

Lisa Dietz

Dr. sc. hum.

## **Elimination des 11-Nor-9-carboxy-delta-9-tetrahydrocannabinols sowie Bildung und Elimination seines Glucuronids nach intravenöser Applikation**

Geboren am 13.02.1978 in Ravensburg

Diplom Biologie am 13. 10. 2003 an der Universität Konstanz

Promotionsfach: Forensische Toxikologie

Doktorvater: Prof. Dr. rer. nat. R. Aderjan

Das pharmakokinetische Verhalten des 11-Nor-9-carboxy-delta-9-tetrahydrocannabinols (CTHC) war bisher unvollständig zu beschreiben, denn bisher konnten lediglich Studien nach Aufnahme von Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) zugrunde gelegt werden. Bei diesen bleibt die inkorporierte Menge an CTHC unbekannt. Aus diesem Grund wurden in dieser Arbeit Verteilung und Elimination des CTHCs sowie die Bildung und Elimination des CTHC-Glucuronids (CTHC-Glu) ohne den Einfluss von THC untersucht. Dafür wurden je 5 mg CTHC in 10 drogenfreie Probanden intravenös infundiert. So werden wichtige, bis dato unbekannte pharmakokinetische Kenngrößen des THC-Hauptmetaboliten und seines Glucuronids zugänglich. Zur Beschreibung der Eliminationskinetiken wurden Serumproben und der gesamte Urin über 96 h gesammelt und die betreffenden Analyte darin mittels GC/MS (CTHC-Glu nach Hydrolyse als CTHC) analysiert.

Nach Abschluss der CTHC-Verteilung, die ca. 12 h dauerte, konnte im Serum eine konzentrationsabhängige CTHC-Elimination 1. Ordnung beobachtet werden. Die CTHC-Halbwertszeit (HWZ) betrug  $17,6 \pm 5,2$  h. Die CTHC-Serumkurven unterlagen nur geringen Schwankungen (VK: 27 %). Der Verteilungskoeffizient bei Verteilungsgleichgewicht ("steady state") betrug  $1,3 \pm 0,4$  L/kg KG. Auf Basis dieses - gegenüber THC etwa 10-fach geringeren - Verteilungskoeffizienten lässt sich der individuelle Körperbestand an CTHC einschätzen, wenn die entsprechende Serumkonzentration des CTHCs bekannt ist.

Die Bildungshalbwertszeit des CTHC-Glus lag bei etwa 15 min. Die systemischen AUC-Werte des CTHC-Glus schwankten um  $\pm 32\%$ . Eine biphasische Elimination konnte auch für CTHC-Glu nicht festgestellt werden. Dessen systemische HWZ (nach Abschluss der Verteilung des CTHCs) belief sich auf  $14,9 \pm 6,4$  h. Die systemischen HWZen des CTHCs und des CTHC-Glus fielen damit um bis zu 7-mal geringer aus, als nach THC-Konsum.

Die renale Ausscheidung von freiem CTHC war mit  $0,14 \pm 0,08\%$  der applizierten Dosis äußerst gering. Die renale HWZ des freien CTHCs lag mit  $17,3 \pm 5,3$  h, im selben Bereich wie im Serum. Demnach stellt die renale CTHC-Ausscheidung kein auf der Instabilität des Glucuronids beruhendes Artefakt dar, wie teilweise angenommen wurde. Die renale Ausscheidung des CTHC-Glus erfolgte mit einer Halbwertszeit von  $16,0 \pm 5,0$  h und betrug  $3 - 11\%$  der applizierten Dosis. Trotz der Minimierung der Variablen und unabhängig von der im Körper gebildeten CTHC-Glu-Menge war sie großen Schwankungen unterworfen. Eine Korrelation zur systemischen AUC des CTHC-Glus konnte nicht festgestellt werden. Im Stuhl eines Pilot-Probanden (002) wurden  $46\%$  der CTHC-Dosis in nicht glucuronidierter Form nachgewiesen.

Aufgrund der Ergebnisse dieser Arbeit kann davon ausgegangen werden, dass das CTHC nach THC-Konsum in zumindest zwei Phasen eliminiert wird. Für die über die erste Phase hinausreichende Eliminationsdauer des CTHCs bzw. seines Glucuronids ist vor allem der Körperbestand an THC verantwortlich zu machen, dessen Rückdiffusion aus tieferen Kompartimenten der geschwindigkeitsbestimmende Schritt für eine terminale Elimination auf relativ geringem Konzentrationsniveau sein dürfte.

Die geringe Ausscheidung des CTHC-Glus im Urin entspricht teilweise den früheren Beobachtungen, widerlegt aber die Vorstellung, dass die renale Elimination des Phase-II-Metaboliten des CTHCs ein Hauptausscheidungsweg ist. Die renale Exkretion des CTHC-Glus stellt demnach nur einen Nebenweg der CTHC-Elimination dar. Es wurde beschrieben, dass die Elimination des THCs zu etwa  $65\%$  über den Fäzes erfolgt. Entsprechend den Ergebnissen dieser Arbeit ist dies auch ein Hauptausscheidungsweg des CTHCs. Die Aufspaltung in renale und fäkale Elimination des CTHCs bzw. seines Glucuronids, ist nach den hier erlangten Ergebnissen ein weiterer wichtiger Faktor, den es zum besseren Verständnis der individuellen Stoffwechselwege und der Serumkonzentration des CTHCs zu beleuchten gilt - möglichst unter Einbeziehung eines enterohepatischen Kreislaufs mit anteiliger Deglucuronidierung durch Darmbakterien. Weiterhin unbekannt bleibt, inwieweit eine oxidative Biotransformation des CTHCs an seinem Abbau beteiligt sein kann.