

Jörg Martin Mauden
Dr. sc. hum.

Freie und glucuronidierte Cannabinoide im Urin von Cannabiskonsumenten – Einschätzung des Konsumverhaltens und Anwendung auf forensische Proben

Geboren am 18.08.1969 in Siegen
Reifeprüfung am 18.05.1989 in Bad Wildungen (Hessen)
Studiengang der Fachrichtung Pharmazie vom SS 1992 bis WS 1996/1997
1. Staatsexamen am 22.03.1994 an der Universität Heidelberg
2. Staatsexamen am 07.10.1996 an der Universität Heidelberg
Approbation als Apotheker am 11.12.1997

Promotionsfach: Rechtsmedizin
Betreuerin: Priv.-Doz. Dr. rer. nat. G. Skopp

Die vorliegende Arbeit befasste sich mit dem Ausscheidungsverhalten von konjugierten und nichtkonjugierten Cannabinoiden im Urin von Cannabiskonsumenten mit dem Ziel, eine Einschätzung des Konsumverhaltens vorzunehmen und die Erkenntnisse auf forensisches Probenmaterial zu übertragen.

Für die Untersuchung von Urinproben und Blutproben wurde zunächst eine geeignete Analysenmethode entwickelt, um glucuronidierte Cannabinoide in Gegenwart der ungebundenen Anteile bestimmen zu können. Die zur Verfügung stehenden Reinsubstanzen THC, THCglu, 11-OH-THC, THCCOOH und THCCOOglu ließen sich als silylierte Derivate mittels GC/MS darstellen. Da bei der gaschromatographischen Trennung jedoch eine teilweise Freisetzung von THCCOOH aus dem Glucuronid zu beobachten war, wurde versucht, den Anteil an glucuronidierten Verbindungen nach Glucuronidspaltung indirekt als Differenz zu bestimmen. Sowohl nach chemischer als auch nach optimierter enzymatischer Hydrolyse war matrixabhängig keine vollständige Spaltung zu erreichen.

Eine direkte und spezifische Erfassung von freier und glucuronidierter THCCOOH ohne Abbau des Glucuronids war mittels LC/MS/MS-Analyse möglich. Eine Untersuchung zur Stabilität von THCCOOglu in Urin und Plasma ergab, dass das Glucuronid temperatur- und matrixabhängig rasch zur freien Säure hydrolysiert, wobei das Konjugat im Plasma etwa viermal schneller als im Urin gespalten wurde. Neben der Lagerung wurden weitere mögliche Einflussfaktoren auf die Hydrolyse des THCCOOglu wie pH-Wert und Glucuronidaseaktivität berücksichtigt. Innerhalb der physiologischen Grenzen konnte jedoch keine direkte Beeinflussung des Glucuronidgehaltes beobachtet werden.

In einer Studie mit dem PZN Wiesloch konnten über eine Abstinenzperiode von bis zu 10 Tagen Spontanurinproben von Cannabiskonsumenten nach deren letztmaligem Cannabiskonsum gewonnen werden. Unter Berücksichtigung der Angaben zum Konsumverhalten wurden Ausscheidungsprofile für zuvor definierte Konsumentenklassen (regelmäßig schwer bzw. moderat oder gelegentlich) erstellt. Die Elimination von THCCOOglu erfolgte innerhalb der initialen Eliminationsphase unabhängig vom Konsumverhalten mit vergleichbarer Geschwindigkeit. Das Verhältnis an freier zu glucuronidierter Säure lag in dieser Phase gruppenunabhängig bei durchschnittlich 2-3 %. Freie und konjugierte Anteile waren in der terminalen Phase mit zunehmender Konsumhäufigkeit deutlich länger nachweisbar. Eine statistische Auswertung ergab, dass in konsumnahen Proben, d.h. bis zum 1. Ausscheidungstag, aufgrund der unterschiedlich hohen Gehalte an THCCOOglu eine ausreichend gute Differenzierung des Konsumentenverhaltens möglich war. Erleichtert wurde diese Zuordnung durch die Miterfassung von THCglu und 11-OH-THCglu, da diese Metaboliten nur bei regelmäßigen Konsum-

formen nachgewiesen werden konnten. Ungebundenes THC bzw. 11-OH-THC waren im Urin nicht nachweisbar.

THCCOOglu-Konzentrationen (C_{100} -Werte) von bis zu 185 ng/mL im Urin innerhalb des ersten Ausscheidungstages nach Konsumende sprechen für ein gelegentliches Konsumverhalten, d.h. weniger als einmal wöchentlich. Bei Gehalten von über 185 ng/mL Glucuronid und zusätzlichem Nachweis von glucuronidiertem THC bzw. 11-OH-THC kann von einem regelmäßigen, mindestens wöchentlichem Cannabiskonsum ausgegangen werden. Werte über 925 ng/mL sprechen für einen täglichen chronischen Missbrauch der Droge.

Die Übertragung dieser Ergebnisse auf forensische Cannabisfälle mit konsumnah erhobenen Urinproben zeigte eine gute Übereinstimmung mit den individuellen Angaben zum Konsumverhalten. Durch Vergleich mit Beurteilungskriterien, die über den Gehalt an freier THCCOOH in zeitgleich zur Urinprobe erhobenen Blutproben erfolgte, zeigte sich, dass eine über die renale Ausscheidung von THC-Metaboliten vorgenommene Zuordnung besser geeignet war und grundsätzlich für eine Differenzierung des Konsumverhalten herangezogen werden kann.

Das hier beschriebene Vorgehen bietet prinzipiell die Möglichkeit, bereits früh aus einzelnen konsumnah erhobenen Urinproben eine Abschätzung des Konsumverhaltens vorzunehmen, um ggf. weitere behördliche Maßnahmen einzuleiten. Vor einer allgemein gültigen Anwendung des Modells sollten für hinreichend sichere, forensische Aussagen weitere Untersuchungen vorgeschaltet werden. Dazu zählen:

- kontrollierte Studie zum möglichen Einfluss häufig konsumierter Rauschmittel bzw. der natürlichen genetischen Varianz auf den Metabolismus von Cannabis,
- eine Erweiterung der LC/MS/MS-Analyse auf die Bestimmung von glucuronidiertem THC und 11-OH-THC sowie
- eine breit angelegte Untersuchung von authentischen Urinproben, ggf. auch Blutproben von Cannabiskonsumern mit bekanntem Konsumverhalten.