten, aber „auf dem Vormarsch“...
- Einsatz analytischer Methoden wirkt präventiv, diese müssen aber auf dem aktuellen Stand sein
- Systematisches Marktmonitoring und schnelle Anpassung der Methoden ist unumgänglich – aber sehr aufwändig
- Befundinterpretation kann schwierig sein (niedrige Konzentrationen, Umverteilung, Metabolismus...)
- Immunchemische Tests bisher ungeeignet für sicheren Nachweis/Ausschluss eines Konsums