

Synthetische Cannabinoide in der Forensischen Toxikologie unter besonderer Berücksichtigung der gesetzlichen Lage in Deutschland



Inauguraldissertation

zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. rer. nat.)
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg im Breisgau

vorgelegt von

Sebastian Holger Halter
aus Pirmasens

2020

Die praktischen Arbeiten der vorliegenden Dissertation wurden in der Zeit von Februar 2017 bis September 2020 am Institut für Rechtsmedizin in der Abteilung Forensische Toxikologie des Universitätsklinikums der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg im Breisgau im Arbeitskreis von Prof. Dr. Auwärter durchgeführt.

Vorsitzender des Promotionsausschusses:	Prof. Dr. Stefan Weber
Dekan:	Prof. Dr. Oliver Einsle
Referent:	Prof. Dr. Michael Müller
Korreferent:	Prof. Dr. Volker Auwärter
Datum der mündlichen Prüfung:	26.01.2021

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich nicht unerwähnt lassen, dass die Durchführung dieser Arbeit ohne die Unterstützung vieler netter Menschen nicht möglich gewesen wäre. Mein persönlicher Dank gilt daher:

Herrn Prof. Dr. med. Drs. h.c. Stefan Pollak und Frau Prof. Dr. med. Annette Thierauf-Emberger für die Möglichkeit, meine Promotionsarbeit am Institut für Rechtsmedizin in Freiburg anfertigen zu dürfen.

Herrn Prof. Dr. Volker Auwärter. Lieber Volker, vielen Dank für die Bereitstellung des spannenden und abwechslungsreichen Themas und den damit verbundenen fachlichen Diskussionen. Danke für die Möglichkeit selbstständig arbeiten und eigene Akzente setzen zu dürfen, sowie für dein stets offenes Ohr bei Fragen und Problemen.

Herrn Prof. Dr. Michael Müller für die Erstbetreuung meiner Dissertation und die Organisation der Gruppenseminare, durch welche ich einen Einblick in ein völlig anderes Wissenschaftsfeld bekommen habe, sowie Herrn Prof. Dr. Christoph Lönarz für seine Bereitschaft als Drittprüfer zu fungieren.

Der gesamten Arbeitsgruppe. Liebes Tox-Team, besten Dank für die schöne Zeit und die Hilfe im Labor. Ich habe mich vom ersten bis zum letzten Tag stets wohl gefühlt in der Albertstraße. Einige Namen möchte ich jedoch persönlich hervorheben, auch wenn es jeder von euch verdient hätte, einzeln aufgeführt zu werden. Allen voran gilt mein herzlichster Dank dem SC-Seren-Team: Tobias, Moritz, Nadine und Kristina: Ohne euch hätte ich vermutlich selbst viele Stunden mit der Aufarbeitung und Auswertung unzähliger Serum- und Blutproben verbringen müssen. Vielen Dank Tobias, dass du dich jeden Tag aufs Neue jeder noch so unliebsamen Aufgabe im Laboralltag angenommen hast und stets für Ordnung gesorgt hast, wenn ich mal wieder absichtlich ein Rack schief ins Regal gestellt habe. Auch dir Moritz danke ich ein weiteres Mal, dass du mich (in Zusammenarbeit mit dem Zoll) auch in den stressigsten Zeiten zuverlässig mit qualitativen und quantitativen Untersuchungen von Marihuana und CBD-Hanf versorgt hast. Mylène danke ich für die Fachsimpelei über meine Heimat Bonn und selbstverständlich dafür, dass du auch nach zahlreichen Mittagspausen nicht müde geworden bist, meine ausgewogene Ernährung zu kommentieren – das werde ich an einer neuen Wirkstätte sicherlich vermissen. Jürgen möchte ich meinen Dank vor allem für die Hilfestellung hinsichtlich technischer Probleme aussprechen und natürlich für jeden klugen Tipp, der mir am Ende des Tages doch nicht geholfen hat, die Störpeaks aus dem LC-MS/MS-System loszuwerden. Vielen Dank an Susanne, mit dir VWR- und Carl Roth-Kataloge nach den von mir ersehnten Verbrauchsmaterialien zu durchwälzen, hat mir

stets ein Gefühl von Reichtum vermittelt. Merja möchte ich dafür danken, dass wir auch in den kniffligsten Fällen die SC-Haare-Methode zusammen geschaukelt haben und selbstverständlich auch dafür, dass ich dank deiner Hilfe niemals meinen Doktoranden-Kühlschrank-Dienst vergessen konnte. Ihr seid ein tolles Team, bleibt wie ihr seid und macht weiter so. Ich werde die Zeit vermissen.

Meinen beiden Praktikanten - Julia und Fabian. Ich habe euch mit dem bösen V-Wort gequält und ihr habt alles getan was die GTFCh von euch verlangt hat. Besten Dank für die Erhebung und Auswertung der Validierungsdaten der SC Seren Methode - auch ihr habt mir viel Arbeit abgenommen.

All meinen ehemaligen und aktuellen Doktorandenkollegen: Flo, Lukas, Kerstin Miriam, Christina, Verena, Maurice, Michaela, Julia, Belal, Hannes und Benedikt. Fachliche Gespräche mit euch zu führen werde ich sicherlich genauso sehr vermissen wie die weniger fachlichen nach Feierabend. Zwei von euch, mit denen ich den Doktorandenweg am längsten gegangen bin, möchte ich noch eine eigene, kleine Passage widmen. Danke Maurice, dass du mich auch in den stressigsten Zeiten im gemeinsamen Büro im „Hinterhaus“ ausgehalten hast. Danke für deine stetige Hilfsbereitschaft hinsichtlich fachlicher Probleme und analytischer Fragestellungen sowie für das Aushalten meiner Nörgelei, wenn vormittags mal wieder mehr als nur ein „Pinkler“ den Weg in die Rechtsmedizin gefunden hat. Vielen Dank Michaela, dass ich in deinem Büro immer ein willkommenen Gast war und du mir nicht nur bei mathematischen Problemen mehr als nur einmal aus der Patsche geholfen hast. Aus einer anfänglichen Doktorandenkollegin, bei der mir nicht nur aufgrund von „Teddy“ früh klar war, dass wir dieselbe Art von Humor teilen, ist recht schnell eine sehr gute Freundin geworden, die ich auch in Zukunft nicht missen möchte.

Meinen Freunden. Danke, dass ihr meine Launen zu jeder Zeit ertragen habt und Verständnis dafür aufgebracht habt, wenn ich nicht bei allen Aktivitäten und Geburtstagen den Weg in die Heimat antreten konnte (auch wenn ich mein Bestes gegeben habe).

Meiner Familie. Ohne die Unterstützung und Ratschläge meiner Eltern und meines Bruders wäre weder mein Studium noch diese Arbeit möglich gewesen. Wenn man bedenkt, dass ich das Studium noch vor der ersten Klausurenphase aufgeben wollte, bin ich dank eurer Überzeugungsarbeit am Ende doch noch ganz schön weit gekommen. Danke für alles, was ihr mir nicht nur in den letzten Jahren mit auf den Weg gegeben habt.

Eidesstattliche Versicherung

gemäß §7 Absatz 1 Satz 3 Nr. 8 der Promotionsordnung (vom 28. Januar 2016) der Albert-Ludwig-Universität für die Fakultät für Chemie und Pharmazie.

Bei der eingereichten Dissertation zu dem Thema „Synthetische Cannabinoide in der forensischen Toxikologie unter besonderer Berücksichtigung der gesetzlichen Lage in Deutschland“ handelt es sich um meine eigenständig erbrachte Leistung.

Ich habe nur die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und mich keiner unzulässiger Hilfe Dritter bedient. Insbesondere habe ich wörtlich oder sinngemäß aus anderen Werken übernommene Inhalte als solche kenntlich gemacht.

Die Dissertation oder Teile davon habe ich bislang nicht an einer Hochschule des In- und Auslands als Bestandteil einer Prüfungs- oder Qualifikationsleistung vorgelegt

Die Richtigkeit der bevorstehenden Erklärung bestätige ich.

Die Bedeutung der eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unrichtigen oder unvollständigen eidesstattlichen Versicherung sind mir bekannt.

Ich versichere an Eides statt, dass ich nach bestem Wissen die reine Wahrheit erklärt und nichts verschwiegen habe.

Freiburg, den _____
Ort, Datum

Unterschrift

Zusammenfassung

Synthetische Cannabinoide nehmen als Substanzen, welche die psychoaktive Wirkung von Cannabis nachahmen, seit nunmehr über 10 Jahren eine bedeutende Rolle unter den neuen psychoaktiven Stoffen (NPS) ein. Aufgrund der großen strukturellen Vielfalt dieser Stoffgruppe wurde im November 2016 das Neue-psychoaktive-Stoffe-Gesetz (NpSG) in Deutschland eingeführt, welches im Gegensatz zum Betäubungsmittelgesetz (BtMG) hinsichtlich der rechtlichen Regulierung der Substanzen einen generischen Ansatz mit Stoffgruppendefinitionen verfolgt. Auch hat der Nachweis synthetischer Cannabinoide in Blut und Blutserum im forensisch-toxikologischen Kontext große Relevanz, da sie aufgrund ihrer Potenz und Toxizität neben akuten Beeinträchtigungen auch mit zahlreichen Todesfällen in Verbindung gebracht werden.

Ein Ziel dieser Arbeit war es den Einfluss rechtlicher Regulierungen, insbesondere durch das NpSG, auf das Angebot synthetischer Cannabinoide auf dem Onlinemarkt zu untersuchen. Hierfür wurden im Rahmen eines Marktmonitorings monatlich Testkäufe in Onlineshops durchgeführt und die Produkte sowohl qualitativ als auch quantitativ ausgewertet. Ferner sollte mittels einer Studie die Stabilität 32 ausgewählter, strukturell verwandter synthetischer Cannabinoide in fünf Matrices untersucht werden, um geeignete Metabolite für die Routineanalytik ausfindig zu machen, die in Abwesenheit der Muttersubstanz als Konsummarker herangezogen werden können.

Im Rahmen des Onlinemonitorings konnten mehrere neue synthetische Cannabinoide identifiziert werden. Für drei dieser Substanzen wurde die vollständige Strukturaufklärung mittels GC-EI-MS, LC-qToF-MS und NMR durchgeführt. Weiterhin konnten Einflüsse rechtlicher Regulierungen auf das Angebot verfügbarer synthetischer Cannabinoide auf dem Onlinemarkt beobachtet werden. Dabei spielten nationale gesetzliche Restriktionen ebenso eine Rolle wie internationale. Die Einführung des NpSG führte dazu, dass auf dem nationalen NPS-Markt neue Substanzen, die die Gesetzgebung umgehen, etabliert wurden. Weiterhin wurde eine Studie zur Quantifizierung der Wirkstoffe in Räuchermischungen durchgeführt. Hierbei zeigten sich in der Verteilung der Wirkstoffe signifikante Unterschiede zwischen den untersuchten Räuchermischungen der Onlineshops. Durch Vergleich der ermittelten Wirkstoffgehalte und pharmakologischer Literaturdaten konnte zudem ein Zusammenhang zwischen Wirkstoffgehalt der Räuchermischungen und Potenz der Substanzen gezeigt werden. Im letzten Teil der Arbeit wurde anhand einer Stabilitätsstudie gezeigt, dass neben dem Nachweis der Muttersubstanz auch die Detektion von Hydrolyseprodukten synthetischer Cannabinoide in verschiedenen Blut- und Serummatrices sinnvoll ist. Diese Ergebnisse konnten anhand von Daten aus der Routineanalytik bekräftigt werden.

Abstract

Synthetic cannabinoids, as substances that mimic the psychoactive effects of cannabis, have played an important role among the new psychoactive substances (NPS) for more than 10 years. Due to the great structural diversity of this group of substances, the German Neupsychoaktive-Stoffe-Gesetz (NpSG) was introduced in November 2016. In contrast to the Betäubungsmittelgesetz (BtMG), it follows a generic approach with substance group definitions regarding the legal regulation of substances. The detection of synthetic cannabinoids in blood and blood serum is also of great relevance in the forensic-toxicological context since their potency and toxicity are associated with numerous deaths in addition to acute impairments.

One aim of this work was to investigate the influence of legal regulations, in particular by the NpSG, on the supply of synthetic cannabinoids on the online market. For this purpose, monthly test purchases in online stores were conducted as part of a market monitoring and evaluated qualitatively and quantitatively. In addition, the stability of 32 selected structurally related synthetic cannabinoids in five matrices was to be investigated in order to find suitable metabolites for routine analysis, which can be used as consumption markers in the absence of the parent substance.

During the online monitoring, several new synthetic cannabinoids could be identified. For three of these substances the complete structure elucidation by GC-EI-MS, LC-qToF-MS and NMR was done. Furthermore, influences of legal regulations on the supply of synthetic cannabinoids on the online market could be observed. National as well as international legal restrictions influenced this process. The NpSG significantly contributed to the establishment of new substances on the national NPS market that circumvent the legislation. Furthermore, a study was conducted to quantify the active ingredients in smoking mixtures. The study revealed significant differences in the concentrations of the active ingredients between the smoking mixtures examined. By comparing the determined active ingredient contents and pharmacological literature data, a relationship between the active ingredient content of the smoking mixtures and the potency of the substances could be shown. In the last part of the work it was shown by means of a stability study that besides the detection of the parent compound the detection of hydrolysis products of synthetic cannabinoids in different blood and serum matrices is useful. These results could be confirmed by data from routine analysis.

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Versicherung	III
Zusammenfassung	V
Abstract	VII
Abkürzungsverzeichnis	XIII
1. Einleitung und theoretische Grundlagen	1
1.1. Cannabinoide und das Endocannabinoidsystem	1
1.2. Synthetische Cannabinoide	2
1.2.1. Missbrauchspotential	4
1.2.2. Struktureller Aufbau synthetischer Cannabinoide	5
1.2.3. Dynamik des Marktes	6
1.2.4. Rechtliche Situation von synthetischen Cannabinoiden in Deutschland	9
1.2.5. Chemisch-toxikologische Analyse von Serum- und Blutproben	10
1.3. Theoretische Grundlagen der instrumentellen Analyseverfahren	11
1.3.1. Massenspektrometrische Verfahren	11
1.3.1.1. Triple-Quadrupol-Massenspektrometer	11
1.3.1.2. Quadrupol-Flugzeit-Massenspektrometrie (qToF-MS)	14
1.3.2. Diodenarray-Detektion	16
1.4. Ziele der Arbeit	16
2. Material und Methoden	19
2.1. Material	19
2.1.1. Chemikalien	19
2.1.2. Referenzstandards	19
2.1.3. Verbrauchsmaterialien	19
2.1.4. Analysensysteme, Software und andere Geräte	20
2.1.5. Reagenzien und Lösungen	22
2.1.5.1. Reagenzien für den humanen Lebermikrosomen Assay	22
2.1.5.2. Herstellung von Lösungen	22
2.1.5.3. Herstellung von Referenzsubstanz-Stammlösungen	22

2.1.5.4.	Herstellung von Referenzsubstanz-Arbeitslösungen.....	23
2.2.	Methoden.....	25
2.2.1.	Produktmonitoring (Testkäufe).....	25
2.2.1.1.	Räuchermischungen.....	25
2.2.1.2.	E-Liquids.....	25
2.2.1.3.	Research Chemicals.....	26
2.2.2.	Strukturaufklärung.....	26
2.2.2.1.	GC-EI-MS-Analytik.....	26
2.2.2.2.	LC-QToF-MS.....	27
2.2.2.3.	Flash-Chromatographie.....	28
2.2.2.4.	NMR-Analytik.....	28
2.2.3.	Wirkstoffquantifizierung von Räuchermischungen.....	29
2.2.3.1.	Quantifizierung (Homogenitätsuntersuchung).....	29
2.2.3.2.	LC-DAD.....	29
2.2.4.	Stabilität synthetischer Cannabinoide in forensisch relevanten Matrices.....	30
2.2.4.1.	Identifizierung der Hydrolyseprodukte mittels humaner Lebermikrosomen.....	30
2.2.4.2.	Qualitative Betrachtung der Stabilität synthetischer Cannabinoide.....	31
2.2.4.3.	LC-QTrap-MS.....	34
2.2.5.	Nachweis synthetischer Cannabinoide im Blutserum.....	35
2.2.5.1.	Nachweis synthetischer Cannabinoide in der Routineanalytik.....	35
3.	Ergebnisse & Diskussion.....	37
3.1.	Anpassung des Legal High Onlinemarktes an Gesetzesänderungen am Beispiel der synthetischen Cannabinoide 5F-Cumyl-PEGACLONE, 5F-MDMB-P7AICA und Cumyl-CBMICA.....	37
3.1.1.	5F-Cumyl-PEGACLONE.....	37
3.1.1.1.	GC-EI-MS Analytik der Substanz.....	37
3.1.1.2.	Bestätigung von Summenformel und Fragmenten mittels LC-QToF-MS ..	39
3.1.1.3.	Bestätigung der Struktur sowie der Substitution der Seitenkette mittels NMR.....	41

3.1.2.	5F-MDMB-P7AICA	44
3.1.2.1.	GC-EI-MS Analytik der Substanz	44
3.1.2.2.	Bestätigung von Summenformel und Fragmenten mittels LC-QToF-MS ..	46
3.1.2.3.	Bestätigung der Struktur sowie der Position des Azaindol-Stickstoffs mittels NMR	48
3.1.3.	Cumyl-CBMICA	51
3.1.3.1.	GC-EI-MS Analytik der Räuchermischung	51
3.1.3.2.	Bestätigung von Summenformel und Fragmenten der unbekannt Substanz mittels LC-QToF-MS.....	53
3.1.3.3.	Bestätigung der Struktur der Seitenkette sowie der Position des Indol- Stickstoffs mittels NMR.....	55
3.2.	Entwicklung des Legal High Onlinemarktes im Zeitraum von 2015-2019.....	58
3.2.1.	Betrachtung des Jahres 2015.....	59
3.2.2.	Betrachtung des Jahres 2016.....	61
3.2.3.	Betrachtung des Jahres 2017.....	64
3.2.4.	Betrachtung des Jahres 2018.....	66
3.2.5.	Betrachtung des Jahres 2019.....	68
3.2.6.	Gesamtbetrachtung des Auswertzeitraums und Auswirkungen des NpSG auf den Legal High Onlinemarkt.....	70
3.2.7.	Einfluss internationaler Gesetzgebung	75
3.3.	Quantifizierung von Räuchermischungen	77
3.3.1.	Homogenitätsbestimmung	77
3.3.1.1.	5F-Cumyl-PEGACLONE	77
3.3.1.2.	5F-MDMB-PINACA (5F-ADB)	81
3.3.1.3.	5F-MDMB-P7AICA	85
3.3.1.4.	5F-MDMB-PICA.....	88
3.3.1.5.	Cumyl-CBMICA	90
3.3.2.	Zusammenhang zwischen Wirkstoffmenge und pharmakologischen Daten	93
3.4.	Stabilitätsuntersuchung synthetischer Cannabinoide mit Valinleucin- und <i>tert</i> - Leucinmethylester oder -amiden als Brückenrest.....	96

3.4.1.	Ergebnisse der humanen Lebermikrosomen Assays	96
3.4.2.	Stabilität 32 verschiedener synthetischer Cannabinoide auf qualitativer Ebene	97
3.4.2.1.	Herzblut	98
3.4.2.2.	Femoralvenenblut.....	107
3.4.2.3.	Blutserum mit Kaliumfluoridzusatz	113
3.4.2.4.	Vergleich Vollblut mit EDTA-Zusatz mit Vollblut mit EDTA und Kaliumfluoridzusatz	121
3.4.2.5.	Zusammenfassung der Stabilitätsergebnisse.....	128
3.5.	Nachweis synthetischer Cannabinoide im Blutserum	129
3.5.1.	Methodenentwicklung aufgrund der Ergebnisse der Stabilitätsuntersuchungen	129
3.5.2.	Routineanalytikergebnisse im Blutserum.....	130
4.	Zusammenfassung und Ausblick	133
5.	Abbildungsverzeichnis	XV
6.	Tabellenverzeichnis	XXI
7.	Literaturverzeichnis	XXV
8.	Anhang.....	XXXV
	Publikationsverzeichnis	LXXIX
	Lebenslauf.....	LXXXIII

Abkürzungsverzeichnis

[M+H] ⁺	Protoniertes Molekülion
AMG	Arzneimittelgesetz
bbCID	Broadband Collision-Induced Dissociation
BGBI	Bundesgesetzblatt
BtMÄndV	Verordnung zur Änderung betäubungsmittelrechtlicher Vorschriften
BtMG	Betäubungsmittelgesetz
BtMGAnlÄndV	Verordnung zur Änderung von Anlagen des Betäubungsmittelgesetzes
BtMRÄndV	Verordnung zur Änderung betäubungsmittelrechtlicher und anderer Vorschriften
CB ₁	Cannabinoidrezeptor Typ 1
CB ₂	Cannabinoidrezeptor Typ 2
CBD	Cannabidiol
CE	Collision Energy
CXP	Collision Cell Exit Potential
DAD	Diodenarraydetektion
DP	Declustering Potential
EDND	European Database on New Drugs
EI	Elektronenstoßionisation (engl. Electron Impact Ionization)
EMCDDA	European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction
EP	Entrance Potential
EPI	Enhanced Product Ion
EuGH	Europäischer Gerichtshof
FVB	Femoralvenenblut
GC	Gaschromatographie
HLM	Humane Lebermikrosomen
HPLC	Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie
Hz	Herzblut
KS	Kühlschrank
LC	Flüssigkeitschromatographie
LIT	Lineare Ionenfalle (engl. Linear Ion Trap)
<i>m/z</i>	Masse/Ladungsverhältnis
MRM	Multiple Reaction Monitoring
MS	Massenspektrometrie

MS/MS	Tandemmassenspektrometrie
NMR	Kernresonanzspektroskopie
NPS	Neue psychoaktive Substanz
NpSG	Neue-psychoaktive-Stoffe Gesetz
NpSGuBtMAnlÄndV	Verordnung zur Änderung der Anlage des Neue-psychoaktive-Stoffe-Gesetzes und von Anlagen des Betäubungsmittelgesetzes
p.a.	Pro Analysis
PIS	Product Ion Scan
Q	Quadrupol
qToF	Quadrupole-Time-of-Flight
RSD	Relative Standardabweichung (engl. Relative Standard Deviation)
RT	Raumtemperatur
Serum	Blutserum
THC	(-)- Δ^9 -trans-Tetrahydrocannabinol
TK	Tiefkühlschrank
ToF	Time-of-Flight
VB	Vollblut

1. Einleitung und theoretische Grundlagen

1.1. Cannabinoide und das Endocannabinoidsystem

Die Verwendung von Hanf (v.a. *Cannabis sativa* und *Cannabis indica*) als Nutz- und Heilpflanze sowie ihre Kultivierung in verschiedenen Teilen der Erde spielt seit mehreren Tausend Jahren eine bedeutende Rolle. Der Grund der Kultivierung der Pflanze ist hierbei vielfältig und reicht von Züchtungen, die hinsichtlich der Hanffasern, bis hin zu Züchtungen, welche aufgrund ihres Gehalts an bestimmten Inhaltsstoffen besonders ertragreich sind. Die psychoaktive Wirkung dieser Inhaltsstoffe sowie ihre medizinische Verwendung wurden bereits in der chinesischen und indischen Heilmedizin, in welchen die Verwendung pflanzlicher Arzneimittel zur Linderung von Beschwerden traditionell eine Rolle spielt, beschrieben.¹⁻³ Eine besondere Bedeutung bezüglich der psychoaktiven Eigenschaften von Cannabis beruht auf dem mit Abstand bekanntesten Phytocannabinoid (-)- Δ^9 -*trans*-Tetrahydrocannabinol (kurz Δ^9 -THC oder THC), das in der Pflanze fast ausschließlich in Form des Precursors THC-Säure A vorliegt. Neben Δ^9 -THC sind weiterhin auch etwa 500 weitere Inhaltsstoffe der Cannabispflanze bekannt, wovon 104 als sogenannte Phytocannabinoide klassifiziert wurden.⁴

Nachdem schon im Jahr 1963 die Struktur von Cannabidiol (CBD), einem ebenfalls bekannten Phytocannabinoid, durch die Arbeitsgruppe um den israelischen Wissenschaftler Raphael Mechoulam aufgeklärt wurde, gelang es dieser 1964, in Zusammenarbeit mit Yehiel Gaoni den psychoaktiven Wirkstoff Δ^9 -THC (Abbildung 1) aus der Cannabispflanze zu isolieren und dessen Struktur aufzuklären.^{5,6}

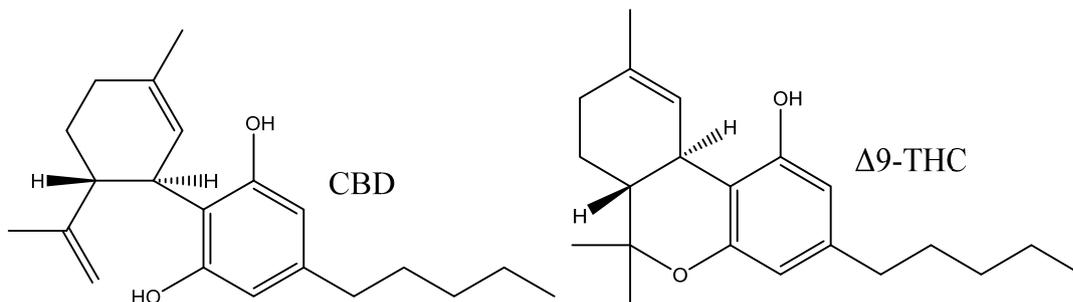


Abbildung 1: Strukturen von CBD (links) und Δ^9 -THC (rechts)

Die psychoaktiven Eigenschaften von Δ^9 -THC sind auf dessen Interaktion mit dem Endocannabinoidsystem im Körper, welches Anfang der 1990er Jahre entdeckt wurde, zurückzuführen.⁷ Dieses besteht nach derzeitigem Stand aus zwei G-Protein-gekoppelten Cannabinoidrezeptoren, den CB-Rezeptoren des Typs 1 und 2 (CB₁- sowie CB₂-Rezeptor), den sogenannten Endocannabinoiden (bspw. Anandamid und 2-Arachidonylglycerol (Abbildung 2)), welche endogene Liganden der genannten Rezeptoren darstellen, sowie

Proteinen, die für Synthese, Transport und Abbau der Liganden verantwortlich sind.⁸⁻¹² Die Klonierung des CB₁-Rezeptors erfolgte erstmals 1990 durch Matsuda und Kollegen.¹³

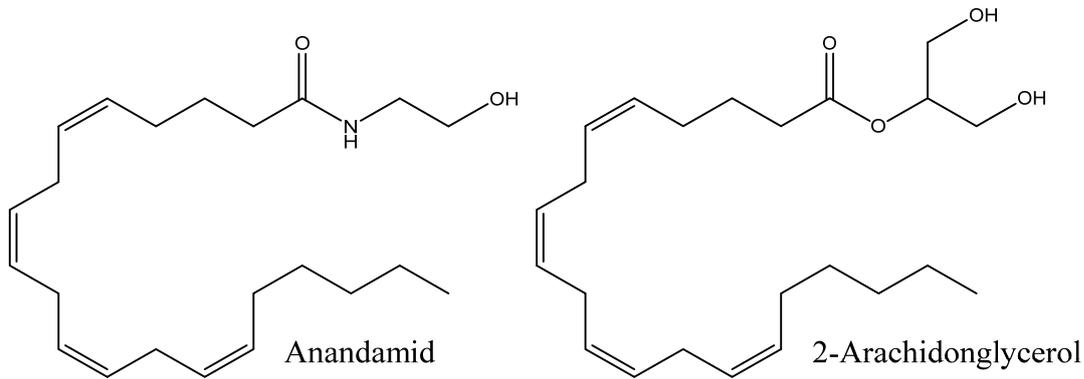


Abbildung 2: Strukturen von Anandamid (links) und 2-Arachidonylglycerol (rechts)

1.2. Synthetische Cannabinoide

Synthetische Cannabinoid-Rezeptor Agonisten, die umgangssprachlich besser unter der Bezeichnung synthetische Cannabinoide bekannt sind, sind chemisch hergestellte Substanzen, die analog zu Phyto- und Endocannabinoiden an die CB₁- und CB₂-Rezeptoren des menschlichen Endocannabinoidsystems binden und zur Klasse der „neuen psychoaktiven Stoffe“ (NPS) gezählt werden. Sie wurden ursprünglich vor allem von Pharmakonzernen synthetisiert, um potentiell gesundheitsförderliche Wirkungen durch die Aktivierung der genannten Rezeptoren zur Behandlung von Krankheiten und deren Symptomen zu nutzen. Dabei sollten die psychotropen Effekte von Cannabis weitgehend minimiert werden. Die strukturelle Breite synthetischer Cannabinoide ist groß. Unterschieden werden hier vier verschiedene Gruppen von Cannabinoid-Rezeptor Agonisten¹⁴:

1. Klassische Cannabinoide
2. Nichtklassische Cannabinoide
3. Aminoalkylindole (AAI)
4. Eicosanoide

Zur Gruppe der „Klassischen Cannabinoide“ werden solche Cannabinoide gezählt, welche als Grundstruktur eine ABC-trizyklische Dibenzopyranstruktur aufweisen. Neben den natürlich vorkommenden Phytocannabinoiden in der Hanfpflanze beinhaltet diese Gruppe auch solche Cannabinoide, welche eine hohe strukturelle Ähnlichkeit zu Δ^9 -THC aufweisen, jedoch keinen natürlichen Ursprung haben. Beispiele für synthetisierte Vertreter dieser Klasse sind unter anderem das von dem Pharmaunternehmen Eli Lilly and Company vollsynthetische und patentierte Δ^9 -THC-Derivat Nabilon, die von Mechoulam an der Hebrew University (HU) synthetisierte Substanz HU-210 sowie das von John W. Huffman synthetisierte JWH-051 (Abbildung 3).^{15,16}

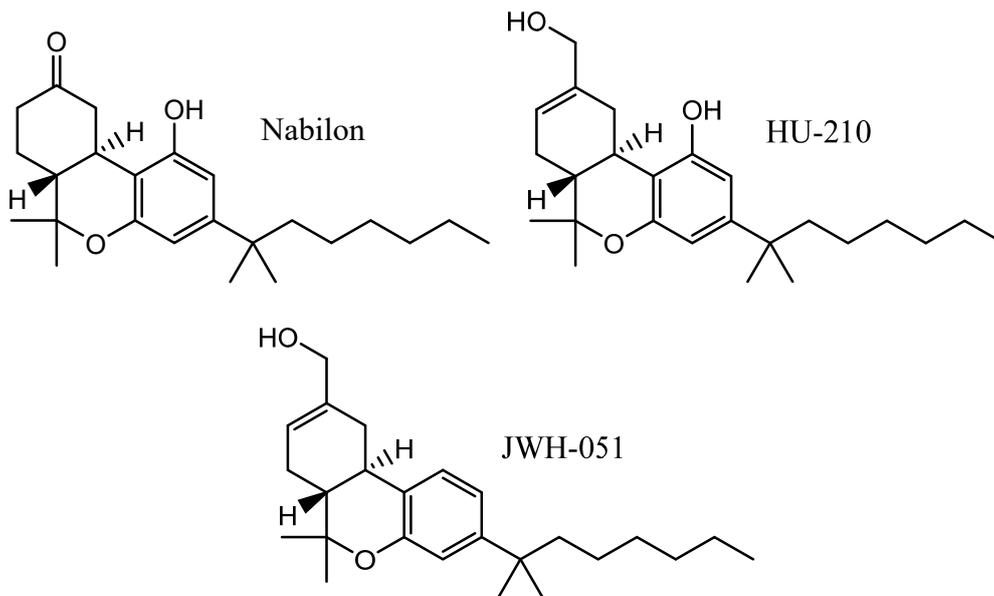


Abbildung 3: Strukturen von Nabilon (oben links), HU-210 (oben rechts) und JWH-051 (unten)

Die Grundstruktur der Gruppe der „Nichtklassischen Cannabinoide“ basiert im Regelfall auf dem Strukturelement eines AC-bizyklischen Cyclohexylphenols. Es sind jedoch auch ACD-trizyklische Grundstrukturen möglich. In beiden Fällen nimmt die strukturelle Ähnlichkeit der Klasse zu Δ^9 -THC deutlich ab. Der Pharmakonzern Pfizer Inc. synthetisierte mit den Substanzen CP47,497 und CP55,940 sowohl den Prototypen dieser Klasse als auch den noch heute am häufigsten genutzten CB₁-Rezeptor Agonisten im Bereich der Radioligandenassays.^{7,17} Beide Substanzen sind Beispiele der Grundstruktur des AC-bizyklischen Cyclohexylphenols, wohingegen die Substanz CP55,244 eine ACD-trizyklische Grundstruktur aufweist¹⁸ (Abbildung 4).

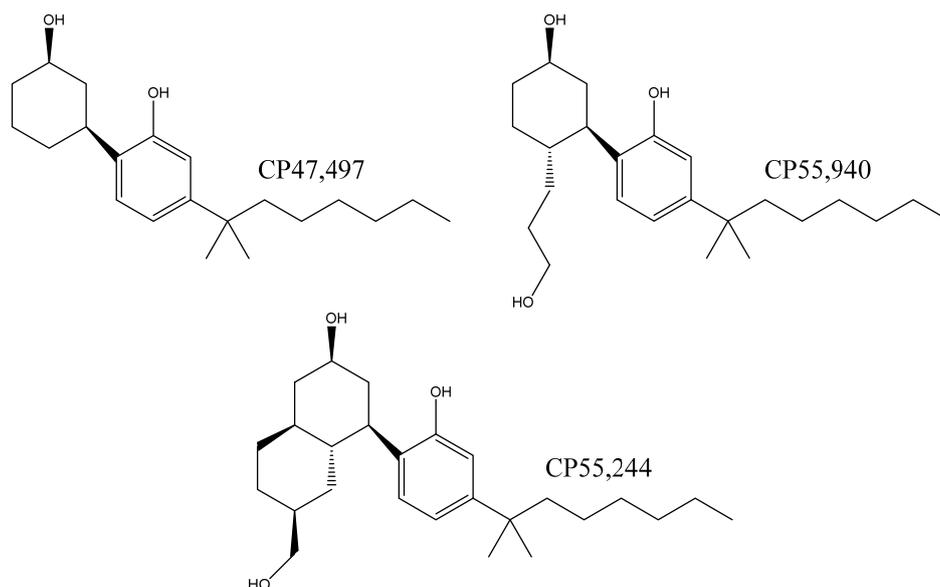


Abbildung 4: Strukturen von CP47,497 (oben links), CP55,940 (oben rechts) und CP55,244 (unten)

Die Gruppe der „Aminoalkylindole“ geht auf die von dem Pharmakonzern Sterling Winthrop synthetisierte Substanz Pravadin (WIN 48,098) (Abbildung 5) zurück und weist strukturell keine Ähnlichkeit zu Δ^9 -THC auf.^{19,20} Die von Sterling Winthrop hergestellten Substanzen sind bis heute als sogenannte WIN-Substanzen bekannt. Basierend auf der AAI-Struktur von Pravadin wurden von der Arbeitsgruppe um John W. Huffman über 450 Substanzen synthetisiert, welche etliche Jahre später als JWH-Substanzen (bspw. JWH-073)(Abbildung 5) weltweit Bekanntheit erlangten.^{21,22} Anhand von Struktur-Aktivitäts-Beziehungen wurde der Grundstein für zahlreiche weitere wirksame Modifikationen des Aminoalkylindol-Typs gelegt.²³

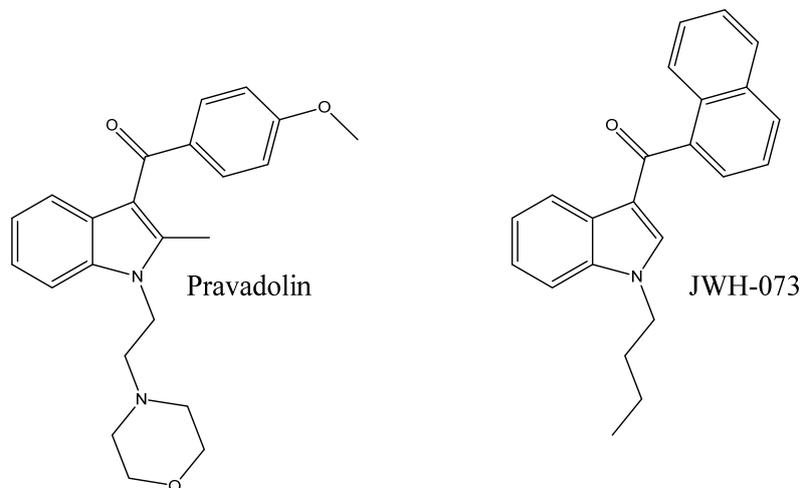


Abbildung 5: Strukturen von Pravadin (links) und JWH-073 (rechts)

Unter die Gruppe der „Eicosanoide“ fallen vor allem Endocannabinoide, welche über Biosynthese aus Arachidonsäure gebildet werden, sowie deren Derivate. Die Strukturen prominenter Vertreter dieser Gruppe sind in Abbildung 2 dargestellt.

1.2.1. Missbrauchspotential

Die Verwendung synthetischer Cannabinoide als Missbrauchsdroge geht auf die 2000er Jahre zurück. Auch wenn bereits im Jahr 2004 Produkte als sogenannte Räuchermischungen in europäischen Ländern verkauft wurden, wurden die Inhaltsstoffe der wohl bekanntesten Räuchermischung „Spice“ erst im Jahr 2009, nahezu zeitgleich von deutschen und japanischen Wissenschaftlern unabhängig voneinander, identifiziert. Die folgenden vier Substanzen wurden dabei identifiziert: JWH-018, CP47,497 sowie zwei C8-Homologe der Substanz CP47,497.²⁴⁻²⁶ Der Name „Spice“, der ursprünglich die Bezeichnung einer Zubereitung synthetischer Cannabinoide war, wird heute noch immer als Synonym für Produkte, welche synthetische Cannabinoide enthalten, verwendet. Räuchermischungen bestehen meist aus getrockneten Teilen der Pflanze Damiana (*Turnera diffusa*), welche in einer Lösung mit synthetischen Cannabinoiden getränkt oder mit einer solchen besprüht

werden. Die gleichmäßige Verteilung der Wirkstoffe auf dem Pflanzenmaterial wird u.a. mittels Durchmischung durch Zementmischer versucht zu erzielen.²⁷ Die dabei genutzten synthetischen Cannabinoide werden als Pulver von hauptsächlich chinesischen und indischen Firmen, die im Pharmabereich tätig sind, nach Europa exportiert. Die beschriebene Produktion der Räuchermischungen erfolgt anschließend in den europäischen Ländern selbst.²⁸ Die Aufmachung der Verpackungen sind oft ansprechend bunt und mit aktuellen Figuren aus Film und Fernsehen gestaltet. Die Angaben auf der Verpackung beschränken sich im Regelfall auf die Hinweise „*nicht für den menschlichen Verzehr geeignet*“ bzw. „*not for human consumption*“. Angaben zu den in den Produkten enthaltenen synthetischen Cannabinoiden werden nicht gemacht. In Einzelfällen sind synthetische Cannabinoide aufgeführt, welche nicht in den Produkten enthalten sind. Neben Räuchermischungen als bekannteste Produktform wurden im Laufe der Jahre auch e-Liquids und „Legal Hash“-Produkte, welche synthetische Cannabinoide enthalten, auf dem Markt etabliert. Der Verkauf dieser Produkte erfolgt im Regelfall als „Legal-Highs“ über Onlineshops im Internet und vermittelt dem Konsumenten eine vermeintliche Legalität, die bei den Nutzern häufig auch eine Ungefährlichkeit der Produkte suggerieren.²⁹

1.2.2. Struktureller Aufbau synthetischer Cannabinoide

Wie in 1.2 beschrieben, besteht unter synthetischen Cannabinoiden eine gewisse Strukturvielfalt. Der Großteil der zum Missbrauch verwendeten sowie der neu auf dem Markt erscheinenden Substanzen orientiert sich strukturell allerdings am Aufbau der Aminoalkylindole. Als eine der bekanntesten Substanzen dieser Klasse kann das von John W. Huffman synthetisierte JWH-018 angesehen werden, welches u.a. in der Räuchermischung „Spice“ im Jahr 2009 nachgewiesen wurde und an dessen Beispiel der modulare Aufbau synthetischer Cannabinoide im Folgenden erläutert wird.²⁴ Synthetische Cannabinoide weisen in den meisten Fällen die folgenden vier Teilstrukturen auf: Kernstruktur (1), Brücke (2), Brückenrest (3) und Seitenkette (4). Dieser Aufbau wurde auch von Kikura-Hanajiri vorgeschlagen und etabliert.³⁰

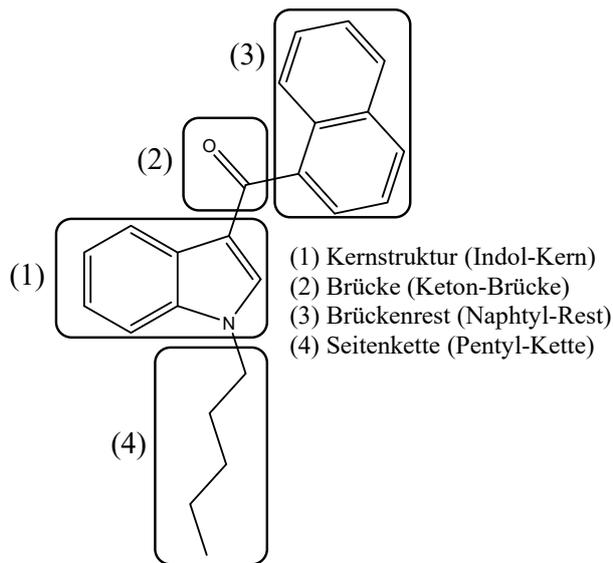


Abbildung 6: Modularer Aufbau von synthetischen Cannabinoiden am Beispiel von JWH-018

Dieser modulare Aufbau synthetischer Cannabinoide wird sich von etlichen Ländern, welche dem Ansatz einer gesetzlichen Regulierung anhand der Substanzstruktur folgen, zunutze gemacht, um die vier verschiedenen Teilstrukturen strukturell zu definieren.

1.2.3. Dynamik des Marktes

Auf europäischer Ebene ist die 1993 gegründete Europäische Beobachtungsstelle für Drogen und Drogensucht (*European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction* (EMCDDA)) für die Sammlung und Veröffentlichung relevanter Daten (z.B. Datum des ersten europäischen Auftretens neuartiger Substanzen, Menge der Sicherstellungen etc.) hinsichtlich klassischer Drogen und NPS zuständig. In den Jahren von Beginn des „Spice-Phänomens“ 2008 bis zu Beginn dieser Arbeit Anfang 2017 wurden der EMCDDA insgesamt 170 synthetische Cannabinoide (Abbildung 7) gemeldet.³¹ Sämtliche Daten hinsichtlich der ersten Meldung der im folgenden Abschnitt genannten synthetischen Cannabinoide wurden der European Database on New Drugs (EDND) entnommen.³²

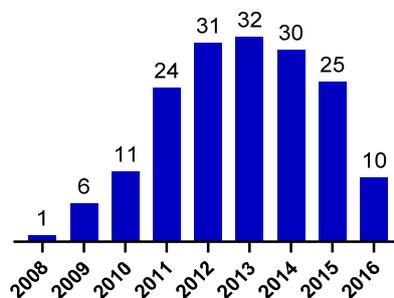


Abbildung 7: Anzahl neu gemeldeter synthetischer Cannabinoide von 2008 bis 2016

Während von 2008 bis 2010 hauptsächlich JWH-Substanzen gemeldet wurden, wurden in den Jahren 2011 und 2012 zunehmend mehr der sogenannten AM-Substanzen registriert, welche von Alexandros Makriyannis synthetisiert und in einer Patentschrift festgehalten wurden.³³ Wenngleich die Strukturen der von Makriyannis synthetisierten Substanzen sehr vielfältig sind, weisen die gemeldeten AM-Substanzen eine große Ähnlichkeit zu den JWH-Substanzen auf. Der Unterschied zwischen JWH-018 und AM-2201 beispielsweise beschränkt sich lediglich auf die Substitution eines Wasserstoffatoms durch ein Fluoratom am endständigen Kohlenstoff der Pentyl-Seitenkette (Abbildung 8).^{24,34}

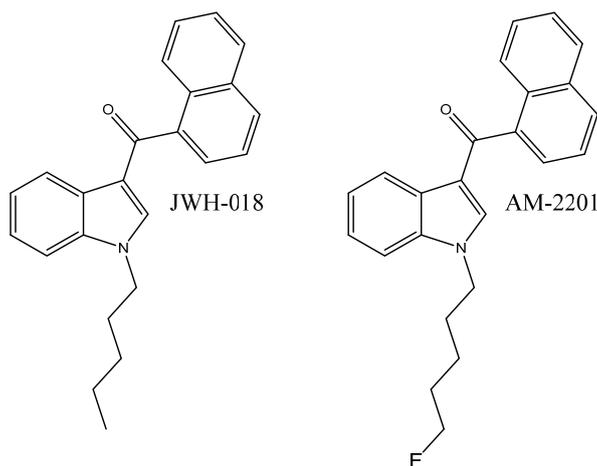


Abbildung 8: Vergleich der Strukturen von JWH-018 und AM-2201

Mit den Mitte 2013 gemeldeten Substanzen AB-PINACA, AB-FUBINACA und 5F-AB-PINACA wurden in Europa erstmals Substanzen mit einer Valinamid-Struktureinheit als Brückenrest auf dem Markt registriert.³⁵ Diese und weitere synthetische Cannabinoide mit beschriebener Brückenrest wurden Patentschriften des Pharmakonzerns Pfizer Inc. entnommen.^{36,37} Im Jahr 2014 wurden der EMCDDA u.a. die Wirkstoffe Cumyl-PICA, Cumyl-PINACA und 5F-Cumyl-PINACA gemeldet, welche eine Cumyl-Gruppe als Brückenrest tragen (Abbildung 9). Auch diese Varianten synthetischer Cannabinoide entstammen einer Patentschrift.³⁸ Die von Bowden und Williamson synthetisierten Substanzen werden, angelehnt an Bowdens Firma „Stargate Operations“, als SGT-Substanzen bezeichnet.

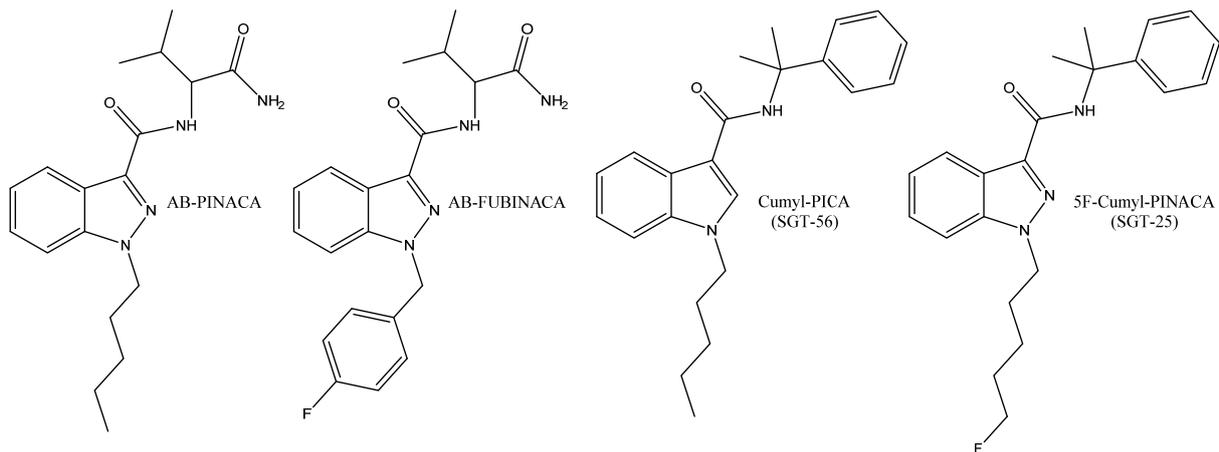


Abbildung 9: Strukturen ausgewählter Substanzen mit Valinamid- und Cumyl-Gruppe als Brückenrest

Bereits Ende des Jahres 2014 und verstärkt im Jahr 2015 wurden der EMCDDA Substanzen gemeldet, bei denen ein Austausch des Valinamidbrückenrests durch einen *tert*-Leucinamidbrückenrest oder einen Methyl- bzw. Ethylester eines *tert*-Leucinbrückenrests vorgenommen wurde.³⁶ Bekannte Vertreter dieser Substanzklasse sind 5F-MDMB-PINACA (5F-ADB) und MDMB-CHMICA. Die strukturelle Vielfalt basierte zu dieser Zeit hauptsächlich auf der Modifikation von Seitenkette, Brücke und/oder Brückenrest. Die Indol- bzw. Indazolkernstruktur wurde beibehalten.

Neben den etablierten Indol- und Indazolkernstrukturen wurden im Verlauf der Jahre auch synthetische Cannabinoide mit Carbazolkernstruktur³⁹, Azaindolkernstruktur^{40,41} und γ -Carbolinonkernstruktur⁴² gemeldet (Abbildung 10).

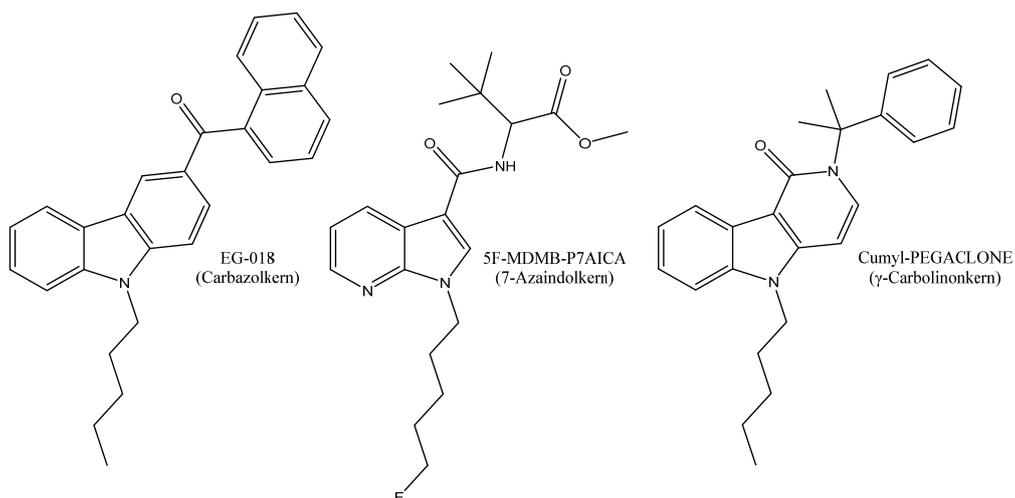


Abbildung 10: Strukturen gemeldeter Substanzen mit „alternativer“ Kernstruktur

Besonders dem Wirkstoff Cumyl-PEGACLONE, der in Deutschland, die rechtliche Regulierung von synthetischen Cannabinoiden durch ein neu verabschiedetes Gesetz zunächst umging, kam somit eine große Bedeutung zu.⁴²

1.2.4. Rechtliche Situation von synthetischen Cannabinoiden in Deutschland

Mit Beginn des „Spice-Phänomens“ und der Identifizierung von synthetischen Cannabinoiden in Räuchermischungen, war der deutsche Gesetzgeber aufgrund der psychoaktiven Wirkung dieser Stoffe in der Verantwortung auf diese neue Drogenproblematik zu reagieren. Zum damaligen Zeitpunkt bestand die schnellste und einfachste Lösung darin, die identifizierten Substanzen in das Betäubungsmittelgesetz (BtMG) aufzunehmen. In Deutschland können Substanzen in das BtMG aufgenommen werden, die eine Abhängigkeit verursachen, die genutzt werden können, um Betäubungsmittel herzustellen oder die durch missbräuchliche Verwendung eine mittelbare oder unmittelbare Gefährdung der Gesundheit zur Folge haben können. Das BtMG besteht aus drei Anlagen, in welche Substanzen enumerativ also einzelstofflich aufgenommen werden.⁴³

- I. Nicht verkehrsfähige Betäubungsmittel
- II. Verkehrsfähige, aber nicht verschreibungsfähige Betäubungsmittel
- III. Verkehrsfähige und verschreibungsfähige Betäubungsmittel

Aufgrund der Dringlichkeit trat auf Grundlage von §1 Abs. 3 BtMG im Januar 2009 die 22. Verordnung zur Änderung betäubungsmittelrechtlicher Vorschriften (kurz: 22. Betäubungsmittelrechts-Änderungsverordnung (22. BtMÄndV)) in Kraft. Mit dieser wurden die synthetischen Cannabinoide CP47,497, drei Homologe dieser Substanz sowie JWH-018, zunächst für ein Jahr, in Anlage II des BtMG aufgenommen.⁴⁴ Diese Substanzen wurden zusätzlich zu den synthetischen Cannabinoiden JWH-019 und JWH-073 mit der 24. BtMÄndV dauerhaft in Anlage II des BtMG aufgenommen.⁴⁵ Tabelle 37 zeigt eine detaillierte Auflistung der dem BtMG unterstellten synthetischen Cannabinoide. Durch die Transparenz und die zeitliche Inanspruchnahme des deutschen Gesetzgebungsverfahrens sowie durch die in 1.2.3 beschriebene Schnelllebigkeit des Marktes wurden dem BtMG unterstellte Substanzen unmittelbar nach Inkrafttreten der jeweiligen BtMÄndV durch chemisch geringfügig veränderte Wirkstoffe auf dem Drogenmarkt ersetzt.

Um diesem Vorsprung der Händler habhaft zu werden, wurde bis 2014, ergänzend zum BtMG, das Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (kurz Arzneimittelgesetz (AMG)) zur Handhabung von Substanzen, die (noch) nicht dem BtMG unterstellt waren, herangezogen. Aufgrund ihrer pharmakologischen Aktivität wurden Produkte, welche synthetische Cannabinoide beinhalten, in Anlehnung an §2 Abs. 1 AMG als Arzneimittel eingestuft, für die gemäß §21 Abs. 1 AMG eine Zulassungspflicht besteht. Da eine solche Zulassung für derartige Produkte nicht bestand, wurden diese als nicht zugelassene, bedenkliche Arzneimittel angesehen, wodurch das Inverkehrbringen strafrechtlich verfolgt werden konnte.⁴⁶

Der Europäische Gerichtshof (EuGH) entschied am 10.07.2014 in den verbundenen Rechtssachen C-358/13 und C-181/14, die zur Entscheidung vom Bundesgerichtshof vorgelegt wurden, dass der Arzneimittelbegriff auf Produkte, die synthetische Cannabinoide enthalten nicht angewendet werden kann, *da deren Wirkungen sich auf eine schlichte Beeinflussung des physiologischen Funktionen beschränken, ohne dass sie geeignet wären, der menschlichen Gesundheit unmittelbar oder mittelbar zuträglich zu sein, [und da sie] nur konsumiert werden, um einen Rauschzustand hervorzurufen, und die dabei gesundheitsschädlich sind.*⁴⁷ Aufgrund dieser Entscheidung konnte das AMG nicht weiter für Räuchermischungen angewendet werden, welche synthetische Cannabinoide enthielten, die nicht dem BtMG unterstanden.

Knapp drei Monate vor Beginn dieser Arbeit, am 26.11.2016 trat mit dem Gesetz zur Bekämpfung der Verbreitung neuer psychoaktiver Stoffe (kurz: Neue-psychoaktive-Stoffe-Gesetz (NpSG)) ein Gesetz in Kraft, welches die Lücke, die sich durch das Urteil des EuGH aufgetan hatte, schließen sollte.⁴⁸ Im NpSG wird im Gegensatz zum BtMG ein generischer Ansatz der rechtlichen Regulierung von u.a. synthetischen Cannabinoiden verfolgt. Wie bereits in 1.2.2 beschrieben, ist der Aufbau von synthetischen Cannabinoiden in die vier Strukturelemente „Kernstruktur“, „Brücke“, „Brückenrest“ und „Seitenkette“ aufgeteilt. Im NpSG wurden diese Strukturelemente möglichst breit definiert, sodass die Möglichkeit entfiel, anhand geringer chemischer Modifikationen, neue legale Substanzen auf dem Markt zu etablieren. Eine detaillierte Auflistung der dem NpSG unterstellten Strukturelemente befindet sich im Anhang 8.2.

1.2.5. Chemisch-toxikologische Analyse von Serum- und Blutproben

Eine chemisch-toxikologische Analyse ist immer dann notwendig, wenn eine substanzinduzierte Beeinträchtigung in einer forensischen Fragestellung angenommen wird oder ausgeschlossen werden soll. Beispiele solcher Fragestellungen sind Todesfälle mit ungeklärter Todesursache, Straßenverkehrsdelikte, Vergiftungsfälle, Beurteilung der Schuldfähigkeit durch Drogenabusus sowie die Prüfung des Konsums von Drogen in Abstinenzkontrollprogrammen. Die drei klassischen Untersuchungsmatrices sind hierbei Blut, Urin und Haare. Es werden jedoch auch Analysen anhand der Matrices Speichel, Schweiß sowie anhand von Organgeweben durchgeführt. Letztere sind besonders in der Leichentoxikologie, wenn beispielweise keine Körperflüssigkeiten mehr verfügbar sind, von großer Bedeutung. Die in dieser Arbeit hauptsächlich analysierten Matrices sind Serum und unterschiedliche Blutproben. Hinsichtlich der Leichentoxikologie sind Femoralvenenblut und Herzblut die bevorzugten Matrices. In anderen oben genannten Fragestellungen dient bevorzugt Serum, seltener aber auch Vollblut oder Blutkuchen als Matrix der Wahl.

Die Blutanalytik nimmt einen besonderen Stellenwert in der Forensik ein, da durch die Bestimmung der Blutkonzentration eine akute Beeinträchtigung durch zentralwirksame Substanzen am besten eingeschätzt werden kann. Der Vorteil einer Substanzanalyse im Blut liegt darin, dass die tatsächlich aufgenommene Substanz meist in unveränderter Form nachgewiesen werden kann. Produkte des Metabolismus oder enzymatischer Reaktionen finden sich zwar auch im Blut, allerdings zu einem deutlich geringeren Anteil als beispielsweise in Urin. Ein weiterer Vorteil, der allerdings auch einen Nachteil für die betroffene Person darstellt, ist die invasive Probenentnahme von Blut. Eine Blutprobe zeichnet sich somit durch eine hohe Fälschungssicherheit aus. Eine invasive Entnahme ist im Gegensatz zu einer nicht invasiven Methode mit mehr Aufwand verbunden und durch Fachpersonal, im Regelfall durch Ärzte, durchzuführen. Ein weiterer Nachteil der Blutanalytik liegt in der vergleichsweise geringen Nachweisbarkeitsdauer von Substanzen im Blut (z.B. im Vergleich zu Urin und Haaren). In Haaren beispielsweise kann ein Drogenmissbrauch je nach Länge der Haare über Wochen bis zu Jahren nachgewiesen werden.^{49,50}

1.3. Theoretische Grundlagen der instrumentellen Analyseverfahren

Aufgrund der Notwendigkeit der Trennung komplexer, organischer Mischungen und einer hohen Sensitivität der Nachweismethoden hat sich in der forensischen Toxikologie der Einsatz von Flüssigkeitschromatographie bzw. Gaschromatographie zur Trennung gekoppelt mit massenspektrometrischen Methoden zur Detektion der Analyten etabliert. Je nach Fragestellung werden auch andere Detektionsverfahren wie beispielsweise Diodenarraydetektion (DAD) verwendet.⁵¹ In den folgenden Abschnitten werden die für diese Arbeit relevanten Prinzipien dieser Detektionsmethoden erläutert. Da eine detaillierte Beschreibung der Methoden inklusive aller physikalischen und chemischen Feinheiten über den Rahmen dieser Arbeit hinausgehen würde, werden nachfolgend lediglich die Grundlagen der verwendeten Messtechniken beschrieben.

1.3.1. Massenspektrometrische Verfahren

Wie bereits in 1.3 erwähnt hat die Kopplung zwischen chromatographischen Methoden und Massenspektrometrie einen bedeutenden Anteil an der heutzutage gängigen Analysenpraxis. Die sensitive und selektive Detektion der Komponenten zuvor aufgetrennter, komplexer Stoffgemische ermöglicht die valide Bestimmung von Analyten in sehr niedrigen Konzentrationen.

1.3.1.1. Triple-Quadrupol-Massenspektrometer

Triple-Quadrupol-Massenspektrometer basieren auf Quadrupol-Massenanalysatoren. Ein solcher Quadrupol-Massenanalysator besteht aus vier hyperbolisch und zylindrisch geformten Stabelektroden, die quadratisch zueinander angeordnet sind. An sämtlichen

Elektroden liegen sowohl Gleich- als auch Wechselspannungen an, während die gegenüberliegenden Elektrodenpaare jeweils auf demselben Potential gehalten werden. Durch die geeignete Festlegung der Gleich- und Wechselstromspannungen fungiert der Quadrupol als Massenfilter, da nur Ionen, mit spezifischem Masse/Ladungs-Verhältnis (m/z), diesen passieren können, die sich aufgrund der eingestellten Spannungen, auf oszillierenden Bahnen durch den Quadrupol hindurchbewegen. Ionen mit anderem m/z kollidieren aufgrund nicht stabiler Bahnen mit den Stäben und werden so neutralisiert (Abbildung 11).^{52,53}

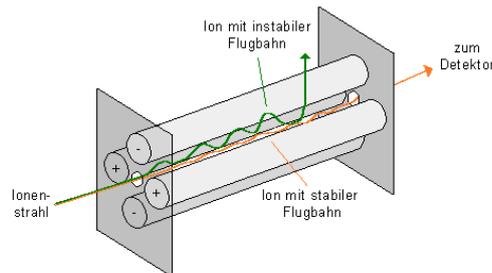


Abbildung 11: Aufbau eines Quadrupols mit verschiedenen Ionenflugbahnen⁵³

Bei Triple-Quadrupol-Massenspektrometern (kurz: Triple-Quad, QqQ) werden drei am Detektionsvorgang beteiligte Quadrupole (Q1-Q3) hintereinandergeschaltet. Ein weiterer sogenannter „Hilfs“-Quadrupol (Q0) ist vorgeschaltet und dient der Fokussierung des in der Ionenquelle erzeugten Ionenstrahls. Die Funktionsweise der Quadrupole Q1 und Q3 unterscheidet sich nicht voneinander. Beide Quadrupole dienen der Massenselektion während der Messung. Je nach Messmodus werden die Massenfilter in den Quadrupolen unterschiedlich gesetzt. Q2 hingegen fungiert ausschließlich als Kollisionszelle (keine Selektionsfunktion), in welcher die in Q1 selektierten Ionen, durch stoßinduzierte Fragmentierung mittels eines inerten Stoßgases (aus Kostengründen meist Stickstoff) fragmentiert werden. Anschließend werden die in Q2 entstandenen Fragmentionen in Q3, dem zweiten Massenfilter, selektiert (Abbildung 12).

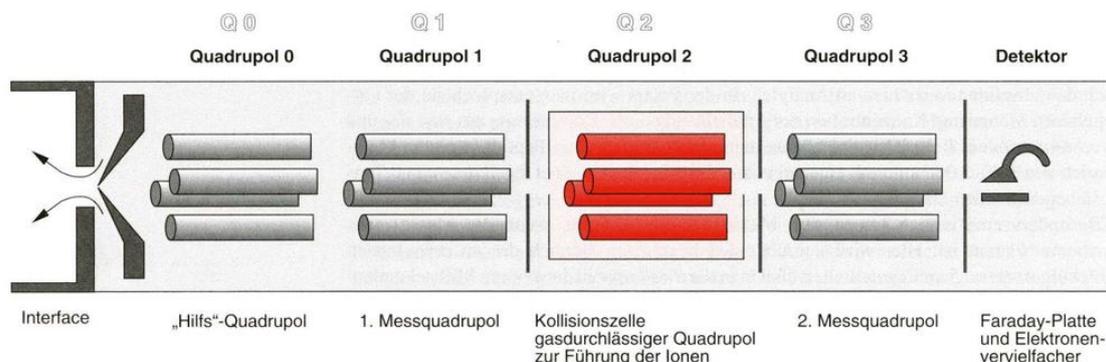


Abbildung 12: Schematischer Aufbau eines Triple-Quadrupol-Massenspektrometers⁵³

Die Bezeichnungen „Tandem-Massenspektrometrie“ (Tandem-MS) oder „Massenspektrometrie/Massenspektrometrie“ (MS/MS) haben sich aufgrund der simultanen Nutzung mehrerer Massenanalytoren durchgesetzt. Im Folgenden werden mit den Scanmodi „Product Ion Scan“ und „Multiple Reaction Monitoring“ die zwei in dieser Arbeit genutzten Messmethoden beschrieben.⁵¹⁻⁵³

1.3.1.1.1 Product Ion Scan (PIS)

Der Product Ion Scan dient vereinfacht ausgedrückt dem Gewinn von Strukturinformationen eines Analyten spezifischer Masse. Hierfür wird in Q1 ein spezifisches m/z selektiert (z.B. das Molekülion) und in q2 fragmentiert. Die entstandenen Fragmentationen werden im Q3 über den gesamten m/z -Bereich detektiert und man erhält ein Produktionenspektrum (Abbildung 13). Die Produktionenspektren in der vorliegenden Arbeit wurden mittels „Enhanced Product Ion“-Scan (EPI) ermittelt. Voraussetzung für dieses Art der Messung ist die Möglichkeit, den Massenfilter Q3 als Lineare Ionenfalle (engl: *linear ion trap* (LIT)) betreiben zu können. In der LIT können die Produktionen vor der Detektion angereichert werden, um somit eine positive Beeinflussung der Signalintensität zu erreichen.⁵²

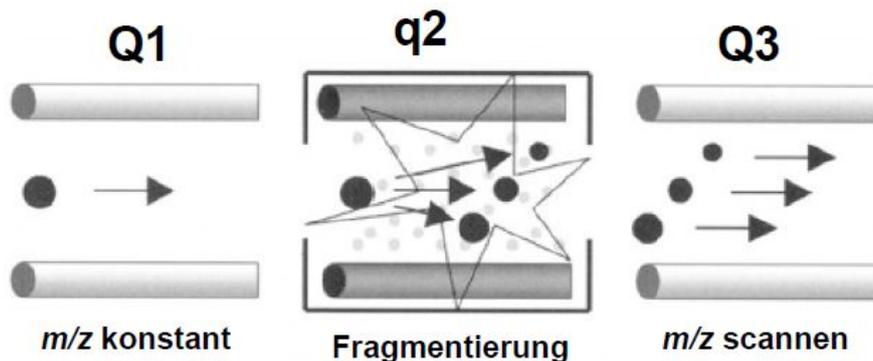


Abbildung 13: Schematische Darstellung der Quadrupolfunktionen im PIS-Modus⁵²

1.3.1.1.2 Multiple reaction monitoring (MRM)

Das Multiple Reaction Monitoring dient der Messung bereits bekannter Fragmentierungsreaktionen eines Moleküls. Im ersten Massenfilter Q1 wird dabei ein spezifisches m/z -Verhältnis des Vorläuferions eingestellt, während im zweiten Massenfilter Q3 das m/z -Verhältnis des Fragmentions analysiert wird. Eine solche Messung wird als MRM-Übergang bezeichnet.⁵²

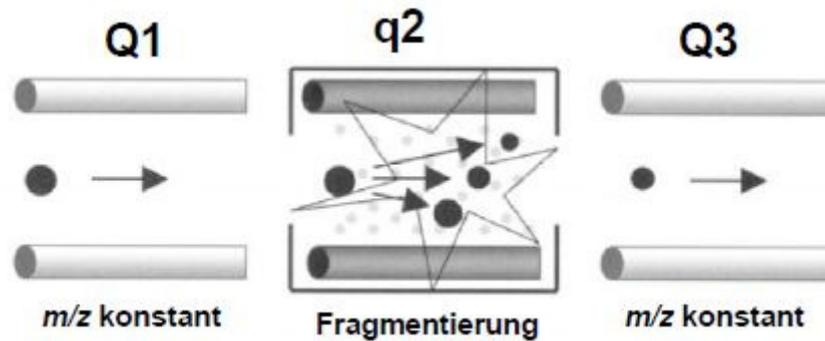


Abbildung 14: Schematische Darstellung der Quadrupolfunktionen im MRM-Modus⁵²

Um in einem Multi-Target-Screening mit einer MRM-Liste von 100 oder mehr Übergängen eine möglichst hohe Sensitivität der Messung zu erzielen, werden die Substanzen in einem Retentionszeitfenster gemessen. Für jeden zu analysierenden Massenübergang wird eine Retentionszeit festgelegt, wodurch die Messung des MRM-Übergangs nur in einem bestimmten Zeitraum um die festgelegte Retentionszeit des Analyten stattfindet. Diese Messmethode bezeichnet man als sMRM (*scheduled Multiple Reaction Monitoring*). Im forensisch-toxikologischen Kontext werden pro Substanz mindestens zwei MRM-Übergänge gemessen, deren Peakflächensignale anschließend ins Verhältnis gesetzt werden können, um das Ionenverhältnis zu ermitteln. Dieses verhält sich bei gleichen Messbedingungen (z.B. Messung im Blutserum) immer ähnlich und bildet zusammen mit der Retentionszeit und den zwei substanzspezifischen Übergängen die drei Identifikationskriterien einer Substanz während einer MRM-Messung.⁵⁴

1.3.1.2. Quadrupol-Flugzeit-Massenspektrometrie (qToF-MS)

Das Prinzip des Flugzeit-Massenanalysators (*time of flight*, ToF) basiert auf der zeitlichen Trennung von Ionen mit unterschiedlichem m/z -Verhältnis während ihres Flugs entlang einer feldfreien Driftstrecke. Grundlegend gilt dabei, dass Ionen mit einem hohen m/z -Verhältnis später am Detektor ankommen als solche mit einem niedrigen. ToF-MS-Systeme zählen im Gegensatz zu Triple-Quadrupol-Massenspektrometern zu den hochauflösenden Massenspektrometern (high resolution HR-MS). Die Hochauflösung bietet hinsichtlich der Strukturaufklärung von Molekülen große Vorteile, da mit HR-MS die monoisotopische Masse eines Moleküls oder auch der Fragmentionen sehr genau bestimmt werden kann. Aus der Molekülmasse bzw. der Masse der Fragmentionen lassen sich wiederum Rückschlüsse auf die Summenformeln der betrachteten Analyten ziehen. Ferner sind aus der Summenformel Doppelbindungsäquivalente ableitbar. Bei dem in dieser Arbeit genutzten ToF-MS System ist ein Quadrupol vorgeschaltet, welcher dem Anwender mehrere Messmodi bietet, die im Folgenden erläutert werden.^{52,55}

1.3.1.2.1 Full Scan

Bei einer Messung im Full Scan Modus werden durch den vorgeschalteten Massenfilter Q keine m/z -Verhältnisse gefiltert. Auch die Kollisionszelle bleibt inaktiv. Es werden somit alle in der Ionenquelle generierten Vorläuferionen detektiert (Abbildung 15).

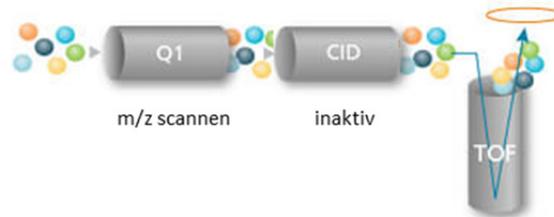


Abbildung 15: Schematische Funktionsweise des Full-Scan Modus⁵⁶

1.3.1.2.2 Broadband Collision-Induced Dissociation (bbCID)

Bei einer Messung im Broadband Collision-Induced Dissociation Modus werden durch den vorgeschalteten Massenfilter Q keine m/z -Verhältnisse gefiltert. Durch die aktive Kollisionszelle werden die Vorläuferionen teilweise fragmentiert und sämtliche Ionen anschließend detektiert. Eine Zuordnung der Fragmentionen zu einem spezifischen Vorläuferion ist nicht zwangsläufig möglich (Abbildung 16), kann aber teilweise über die Chromatographie erfolgen.

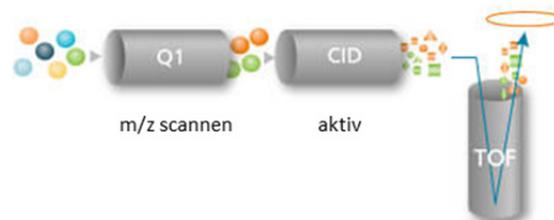


Abbildung 16: Schematische Funktionsweise des bbCID-Scan Modus⁵⁶

1.3.1.2.3 Auto MS/MS Scan

Bei einer Messung im Auto MS/MS-Modus werden durch den vorgeschalteten Massenfilter Q1 m/z -Verhältnisse gefiltert und anschließend fragmentiert. Dies macht es möglich Produktionspektren von zuvor ausgewählten Molekülonen aufzunehmen (Abbildung 17). Hierbei können vom qToF-MS je nach Einstellung automatisch, z.B. von den signalintensivsten Molekülonen, Fragmentenspektren generiert werden.

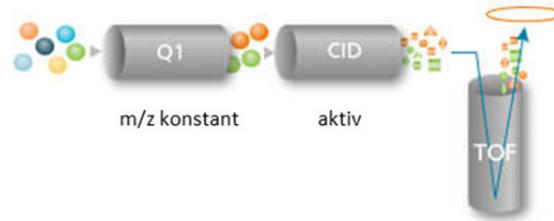


Abbildung 17: Schematische Funktionsweise des Auto MS/MSScan Modus⁵⁶

1.3.2. Diodenarray-Detektion

Die Nutzung eines Diodenarraydetektors (DAD) erfolgt im Regelfall mit einer vorgeschalteten Trennung eines Substanzgemisches mittels HPLC. Das Prinzip eines DAD ist vergleichbar mit einem UV/VIS-Photometer. Während bei Photometern im Regelfall nur die Extinktion einer bestimmten, eingestellten (monochromatischen) Wellenlänge gemessen wird, erfolgt diese bei einem DAD zeitgleich über einen breiten Wellenlängenbereich. Dieser kann sich durch die Nutzung einer Deuterium- und einer Wolfram-Lampe über den UV- sowie den VIS-Bereich erstrecken. Die Lampen strahlen polychromatisches Licht aus, welches vom Analyten und dem Laufmittel in einer Durchflusszelle absorbiert wird. Das transmittierte, polychromatische Licht wird in seine monochromatischen Bestandteile aufgetrennt und jede Wellenlänge anschließend anhand einer Photodiode detektiert (Abbildung 18). Weitere Vorteile eines DAD bestehen in seiner Robustheit und einem großen linearen Bereich.^{57,58}

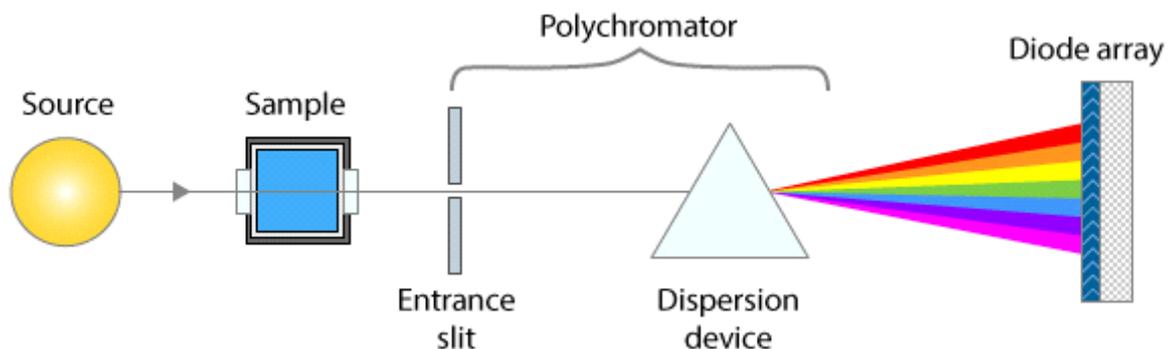


Abbildung 18: Schematischer Aufbau eines DAD⁵⁹

1.4. Ziele der Arbeit

Ein Ziel der Arbeit bestand in der Überwachung des Legal-High-Online-marktes bezüglich Zubereitungen, die synthetische Cannabinoide enthalten. Besonders die Identifizierung neu auftretender Wirkstoffe spielte dabei, aufgrund des Inkrafttretens des NpSG drei Monate vor Beginn der Arbeit, eine entscheidende Rolle. Die Analyse der gekauften Produkte erfolgte mittels GC-MS und die sich anschließende Strukturaufklärung zusätzlich mit QToF-MS und Kernresonanzspektroskopie (NMR). Anhand der Auswertung des Online-Monitorings von

2015-2019 sollte eine Evaluierung des NpSG erfolgen. Der Fokus lag dabei auf der Auswertung von Produkten hinsichtlich der Erfassung durch das BtMG oder das NpSG, um über den zeitlichen Verlauf die Auswirkung des NpSG auf den deutschen Legal-High-Markt zu bewerten.

Weiterhin wurden Konzentrationen einzelner Wirkstoffe, welche in online erworbenen Produkten nachgewiesen wurden, quantitativ mittels HPLC-DAD bestimmt. Ziel hierbei war es durch vollständige Aliquotierung der untersuchten Räuchermischungen die Verteilung der Wirkstoffe innerhalb einer Packung zu untersuchen. Verglichen wurden hierbei verschiedene Parameter (Herkunft, Name, Wirkstoff etc.). Mit in die Betrachtung einbezogen wurden die pharmakologischen Eigenschaften der Wirkstoffe.

Abschließend wurden 32 ausgewählte synthetische Cananbinoide auf ihre Stabilität in fünf unterschiedlichen forensisch-toxikologisch relevanten Matrices untersucht. Ziel hierbei war es, Auswirkungen von Matrix, Lagerungsbedingungen und -zeiträume auf die Stabilität der Wirkstoffe zu ermitteln. Bei Abbau der Ausgangssubstanzen sollten geeignete Abbauprodukte detektiert werden, die auch bei Abwesenheit der Muttersubstanz eine Aussage über einen eventuell vorangegangenen Konsum zulassen.

Mittels der Erkenntnisse aus Monitoring und Stabilitätsuntersuchungen sollte die Messmethode bezüglich des Nachweises synthetischer Cannabinoide in Blutserum, welche im Institut für Rechtsmedizin Freiburg im Rahmen der forensisch-toxikologischen Routineanalytik genutzt wird, aktuell gehalten werden. Weiterhin sollte diese Methode durch Abbauprodukte der untersuchten synthetischen Cannabinoide ergänzt werden.

2. Material und Methoden

2.1. Material

2.1.1. Chemikalien

Tabelle 1: Verwendete Chemikalien

Chemikalie	Reinheit	Hersteller (Standort)
Acetonitril	LC-MS grade	Sigma Aldrich GmbH, Steinheim, Deutschland
Ameisensäure	≥ 98% p.a.	Carl Roth GmbH + Co. KG, Karlsruhe, Deutschland
Ammoniumformiat Lösung 10 M	> 99,995%	Sigma Aldrich GmbH, Steinheim, Deutschland
Chloroform, deuteriert	99,96%	Euriso-Top GmbH, Saint-Aubin, Frankreich
Ethanol	≥ 99,8%	Sigma Aldrich GmbH, Steinheim, Deutschland
Ethylacetat	≥ 99,5% p.a.	Sigma Aldrich GmbH, Steinheim, Deutschland
Methanol	≥ 99,9%	Sigma Aldrich GmbH, Steinheim, Deutschland
Methanol, deuteriert	99,95%	Euriso-Top GmbH, Saint-Aubin, Frankreich
<i>n</i> -Hexan	≥ 99,5% p.a.	Carl Roth GmbH + Co. KG, Karlsruhe, Deutschland
Natriumcarbonat	≥ 99	Carl Roth GmbH + Co. KG, Karlsruhe, Deutschland
Natriumhydrogencarbonat	≥ 99	Carl Roth GmbH + Co. KG, Karlsruhe, Deutschland
Wasser, deionisiert	-	Hauseigene Anlage, Medica Pro, Celle, Deutschland

2.1.2. Referenzstandards

Die von Herstellern oder als „Research Chemicals“ kommerziell erworbenen sowie die von anderen Institutionen erhaltenen, als Referenzsubstanzen verwendeten, Standards werden im Anhang in Tabelle 38 aufgeführt.

2.1.3. Verbrauchsmaterialien

Tabelle 2: Verwendete Verbrauchsmaterialien

Material	Hersteller (Standort)
Kinetex [®] 2,6 µm C18 100 Å, LC column 100 x 2,1 mm	Phenomenex Inc., Aschaffenburg, Deutschland
Security Guard [™] ULTRA Cartridge C18 2,1 mm	Phenomenex Inc., Aschaffenburg, Deutschland
Security Guard ULTRA Holder 2,1 mm to 4,6 mm	Phenomenex Inc., Aschaffenburg, Deutschland
Rotilabo [®] Spritzenfilter 0,45 µm	Carl Roth GmbH + Co. KG, Karlsruhe, Deutschland
Injekt [®] Solo Einmalspritzen 5 mL	B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland
HP-5 capillary 30m x 0,25 mm x 0,25 µm	Agilent Technologies GmbH, Waldbronn, Deutschland
Intensity Solo 2 1.8 µm C18, 100 mm x 2,1 mm	Bruker Daltonik GmbH, Bremen, Deutschland
VanGuard [®] BEH C18 1,7 µm	Waters GmbH, Eschborn, Deutschland

2.1.4. Analysensysteme, Software und andere Geräte

Tabelle 3: Verwendete Analysensysteme

Analysensystem	Komponente	Hersteller (Standort)
API 4000 LC-MS/MS	Autosampler	Shimadzu GmbH, Duisburg, Deutschland
	Pumpe A	Shimadzu GmbH, Duisburg, Deutschland
	Pumpe B	Shimadzu GmbH, Duisburg, Deutschland
	Degaser	Shimadzu GmbH, Duisburg, Deutschland
	Säulenofen	Shimadzu GmbH, Duisburg, Deutschland
	Controller	Shimadzu GmbH, Duisburg, Deutschland
	API 4000	AB Sciex GmbH, Darmstadt, Deutschland
	Analyst	AB Sciex GmbH, Darmstadt, Deutschland
QTrap 6500 LC-MS/MS	Autosampler	Dionex Softron GmbH, Germering, Deutschland
	Pumpe	Dionex Softron GmbH, Germering, Deutschland
	Degasser	Dionex Softron GmbH, Germering, Deutschland
	Säulenofen	Dionex Softron GmbH, Germering, Deutschland
	Controller	Dionex Softron GmbH, Germering, Deutschland
	QTrap 6500	AB Sciex GmbH, Darmstadt, Deutschland
	Analyst	AB Sciex GmbH, Darmstadt, Deutschland
	DC-MS-Link	Dionex Softron GmbH, Germering, Deutschland
Impact II™ LC-QToF-MS	Elute LC-System	Bruker Daltonik GmbH, Bremen, Deutschland
	Impact II™ Quadrupol-Flugzeitmassenspektrometer mit Apollo II Ionenquelle (ESI)	Bruker Daltonik GmbH, Bremen, Deutschland
	Hystar™ Software (Version 3.2)	Bruker Daltonik GmbH, Bremen, Deutschland
	DataAnalysis Software (Version 4.2)	Bruker Daltonik GmbH, Bremen, Deutschland
GC-MS	7683 B Series Injector	Agilent Technologies GmbH, Waldbronn, Deutschland
	6890 N NetworkI GC-System	Agilent Technologies GmbH, Waldbronn, Deutschland
	5973 Network MSD	Agilent Technologies GmbH, Waldbronn, Deutschland
	Agilent Chem Station Software (D.03.00.61)	Agilent Technologies GmbH, Waldbronn, Deutschland
LC-DAD	Autosampler	Shimadzu GmbH, Duisburg, Deutschland
	Pumpe A	Shimadzu GmbH, Duisburg, Deutschland
	Pumpe B	Shimadzu GmbH, Duisburg, Deutschland
	Säulenofen	Shimadzu GmbH, Duisburg, Deutschland
	DAD-Detektor	Shimadzu GmbH, Duisburg, Deutschland
	Controller	Shimadzu GmbH, Duisburg, Deutschland
	LabSolutions Software ()	Shimadzu GmbH, Duisburg, Deutschland

Analysen-system	Komponente	Hersteller (Standort)
NMR	AVANCE III HD 500	Bruker Biospin, Rheinstetten, Deutschland
	MNova Software (Version 14.1.)	Mestrelab Research, Santiago de Compostella, Spanien
Flash- chromatographie	515 HPLC Pump	Waters GmbH, Eschborn, Deutschland
	2525 Binary Gradient Pump	Waters GmbH, Eschborn, Deutschland
	2767 Sample Manage	Waters GmbH, Eschborn, Deutschland
	2996 Photo-Diode-Array Detector	Waters GmbH, Eschborn, Deutschland
	ZQ 2000 Quadrupol Mass Detector	Waters GmbH, Eschborn, Deutschland
	MassLynx 4.0	Waters GmbH, Eschborn, Deutschland

Tabelle 4: Sonstige verwendete Geräte

Gerät	Bezeichnung	Hersteller (Standort)
Feinwaage	XS 205	Mettler-Toledo, Gießen, Deutschland
Überkopfschüttler	Reax 2	Heidolph Instruments GmbH & Co. KG, Schwabach, Deutschland
Vortexer	Reax Top	Heidolph Instruments GmbH & Co. KG, Schwabach, Deutschland
Zentrifuge	Heraeus Megafuge 3. OR	Thermo Scientific GmbH, Schwerte, Deutschland
Heizblock	Evaporator	Liebisch, Bielefeld, Deutschland

Tabelle 5: Sonstige verwendete Software

Software	Hersteller (Standort)
GraphPad Prism	GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA
ChemDraw Professional (19.0.0.22)	PerkinElmer, Inc., Waltham, MA, USA
Microsoft Office Excel, Word, Powerpoint	Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA

2.1.5. Reagenzien und Lösungen

2.1.5.1. Reagenzien für den humanen Lebermikrosomen Assay

Tabelle 6: Komponenten für den humanen Lebermikrosomen Assay

Komponente	Konzentration	Hersteller (Standort)
BD Gentest™ Humane Leber Mikrosomen (HLMs), 50 Donor Pool	20 mg/mL in 250 mM Sucrose	BD Biosciences GmbH, Heidelberg, Deutschland
NADPH Regenerating System Solution A	26 mM NADP ⁺ , 66 mM Glucose-6-Phosphat und 66 mM MgCl ₂ in H ₂ O	BD Biosciences GmbH, Heidelberg, Deutschland
NADPH Regenerating System Solution B	40 U/mL Glucose-6-Phosphat Dehydrogenase in 5mM Natriumcitrat	BD Biosciences GmbH, Heidelberg, Deutschland
Superoxidismutase (SOD) aus Rindererythrozyten	≥ 3000 U/mg Protein	BD Biosciences GmbH, Heidelberg, Deutschland
Kaliumphosphat-Puffer pH 7,5	0,5 M	BD Biosciences GmbH, Heidelberg, Deutschland

2.1.5.2. Herstellung von Lösungen

Fließmittel A zur LC-Analytik

Zur Herstellung von einem Liter Fließmittel A wurden 979 mL deionisiertes Wasser mit 10 mL Acetonitril, 10 mL Ammoniumformiat-Lösung (200 mM) und 1 mL Ameisensäure versetzt.

Fließmittel B zur LC-Analytik

Zur Herstellung von einem Liter Fließmittel B wurden 989 mL Acetonitril mit 10 mL Ammoniumformiat-Lösung (200 mM) und 1 mL Ameisensäure versetzt.

Carbonatpuffer (pH 10)

Zur Herstellung von einem Liter Carbonatpuffer (pH 10) wurden 534 mL Natriumcarbonat-Lösung (0,1 mol/L) und 466 mL Natriumhydrogencarbonat-Lösung (0,1 mol/L) gemischt.

Extraktions-Lösung 1

Zur Herstellung von einem Liter „Extraktions-Lösung 1“ wurden 990 mL *n*-Hexan mit 10 mL Ethylacetat (99:1, v/v) gemischt.

Extraktionslösung 2

Zur Herstellung von einem Liter „Extraktions-Lösung 2“ wurden 800 mL *n*-Hexan mit 200 mL Ethylacetat (80:20, v/v) gemischt.

2.1.5.3. Herstellung von Referenzsubstanz-Stammlösungen

Zur Herstellung von Referenzsubstanz-Stammlösungen wurden die in 2.1.2 aufgelisteten Referenzsubstanzen mit Methanol, Ethanol oder Acetonitril auf die Konzentration von 1 mg/mL verdünnt.

2.1.5.4. Herstellung von Referenzsubstanz-Arbeitslösungen

Routineanalytik

Die Referenzsubstanz-Arbeitslösungen, welche während der quantitativen Bestimmung synthetischer Cannabinoide im Blutserum im Rahmen der Routineanalytik genutzt wurden, sind im Anhang in Tabelle 39 aufgeführt. Aus diesen wurden die in Tabelle 7 aufgeführten Lösungen hergestellt, welche sämtliche der in Tabelle 39 gelisteten Substanzen in der in Tabelle 7 angegebenen Konzentration enthielt.

Tabelle 7: Kalibrationslösungen

Arbeitslösung	Konzentration
Kalibrationslösung A	1 µg/mL
Kalibrationslösung B	50 ng/mL
Kalibrationslösung C	5 ng/mL

Stabilitätsuntersuchung

Die Referenzsubstanz-Arbeitslösungen, welche während der qualitativen Stabilitätsuntersuchung genutzt wurden, sind in Tabelle 8 aufgeführt.

Tabelle 8: Referenzsubstanz-Arbeitslösungen zur Verwendung während der qualitativen Stabilitätsstudie

Mix	Substanzen	Endkonzentration im Mix
Stabilitäts-Gemisch 1	AB-CHMICA	100 ng/mL
	AB-FUBICA	100 ng/mL
	AB-PICA	100 ng/mL
	5F-AB-PICA	100 ng/mL
	AMB-CHMINACA	100 ng/mL
	AMB-FUBINACA	100 ng/mL
	AMB-PINACA	100 ng/mL
	5F-AMB-PINACA	100 ng/mL
Stabilitäts-Gemisch 2	AMB-CHMICA	100 ng/mL
	AMB-FUBICA	100 ng/mL
	AMB-PICA	100 ng/mL
	5F-AMB-PICA	100 ng/mL
	AB-CHMINACA	100 ng/mL
	AB-FUBINACA	100 ng/mL
	AB-PINACA	100 ng/mL
	5F-AB-PINACA	100 ng/mL

Mix	Substanzen	Endkonzentration im Mix
Stabilitäts-Gemisch 3	ADB-CHMICA	100 ng/mL
	ADB-FUBICA	100 ng/mL
	ADB-PICA	100 ng/mL
	5F-ADB-PICA	100 ng/mL
	MDMB-CHMINACA	100 ng/mL
	MDMB-FUBINACA	100 ng/mL
	MDMB-PINACA	100 ng/mL
	5F-MDMB-PINACA	100 ng/mL
Stabilitäts-Gemisch 4	MDMB-CHMICA	100 ng/mL
	MDMB-FUBICA	100 ng/mL
	MDMB-PICA	100 ng/mL
	MDMB -PICA	100 ng/mL
	ADB-CHMINACA	100 ng/mL
	ADB-FUBINACA	100 ng/mL
	ADB-PINACA	100 ng/mL
	5F-ADB-PINACA	100 ng/mL

Interner Standard Mix (ISTD-Mix)

Der interne Standard Mix, der sowohl für die Routineanalytik als auch für die Stabilitätsstudie verwendet wurde, ist in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9: Interner Standard Mix

Substanz	Endkonzentration im Mix	Substanz	Endkonzentration im Mix
JWH-007-d9	35 ng/mL	PB-22-d9	25 ng/mL
JWH-015-d7	25ng/mL	RCS-4-d9	50 ng/mL
JWH-018-d9	100 ng/mL	UR-144-d5	10 ng/mL
JWH-073-d9	50 ng/mL	XLR-11-d5	250 ng/mL
JWH-081-d9	100 ng/mL	ADBICA-d9	250 ng/mL
JWH-122-d9	50 ng/mL	AKB48-d9	100 ng/mL
JWH-200-d5	100 ng/mL	AB-PINACA-d9	250 ng/mL
JWH-210-d9	50 ng/mL	AB-FUBINACA-d4	250 ng/mL
JWH-250-d5	25 ng/mL	ADB-PINACA-d9	250 ng/mL
MAM-2201-d5	50 ng/mL		

2.2. Methoden

2.2.1. Produktmonitoring (Testkäufe)

Die Testkäufe des Produktmonitorings wurden im Zeitraum von Februar 2017 bis Dezember 2019 über das Internet durchgeführt. Um eine Betrachtung der Auswirkungen des NpSG auf das Angebot auf dem Onlinemarkt durchführen zu können, wurden die Testkäufe, welche am Institut für Rechtsmedizin Freiburg seit Januar 2015 getätigt wurden, mit in die Auswertung einbezogen. Die Testkäufe seit 2017 erfolgten hauptsächlich im Rahmen der beiden EU-Projekte „Spice Profiling“ und „NPS-PRISON“. Homepages von Internetshops, die Produkte anboten, welche vermutlich SCs enthielten, wurden durch die gängigen Internetsuchmaschinen auffindig gemacht. Internetshops, bei welchen die erste Bestellung getätigt wurde, wurden durch eine Probebestellung mit niedrigem Warenwert auf ihre Lieferzuverlässigkeit geprüft. Bei positiver Probebestellung wurden weitere Produkte des Sortiments erworben. Besonders nach Gesetzesänderungen wurden bei bereits beprobten Shops erneut Testkäufe durchgeführt. Der Großteil der während des Produktmonitorings erworbenen Produkte waren hierbei Räuchermischungen, E-Liquids und „Research Chemicals“.

2.2.1.1. Räuchermischungen

Für die Wirkstoffextraktion erworbener Räuchermischungen wurden 100 mg der Räuchermischung in ein Reagenzglas eingewogen und mit 1 mL Methanol versetzt. Das Gemisch wurde 15 s mit einem Vortexer vermischt und anschließend 5 min bei 4000 rpm zentrifugiert. 10 µL des Überstand wurden in ein GC-Glasvial überführt und bei 40°C unter Stickstoffstrom bis zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde in 1 mL wasserfreiem Ethylacetat rekonstituiert. Die Probe wurde anschließend mittels GC-EI-MS (2.2.2.1) qualitativ analysiert.

2.2.1.2. E-Liquids

Für die Wirkstoffextraktion erworbener E-Liquids wurde 1 mL des E-Liquids in ein Reagenzglas pipettiert und mit 1 mL Methanol und 1 mL *n*-Hexane versetzt. Das Gemisch wurde 5 min mit einem Überkopfschüttler vermischt und anschließend 5 min bei 4000 rpm zentrifugiert. 10 µL des Überstand wurden in ein GC-Glasvial überführt und bei 40°C unter Stickstoffstrom bis zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde in 100 µL wasserfreiem Ethylacetat rekonstituiert. Die Probe wurde anschließend mittels GC-EI-MS (2.2.2.1) qualitativ analysiert.

2.2.1.3. Research Chemicals

Für die Probenvorbereitung erworbener Research Chemicals wurde 1 mg des Research Chemicals in ein Vial eingewogen, mit 1 mL Methanol versetzt, mit einem Vortexer gemischt und im Fall unzureichender Lösung des Pulvers in ein Ultraschallbad gestellt. 10 µL der Lösung wurden in ein GC-Glasvial überführt und bei 40°C unter Stickstoffstrom bis zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde in 100 µL wasserfreiem Etylacetat rekonstituiert. Die Probe wurde anschließend mittels GC-EI-MS (2.2.2.1) qualitativ analysiert.

2.2.2. Strukturaufklärung

2.2.2.1. GC-EI-MS-Analytik

Die GC-EI-MS Analytik erfolgte mittels des in Tabelle 3 genannten Analysensystems:

Tabelle 10: GC-Parameter der GC-EI-MS Analytik

GC-Parameter	
Injektionsmodus:	Splitless-Injektion
Injektionsporttemperatur:	270 °C
Flussrate:	1 mL/min
GC-Säule:	HP-5 capillary 30m x 0,25 mm x 0,25 µm
Injektionsvolumen:	1 µL
Temperaturgradient:	0,0 – 3,0 min: 100 °C 3,0 – 10,0 min: Anstieg um 30°C/min bis 310°C 10,0 – 20,0 min: 310 °C

Tabelle 11: MS-Parameter der GC-EI-MS Analytik

MS-Parameter	
Quellentemperatur:	270 °C
Quadrupoltemperatur:	230 °C
Ionisationsmodus:	Elektronenstoßionisation (EI)
Ionisationsenergie:	70 eV
Messmodus:	Full Scan
Massenbereich:	50 – 500 u
Scanrate:	1,5 Scans/s

Die erhaltenen Massenspektren wurden sowohl mit kommerziell erwerblichen Massenspektrenbibliotheken (Cayman Spectral Library, SWGDRUG, Wiley, Maurer-Pfleger-Weber (MPW)) als auch mit einer hauseigenen Spektrenbibliothek, abgeglichen.

2.2.2.2. LC-QToF-MS

Die LC-QToF-MS Analytik erfolgte mittels des in Tabelle 3 genannten Analysensystems:

Tabelle 12: LC-Parameter der LC-QToF-MS Analytik

LC-Parameter	
Säule:	Intensity Solo 2 1.8 µm C18, 100 mm x 2,1 mm
Vorsäule:	VanGuard® BEH C18 1,7 µm
Säulenofentemperatur:	40 °C
Injektionsvolumen:	10 µL
Flussrate:	0,200 – 0,480 mL/min
Fließmittel A:	H ₂ O, 1% ACN, 2 mM Ammoniumformiat, 0,1% Ameisensäure
Fließmittel B:	ACN, 2 mM Ammoniumformiat, 0,1 % Ameisensäure
Gradient:	0,0 – 0,1 min: 4% B, Flussrate 0,200 mL/min 0,1 – 1,0 min: linear von 4% B auf 18% B, Flussrate 0,200 mL/min 1,0 – 2,5 min: linear von 18% B auf 50% B, Flussrate erhöht auf 0,223 mL/min 2,5 – 14 min: linear von 50% B auf 99% B, Flussrate erhöht auf 0,400 mL/min 14 – 16 min: 99% B, Flussrate erhöht auf 0,480 mL/min 16 – 16,1 min: linear von 99% B auf 4% B, Flussrate 0,480 mL/min 16,1 – 19 min: 4% B, Flussrate 0,480 mL/min 19 – 19,1 min: 4%B, Flussrate gesenkt auf aus 0,200 mL/min 19,1- 20 min: 4% B, Flussrate 0,200 mL/min

Tabelle 13: QToF-Parameter der LC-QToF-Analytik

QToF-MS Parameter		
ESI-Quelle Parameter	Ion Polarity	Positiv
	Capillary Voltage	2500 V
	End Plate Offset	500 V
	Nebulizer Gas	2,0 bar
	Dry Gas	N ₂
	Dry Gas flow	8,0 L/min
	Dry Temperature	200 °C
Full Scan	Collision Energy	6 eV
	Mass Range	50 – 500 <i>m/z</i>
	Spectra Rate	4 Hz (Auto-MS/MS) 2 Hz (bbCID)

QToF-MS Parameter		
Auto-MS/MS Scan	Collision Energy: 80-120 % of	18 eV (Base Mass 100,0000 m/z) 27 eV (Base Mass 300,0000 m/z) 32 eV (Base Mass 500,0000 m/z)
	Exclude Precursor Ions	20-200 m/z
	No. Of Precursor Ions	3
	Cycle Time	3,0 sec
	Absolute Threshold	100 cts.
	Active Exclusion after	3 spectra
	Release after	1,00 min
	Reconsider Precursor if Current Intens./Previous Intens.	5,0
bbCID Scan	Collision Energy	30 eV

2.2.2.3. Flash-Chromatographie

Die in dieser Arbeit beschriebene Isolierung einer Substanz aus einer Räuchermischung mittels Flash-Chromatographie wurde im Rahmen des EU-Projekts „ADEBAR plus“ im Bundeskriminalamt in Wiesbaden durchgeführt.

Tabelle 14: Flash-Chromatographie-Parameter

LC-Parameter	
Säule:	XBridge C18, 5,0 μm , 4,6 mm x 150 mm
Vorsäule:	XBridge C18, 5,0 μm , 4,6 mm x 19 mm
Flussrate:	22 mL/min
Fließmittel A:	H ₂ O, 0,5 % HCOOH
Fließmittel B:	ACN
Gradient:	55 % B isokratisch für 13 min

2.2.2.4. NMR-Analytik

Die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten NMR-Analysen wurden am Institut für Pharmazeutische Wissenschaften der Universität Freiburg im Arbeitskreis von Herrn Prof. Dr. Müller durchgeführt. Die Spektren wurden bei Raumtemperatur in CDCl₃ oder CD₃OD aufgenommen. Neben den eindimensionalen ¹H- bzw. ¹³C-NMR Spektren wurden folgende zweidimensionale Spektren aufgenommen: ¹H/¹H-COSY (Correlated Spectroscopy), ¹H/¹³C-HSQC (heteronuclear single quantum coherence) und ¹H/¹³C-HMBC (heteronuclear multiple-bond spectroscopy) aufgenommen. Die Datenauswertung erfolgte mittels der Software TopSpin.

2.2.3. Wirkstoffquantifizierung von Räuchermischungen

Die in dieser Arbeit durchgeführten Quantifizierungen der in ausgewählten erworbenen Räuchermischungen enthaltenen Wirkstoffe wurden je nach Zielsetzung mittels unterschiedlicher Methoden durchgeführt. Es wurde zwischen einer Durchschnittsgehaltsbestimmung der Wirkstoffe und einer Verteilungsbestimmung der Wirkstoffe unterschieden. Bei der Verteilungsbestimmung wurde durch das vollständige Aliquotieren der Räuchermischungen versucht, das Verhalten der Konsumenten nachzuahmen, um eine eventuelle Gesundheitsgefährdung durch Inhomogenität hinsichtlich der Verteilung der Wirkstoffe auf dem Pflanzenmaterial zu untersuchen. Die Auswahl der quantifizierten Räuchermischungen basierte auf den zuvor nachgewiesenen Wirkstoffen. Es wurden ausschließlich Räuchermischungen gewählt, deren Wirkstoffe während des Produktmonitorings durch eine erhöhte Prävalenz aufgefallen waren.

2.2.3.1. Quantifizierung (Homogenitätsuntersuchung)

Bei der Verteilungsbestimmung wurde der gesamte Inhalt der Räuchermischung systematisch von oben nach unten, schichtweise in 200 mg Aliquote, auf eine Nachkommastelle genau, eingewogen. Das letzte Aliquot am Boden der Tüte wurde ebenfalls auf eine Nachkommastelle genau eingewogen. Die Aliquote wurden jeweils mit 5 mL Methanol versetzt, mit Hilfe eines Vortexers vermischt und 30 min im Ultraschallbad behandelt. Die Extrakte wurden mittels Spritzen durch Spritzenfilter mit der Porengröße 0,45 µm filtriert. Jeweils 20 µL der Filtrate wurden mit jeweils 1 mL ACN mit einer Konzentration von 25 µg/mL 5F-AKB48, welches als ISTD dient, verdünnt. Diese Lösungen dienten als Messlösungen und wurden mittels LC-DAD analysiert. Aus der Gesamtheit der Aliquote einer Räuchermischung konnte zusätzlich der Durchschnittsgehalt ermittelt werden.

2.2.3.2. LC-DAD

Die LC-DAD Analytik erfolgte mittels des in Tabelle 3 aufgeführten Analysensystems.

Tabelle 15: LC-Parameter der LC-DAD-Analytik

LC-Parameter	
Säule:	Kinetex [®] 2,6 µm C18 100 Å, LC column 100 x 2,1 mm
Vorsäule:	Security Guard [™] ULTRA Cartridge C18 2,1 mm
Säulenofentemperatur:	40°C
Injektionsvolumen:	10 µL
Flussrate:	0,500 mL/min
Fließmittel A:	H ₂ O, 1% ACN, 2 mM Ammoniumformiat, 0,1% Ameisensäure
Fließmittel B:	ACN, 2 mM Ammoniumformiat, 0,1 % Ameisensäure

LC-Parameter

Gradient:	0,0 – 1,0 min: 20% B
	1,0 – 2,5 min: linear von 20% B auf 60% B
	2,5 – 4,0 min: linear von 60% B auf 65% B
	4,0 – 5,5 min: 65% B
	5,5 – 8,0 min: linear von 65% B auf 90% B
	8,0 – 10,0 min: 90% B
	10,0 – 10,1 min: linear von 90% B auf 20% B
	10,1 – 12,0 min: 20% B

Tabelle 16: DAD-Parameter der LC-DAD-Analytik**DAD-Parameter**

Lampen:	Deuterium (D2) und Wolfram (W)
Wellenlängenbereich:	190 nm – 800 nm
Messzellentemperatur:	40 °C
Spaltbreite:	1,2 nm
Sampling:	1,5625 Hz
Time Constant:	0,640 sec

2.2.4. Stabilität synthetischer Cannabinoide in forensisch relevanten Matrices

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit bestand in der Untersuchung der Stabilität ausgewählter synthetischer Cannabinoide gegenüber hydrolytischer Spaltung während unterschiedlicher Lagerungsbedingungen und Lagerungsdauer. Die hierbei untersuchten Matrices waren natives Vollblut (VB), Blutserum (Serum), Femoralvenenblut (FVB) und Herzblut (Hz). Diese Matrices wurden ausgewählt, da sie die in der Routineanalytik am häufigsten vorkommen. Es wurde eine qualitative Betrachtung der Stabilität gegenüber hydrolytischer Spaltung durchgeführt.

2.2.4.1. Identifizierung der Hydrolyseprodukte mittels humaner Lebermikrosomen

Da nicht für alle Hydrolyseprodukte der in Tabelle 8 gelisteten synthetischen Cannabinoide kommerzielle Referenzstandards erhältlich waren, wurden zunächst von den in Tabelle 8 genannten Substanzen Assays mittels humanen Lebermikrosomen (HLM) durchgeführt. Durch diese Assays konnten die zu untersuchenden und anhand der Molekülstruktur zu erwartenden Hydrolyseprodukte generiert werden. Die Durchführung der Assays wurde nach einer im Institut für Rechtsmedizin Freiburg etablierten Vorgehensweise durchgeführt:

1 µL einer 1mg/mL Lösung eines synthetischen Cannabinoids wurde zu 5 µL des HLM-Pools zugegeben. Weiterhin wurden 48 µL deionisiertes H₂O, 20 µL Phosphatpuffer (pH 7,5), 10

μL Superoxidismutase, 5 μL NADPH Regenerating System Solution A und 1 μL NADPH Regenerating System Solution B zugegeben. Das Gemisch wurde 30 min bei 37,5°C inkubiert. Anschließend wurden zur Beendigung der Reaktion 100 μL kaltes ACN zugegeben. Der Ansatz wurde 10 min bei 16110 x g zentrifugiert. Anschließend wurden 10 μL des Überstands in ein HPLC-Vial überführt und mit 90 μL des Fließmittelgemisches (A/B, 80/20, v/v) verdünnt und mittels LC-QTrap-MS vermessen. Es wurden EPI-Scans der Hydrolyseprodukte, wie in 2.2.4.3 beschrieben, aufgenommen und anhand dieser Scans geeignete MRM-Methoden zur Detektion der Hydrolyseprodukte erstellt (Anhang Tabelle 48).

2.2.4.2. Qualitative Betrachtung der Stabilität synthetischer Cannabinoide

Im Rahmen der qualitativen Betrachtung der Stabilität synthetischer Cannabinoide gegenüber hydrolytischer Spaltung wurden die 32 synthetischen Cannabinoide, welche in Tabelle 8 aufgeführt sind, untersucht. Mit diesen 32 Substanzen wurden die gängigen Kombinationen synthetischer Cannabinoide mit Indol- und Indazolkernstruktur und Valin- oder *tert*-Leucinmethylestern bzw. – amiden als Brückenrest abgedeckt. (s. Tabelle 17).

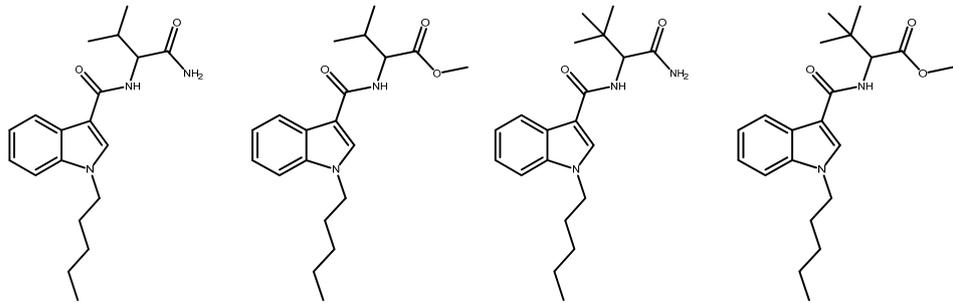
Tabelle 17: Strukturformeln der in der qualitativen Stabilitätsstudie untersuchten synthetischen Cannabinoide

Indole

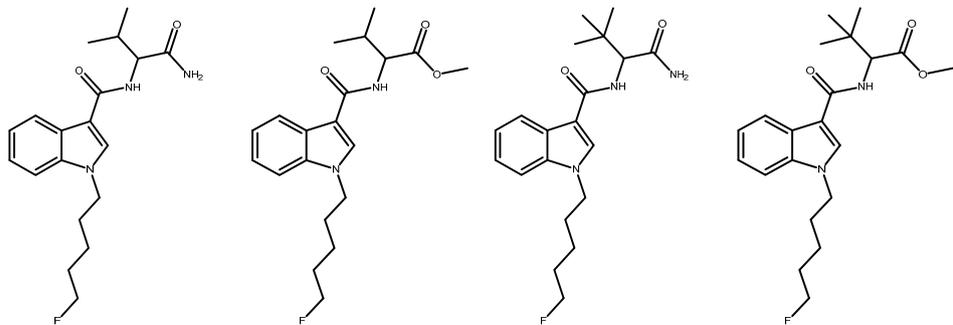
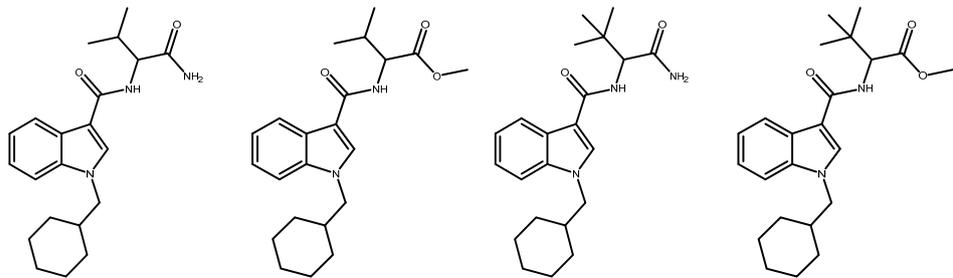
Brückenrest	Valin- amide	Valin- methylester	<i>tert</i> -Leucin- amide	<i>tert</i> -Leucin- methylester
-------------	-----------------	-----------------------	-------------------------------	-------------------------------------

Seitenkette				
-------------	--	--	--	--

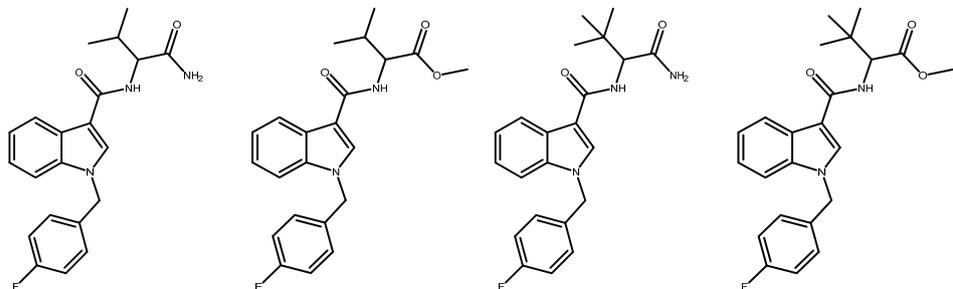
Pentyl



5-Fluorpentyl

Cyclohexyl-
methyl

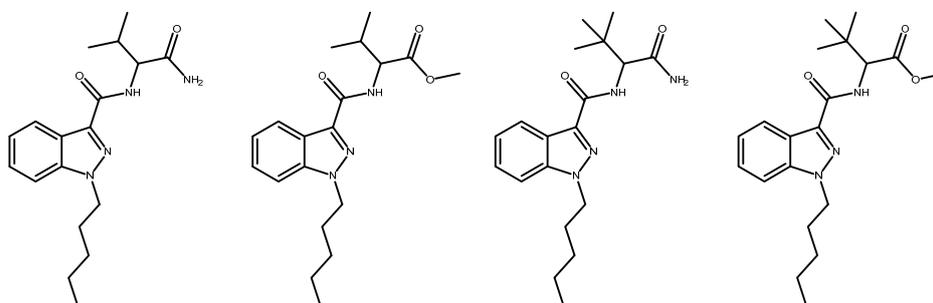
Fluorbenzyl



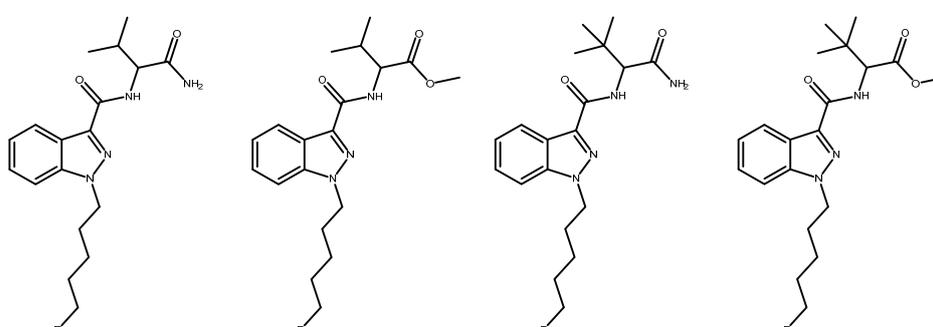
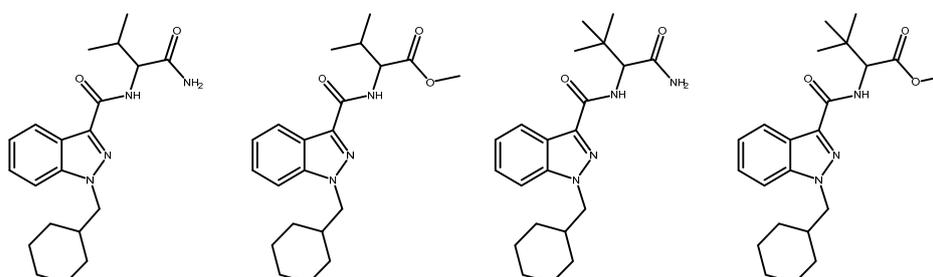
Indazole

Brückenrest	Valin- amide	Valin- methylester	<i>tert</i> -Leucin- amide	<i>tert</i> -Leucin- methylester
-------------	-----------------	-----------------------	-------------------------------	-------------------------------------

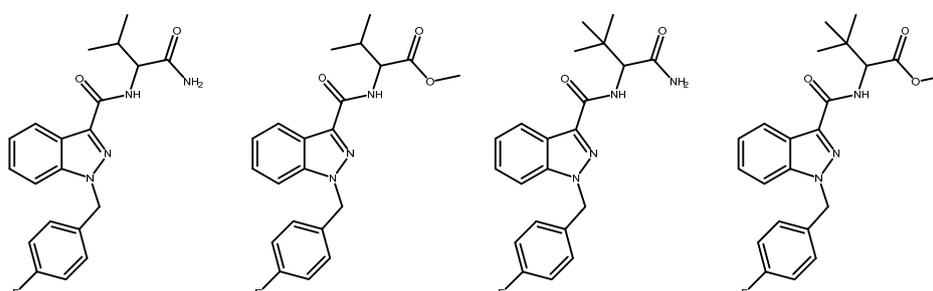
Pentyl



5-Fluorpentyl

Cyclohexyl-
methyl

Fluorbenzyl



Aufgrund der möglichen Bildung identischer Hydrolyseprodukte einiger Muttersubstanzen wurden die 32 in der Studie implementierten Substanzen in insgesamt vier Gemische (Tabelle 8) aufgeteilt, um eine eindeutige Zuordnung treffen zu können, welche Substanz hydrolysiert wurde.

Die Vorgehensweise zur qualitativen Überprüfung der Stabilität wird exemplarisch für ein Gemisch erläutert und wurde für jedes der Gemische analog durchgeführt:

Zur Herstellung der Stabilitätsproben mit der Konzentration 10 ng/mL wurden jeweils 1800 µL Matrix (Blutserum mit Fluoridzusatz, Vollblut mit EDTA-Zusatz, Vollblut mit EDTA- und Fluoridzusatz, Femoralvenenblut, Herzblut) mit 200 µL des Stabilitäts-Gemisches (Tabelle 8) versetzt. Der hergestellte Pool wurde auf 13 Aliquote á 100 µL aufgeteilt. Ein Aliquot diente der unmittelbaren Analyse, nachdem die Matrix mit dem Gemisch dotiert wurde. Jeweils 4 Aliquote wurden bei unterschiedlichen Lagerungstemperaturen (Raumtemperatur (22 °C), Kühlschrank (8°C), Tiefkühler (-20°C)) und Lagerungsdauern (1, 5, 15, 30 Tage) aufbewahrt und nach entsprechender Lagerung analysiert. Für jede Lagerungstemperatur und jede -dauer wurde zusätzlich ein Aliquot der Leermatrix, als 0-Kontrolle, aufbewahrt. Die Aliquots wurde am Tag der Analyse jeweils zunächst mit 10 µL ISTD-Gemischs (Tabelle 9) versetzt. Anschließend wurden 100 µL Ammoniumformiat-Lösung (10 M) und 1 mL ACN zugegeben. Die Aliquots wurden zunächst kurz mittels Vortexer und anschließend für 5 min im Überkopfschüttler durchmischt. Nach Zentrifugation bei 4000 rpm für 15 min wurden 800 µL des Überstands in ein HPLC-Vial überführt und bis zur Trockne unter Stickstoffstrom abgedampft. Zuletzt wurden die Aliquots in jeweils 100 µL Fließmittel A/B (80/20 v/v) rekonstituiert.

2.2.4.3. LC-QTrap-MS

Die LC-QTrap-MS Analytik erfolgte mittels des in Tabelle 3 aufgeführten QTrap-6500-LC-MS/MS Analysensystems.

Tabelle 18: LC-Parameter der LC-QTrap-MS Analytik

LC-Parameter	
Säule:	Kinetex [®] 2,6 µm C18 100 Å, LC column 100 x 2,1 mm
Vorsäule:	Security Guard [™] ULTRA Cartridge C18 2,1 mm
Säulenofentemperatur:	40°C
Injektionsvolumen:	10 µL
Flussrate:	0,500 mL/min
Fließmittel A:	H ₂ O, 1% ACN, 2 mM Ammoniumformiat, 0,1% Ameisensäure
Fließmittel B:	ACN, 2 mM Ammoniumformiat, 0,1 % Ameisensäure

LC-Parameter

Gradient:	0,0 – 1,0 min: 20% B
	1,0 – 2,5 min: linear von 20% B auf 60% B
	2,5 – 4,0 min: linear von 60% B auf 65% B
	4,0 – 5,5 min: 65% B
	5,5 – 8,0 min: linear von 65% B auf 90% B
	8,0 – 10,0 min: 90% B
	10,0 – 10,1 min: linear von 90% B auf 20% B
	10,1 – 12,0 min: 20% B

Tabelle 19: MS-Parameter der LC-QTrap-MS Analytik**ESI-Parameter**

Polarity	Positiv
Curtain Gas (CUR)	20
Collision Gas (CAD)	Medium
IonSpray Voltage (IS)	5500
Temperature (TEM)	600
Ion Source Gas 1 (GS1)	20
Ion Source Gas 2 (GS 2)	40

MRM-Parameter

Scheduled MRM	Enabled
MRM detection Window	45 sec
Target Scan Time	1 sec
Resolution Q1	Unit
Resolution Q2	Unit
Pause between Mass Ranges	5,00 ms

2.2.5. Nachweis synthetischer Cannabinoide im Blutserum**2.2.5.1. Nachweis synthetischer Cannabinoide in der Routineanalytik**

Zum Nachweis von synthetischen Cannabinoiden in der Routineanalytik wurden während des Zeitraums dieser Arbeit zwei verschiedene Extraktionsmethoden genutzt. Von Februar 2017 bis Dezember 2019 wurde die in der Forensischen Toxikologie Freiburg bereits etablierte Methode zur Quantifizierung von synthetischen Cannabinoiden in Serumproben und Blutproben genutzt.⁶⁰ Ab Januar 2020 wurde die Quantifizierung dieser Proben mittels der in Kapitel 2.2.4.2 angewandten Methode durchgeführt. Eine retrospektive Betrachtung von Routineproben des Zeitraums Februar 2017 bis Dezember 2019 mit der neu entwickelten Methode konnte aufgrund fehlenden Probenmaterials nicht durchgeführt

werden. Eine Aussage über eventuell falsch negative Analyseergebnisse in diesem Zeitraum konnte somit nicht getroffen werden.

3. Ergebnisse & Diskussion

3.1. Anpassung des Legal High Onlinemarktes an Gesetzesänderungen am Beispiel der synthetischen Cannabinoide 5F-Cumyl-PEGACLONE, 5F-MDMB-P7AICA und Cumyl-CBMICA

Im Zeitraum von Februar 2017 bis Dezember 2019 wurden insgesamt 746 Produkte (hauptsächlich Räuchermischungen, Research Chemicals und e-Liquids) qualitativ auf synthetische Cannabinoide untersucht. Eine detaillierte Auswertung dieser Produkte ist in 3.2 zu finden. Die Identifizierung der in den Produkten enthaltenen synthetischen Cannabinoiden konnte im Regelfall über eine GC-MS-Analyse und einen sich anschließenden Abgleich mit EI-MS-Spektrendatenbanken erfolgen. Im Fall erworbener Research Chemicals, die bis zur Möglichkeit des kommerziellen Erwerbs eines Referenzstandards im Rahmen der Routineanalytik eingesetzt wurden, wurde eine vollständige Strukturaufklärung mittels GC-MS, LC-QToF-MS und NMR durchgeführt. War ein Spektrenabgleich eines Wirkstoffs einer Räuchermischung mit den vorliegenden Datenbanken nicht erfolgreich, wurde diese Substanz zunächst mittels Flash-Chromatographie isoliert und anschließend mit Hilfe der oben genannten analytischen Verfahren strukturell aufgeklärt. Anhand von drei Beispielen (2 Research Chemicals, 1 Räuchermischung) wird die Notwendigkeit einer eventuellen Isolierung des Wirkstoffs sowie der vollständigen Strukturaufklärung beschrieben.

3.1.1. 5F-Cumyl-PEGACLONE

Mit dem ersten Auftreten im Dezember 2016 und der anschließenden strukturellen Aufklärung des synthetischen Cannabinoids Cumyl-PEGACLONE (SGT-151) war eine Modifikation am endständigen Kohlenstoffatom der Pentylkette durch eine Substitution eines Wasserstoffatoms durch ein Fluoratom als Nachfolger zu erwarten, da dies bereits bei vorherigen Wirkstoffen beobachtet wurde.^{24,34,42} Die Bezeichnung SGT-151 bezieht sich auf die Namensgebung, die im Patent von Bowden und Williamson für Cannabimimetika mit einem Cumyl-Rest angeführt ist. Eine Substanz mit der Bezeichnung SGT-151 ist in dem Patent allerdings nicht aufgeführt, weshalb diese „Lücke“ genutzt wurde, um hinsichtlich der Namensgebung Cumyl-PEGACLONE in die Reihe der synthetischen Cannabinoide mit Cumyl-Rest aufzunehmen.

3.1.1.1. GC-EI-MS Analytik der Substanz

Nachdem auf der Seite eines bekannten Research Chemical Anbieters am 06.12.2017 eine Substanz unter der Bezeichnung 5F-SGT-151 bestellt wurde, wurde diese am 03.04.2018 erhalten und zunächst mittels GC-MS analysiert. Das erhaltene Massenspektrum ist in Abbildung 19 (oben) dargestellt.

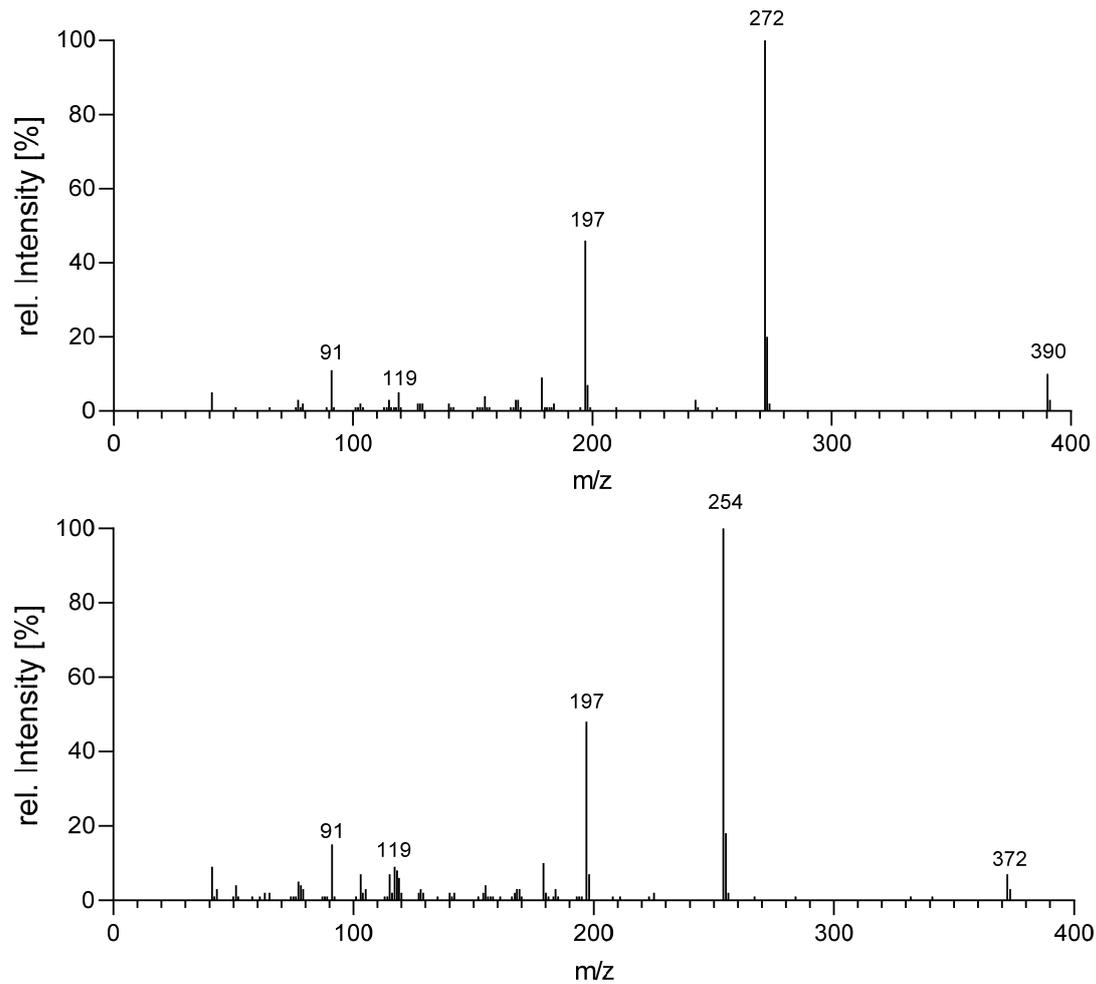


Abbildung 19: EI-Massenspektren nach GC-MS Analyse der Substanzen 5F-SGT-151 (oben) und Cumyl-PEGACLONE (unten)

Das Massenspektrum der Substanz wies folgende charakteristische, detektierte Ionen auf (m/z (relative Intensität in %)): 390 (10), 272 (100), 197 (46), 119 (5), 91 (11). Beim Vergleich mit dem Massenspektrum von Cumyl-PEGACLONE (Abbildung 19) fiel auf, dass die Fragmente mit vorhandener Pentylkette eine Massendifferenz von 18 m/z aufwiesen, während die Fragmentionen m/z 91 (Tropyliumion) und m/z 119 (Dimethylbenzylion) auf eine nicht substituierte Cumyl-Gruppe schließen ließen. Auch das Fragment m/z 197 stimmte mit dem Massenspektrum von Cumyl-PEGACLONE überein. Die genannte Differenz wurde als erstes Indiz angesehen, dass es sich bei der erworbenen Substanz um das am endständigen Kohlenstoff der Pentylkette fluoridierte Derivat von Cumyl-PEGACLONE handelte. Abbildung 20 zeigt das postulierte Fragmentierungsschema der Substanz 5F-SGT-151.

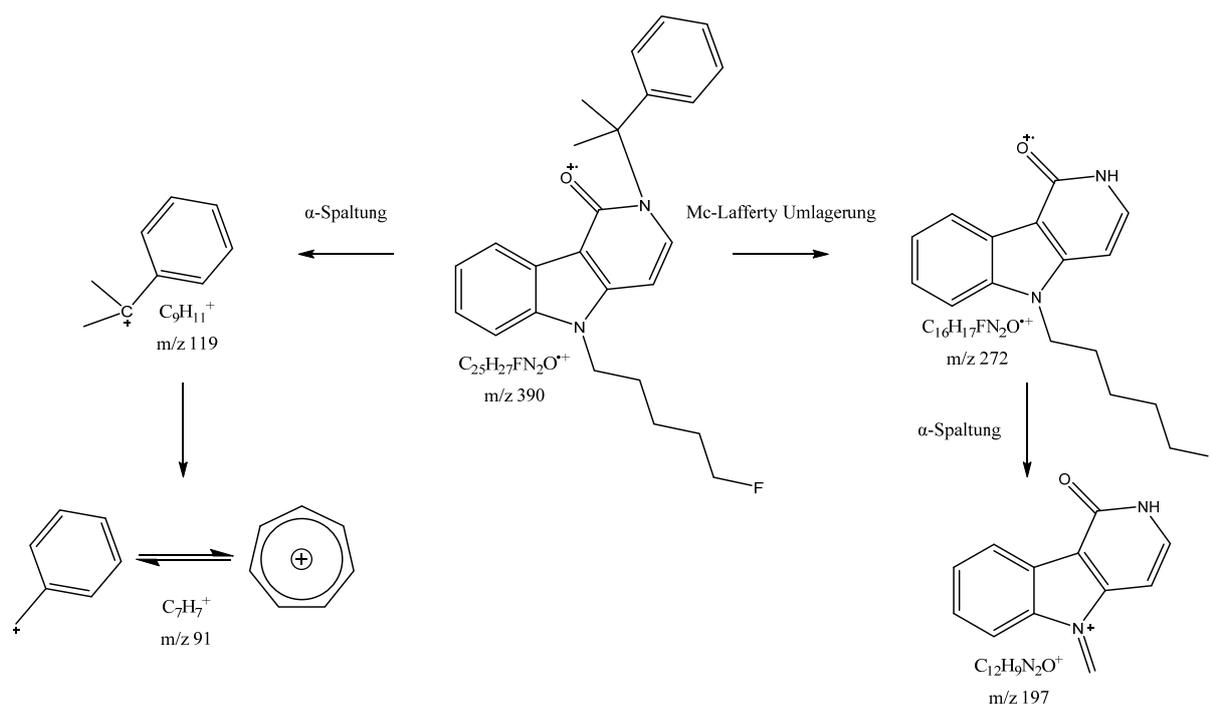


Abbildung 20: Postuliertes Fragmentierungsschema der Substanz 5F-SGT-151 anhand des GC-EI-Massenspektrums

Da durch den Spektrenabgleich mit der hausinternen Datenbank sowie den kommerziell erwerblichen Datenbanken keine eindeutige Zuordnung möglich war, wurde zur Bestätigung der Summenformeln der Substanz sowie der Fragmentionen eine LC-QToF-MS Analyse durchgeführt.

3.1.1.2. Bestätigung von Summenformel und Fragmenten mittels LC-QToF-MS

Zur Bestätigung der Summenformeln der erworbenen Substanz 5F-SGT-151 sowie dessen Fragmentionen wurde eine LC-QToF-MS-Analyse des Research Chemicals durchgeführt. Im Full Scan Modus konnte ein Signal im Chromatogramm detektiert werden. Dem Signal konnte die $[M+H]^+$ -Masse von m/z 391,2181 mit einer Massengenauigkeit von $-0,3$ ppm und somit die Summenformel $C_{25}H_{28}FN_2O$ mit 13 relativen Doppelbindungsäquivalenten zugeordnet werden. Die Summenformel stimmte, mit der mittels EI-Massenspektrum postulierten überein. Anschließend wurde die Substanz unter Verwendung des bbCID-Scan Modus gemessen, um zusätzliche Informationen über die entstehenden Fragmente und deren Summenformeln zu erhalten. Abbildung 21 zeigt das bbCID Spektrum der Substanz. Die Ionen mit m/z 413,2001 und m/z 429,1740 lassen sich durch das $[M+Na]^+$ -Addukt sowie das $[M+K]^+$ -Addukt erklären.

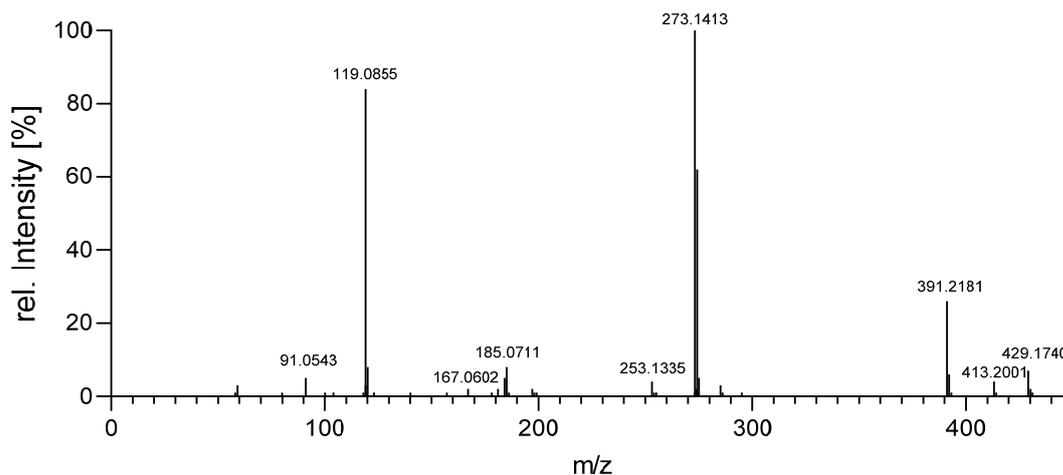


Abbildung 21: Spektrum des im bbCID-Scan Modus aufgenommenen Research Chemicals 5F-SGT-151

In Abbildung 22 ist das anhand des bbCID-Spektrums postulierte Fragmentierungsschema der Substanz gezeigt. Die Detektion des Dimethylbenzylions (m/z 119,0855) entsteht durch die Abspaltung des Hauptfragments als Neutralteilchen. Aus dem Dimethylbenzylion entsteht weiterhin das Tropyliumion (m/z 91,0543). Das Hauptfragment (m/z 273,1413) entsteht durch Abspaltung des Cumyl-Rests und der Anlagerung eines Wasserstoffions. Durch die Abspaltung von HF entsteht das Fragment (m/z 253,1335), welches eine endständige Doppelbindung an der Pentylkette trägt. Aus beiden zuletzt genannten Fragmenten kann durch Abspaltung der Pentylkette das Hauptfragment des γ -Carbolinokerns (m/z 185,0711) gebildet werden. Weiterhin entsteht durch H_2O -Abspaltung das korrespondierende γ -Carbolin (m/z 167,0602). Da anhand der monoisotopischen Massendifferenz die Abspaltung von HF und somit die Substitution der Pentylkette durch ein Fluoratom nachgewiesen werden konnte, wurde abschließend noch eine NMR-Analyse durchgeführt, um die vermutete Position der Substitution am endständigen Kohlenstoffatom der Seitenkette zu bestätigen.

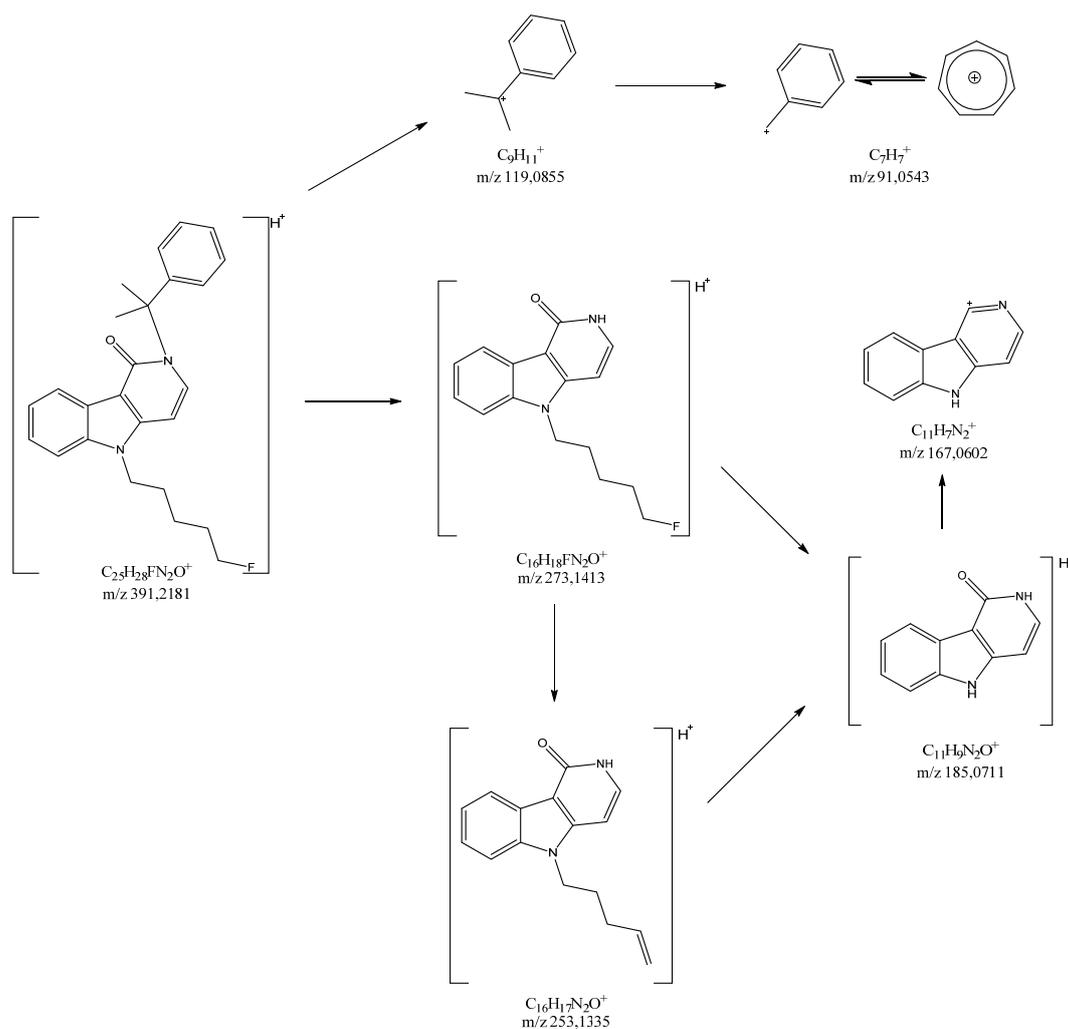


Abbildung 22: Postuliertes Fragmentierungsschema der Substanz 5F-SGT-151 anhand des bcCID-Massenspektrums

3.1.1.3. Bestätigung der Struktur sowie der Substitution der Seitenkette mittels NMR

Zur strukturellen Charakterisierung der Substanz 5F-SGT-151 wurden die folgenden NMR-Experimente durchgeführt: 1H -NMR (Abbildung 24), ^{13}C -NMR (Abbildung 25), $^1H/^{13}C$ -COSY (Anhang Abbildung 86), HSQC (Anhang Abbildung 87) und HMBC (Anhang Abbildung 88). Anhand der Auswertung dieser ein- und zweidimensionalen Experimente konnte die Struktur als 5-(5-fluoropentyl)-2-(2-phenylpropan-2-yl)-2,5-dihydro-1H-pyrido[4,3-b]indol-1-on bestätigt werden (Abbildung 23). Die Zuordnung der zugehörigen chemischen Verschiebungen, welche anhand der 1H - und ^{13}C -NMR Experimenten ermittelt wurden, sind in Tabelle 20 aufgeführt.

Analog zu Cumyl-PEGACLONE⁴² wurden auch die Protonen der Pentylkette durch die Abschirmung ihrer Kerne hauptsächlich im Hochfeld lokalisiert. (1,45–1,98 ppm). Durch die auf dem benachbarten Stickstoff (7) basierende Entschirmung, sind die Protonen an Position 17 leicht ins Tieffeld verschoben (4,21–4,31 ppm). Die Verschiebung ins Tieffeld sowie die Detektion zweier Signale für Protonen (4,33-4,42 ppm, 4,46-4,53 ppm), welche am selben

Kohlenstoffatom (21) lokalisiert sind, lässt sich durch die Anwesenheit eines Fluoratoms und dessen hohe Elektronegativität erklären. Die Kohlenstoffatome 19, 20 und 21 weisen bei genauerer Betrachtung im ^{13}C -NMR Spektrum jeweils ein Duplett auf (in Abbildung 25 nur für Kohlenstoffatom 21 erkennbar). Diese Aufspaltung resultierte aus der Anwesenheit des Fluoratoms der Pentylkette, da das vorliegende ^{13}C -NMR Spektrum lediglich einer ^1H -Breitband-Entkoppelung unterliegt. Die Kopplungskonstanten betragen $^1J=165\text{ Hz}$, $^2J=19,7\text{ Hz}$ und $^3J=5,3\text{ Hz}$. Da durch das $^1\text{H}/^1\text{H}$ -COSY ein zusammenhängendes Spinsystem erkennbar war, konnte die Anwesenheit des Fluoratoms am endständigen Kohlenstoff der Pentylkette nachgewiesen werden. Die Cumyl-Gruppe als Brückenrest sowie die γ -Carbolinon-Kernstruktur konnten analog zu bereits in der Literatur beschriebenen Signalen aufgeklärt werden.^{42,61}

Tabelle 20: Chemische Verschiebungen der ^1H und ^{13}C -NMR Experimente

Position	$\delta^{13}\text{C-NMR}(\text{ppm})$	$\delta^1\text{H-NMR}(\text{ppm})$
1	121,1	7,22
2	123,9	7,34
3	108,6	7,34
4	138,2	-
5	124,7	-
6	122,2	8,35
7	-	-
8	144,0	-
9	108,9	-
10	159,8	-
11	-	-
12	64,2	-
13	147,5	-
14	29,9	2,05
15	29,9	2,05
16	-	-
17	43,3	4,21-4,31
18	29,2	1,85-1,98
19	23,0	1,45-1,57
20	30,1	1,65-1,81
21	83,7	4,33-4,42 4,46-4,53
22	-	-
23	131,8	6,32
24	91,9	7,73
25, 29	124,0	7,25
26, 28	128,4	7,29
27	126,2	7,23

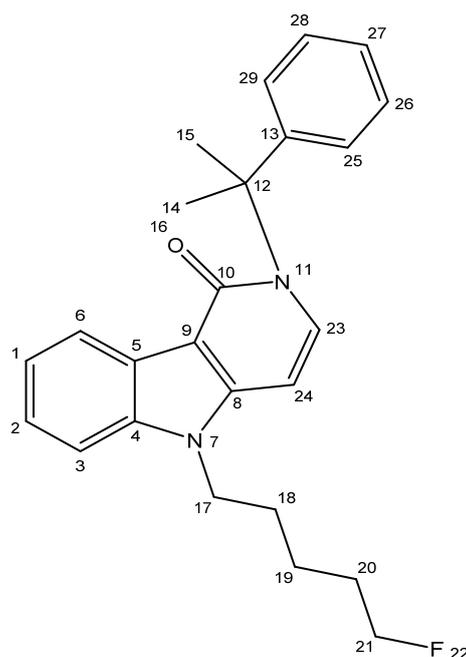


Abbildung 23: Struktur 5F-Cumyl-PEGACLONE mit Nummerierung

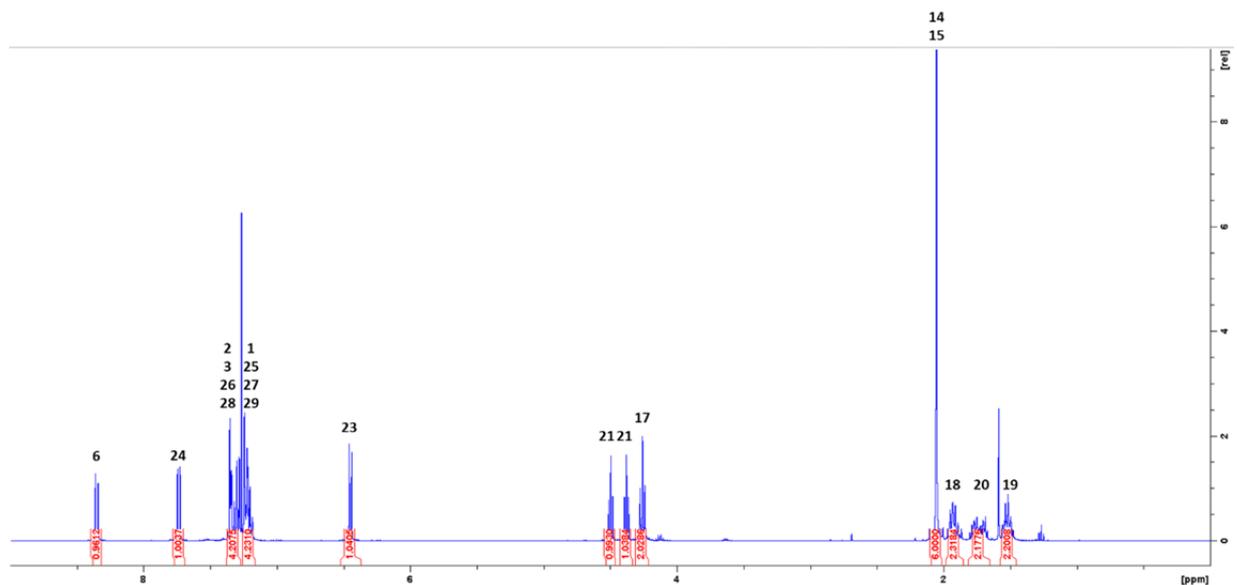


Abbildung 24: $^1\text{H-NMR}$ Spektrum der Substanz 5F-Cumyl-PEGACLONE mit Zuordnung der Signale aus Tabelle 20

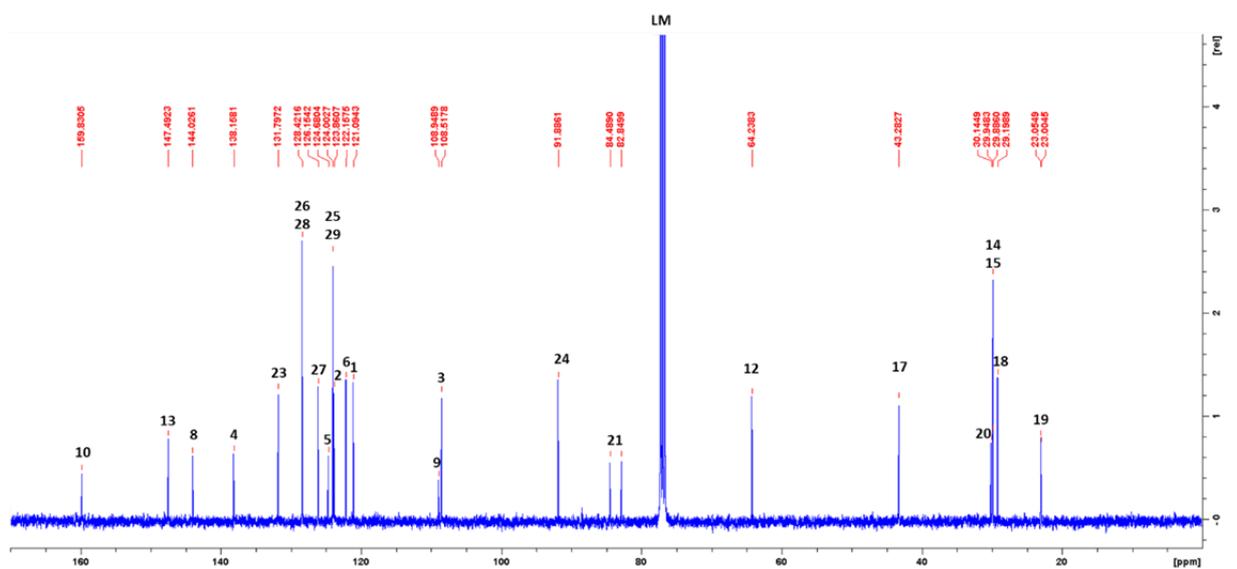


Abbildung 25: $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrum der Substanz 5F-Cumyl-PEGACLONE mit Zuordnung der Signale aus Tabelle 20

Die erworbene Substanz 5F-SGT-151 konnte abschließend als fluoriertes Derivat von Cumyl-PEGACLONE identifiziert werden.

3.1.2. 5F-MDMB-P7AICA

Im Juni 2017 wurde in einem deutschen Onlineshop, welcher Research Chemicals vertrieb, eine Substanz unter der Bezeichnung „4N-5F-ADB“ erworben. Bereits durch das Auftreten von 5F-Cumyl-P7AICA⁶² stand die Kernstruktur der Azaindole zur Umgehung des NpSG in besonderem Fokus. Anhand der Bezeichnung der Substanz wurde im Gegensatz zu bereits bekannten Azaindolen zunächst eine Verschiebung des nicht an der Seitenkette gebundenen Indazolstickstoffs in Position 4 des aromatischen Systems vermutet (s. Abbildung 85). Ferner wurden die gleiche Seitenkette, Brücke sowie der gleiche Brückenrest des Produktes im Vergleich zu 5F-ADB angenommen. Das zunächst vermutete synthetische Cannabinoid ist in Abbildung 26 dargestellt.

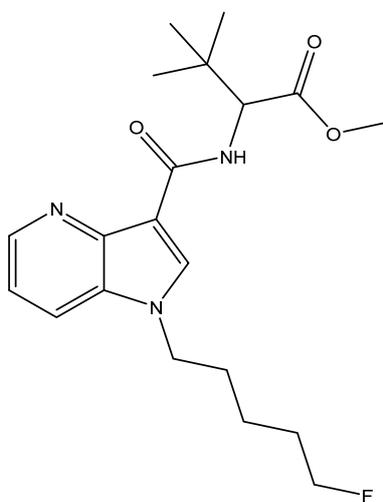


Abbildung 26: Angenommene Struktur der unter der Bezeichnung "4N-5F-ADB" erworbenen Substanz

3.1.2.1. GC-EI-MS Analytik der Substanz

Das EI-Massenspektrum der Substanz wies die folgenden charakteristischen Ionen auf (m/z (relative Intensität in %)): 377 (15), 321 (34), 289 (15), 261 (17), 233 (100), 145 (63), 117 (17). Beim Vergleich der Massenspektren von 5F-ADB und der erworbenen Substanz konnte hinsichtlich der gebildeten Fragmentationen nur ein wesentlicher Unterschied beobachtet werden (Abbildung 27).

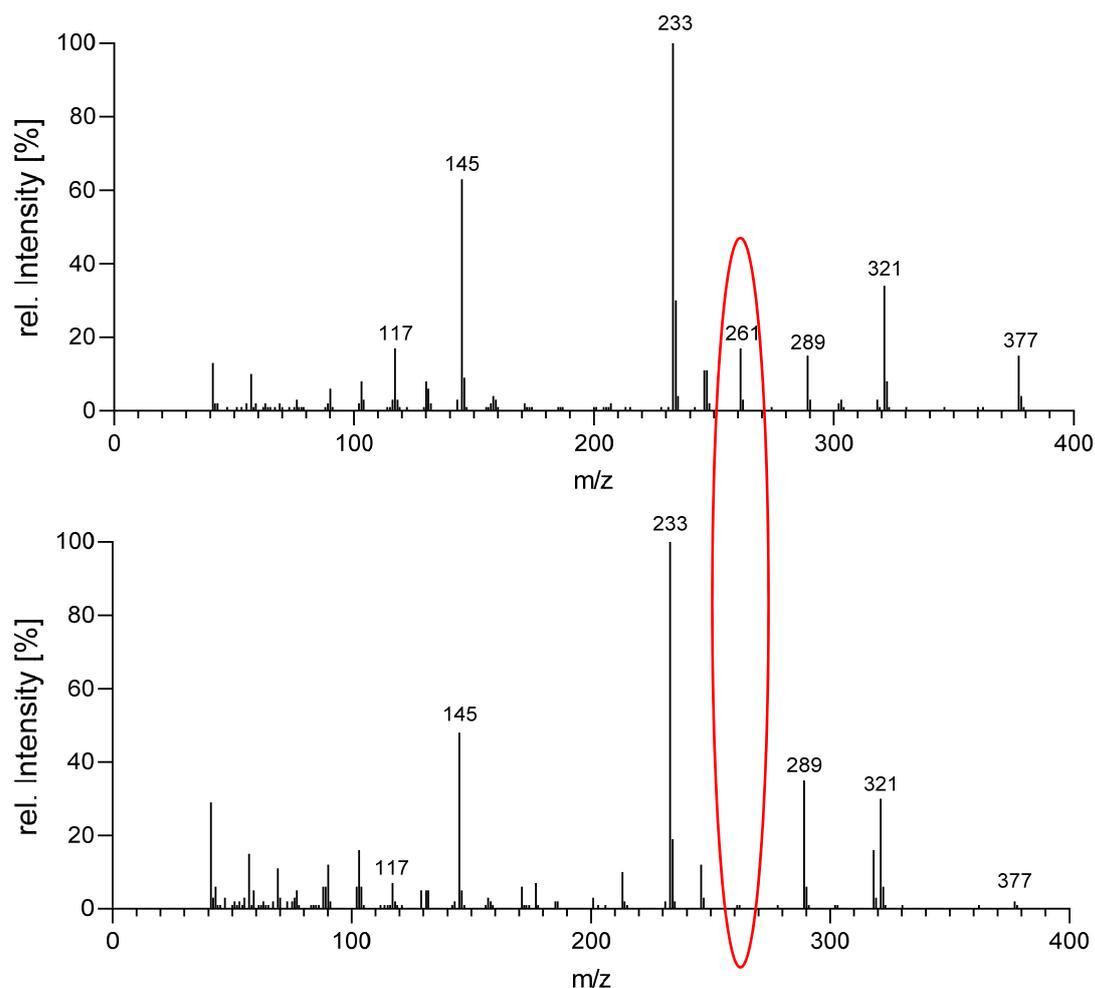


Abbildung 27: EI-Massenspektren nach GC-MS Analyse der Substanzen 4N-5F-ADB (oben) und 5F-ADB (unten)

Bei der untersuchten Substanz wurde zusätzlich zu den Fragmentionen, welche charakteristisch für 5F-ADB sind, ein Fragment mit m/z von 261 detektiert. In Abbildung 28 ist das postulierte Fragmentierungsschema anhand des GC-EI-Massenspektrums dargestellt. Die, mit Ausnahme des Fragmentions m/z 261, weitgehend identischen Massenspektren ließen darauf schließen, dass es sich bei der erworbenen Substanz um ein Derivat von 5F-ADB handelte. Die Fragmentionen m/z 321, 289 und 261 sind jeweils mit der Abspaltung eines Neutralteilchens zu erklären. Die entstehenden Ionen sind analog zur Muttermasse somit Radikalkationen. Die detektierten Ionen mit m/z 233, 145 und 117 entsprechen der klassischen Fragmentierung eines Indazolkerns mit einer fluorierten Pentylkette als Seitenkette.

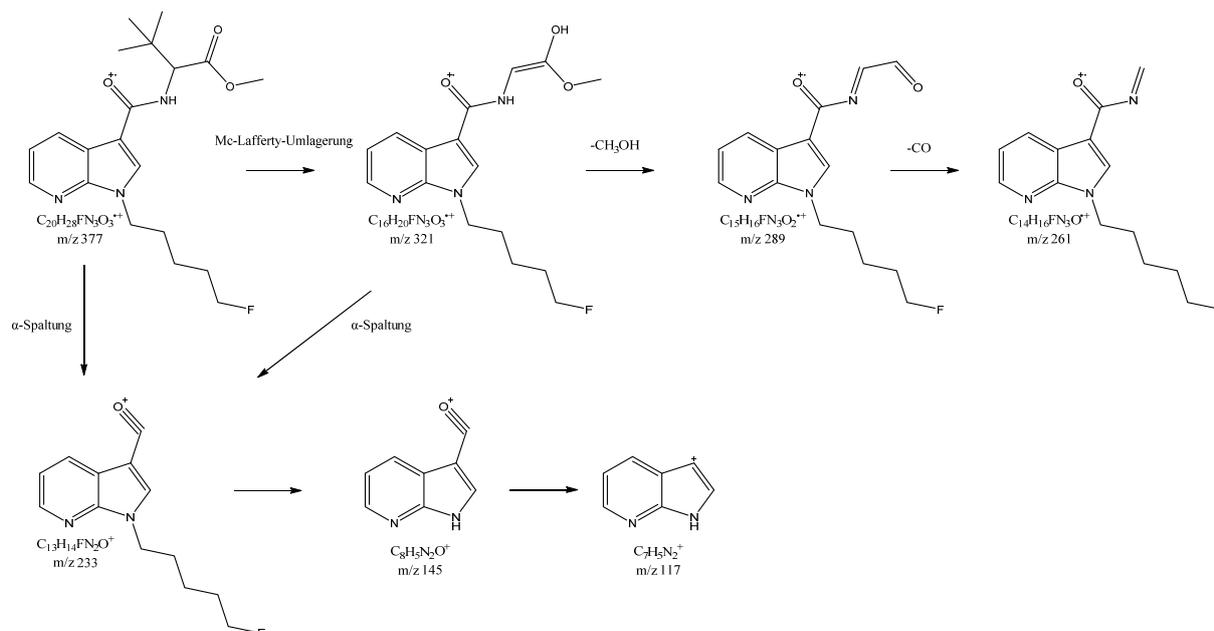


Abbildung 28: Postuliertes Fragmentierungsschema von „4N-5F-ADB“ anhand des GC-EI-MS

Der Azaindol-Stickstoff wurde im Fragmentierungsschema an Position 7 gesetzt, da dies nach vollständiger Strukturaufklärung mittels NMR (s. 3.1.2.3) die bestätigte Position war. Anhand des GC-EI-MS konnte die Position dieses Stickstoffs jedoch nicht ermittelt werden. Da der Spektrenabgleich mit der hausinternen Datenbank lediglich einen Matchfaktor von 42% mit dem Spektrum von 5F-ADB ergab sowie mit den kommerziell erwerblichen Datenbanken negativ verlief, wurde zur Bestätigung der Summenformeln der Substanz sowie der korrespondierenden Fragmentationen eine LC-QToF-MS Analyse durchgeführt.

3.1.2.2. Bestätigung von Summenformel und Fragmenten mittels LC-QToF-MS

Zur Bestätigung der Summenformeln der erworbenen Substanz „4N-5F-ADB“ sowie dessen Fragmente wurde eine LC-QToF-MS Analyse durchgeführt. Im Full Scan Modus konnte ein Signal im Chromatogramm detektiert werden. Dem Signal konnte ein $[M+H]^+$ -Ion mit m/z 378,2194 mit einer Massengenauigkeit von -1,6 ppm und somit die Summenformel $C_{20}H_{29}FN_3O_3$ mit acht relativen Doppelbindungsäquivalenten zugeordnet werden. Die Summenformel stimmte mit der im EI-Massenspektrum postulierten überein. Anschließend wurde die Substanz mittels des bbCID-Scan Modus gemessen, um zusätzliche Informationen über die entstehenden Fragmentationen und deren Summenformeln zu ermitteln. In Abbildung 29 ist das bbCID Spektrum der Substanz dargestellt. Die detektierten m/z -Werte 400,2011 und 416,1751 lassen sich durch das $[M+Na]^+$ -Addukt sowie das $[M+K]^+$ -Addukt erklären.

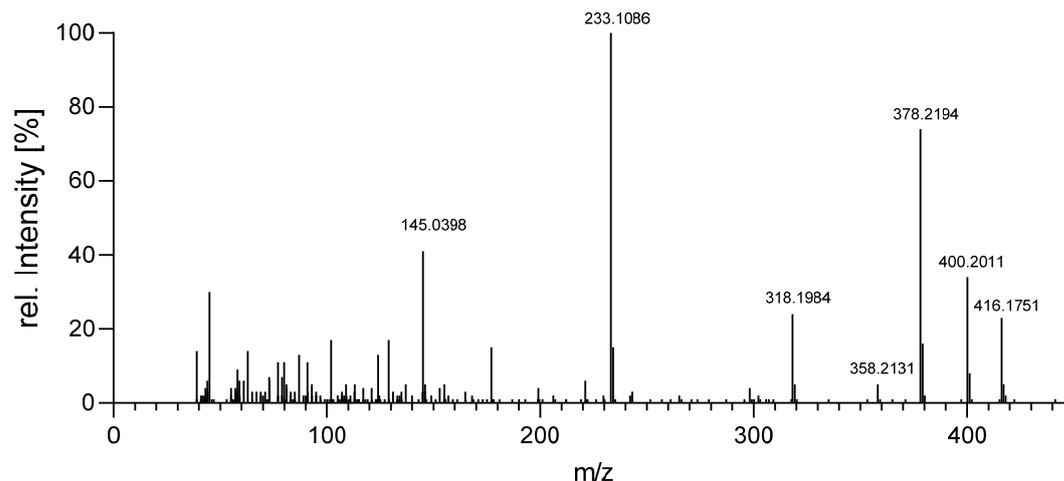


Abbildung 29: EI-Massenspektrum der im bbCID-Scan Modus aufgenommenen Substanz 4N-5F-ADB

In Abbildung 30 ist das postulierte Fragmentierungsschema anhand des bbCID-Massenspektrums dargestellt. Es entsteht ein Fragment (m/z 358,2125), bei welchem HF abgespalten wurde. Unter der formalen Abspaltung von Essigsäure (CH_3COOH) entsteht aus dem $[\text{M}+\text{H}]^+$ -Ion (m/z 378,2194) das dargestellte Carbeniumion (m/z 318,1984). Für die Bildung des Hauptfragments (m/z 233,1086) wurden zwei mögliche Fragmentierungswege aufgezeigt. Die erste Möglichkeit besteht in einer α -Spaltung zwischen Kohlenstoff- und Stickstoffatom der Carboxamidbrücke direkt aus dem Molekülion. Die zweite Möglichkeit besteht in der genannten α -Spaltung aus dem zuvor gebildeten Carbeniumion. Das gebildete Oxoniumion (m/z 145,0398) stellt das charakteristische Fragmentation eines Indazolkerns dar.

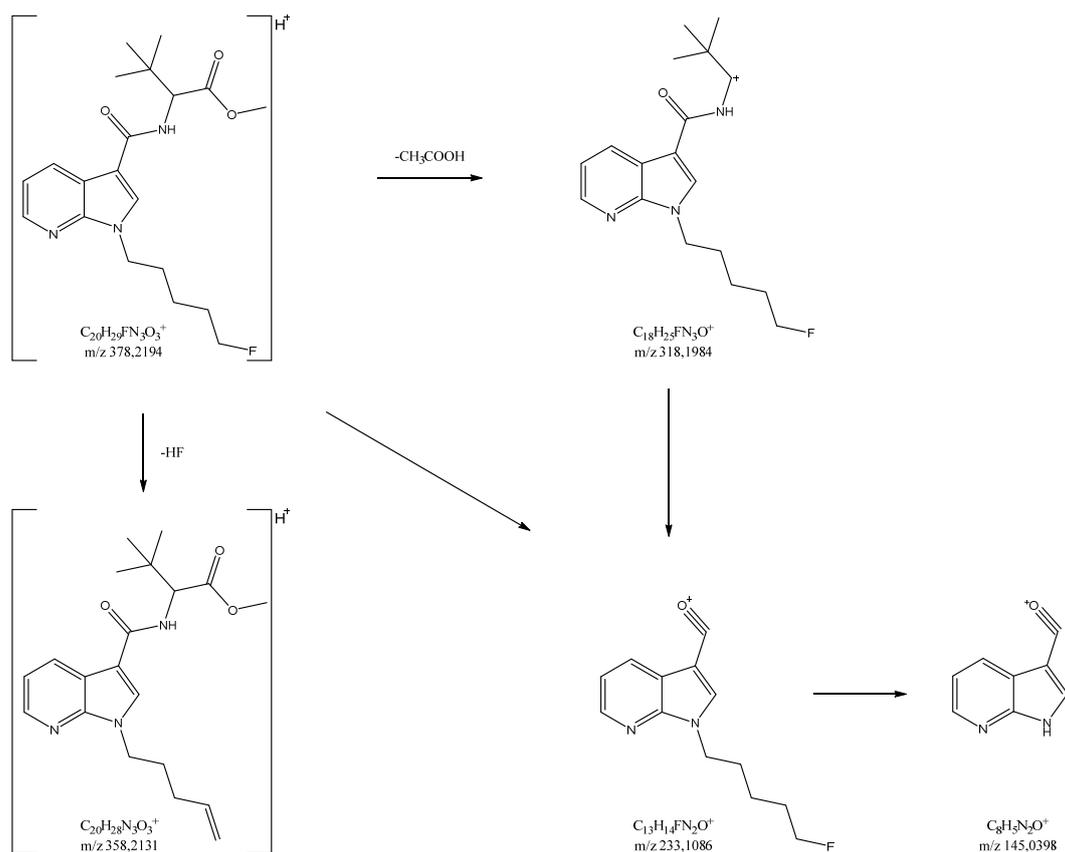


Abbildung 30: Postuliertes Fragmentierungsschema des Research Chemicals „4N-5F-ADB“ anhand des bbCID-Massenspektrums

Auch in Abbildung 30 wurde der Azaindol-Stickstoff basierend auf dem durch die NMR-Analyse aufgeklärten Molekül an die Position 7 des aromatischen Systems gesetzt. Eine Bestimmung der Position des Azaindol-Stickstoffs ist durch eine LC-MS-QToF-Analyse nicht möglich.

3.1.2.3. Bestätigung der Struktur sowie der Position des Azaindol-Stickstoffs mittels NMR

Zur strukturellen Charakterisierung der Substanz „4N-5F-ADB“ wurden die folgenden NMR-Experimente durchgeführt: 1H -NMR (Abbildung 32), ^{13}C -NMR (Abbildung 33), $^1H/^{13}C$ -COSY (Anhang Abbildung 89), HSQC (Anhang Abbildung 90) und HMBC (Anhang Abbildung 91). Anhand der Auswertung dieser ein- und zweidimensionalen Experimente konnte die Struktur als Methyl-2-(1-(5-fluoropentyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-carboxamido)-3,3-dimethylbutanoat (Abbildung 31) bestätigt werden. Die Zuordnung der zugehörigen chemischen Verschiebungen, welche anhand der 1H - und ^{13}C -NMR Experimenten ermittelt wurden, sind in Tabelle 21 aufgeführt.

Analog zur strukturellen Charakterisierung in 3.1.1.3 wurde auch bei der vorliegenden Substanz die Anwesenheit einer fluorierten Pentylkette bestätigt. Besonders der Vergleich der in 3.1.1.3 genannten Kopplungskonstanten bekräftigte das Strukturelement einer

fluorierten Pentylkette. Die Bestätigung des Azaindol-Stickstoffs wurde aufgrund der Kombination mehrere Experimentergebnisse getroffen. Die im HMBC zu erkennende Fernkopplung zwischen dem Proton an Position 6 und dem quartären Kohlenstoff an Position 9, ist nicht zu beobachten, wenn an Position 6 ein Stickstoffatom positioniert wäre, da dies im vorliegenden aromatischen System kein Proton tragen würde. Weiterhin sind die Signale der Kohlenstoffatome 1 (117,5 ppm) und 5 (118,2 ppm) nicht ins Tieffeld verschoben. Position 6 kann somit nicht durch ein Stickstoffatom besetzt sein. Im Gegensatz dazu sind die Signale der Kohlenstoffatome 2 (143,5 ppm) und 4 (147,1 ppm) ins Tieffeld verschoben. Dies spricht für die Anwesenheit eines Stickstoffatoms an Position 3. Ferner wird durch dieses Stickstoffatom die Fernkopplung im HMBC zwischen dem Proton an Position 2 und dem quartären Kohlenstoff an Position 4 unterdrückt.

Tabelle 21: Chemische Verschiebungen der ^1H und ^{13}C -NMR Experimente

Position	δ ^{13}C -NMR(ppm)	δ ^1H -NMR(ppm)
1	117,5	7,21
2	143,5	8,36
3	-	-
4	147,1	-
5	118,2	-
6	129,0	8,33
7	-	-
8	130,8	7,83
9	108,9	-
10	163,9	-
11	-	6,47
12	59,6	4,74
13	35,0	-
14	26,8	1,06
15	26,8	1,06
16	26,8	1,06
17	172,7	-
18	-	-
19	-	-
20	51,9	3,75
21	-	-
22	45	4,30-4,36
23	29,9	1,88-1,98
24	22,5	1,39-1,49
25	29,9	1,64-1,79
26	83,6	4,30-4,36 4,46
27	-	-

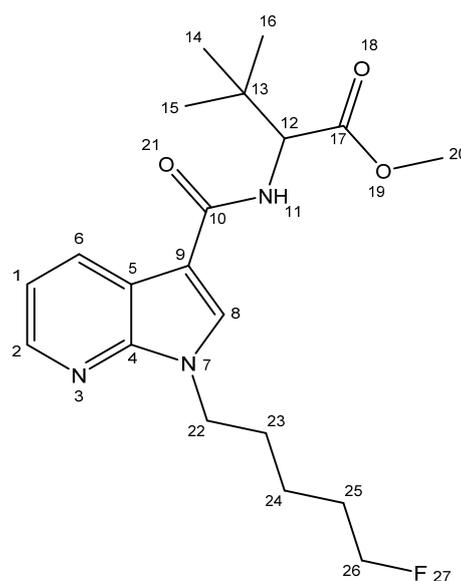


Abbildung 31: Struktur 5F-MDMB-P7AICA mit Nummerierung

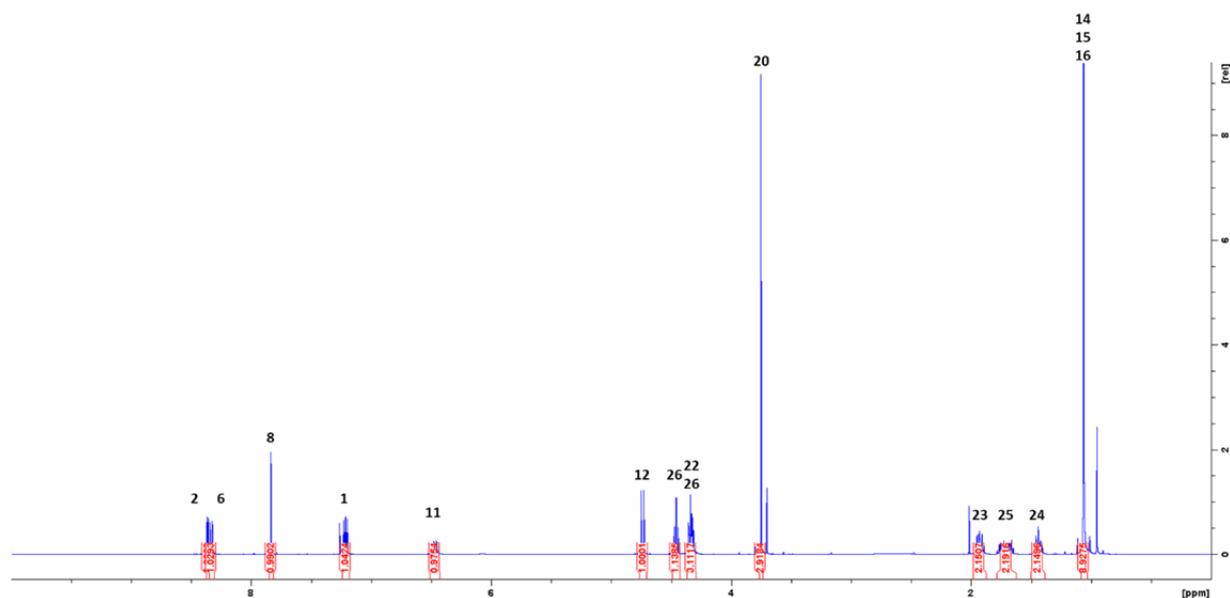


Abbildung 32: $^1\text{H-NMR}$ Spektrum der Substanz 5F-MDMB-P7AICA mit Zuordnung der Signale aus Tabelle 21

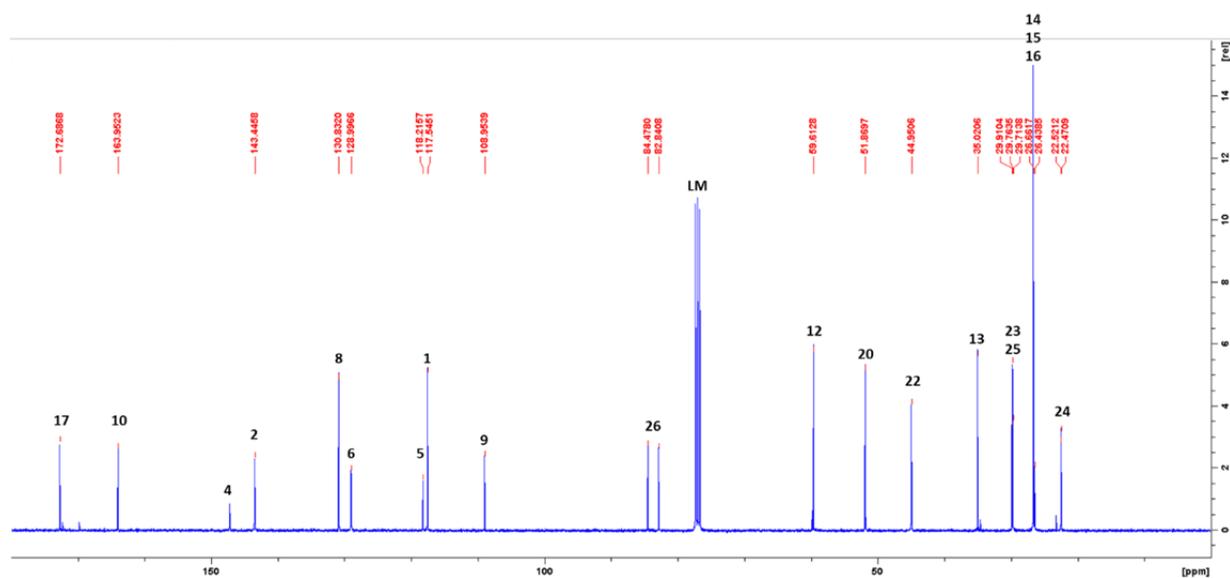


Abbildung 33: $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrum der Substanz 5F-MDMB-P7AICA mit Zuordnung der Signale aus Tabelle 21

Die in Abbildung 26 dargestellte, angenommene Struktur der erworbenen Substanz „4N-5F-ADB“ konnte nicht bestätigt werden. Der Azaindolstickstoff wurde anhand der Ergebnisse der NMR-Experimente an Position 7 anstatt an der ursprünglich angenommenen Position 4 des Moleküls lokalisiert.

3.1.3. Cumyl-CBMICA

In Folge der Änderung des NpSG am 18. Juli 2019⁶³ wurden im Rahmen des Onlinemonitorings am 27. Juli 2019 Räuchermischungen erworben, welche laut Werbung auf der Homepage des Onlineshops einen Wirkstoff enthalten sollten, der auch nach Inkrafttreten der Änderung des NpSG legal sei. Insgesamt wurden in diesem Onlineshop drei Räuchermischungen mit unterschiedlichem Namen und einem im Gegensatz zu anderen Räuchermischungen wenig ansprechendem Design erworben (Abbildung 34).



Abbildung 34: Räuchermischung "Mad Hatter" mit dem synthetischen Cannabinoid Cumyl-CBMICA

3.1.3.1. GC-EI-MS Analytik der Räuchermischung

Nach der Extraktion des unbekanntes Wirkstoffs aus der Räuchermischung (s. 2.2.1.1) wurden im EI-Massenspektrum folgende charakteristische Ionen detektiert (m/z (relative Intensität in %)): 346 (33), 228 (74), 212 (100), 144 (55), 119 (7), 116 (13). Beim Vergleich mit dem Massenspektrum des bekannten synthetischen Cannabinoids Cumyl-PICA fiel auf, dass die Fragmentationen der unbekanntes Substanz im niedrigen Massenbereich bis m/z 200 mit denen von Cumyl-PICA übereinstimmten, während die Fragmentationen im oberen Massenbereich (über m/z 200) sich um eine Massendifferenz von $\Delta m/z = 2$ unterschieden. Diese Beobachtung legte nahe, dass der strukturelle Unterschied zu Cumyl-PICA in der Seitenkette des Moleküls lokalisiert sein müsse, da alle Fragmentationen von Cumyl-PICA, welche die genannte Massendifferenz aufwiesen, noch über eine Seitenkette verfügten. Der Vergleich der EI-Massenspektren beider Substanzen ist in Abbildung 35 dargestellt.

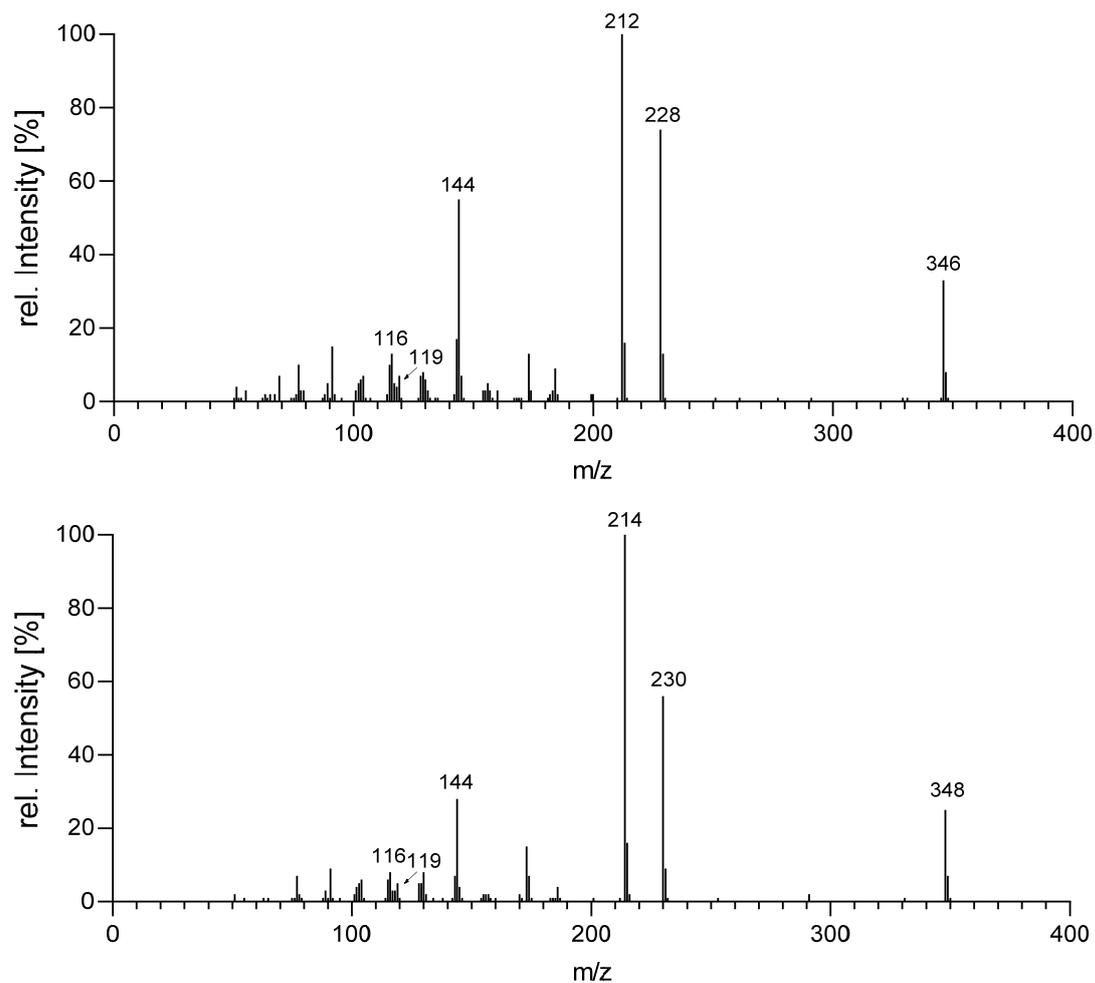


Abbildung 35: EI-Massenspektren nach GC-MS Analyse der unbekannten Substanz (oben) und Cumyl-PICA (unten)

Abbildung 36 zeigt das postulierte Fragmentierungsschema der unbekannten Substanz. Bei dem Fragmentation mit m/z 119 handelt es sich um den als Dimethylbenzylion abgespaltenen Cumyl-Brückenrest. Die charakteristischen Fragmentationen mit m/z 116 und 144 ließen auf eine Indolkernstruktur schließen. Bei dem Fragmentation (m/z 228) handelt es sich um ein Radikalkation, welches durch eine McLafferty-Umlagerung und einem damit einhergehenden Neutralteilchenverlust in Form des Cumyl-Restes entsteht. Ferner entsteht durch α -Spaltung der Carboxamidbrücke aus dem Muttermolekülion (m/z 346) bzw. aus dem durch die McLafferty-Umlagerung entstandenen Fragmention (m/z 228) das im Massenspektrum dominante Oxoniumion (m/z 212).

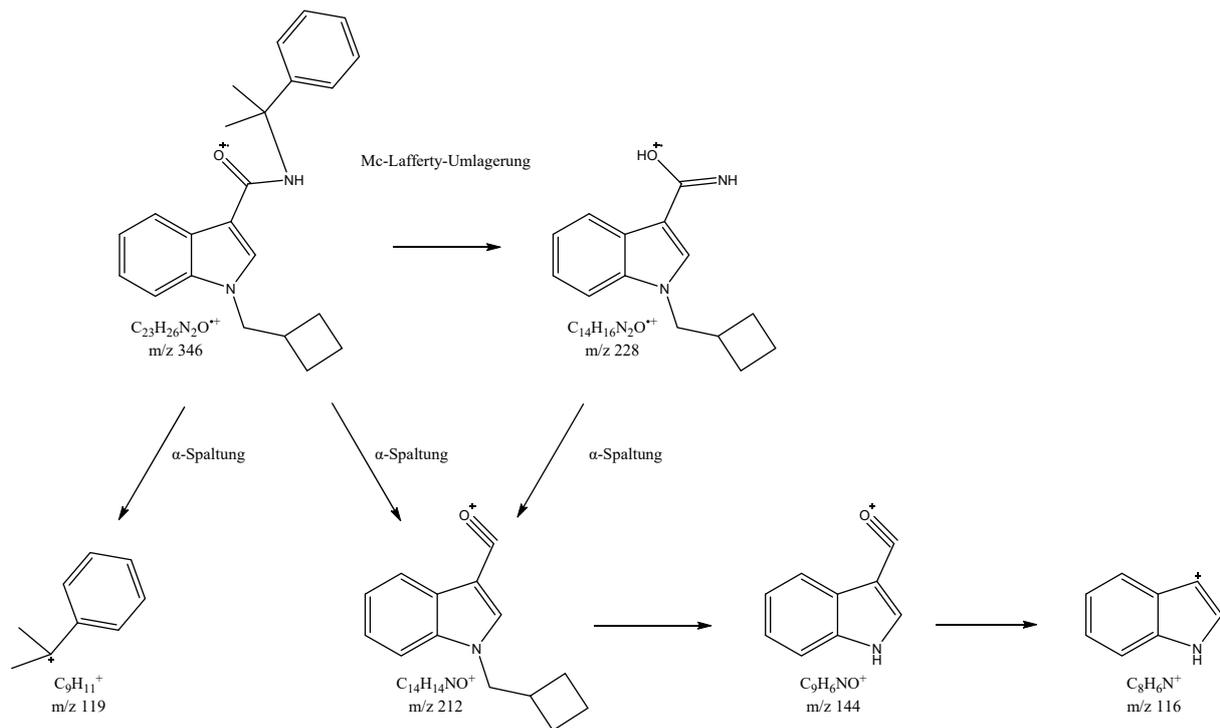


Abbildung 36: Postuliertes Fragmentierungsschema der unbekannten Substanz anhand des GC-EI-MS

3.1.3.2. Bestätigung von Summenformel und Fragmenten der unbekannten Substanz mittels LC-QToF-MS

Zur Bestätigung der Summenformeln der detektierten Ionen der unbekannten Substanz sowie dessen Fragmentionen wurde eine LC-QToF-MS-Analyse durchgeführt. Im Full Scan Modus konnte ein Signal im Chromatogramm detektiert werden. Dem Signal konnte die $[M+H]^+$ -Masse von m/z 347,2123 mit einer Massengenauigkeit von -1,5 ppm und somit die Summenformel $C_{23}H_{27}N_2O$ mit 12 relativen Doppelbindungsäquivalenten zugeordnet werden. Die Summenformel stimmte mit der im EI-Massenspektrum postulierten überein. Anschließend wurde die Substanz mittels des bbCID-Scan Modus gemessen, um zusätzliche Informationen über die entstehenden Fragmentionen und deren Summenformeln zu ermitteln. In Abbildung 37 ist das bbCID Spektrum der Substanz dargestellt. Die detektierten m/z 369,1942 und 385,1683 lassen sich als $[M+Na]^+$ -Addukt sowie als $[M+K]^+$ -Addukt erklären.

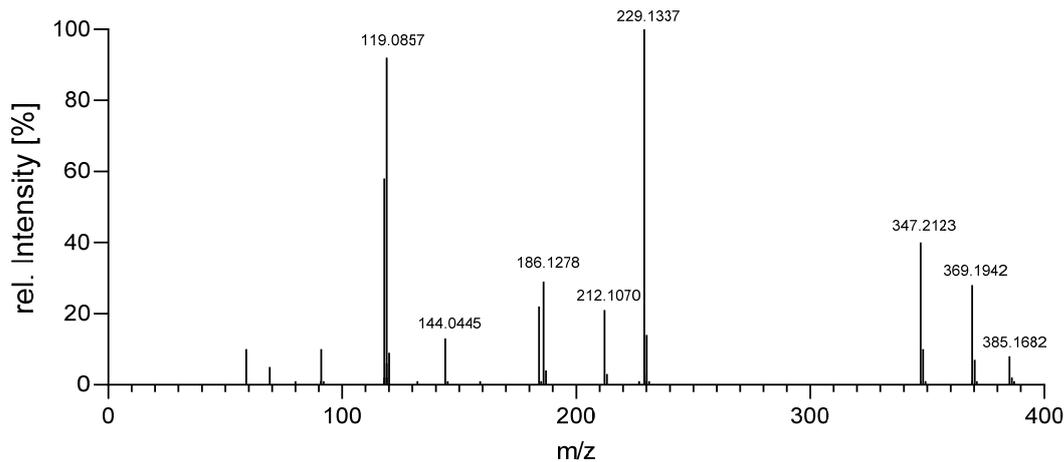


Abbildung 37: Spektrum der im bbCID-Scan Modus aufgenommenen unbekanntes Substanz

In Abbildung 38 ist das postulierte Fragmentierungsschema der unbekanntes Substanz anhand des bbCID-Massenspektrums dargestellt. In der Ionenquelle entsteht zunächst ein „In-Source“-Fragment (m/z 229,1337), bei welchem der Cumyl-Rest als neutrales Dimethylbenzyl-Molekül abgespalten wurde. Die nachgewiesenen Fragmentationen ließen auf einen Cumyl-Rest (m/z 119,0857, rdb=4) und ein Oxoniumion mit Indolkern (m/z 144,0445, rdb=7) schließen. Bei der Anzahl von 12 Doppelbindungsäquivalenten der unbekanntes Substanz wurde das verbleibende Doppelbindungsäquivalent in der Seitenkette vermutet, da eine Indol-Kernstruktur mit Carboxamid-Brücke und Cumyl-Brückenrest bereits aus der Literatur bekannt war. Zwei Möglichkeiten des Doppelbindungsäquivalents hinsichtlich der Seitenkette standen zur Überlegung. Zum einen könnte eine Doppelbindung in einer Kohlenwasserstoffkette vorhanden sein. Da eine solche Seitenkette vom NpSG erfasst worden wäre, müsste, um die Legalität des Wirkstoffes zu gewährleisten, die Position des Stickstoffatoms in der Indol-Kernstruktur getauscht worden sein. Eine mögliche Variante war somit eine Isoindol-Kernstruktur. Die zweite Möglichkeit bestand darin ein Ringsystem mit vier Kohlenstoffatomen in die Seitenkette einzubauen, da vom NpSG nur Ringsysteme mit fünf, sechs oder sieben Kohlenstoffatomen eingeschlossen waren. Um diese beiden Möglichkeiten zu prüfen, wurde der Wirkstoff aus der Räuchermischung extrahiert und anschließend eine NMR-Analyse zur endgültigen Charakterisierung der unbekanntes Substanz durchgeführt.

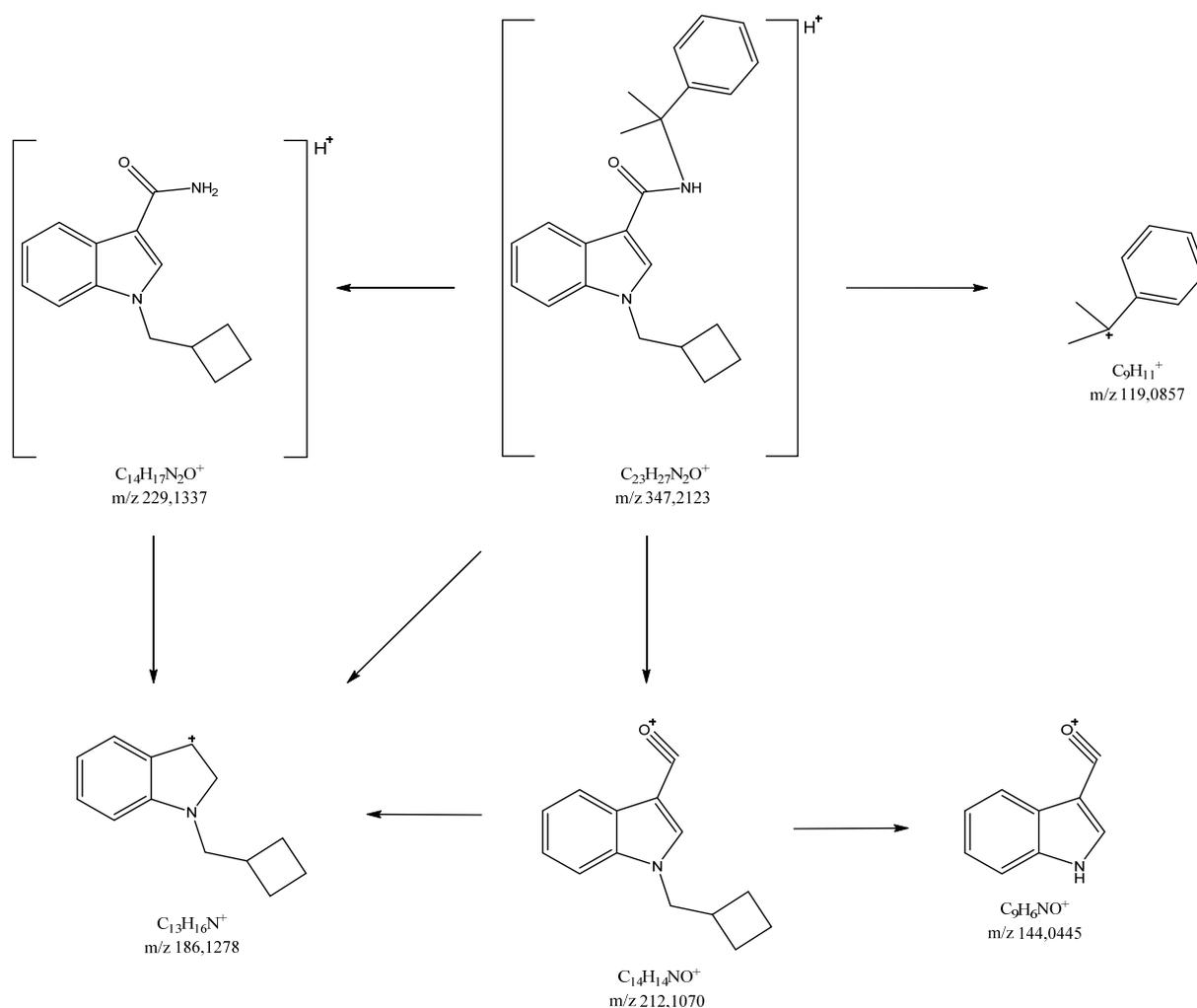


Abbildung 38: Postuliertes Fragmentierungsschema der unbekannten Substanz anhand des bbCID-Massenspektrums

Die in Abbildung 38 gezeigte Struktur entspricht derjenigen, die mittels der NMR-Analyse nachgewiesen wurde. Anhand der LC-QToF-MS Analyse konnte weder der Stickstoff in der Kernstruktur noch die genaue Struktur der Seitenkette aufgeklärt werden.

3.1.3.3. Bestätigung der Struktur der Seitenkette sowie der Position des Indol-Stickstoffs mittels NMR

Nach der Extraktion der unbekannten Substanz mittels präparativer HPLC aus der Räuchermischung wurden zur strukturellen Charakterisierung die folgenden NMR-Experimente durchgeführt: 1H -NMR (Abbildung 40), ^{13}C -NMR (Abbildung 41), $^1H/^1H$ -COSY (Anhang Abbildung 92), HSQC (Anhang Abbildung 93) und HMBC (Anhang Abbildung 94). Anhand der Auswertung dieser ein- und zweidimensionalen Experimente konnte die Struktur als 1-(cyclobutylmethyl)-N-(2-phenylpropan-2-yl)-1H-indol-3-carboxamid (Abbildung 39) bestätigt werden. Die Zuordnung der zugehörigen chemischen Verschiebungen, welche anhand der 1H - und ^{13}C -NMR Experimenten ermittelt wurden, sind in Tabelle 22 aufgeführt.

Zur Prüfung der in 3.1.3.2 erwähnten Isoindol-Kernstruktur war das Wasserstoffatom an Position 8 ausschlaggebend. Aufgrund des benachbarten Stickstoffatoms (Position 7) sowie des benachbarten, quartären Kohlenstoffatoms (Position 9) wurde dieses Wasserstoffatom mangels Kopplungspartner im ^1H -NMR Spektrum als Singulett detektiert. Zudem konnten im HMBC Fernkopplungen zu den Kohlenstoffatomen der Positionen 4, 5 und 9 festgestellt werden. Bei der alternativ in Betracht gezogenen Isoindol-Kernstruktur wäre das Wasserstoffatom am Kohlenstoffatom der Position 7 lokalisiert gewesen und hätte somit mit den Wasserstoffatomen der Position 17 eine Aufspaltung in ein Triplett zur Folge gehabt. Statt einer Isoindol-Kernstruktur wurde somit eine bereits bekannte Indol-Kernstruktur nachgewiesen. Die Methylengruppe der Seitenkette (Position 17) konnte, aufgrund ihrer Verschiebung ins Tieffeld durch das benachbarte Stickstoffatom sowie durch die Fernkopplungssignale im HMBC zu den Positionen 4 und 8 im Indolring und den Positionen 18, 24 und 26 im aliphatischen Ringsystem eindeutig identifiziert werden. Durch die Aufspaltung des Signals der Methylengruppe an Position 18 in ein Septett waren in direkter Nachbarschaft sechs weitere Protonen nötig. Vier dieser Protonen sind den Methylengruppen des Ringsystems mit den Positionen 24 und 26 zuzuordnen, während die übrigen zwei Protonen dem Kohlenstoffatom an Position 17 zugeordnet werden konnten. Weiterhin ist im ^{13}C -Spektrum ein Signal bei einer chemischen Verschiebung von 26,2 ppm zu erkennen, welches ungefähr die doppelte Intensität gegenüber dem Signal mit der chemischen Verschiebung von 18,1 ppm aufweist. Dies ließ darauf schließen, dass es sich hierbei um die beiden chemisch äquivalenten Kohlenstoffatome der Positionen 24 und 26 handelt. Basierend auf der semisystematischen Benennung synthetischer Cannabinoide wurde die unbekannte Substanz Cumyl-CBMICA (Cumyl-CylcoButyl-MethylIndolCarboxAmid) benannt.

Tabelle 22: Chemische Verschiebungen der ^1H und ^{13}C -NMR Experimente

Position	δ ^{13}C -NMR(ppm)	δ ^1H -NMR(ppm)
1	121,2	7,17
2	122,1	7,17
3	110,4	7,29
4	136,7	-
5	124,9	-
6	119,5	7,80
7	-	-
8	131,7	7,60
9	111,5	-
10	164,2	-
11	-	6,19
12	55,9	-
13	147,3	-
14	29,6	1,79
15	29,6	1,79
16	-	-
17	51,7	4,05
18	35,4	2,77
19	124,7	7,44
20	128,3	7,24
21	126,4	7,17
22	128,3	7,24
23	124,7	7,44
24, 26	26,2	2,00
25	18,1	1,83

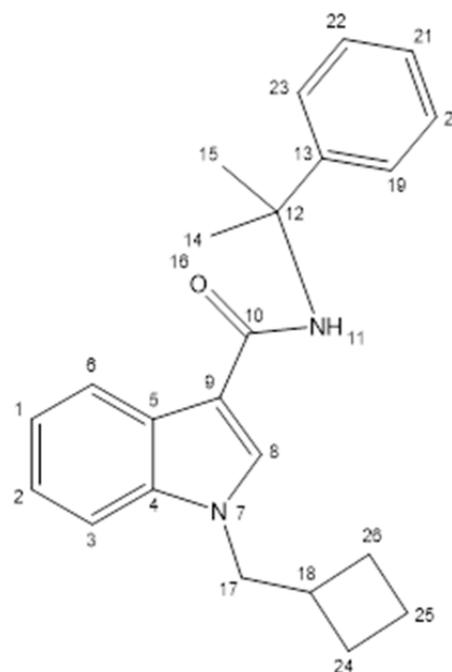


Abbildung 39: Struktur Cumyl-CBMICA mit Nummerierung

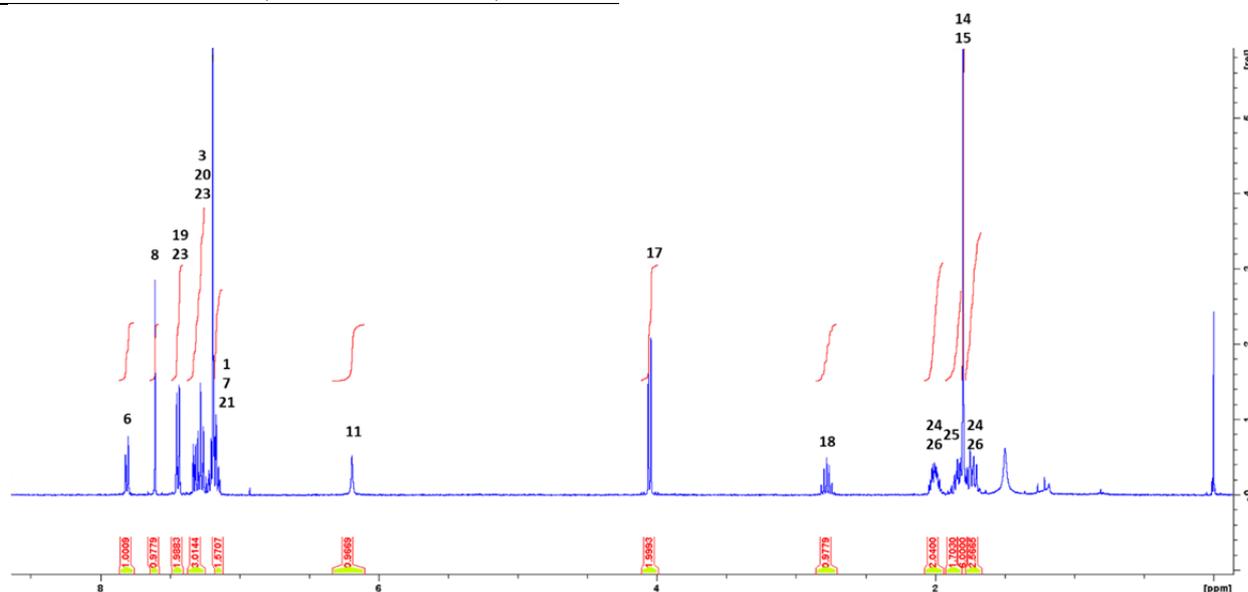


Abbildung 40: ^1H -NMR-Spektrum der unbekanntes Substanz mit Zuordnung der Signale aus Tabelle 22

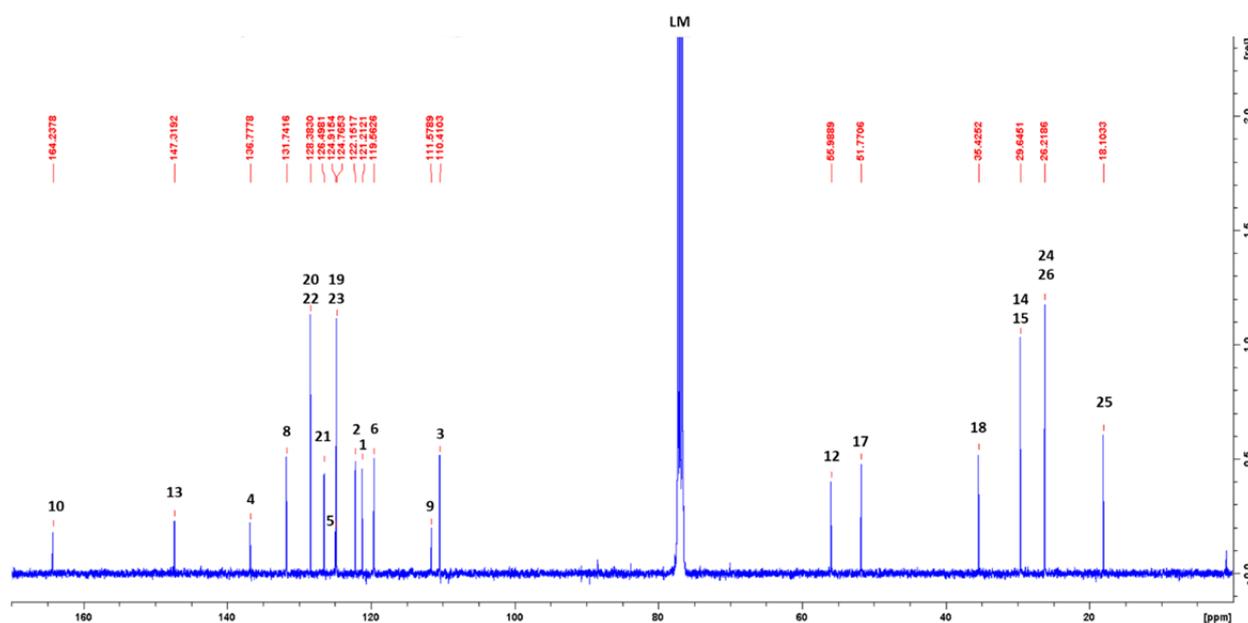


Abbildung 41: ^{13}C -NMR-Spektrum der unbekannt Substanz mit Zuordnung der Signale aus Tabelle 22 (LM: Laufmittelsignal)

3.2. Entwicklung des Legal High Onlinemarktes im Zeitraum von 2015-2019

Im Zeitraum von 2015 bis 2019 wurden insgesamt 1566 Produkte in Onlineshops gekauft und analysiert. Sämtliche Produkte wurden mit der Absicht erworben, synthetische Cannabinoide als Wirkstoffe zu identifizieren. Es handelte sich hierbei um 1370 Räuchermischungen, 100 e-Liquids, 30 Legal-Hash Produkte und 66 Research Chemicals. In den folgenden Kapiteln erfolgt zunächst eine Betrachtung der Entwicklung des Legal High Onlinemarktes hinsichtlich der einzelnen Jahre des genannten Zeitraums. In diesen Abschnitten werden die prävalentesten Substanzen näher betrachtet sowie eine Gesamtbetrachtung der in den Produkten enthaltenen Wirkstoffe hinsichtlich der rechtlichen Einordnung durchgeführt. Unterschieden werden hierbei vier mögliche Einordnungen, in Abhängigkeit von der jeweils auf eine Substanz anzuwendenden Gesetzesgrundlage:

1. Betäubungsmittelgesetz (BtMG)
2. Neue psychoaktive Stoffe Gesetz (NpSG)
3. Keine Gesetzesgrundlage
4. Kein Substanznachweis

Wirkstoffe, die vor Inkrafttreten des NpSG auf dem Markt verfügbar waren, jedoch von diesem erfasst worden wären, wurden in Kategorie 2 eingeordnet. Dies dient einer schnelleren Übersicht, welchen Effekt das NpSG auf die Verfügbarkeit dieser Substanzen hatte.

Anschließend wird eine Gesamtbetrachtung der Jahre bezüglich der Einführung und der Ergänzung des NpSG durchgeführt. Dann erfolgt eine Betrachtung des Einflusses internationaler Gesetzgebungen auf den nationalen Legal High Onlinemarkt.

Die Identifizierung der Wirkstoffe konnte in den meisten Fällen durch GC-EI-MS-Analyse und anschließendem Spektrenabgleich mit der im Institut für Rechtsmedizin Freiburg vorhandenen, hausinternen Spektrendatenbank für synthetische Cannabinoide durchgeführt werden. Im Fall von zu bestätigenden Research Chemicals bzw. zu extrahierenden Räuchermischungen wurde wie in 3.1 erläutert vorgegangen.

3.2.1. Betrachtung des Jahres 2015

Im Jahr 2015 wurden insgesamt 464 Produkte von 66 verschiedenen Bezugsquellen untersucht. Beim größten Teil dieser Bezugsquellen handelte es sich um Onlineshops (55). In die Statistik wurden auch Privateinsender und beispielsweise forensische Psychiatrien aufgenommen, wenn klar erkennbar war, um welche Art von Produkt es sich handelte und ein Name des Produktes angegeben war. Bei den untersuchten Produkten handelte es sich um 426 Räuchermischungen, 20 e-Liquids und 18 Research Chemicals. Legal-Hash Produkte wurden in diesem Zeitraum weder eingesandt noch erworben. Bei der Betrachtung des Jahres 2015 fällt auf, dass 70 % der erworbenen Produkte Substanzen enthielten, welche zum damaligen Zeitpunkt von keinem deutschen Gesetz erfasst wurden, aber dem NpSG, dessen Gültigkeit im Jahr 2015 hypothetisch vorausgesetzt, unterlegen hätten. Gleichzeitig sind keine Substanzen auf dem Markt vorhanden gewesen, welche nicht dem BtMG unterstellt waren oder dem NpSG unterstellt gewesen wären. In 26 % der erworbenen Produkte waren zudem Wirkstoffe enthalten, die bereits zu dem Zeitpunkt ihres Nachweises dem BtMG unterstellt waren (Abbildung 42).

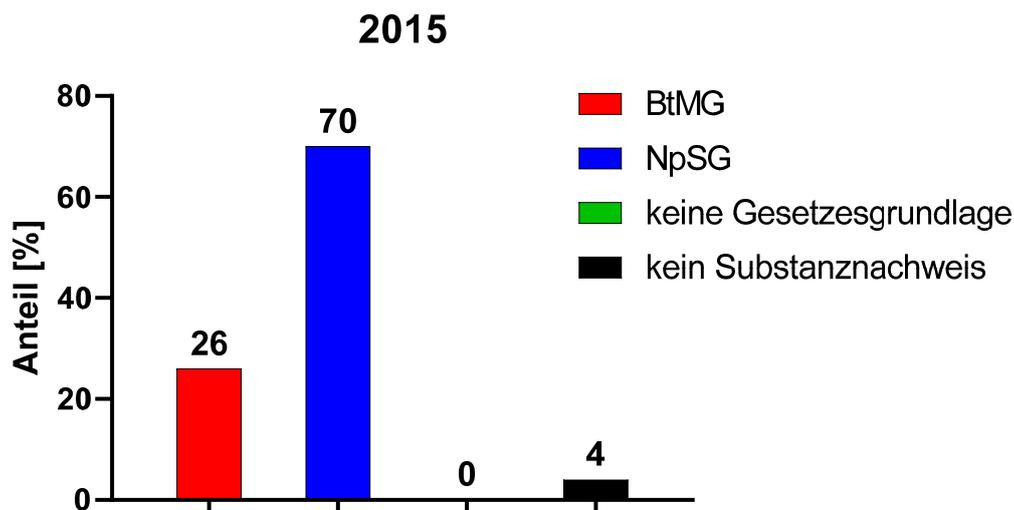


Abbildung 42: Prozentuale Verteilung der gekauften Produkte hinsichtlich der rechtlichen Einordnung in Deutschland im Jahr 2015

Insgesamt wurden 33 unterschiedliche synthetische Cannabinoide identifiziert. Zehn von diesen wurden in mindestens zehn der erworbenen Produkte nachgewiesen (Tabelle 37).

Tabelle 23: Auflistung der prävalentesten Wirkstoffe im Monitoring im Jahr 2015

Wirkstoff	Anzahl positiver Produkte	Gruppenzugehörigkeit
MDMB-CHMICA	191	<i>tert</i> -Leucinester (Indol)
AB-CHMINACA	93	Valinamid (Indazol)
ADB-CHMINACA	47	<i>tert</i> -Leucinamid (Indazol)
AMB-FUBINACA (FUB-AMB)	32	Valinester (Indazol)
5F-AB-PINACA	30	Valinamid (Indazol)
5F-PB-22	19	Quinolinyndol (Indol)
5F-APINACA (5F-AKB-48)	15	Adamantylindazol (Indazol)
AB-FUBINACA	13	Valinamid (Indazol)
ADB-FUBINACA	11	<i>tert</i> -Leucinamid (Indazol)
5F-MDMB-PINACA (5F-ADB)	10	<i>tert</i> -Leucinester (Indazol)

Auffällig ist hierbei, dass es sich bei acht der zehn Wirkstoffe um Valin- bzw. *tert*-Leucin-Derivate handelt. Wie bereits in 1.2.3 erwähnt, stammen die Indazol-Derivate zum Großteil aus Patentschriften des Pharmakonzerns Pfizer.^{36,37} Das mit Abstand am häufigsten vertretene synthetische Cannabinoid MDMB-CHMICA findet im Gegensatz zu seinem Indazol-Analogen MDMB-CHMINACA (Example No. 129³⁶) keine Erwähnung in den Patenten, da es sich bei MDMB-CHMICA um ein synthetisches Cannabinoid mit Indol-Kernstruktur handelt. Die Rezeptoraffinität von MDMB-CHMICA gegenüber dem CB₁-Rezeptor ist mit $K_i(\text{MDMB-CHMICA}) = 0,410 \pm 0,141 \text{ nM}$ niedriger als diejenige von MDMB-CHMINACA mit $K_i(\text{MDMB-CHMINACA}) = 0,135 \pm 0,0,28 \text{ nM}$.⁶⁴ MDMB-CHMICA spielte nicht nur auf dem deutschen NPS-Markt eine bedeutende Rolle während dieses Zeitraums. Neben einem Joint Report, welcher von der EMCDDA im Juli 2016 veröffentlicht wurde und eine

Auflistung gemeldeter Intoxikationsfälle mit Bezug zu MDMB-CHMICA in der Europäischen Union enthält⁶⁵, findet sich auch in der wissenschaftlichen Literatur eine Vielzahl an Publikationen zu dieser Thematik.⁶⁶⁻⁷⁰ Durch die 30. BtMÄndV im November 2015 wurde MDMB-CHMICA der Anlage II des BtMG unterstellt.⁷¹ Der Vertrieb dieser Substanz war somit strafbewährt. Im Dezember 2015 wurde jedoch weiterhin in 22 von 58 erworbenen Produkten MDMB-CHMICA nachgewiesen.

AB-CHMINACA (Example No. 21³⁶) war das synthetische Cannabinoid, das 2015 am zweithäufigsten in den untersuchten Produkten nachgewiesen wurde. Mit einer Rezeptoraffinität von $K_i(\text{AB-CHMINACA}) = 1,72 \pm 0,14 \text{ nM}$ ist AB-CHMINACA 4-5 Mal weniger affin gegenüber dem CB_1 -Rezeptor als MDMB-CHMICA.⁶⁴ Die Datenlage bezüglich Intoxikationsfällen, auch mit Todesfolge, verhält sich ähnlich wie bei MDMB-CHMICA.^{66,72-74} Durch die Aufnahme von AB-CHMINACA in Anlage II des BtMG durch die 29. BtMÄndV im Mai 2015, sank der Anteil AB-CHMINACA-positiv getesteter Produkte stark. Während von Januar bis Mai in 60 Produkten AB-CHMINACA nachgewiesen wurde, wurden von Juni bis zum Ende des Jahres lediglich 33 Produkte positiv auf diese Substanz getestet.

Das Jahr 2015 war seitdem synthetische Cannabinoide in das BtMG aufgenommen wurden das einzige Jahr, in welchem zwei BtMÄndV erlassen wurden. Wie in Tabelle 37 gelistet, wurden dem BtMG mit der 30. BtMÄndV lediglich zwei synthetische Cannabinoide hinzugefügt. Die Prävalenz von MDMB-CHMICA und die in der Europäischen Union und Deutschland mit dem Wirkstoff in Verbindung gebrachten Intoxikationsfällen, bestätigten den Gesetzgeber darin, hinsichtlich dieser Substanz eine zügige rechtliche Regelung zu erlassen.

3.2.2. Betrachtung des Jahres 2016

Im Jahr 2016 wurden insgesamt 310 Produkte von 45 verschiedenen Bezugsquellen untersucht. Beim größten Teil dieser Bezugsquellen handelte es sich um Onlineshops (41). In die Statistik wurden auch Privateinsender und beispielsweise forensische Psychiatrien aufgenommen, wenn klar erkennbar war, um welche Art von Produkt es sich handelte und ein Name des Produkts angegeben war. Bei den untersuchten Produkten handelte es sich um 256 Räuchermischungen, 16 e-Liquids, 13 Legal-Hash-Produkte und 25 Research Chemicals. Wird die Verteilung der Produkte hinsichtlich ihrer rechtlichen Einordnung anhand der enthaltenen Wirkstoffe betrachtet, stimmen die Größenordnungen mit der Verteilung aus dem Jahr 2015 überein. Der größte Anteil der Produkte (60 %) enthielt Wirkstoffe, welche zum Zeitpunkt der Analyse keiner Gesetzgebung unterlagen, aber unter die Definition synthetischer Cannabinoide des nach den Definitionen des NpSG gefallen wären. Weiterhin wurden in 23 % der Produkte Betäubungsmittel gemäß BtMG als Wirkstoffe

identifiziert. In 13 % der Produkte konnte kein Substanznachweis geführt werden. Auffällig ist, dass in 4 % der Produkte Wirkstoffe nachgewiesen wurden, die weder in den Anlagen des BtMG gelistet waren noch durch die Stoffgruppendifinition synthetischer Cannabinoidie im Sinne des NpSG erfasst worden wären.

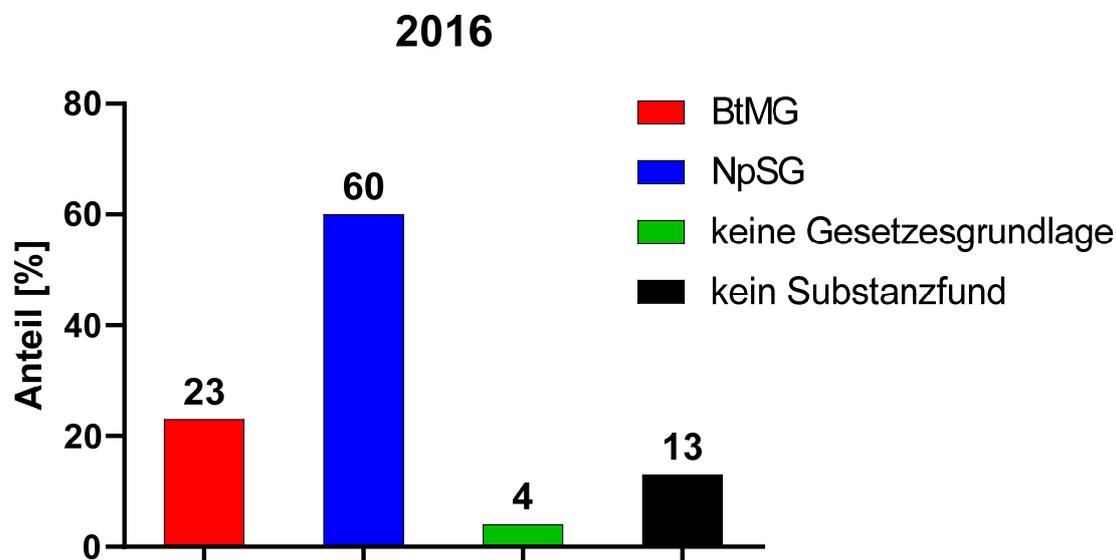


Abbildung 43: Prozentuale Verteilung der gekauften Produkte hinsichtlich der rechtlichen Einordnung in Deutschland im Jahr 2016

Insgesamt wurden 26 unterschiedliche synthetische Cannabinoide identifiziert. Elf von diesen wurden in mindestens zehn der erworbenen Produkte nachgewiesen (Tabelle 24).

Tabelle 24: Auflistung der prävalentesten Wirkstoffe im Monitoring im Jahr 2016

Wirkstoff	Anzahl positiver Produkte	Gruppenzugehörigkeit
5F-MDMB-PINACA (5F-ADB)	46	<i>tert</i> -Leucinester (Indazol)
AMB-CHMICA	42	Valinester (Indol)
AB-CHMINACA	30	Valinamid (Indazol)
5F-MDMB-PICA	28	<i>tert</i> -Leucinester (Indol)
ADB-PINACA	28	<i>tert</i> -Leucinamid (Indazol)
MDMB-FUBICA	22	<i>tert</i> -Leucinester (Indol)
AMB-FUBINACA (FUB-AMB)	21	Valinester (Indazol)
ADB-CHMINACA	15	<i>tert</i> -Leucinamid (Indazol)
MDMB-CHMICA	14	<i>tert</i> -Leucinester (Indol)
5F-Cumyl-PINACA	10	Cumyl-Derivat (Indazol)
MDMB-CHMCZCA	10	<i>tert</i> -Leucinester (Carbazol)

Auch 2016 zeigt sich ein ähnliches Bild wie bereits im Jahr 2015. Die prävalentesten synthetischen Cannabinoide stammen aus der Gruppe der Valinamide bzw. –ester sowie der *tert*-Leucinamide bzw. –ester. In einer kleiner angelegten Studie wurden im Februar 2016 neun Räuchermischungen aus deutschsprachigen Onlineshops erworben und acht Wirkstoffe identifiziert.^{65,75} Sechs dieser acht synthetischen Cannabinoide wurden auch im

Rahmen des in dieser Arbeit ausgewerteten Testkaufprogramms nachgewiesen, wenngleich nur drei der Wirkstoffe eine hohe Prävalenz im Untersuchungszeitraum hatten (5F-ADB, ADB-CHMINACA und MDMB-CHMICA).

5F-MDMB-PINACA, besser bekannt unter der Bezeichnung 5F-ADB, war in 46 der erworbenen Produkte enthalten und somit das am häufigsten nachgewiesene synthetische Cannabinoid im Jahr 2016. Die Bezeichnung 5F-MDMB-PINACA beschreibt die Substanz gemäß der semisystematischen Nomenklatur für synthetische Cannabinoide ausreichend genau, um die vier typischen Strukturelemente benennen zu können. Die gebräuchlichere, jedoch irreführende Bezeichnung 5F-ADB hingegen deutet auf einen *tert*-Leucinamid-Brückenrest hin, obwohl die Substanz einen *tert*-Leucinmethylester als Brückenrest trägt. Auch die Kernstruktur und die Länge der Seitenkette ist dieser Bezeichnung nicht zu entnehmen. Einzig eine Fluorierung an fünfter Position ist anhand der Bezeichnung zu erkennen. Trotz seiner Indazolkernstruktur findet 5F-MDMB-PINACA keine Erwähnung in den Patenten des Pharmakonzerns Pfizer.^{36,37} Mit einer Rezeptoraffinität gegenüber dem CB₁-Rezeptor von $K_i(5F-MDMB-PINACA) = 0,68 \text{ nM}$ (eigene Daten) und einer mittleren effektiven Konzentration von $EC_{50}(5F-MDMB-PINACA) = 0,59 \text{ nM}$ gehört 5F-MDMB-PINACA zu den potenteren Vertretern synthetischer Cannabinoide. Allein in Deutschland wurden der EMCDDA im Jahr 2016 189 Sicherstellungen mit 5F-MDMB-PINACA als Wirkstoff gemeldet. Der Großteil dieser Sicherstellungen machte Pflanzenmaterial aus.⁷⁶ Ferner wird 5F-MDMB-PINACA weltweit mit zahlreichen Intoxikationen und Todesfällen in Verbindung gebracht.^{72,77-}

82

Mit Inkrafttreten des NpSG am 26. November 2016 sank die Anzahl der Internetpräsenzen von Onlineshops, auf denen Produkte gekauft werden konnten, welche synthetische Cannabinoide beinhalten, deutlich.⁶⁰ Wie in Abbildung 43 zu sehen ist, wurden im Jahr 2016 bereits in 4% der erworbenen Produkte Wirkstoffe nachgewiesen, die keiner deutschen Gesetzgebung unterlagen. Neben dem Carbazolderivat MDMB-CHMCZCA ist hier insbesondere Cumyl-PEGACLONE hervorzuheben, welches eine γ -Carbolinon Kernstruktur aufweist. Somit kann Cumyl-PEGACLONE als direkte Reaktion der Shopbetreiber auf das Inkrafttreten des NpSG verstanden werden. Bereits im Dezember wurden die ersten Räuchermischungen mit einem als gesetzeskonform beworbenen Wirkstoff im Rahmen des Onlinemonitorings erworben. Dieser wurde im Anschluss extrahiert und als Cumyl-PEGACLONE identifiziert.⁴² Aufgrund der Transparenz des deutschen Gesetzgebungsverfahrens konnten sich Onlineshopbetreiber, die sich auf den Verkauf rechtlich nicht regulierter, synthetischer Cannabinoide spezialisiert haben, ausreichend lang mit der Produktion eines in Deutschland legalen Wirkstoffes beschäftigen. Dies ist als einer der Gründe anzusehen, weshalb bereits knapp zwei Wochen nach Inkrafttreten des NpSG

dieses neue Gesetz bereits durch den Wirkstoff Cumyl-PEGALCONE umgangen werden konnte. Bei dem γ -Carbolinon-Grundkörper handelt es sich auf den ersten Blick um eine Kernstruktur im Sinne des NpSG. Bei Betrachtung des strukturell verwandten 5F-Cumyl-PICA ist ersichtlich, dass es sich bei der γ -Carbolinon-„Kernstruktur“ formal um eine Erweiterung der Brücke um eine Ethylengruppe handelt, die zu einem trizyklischen Ringsystem führt⁴², das nicht vom NpSG erfasst wurde.

3.2.3. Betrachtung des Jahres 2017

Im Jahr 2017 wurden insgesamt 311 Produkte von 39 verschiedenen Bezugsquellen untersucht. Bei allen Bezugsquellen handelte es sich um Onlineshops. Unter den untersuchten Produkten waren 267 Räuchermischungen, 22 e-Liquids, 11 Legal-Hash-Produkte und 11 Research Chemicals. Verglichen mit den Jahren 2015 und 2016 kehrte sich 2017 der Trend der Wirkstoffe, die in den gekauften Produkten identifiziert wurden, um. Mit einem Anteil von 49 % enthielten demnach circa die Hälfte der gekauften Produkte dem BtMG unterstellte Wirkstoffe. Mit 15 % sank der Anteil an Produkten, welche Substanzen enthielten, die dem NpSG unterlagen, deutlich. Diese Beobachtung war durch das Inkrafttreten des NpSG wenig verwunderlich. Der Anteil an Substanzen, die keiner Gesetzgebung unterlagen stieg von 4 % im Vorjahr auf 28 % im Jahr 2017 an. In 8 % der erworbenen Produkte konnte kein Wirkstoff nachgewiesen werden.

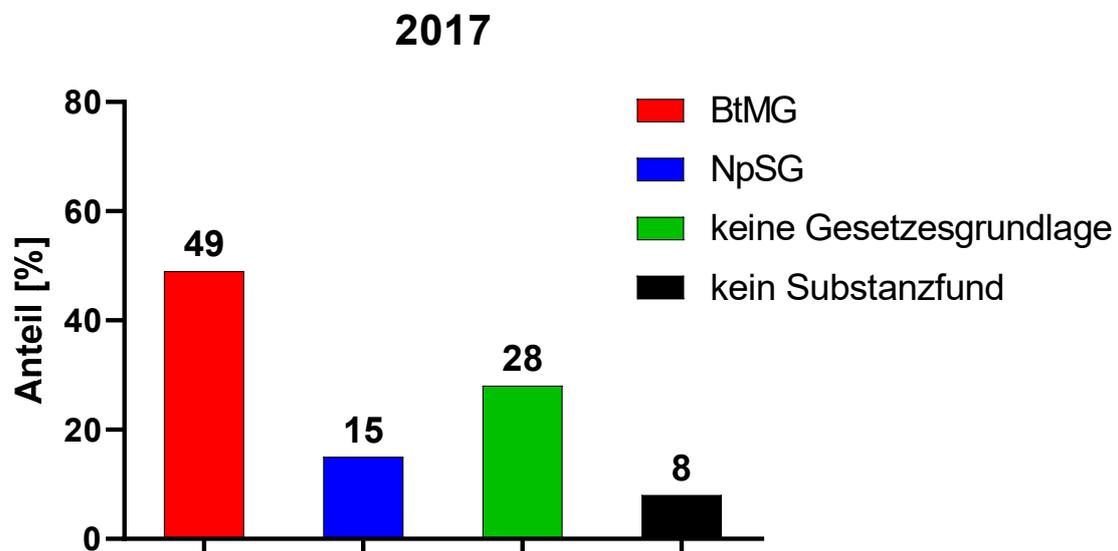


Abbildung 44: Prozentuale Verteilung der gekauften Produkte hinsichtlich der rechtlichen Einordnung in Deutschland im Jahr 2017

Im Jahr 2017 wurden insgesamt 33 unterschiedliche Substanzen identifiziert. Neun von diesen wurden in mindestens zehn der erworbenen Produkte nachgewiesen (Tabelle 25).

Tabelle 25: Auflistung der prävalentesten Wirkstoffe im Monitoring im Jahr 2017

Wirkstoff	Anzahl positiver Produkte	Gruppenzugehörigkeit
Cumyl-PEGACLONE (SGT-151)	72	Cumyl-Derivat (γ -Carbolinon)
MDMB-CHMICA	66	<i>tert</i> -Leucinester (Indol)
5F-MDMB-PINACA (5F-ADB)	39	<i>tert</i> -Leucinester (Indazol)
4CN-Cumyl-BINACA	24	Cumyl-Derivat (Indazol)
5F-Cumyl-PINACA	21	Cumyl-Derivat (Indazol)
AB-CHMINACA	19	Valinamid (Indazol)
5F-AB-PINACA	12	Valinamid (Indazol)
JWH-210	10	Naphtoylindol
5F-MDMB-P7AICA	10	<i>tert</i> -Leucinester (Azaindol)

Cumyl-PEGACLONE war im Jahr 2017 das prävalenteste synthetische Cannabinoid während des Testkaufprogramms. Aufgrund seines Cumyl-Brückenrests und in Anlehnung an die SGT-Substanzen des Patents von Bowden *et al.*³⁸, wird es häufig als SGT-151 bezeichnet, obwohl es in dem Patent keine Erwähnung findet. Lediglich Substanzen mit den Bezeichnungen SGT-150 und SGT-152 werden in der Patentschrift erwähnt. Es wurde in Internetforen als gut verträglich beschrieben. Dies geht auch aus der Datenlage bezüglich Monointoxikationen und Todesfällen, die in direktem Zusammenhang mit Cumyl-PEGACLONE standen, aus der wissenschaftlichen Literatur hervor.⁸³

Weiterhin wurden im Gegensatz zu 2016 relativ viele Produkte positiv auf MDMB-CHMICA getestet. 5F-MDMB-PINACA, das im September 2016 in Anlage II des BtMG aufgenommen wurde⁸⁴, war mit 39 positiv getesteten Produkten das dritthäufigste detektierte synthetische Cannabinoid im Jahr 2017. Diese Beobachtungen lassen den Rückschluss zu, dass ausgehend vom geringen Anteil an Produkten mit Wirkstoffen, die dem NpSG unterliegen, Shopbetreiber auf alte, bewährte Wirkstoffe zurückgegriffen haben. Als Hauptgründe können die gute Verfügbarkeit der Wirkstoffe sowie die vom Konsumenten akzeptierte und erwartete Wirkung angenommen werden. Im Februar 2017 wurden in einer kleiner angelegten Studie elf verschiedene Räuchermischungen erworben. Es wurden drei unterschiedliche synthetische Cannabinoide nachgewiesen: MDMB-CHMICA, Cumyl-PEGACLONE und 5F-Cumyl-P7AICA.⁸⁵ Letzteres wurde im Rahmen des Onlinemonitorings im Jahr 2017 in vier Produkten nachgewiesen und unterlag zu diesem Zeitpunkt aufgrund seiner Azaindol-Kernstruktur ebenfalls keiner nationalen gesetzlichen Regulierung.

Ein Anteil von 15 % der Produkte, welche Wirkstoffe enthielten, die unter die Stoffgruppendefinition des NpSG fielen, bestand, wie Tabelle 25 zu entnehmen ist, zum großen Teil aus zwei Substanzen: Cumyl-4CN-BINACA (SGT-78) und 5F-Cumyl-PINACA (SGT-25). Beide Substanzen entstammen dem Patent von Bowden *et al.*³⁸ Während 5F-Cumyl-PINACA hauptsächlich in e-liquids für den Gebrauch in elektronischen Zigaretten auftrat⁸⁶, wurde Cumyl-4CN-BINACA im Monitoring vorwiegend in Räuchermischungen nachgewiesen. Durch die Nitrilgruppe der Seitenkette kann die Bildung von Cyanid während

des Stoffwechsels im Körper nicht ausgeschlossen werden.⁸⁷ Diese Thematik wurde auch in Onlineforen diskutiert, weshalb die Akzeptanz des Wirkstoffes bei Usern als niedrig anzusehen ist.⁸⁸ Der EMCDDA wurden bis 2017 von fünf Mitgliedsländern der Europäischen Union (Frankreich, Deutschland, Litauen, Spanien und Schweden) 40 Beschlagnahmungen von Cumyl-4CN-BINACA in Pulverform mit einem Gesamtgewicht von 52 kg gemeldet.⁸⁹

3.2.4. Betrachtung des Jahres 2018

Im Jahr 2018 wurden insgesamt 257 Produkte von 31 verschiedenen Bezugsquellen untersucht. Bei allen Bezugsquellen handelte es sich um Onlineshops. Unter den untersuchten Produkten waren 219 Räuchermischungen, 26 e-Liquids, 5 Legal-Hash-Produkte und 7 Research Chemicals. Im Jahr 2018 ergibt sich dasselbe Bild wie im Vorjahr. 47 % der gekauften Produkte enthielten dem BtMG unterstellte Wirkstoffe. Der Anteil an Produkten, die Wirkstoffe enthielten, die dem NpSG unterlagen, belief sich auf 12 %. Mit 35 % ist der Anteil an Produkten, deren Wirkstoffe keiner rechtlichen Regulierung unterlagen, im Vergleich zu Vorjahr um 7 % gestiegen. In 6 % der erworbenen Produkte konnte kein Wirkstoff nachgewiesen werden.

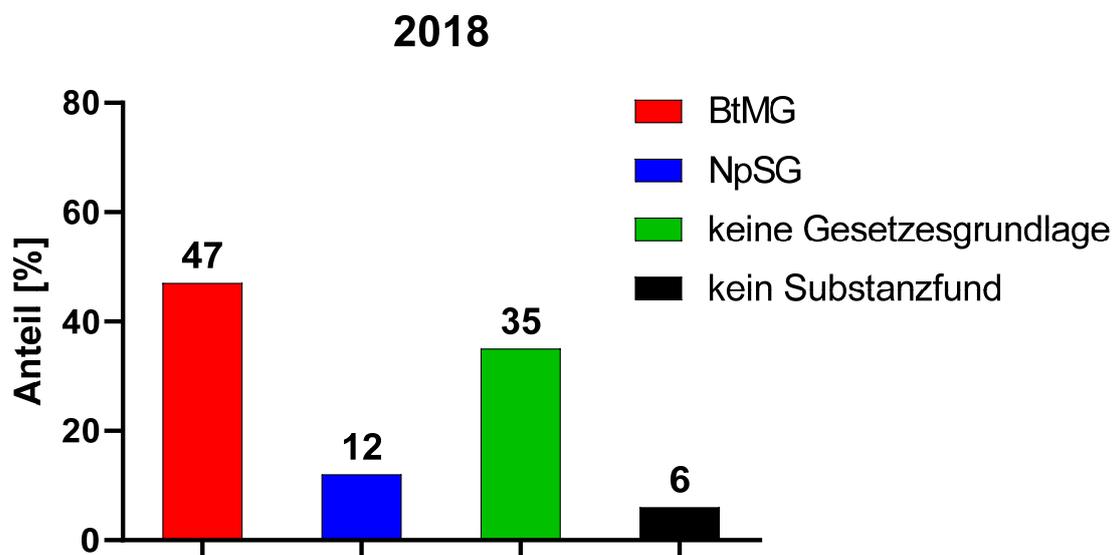


Abbildung 45: Prozentuale Verteilung der gekauften Produkte hinsichtlich der rechtlichen Einordnung in Deutschland im Jahr 2018

Im Jahr 2018 wurden insgesamt 25 unterschiedliche Substanzen identifiziert. Neun von diesen wurden in mindestens zehn der erworbenen Produkte nachgewiesen (Tabelle 26).

Tabelle 26: Auflistung der prävalentesten Wirkstoffe im Monitoring im Jahr 2018

Wirkstoff	Anzahl positiver Produkte	Gruppenzugehörigkeit
5F-MDMB-PINACA (5F-ADB)	68	tert-Leucinester (Indazol)

5F-Cumyl-PEGACLONE (5F-SGT-151)	45	Cumyl-Derivat (γ -Carbolinon)
5F-MDMB-PICA	35	<i>tert</i> -Leucinester (Indol)
5F-MDMB-P7AICA	21	<i>tert</i> -Leucinester (Azaindol)
Cumyl-PEGACLONE (SGT-151)	18	Cumyl-Derivat (γ -Carbolinon)
AB-FUBINACA	13	Valinamid (Indazol)
AMB-CHMICA	12	Valinester (Indol)
JWH-210	10	Napthtoyindol (Indol)
5F-Cumyl-P7AICA	10	Cumyl-Derivat (Azaindol)

Als prävalentester Wirkstoff im Jahr 2018 gehörte 5F-MDMB-PINACA wie bereits in den Jahren 2016 und 2017 zu den Top 3 der prävalentesten Substanzen im Rahmen des Onlinemonitorings. 5F-MDMB-PINACA ist ein Beispiel für ein „Evergreen“ auf dem Legal High Markt. Trotz Aufnahme der Substanz in das BtMG im Juni 2016 ist die Prävalenz der Substanz, während der genannten Jahre nicht nennenswert gesunken. 5F-MDMB-PINACA fällt aufgrund seiner Struktur zusätzlich unter die Stoffgruppendefinition eines synthetischen Cannabinoids im Sinne des NpSG. Auch wenn das BtMG von der Strafbewehrung über dem NpSG angesiedelt ist, hat auch das NpSG als neueres Gesetz nicht zu einer Abnahme der Prävalenz von 5F-MDMB-PINACA geführt.

Mit 45 positiv getesteten Produkten ist 5F-Cumyl-PEGACLONE, das fluorierte Derivat von Cumyl-PEGACLONE, der Wirkstoff, der 2018 am zweithäufigsten nachgewiesen wurde. Das erste positive Produkt mit dieser Substanz wurde bereits im Mai 2018 erworben. Dies ist erwähnenswert, da Cumyl-PEGACLONE erst zwei Monate später, im Juli 2018, durch die Verordnung zur Änderung betäubungsmittelrechtlicher und anderer Vorschriften (BtMRÄndV)⁹⁰ in Anlage II des BtMG aufgenommen wurde. Auch daran ist wiederum zu erkennen, dass die Hersteller bzw. Vertreiber synthetischer Cannabinoide bereits auf eine rechtliche Regulierung des synthetischen Cannabinoids Cumyl-PEGACLONE vorbereitet waren. Bereits in der 48. Sitzung des Sachverständigenausschusses für Betäubungsmittel am 08.05.2017 wurde empfohlen, Cumyl-PEGACLONE in Anlage II des BtMG aufzunehmen. Shopbetreiber konnten sich dementsprechend über ein Jahr mit der Synthese eines neuen Wirkstoffes beschäftigen bzw. diese in Auftrag geben. Im Fall von Cumyl-PEGACLONE war eine Fluorierung des endständigen Kohlenstoffs der Seitenkette zu erwarten, da diese Modifikation bereits bei etlichen synthetischen Cannabinoiden zuvor beobachtet wurde. Mit einer Affinität gegenüber dem CB₁-Rezeptor von $K_i(5F\text{-Cumyl-PEGACLONE}) = 0,03 \text{ nM}$ ist das fluorierte Derivat im Vergleich zu Cumyl-PEGACLONE mit $K_i(\text{Cumyl-PEGACLONE}) = 0,36 \text{ nM}$ circa um den Faktor 10 höher.⁹¹ Auch wurden in der wissenschaftlichen Literatur bereits einige Todesfälle mit 5F-Cumyl-PEGACLONE in Verbindung gebracht.⁹²

Mit Erlass der BtMRÄndV wurde der Wirkstoff Cumyl-PEGACLONE in allen betreffenden Räuchermischungen umgehend durch den zu dieser Zeit rechtlich nicht regulierten Wirkstoff 5F-Cumyl-PEGACLONE ersetzt. Shopbetreiber, die sich auf die Vermarktung legaler

Substanzen spezialisiert haben, stellten bereits mit Verkündung der jeweiligen Änderungen im Bundesgesetzblatt den Versand ein. Anschließend wurde der Wirkstoff in Räuchermischungen zeitnah auf die legale Nachfolgesubstanz umgestellt.

Im Juni 2018 wurden in einer kleiner angelegten Studie 15 Räuchermischungen von 4 deutschsprachigen Internetshops erworben. Es wurden drei verschiedene synthetische Cannabinoide nachgewiesen: 5F-MDMB-PINACA (5F-ADB), Cumyl-PEGACLONE und 5F-Cumyl-PEGACLONE.⁹³

3.2.5. Betrachtung des Jahres 2019

Im Jahr 2019 wurden insgesamt 224 Produkte von 23 verschiedenen Bezugsquellen untersucht. Bei allen Bezugsquellen handelte es sich um Onlineshops. Unter den untersuchten Produkten waren 202 Räuchermischungen, 16 e-Liquids, 1 Legal-Hash-Produkt und 5 Research Chemicals. Bei Betrachtung des Jahres 2019 wird deutlich, dass der Anteil an Produkten, die Betäubungsmittel enthielten, mit einem Abfall von 47 % auf 9 % im Vergleich zum Vorjahr deutlich abgenommen hat. Der Anteil an erworbenen Produkten, die vom NpSG erfasste Substanzen enthielten, stieg auf 34 % an. Mit 38 % änderte sich der Anteil an Produkten, deren Wirkstoffe keiner gesetzlichen Regulierung unterlagen nicht signifikant. In 19% der erworbenen Produkte konnte kein Wirkstoff nachgewiesen werden. Dieser Wert ist, im Vergleich zu den Vorjahren, relativ hoch.

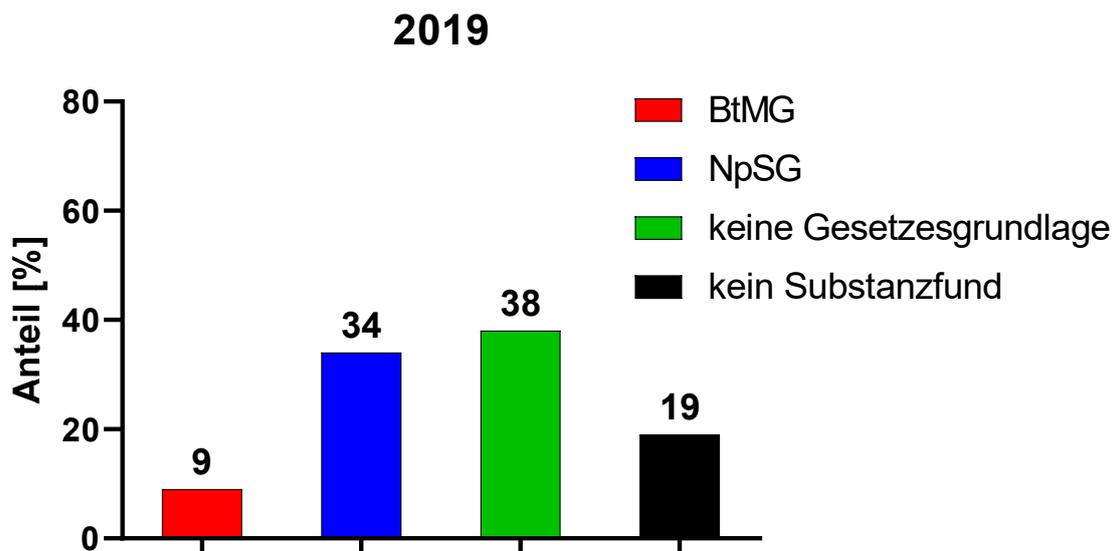


Abbildung 46: Prozentuale Verteilung der gekauften Produkte hinsichtlich der rechtlichen Einordnung in Deutschland im Jahr 2019

Im Jahr 2019 wurden insgesamt 20 unterschiedliche Substanzen identifiziert. Fünf von diesen wurden in mindestens zehn der erworbenen Produkte nachgewiesen (Tabelle 27).

Tabelle 27: Auflistung der prävalentesten Wirkstoffe im Monitoring im Jahr 2019

Wirkstoff	Anzahl positiver Produkte	Gruppenzugehörigkeit
Cumyl-CBMICA	40	-
5F-Cumyl-PEGACLONE	37	Cumyl-Derivat (γ -Carbolinon)
5F-MDMB-PICA	37	<i>tert</i> -Leucinester (Indol)
4F-MDMB-BINACA	18	<i>tert</i> -Leucinester (Indazol)
5F-MDMB-PINACA (5F-ADB)	10	<i>tert</i> -Leucinester (Indazol)

Auf den ersten Blick fällt auf, dass das in den Jahren 2016 bis 2018 vorherrschende synthetische Cannabinoid 5F-MDMB-PINACA im Jahr 2019 mit lediglich 10 positiv getesteten Produkten keine hohe Prävalenz mehr auf dem Legal High Markt aufweist. Die vermutlichen Gründe hierfür werden in 3.2.7 detailliert erläutert.

Durch die Verordnung zur Änderung der Anlage des Neue-psychoaktive-Stoffe-Gesetzes und von Anlagen des Betäubungsmittelgesetzes (NpSGuBtmAnlÄndV)⁶³ im Juli 2019 wurde die Definition der Brücke im NpSG angepasst. Der Ringschluss zwischen dem Amidstickstoff der Carboxamidfunktion der Brücke und Position 2 der Indol-Kernstruktur wurde in das NpSG aufgenommen. Synthetische Cannabinoide mit einer γ -Carbolinon-Kernstruktur waren somit nach der Erweiterung des NpSG gesetzlich reguliert. Zeitgleich wurde 5F-Cumyl-PEGACLONE zusätzlich in Anlage II des BtMG aufgenommen. Die 37 positiv getesteten Produkte auf 5F-Cumyl-PEGACLONE wurden vor Inkrafttreten der NpSGuBtmAnlÄndV erworben.

Mit Cumyl-CBMICA ist im Juli 2019 ein synthetisches Cannabinoid auf dem Onlinemarkt erschienen, das die Stoffgruppendefinition des erweiterten NpSG anhand der Seitenkette umgeht. Wie im Anhang unter 8.2.2.4 ersichtlich wird, wurden vom NpSG lediglich Seitenketten erfasst, welche eine Ringgröße von fünf, sechs oder sieben Ringatomen aufwiesen. Wie in 3.1.3 beschrieben, wurden im Ring der Seitenkette vier Ringatome nachgewiesen. Mit Inkrafttreten der NpSGuBtmAnlÄndV wurde von den Shopbetreibern ein Versandstopp veranlasst und die Produktpalette auf den neuen Wirkstoff Cumyl-CBMICA umgestellt.

Mit 37 positiv auf 5F-MDMB-PICA getesteten Produkten ergab sich kein nennenswerter Unterschied zum Vorjahr. Obwohl 5F-MDMB-PICA unter die Stoffgruppendefinition synthetischer Cannabinoide gemäß NpSG fällt, spielte es auf dem deutschen Legal High Markt eine signifikante Rolle. Strukturell ist es mit 5F-MDMB-PINACA (5F-ADB) verwandt (Abbildung 47). Die vermutlichen Gründe für die hohe Prävalenz einer Substanz, welche vom NpSG rechtlich reguliert ist, werden in 3.2.7 detailliert erläutert.

Im Juni 2019 wurde im Onlinemonitoring zum ersten Mal das synthetische Cannabinoid 4F-MDMB-BINACA in einem erworbenen Produkt nachgewiesen. Insgesamt wurde es ab Juni in 18 gekauften Räuchermischungen detektiert. Es weist eine enge strukturelle Verwandtschaft mit 5F-MDMB-PINACA (5F-ADB) auf. Die fluorierte Pentylseitenkette wurde durch eine fluorierte Butylseitenkette ersetzt. Die restlichen Strukturelemente blieben unberührt (Abbildung 47). 4F-MDMB-BINACA kann als Nachfolgesubstanz von 5F-MDMB-PINACA angesehen werden. Gründe für diese Annahme werden in 3.2.7 detailliert erläutert.

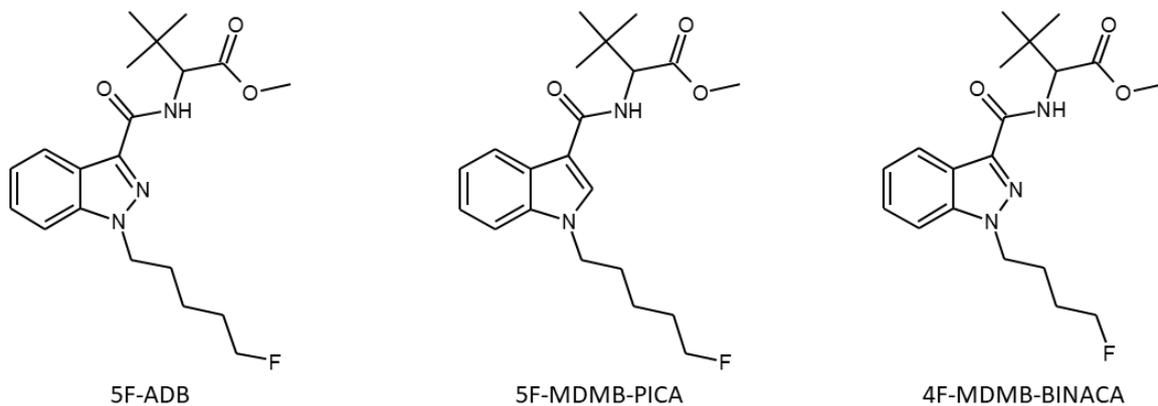


Abbildung 47: Strukturformeln von 5F-ADB, 5F-MDMB-PICA und 4F-MDMB-BINACA

3.2.6. Gesamtbetrachtung des Auswertzeitraums und Auswirkungen des NpSG auf den Legal High Onlinemarkt

In Abbildung 48 sind die Anteile der Produkte dargestellt, die aufgrund der enthaltenen Wirkstoffe in eine der folgenden vier Kategorien eingeteilt werden können:

- Unterliegt dem BtMG
- Unterliegt dem NpSG
- Unterliegt keiner Gesetzesgrundlage
- Keine Detektion eines Wirkstoffes

Der Erwerb der Produkte ist hierbei in die Zeiträume vor und nach Inkrafttreten des NpSG eingeteilt.

Bei Betrachtung des Gesamtauswertzeitraums, ist zu beobachten, dass mit 64 % der Großteil der Produkte vor Inkrafttreten des NpSG Wirkstoffe enthielt, die vom NpSG abgedeckt worden wären. Dies war zu erwarten, da bei Ausarbeitung des NpSG bzw. dessen Strukturdefinitionen diese synthetischen Cannabinoide als Beispiele rechtlich zu erfassender Cannabinmimetika herangezogen wurden. Diese Substanzen waren zu dem damaligen Zeitpunkt rechtlich nicht reguliert. Verkauf und Konsum waren demnach legal, sodass diese Substanzen ihrer Sammelbezeichnung als Legal-High ferecht wurden. Der

Anteil an Produkten, die Betäubungsmittel enthielt, war vor Inkrafttreten des NpSG mit 24 % deutlich niedriger. Auffällig ist, dass vor Inkrafttreten des NpSG nahezu keine Wirkstoffe auf dem Markt vertreten waren, die nicht in einer Anlage des BtMG gelistet waren oder vom NpSG erfasst worden wären. Nach Inkrafttreten des NpSG sank der Anteil an Produkten, die dem NpSG unterstellte Wirkstoffe enthielten auf 19 %. Der Anteil an Produkten, die dem BtMG unterstellte Wirkstoffe enthielten, stieg nach Inkrafttreten des NpSG um 14 % auf 38 % an. Letzteres deutet an, dass nach Inkrafttreten des NpSG nicht mehr maßgeblich der legale Status der Substanz, sondern auch die Verbraucherakzeptanz für die Auswahl der Substanzen in Produkten entscheidend war. In 33 % der nach Inkrafttreten des NpSG erworbenen Produkte wurden Wirkstoffe nachgewiesen, die zum Zeitpunkt ihres Erwerbs weder von BtMG noch von NpSG erfasst wurden. Bei diesen Substanzen handelt es sich hauptsächlich um die Substanzen Cumyl-PEGACLONE, 5F-Cumyl-PEGACLONE und Cumyl-CBMICA. Die Synthese dieser Substanzen wurde vermutlich von Shopbetreibern eigens zur Umgehung des NpSG für den deutschen Markt in Auftrag gegeben.^{94,95}

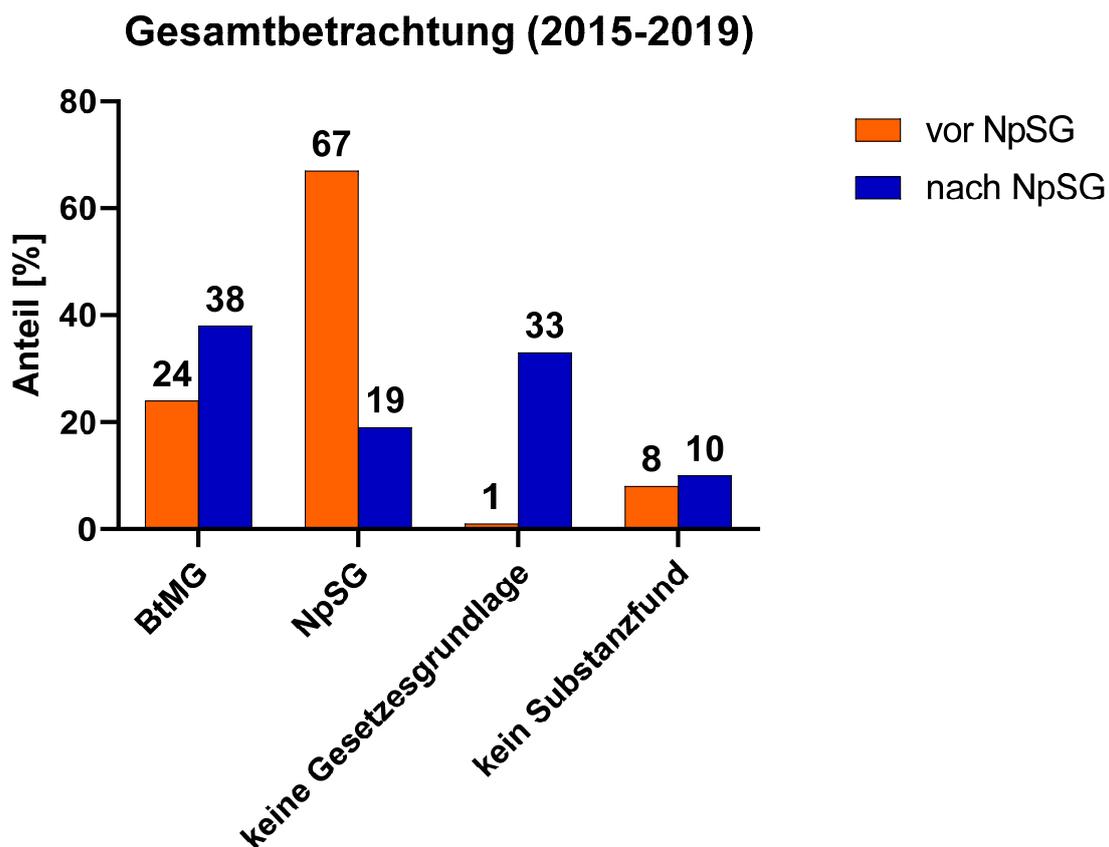


Abbildung 48: Gesamtbetrachtung des Auswertzeitraums hinsichtlich der Einführung des NpSG

Anhand der Gesamtbetrachtung macht es zunächst den Eindruck, dass sich Shopbetreiber nach Inkrafttreten des NpSG von NpSG-relevanten Substanzen distanziert hätten und sich auf Wirkstoffe konzentrieren, die entweder bereits im BtMG gelistet sind oder sowohl BtMG als auch NpSG umgehen. Es müssen zwei Motivationen der Shopbetreiber betrachtet werden. Die erste Motivation besteht darin, Produkte in Deutschland anzubieten, die keiner nationalen Gesetzgebung unterliegen. Die Vorgehensweise ist dabei stets identisch. Nach der Veröffentlichung einer bevorstehenden Gesetzesänderung im Bundesgesetzblatt (BGBl.) wird der Versand von Räuchermischungen, welche den bis dahin legalen Wirkstoff enthielten, eingestellt. Aufgrund des langwierigen Gesetzgebungsverfahrens ist Shopbetreibern bereits vor der Bekanntmachung im BGBl. bekannt, welche Gesetzesänderungen sich durch zukünftige Verordnungen ergeben werden. Ein Nachfolgewirkstoff ist somit meist schon in ausreichender Menge produziert worden und muss nach der Bekanntmachung im BGBl. nur noch auf das Pflanzenmaterial aufgebracht werden. Produkte mit neuem, legalem Wirkstoff sind somit innerhalb weniger Tage nach Inkrafttreten der Änderungsverordnungen von BtMG oder NpSG auf dem Markt verfügbar. Die zweite Motivation besteht darin, nationale Gesetze nicht zu berücksichtigen und die Wirkstoffe anzubieten, die im Ausland, hauptsächlich in China, in großen Mengen produziert werden.²⁸ Die deutsche Gesetzgebung hat auf diese Motivation somit keinen Einfluss. In 3.2.7 wird der Einfluss internationaler Gesetzgebung auf das Angebot an synthetischen Cannabinoiden auf dem deutschen Markt detailliert beschrieben.

Die in Abbildung 48 dargestellte Gesamtbetrachtung lässt einen groben Überblick über das Angebot des Auswertzeitraums zu. Aus den Betrachtungen der Einzeljahre ist allerdings ersichtlich, dass im Jahr 2019 der Anteil an Produkten, deren Inhaltsstoffe dem NpSG unterlagen im Gegensatz zum Vorjahr deutlich angestiegen ist, während der Anteil an betäubungsmittelhaltigen Produkten (gemäß BtMG) stark gesunken ist. Eine solche Entwicklung ist der Gesamtbetrachtung nicht zu entnehmen, weshalb eine Betrachtung der einzelnen Jahre unerlässlich ist, um akute Änderungen im Angebot festzustellen.

In Abbildung 49 ist die Prävalenz aller synthetischen Cannabinoide, die während des Onlinemonitorings von 2015 bis 2019 in den erworbenen Produkten nachgewiesen wurden, dargestellt.

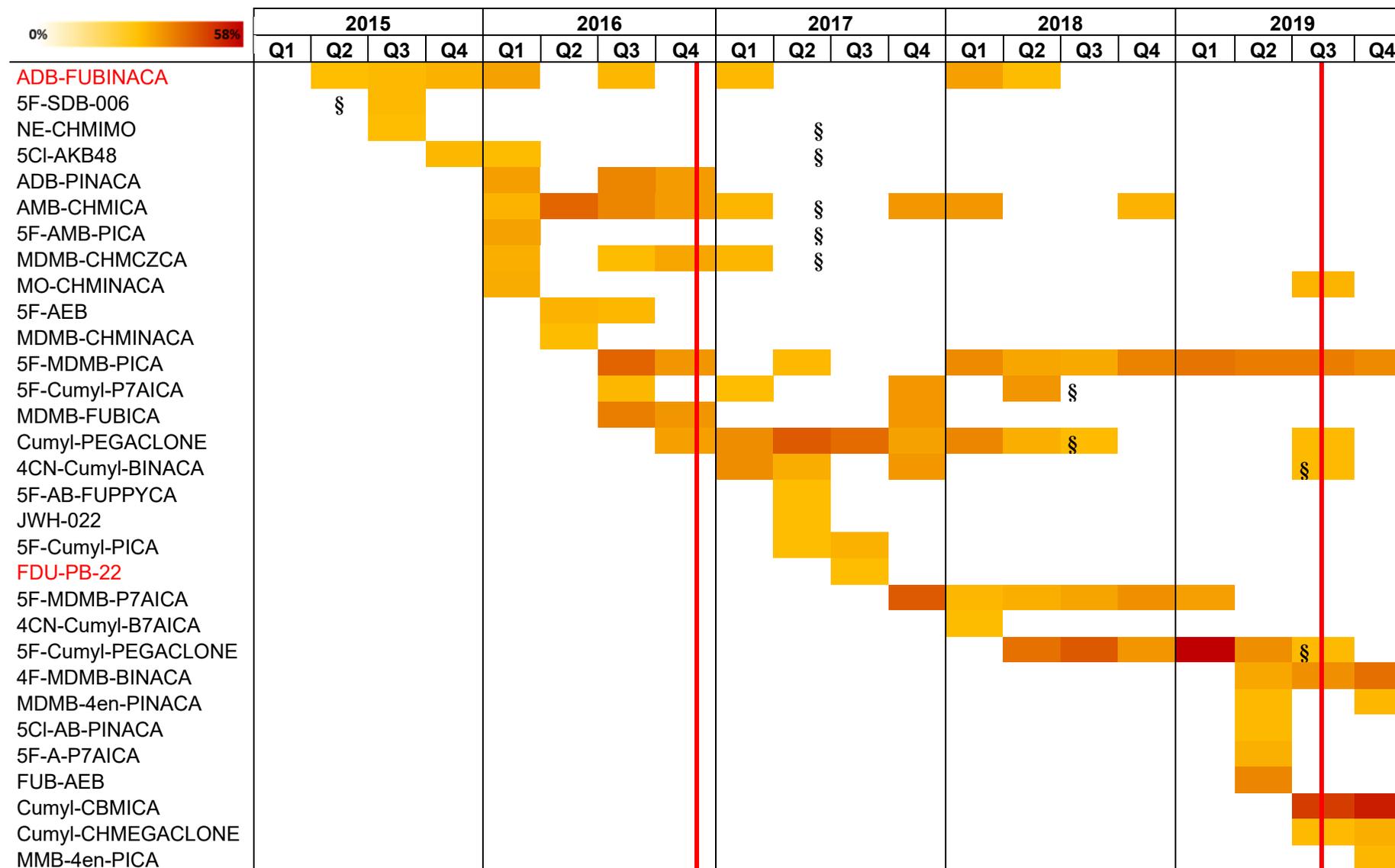


Abbildung 49: Prävalenz der von 2015 bis 2019 im Onlinemonitoring detektierten synthetischen Cannabinoide aufgeteilt nach Quartalen. In rot gekennzeichnete Stoffe waren bereits vor 2015 in Anlage II des BtMG gelistet. Mit § gekennzeichnete Substanzen wurden zum markierten Zeitpunkt in das BtMG aufgenommen. Rote Linien kennzeichnen Inkrafttreten sowie die Erweiterung des NpSG.

3.2.7. Einfluss internationaler Gesetzgebung

Das nachfolgende Kapitel soll den Einfluss internationaler Gesetzgebung auf das nationale Angebot synthetischer Cannabinoide in Legal High Produkten am Beispiel von 5F-MDMB-PINACA (5F-ADB) aufzeigen. Wie in 3.2.2 beschrieben, war 5F-MDMB-PINACA im Jahr 2016 in Deutschland eines der prävalentesten synthetischen Cannabinoide, obwohl es bereits im Mai 2016 in Anlage II des BtMG aufgenommen wurde. Struktur (Abbildung 47) und Toxizität (3.2.2) dieser Substanz wurden bereits in den vorherigen Kapiteln erläutert.

Wie in Abbildung 50 dargestellt, lag der Anteil an Räuchermischungen, die das synthetische Cannabinoid 5F-ADB enthielten, in den ersten beiden Quartalen des Jahres 2016 bei ungefähr 30 %, während der Anteil nach Aufnahme des Wirkstoffes in das BtMG im Mai 2016 im dritten Quartal auf rund 5 % abfiel. Im vierten Quartal wurde 5F-ADB in keinem erworbenen Produkt nachgewiesen. Mit Inkrafttreten des NpSG stieg der Anteil an 5F-ADB-haltigen Produkten ab dem ersten Quartal 2017 bis zum dritten Quartal 2018 bis auf 40 % kontinuierlich an. Ab dem vierten Quartal 2018 sank der Anteil an 5F-ADB-haltigen Produkten. Seit dem dritten Quartal 2019 wurde in keinem erworbenen Produkt 5F-ADB nachgewiesen. Diese Entwicklung lässt sich am besten mit dem Verbot von 5F-ADB im August 2018 in China erklären. Zu diesem Zeitpunkt wurden 32 NPS der nationalen, chinesischen Gesetzgebung unterstellt. Unter diesen befanden sich acht synthetische Cannabinoide (z.B. 5F-ADB).⁹⁶ Der Rückgang des synthetischen Cannabinoids 5F-ADB steht somit in keinem Zusammenhang mit einer nationalen deutschen Gesetzgebung. Weiterhin ist Abbildung 50 zu entnehmen, dass 5F-ADB durch die zwei strukturell verwandten synthetischen Cannabinoide 5F-MDMB-PICA und 4F-MDMB-BINACA ersetzt wurde. Während 5F-MDMB-PICA bereits im dritten Quartal im Jahr 2016 einen Anteil von 28 % der erworbenen Produkte ausmachte, nach der Einführung des NpSG zunächst jedoch wieder vom Legal High Markt verschwand, handelt es sich bei 4F-MDMB-BINACA vermutlich um das „tatsächliche Ersatzprodukt“ für 5F-ADB. Die chemische Modifikation beider Substanzen besteht lediglich im Austausch der am endständigen Kohlenstoff fluorierten Pentylkette durch eine am endständigen Kohlenstoff fluorierte Butylkette. Synthesvorschriften in Syntheselabors können somit bei Austausch eines Eduktes zum größten Teil übernommen werden. Auch die Kosten im Produktionsland werden so gering gehalten, da aufwändige neue Synthesvorschriften nicht notwendig sind. 4F-MDMB-BINACA wurde in Deutschland zum ersten Mal im vierten Quartal 2018 nachgewiesen und der Anteil an 4F-MDMB-BINACA-haltigen Produkten stieg bis zum vierten Quartal 2019 an.

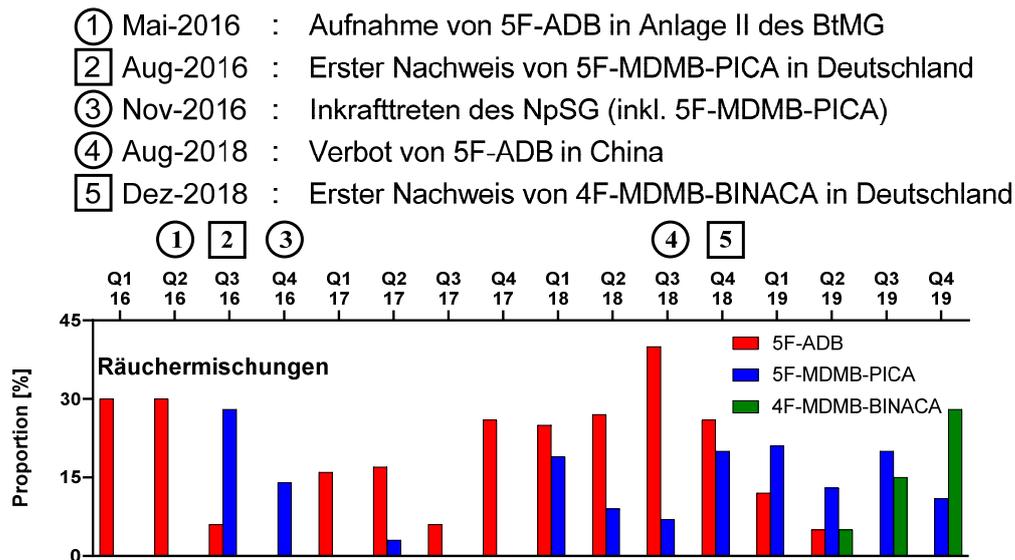


Abbildung 50: Prozentuale Verteilung der synthetischen Cannabinoide 5F-ADB, 5F-MDMB-PICA und 4F-MDMB-BINACA in Räuchermischungen während des Zeitraums 2016 bis 2019

Sowohl 5F-MDMB-PICA als auch 4F-MDMB-BINACA unterliegen in Deutschland aufgrund ihrer Struktur dem NpSG. Der Austausch von 5F-ADB durch 5F-MDMB-PICA und 4F-MDMB-BINACA erklärt auch den Rückgang von BtM-haltigen Produkten ohne den Beitrag einer deutschen, nationalen Gesetzgebung. Durch das Verbot von 5F-ADB in China kam der Export dieses Wirkstoffes zum Erliegen und wurde durch zwei Substanzen, die in Deutschland dem NpSG unterliegen, ersetzt. Somit stieg der Anteil der Produkte, die Wirkstoffe enthielten, welche unter das NpSG fielen, auf 34 % an.

3.3. Quantifizierung von Räuchermischungen

In den nachfolgenden Kapiteln werden die Ergebnisse der Quantifizierung einiger im Monitoring erworbener Räuchermischungen dargestellt und ausgewertet. Es werden die folgenden Vergleiche angestellt:

1. Wirkstoffgehalt dem äußeren Erscheinungsbild nach gleicher Räuchermischungen aus acht unterschiedlichen Shops
2. Wirkstoffgehalt unterschiedlicher Räuchermischungen aus demselben Shop
3. Wirkstoffgehalt von Räuchermischungen zu unterschiedlichen Erwerbszeitpunkten

Der Fokus der Gehaltsbestimmungen lag hierbei auf Räuchermischungen mit den folgenden Wirkstoffen: 5F-MDMB-PINACA, 5F-MDMB-P7AICA, 5F-MDMB-PICA, 5F-Cumyl-PEGACLONE und Cumyl-CBMICA. Bei dieser Auswahl handelte es sich um prävalente, relevante Wirkstoffe der Jahre 2016 bis 2019. Alle erhobenen Quantifizierungsergebnisse der einzelnen Aliquots sind im Anhang aufgelistet (Tabelle 40 bis Tabelle 47).

3.3.1. Homogenitätsbestimmung

3.3.1.1. 5F-Cumyl-PEGACLONE

In Tabelle 28 sind die Quantifizierungsergebnisse der Räuchermischungen „Desert“ dargestellt. Diese wurden in acht verschiedenen Shops erworben. Die Räuchermischung „Desert“ wird als Einstiegräuchermischung mit dem Stärkegrad „Mittel“ vertrieben. Es war dementsprechend von einer relativ geringen Wirkstoffkonzentration auszugehen. Im Anschluss an die in 2.2.3.1 beschriebene Extraktion, wurde mittels GC-EI-MS in allen acht Räuchermischungen der Wirkstoff 5F-Cumyl-PEGACLONE nachgewiesen. Das Gesamtgewicht der Räuchermischungen variierte von 1,9 g bis 2,3 g. Die auf der Verpackung angegebene Menge betrug in allen Fällen 2 g. Die Abweichung vom angegebenen Gewicht lag somit mit Ausnahme einer Räuchermischung (+15 %) bei allen Proben bei ± 5 %. Basierend auf dem Gesamtgewicht der jeweiligen Räuchermischung wurden zwischen 10 und 12 Aliquots (je ca. 200 mg) eingewogen. Die ermittelten Konzentrationsspannen von 5F-Cumyl-PEGACLONE bewegten sich hierbei zwischen 2,7 mg/g und 9,0 mg/g, wobei die Differenz des Wirkstoffgehalts innerhalb derselben Packung zwischen zwei Aliquots in nur einem Fall den Wert von 5 mg/g überschritten hat (Rauchgeist). Die niedrigste Durchschnittskonzentration betrug 3,7 mg/g, die höchste 5,2 mg/g. Die relative Standardabweichung der Aliquots innerhalb eines Produktes war bei der Probe aus dem Shop „Tembo“ mit 11,2 % am niedrigsten und bei der Probe aus dem Shop „Rauchgeist“ mit 37,9 % am höchsten. Diese Werte sind ein Maß für die Homogenität der Wirkstoffverteilung und werden später genauer diskutiert.

Tabelle 28: Konzentrationsspannen und Durchschnittskonzentrationen mit relativer Standardabweichung der Räuchermischung „Desert“ aus acht unterschiedlichen Shops

Shopname	Gesamtgewicht [g]	Anzahl an Aliquots	Konzentrations- spanne [mg/g]	Durchschnitts- konzentration [mg/g]	RSD [%]
RM-Store	1,9	10	3,6-8,2	4,9	28,6
Herbalman	1,9	10	3,7-7,2	4,6	22,4
Herbalgator	2,0	10	2,7-7,0	3,7	35,4
Rauchgeist	2,1	11	3,8-9,0	5,2	37,9
Tembo	2,1	11	3,7-5,7	4,9	11,2
Smokeworld	2,1	11	3,0-6,4	4,0	26,2
Spice- Kräuterwelt	2,1	11	3,6-5,6	4,6	15,1
Goldkraut	2,3	12	3,6-5,8	4,6	16,9

In Abbildung 51 ist die Verteilung der Wirkstoffkonzentration der aus den acht verschiedenen Shops erworbenen Räuchermischungen „Desert“ dargestellt. Bei vier Räuchermischungen wurden Ausreiser nach oben beobachtet. Bei diesen Ausreisern handelte es sich stets um das letzte Aliquot am Boden der Tüte der jeweiligen Räuchermischung. Dieses Phänomen ist durch das „Durchrieseln“ kleiner Pflanzenteile in Richtung des Tütenbodens zu erklären. Kleinere Pflanzenteile haben relativ zu ihrer Gesamtgröße bzw. zu ihrer Masse eine große Oberfläche und somit eine hohe auf ihrer Oberfläche aufgebrauchte Wirkstoffkonzentration im Verhältnis zu ihrem Gewicht. Ähnliche Beobachtungen hinsichtlich der Konzentration des Wirkstoffes am Boden einer Verpackungseinheit wurden bereits in anderen Studien gemacht.⁹⁷ Weiterhin ist Abbildung 51 anschaulich zu entnehmen, dass sich der Durchschnittsgehalt der Räuchermischungen aus den verschiedenen Shops nicht nennenswert unterscheidet, während die Homogenität der Verteilung des Wirkstoffes teils sehr unterschiedlich ist wie an der relativen Standardabweichung (RSD) in Tabelle 28 zu erkennen ist. Betrachtet man die RSD ohne die Ausreißer am Tütenboden wird deutlich, dass diese Werte einen erheblichen Beitrag zur hohen RSD leisten. Ohne das Aliquot am Tütenboden zu betrachten, ist die RSD der betreffenden Räuchermischungen um mindestens 10 % geringer. Die Homogenität innerhalb der Tüte liegt somit in den meisten Fällen bei einer RSD von unter 20 %. Um eine Überdosis zu vermeiden, könnte der Verbraucher darauf achten die kleinen Pflanzenteile am Boden einer Tüte mit Vorsicht zu konsumieren, da der Wirkstoffgehalt dort erheblich höher sein kann als im Rest der Packung.

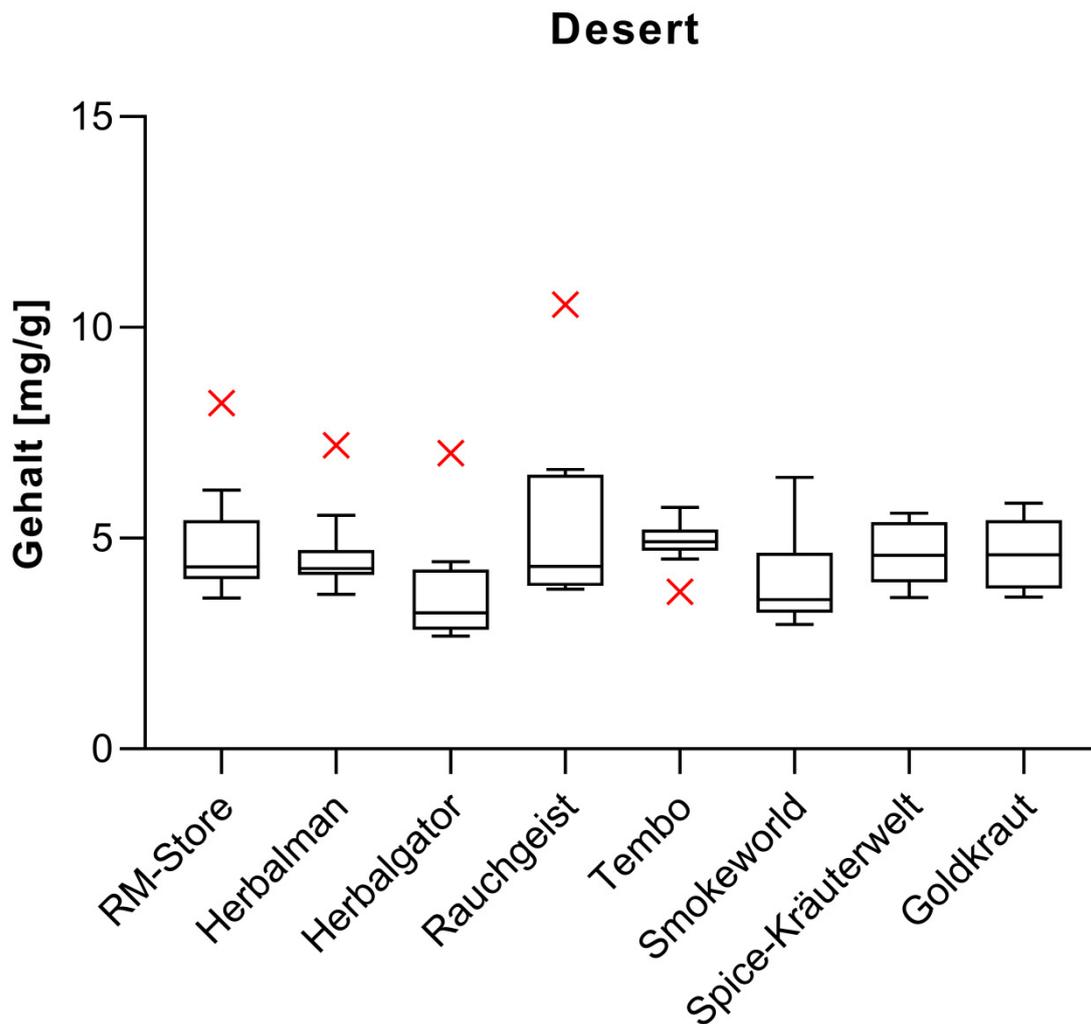


Abbildung 51: Whisker Box Plot Diagramm der Räuchermischung Desert mit dem Inhaltsstoff 5F-Cumyl-PEGACLONE aus acht unterschiedlichen Onlineshops (X kennzeichnet Ausreißer)

Im Rahmen dieser Studie wurde in jedem derselben acht Shops die Räuchermischung „Glory“ erworben. Die Ergebnisse sind in Tabelle 29 aufgeführt. Auch diese wurde auf den Homepages der Shops mit der Wirkstärke „Mittel“ beworben. Nach GC-MS Analyse wurde in allen Proben 5F-Cumyl-PEGACLONE nachgewiesen. Das Gesamtgewicht der Räuchermischungen variierte von 3,0 g bis 3,3 g, während das Gewicht des Inhalts mit 3 g angegeben war. Die Abweichung von der Angabe auf der Verpackung betrug somit maximal +10 %. Keine Packung enthielt weniger als die angegebenen 3 g. Die eingewogenen Aliquote beliefen sich auf 15 bis 17 pro Packung. Die Konzentrationsspanne der Aliquote lag zwischen 2,9 mg/g und 8,8 mg/g, wobei die Differenz zwischen zwei Aliquoten derselben

Packung maximal 4,3 mg/g betrug. Die niedrigste bzw. höchste Durchschnittskonzentration lag bei 4,4 mg/g bzw. 5,9 mg/g. Die RSD lag bis auf einen Shop durchgehend unter 20 %.

Tabelle 29: Konzentrationsspannen und Durchschnittskonzentrationen mit relativer Standardabweichung der Räuchermischung „Glory“ aus acht unterschiedlichen Shops

Shopname	Gesamtgewicht [g]	Anzahl an Aliquots	Konzentrations- spanne [mg/g]	Durchschnitts- konzentration [mg/g]	RSD [%]
RM-Store	3,2	16	3,7-7,9	5,4	19,2
Herbalman	3,3	16	4,2-7,7	5,3	16,7
Herbalgator	3,0	15	3,8-7,1	5,1	16,4
Rauchgeist	3,2	17	4,5-8,8	5,9	19,3
Tembo	3,0	16	4,6-8,2	5,8	16,4
Smokeworld	3,2	16	3,3-7,1	4,4	21,5
Spice- Kräuterwelt	3,1	16	2,9-6,3	4,8	18,3
Goldkraut	3,0	15	4,3-8,6	5,7	17,9

In Abbildung 52 ist die Verteilung der einzelnen Aliquote in einem Whisker Box Plot Diagramm dargestellt. Es ist zu erkennen, dass die Durchschnittskonzentrationen aller Packungen nah beieinander liegen. Auch die Homogenität der Räuchermischungen ist ähnlich, was an den annähernd gleich großen Boxen im Diagramm zu erkennen ist. Die detektierten Ausreißer sind analog zu den Desert Räuchermischungen ausschließlich auf dem Tütenboden lokalisiert. Sowohl Desert als auch Glory wurden mit der Wirkstoffstärke „Mittel“ vermarktet. Auch wenn der Durchschnittsgehalt der Räuchermischung Glory oberhalb des Gehaltes von Desert liegt, ist der Unterschied so gering, dass die Angabe der gleichen Wirkstoffstärken vertretbar ist. Wie bereits erwähnt, ist die Verteilung des Wirkstoffes innerhalb der einzelnen Tüten homogener als bei der Räuchermischung Desert. Nichtsdestotrotz ist auch bei Glory vom Konsum der kleinen Pflanzenteile auf dem Packungsboden zur Vermeidung einer Intoxikation durch Überdosierung abzusehen.

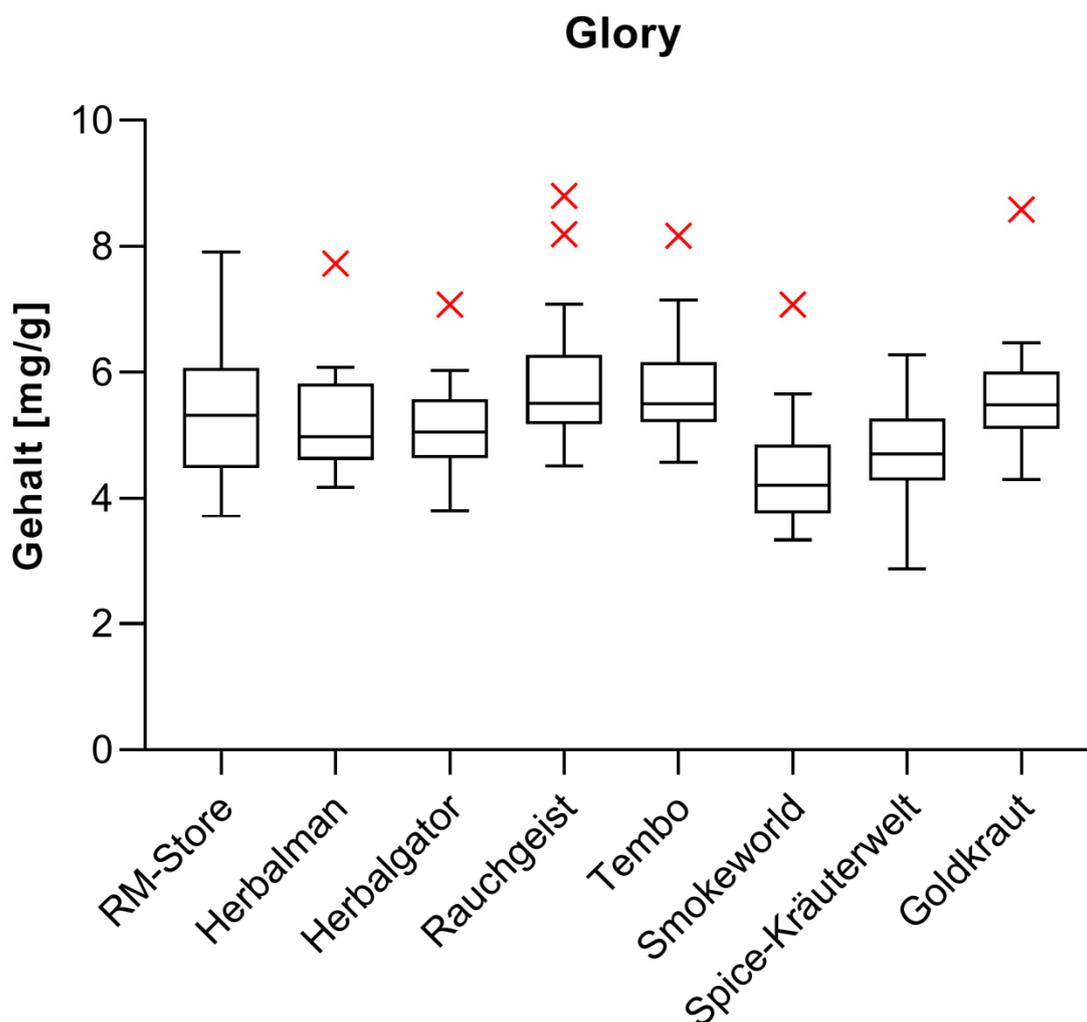


Abbildung 52: Whisker Box Plot Diagramm der Räuchermischung Glory mit dem Inhaltsstoff 5F-Cumyl-PEGACLONE aus acht unterschiedlichen Onlineshops (X kennzeichnet Ausreißer)

3.3.1.2. 5F-MDMB-PINACA (5F-ADB)

Im Rahmen der Quantifizierungsstudie wurden der Wirkstoffgehalt und dessen Verteilung von insgesamt 14 Räuchermischungen, welche das synthetische Cannabinoid 5F-MDMB-PINACA enthielten, ermittelt. Die untersuchten Proben wurden in zwei unterschiedlichen Onlineshops erworben. Im Onlineshop „Coyote-fly“ wurden acht Räuchermischungen mit verschiedenen Bezeichnungen erworben und diese anhand ihres Wirkstoffgehaltes verglichen. Die Ergebnisse der Quantifizierung sind in Tabelle 30 dargestellt. Es ist zu erkennen, dass sich die durchschnittliche Wirkstoffkonzentration, mit Ausnahme der Räuchermischung White Tiger, auf einem gleichbleibenden Niveau befand. Die RSD der einzelnen Räuchermischungen beträgt bei fünf der acht erworbenen Räuchermischungen weniger als 10 %, bei keiner der untersuchten Produkte mehr als 20 %. Die Verteilung des Wirkstoffes konnte somit als verhältnismäßig homogen nachgewiesen werden. Die

Konzentrationsspanne der Räuchermischung „Mad Hatter“ wies mit 11,5 – 23,0 mg Wirkstoff pro Gramm Räuchermischung die höchste Spanne auf. Bei einer Abweichung der Wirkstoffkonzentration um den Faktor 2 zwischen dem Aliquot mit der geringsten und dem Aliquot mit der höchsten Konzentration, ist das Risiko einer Überdosis beim Konsum dieser Räuchermischung am höchsten.

Tabelle 30: Konzentrationsspannen und Durchschnittskonzentrationen mit relativer Standardabweichung acht unterschiedlicher Räuchermischungen aus dem Onlineshop Coyote-fly

Produktname	Gesamtgewicht [g]	Anzahl an Aliquots	Konzentrations- spanne [mg/g]	Durchschnitts- konzentration [mg/g]	RSD [%]
Blaze	3,8	18	16,0 – 21,1	19,2	7,7
Dead Man Walking	3,7	17	22,7 – 26,8	24,7	4,9
DOWN2Earth	1,0	5	15,2 – 22,0	20,1	14,0
Mad Hatter	2,8	13	11,5 – 23,0	18,4	19,5
Roter Stern	0,7	4	18,5 – 21,4	19,9	7,8
Tai High	2,2	11	15,4 – 21,0	18,3	8,7
Wasted	2,7	14	17,2 – 22,1	20,1	8,0
White Tiger	2,7	14	10,9 – 16,8	13,1	11,4

In Abbildung 53 ist die Verteilung des Wirkstoffes der acht Räuchermischungen des Onlineshops Coyote-fly in einem Diagramm dargestellt. Die einzige Räuchermischung, welche einen Ausreißer nach oben aufweist, ist White Tiger. Wie bereits in den Quantifizierungen in Kapitel 3.3.1.1 handelte es sich hierbei um das letzte Aliquot am Tütenboden. Die meist geringe Höhe der Boxen verdeutlicht die geringe RSD. Die Produkte werden auf der Homepage zum größten Teil ohne Beschreibung der Wirkstärke angeboten. Darüber hinaus wurden die acht untersuchten Räuchermischungen am 09. Juni 2016 erworben und somit erst nachdem 5F-MDMB-PINACA in Anlage II des BtMG aufgenommen wurde. Der Konsument setzt sich somit nicht nur einem Gesundheitsrisiko aus, sondern macht sich auch durch den Erwerb eines Betäubungsmittels strafbar.

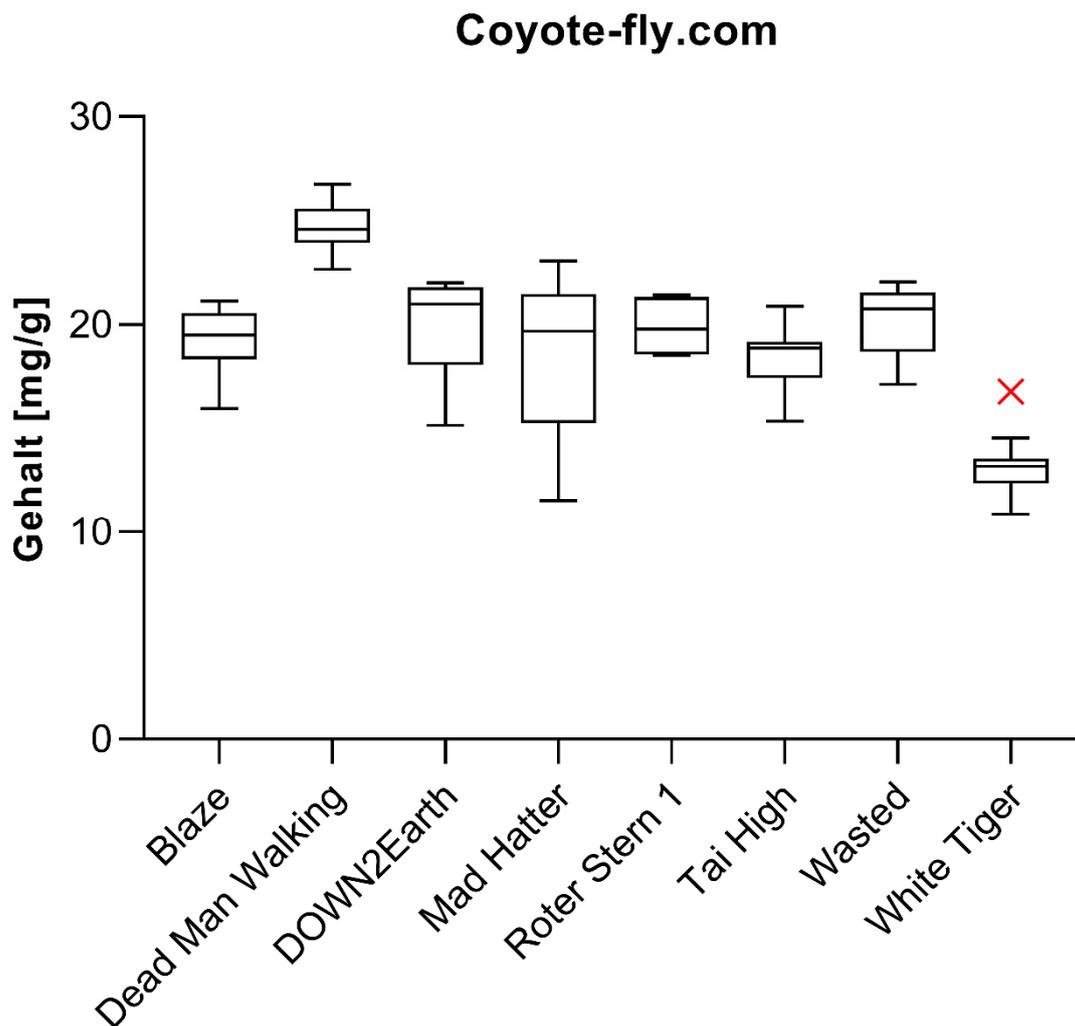


Abbildung 53: Whisker Box Plot Diagramm der Räuchermischungen mit dem Inhaltsstoff 5F-MDMB-PINACA aus dem Onlineshop Coyote-fly (X kennzeichnet Ausreißer)

Im Onlineshop „vl-liquid“ wurden insgesamt sechs Räuchermischungen bestellt. Jeweils zwei wurden mit der Absicht erworben den Wirkstoffgehalt zwischen zwei Produkten desselben Namens zu vergleichen. Zudem wurde ein Vergleich mit den im Onlineshop „coyote-fly“ erworbenen Räuchermischungen gezogen. Die Ergebnisse der Quantifizierung sind in Tabelle 31 aufgelistet.

Das Gesamtgewicht der Räuchermischung Beast war auf der Verpackung mit 3 g angegeben. Das Gewicht von Beast 1 wich um 0,2 g nach unten ab. In Beast 2 wurden 3,0 g ausgewogen. Der Durchschnittsgehalt von Beast 2 ist mit ca. 50 mg/g um ca. 6 mg/g höher als der von Beast 1. Mit einer Konzentrationsdifferenz zwischen dem Aliquot mit der niedrigsten und der höchsten Konzentration von ca. 12 mg/g für Beast 1 und 16 mg/g für Beast 2 und einem RSD von 8,8 % bzw. 8,6 % unterscheiden sich die Räuchermischungen

nicht entscheidend voneinander. Ein ähnliches Bild zeigt sich auch bei den Räuchermischungen „The Discussioner“ und „Voodoo Moon“, wobei „Voodoo Moon 2“ verglichen mit „Voodoo Moon 1“ bei ähnlicher Konzentrationsspanne und Durchschnittskonzentration eine doppelt so hohe RSD aufweist. Wie in Abbildung 54 dargestellt, wurde bei der Räuchermischung „Voodoo Moon 1“ ein Ausreißer nach unten festgestellt. Dieser Wert trägt maßgeblich dazu bei, dass die Konzentrationsspannen der beiden Räuchermischungen ähnlich sind, während sich die RSD unterscheidet.

Tabelle 31: Konzentrationsspannen und Durchschnittskonzentrationen mit relativer Standardabweichung der Räuchermischungen aus dem Onlineshop vl-liquid

Produktname	Gesamtgewicht [g]	Anzahl an Aliquots	Konzentrations- spanne [mg/g]	Durchschnitts- konzentration [mg/g]	RSD [%]
Beast 1	2,8	14	38,4 – 50,9	44,0	8,8
Beast 2	3,0	16	40,8 – 56,8	50,4	8,6
The Discussioner 1	2,5	13	27,6 – 47,8	37,8	14,3
The Discussioner 2	2,8	15	36,1 – 50,2	43,1	10,0
Voodoo Moon 1	3,3	16	27,8 – 40,4	36,6	8,6
Voodoo Moon 2	3,3	16	28,0 – 42,8	34,3	16,3

In Abbildung 54 sind diese Ergebnisse übersichtlich in einem Whisker-Box-Plot Diagramm dargestellt. Beim Vergleich zwischen Abbildung 53 und Abbildung 54 fällt auf, dass die Durchschnittsgehalte der Räuchermischungen des Onlineshops Coyote-fly sich ca. um den Faktor 2 von denen des Onlineshops vl-liquid unterscheiden. Die Räuchermischungen der Shops ähneln sich äußerlich nicht und werden nicht unter identischen Namen vertrieben. Sie enthalten dennoch denselben Wirkstoff. Ist dem Konsumenten beispielsweise der verwendete Wirkstoff der Räuchermischungen, welchen beide Shops benutzen, bekannt, ist eine Überdosierung aufgrund der unterschiedlichen Wirkstoffkonzentrationen jedoch nicht unwahrscheinlich.

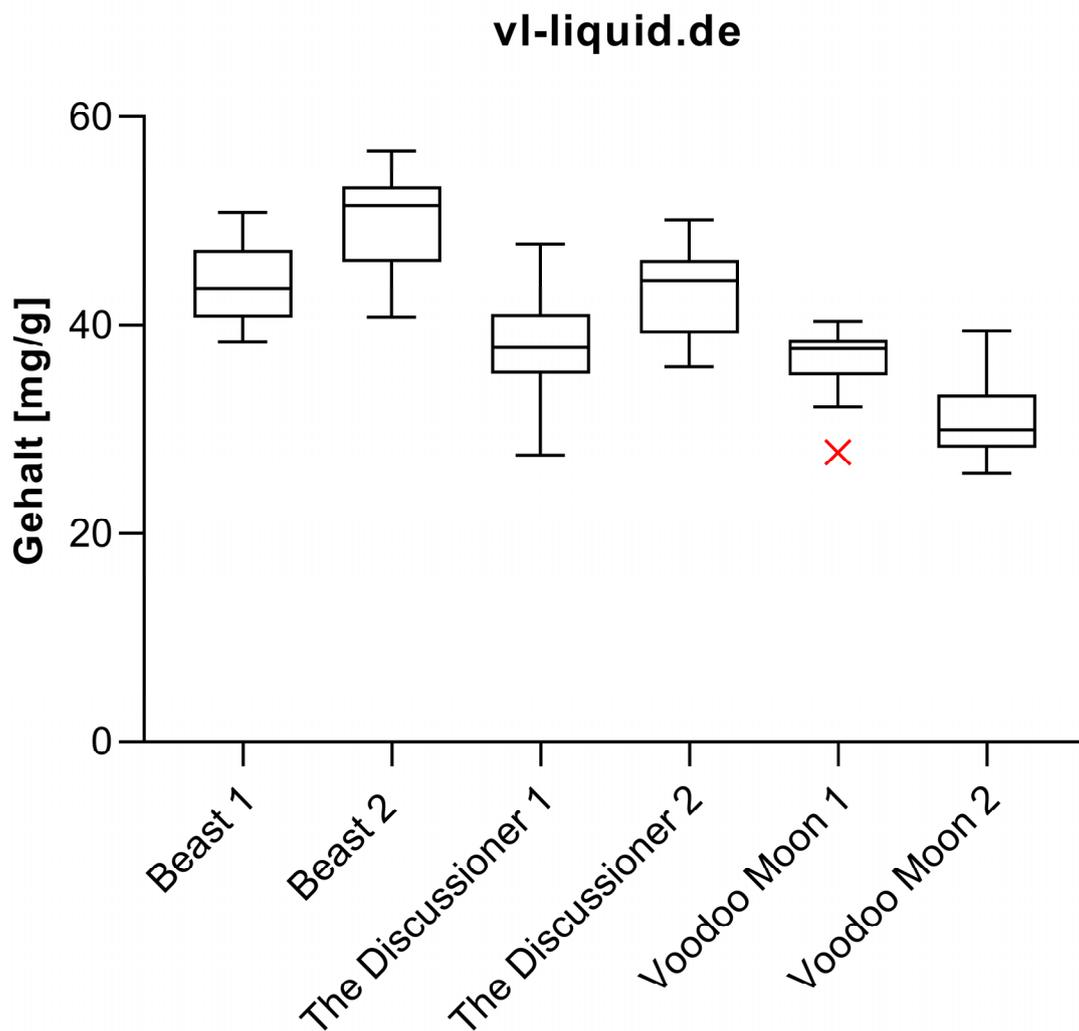


Abbildung 54: Whisker Box Plot Diagramm der Räuchermischungen mit dem Inhaltsstoff 5F-MDMB-PINACA aus dem Onlineshop vl-liquid (X kennzeichnet Ausreißer)

3.3.1.3. 5F-MDMB-P7AICA

Bei dem synthetischen Cannabinoid 5F-MDMB-P7AICA handelt es sich um das 7-Azaindol von 5F-MDMB-PINACA. Die Charakterisierung dieses Wirkstoffes wurde in 3.1.2 beschrieben. Im Rahmen dieser Arbeit wurden insgesamt 14 Räuchermischungen mit dem Wirkstoff 5F-MDMB-P7AICA aus dem Shop myway24.eu in Aliquots aufgeteilt und quantifiziert. Die Ergebnisse sind in Tabelle 32 dargestellt. Auf den ersten Blick ist zu erkennen, dass die Durchschnittskonzentrationen der Räuchermischungen deutlich höher liegen als bei 5F-Cumyl-PEGACLONE (3.3.1.1) und 5F-MDMB-PINACA (3.3.1.2). Die vermutlichen Gründe hierfür werden in 3.3.2 genauer diskutiert. In diesem Abschnitt werden zunächst nur die quantitativen Ergebnisse betrachtet.

Bei „YOLO 1“ und „Manga XXL 1“ handelt es sich um zwei Räuchermischungen, die im November 2017 erworben wurden. In beiden Fällen beträgt die Durchschnittskonzentration deutlich weniger als 100 mg/g. Weiterhin wurde in keinem quantifizierten Aliquot eine Konzentration detektiert, die den Wert von 100 mg/g überstieg. Die Räuchermischungen unterschieden sich sowohl anhand des Durchschnittsgehalts als auch anhand der RSD erheblich. Während „YOLO 1“ mit einer RSD von 9 % als sehr homogen angesehen werden kann, unterscheiden sich die Konzentrationen der Aliquots von „Manga XXL 1“ bei einer RSD von 37,1 % erheblich voneinander, was sich auch in der breiten Konzentrationsspanne widerspiegelt. Im April 2018 wurden die gleichen Räuchermischungen im selben Shop erneut erworben und auf dieselbe Art quantifiziert. Zum einen fällt auf, dass die Durchschnittskonzentrationen, die Konzentrationsspannen sowie die RSD-Werte von „YOLO 2“ und „Manga XXL 2“ annähernd identisch sind. Weiterhin ist auffällig, dass sich die ermittelten Ergebnisse der gleichen Räuchermischungen, die zu unterschiedlichen Zeitpunkten erworben wurden, deutlich unterscheiden. Während es im November 2017 noch danach aussieht, dass YOLO und Manga XXL Räuchermischungen mit unterschiedlichen Wirkstoffkonzentrationen sind, erwecken die Ergebnisse von April 2018 den Eindruck, dass mehr Wirkstoff zur Produktion der Räuchermischungen benutzt wurde, jedoch dieselbe Räuchermischung unter zwei verschiedenen Namen vermarktet wurde, um eine dem äußerlichen Anschein nach größere Produktvielfalt anbieten zu können. Die höheren Wirkstoffkonzentrationen der beiden im April 2018 erworbenen Räuchermischungen werden in 3.3.2 genauer diskutiert.

Die übrigen quantifizierten Räuchermischungen wurden ausschließlich im Jahr 2018 erworben. Der Durchschnittsgehalt liegt bei allen Produkten über 100 mg/g, während die RSD bis auf eine Ausnahme (K2 Black Edition mit 36,7 %) bei maximal 20 % lag. Dieser Wert spricht für eine akzeptable Homogenität der einzelnen Räuchermischungen hinsichtlich der Wirkstoffverteilung.

Tabelle 32: Konzentrationsspannen und Durchschnittskonzentrationen mit relativer Standardabweichung der Räuchermischungen aus dem Onlineshop myway24

Produktname	Kaufdatum	Gesamtgewicht [g]	Konzentrationsspanne [mg/g]	Durchschnittskonzentration [mg/g]	RSD [%]
Annihilation	07.08.18	2,8	122,4 – 176,8	149,3	10,0
Bonzai Citrus	07.08.18	2,1	77,0 – 153,1	106,8	18,7
Jamaican Gold Extreme	23.03.18	2,7	68,0 – 136,3	107,0	18,8
K2 Black Edition	23.03.18	2,9	38,5-172,5	125,1	36,7
KMA	07.08.18	3,9	79,5 – 151,3	116,9	17,0
Made in Belgium	18.04.18	2,9	82,8 – 133,8	106,1	13,0
Scooby Snax Blueberry	19.11.18	3,9	91,5 – 134,0	109,0	13,2
Scooby Snax Kush	19.11.18	3,9	74,5 – 145,0	113,7	20,0
Spice	19.11.18	2,7	90,4 – 150,8	118,3	16,8
Spice Green	18.04.18	2,6	129,8 – 255,5	167,4	20,0
YOLO 1	14.11.17	3,0	67,0 – 90,6	76,6	9,0
YOLO 2	18.04.18	2,7	101,7 – 157,8	137,3	10,8
Manga XXL 1	14.11.17	3,0	29,2 – 96,4	47,7	37,1
Manga XXL 2	18.04.18	3,0	107,5 – 148,7	131,5	10,3

Wie in Abbildung 55 dargestellt, befinden sich die Durchschnittswirkstoffkonzentrationen der im Jahr 2018 erworbenen Räuchermischungen (Ausnahme: Spice Green) auf einem ähnlichen Niveau. Wie bereits für „YOLO 2“ und „Manga XXL 2“ diskutiert, liegt auch für die restlichen Räuchermischungen die Vermutung nahe, dass für verschiedene Sorten dieselbe Zubereitung aus getrocknetem Pflanzenmaterial und aufgetragenem Wirkstoff verwendet wurde. Die Intention der Shopbetreiber dürfte darin liegen mit möglichst wenig Aufwand dem Konsumenten ein breites und äußerlich vielfältiges Produktspektrum anbieten zu können. Bei Onlineshops, in denen diese Strategie verfolgt wird, ist es hinsichtlich der beim Konsum zu erwartenden gesundheitlichen Gefahren besonders kritisch, wenn einzelne Räuchermischungen, wie in diesem Fall Spice Green eine deutlich höhere Wirkstoffkonzentration aufweisen. Da auf der Homepage des Shops nicht ersichtlich gewesen ist, dass es sich bei Spice Green um eine besonders starke Räuchermischung handelte, ist die Gefahr einer Überdosis für den Konsumenten als besonders hoch einzuschätzen, da er sich eventuell auf die Konsummenge und Wirkung bereits konsumierter Räuchermischungen desselben Shops verlässt, die eine deutlich geringere

Wirkstoffkonzentration aufwiesen. Die oberen Ausreißer wurden ohne Ausnahme, wie schon in allen in diesem Kapitel beschriebenen Räuchermischungen, auf dem Tütenboden detektiert.

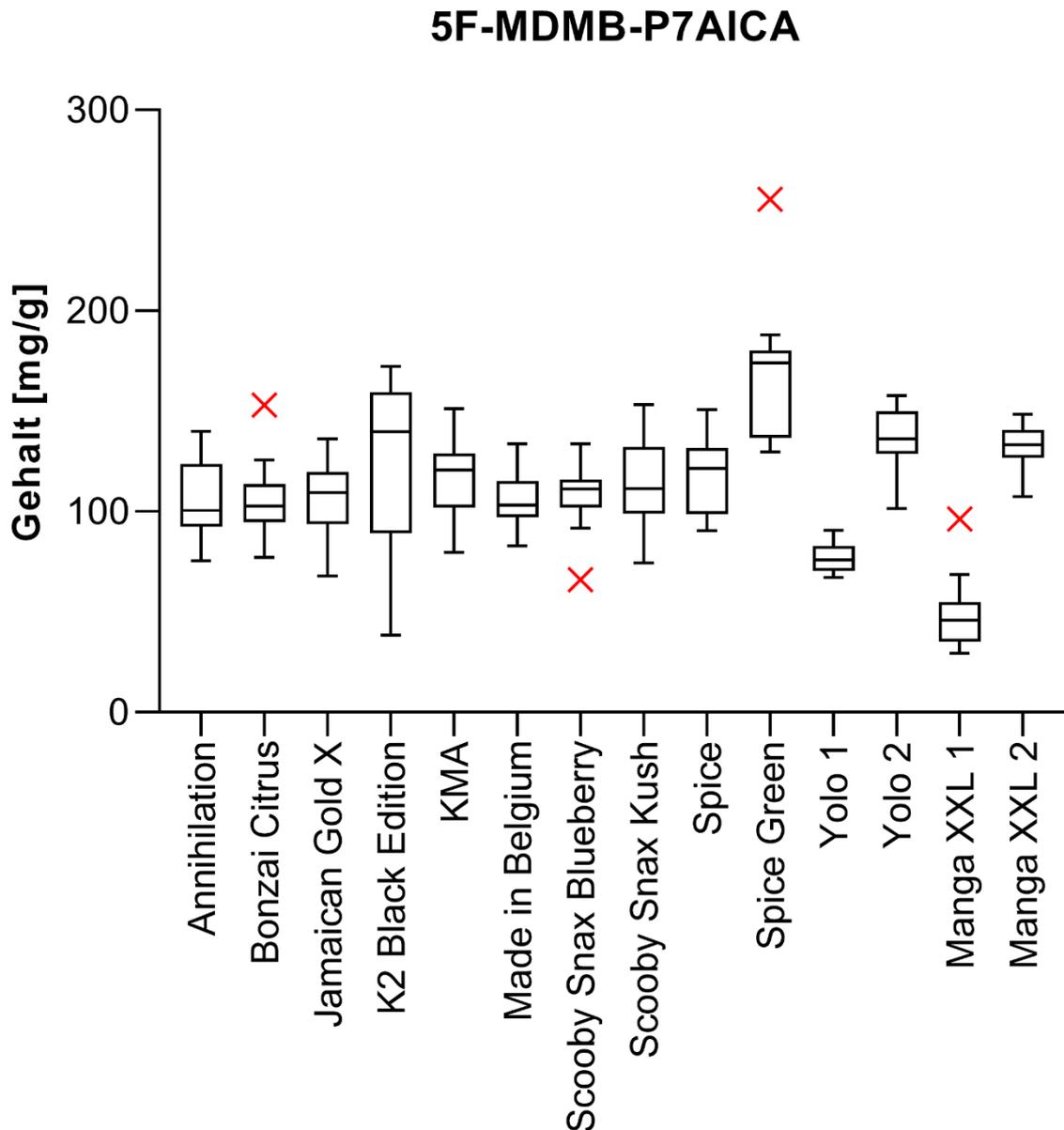


Abbildung 55: Whisker Box Plot Diagramm der Räuchermischungen mit dem Inhaltsstoff 5F-MDMB-P7AICA aus dem Onlineshop myway24 (X kennzeichnet Ausreißer)

3.3.1.4. 5F-MDMB-PICA

Im Onlineshop vl-liquid wurden acht Räuchermischungen mit dem Wirkstoff 5F-MDMB-PICA erworben. Es handelte sich hierbei um insgesamt fünf unterschiedliche Produkte, da drei Produkte doppelt erworben wurden, um die Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Tütchen desselben Produktes zum selben Erwerbsdatum zu testen (Interpackage-Variability). Weiterhin wurden zwei weitere Räuchermischungen gekauft, um insgesamt fünf

verschiedene Produkte desselben Shops auf Homogenität und Durchschnittskonzentration zu überprüfen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 33 und Abbildung 56 dargestellt.

Tabelle 33: Konzentrationsspannen und Durchschnittskonzentrationen mit relativer Standardabweichung der Räuchermischungen aus dem Onlineshop vl-liquid

Produktname	Kaufdatum	Gesamtgewicht [g]	Konzentrationsspanne [mg/g]	Durchschnittskonzentration [mg/g]	RSD [%]
Nothing as a liar 1	22.01.19	5,1	33,7 – 45,1	40,2	5,8
Nothing as a liar 2	22.01.19	4,8	30,9 – 40,4	36,5	7,2
Hurricane 1	22.01.19	3,1	23,5 – 41,2	35,4	11,2
Hurricane 2	22.01.19	2,9	28,6 – 43,0	36,0	9,5
Whoa 1	22.01.19	3,0	32,4 – 41,6	37,8	7,6
Whoa 2	22.01.19	3,1	35,4 – 42,6	38,5	5,5
Capitalism Kills	22.01.19	2,9	30,5 – 42,4	35,4	9,2
Zombie	22.01.19	3,1	30,7 – 46,0	36,8	12,2

Beim Vergleich der RSD-Werte aus Tabelle 33 und den geringen Breiten der Boxen in Abbildung 56 ist ersichtlich, dass die erworbenen Räuchermischungen vergleichsweise homogen sind. Die RSD-Werte sind abgesehen von zwei Ausnahmen stetig unter 10 %, wobei auch Werte von 11,2 % und 12,2 % noch für eine hohe Homogenität innerhalb der Proben sprechen. Bei der Testung der Interpackage-Variability fällt auf, dass gleiche Tütchen untereinander ähnliche Werte bzgl. Durchschnittskonzentration und RSD aufweisen. Als Beispiel seien hier „Hurricane 1“ und „Hurricane 2“ genannt mit Durchschnittskonzentrationen von 35,4 mg/g bzw. 36,0 mg/g und RSD-Werten von 11,2 % bzw. 9,5 %. Es ist auch zu sehen, dass sich die fünf unterschiedlichen Räuchermischungen, ähnlich wie in 3.3.1.3, trotz verschiedener Produktnamen, nicht nennenswert in ihrer Durchschnittskonzentration voneinander unterscheiden. Einzig die gleichmäßige Verteilung des Wirkstoffes ist in einigen Produkten, bei annähernd identischer Durchschnittskonzentration, schlechter als in anderen. Durch den Vergleich der Durchschnittskonzentrationen kann der beschriebene Unterschied in der Homogenität jedoch vernachlässigt werden. Da Ausreißer bzw. stark abweichende Werte, die noch nicht als Ausreißer bezeichnet werden, einen stärkeren Einfluss auf die RSD als auch die Durchschnittskonzentration haben, liegt die Vermutung, dass es sich um dieselbe Zubereitung in Tütchen verschiedenen Namens handelt, dennoch nahe.

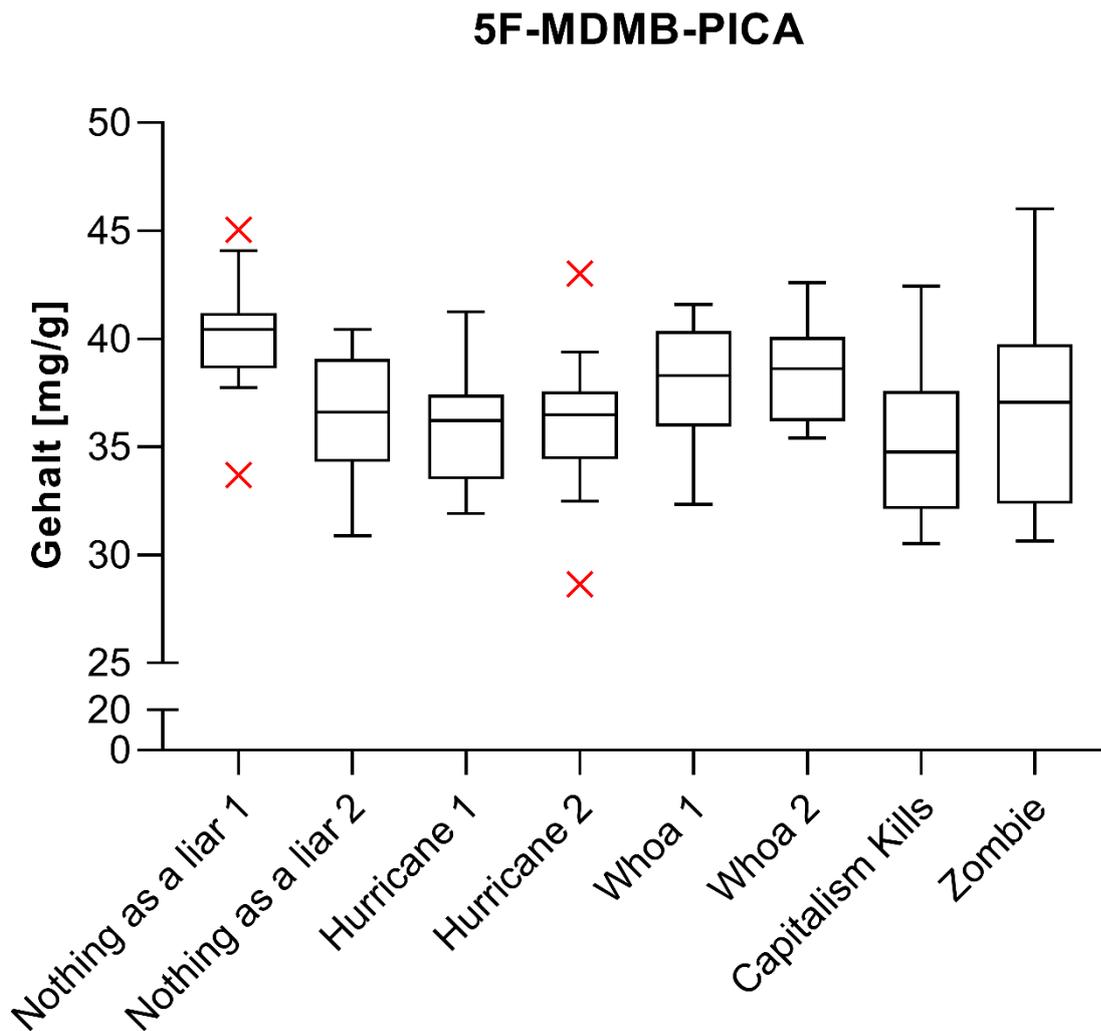


Abbildung 56: Whisker Box Plot Diagramm der Räuchermischungen mit dem Inhaltsstoff 5F-MDMB-PICA aus dem Onlineshop vl-liquid (X kennzeichnet Ausreißer)

3.3.1.5. Cumyl-CBMICA

Insgesamt wurde im Rahmen dieser Quantifizierungsstudie der Wirkstoff Cumyl-CBMICA in 14 Räuchermischungen aus zwei unterschiedlichen Shops quantifiziert. Zunächst wurden im Juli 2019 im Onlineshop legal-dreams acht Räuchermischungen erworben. Obwohl acht unterschiedliche Produkte bestellt wurden, wurden nur 2 unterschiedliche Produkte (1x Mad Hatter, 7x Caution) geliefert. Beim Vergleich der sieben Räuchermischungen mit der Bezeichnung „Caution“ zeigt sich eine Gesamtgewichtsspanne von 2,4 g bis 3,4 g. Auf der Homepage wird die Räuchermischung mit einem Gesamtgewicht von 3 g angeboten. Die Schwankungsbreite erstreckt sich demnach von –20 % bis +13 % bezogen auf die auf der Homepage deklarierte Angabe. Lediglich in einem Fall wurden knapp 3 g ausgewogen. Das Gewicht der übrigen Proben entsprach nicht den Angaben auf der Verpackung. Hinsichtlich der Durchschnittskonzentrationen liegen die sieben Räuchermischungen in einem ähnlichen Bereich von ca. 5 – 7 mg/g, wobei die RSD von Caution 6 mit 44,8 % sehr hoch ist. Mit 13,7 mg Wirkstoff pro Gramm Räuchermischung weist Caution 6 auch das Aliquot mit der

höchsten Wirkstoffkonzentration auf. Die übrigen Räuchermischungen können mit einer RSD von meist weniger als 20 % als homogen bezeichnet werden. Die Räuchermischung Mad Hatter, welche zum selben Zeitpunkt erworben wurde, weist, bei einer ähnlichen Durchschnittskonzentration (7,3 mg/g) ebenfalls eine hohe RSD (45,0 %) auf. Alle im Juli erworbenen Räuchermischungen weisen demnach eine sehr niedrige Wirkstoffkonzentration auf, die sich mit den in 3.3.1.1 beschriebenen Räuchermischungen vergleichen lässt. Im September 2019 wurden zudem zwei Räuchermischungen mit der Bezeichnung „Desert“ aus dem Onlineshop Rauchgeist erworben, welche auf der Homepage mit der Stärke „mittel“ beschrieben wurden. Die Durchschnittskonzentration belief sich bei diesen Produkten mit ungefähr 16 mg/g auf mehr als das Doppelte, verglichen mit den im Juli erworbenen Produkten. Die RSD liegt in beiden Fällen unter 10 %.

Tabelle 34 Konzentrationsspannen und Durchschnittskonzentrationen mit relativer Standardabweichung der Räuchermischungen aus den Onlineshops legal-dreams und Rauchgeist

Produktname	Kaufdatum	Gesamtgewicht [g]	Konzentrationsspanne [mg/g]	Durchschnittskonzentration [mg/g]	RSD [%]
Mad Hatter	27.07.19	3,6	4,8 – 19,8	7,3	45,0
Caution 1	27.07.19	3,3	5,9 – 7,0	5,1	17,0
Caution 2	27.07.19	3,4	4,1 – 8,4	5,5	22,9
Caution 3	27.07.19	2,5	4,1 – 7,3	5,8	17,5
Caution 4	27.07.19	2,9	4,2 – 8,0	6,3	16,8
Caution 5	27.07.19	2,7	4,3 – 9,3	6,6	17,5
Caution 6	27.07.19	2,5	3,7 – 13,7	6,1	44,8
Caution 7	27.07.19	2,4	4,0 – 8,1	5,7	19,1
Caution Platinum 1	02.12.19	3,4	31,9 – 48,2	38,6	10,5
Caution Platinum 2	02.12.19	3,3	29,7 – 46,8	37,3	12,2
Fairly Legal	02.12.19	1,2	41,4 – 57,2	48,1	14,4
Desert 1	12.09.19	1,7	13,4 – 18,8	15,9	9,9
Desert 2	12.09.19	1,8	15,9 – 18,2	16,7	4,5
Joker	19.10.19	3,8	41,1 – 79,8	71,2	11,9

Weiterhin wurden im Oktober und im Dezember des Jahres 2019 erneut Räuchermischungen mit dem Wirkstoff Cumyl-CBMICA bei den Shops Rauchgeist und legal-dreams erworben. Auch wenn die Räuchermischungen nicht die gleiche Bezeichnung wie die zuvor erworbenen haben, wird in Abbildung 57 schnell ersichtlich, dass die Shopbetreiber die Wirkstoffkonzentration erhöht haben. Lagen bei legal-dreams die

Durchschnittskonzentrationen im Juli noch im einstelligen Bereich, wurden im Dezember Konzentrationen von ab 30 mg/g ermittelt. Auch für die Räuchermischung „Joker“ von Rauchgeist ist dieser Trend zu beobachten. Wenngleich die Wirkstärke der Räuchermischung auf der Homepage nicht als „mittel“ sondern als „stark“ bezeichnet wird, ist eine Erhöhung der Konzentration um den Faktor 4 als erheblich zu betrachten. Verglichen mit einer Studie⁹⁷, in welcher der Wirkstoff Cumyl-PEGACLONE in Räuchermischungen von Rauchgeist quantifiziert wurde, ist ersichtlich, dass das Produkt „Joker“ im Gegensatz zu „Desert“ – beide am selben Datum erworben – nur eine um den Faktor 2,5 höhere Wirkstoffkonzentration aufweist. Auch aufgrund von Rezensionen in Internetforen, in denen die erste von Rauchgeist vertriebene Charge der Räuchermischungen mit Cumyl-CBMICA als Wirkstoff als „durchwachsen“ bezeichnet wurde⁹⁸, kann davon ausgegangen werden, dass die Wirkstoffkonzentration nachträglich angepasst wurde.

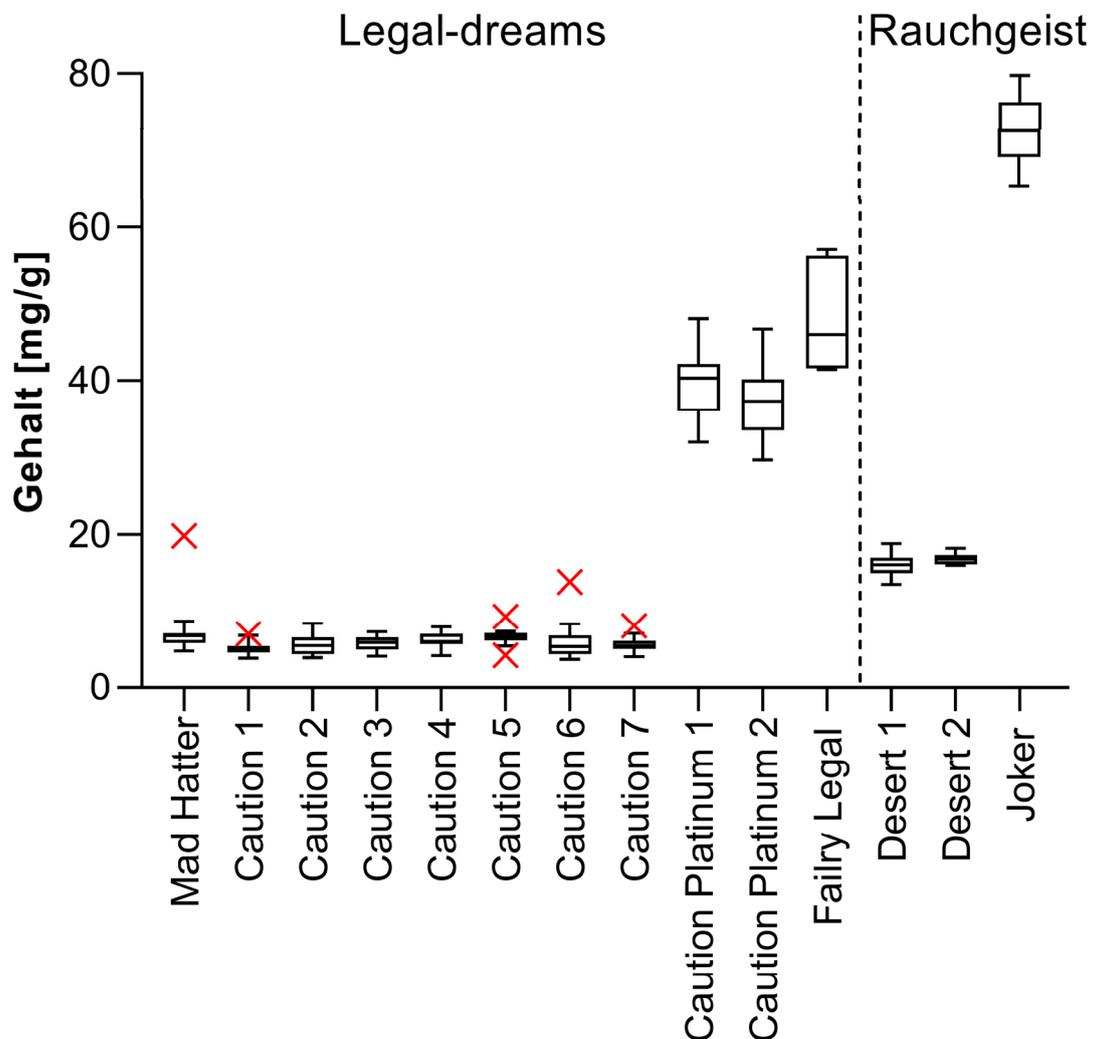


Abbildung 57: Whisker Box Plot Diagramm der Räuchermischungen mit dem Inhaltsstoff Cumyl-CBMICA aus den Onlineshops Legal-dreams und Rauchgeist (X kennzeichnet Ausreißer)

3.3.2. Zusammenhang zwischen Wirkstoffmenge und pharmakologischen Daten

Mit einer durchschnittlichen Wirkstoffkonzentration von ungefähr 5 mg 5F-Cumyl-PEGACLONE pro Gramm Räuchermischung enthalten die in 3.3.1.1 analysierten Produkte verglichen mit einer Studie⁹⁷, in deren Rahmen das nicht fluoridierte Derivat quantifiziert wurde, eine deutlich geringere Wirkstoffkonzentration. Die beiden in der Studie analysierten Räuchermischungen mit den Namen „Desert“ und „Desert X-Mas“ weisen eine durchschnittliche Wirkstoffkonzentration von ungefähr 11 mg Cumyl-PEGACLONE pro Gramm Räuchermischung auf. Die Konzentration liegt damit im Vergleich zu den in dieser Arbeit analysierten Produkten um etwas mehr als den Faktor 2 höher. Im Regelfall ist davon auszugehen, dass an der Pentylkette fluoridierte Wirkstoffe eine höhere Bindungsaffinität gegenüber den Cannabinoidrezeptoren besitzen als ihre nicht fluoridierten Derivate.^{80,99,100} Dies zeigt sich auch bei den vorliegenden Wirkstoffen. Während Cumyl-PEGACLONE eine Bindungsaffinität am CB₁-Rezeptor von $K_i=0,36$ nM aufweist, beläuft sich die Bindungsaffinität am CB₁-Rezeptor von 5F-Cumyl-PEGACLONE auf $K_i=0,03$ nM. Die Affinität des fluoridierten Derivats ist somit rund um den Faktor 10 höher. Eine hohe Affinität gegenüber dem Rezeptor zeigt sich für gewöhnlich auch in der Potenz der Substanz. Cumyl-PEGACLONE besitzt eine Rezeptoraktivität am CB₁-Rezeptor von $EC_{50}=1,62$ nM, während 5F-Cumyl-PEGACLONE eine Rezeptoraktivität am CB₁-Rezeptor von $EC_{50}=0,63$ nM aufweist.⁹¹ Die ermittelten Konzentrationen der Räuchermischungen korrelieren mit den aufgezeigten pharmakologischen Werten, da die Räuchermischungen, deren Inhaltsstoff eine höhere Bindungsaffinität und Potenz besitzt, eine niedrigere Wirkstoffkonzentration aufweisen.

Weiterhin wurden die Wirkstoffkonzentrationen der Räuchermischungen mit den Inhaltsstoffen 5F-MDMB-PICA, 5F-MDMB-PINACA (5F-ADB) und 5F-MDMB-P7AICA hinsichtlich ihrer pharmakologischen Daten verglichen. Wie in Abbildung 58 dargestellt, handelt es sich bei diesen Wirkstoffen um Derivate mit Indol-, Indazol- bzw. 7-Azaindol-Kernstruktur. Strukturell sind diese Wirkstoffe eng miteinander verwandt.

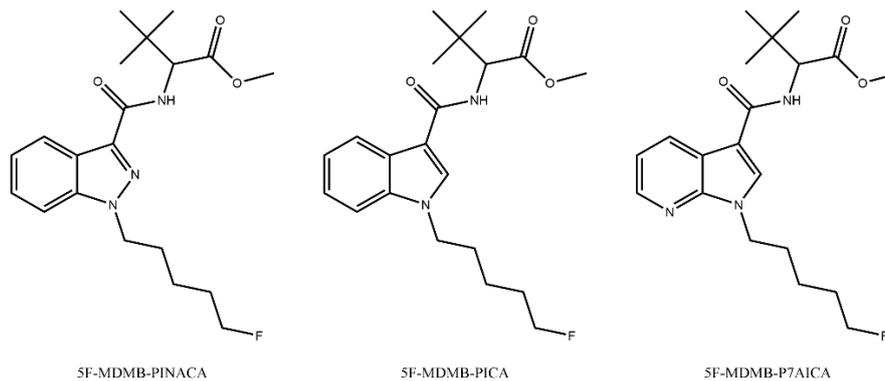


Abbildung 58: Strukturen von 5F-MDMB-PINACA, 5F-MDMB-PICA und 5F-MDMB-P7AICA

Die in den Kapiteln 3.3.1.2 bis 3.3.1.4 ermittelten Konzentrationen zeigen, dass der Wirkstoff 5F-MDMB-P7AICA, relativ zu den beiden anderen Derivaten, in sehr hohen Konzentrationen in den betreffenden Räuchermischungen detektiert wurde. 5F-MDMB-PICA und 5F-MDMB-PINACA wurden von dem Shop „vl-liquid“ in ungefähr gleichen Konzentrationen in den Räuchermischungen eingesetzt, während die Räuchermischungen des Shops „coyote-fly“ ca. die Hälfte der von „vl-liquid“ verwendeten Wirkstoffmenge von 5F-MDMB-PINACA aufweisen. In der Literatur wird hinsichtlich der Affinität für Indol-, Indazol- bzw. 7-Azaindol-Kernstrukturen anhand der synthetischen Cannabinoide 5F-Cumyl-PICA, 5F-Cumyl-PINACA und 5F-Cumyl-P7AICA folgende Tendenz aufgezeigt: Mit einer Rezeptoraffinität am CB₁-Rezeptor von $K_i=2,95$ nM weist das Indazolderivat 5F-Cumyl-PINACA die höchste Affinität auf, gefolgt von 5F-Cumyl-PICA mit einer Affinität von $K_i=12,6$ nM. Die mit Abstand geringste Affinität am CB₁-Rezeptor weist 5F-Cumyl-P7AICA mit $K_i=174$ nM auf. Auch die Aktivität betreffend zeigt sich diese Reihenfolge.¹⁰¹ Hinsichtlich der pharmakologischen Eigenschaften Aktivität und Affinität könnte anhand dieser Werte folgende Regel formuliert werden: Indazole>Indole>7-Azaindole. In einer weiteren Studie wurden die Aktivitäten von 5F-MDMB-PINACA mit $EC_{50}=0,59$ nM und 5F-MDMB-PICA mit $EC_{50}=0,45$ nM als sehr ähnlich beschrieben.⁹⁹ Zur Substanz 5F-MDMB-P7AICA sind in der wissenschaftlichen Literatur bisher keine pharmakologischen Daten verfügbar. Die hohen Wirkstoffkonzentrationen der Räuchermischungen mit 5F-MDMB-P7AICA lassen sich gut durch die in Userforen beschriebene kurze Wirkdauer in Kombination mit der beschriebenen, geringen Affinität von 7-Azaindol-Derivaten erklären.¹⁰² Auch die gleichbleibenden Wirkstoffkonzentrationen des Shops „vl-liquid“ bezüglich der Wirkstoffe 5F-MDMB-PICA und 5F-MDMB-PINACA werden durch die beschriebenen pharmakologischen Daten dieser Stoffe gestützt.

Bei dem in Kapitel 3.3.1.5 quantifizierten Wirkstoff Cumyl-CBMICA fällt besonders die Änderung der Wirkstoffmenge nach negativen Kommentaren in Internetforen auf. Bei Cumyl-CBMICA handelt es sich um ein verhältnismäßig neues synthetisches Cannabinoid. Pharmakologische Daten liegen demnach in der Literatur nicht vor. Verglichen mit den

bereits diskutierten synthetischen Cannabinoiden ist davon auszugehen, dass weder Affinität noch Aktivität von Cumyl-CBMICA sich in derselben Größenordnung wie jene von beispielsweise 5F-MDMB-PICA oder 5F-MDMB-PINACA bewegen.

Allgemein wurde beobachtet, dass die Wirkstoffkonzentrationen in den untersuchten Räuchermischungen mit den pharmakologischen Daten korrelieren oder zumindest unter Berücksichtigung von Userkommentaren angepasst werden. Ob die treibende Kraft der Shopbetreiber Laboruntersuchungen hinsichtlich der pharmakologischen Eigenschaften neuer Substanzen oder die Anpassung der Wirkstoffmenge anhand von negativen Rezensionen in Internetforen ist, lässt sich anhand dieser Studie nicht feststellen. Im Einzelfall kann nicht ausgeschlossen werden, dass Shopbetreiber auch die Kosten von Affinitäts- und Aktivitätsmessungen auf sich nehmen, um einen Wirkstoff anbieten zu können, von dem eine Wirkung zu erwarten ist. Eine kostspielige Synthese zur Umgehung der hiesigen Gesetze in Auftrag zu geben, ohne die Wirksamkeit des Endproduktes abzusichern, ist aus wirtschaftlicher Sicht eines Unternehmens - denn nichts anderes sind einige professionelle Onlineshops - nicht sinnvoll.

3.4. Stabilitätsuntersuchung synthetischer Cannabinoide mit Valinleucin- und *tert*-Leucinmethylester oder -amiden als Brückenrest

Im folgenden Kapitel werden die Ergebnisse der Stabilitätsuntersuchungen von 32 verschiedenen synthetischen Cannabinoiden (Tabelle 8) vorgestellt. Vorversuche zur Entstehung relevanter Abbauprodukte wurden mittels humaner Lebermikrosomen durchgeführt. Die Stabilitätsstudie wurde anschließend mit fünf forensisch relevanten Blutmatrices bei drei Lagerungsbedingungen und für fünf Lagerzeiträume durchgeführt. Ziel der Studie war es eine Aussage darüber treffen zu können, ob die ausschließliche Detektion von Muttersubstanzen auch in Blut- und Serumproben zu falsch negativen Analyseergebnissen führen kann. Insbesondere bei längerer Lagerung forensischer Proben und dem eventuell damit einhergehenden fortschreitenden Abbau der Substanzen, spielt es eine bedeutende Rolle, alternative Zielanalyten als Konsummarker heranziehen zu können. Auch im Fall von Urinproben können fast ausschließlich Metaboliten der eigentlichen Wirksubstanzen für einen Konsumnachweis herangezogen werden.¹⁰³⁻¹⁰⁶

3.4.1. Ergebnisse der humanen Lebermikrosomen Assays

Der Fokus der während der Stabilitätsstudie entstehenden Abbauprodukte lag insbesondere auf solchen, die durch enzymatische Reaktionen entstehen könnten. Vorstellbar war hierbei eine Entstehung der freien Carbonsäure aus den Methylestern oder den Säureamiden. Auch die enzymatische Spaltung des Carboxamidlinkers, welcher charakteristisch für die untersuchten synthetischen Cannabinoide ist, wurde bei den postulierten MRM-Übergängen berücksichtigt. Darüber hinaus wurden EPI-Scans durchgeführt, um ein komplettes Spektrum der entstandenen Substanzen zu erhalten. Die Spaltung des Carboxamidlinkers hätte ebenfalls die Bildung einer freien Carbonsäure zur Folge. Die in 2.2.4.1 beschriebene Vorgehensweise wurde zur Prüfung der Entstehung der genannten Abbauprodukte genutzt. Die Inkubation von Muttersubstanzen mit humanen Lebermikrosomen ist besonders für die Urinanalytik zur in-vitro Detektion von Metaboliten gängige Praxis. Durch die mittels der HLMs generierten Metaboliten wurden Identifikationskriterien wie MRM-Übergänge und Retentionszeiten definiert (Tabelle 48).

Im Rahmen der Messungen der mit den humanen Lebermikrosomen inkubierten Muttersubstanzen stellte sich heraus, dass eine Spaltung des Carboxamidlinkers wie in Abbildung 59 dargestellt ist, nicht auftritt. Die Detektion des postulierten Abbauproduktes wurde in der sich anschließenden Stabilitätsstudie demnach nicht berücksichtigt, da die Bildung dieses Abbauproduktes durch im Blut anwesende Enzyme für nicht relevant gehalten wurde.

Die Auswertung erfolgte durch Auftragen des Peakflächenverhältnisses von Muttersubstanz bzw. Hydrolyseprodukt und internem Standard. Es wurde ein interner Standard Mix mit mehreren deuterierten Substanzen genutzt. Das Peakflächenverhältnis wurde anschließend gegen die Lagerungsdauer aufgetragen. Ein Nachweis der analysierten Substanzen wurde dann als erbracht angesehen, wenn folgende Identifikationskriterien erfüllt waren:

1. Beide MRM-Übergänge detektiert
2. Verhältnis zwischen den beiden MRM-Übergängen geprüft
3. Signal/Rausch-Verhältnis größer 3

3.4.2.1. Herzblut

Die Stabilität im Herzblut wird im folgenden Kapitel anhand von vier Substanzen dargestellt. Es handelt sich hierbei um AB-PICA, AMB-PICA, 5F-ADB-PICA und 5F-MDMB-PICA. Deren Strukturformeln sind in Abbildung 61 abgebildet.

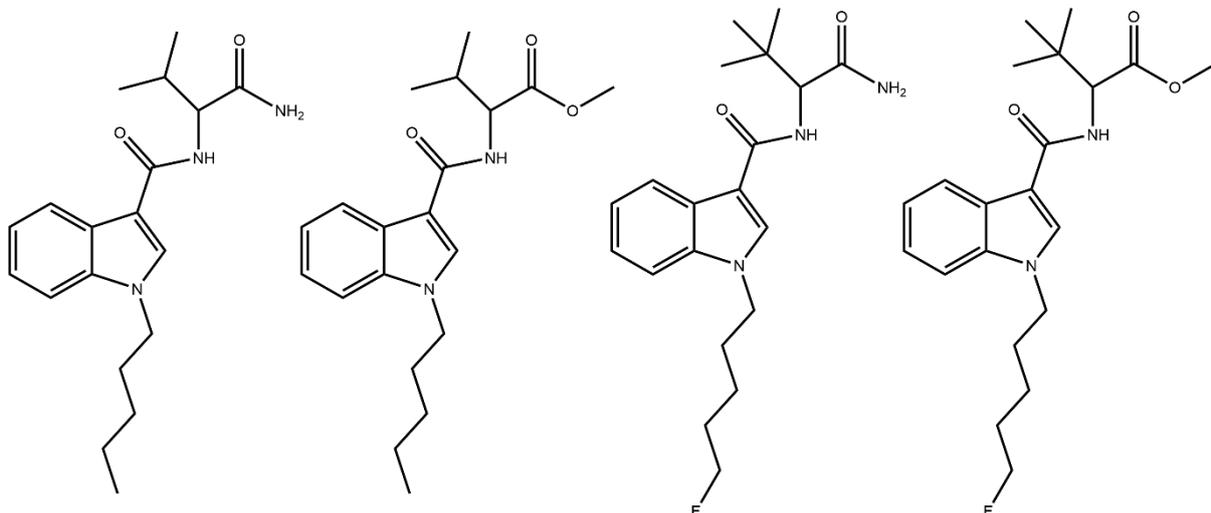


Abbildung 61: Strukturformeln von AB-PICA, AMB-PICA, 5F-ADB-PICA und 5F-MDMB-PICA (v.l.n.r.)

In Abbildung 62 ist die Stabilität des synthetischen Cannabinoids AMB-PICA und die Entstehung des zugehörigen Hydrolyseprodukts bei unterschiedlichen Lagerungsbedingungen in Herzblut abgebildet. In der linken Spalte der Abbildung ist die Stabilität der Muttersubstanz dargestellt, während die rechte Spalte die Bildung des Hydrolyseprodukts zeigt.

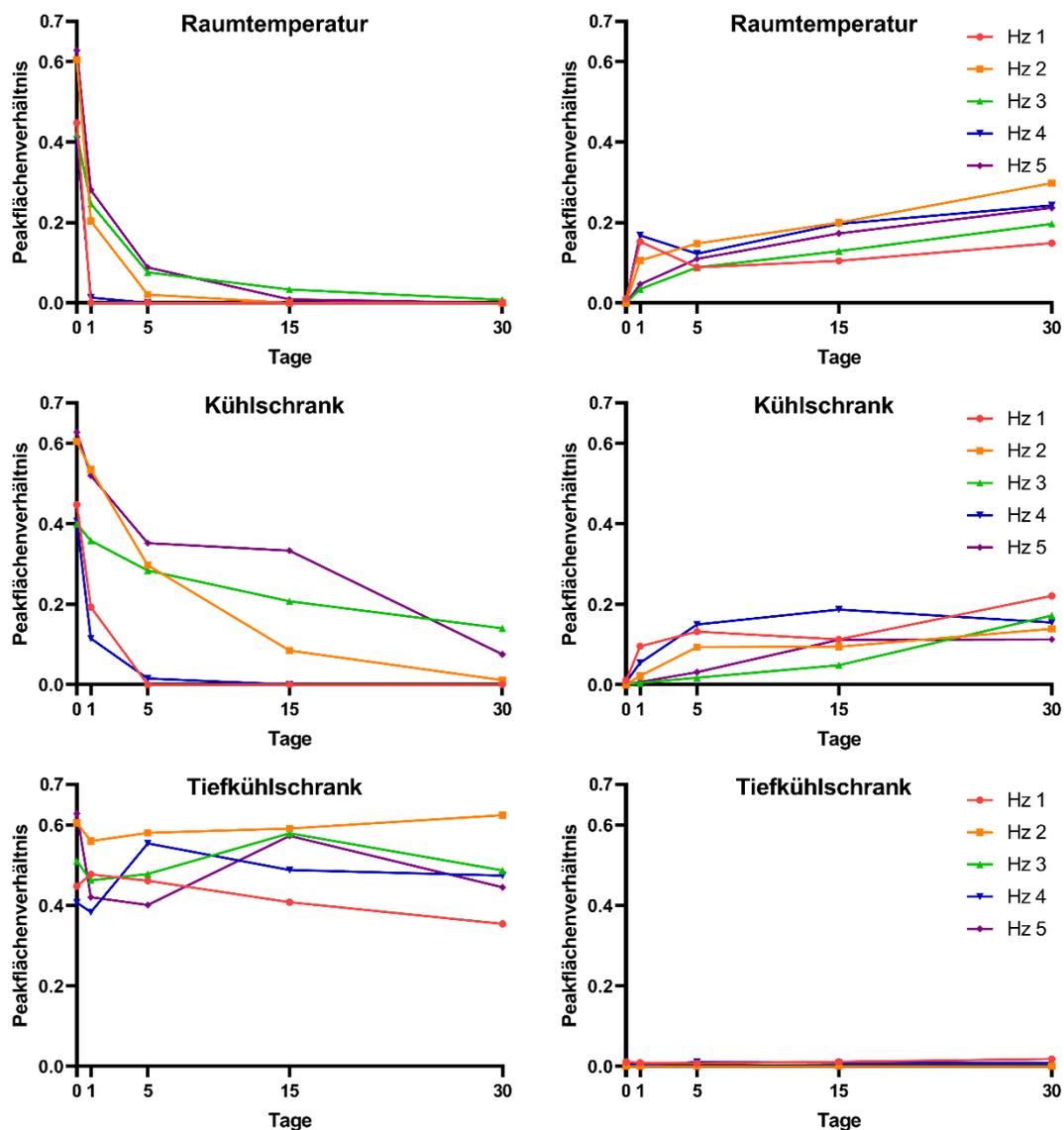


Abbildung 62: Stabilität von AMB-PICA (links) und Bildung des zugehörigen Hydrolyseprodukts (rechts) in Herzblut bei verschiedenen Lagerungsbedingungen

Bei AMB-PICA handelt es sich um ein synthetisches Cannabinoid mit einer Methylsterfunktion. Es ist deutlich erkennbar, dass während der Lagerung bei Raumtemperatur in zwei Herzblutmatrices bereits nach einem Tag keine Muttersubstanz mehr nachgewiesen werden konnte. Auch in den drei übrigen Herzblutmatrices ist ein Abfall der AMB-PICA Konzentration zu erkennen. Während nach 15 Tagen bereits in vier von fünf Herzblutproben keine Muttersubstanz mehr nachweisbar war, konnte nach 30 Tagen in keiner der Proben AMB-PICA nachgewiesen werden. Die Analyse der Substanz AMB-PICA in einer einen Tag bei Raumtemperatur gelagerten Herzblutprobe könnte anhand dieser Befunde bereits als falsch negativ bewertet werden. Wird die Entstehung des zugehörigen Hydrolyseprodukts bei Raumtemperatur betrachtet, lässt sich bei allen Herzblutmatrices ein Trend in der Zunahme der Konzentration des Hydrolyseprodukts im Laufe der Studie beobachten. Bereits nach einem Tag Lagerung bei Raumtemperatur ist in allen Matrices das

Hydrolyseprodukt nachweisbar. Die Kurve der Zunahme verläuft für alle Proben annähernd identisch und ist in Kombination mit der Abnahme der Muttersubstanz plausibel.

Für die Lagerung bei Kühlschranktemperatur zeichnet sich ein leicht verlangsamtes Bild des Abbaus der Muttersubstanz AMB-PICA verglichen mit der Lagerung bei Raumtemperatur ab. Während nach einem Tag Lagerung noch in allen fünf Proben eindeutige Signale der Muttersubstanz vorhanden waren, wurde nach fünf Tagen in zwei der fünf Herzblutmatrices keine Muttersubstanz mehr nachgewiesen. Es handelt sich hierbei um dieselben Herzblutmatrices, in welchen bereits bei Raumtemperatur zuerst keine Substanz mehr nachgewiesen werden konnte. Mögliche Gründe hierfür könnten in der Beschaffenheit der beiden Herzblutmatrices liegen, welche sich bereits bei der Vorbereitung der Proben schlechter pipettieren ließ. Besonders bereits eingetretene Fäulnisveränderungen der Leichen könnte hierfür ausschlaggebend gewesen sein. Nach 30 Tagen konnte in zwei der fünf Matrices noch AMB-PICA nachgewiesen werden. In den übrigen Proben war dies nicht der Fall. Die Bildung des Hydrolyseprodukts während der Lagerung im Kühlschrank ähnelt der während der Lagerung bei Raumtemperatur. Die Konzentrationen steigen ähnlich schnell an und sind an Tag 30 auf einem ähnlichen Niveau. Die Matrices, in welchen an Tag 30 nach Beginn der Lagerung bei Kühlschranktemperatur noch Muttersubstanz nachweisbar war, weisen auch leicht geringere Konzentrationen bei der Detektion des Hydrolyseproduktes auf verglichen mit der Lagerung bei Raumtemperatur.

Während der Lagerung bei Tiefkühltemperatur zeigten sich keine nennenswerten Konzentrationsabfälle der Muttersubstanz in den fünf untersuchten Herzblutmatrices. Bei genauerer Betrachtung von Herzblut 1 fällt auf, dass sich im Gegensatz zu den übrigen Matrices ein leichter Abwärtstrend erkennen lässt. Bei dieser Probe handelt es sich um eine Herzblutmatrix, bei der auch bei Raumtemperatur und Kühlschranktemperatur ein schneller Abbau der Muttersubstanz festgestellt wurde. Der Einfluss der individuellen Beschaffenheit der Probe (durch beispielsweise Fäulnisveränderungen) scheint neben der Lagerungstemperatur ebenfalls eine Rolle hinsichtlich der Stabilität zu spielen. Da in keiner der untersuchten Proben die Bildung des zugehörigen Hydrolyseprodukts beobachtet werden konnte, handelt es sich bei diesem Abfall vermutlich um einen Abbau der Substanz, bei welchem andere Produkte (bzw. nur in nicht detektierbarem Ausmaß das Hydrolyseprodukt) entstehen.

In Abbildung 63 ist die Stabilität des synthetischen Cannabinoids AB-PICA und die Entstehung des zugehörigen Hydrolyseprodukts bei unterschiedlichen Lagerungsbedingungen in Herzblut dargestellt. In der linken Spalte der Abbildung ist die Stabilität der Muttersubstanz dargestellt, während die rechte Spalte die Bildung des Hydrolyseprodukts zeigt.

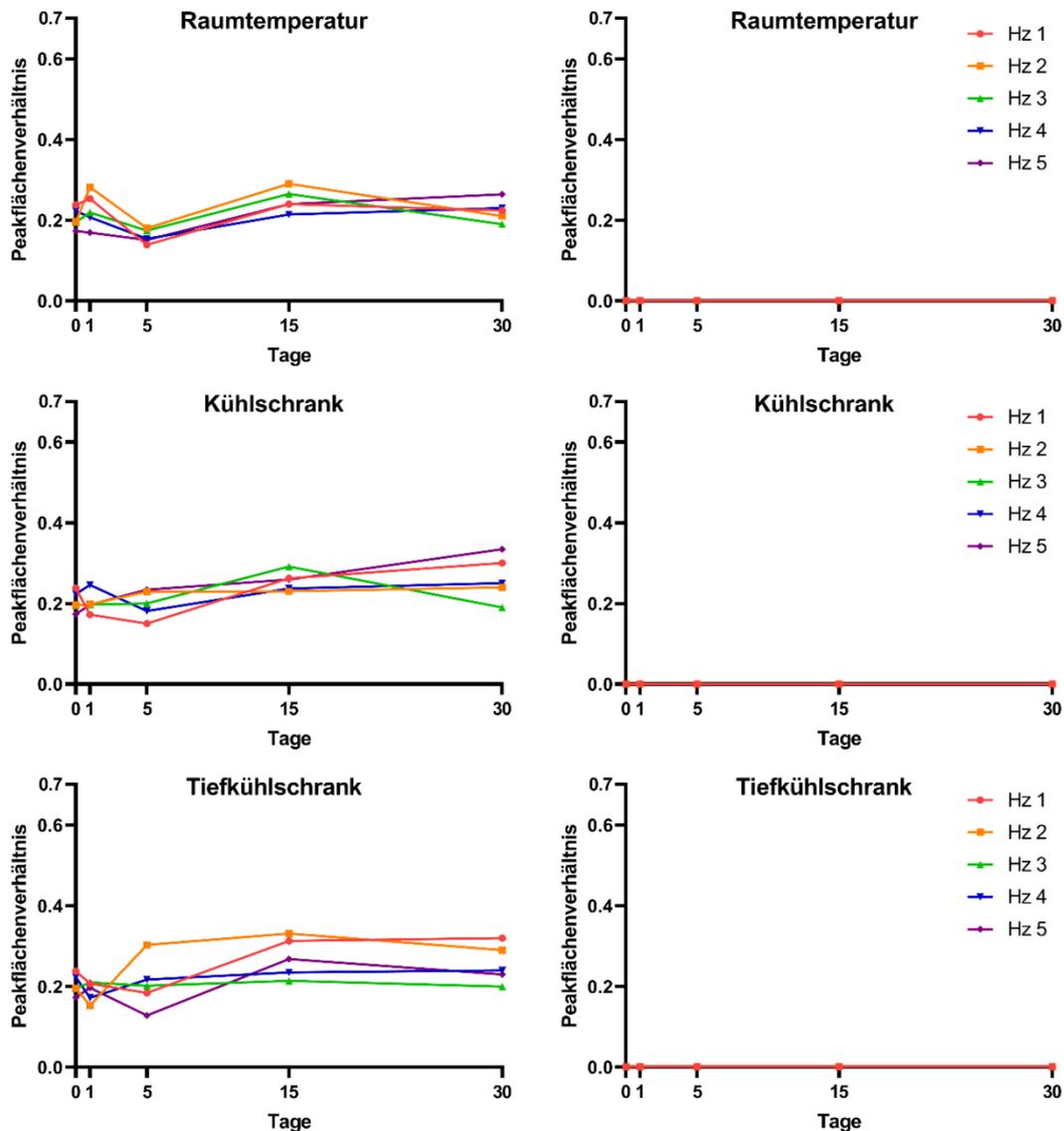


Abbildung 63: Stabilität von AB-PICA (links) und Bildung des zugehörigen Hydrolyseprodukts (rechts) in Herzblut bei verschiedenen Lagerungsbedingungen

Bei AB-PICA handelt es sich um ein synthetisches Cannabinoid mit einer Amidfunktion. Der linken Spalte der Abbildung ist zu entnehmen, dass sich das Peakflächenverhältnis der Muttersubstanz zum internen Standard unabhängig von der Lagerungsdauer kaum verändert. Auch zwischen den Lagerungsbedingungen ist kein wesentlicher Unterschied erkennbar. Das Peakflächenverhältnis unterliegt einzig geringen Messschwankungen, wobei ein steigender oder fallender Trend nicht auszumachen ist. Die ausbleibende Detektion der freien Carbonsäure (Hydrolyseprodukt) deckt sich mit den Befunden der Muttersubstanz. Ein Abbau der Muttersubstanz fand für das synthetische Cannabinoide AB-PICA während der

Lagerung in Herzblut nicht statt. Die plausibelste Erklärung liegt hierbei in der chemischen Struktur von AB-PICA, welches, im Gegensatz zu AMB-PICA, aufgrund der Amidfunktion weniger anfällig gegenüber Hydrolyse zu sein scheint.

In Abbildung 64 ist die Stabilität des synthetischen Cannbinoids 5F-MDMB-PICA und die Entstehung des zugehörigen Hydrolyseprodukts bei unterschiedlichen Lagerungsbedingungen in Herzblut dargestellt. In der linken Spalte der Abbildung ist die Stabilität der Muttersubstanz abgebildet, während die rechte Spalte die Bildung des Hydrolyseprodukts zeigt.

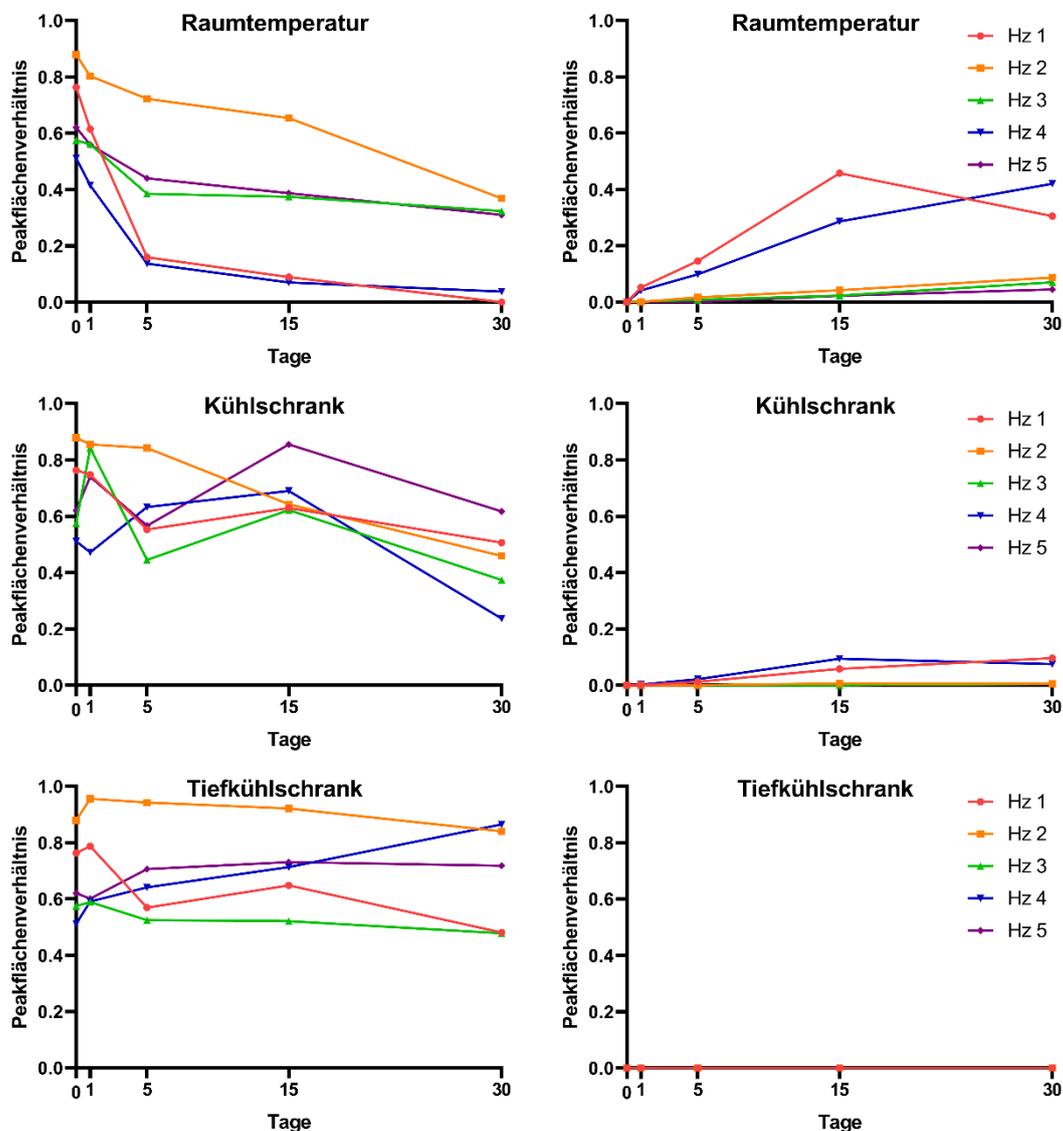


Abbildung 64: Stabilität von 5F-MDMB-PICA (links) und Bildung des zugehörigen Hydrolyseprodukts (rechts) in Herzblut bei verschiedenen Lagerungsbedingungen

Es ist zu erkennen, dass das Peakflächenverhältnis bei Raumtemperatur im Verlauf der Studie für alle fünf Matrices kontinuierlich abnimmt. Die Abnahme ist bei Herzblut 1 und Herzblut 4 am größten und diese Proben weisen demnach nach 30 Tagen Lagerung das geringste Peakflächenverhältnis auf. Verglichen mit AMB-PICA (Abbildung 62) fällt jedoch auf, dass die Abnahme deutlich langsamer verläuft. Das Peakflächenverhältnis im Fall von AMB-PICA nahm in Herzblut 1 und Herzblut 4 innerhalb von nur einem Tag Lagerung rasant ab. Weiterhin ist auffällig, dass auch nach 30 Tagen Lagerung in vier von fünf Proben 5F-

MDMB-PICA als Muttersubstanz nachgewiesen werden konnte. Bei AMB-PICA wurde dies nicht beobachtet. Die Bildung des Hydrolyseproduktes von 5F-MDMB-PICA bei Raumtemperatur korreliert sehr gut mit dem Abbau der Muttersubstanz. Das Peakflächenverhältnis des Hydrolyseprodukts der Herzblutproben 2, 3 und 5 ist deutlich geringer als das der Herzblutproben 1 und 4.

Bei der Lagerung der Proben im Kühlschrank ist vor allem im Zeitraum zwischen 15 und 30 Tagen Lagerung für fast alle Proben ein Abfall des Peakflächenverhältnisses zu erkennen. Das Hydrolyseprodukt konnte allerdings nur bei Herzblut 1 und 4 detektiert werden. In den anderen drei Herzblutmatrices wurde auch nach 30 Tagen kein Hydrolyseprodukt nachgewiesen.

Die Proben, welche im Tiefkühlschrank gelagert waren, zeigen wie auch bei AMB-PICA keinen nennenswerten Abfall der Peakflächenverhältnisse. Auch hier korrelieren die Befunde des Hydrolyseproduktes sehr gut mit denen der Muttersubstanz, da auch nach 30 Tagen kein Hydrolyseprodukt in den Proben nachgewiesen werden konnte.

In Abbildung 65 ist die Stabilität des synthetischen Cannabinoids 5F-ADB-PICA und die Entstehung des zugehörigen Hydrolyseprodukts bei unterschiedlichen Lagerungsbedingungen in Herzblut dargestellt. In der linken Spalte der Abbildung ist die Stabilität der Muttersubstanz abgebildet, während die rechte Spalte die Bildung des Hydrolyseprodukts zeigt.

Die Verläufe der Kurven von AB-PICA (Abbildung 63) und 5F-ADB-PICA (Abbildung 65) unterscheiden sich nicht. Bei keiner der untersuchten Lagerungsbedingungen ist ein Abfall des Peakflächenverhältnisses der Muttersubstanzen zu erkennen. Gleichzeitig wurde in keinem der Fälle das entsprechende Hydrolyseprodukt nachgewiesen.

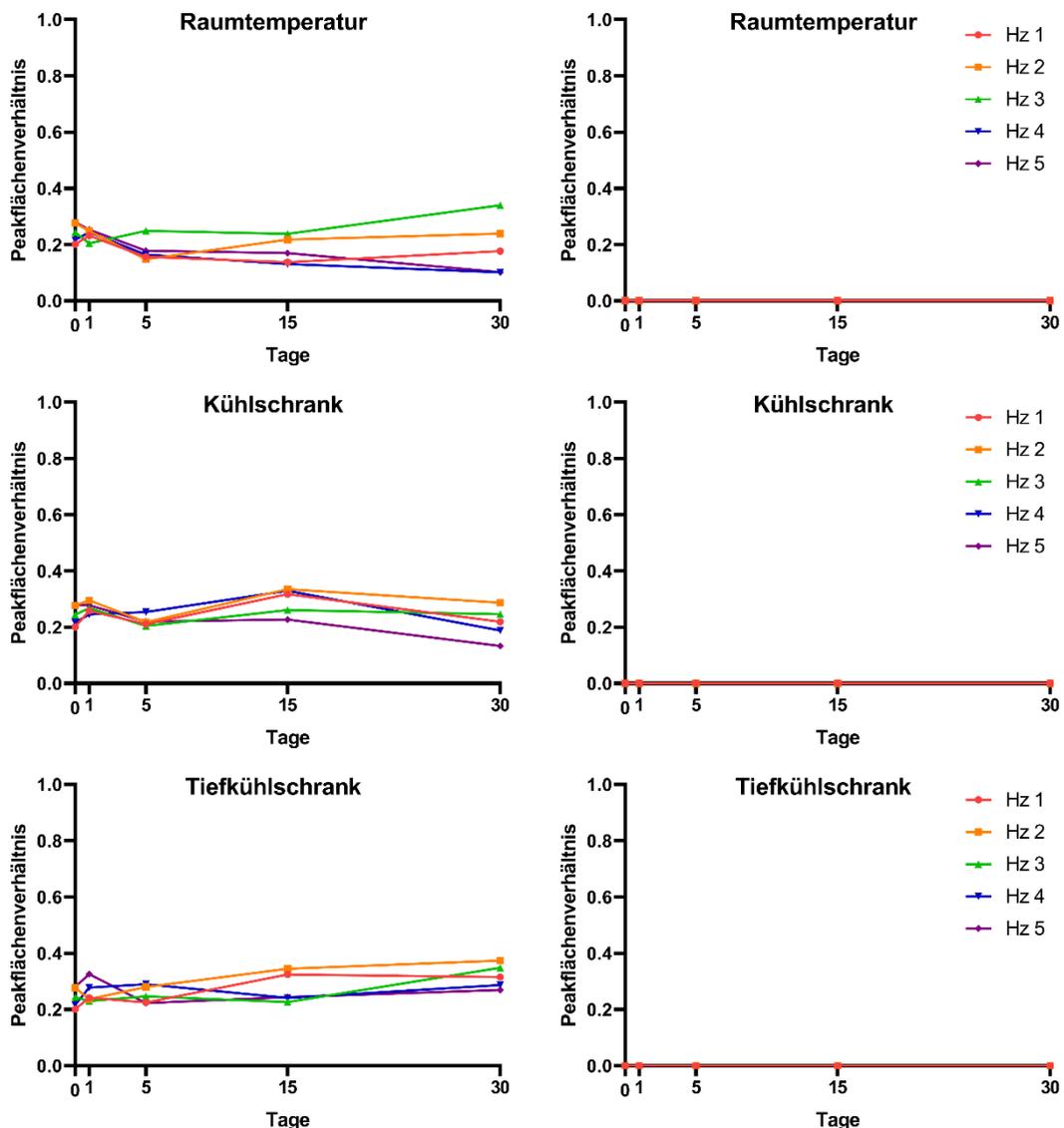


Abbildung 65: Stabilität von 5F-ADB-PICA (links) und Bildung des zugehörigen Hydrolyseprodukts (rechts) in Herzblut bei verschiedenen Lagerungsbedingungen

Zusammenfassend lässt sich für die Lagerung von synthetischen Cannabinoiden im Herzblut festhalten, dass die Stabilität bei Tiefkühlschranktemperatur praktisch nicht beeinträchtigt

wird. In allen dargestellten Fällen waren die Peakflächenverhältnisse der Muttersubstanzen auf einem stabilen Niveau, während keine entsprechenden Hydrolyseprodukte nachgewiesen werden konnten. Dieser Befund war zu erwarten, da auch für zahlreiche andere Drogen die Lagerung bei Tiefkühltemperatur aus Stabilitätsgründen empfohlen wird.¹⁰⁷ Hinsichtlich der Stabilität bei Kühlschranktemperatur und Raumtemperatur sind synthetische Cannabinoide mit einer Valinleucinmethylester-Funktion deutlich instabiler als solche mit einer *tert*-Leucinmethylester-Funktion. Dies gilt für beide genannten Lagerungsbedingungen. Synthetische Cannabinoide mit einer Amidfunktion unterliegen keiner Lagerungsinstabilität. Dieser Befund deckt sich mit einer kleiner angelegten Studie von Krotulski et al..¹⁰⁸

Aufgrund der Übersichtlichkeit wurden in diesem Kapitel exemplarisch vier synthetische Cannabinoide gewählt, welche strukturell eng verwandt sind und sich in einer Methylgruppe und der Substitution eines Wasserstoffatoms durch ein Fluoratom unterscheiden. Der anhand dieser Substanzen dargestellte Trend hinsichtlich der Stabilität lässt sich auch für die übrigen untersuchten Wirkstoffe beobachten. Vor allem für Herzblutproben, bei denen der Fäulnisprozess der Leiche bereits in einem fortgeschrittenen Stadium war oder die Lagerung nicht bei Tiefkühltemperatur erfolgte, ist die Erfassung der Hydrolyseprodukte zur Vorbeugung falsch negativer Befunde zwingend erforderlich. Die Konzentration, welche in dieser Studie zu den einzelnen Proben zudotiert wurde, belief sich pro Substanz auf 10 ng/mL. Die Konzentrationen waren somit in einem Bereich, welcher über den in Routineproben durchschnittlich beobachteten Konzentrationen lag. In Einzelfällen wurden in der Literatur auch Konzentrationen jenseits von 10 ng/mL nachgewiesen. Für die forensisch-toxikologische Fallarbeit bedeutet dies, dass aufgrund der geringen Konzentrationen in Realproben die Detektion der Hydrolyseprodukte eine geeignete Möglichkeit darstellt, den Konsum synthetischer Cannabinoide nachzuweisen.

3.4.2.2. Femoralvenenblut

Zum besseren Vergleich der Stabilitätsergebnisse von Femoralvenenblut und Herzblut werden auch im folgenden Kapitel die Stabilitätskurven von AMB-PICA, AB-PICA, 5F-MDMB-PICA und 5F-ADB-PICA dargestellt (Abbildung 66 bis Abbildung 69). Im Gegensatz zu der Studie in Herzblut, ist das synthetische Cannabinoid AMB-PICA auch nach 15 Tagen Lagerung bei Raumtemperatur noch in drei von fünf Femoralvenenblutmatrices nachweisbar. Auch nach 30 Tagen Lagerung bei Raumtemperatur konnte die Muttersubstanz noch in zwei der untersuchten Femoralvenenblutproben nachgewiesen werden. In Proben im Rahmen der Routineanalytik, deren Ausgangskonzentration geringer als 10 ng/mL war, ist es somit nicht auszuschließen, dass bereits früher kein Substanznachweis mehr möglich wäre.

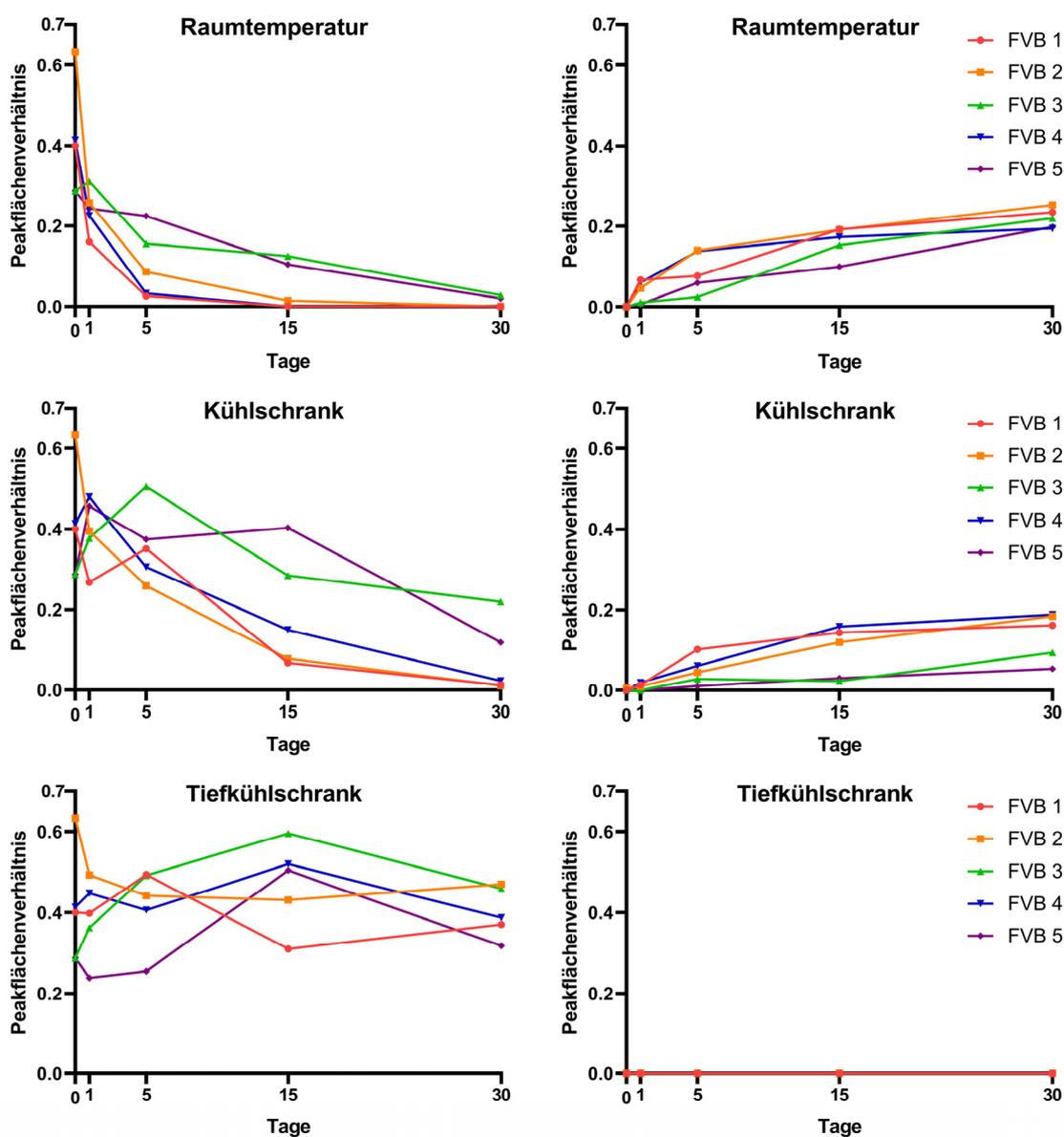


Abbildung 66: Stabilität von AMB-PICA (links) und Bildung des zugehörigen Hydrolyseprodukts (rechts) in Femoralvenenblut bei verschiedenen Lagerungsbedingungen

Hinsichtlich des Hydrolyseprodukts zeichnet sich im Vergleich zu der Herzblutstudie bei Raumtemperatur ein ähnlicher Trend ab. Bereits nach einem Tag Lagerung ist in allen untersuchten Femoralvenenblutproben das Hydrolyseprodukt von AMB-PICA nachweisbar. Im Verlauf der Studie nimmt das Peakflächenverhältnis bis Tag 30 kontinuierlich zu.

Während der Lagerung von AMB-PICA im Kühlschrank, konnte zu jedem Zeitpunkt der Studie die Muttersubstanz in Femoralvenenblut nachgewiesen werden. Das Peakflächenverhältnis nahm im Verlauf der Lagerung kontinuierlich ab, während die Bildung des Hydrolyseprodukts für alle untersuchten Proben zunahm. In drei von fünf Proben war das Peakflächenverhältnis bezüglich des Hydrolyseprodukts bei Raumtemperatur mit dem während der Lagerung im Kühlschrank vergleichbar. Die übrigen zwei Femoralvenenblutproben wiesen nach 30 Tagen Lagerung im Kühlschrank ein deutlich geringes Peakflächenverhältnis als bei Raumtemperatur. Bei diesen beiden Proben handelt es sich um dieselben Proben, bei denen das höchste Peakflächenverhältnis bezüglich der Muttersubstanz beobachtet wurde. Die genauen Faktoren, welche für den geringeren Abbau und damit einhergehend für die geringe Bildung des Hydrolyseproduktes verantwortlich sind, können nicht abschließend benannt werden. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass auch im Femoralvenenblut Fäulnisprozesse den Abbau der Muttersubstanzen begünstigen.

Während der Lagerung bei Tiefkühltemperatur wurde analog zur Lagerung in Herzblut keine Bildung des Hydrolyseprodukts beobachtet. Auch die Peakflächenverhältnisse von AMB-PICA waren in den untersuchten Femoralvenenblutproben annähernd konstant. Die Stabilitätskurve zeigt keinen klaren Abfall.

In Abbildung 67 ist die Stabilität von AB-PICA in Femoralvenenblut bei den untersuchten Lagerungsbedingungen dargestellt. Analog zur Lagerung in Herzblut ist bei keiner der untersuchten Lagerungstemperaturen in Femoralvenenblut ein abfallender Trend hinsichtlich des Peakflächenverhältnisses von AB-PICA erkennbar. Weiterhin wurde während keiner Lagerungsbedingung die Bildung des Hydrolyseprodukts beobachtet. Auch dieses Ergebnis deckt sich mit der Beobachtung in Herzblut.

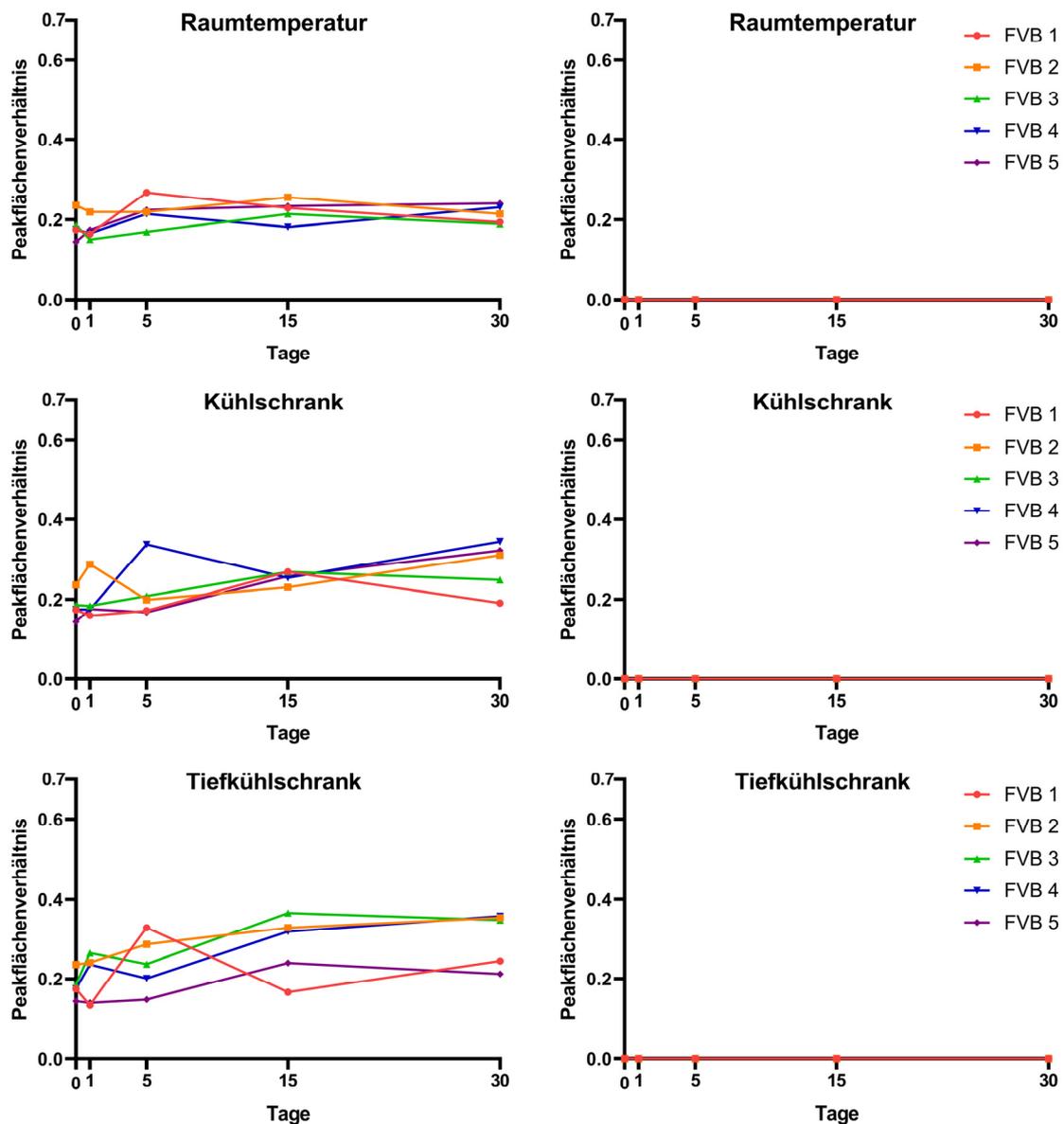


Abbildung 67: Stabilität von AB-PICA (links) und Bildung des zugehörigen Hydrolyseprodukts (rechts) in Femoralvenenblut bei verschiedenen Lagerungsbedingungen

Abbildung 68 zeigt die Stabilitätskurve des synthetischen Cannabinoids 5F-MDMB-PICA in Femoralvenenblut bei den untersuchten Lagerungsbedingungen. Bei Raumtemperatur ist für die Muttersubstanz erkennbar, dass das Peakflächenverhältnis bis Tag 15 bei vier von fünf untersuchten Femoralvenenblutproben keinem klaren Abwärtstrend folgt. Ab Tag 15 nimmt das Peakflächenverhältnis für alle untersuchten Proben ab. Die Muttersubstanz konnte bei Raumtemperatur zu jedem Zeitpunkt im Verlauf der Studie nachgewiesen werden.

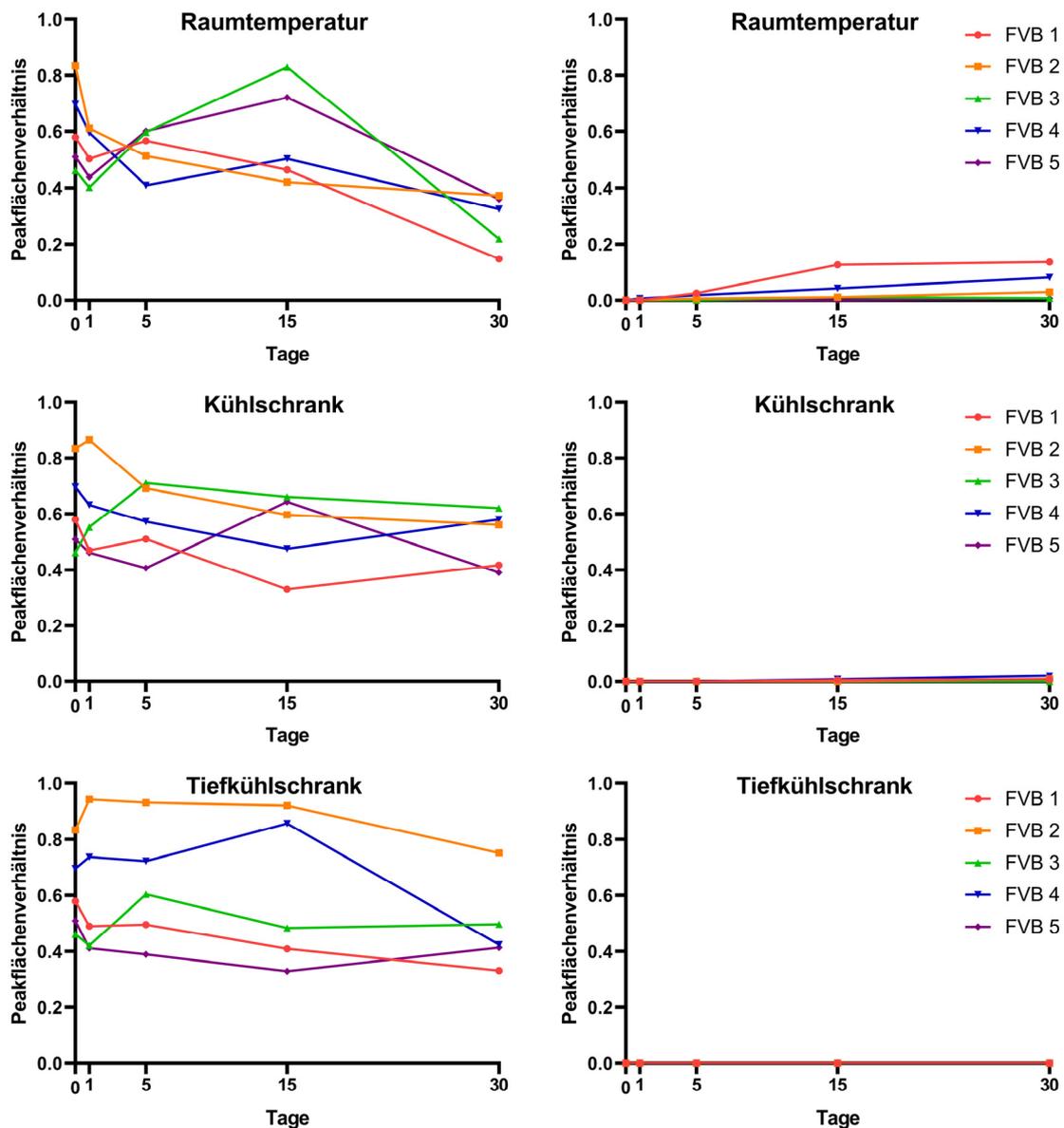


Abbildung 68: Stabilität von 5F-MDMB-PICA (links) und Bildung des zugehörigen Hydrolyseprodukts (rechts) in Femoralvenenblut bei verschiedenen Lagerungsbedingungen

Während der Lagerung bei Raumtemperatur konnte lediglich in Femoralvenenblut 4 bereits nach einem Tag das Hydrolyseprodukt von 5F-MDMB-PICA nachgewiesen werden. Nach 5 Tagen Lagerungsdauer wurde es zusätzlich in Femoralvenenblut 1 und 2 detektiert,

während das Hydrolyseprodukt nach 30 Tagen Lagerung in allen untersuchten Proben nachgewiesen werden konnte.

Bei der Lagerung der Femoralvenenblutproben im Kühlschrank wurde bei der Muttersubstanz kein signifikanter Abfall der Peakflächenverhältnisse festgestellt. Die Kurvenverläufe sind weitgehend stabil und es werden lediglich Schwankungen aufgrund von Messungenauigkeiten beobachtet. In zwei von fünf untersuchten Matrices wurden nach 15 Tagen geringe Mengen an Hydrolyseprodukt nachgewiesen. Nach insgesamt 30 Tagen wurde es in einer weiteren Matrix detektiert. Die Peakflächenverhältnisse sind wie der Abbildung zu entnehmen ist sehr gering und anhand der Stabilität der Muttersubstanz bei Lagerung im Kühlschrank kaum als relevant anzusehen.

Während der Lagerung bei Tiefkühltemperatur verhalten sich die Stabilitätskurven ähnlich wie während der Lagerung der Proben im Kühlschrank. Einzig zwischen Tag 15 und Tag 30 ist für Femoralvenenblut 4 ein deutlicher Abfall des Peakflächenverhältnisses zu erkennen. Zu keinem Zeitpunkt im Verlauf der Studie wurde das Hydrolyseprodukt von 5F-MDMB-PICA nach Lagerung bei Tiefkühltemperatur detektiert. Der Abfall des Peakflächenverhältnisses der Muttersubstanz in Femoralvenenblut 4 ist daher eher durch eine Messungenauigkeit zu erklären als durch eine Hydrolyse von 5F-MDMB-PICA.

In Abbildung 69 ist die Stabilität von 5F-ADB-PICA in Femoralvenenblut bei den untersuchten Lagerungsbedingungen dargestellt. Analog zur Lagerung in Herzblut ist bei keiner der untersuchten Lagerungstemperaturen in Femoralvenenblut ein abfallender Trend hinsichtlich des Peakflächenverhältnisses von 5F-ADB-PICA erkennbar. Weiterhin wurde während keiner Lagerungsbedingung die Bildung des Hydrolyseprodukts beobachtet. Auch dieses Ergebnis deckt sich mit der Beobachtung in Herzblut.

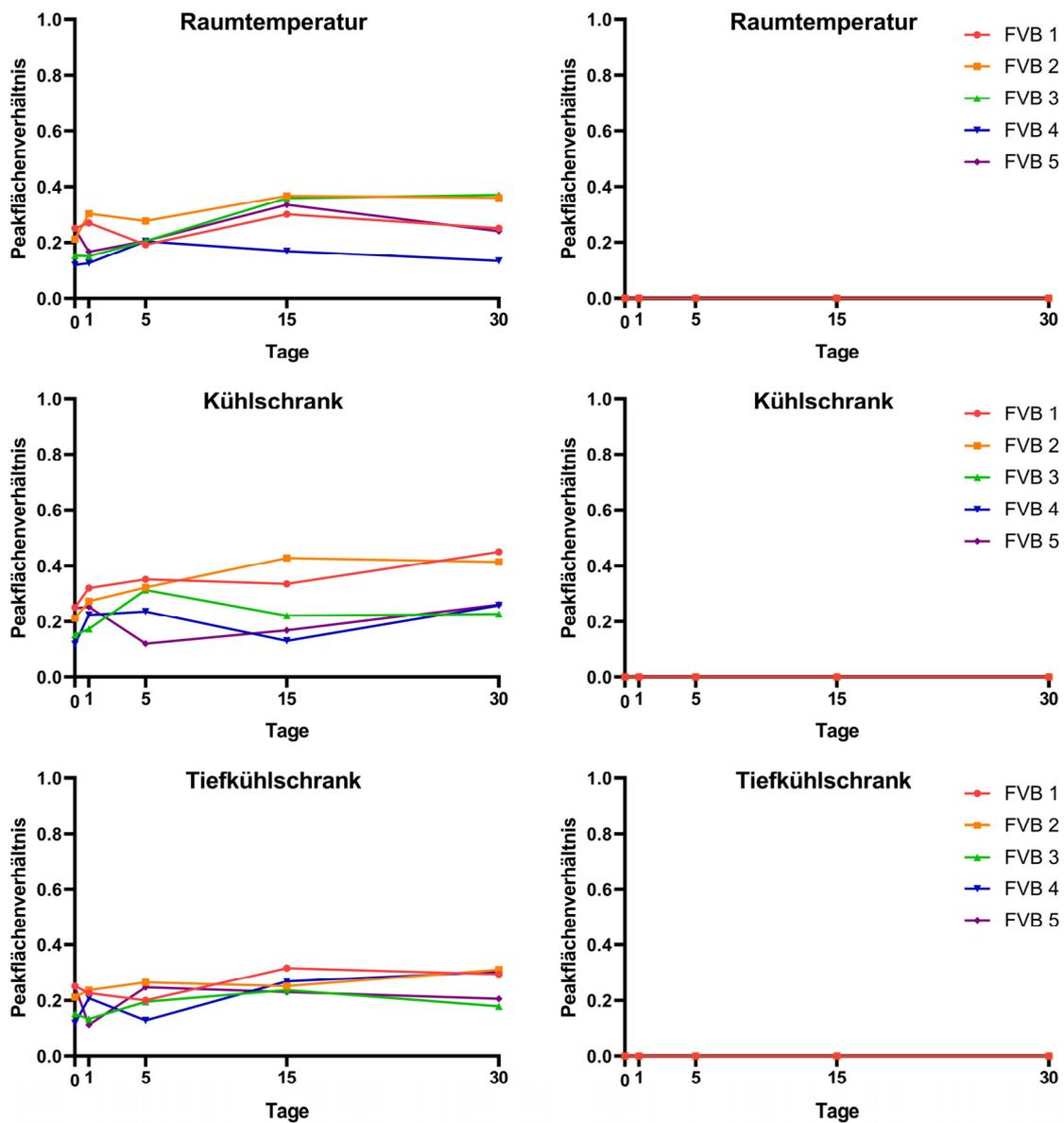


Abbildung 69: Stabilität von 5F-ADB-PICA (links) und Bildung des zugehörigen Hydrolyseprodukts (rechts) in Femoralvenenblut bei verschiedenen Lagerungsbedingungen

3.4.2.3. Blutserum mit Kaliumfluoridzusatz

Im folgenden Kapitel wird die Stabilität synthetischer Cannabinoide in Blutserum mit Kaliumfluoridzusatz ($c(\text{KF}) = \sim 10\text{mg/mL Serum}$) anhand vier strukturell eng verwandter Substanzen dargestellt. Bei diesen handelt es sich um AB-FUBICA, AMB-FUBICA, ADB-FUBICA und MDMB-FUBICA. Wie in Abbildung 70 dargestellt unterscheiden sich jeweils zwei der Substanzen nur in einer zusätzlichen Methylgruppe. Durch den Zusatz des Kaliumfluorids sollte eine enzyminhibierende Wirkung hinsichtlich der Esterasen im Serum untersucht werden, wie sie beispielsweise auch als inhibierend für den Abbau von Kokain zu Benzoyllecgonin bzw. Ecgoninmethylester in der Literatur beschrieben ist.¹⁰⁹

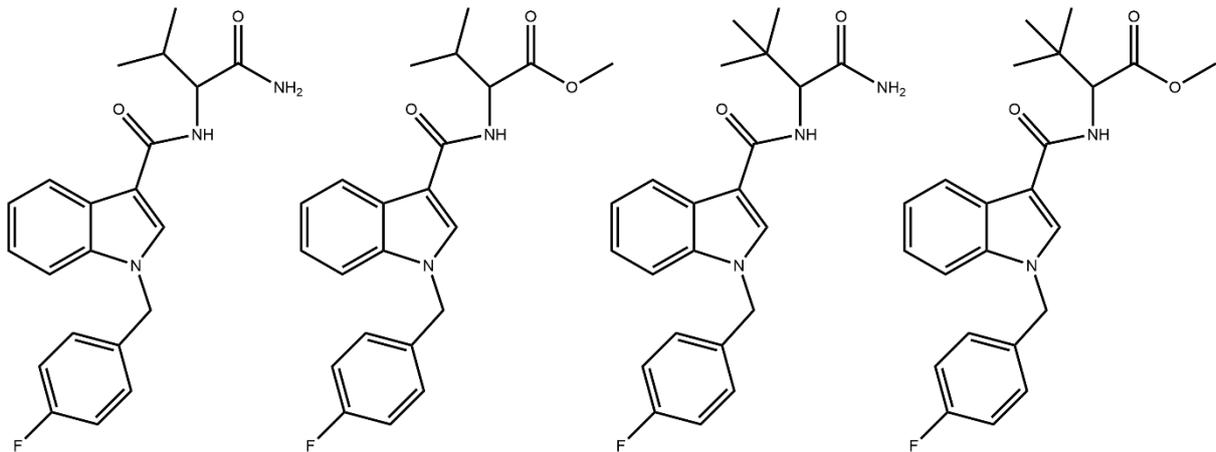


Abbildung 70: Strukturformeln von AB-FUBICA, AMB-FUBICA, ADB-FUBICA und MDMB-FUBICA (v.l.n.r.)

In Abbildung 71 ist die Stabilität von AB-FUBICA bei den getesteten Lagerungsbedingungen und -zeiträumen dargestellt. Es handelt sich hierbei um ein synthetisches Cannabinoid mit einer Amidfunktion (Abbildung 70). Wie bereits in Herzblut und Femoralvenenblut beobachtet wurde, ist auch in Blutserum mit Fluoridzusatz kein Abbau der Muttersubstanz, bei Anwesenheit einer Amidfunktion, erkennbar. Dieser Befund ist bei allen Lagerungsbedingungen gleich und wird durch die ausbleibende Detektion des zugehörigen Hydrolyseproduktes untermauert. Aufgrund der bisher untersuchten Matrices war auch im Serum keine Bildung eines Hydrolyseproduktes zu erwarten.

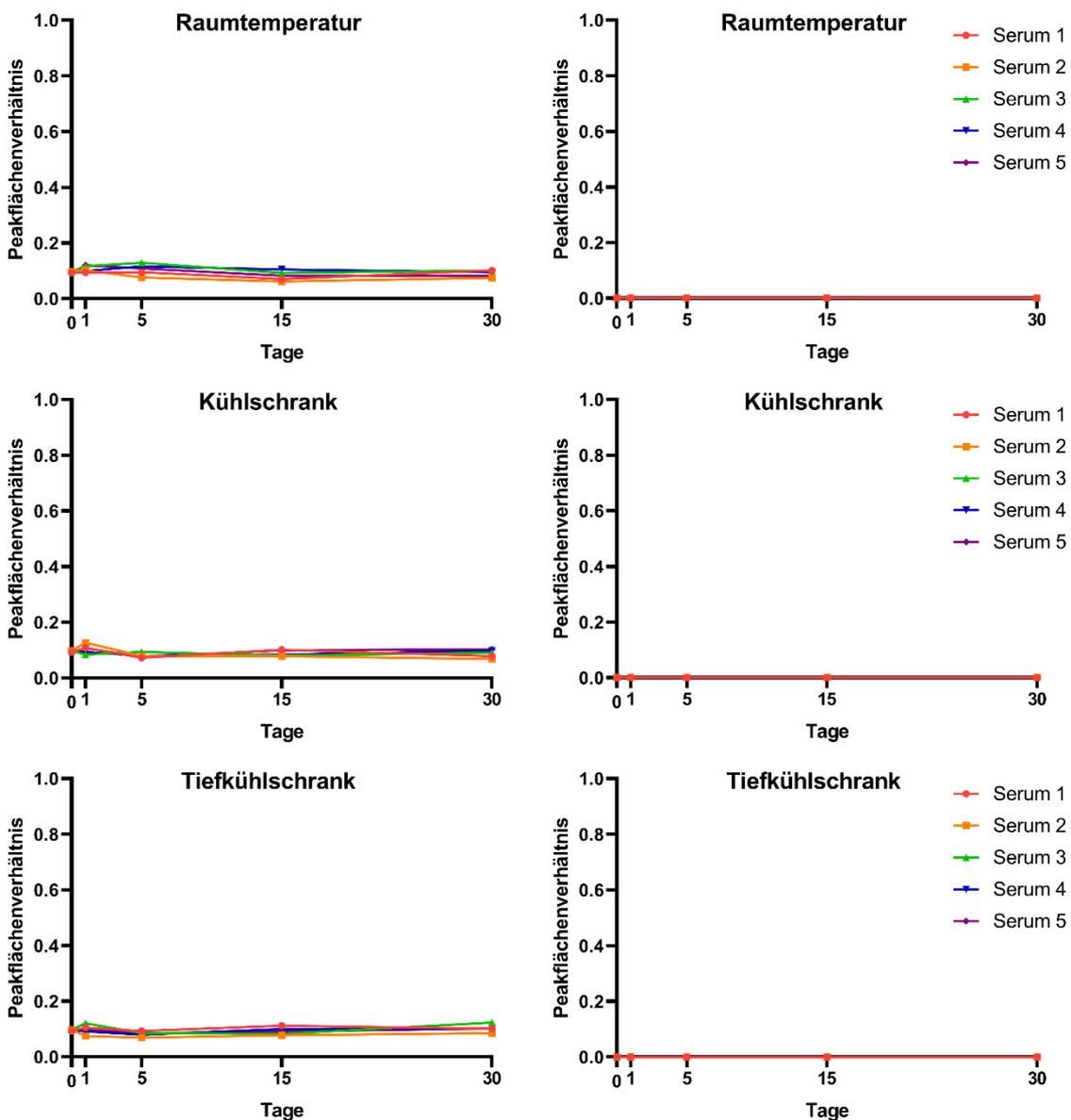


Abbildung 71: Stabilität von AB-FUBICA (links) und Bildung des zugehörigen Hydrolyseproduktes (rechts) in Blutserum mit Fluoridzusatz bei verschiedenen Lagerungsbedingungen

In Abbildung 72 ist die Stabilität von AMB-FUBICA bei den getesteten Lagerungsbedingungen und -zeiträumen dargestellt. Wie in Abbildung 70 ersichtlich, handelt es sich bei AMB-FUBICA um ein synthetisches Cannabinoid mit einer Methylfunktion am Brückenrest. Bei Raumtemperatur (Abbildung 72 oben) ist ein abnehmender Trend des Peakflächenverhältnisses mit zunehmender Lagerungsdauer zu beobachten. Bei vier von fünf untersuchten Serummatrices ist bereits nach einem Tag Lagerung ein steiler Abfall des Peakflächenverhältnisses erkennbar. Lediglich bei Serum 1 ist dieser Abfall weniger stark ausgeprägt. Nach 30 Tagen Lagerung nähern sich alle Peakflächenverhältnisse einem Wert von annähernd 0 an.

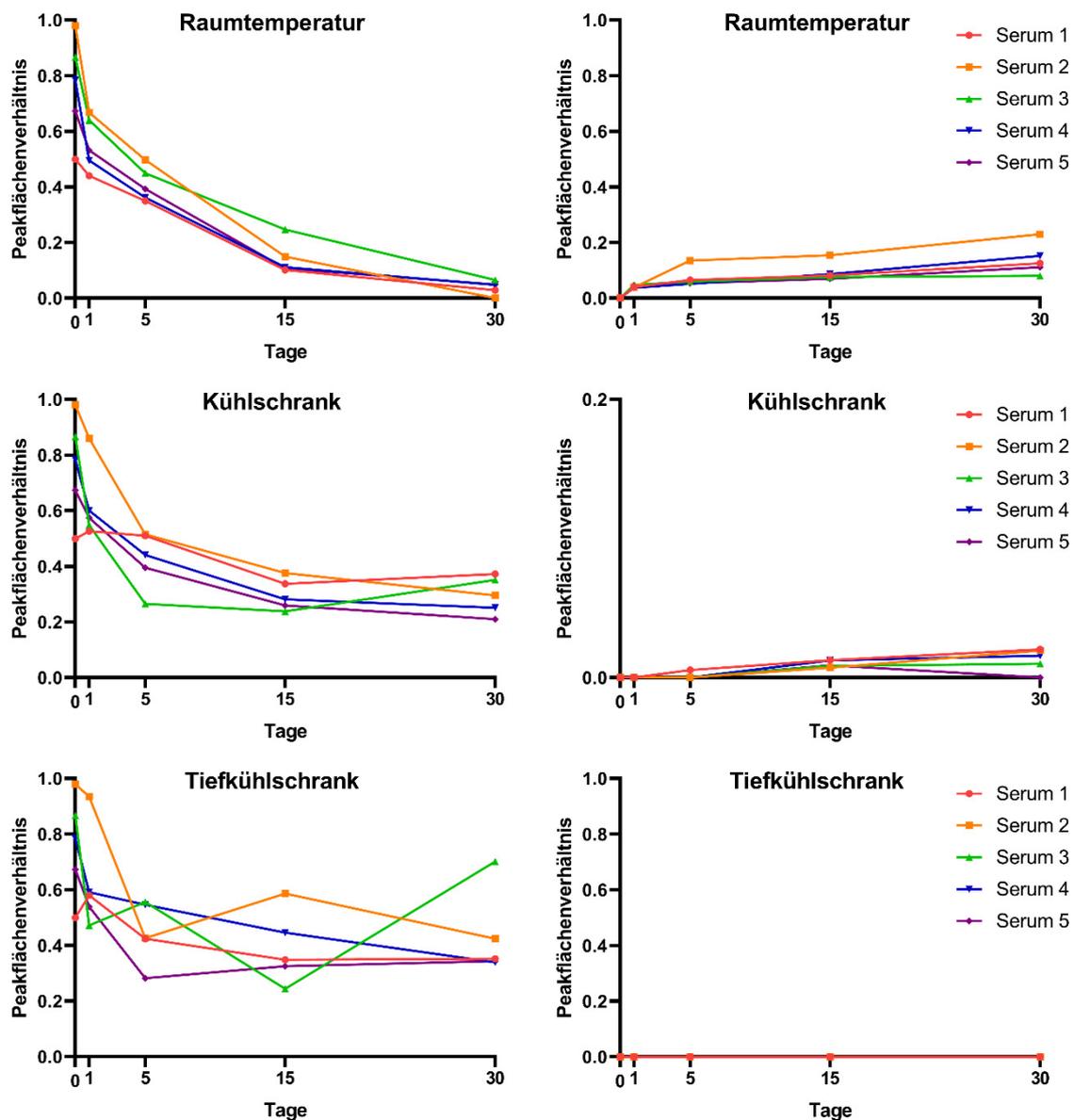


Abbildung 72: Stabilität von AMB-FUBICA (links) und Bildung des zugehörigen Hydrolyseprodukts (rechts) in Blutserum mit Fluoridzusatz bei verschiedenen Lagerungsbedingungen

Ein vollständiger Abbau von AMB-FUBICA wurde nur für Serum 2 beobachtet. Bei den übrigen Serummatrices war die Muttersubstanz auch nach 30 Tagen Lagerung bei Raumtemperatur noch detektierbar. Korrelierend zu dem Befund des sinkenden Peakflächenverhältnisses der Muttersubstanz, zeigte sich, dass bereits nach einem Tag Lagerung in allen untersuchten Serummatrices das korrespondierende Hydrolyseprodukt von AMB-FUBICA nachgewiesen werden konnte. Allgemein ist zu beobachten, dass bei der Bildung der Hydrolyseprodukte, ähnlich wie der Abbau der Muttersubstanz, bereits nach einem Tag ein steiler Sprung zu beobachten ist. Für alle Matrices steigt das Peakflächenverhältnis des Hydrolyseprodukts an. Auch diese Befunde decken sich mit der stetigen Abnahme der Muttersubstanz bei Raumtemperatur. Mit einem Peakflächenverhältnis, welches ungefähr um den Faktor 2 größer ist, nimmt auch hier Serum 2 eine Sonderstellung ein. Es weist die vermeintlich höchste Konzentration des Hydrolyseproduktes auf, während die Muttersubstanz zu diesem Lagerungszeitpunkt nicht mehr detektierbar war. Die Gründe für die abweichenden Ergebnisse hinsichtlich des Serums 2 können auch hier nicht abschließend geklärt werden. Ein effizienterer Abbau der Muttersubstanz durch die beteiligten Enzyme könnte hier für eine Erklärung sein. Bei den übrigen untersuchten Serummatrices ist kein wesentlicher Unterschied im Peakflächenverhältnis untereinander erkennbar.

Während der Lagerung bei Kühlschranktemperatur (Abbildung 72 mitte) zeigte sich, dass das Peakflächenverhältnis bei Tag 1 und Tag 5 (mit Ausnahme von Serum 1) relativ stark sinkt und anschließend bei allen Matrices auf einem gleichbleibenden Niveau bleibt. Es ist deutlich erkennbar, dass die Muttersubstanz zu jedem Lagerungszeitpunkt detektiert werden konnte. Die Peakflächenverhältnisse des Hydrolyseproduktes sind deutlich geringer als bei Raumtemperatur. Hydrolyseprodukte sind detektierbar, ein Peakflächenverhältnis von 0,02 wird aber nur in einem Fall überschritten. Die Bildung von Hydrolyseprodukten während der Lagerung bei Kühlschranktemperatur in Serum mit zugesetztem Kaliumfluoridsalz spielt im Rahmen dieser Studie eine untergeordnete Rolle. Auffällig war dennoch, dass ohne nennenswerte Bildung des Hydrolyseproduktes die Konzentration der Muttersubstanz abnahm. Eine Erklärung dieser Beobachtung könnte an einer für die Detektion relevanten Veränderung der Probenmatrix während der Lagerung liegen.

Bei Lagerung im Tiefkühlschrank (Abbildung 72 unten) verhält es sich ähnlich wie bei der Lagerung im Kühlschrank. Das Peakflächenverhältnis der Muttersubstanz nimmt in allen Matrices (Ausnahme Serum 1) zunächst stark ab und stabilisiert sich anschließend. Die Bildung des Hydrolyseprodukts kann bei dieser Art der Lagerung als relevanter Faktor ebenfalls ausgeschlossen werden, da dieses - wie im Graphen zu sehen ist - zu keinem Zeitpunkt detektiert werden konnte.

In Abbildung 73 ist die Stabilität von ADB-FUBICA bei den dargestellten Lagerungsbedingungen und -zeiträumen abgebildet. Zunächst ist auffällig, dass die Peakflächenverhältnisse von ADB-FUBICA bei allen Lagerungstemperaturen und Serummatrices annähernd identisch verlaufen. Die Bildung des Hydrolyseproduktes wurde für keine der untersuchten Bedingungen beobachtet. Wie bereits für AB-FUBICA beobachtet, war auch für ADB-FUBICA, das sich nur durch eine zusätzliche Methylgruppe von AB-FUBICA unterscheidet, keine Hydrolyse der Muttersubstanz zu erwarten. Die Befunde korrelieren auch mit den Ergebnissen der untersuchten Matrices Herzblut und Femoralvenenblut, in denen ebenfalls keine Hydrolyse synthetischer Cannabinoide mit Amidfunktion beobachtet wurde.

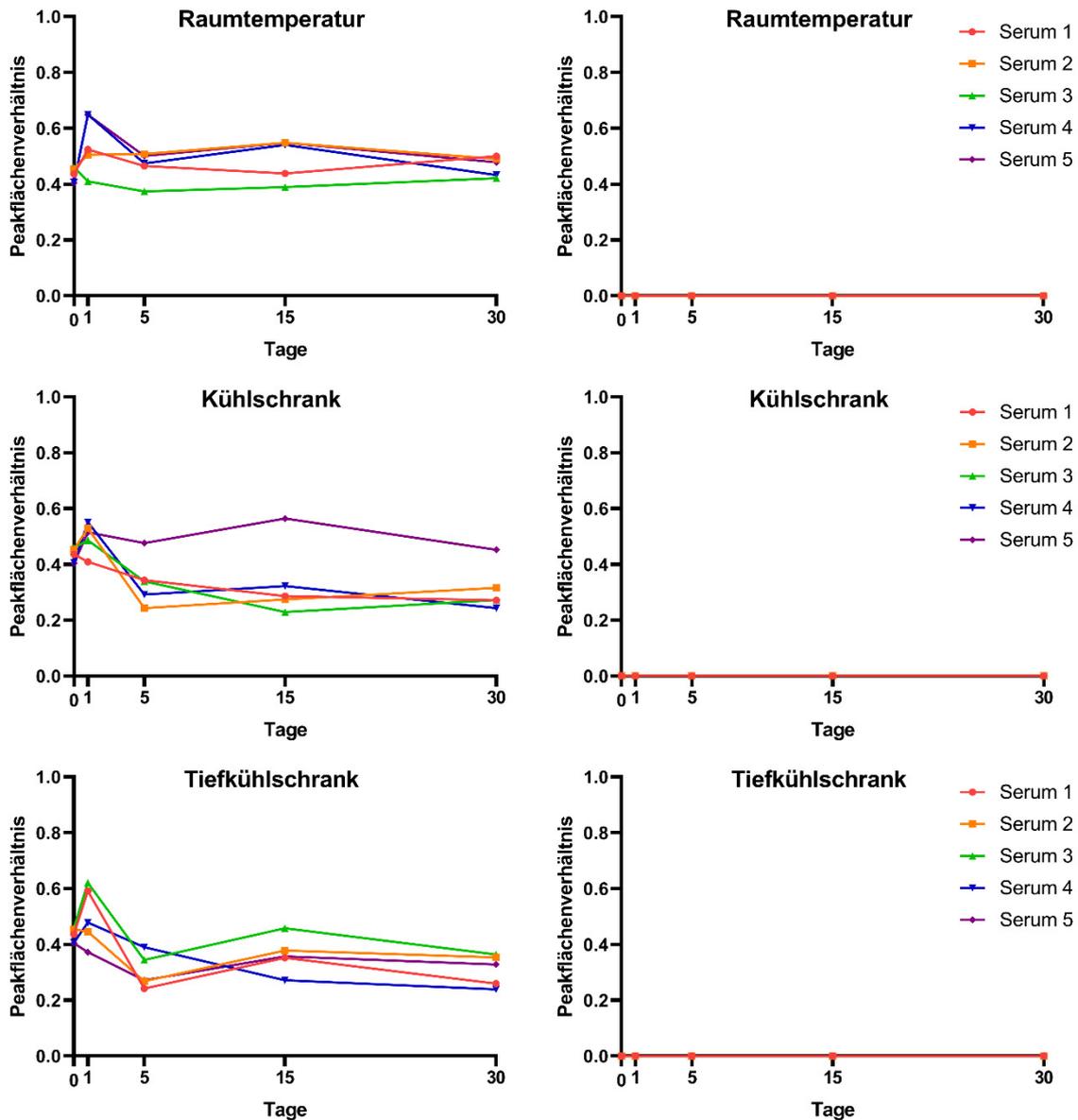


Abbildung 73: Stabilität von ADB-FUBICA (links) und Bildung des zugehörigen Hydrolyseprodukts (rechts) in Blutserum mit Fluoridzusatz bei verschiedenen Lagerungsbedingungen

Abbildung 74 zeigt die Stabilität von MDMB-FUBICA in Blutserum mit Fluoridzusatz bei Raumtemperatur, im Kühlschrank und im Tiefkühlschrank. Ähnlich wie bei AMB-FUBICA ist auch für MDMB-FUBICA bei Raumtemperatur zunächst ein steiler Abfall des Peakflächenverhältnisses zu beobachten. Bei allen untersuchten Serummatrices hält dieser Trend bis zum Lagerungstag 15 an und stabilisiert sich anschließend. Der Unterschied des Peakflächenverhältnisses zwischen Tag 15 und Tag 30 war marginal. Die Peakflächenverhältnisse hinsichtlich der Bildung des Hydrolyseproduktes (Abbildung 74 oben rechts) waren deutlich geringer als bei AMB-FUBICA.

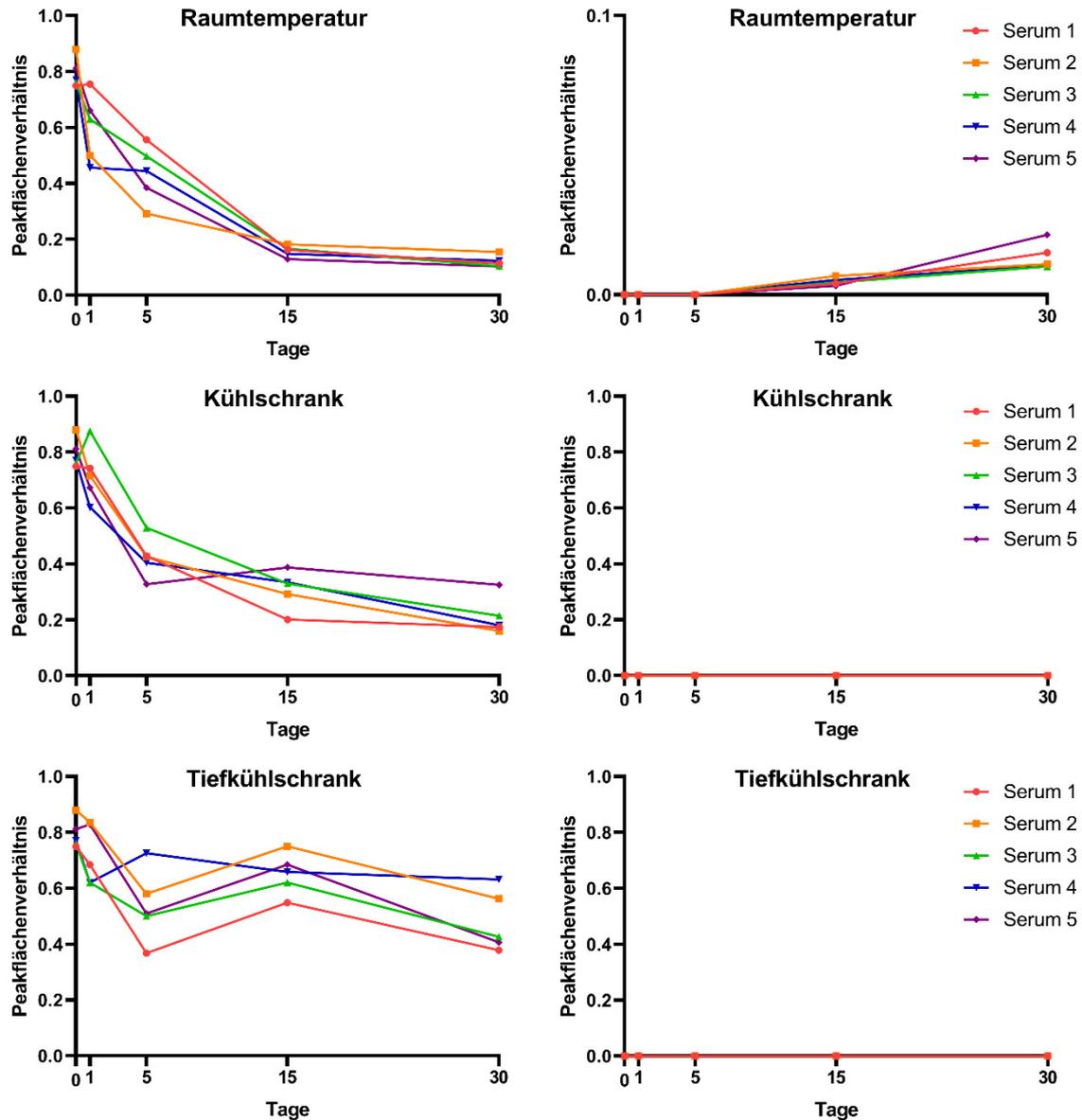


Abbildung 74: Stabilität von MDMB-FUBICA (links) und Bildung des zugehörigen Hydrolyseprodukts (rechts) in Blutserum mit Fluoridzusatz bei verschiedenen Lagerungsbedingungen

Die Bildung des Hydrolyseproduktes wurde zwischen Tag 5 und Tag 15 in allen untersuchten Serummatrices beobachtet. Die Peakflächenverhältnisse unterschiedlicher Substanzen zu vergleichen, bietet nur eine geringe Aussagekraft. Gründe hierfür liegen beispielsweise in einer unterschiedlich guten Ionisierbarkeit verschiedener Substanzen sowie in der Auswirkung der Matrix auf die Detektion der Substanzen. Werden diese Gründe zunächst nicht betrachtet, spricht besonders eine gehemmte Enzymaktivität aufgrund der zusätzlichen Methylgruppe für eine verminderte Bildung des Hydrolyseproduktes im Vergleich zu AMB-FUBICA.

Während der Lagerung im Kühlschrank fällt auf, dass die Muttersubstanz zu jedem Lagerungszeitpunkt der Studie nachweisbar war. Weiterhin wurde von Beginn bis Tag 5 ein starker Abfall des Peakflächenverhältnisses der Muttersubstanz beobachtet. Die Bildung des Hydrolyseproduktes wurde zu keinem Zeitpunkt während der Studie beobachtet.

Bei Betrachtung der Stabilitätskurven bei der Lagerung im Tiefkühlschrank stellt man fest, dass die Kurven im Verlauf der Studie relativ gleichbleibend sind und es keinen klaren Trend zu einem kleineren Peakflächenverhältnis gibt. Auch die ausbleibende Bildung eines Hydrolyseproduktes korreliert gut mit den Befunden hinsichtlich der Muttersubstanz.

3.4.2.4. Vergleich Vollblut mit EDTA-Zusatz mit Vollblut mit EDTA und Kaliumfluoridzusatz

Im folgenden Kapitel werden die Ergebnisse bezüglich der Stabilität synthetischer Cannabinoide in Vollblut vorgestellt. Es handelt sich hierbei um den Vergleich zwischen Vollblut mit EDTA-Zusatz und Vollblut mit EDTA-Zusatz und Kaliumfluoridzusatz. Analog zu Kapitel 3.4.2.3 sollte auch bei dieser Studie der Einfluss des Kaliumfluoridsalzes auf die Enzymaktivität der Esterasen und der damit in Verbindung stehenden Bildung des Hydrolyseproduktes untersucht werden. Folgend werden die Ergebnisse der Modellsubstanzen AMB-CHMINACA und 5F-MDMB-PINACA vorgestellt. Aufgrund der qualitativen Ergebnisse welche im Anhang in Tabelle 52 und Tabelle 53 detailliert aufgeführt sind, wurde auf die graphische Darstellung eines synthetischen Cannabinoids mit Amidfunktion verzichtet. Vergleichbar mit den bereits vorgestellten Stabilitätsstudien wurde bei keinem Wirkstoff mit Amidfunktion die Bildung eines Hydrolyseproduktes beobachtet.

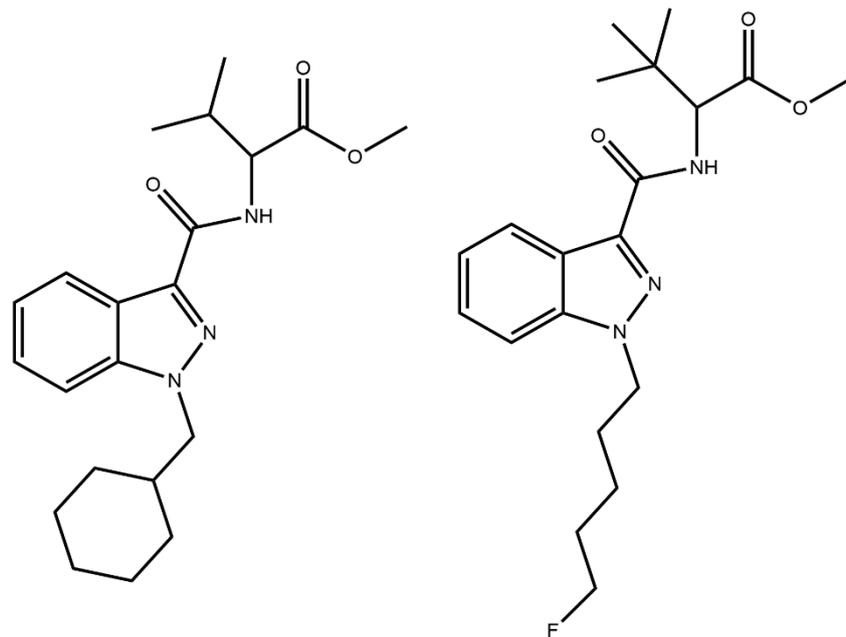


Abbildung 75: Strukturformeln von AMB-CHMINACA (links) und 5F-MDMB-PINACA (rechts)

In Abbildung 76 ist die Stabilität von AMB-CHMINACA in Vollblut bei den untersuchten Lagerungsbedingungen und -dauern dargestellt. Auf der linken Seite ist der Verlauf des Peakflächenverhältnisses bei EDTA-Zusatz abgebildet, während auf der rechten Seite zusätzlich zu dem EDTA-Zusatz auch Kaliumfluorid zugegeben wurde.

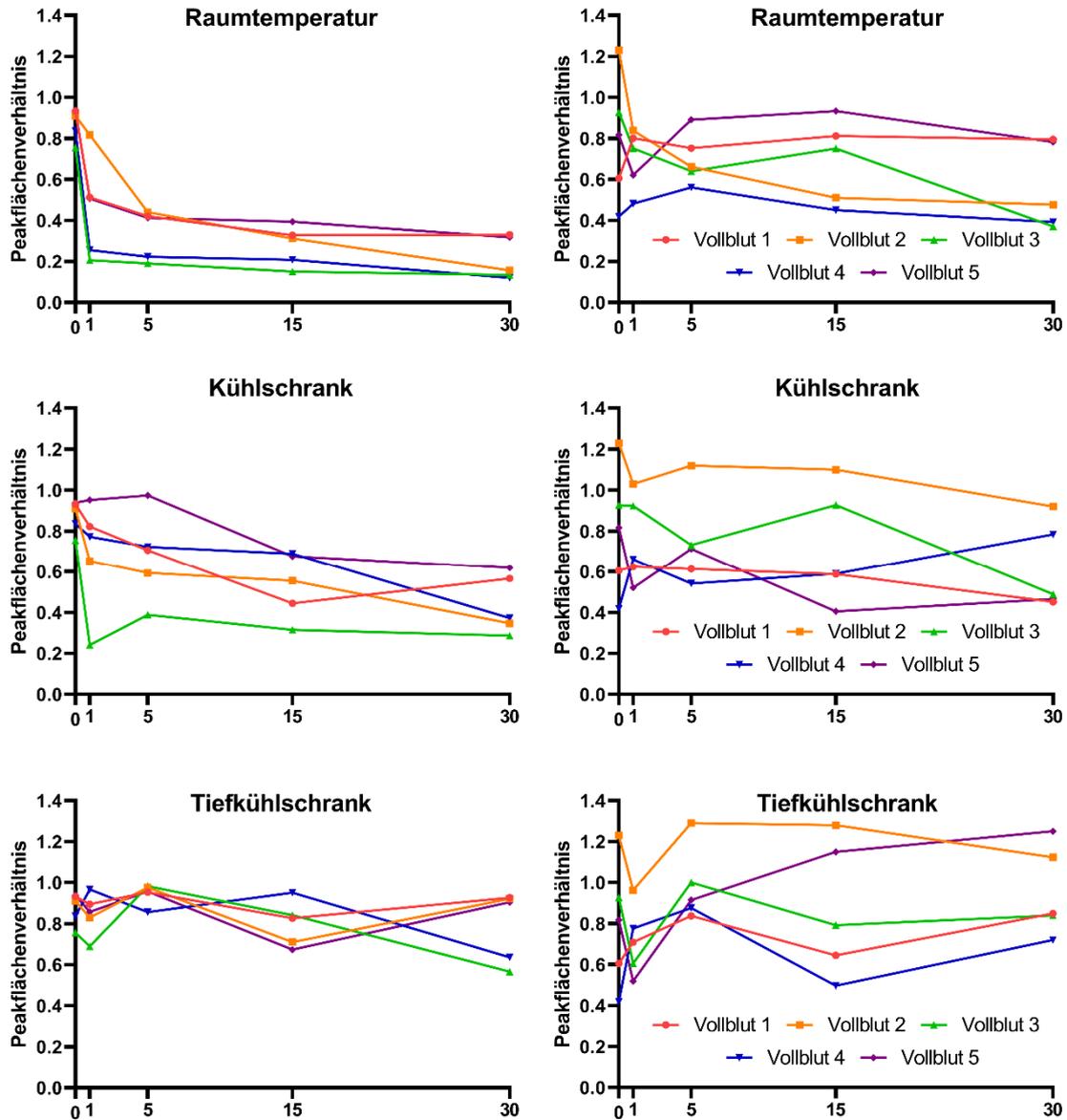


Abbildung 76: Vergleich zwischen der Stabilität von AMB-CHMINACA in Vollblut mit EDTA-Zusatz (links) und mit EDTA- und Kaliumfluoridzusatz (rechts)

Bei Zusatz von EDTA zur Vollblutprobe ist bei Raumtemperatur zu erkennen, dass es bei vier von fünf untersuchten Vollblutmatrices bereits nach einem Tag zu einem steilen Abfall des Peakflächenverhältnisses der Muttersubstanz kam. Eine Ausnahme stellt Vollblut 2 dar, bei welchem der steile Abfall bis Tag 5 anhält. Spätestens ab Tag 5 der Studie sinkt das Peakflächenverhältnis weniger schnell. Gründe hierfür könnten in der eingangs höheren Konzentration von AMB-CHMINACA liegen, sowie in einer Abnahme der Enzymaktivität im Verlauf der Studie. AMB-CHMINACA war zu jedem Zeitpunkt der Studie im Vollblut mit

EDTA-Zusatz nachweisbar. Vergleicht man die Vollblutproben mit EDTA-Zusatz mit denen, welchen zusätzlich Kaliumfluorid zugesetzt wurde, fällt auf, dass das Peakflächenverhältnis für keine der untersuchten Vollblutmatrices mit KF-Zusatz einen klaren Abwärtstrend aufweist. Speziell für Vollblut 1, 4 und 5 sind waagrecht verlaufende Stabilitätskurvenverläufe zu beobachten. Analog zu Abbildung 76 ist in Abbildung 77 die Bildung der Hydrolyseprodukte dargestellt. Bei Betrachtung der Proben, welche bei Raumtemperatur gelagert wurden, kann folgender Unterschied festgehalten werden. Bei denjenigen Proben, welche nur mit EDTA versetzt wurden, ist zu erkennen, dass die Kurve zur Bildung des Hydrolyseprodukts steiler verläuft als bei den Proben, welchen zusätzlich Kaliumfluorid zugegeben wurde. Diese Befunde korrelieren gut mit den bereits vorgestellten Ergebnissen bezüglich des Verlaufs der Peakflächenverhältnisse der Muttersubstanz in den entsprechenden Matrixbedingungen.

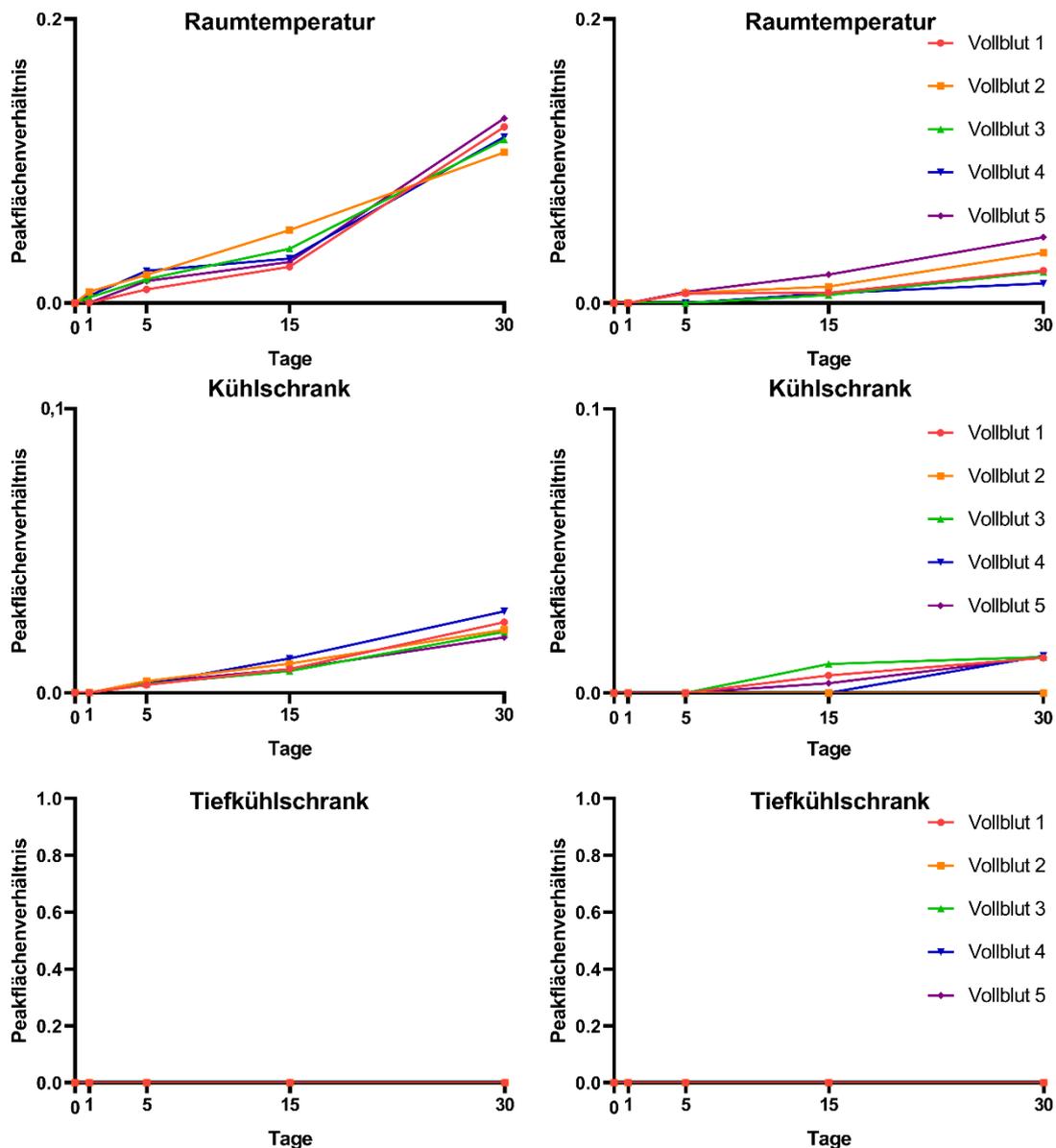


Abbildung 77: Hydrolyseprodukt AMB-CHMINACA Vergleich ohne und mit Fluorid

Die Lagerung von AMB-CHMINACA bei Kühlschranktemperatur weist weder mit EDTA-Zusatz noch mit EDTA- und Kaliumfluoridzusatz eine nennenswerte Instabilität anhand der Kurvenverläufe in Abbildung 76 auf. Die Peakflächenverhältnisse schwanken für einzelne untersuchte Vollblutmatrices, allerdings ist kein eindeutiger Trend erkennbar, der für die Instabilität von AMB-CHMINACA bei diesen Lagerungsbedingungen sprechen würde. Die Bildung des Hydrolyseproduktes ist deutlich langsamer als bei Raumtemperatur. Die Peakflächenverhältnisse bewegen sich in einem sehr niedrigen Bereich. Die Bildung wurde somit zwar nachgewiesen, spielt aber für die Praxis nur eine untergeordnete Rolle, da der Konsumnachweis zu jeder Zeit anhand der Muttersubstanz hätte geführt werden können. Auffällig ist, dass bereits nach 5 Tagen Lagerung in allen Vollblutproben, welche nur mit EDTA versetzt wurden, das Hydrolyseprodukt, wenn auch nur in geringen Mengen,

nachgewiesen wurde. Dies ist bei den Proben, welche zusätzlich mit Kaliumfluorid versetzt wurden, für vier von fünf Matrices erst bei Tag 15 zu beobachten. In Vollblut 2 wurde kein Hydrolyseprodukt nachgewiesen.

Wie bereits anhand der bisher vorgestellten Stabilitätsergebnissen zu erwarten war, verhält sich AMB-CHMINACA bei Tiefkühltemperaturen stabil. Dabei spielt es keine Rolle, ob dem Vollblut lediglich der Gerinnungshemmer EDTA oder EDTA und der Esteraseinhibitor Kaliumfluorid zugesetzt wurde. Die Bildung des Hydrolyseprodukts wurde nicht beobachtet.

In Abbildung 78 ist die Stabilität von 5F-MDMB-PINACA in Vollblut bei den untersuchten Lagerungsbedingungen und -dauern dargestellt. Auf der linken Seite ist der Verlauf des Peakflächenverhältnisses bei EDTA-Zusatz abgebildet, während auf der rechten Seite zusätzlich zu dem EDTA-Zusatz auch Kaliumfluorid zugegeben wurde.

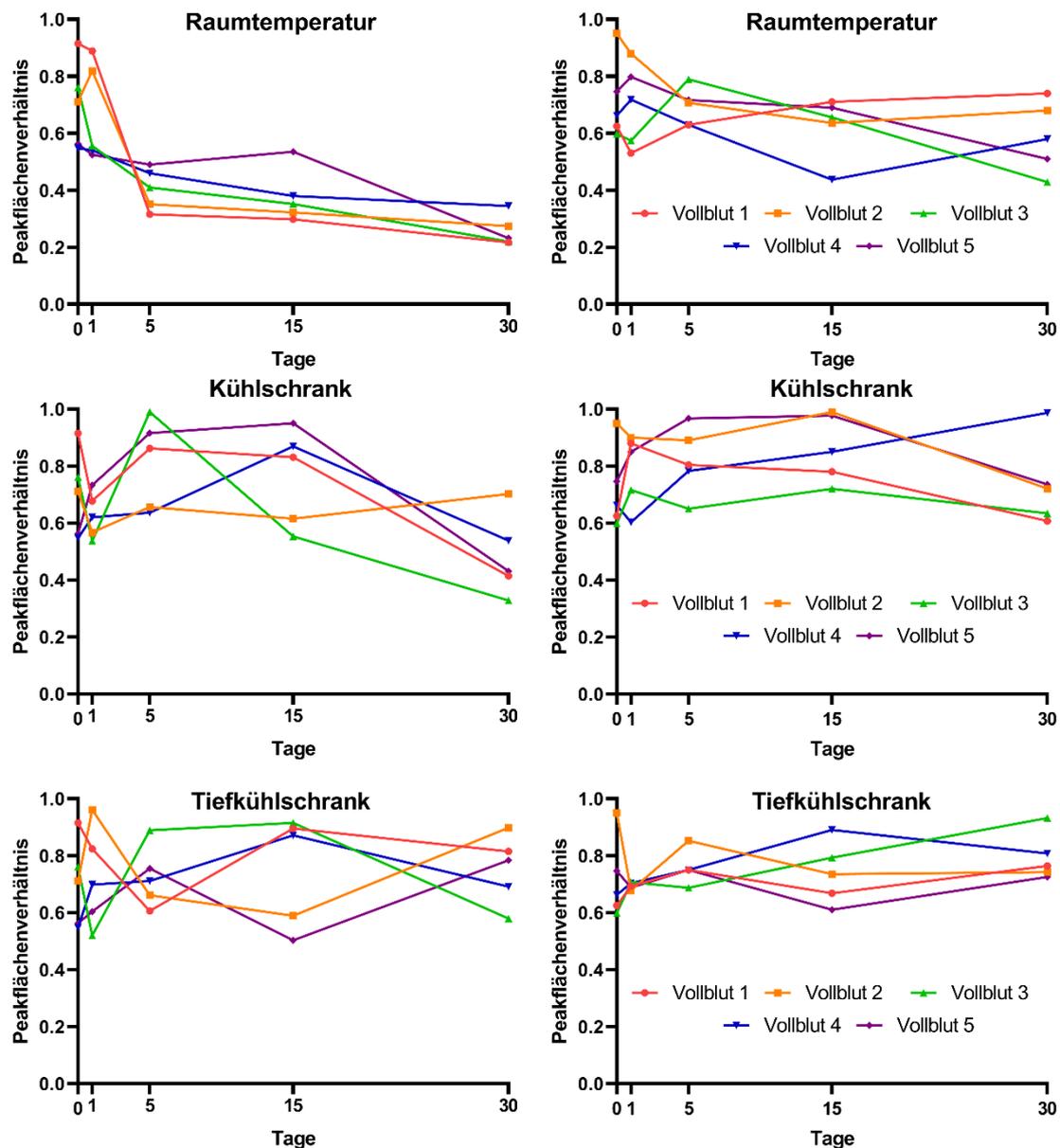


Abbildung 78: Vergleich zwischen der Stabilität von 5F-MDMB-PINACA in Vollblut mit EDTA-Zusatz (links) und mit EDTA- und Kaliumfluoridzusatz (rechts)

Beim Vergleich der bei Raumtemperatur gelagerten Proben fällt auf, dass, ähnlich wie bei AMB-CHMINACA, bei den Proben, welchen nur EDTA zugesetzt worden ist, das Peakflächenverhältnis einen langsamen aber deutlich erkennbaren Abfall aufweist. Die Kurvenverläufe der Proben, welche zusätzlich Kaliumfluorid als Zusatz beinhalteten, sind dagegen stabil. Vergleicht man die Bildung der Hydrolyseprodukte bei Raumtemperatur (Abbildung 79) wird deutlich, dass sich bereits nach einem Tag Lagerung bei

Raumtemperatur in den EDTA-Proben, Hydrolyseprodukt bildete. Im Verlauf der Studie nimmt die Bildung des Hydrolyseprodukts zu. Im Gegensatz hierzu steht die Bildung des Hydrolyseprodukts in Proben, welche zusätzlich mit Kaliumfluorid versetzt wurden. In diesen Proben konnte das Hydrolyseprodukt während des gesamten Verlaufs der Studie nicht nachgewiesen werden.

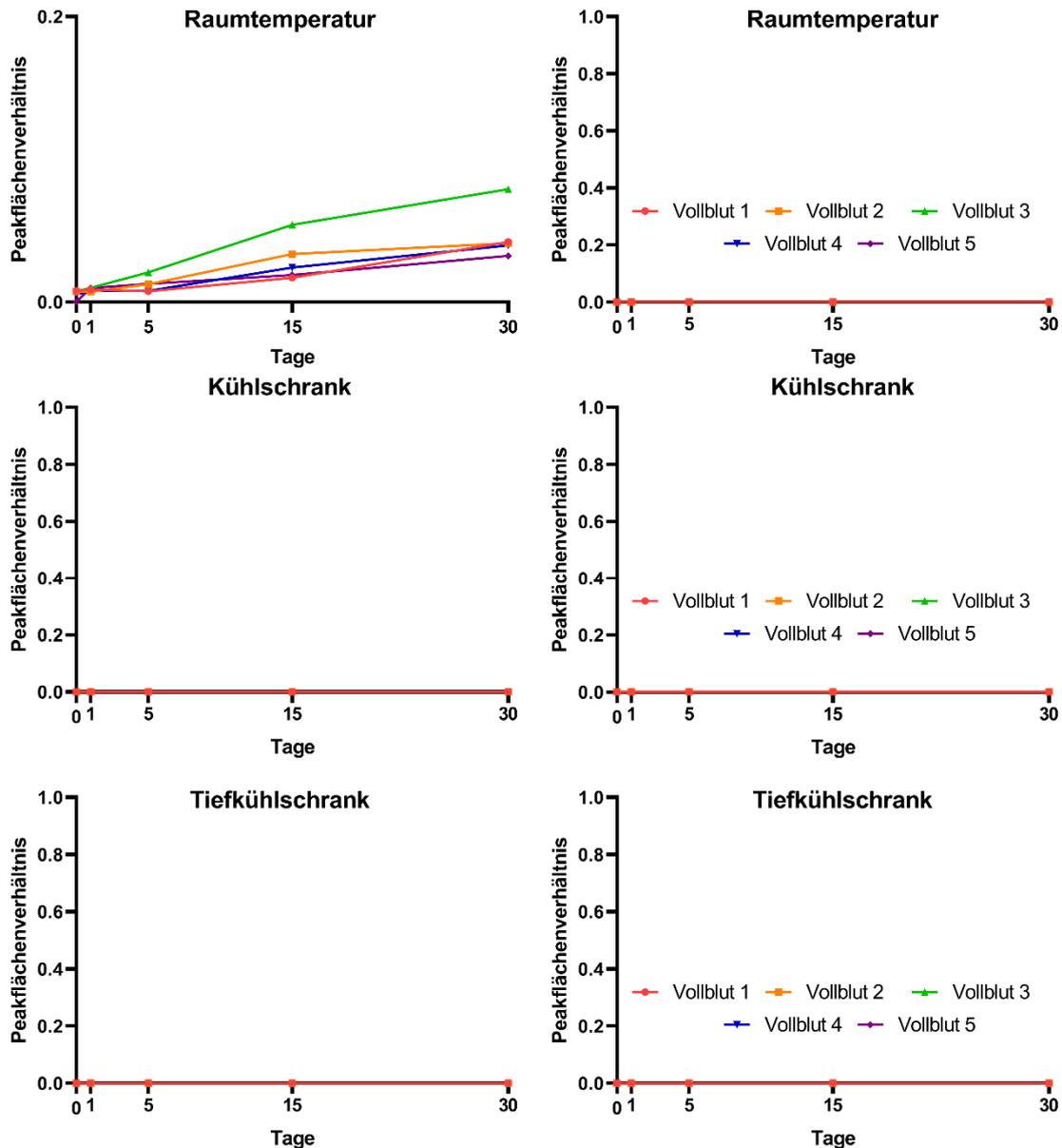


Abbildung 79: Hydrolyseprodukt 5F-MDMB-PINACA Vergleich ohne und mit Fluorid

Bei der Lagerung der Proben im Kühlschrank sowie im Tiefkühlschrank fällt auf, dass die Peakflächenverhältnisse stabil bleiben. Dies gilt sowohl für die Vollblutproben, welche nur mit EDTA versetzt wurden als auch für jene, denen zusätzlich Kaliumfluorid zugesetzt wurde. Damit einhergehend findet keine Bildung des Hydrolyseprodukts statt.

3.4.2.5. Zusammenfassung der Stabilitätsergebnisse

In Tabelle 49 bis Tabelle 53 im Anhang sind die Ergebnisse der Stabilitätsstudie auf qualitativer Ebene für die untersuchten Lagerungsbedingungen, Lagerungszeitpunkte, Matrices und für alle in der Studie betrachteten Substanzen dargestellt.

Im Verlauf der in dieser Arbeit durchgeführten Stabilitätsstudie wurde für keine der untersuchten Matrices die Bildung von Hydrolyseprodukten während der Lagerung bei Tiefkühltemperatur beobachtet. Die Stabilitätskurven der untersuchten Muttersubstanzen wiesen unter diesen Bedingungen zu keinem Zeitpunkt der Studie einen erkennbaren Abwärtstrend auf. Zusammenfassend wird, zur Vermeidung von Hydrolyse der Muttersubstanzen, die Lagerung bei Tiefkühltemperatur empfohlen. Diese Ergebnisse decken sich auch mit den von Hess et al. und Fort et al. durchgeführten Studien, nach welchen synthetische Cannabinoide am stabilsten bei der Lagerung im Tiefkühlschrank (-20 °C) sind.^{110,111} Von einer Lagerung bei Raumtemperatur ist abzusehen, da die untersuchten Substanzen bei dieser Lagerungsbedingung die größte Instabilität aufwiesen.

Weiterhin konnten folgende Gesetzmäßigkeiten im Rahmen der Studie beobachtet werden. Synthetische Cannabinoide mit Brückenresten, die eine Amidfunktion aufweisen, unterliegen keiner Hydrolyse durch in den jeweiligen Matrices enthaltene Enzyme oder spontaner Hydrolyse. Dabei war es unerheblich, ob der Brückenrest eine *tert*-Butylgruppe oder eine Isopropylgruppe enthielt. Hinsichtlich der synthetischen Cannabinoide mit einem Methylester als funktionelle Gruppe konnten deutliche Unterschiede im Hydrolyseverhalten beobachtet werden. Wirkstoffe, die neben einem Methylester eine Isopropylgruppe in der Seitenkette trugen, wurden sehr stark hydrolysiert, sodass in Extremfällen bereits nach einem Tag Lagerung keine Muttersubstanz mehr nachgewiesen werden konnte. Diese Beobachtung ist stark abhängig von der untersuchten Matrix, der Lagerungstemperatur und bei Leichenmaterial (Herzblut, Femoralvenenblut) deutlicher zu beobachten als bei Serum- oder Vollblutproben. Im Vergleich zu Wirkstoffen, die anstelle einer *tert*-Butylgruppe eine Isopropylgruppe trugen, konnte dieses Ergebnis als Gesetzmäßigkeit beobachtet werden. Im Umkehrschluss bedeutet dies, dass synthetische Cannabinoide mit *tert*-Butylgruppe und Methylesterfunktion einer enzymatischen Hydrolyse weniger stark unterliegen. Diese Beobachtung wurde bereits von Franz et al. beschrieben.¹¹² In der von Franz et al. durchgeführten Studie wurden die untersuchten Substanzen mit humanen Lebermikrosomen umgesetzt. Obwohl die synthetischen Cannabinoide somit anderen Enzymen bzw. Enzymklassen ausgesetzt wurden, konnte jedoch hinsichtlich der Hydrolyse von Methylestern keine abweichenden Ergebnisse verglichen mit der in dieser Arbeit durchgeführten Studie beobachtet werden.

3.5. Nachweis synthetischer Cannabinoide im Blutserum

Im Rahmen der Routineanalytik der Forensischen Toxikologie der Rechtsmedizin Freiburg werden Blutserumproben und andere Blutproben, wie beispielsweise Herzblut und Femoralvenenblut auf die Anwesenheit synthetischer Cannabinoide untersucht. Das Spektrum der untersuchten Wirkstoffe ändert sich hierbei ständig, da es sich an die temporären Gegebenheiten des Onlinemarktes angepasste. Die Messmethode muss demnach ständig um neu auftretende synthetische Cannabinoide erweitert werden, während ältere Vertreter dieser Klasse von NPS, welche keine Prävalenz mehr aufweisen, aus der Messmethode entfernt werden können. Im nachfolgenden Kapitel werden die notwendigen Änderungen der Extraktionsmethode zur Analytik synthetischer Cannabinoide inklusive ihrer Hydrolyseprodukte in Kürze vorgestellt. Weiterhin werden Ergebnisse der Routineanalytik vorgestellt, die nach Miterfassung der Hydrolyseprodukte der Wirkstoffe erhalten wurden.

3.5.1. Methodenentwicklung aufgrund der Ergebnisse der Stabilitätsuntersuchungen

Aufgrund der Befunde der Stabilitätsstudie wurde es für sinnvoll erachtet, zukünftig neben den Muttersubstanzen auch Hydrolyseprodukte bestimmter synthetischer Cannabinoide mit Esterfunktion im Rahmen der Routineanalytik zu erfassen. Die Extraktion, welche bis Ende des Jahres 2019 Anwendung fand, wurde von Giorgetti et al. beschrieben.⁴⁰ Die zu dieser Zeit verwendete basische Extraktion mit Ethylacetat und *n*-Hexan eignete sich sehr gut, um die Muttersubstanzen zu extrahieren, da sich sowohl synthetische Cannabinoide mit Amid- als auch mit Esterfunktion im basischen Milieu gut in der organischen Phase lösen. Bei der Extraktion der Hydrolyseprodukte der Ester, also Substanzen mit einer freien Carbonsäuregruppe, stellt eine basische Extraktion keine geeignete Methode dar. Durch den zugegebenen Carbonatpuffer liegt die Carbonsäure deprotoniert und dementsprechend mit negativer Ladung vor. Geladene Substanzen lösen sich bevorzugt in der wässrigen Phase, weshalb die bis Ende 2019 verwendete Methode zur Extraktion von Hydrolyseprodukten ungeeignet war.

Aufgrund der langjährigen Expertise in der Forensischen Toxikologie hinsichtlich der Analytik von synthetischen Cannabinoiden im Urin und der damit einhergehenden Notwendigkeit, die im menschlichen Metabolismus entstehenden Stoffwechselprodukte aus der Matrix Urin zu extrahieren, wurde die im Institut etablierte Extraktionsmethode für Urinproben für die Blut- und Serumanalytik adaptiert. Die für Urinproben verwendete Extraktionsmethode wurde von Giorgetti et al. beschrieben.⁴⁰ Da im Blut keine Phase II Metaboliten gespalten werden müssen, wird für die Blut- und Serumanalytik keine Glucoronidase-Spaltung benötigt. Zudem konnte auf den Phosphatpuffer verzichtet werden. Die letztendlich für die Routineanalytik

verwendete Extraktionsmethode gleicht der für die Stabilitätsstudie genutzten Methode und ist in 2.2.4.2 beschrieben.

3.5.2. Routineanalytikerggebnisse im Blutserum

Im Zeitraum von Januar bis September 2020 wurden insgesamt 857 eingesandte Blut- oder Serumproben im Rahmen der Routineanalytik mittels der neuen Extraktionsmethode analysiert. Insgesamt wurden 115 der untersuchten Proben auf mindestens ein synthetisches Cannabinoid positiv getestet. Dies entspricht einer Positivrate von 13,4 %. In Tabelle 36 sind die Substanzen aufgelistet, bei welchen neben der Muttersubstanz auch das zugehörige Hydrolyseprodukt oder nur das Hydrolyseprodukt einer Muttersubstanz detektiert wurden.

Tabelle 36: In der Routineanalytik nachgewiesene synthetische Cannabinoide mit Esterfunktion inkl. Nachweishäufigkeit deren nachgewiesener Hydrolyseprodukte

Substanzname	Anzahl positiver Befunde
MDMB-4en-PINACA	36
MDMB-4en-PINACA (Hydrolyseprodukt)	46
5F-MDMB-PICA	32
5F-MDMB-PICA (Hydrolyseprodukt)	63
4F-MDMB-BINACA	21
4F-MDMB-BINACA (Hydrolyseprodukt)	29
4F-MDMB-BICA	18
4F-MDMB-BICA (Hydrolyseprodukt)	24
5F-MDMB-PINACA	1
5F-MDMB-PINACA (Hydrolyseprodukt)	2
AMB-CHMICA	1
AMB-CHMICA (Hydrolyseprodukt)	1

Der Tabelle ist zu entnehmen, dass die Anzahl der Fälle, in denen die Muttersubstanz detektiert wurde, stets geringer ist als die Anzahl der Fälle, in denen das zugehörige Hydrolyseprodukt detektiert wurde (Ausnahme: AMB-CHMICA). Im Fall von 5F-MDMB-PICA wurde das Hydrolyseprodukt innerhalb des Untersuchungszeitraumes 63 Mal detektiert, während die Muttersubstanz mit lediglich 32 positiven Befunden nur ungefähr halb so oft nachgewiesen werden konnte. Weiterhin wurde kein Fall beobachtet, in welchem ausschließlich die Muttersubstanz ohne gleichzeitigen Nachweis des zugehörigen Hydrolyseprodukts detektiert wurde. In der in Kapitel 3.4.2 vorgestellten Stabilitätsstudie wurde die Substanz 5F-MDMB-PICA in keiner der untersuchten Matrices vollständig

abgebaut. Dementsprechend wurde in keiner der Stabilitätsproben ausschließlich das Hydrolyseprodukt von 5F-MDMB-PICA detektiert. Die Befunde der Routineanalytik lassen auf zwei unterschiedliche Möglichkeiten schließen, die die Detektion des Hydrolyseprodukts ohne Anwesenheit der Muttersubstanz erklären.

Zum einen handelt es sich bei der Stabilitätsstudie lediglich um eine Lagerungsstudie in verschiedenen Matrices. Die in vivo für den Abbau der Muttersubstanz verantwortlichen Prozesse im Blut sind deutlich vielfältiger und können in Studien nicht vollständig abgebildet werden. Da es sich bei den untersuchten Routineproben neben Serumproben aus beispielsweise Straßenverkehrsfällen auch um Herzblut- und Femoralvenenblutproben handelte, sind auch Einflüsse der sogenannten postmortalen Umverteilung in der Leiche selbst oder Effekte von Fäulnisprozessen zu berücksichtigen. Die Auswirkung postmortalen Prozesse ist für zahlreiche andere Drogen in der Literatur bereits umfangreich beschreiben.¹¹³⁻¹¹⁶

Die Befunde der Routineanalytik mit Detektion der Hydrolyseprodukte beinhaltet eine weitere Komplikation. Ist auf dem Onlinemarkt beispielsweise nur 5F-MDMB-PICA in Produkten verfügbar, werden in der Routineanalytik nur diese Muttersubstanz und deren Hydrolyseprodukt detektiert. Das Hydrolyseprodukt kann allerdings nicht nur aus dem Methylester, sondern ebenso aus dem Ethylester gebildet werden. Neben der Stärke der Empfindlichkeit der in der Routineanalytik genutzten MRM-Methoden, zeigt sich hier eine der größten Schwächen dieser Messtechnik. Da sich die Methylester und Ethylester in einer Massendifferenz von m/z 14 unterscheiden, wird die Muttersubstanz des Ethylesters nicht detektiert. Die Detektion des Hydrolyseprodukts hingegen kann somit, neben einem Konsumnachweis von bekannten Substanzen, ebenso als Hinweis für neu auftretende, längerkettige Ester dienen. Die Ethylester der in Tabelle 36 aufgeführten Muttersubstanzen wurden während der Routineanalytik nicht detektiert. Der Grund hierfür liegt in der Datenlage des Onlinemonitorings und der Meldedaten der EMCDDA während des Auswertzeitraums. Da keine Hinweise auf das Vorhandensein der Ethylester auf dem Legal High Markt vorhanden waren, wurden diese Substanzen auch nicht in die Routinemethode aufgenommen. Die aus Tabelle 36 ersichtlichen Differenzen zwischen der Detektion der Muttersubstanzen und der zugehörigen Hydrolyseprodukten lassen sich somit mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht auf nicht detektierte Ethylester zurückführen, sondern durch den vollständigen Abbau der Methylester erklären.

4. Zusammenfassung und Ausblick

Ziel des ersten Teils der vorliegenden Arbeit war es, die Auswirkungen der nationalen und internationalen Gesetzgebung und insbesondere des NpSG auf das Onlineangebot von „Legal Highs“, welche synthetische Cannabinoide enthalten, zu evaluieren. Dazu wurde zunächst die Strukturaufklärung von 5F-Cumyl-PEGACLONE, 5F-MDMB-P7AICA und Cumyl-CBMICA anhand von GC-MS, LC-QToF-MS und NMR vorgestellt. Die genannten synthetischen Cannabinoide wurden zum Zeitpunkt ihres Auftretens und ihrer strukturellen Charakterisierung nicht von der Stoffgruppendefinition für Cannabimimetika des NpSG erfasst und waren nicht dem BtMG unterstellt. Um die Stoffgruppendefinition zu umgehen, wurden Modifikationen an der Kernstruktur, an der Brücke sowie an der Seitenkette vorgenommen. Nachdem Cumyl-PEGACLONE, das erste synthetische Cannabinoid, welches aufgrund seiner Struktur nicht vom NpSG abgedeckt war⁴², in Anlage II des BtMG aufgenommen wurde, wurden beide Gesetze durch eine Fluorierung der Seitenkette erneut umgangen. Im Gegensatz zu Cumyl-PEGACLONE, das mit vergleichsweise wenigen schweren Vergiftungsfällen in Verbindung gebracht wird^{117,83}, wurden für 5F-Cumyl-PEGACLONE auch letale Monointoxikationen beschrieben.⁹² Ferner wurde nach Inkrafttreten des NpSG das Auftreten von Azaindolen am Beispiel von 5F-MDMB-P7AICA aufgezeigt. Der zuletzt beschriebenen Substanz Cumyl-CBMICA kommt eine besondere Bedeutung zu, da diese als erstes synthetische Cannabinoid nach der ersten Änderung des NpSG als legaler Wirkstoff in Räuchermischungen detektiert wurde. Die Modifikation bestand hierbei in der Verwendung einer Cyclobutylmethyl-Seitenkette, die mit hoher Wahrscheinlichkeit speziell für den deutschen Markt entwickelt wurde.¹¹⁸ Im Rahmen dieser Arbeit konnte anhand dieser drei synthetischen Cannabinoide gezeigt werden, dass trotz der Einführung des NpSG und der damit einhergehenden, breiten gesetzlichen Unterstellung von synthetischen Cannabinoiden anhand der Stoffgruppendefinitionen weiterhin synthetische Cannabinoide auf dem NPS-Markt erscheinen, die weder vom BtMG noch vom NpSG erfasst werden und folglich die Geltungsbereiche der einschlägigen Rechtsvorschriften zunächst umgehen können.

Der zweite Teil der Arbeit besteht in der detaillierten Betrachtung des durchgeführten Onlinemonitorings der Jahre 2015 bis 2019. Dabei wurde der Einfluss von nationalen wie auch von internationalen Gesetzesänderungen auf das Marktangebot untersucht. Eine besondere Rolle bei dieser Betrachtung kam dem NpSG zu, das kurz vor Beginn dieser Arbeit in Kraft trat und als „generisches“ Gesetz einen anderen Ansatz verfolgt als das bereits länger etablierte BtMG. Folgende Hauptkenntnisse können anhand der Beobachtungen festgehalten werden: Im Verlauf der ausgewerteten Jahre nahm die Anzahl der Shops, die im Internet verfügbar waren, kontinuierlich ab. Ähnlich verhält es sich mit der

Vielfalt der Wirkstoffe, die in den Produkten enthalten waren. Besonders nach der Einführung des NpSG ist ein deutlicher Rückgang der Anzahl der verfügbaren Wirkstoffe zu erkennen. Weiterhin wurden nach Inkrafttreten des NpSG Wirkstoffe detektiert, die sowohl BtMG als auch NpSG umgingen. Dies ist eindeutig als eine Antwort auf die deutsche Gesetzgebung zu interpretieren und wurde auch im Jahr 2020 - nach Beendigung der praktischen Arbeit hinsichtlich des Onlinemonitorings im Rahmen dieser Dissertation - weiterhin beobachtet. Durch die Verordnung zur Änderung der Anlage des Neue-psychoaktive-Stoffe-Gesetzes im Juli 2020¹¹⁹ wurde durch die Anpassung der Seitenkettendefinition (Anhang 8.2.3) die in dieser Arbeit vorgestellte Substanz Cumyl-CBMICA dem NpSG unterstellt. Der neuste auf dem Markt erschienene Wirkstoff, welcher nicht durch das NpSG erfasst wird, ist Cumyl-BC[2.2.1]HPMEGACLONE. Hinsichtlich internationaler Gesetzgebung sind die Substanzen 5F-MDMB-PINACA und AMB-FUBINACA (in Deutschland beides Betäubungsmittel) zu nennen, welche erst nach ihrem Verbot in China vom deutschen Markt verschwanden, jedoch unverzüglich durch strukturähnliche Wirkstoffe, welche in Deutschland unter die Stoffgruppendefinition des NpSG fielen, ersetzt wurden. Die rechtliche Regulierung neu erscheinener Wirkstoffe kann bzw. sollte auch auf Grundlage einer sogenannten „harm reduction“, also einer Schadensminimierung betrachtet werden. Wird eine als relativ sicher eingestufte, legale, prävalente Substanz von der nationalen Gesetzgebung erfasst, besteht die Möglichkeit, dass diese Substanz von einer potentiell gefährlicheren Substanz hinsichtlich Potenz und Toxizität ersetzt wird. Dies führt dazu, dass Konsumenten sich einem erhöhten Risiko gegenüber einer ihnen unbekannten Substanz aussetzen. Die Substanzen Cumyl-PEGACLONE und 5F-Cumyl-PEGACLONE stellen ein Beispiel für die genannte Problematik dar, da letzterer Wirkstoff in direkter Verbindung mit mehreren Todesfällen steht und als Nachfolgesubstanz von Cumyl-PEGALCONE anzusehen ist.⁹²

Weiterhin wurden im Rahmen dieser Arbeit erworbene Räuchermischungen hinsichtlich ihres Wirkstoffgehalts untersucht. Der Fokus lag hierbei auf der Untersuchung der Wirkstoffverteilung auf dem Pflanzenmaterial sowie auf der Bestimmung des Durchschnittsgehalts. Es konnte anhand des Durchschnittsgehalts gezeigt werden, dass in verschiedenen Onlineshops (Rauchgeist, Herbagator etc.) Produkte der gleichen Räuchermischungscharge angeboten werden. Die Wirkstoffverteilung in den einzelnen Tütchen variierte hierbei bei der Räuchermischung „Desert“ von Shop zu Shop teilweise erheblich. Dies wurde bei der Räuchermischung „Glory“ nicht in diesem Ausmaß beobachtet. Es wurde weiterhin gezeigt, dass die Menge der Wirkstoffe auf den Räuchermischungen maßgeblich von deren Affinitäten gegenüber den Cannabinoidrezeptoren abhängt. Synthetische Cannabinoide mit einer geringen Affinität gegenüber diesen Rezeptoren wurden in dem betrachteten Zeitraum in relativ hohen Konzentrationen in den betreffenden

Produkten nachgewiesen. Besonders anschaulich konnte dies am Beispiel von Cumyl-CBMICA dargestellt werden. Der Wirkstoffgehalt in Räuchermischungen, welche direkt nach Erscheinen des Wirkstoffs untersucht wurden, war relativ gering. Nach Beschwerden der Konsumenten über Unwirksamkeit der Produkte konnte beobachtet werden, dass der Wirkstoffgehalt in Cumyl-CBMICA-haltigen Räuchermischungen zunahm. Über die Verteilung der Wirkstoffe kann in Anbetracht der Studienergebnisse keine pauschale Aussage getroffen werden. Während die Verteilung der Wirkstoffe in einigen Räuchermischungen sehr homogen war, konnte in anderen Räuchermischungen genau das Gegenteil beobachtet werden. Häufig konnte ein erhöhter Wirkstoffgehalt am Boden eines Räuchermischungstütchens nachgewiesen werden. Diese Tatsache stellt eine enorme Gesundheitsgefahr für den Konsumenten dar, da das Risiko einer Überdosierung und einer daraus resultierenden Intoxikation hierbei am höchsten ist. Da es für Konsumenten unmöglich ist, solche Unterschiede in der Wirkstoffverteilung zu erkennen und sich Konsummengen häufig an Angaben aus Nutzerforen orientieren, stellt der Konsum von Räuchermischungen nach wie vor eine nicht unerhebliche und insbesondere nicht kalkulierbare Gefahr für die Verbraucher dar.

Im letzten Teil der Arbeit wurde die Stabilität von 32 synthetischen Cannabinoiden in fünf biologischen Matrices untersucht. Es wurden fünf unterschiedliche Lagerungszeiträume und drei Lagerungstemperaturen in der Studie betrachtet. Allgemein wurde ein erheblicher Unterschied in der Stabilität synthetischer Cannabinoide mit Amidfunktion verglichen mit solchen, die einen Methylester als funktionelle Gruppe trugen, beobachtet. In den untersuchten Matrices konnte keine Instabilität der Wirkstoffe mit Amidfunktion als Teil des Brückenrestes festgestellt werden. Dabei war die Beschaffenheit des restlichen Teils des Moleküls unerheblich. Für 16 der untersuchten Substanzen wurde dementsprechend keine Instabilität beobachtet. Bei den synthetischen Cannabinoiden die einen Methylester als Bestandteil des Brückenrestes trugen, wurden differenzierte Beobachtungen gemacht. Sowohl die untersuchte Matrix als auch die chemische Struktur des verbleibenden Brückenrestes haben sich als maßgebliche Faktoren hinsichtlich der Stabilität herausgestellt. Dabei haben sich synthetische Cannabinoide mit einer *tert*-Butylgruppe als deutlich stabiler erwiesen als solche, die eine Isopropylgruppe tragen. Diese Beobachtungen trafen auf alle untersuchten Matrices zu, wobei die Stabilität in Leichenmaterial deutlich geringer war als in Blutserum oder Vollblut. Aufgrund der Ergebnisse der Stabilitätsstudie wurde die Detektion von Hydrolyseprodukten synthetischer Cannabinoide in die Routineanalytik übernommen. Durch die Detektion der Hydrolyseprodukte konnten fehlende Konsumnachweise anhand der Muttersubstanz vermieden werden, da in einigen Fällen trotz Abwesenheit der Muttersubstanz dennoch ein Konsumnachweis erbracht werden konnte. Es wird

dementsprechend im Rahmen der Analytik von synthetischen Cannabinoiden in biologischen Matrices als sinnvoll erachtet, auch Hydrolyseprodukte mit einer geeigneten Extraktions- und Analysenmethode zu erfassen.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass der Markt für synthetische Cannabinoide trotz der Einführung des NpSG nicht zum Stillstand gekommen ist. Zwar hat die Substanzvielfalt im Verlauf der Jahre abgenommen, die Dynamik des Marktes jedoch nicht. Das „Katz-und-Maus“-Spiel, welches in den Anfangsjahren des Phänomens bezüglich des BtMG zwischen Gesetzgeber und Shopbetreibern stattfand, geht nun zusätzlich bezüglich des NpSG weiter. Um neue synthetische Cannabinoide frühzeitig zu erkennen und diese charakterisieren zu können, wird das in dieser Arbeit vorgestellte Onlinemonitoring auch in den kommenden Jahren ein notwendiges Instrument bleiben.

5. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Strukturen von CBD (links) und Δ^9 -THC (rechts)	1
Abbildung 2: Strukturen von Anandamid (links) und 2-Arachidonylglycerol (rechts).....	2
Abbildung 3: Strukturen von Nabilon (oben links), HU-210 (oben rechts) und JWH-051 (unten).....	3
Abbildung 4: Strukturen von CP47,497 (oben links), CP55,940 (oben rechts) und CP55,244 (unten).....	3
Abbildung 5: Strukturen von Pravadolin (links) und JWH-073 (rechts)	4
Abbildung 6: Modularer Aufbau von synthetischen Cannabinoiden am Beispiel von JWH-018	6
Abbildung 7: Anzahl neu gemeldeter synthetischer Cannabinoide von 2008 bis 2016.....	6
Abbildung 8: Vergleich der Strukturen von JWH-018 und AM-2201	7
Abbildung 9: Strukturen ausgewählter Substanzen mit Valinamid- und Cumyl-Gruppe als Brückenrest	8
Abbildung 10: Strukturen gemeldeter Substanzen mit „alternativer“ Kernstruktur	8
Abbildung 11: Aufbau eines Quadrupols mit verschiedenen Ionenflugbahnen ⁵³	12
Abbildung 12: Schematischer Aufbau eines Triple-Quadrupol-Massenspektrometers ⁵³	12
Abbildung 13: Schematische Darstellung der Quadrupolfunktionen im PIS-Modus ⁵²	13
Abbildung 14: Schematische Darstellung der Quadrupolfunktionen im MRM-Modus ⁵²	14
Abbildung 15: Schematische Funktionsweise des Full-Scan Modus ⁵⁶	15
Abbildung 16: Schematische Funktionsweise des bbCID-Scan Modus ⁵⁶	15
Abbildung 17: Schematische Funktionsweise des Auto MS/MSScan Modus ⁵⁶	16
Abbildung 18: Schematischer Aufbau eines DAD ⁵⁹	16
Abbildung 19: EI-Massenspektren nach GC-MS Analyse der Substanzen 5F-SGT-151 (oben) und Cumyl-PEGACLONE (unten)	38
Abbildung 20: Postuliertes Fragmentierungsschema der Substanz 5F-SGT-151 anhand des GC-EI-Massenspektrums	39
Abbildung 21: Spektrum des im bbCID-Scan Modus aufgenommenen Research Chemicals 5F-SGT-151	40
Abbildung 22: Postuliertes Fragmentierungsschema der Substanz 5F-SGT-151 anhand des bbCID-Massenspektrums.....	41
Abbildung 23: Struktur 5F-Cumyl-PEGACLONE mit Nummerierung	42
Abbildung 24: ¹ H-NMR Spektrum der Substanz 5F-Cumyl-PEGACLONE mit Zuordnung der Signale aus Tabelle 20.....	43
Abbildung 25: ¹³ C-NMR Spektrum der Substanz 5F-Cumyl-PEGACLONE mit Zuordnung der Signale aus Tabelle 20.....	43

Abbildung 26: Angenommene Struktur der unter der Bezeichnung "4N-5F-ADB" erworbenen Substanz	44
Abbildung 27: EI-Massenspektren nach GC-MS Analyse der Substanzen 4N-5F-ADB (oben) und 5F-ADB (unten)	45
Abbildung 28: Postuliertes Fragmentierungsschema von „4N-5F-ADB“ anhand des GC-EI-MS	46
Abbildung 29: EI-Massenspektrum der im bbCID-Scan Modus aufgenommenen Substanz 4N-5F-ADB.....	47
Abbildung 30: Postuliertes Fragmentierungsschema des Research Chemicals „4N-5F-ADB“ anhand des bbCID-Massenspektrums	48
Abbildung 31: Struktur 5F-MDMB-P7AICA mit Nummerierung.....	49
Abbildung 32: ¹ H-NMR Spektrum der Substanz 5F-MDMB-P7AICA mit Zuordnung der Signale aus Tabelle 21	50
Abbildung 33: ¹³ C-NMR Spektrum der Substanz 5F-MDMB-P7AICA mit Zuordnung der Signale aus Tabelle 21	50
Abbildung 34: Räuchermischung "Mad Hatter" mit dem synthetischen Cannabinoid Cumyl-CBMICA	51
Abbildung 35: EI-Massenspektren nach GC-MS Analyse der unbekannt Substanz (oben) und Cumyl-PICA (unten)	52
Abbildung 36: Postuliertes Fragmentierungsschema der unbekannt Substanz anhand des GC-EI-MS.....	53
Abbildung 37: Spektrum der im bbCID-Scan Modus aufgenommenen unbekannt Substanz	54
Abbildung 38: Postuliertes Fragmentierungsschema der unbekannt Substanz anhand des bbCID-Massenspektrums.....	55
Abbildung 39: Struktur Cumyl-CBMICA mit Nummerierung.....	57
Abbildung 40: ¹ H-NMR-Spektrum der unbekannt Substanz mit Zuordnung der Signale aus Tabelle 22.....	57
Abbildung 41: ¹³ C-NMR-Spektrum der unbekannt Substanz mit Zuordnung der Signale aus Tabelle 22 (LM: Laufmittelsignal)	58
Abbildung 42: Prozentuale Verteilung der gekauften Produkte hinsichtlich der rechtlichen Einordnung in Deutschland im Jahr 2015	60
Abbildung 43: Prozentuale Verteilung der gekauften Produkte hinsichtlich der rechtlichen Einordnung in Deutschland im Jahr 2016	62
Abbildung 44: Prozentuale Verteilung der gekauften Produkte hinsichtlich der rechtlichen Einordnung in Deutschland im Jahr 2017	64

Abbildung 45: Prozentuale Verteilung der gekauften Produkte hinsichtlich der rechtlichen Einordnung in Deutschland im Jahr 2018	66
Abbildung 46: Prozentuale Verteilung der gekauften Produkte hinsichtlich der rechtlichen Einordnung in Deutschland im Jahr 2019	68
Abbildung 47: Strukturformeln von 5F-ADB, 5F-MDMB-PICA und 4F-MDMB-BINACA	70
Abbildung 48: Gesamtbetrachtung des Auswertzeitraums hinsichtlich der Einführung des NpSG.....	71
Abbildung 49: Prävalenz der von 2015 bis 2019 im Onlinemonitoring detektierten synthetischen Cannabinoide aufgeteilt nach Quartalen. In rot gekennzeichnete Stoffe waren bereits vor 2015 in Anlage II des BtMG gelistet. Mit § gekennzeichnete Substanzen wurden zum markierten Zeitpunkt in das BtMG aufgenommen. Rote Linien kennzeichnen Inkrafttreten sowie die Erweiterung des NpSG.	74
Abbildung 50: Prozentuale Verteilung der synthetischen Cannabinoide 5F-ADB, 5F-MDMB-PICA und 4F-MDMB-BINACA in Räuchermischungen während des Zeitraums 2016 bis 2019	76
Abbildung 51: Whisker Box Plot Diagramm der Räuchermischung Desert mit dem Inhaltsstoff 5F-Cumyl-PEGACLONE aus acht unterschiedlichen Onlineshops (X kennzeichnet Ausreißer).....	79
Abbildung 52: Whisker Box Plot Diagramm der Räuchermischung Glory mit dem Inhaltsstoff 5F-Cumyl-PEGACLONE aus acht unterschiedlichen Onlineshops (X kennzeichnet Ausreißer).....	81
Abbildung 53: Whisker Box Plot Diagramm der Räuchermischungen mit dem Inhaltsstoff 5F-MDMB-PINACA aus dem Onlineshop Coyote-fly (X kennzeichnet Ausreißer)	83
Abbildung 54: Whisker Box Plot Diagramm der Räuchermischungen mit dem Inhaltsstoff 5F-MDMB-PINACA aus dem Onlineshop vl-liquid (X kennzeichnet Ausreißer)	85
Abbildung 55: Whisker Box Plot Diagramm der Räuchermischungen mit dem Inhaltsstoff 5F-MDMB-P7AICA aus dem Onlineshop myway24 (X kennzeichnet Ausreißer).....	88
Abbildung 56: Whisker Box Plot Diagramm der Räuchermischungen mit dem Inhaltsstoff 5F-MDMB-PICA aus dem Onlineshop vl-liquid (X kennzeichnet Ausreißer)	90
Abbildung 57: Whisker Box Plot Diagramm der Räuchermischungen mit dem Inhaltsstoff Cumyl-CBMICA aus den Onlineshops Legal-dreams und Rauchgeist (X kennzeichnet Ausreißer).....	92
Abbildung 58: Strukturen von 5F-MDMB-PINACA, 5F-MDMB-PICA und 5F-MDMB-P7AICA	94
Abbildung 59: Hypothese zur enzymatischen Spaltung des Carboxamidlinkers	97
Abbildung 60: Hypothese zur enzymatischen Hydrolyse der Esther- oder Amidfunktion	97

Abbildung 61: Strukturformeln von AB-PICA, AMB-PICA, 5F-ADB-PICA und 5F-MDMB-PICA (v.l.n.r.)	98
Abbildung 62: Stabilität von AMB-PICA (links) und Bildung des zugehörigen Hydrolyseprodukts (rechts) in Herzblut bei verschiedenen Lagerungsbedingungen	99
Abbildung 63: Stabilität von AB-PICA (links) und Bildung des zugehörigen Hydrolyseprodukts (rechts) in Herzblut bei verschiedenen Lagerungsbedingungen	101
Abbildung 64: Stabilität von 5F-MDMB-PICA (links) und Bildung des zugehörigen Hydrolyseprodukts (rechts) in Herzblut bei verschiedenen Lagerungsbedingungen	103
Abbildung 65: Stabilität von 5F-ADB-PICA (links) und Bildung des zugehörigen Hydrolyseprodukts (rechts) in Herzblut bei verschiedenen Lagerungsbedingungen	105
Abbildung 66: Stabilität von AMB-PICA (links) und Bildung des zugehörigen Hydrolyseprodukts (rechts) in Femoralvenenblut bei verschiedenen Lagerungsbedingungen	107
Abbildung 67: Stabilität von AB-PICA (links) und Bildung des zugehörigen Hydrolyseprodukts (rechts) in Femoralvenenblut bei verschiedenen Lagerungsbedingungen	109
Abbildung 68: Stabilität von 5F-MDMB-PICA (links) und Bildung des zugehörigen Hydrolyseprodukts (rechts) in Femoralvenenblut bei verschiedenen Lagerungsbedingungen	110
Abbildung 69: Stabilität von 5F-ADB-PICA (links) und Bildung des zugehörigen Hydrolyseprodukts (rechts) in Femoralvenenblut bei verschiedenen Lagerungsbedingungen	112
Abbildung 70: Strukturformeln von AB-FUBICA, AMB-FUBICA, ADB-FUBICA und MDMB-FUBICA (v.l.n.r.)	113
Abbildung 71: Stabilität von AB-FUBICA (links) und Bildung des zugehörigen Hydrolyseprodukts (rechts) in Blutserum mit Fluoridzusatz bei verschiedenen Lagerungsbedingungen	114
Abbildung 72: Stabilität von AMB-FUBICA (links) und Bildung des zugehörigen Hydrolyseprodukts (rechts) in Blutserum mit Fluoridzusatz bei verschiedenen Lagerungsbedingungen	115
Abbildung 73: Stabilität von ADB-FUBICA (links) und Bildung des zugehörigen Hydrolyseprodukts (rechts) in Blutserum mit Fluoridzusatz bei verschiedenen Lagerungsbedingungen	118
Abbildung 74: Stabilität von MDMB-FUBICA (links) und Bildung des zugehörigen Hydrolyseprodukts (rechts) in Blutserum mit Fluoridzusatz bei verschiedenen Lagerungsbedingungen	119
Abbildung 75: Strukturformeln von AMB-CHMINACA (links) und 5F-MDMB-PINACA (rechts)	121
Abbildung 76: Vergleich zwischen der Stabilität von AMB-CHMINACA in Vollblut mit EDTA-Zusatz (links) und mit EDTA- und Kaliumfluoridzusatz (rechts)	122
Abbildung 77: Hydrolyseprodukt AMB-CHMINACA Vergleich ohne und mit Fluorid	124

Abbildung 78: Vergleich zwischen der Stabilität von 5F-MDMB-PINACA in Vollblut mit EDTA-Zusatz (links) und mit EDTA- und Kaliumfluoridzusatz (rechts)	126
Abbildung 79: Hydrolyseprodukt 5F-MDMB-PINACA Vergleich ohne und mit Fluorid.....	127
Abbildung 80: Schematischer Aufbau eines Cannabimimetikums / synthetischen Cannabinoids laut NpSG und abstrahierte Form (rechts)	XXXVI
Abbildung 81: Im NpSG definierte Kernstrukturen (Stand: 26.11.2016)	XXXVI
Abbildung 82: Im NpSG definierte Brücken an der Kernstruktur (Stand: 26.11.2016) ...	XXXVII
Abbildung 83: Auswahl von im NpSG definierten und gängigen Brückenresten.....	XXXVIII
Abbildung 84: Auswahl von im NpSG definierten und gängigen Seitenketten.....	XXXIX
Abbildung 85: Neu in das NpSG aufgenommene Kernstrukturen.....	XL
Abbildung 86: 1H/1H-COSY-Spektrum von 5F-Cumyl-PEGACLONE	L
Abbildung 87: HSQC-Spektrum von 5F-Cumyl-PEGACLONE	L
Abbildung 88: HMBC-Spektrum von 5F-Cumyl-PEGACLONE	LI
Abbildung 89: 1H/1H-COSY-Spektrum von 5F-MDMB-P7AICA	LII
Abbildung 90: HSQC-Spektrum von 5F-MDMB-P7AICA	LII
Abbildung 91: HMBC-Spektrum von 5F-MDMB-P7AICA	LIII
Abbildung 92: ¹ H/ ¹ H-COSY-Spektrum von Cumyl-CBMICA.....	LIII
Abbildung 93: HSQC-Spektrum von Cumyl-CBMICA	LIV
Abbildung 94: HMBC-Spektrum von Cumyl-CBMICA	LIV

6. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Verwendete Chemikalien	19
Tabelle 2: Verwendete Verbrauchsmaterialien	19
Tabelle 3: Verwendete Analysensysteme	20
Tabelle 4: Sonstige verwendete Geräte	21
Tabelle 5: Sonstige verwendete Software	21
Tabelle 6: Komponenten für den humanen Lebermikrosomen Assay	22
Tabelle 7: Kalibrationslösungen	23
Tabelle 8: Referenzsubstanz-Arbeitslösungen zur Verwendung während der qualitativen Stabilitätsstudie	23
Tabelle 9: Interner Standard Mix	24
Tabelle 10: GC-Parameter der GC-EI-MS Analytik	26
Tabelle 11: MS-Parameter der GC-EI-MS Analytik	26
Tabelle 12: LC-Parameter der LC-QToF-MS Analytik	27
Tabelle 13: QToF-Parameter der LC-QToF-Analytik	27
Tabelle 14: Flash-Chromatographie-Parameter	28
Tabelle 15: LC-Parameter der LC-DAD-Analytik	29
Tabelle 16: DAD-Parameter der LC-DAD-Analytik	30
Tabelle 17: Strukturformeln der in der qualitativen Stabilitätsstudie untersuchten synthetischen Cannabinoide	32
Tabelle 18: LC-Parameter der LC-QTrap-MS Analytik	34
Tabelle 19: MS-Parameter der LC-QTrap-MS Analytik	35
Tabelle 20: Chemische Verschiebungen der ^1H und ^{13}C -NMR Experimente	42
Tabelle 21: Chemische Verschiebungen der ^1H und ^{13}C -NMR Experimente	49
Tabelle 22: Chemische Verschiebungen der ^1H und ^{13}C -NMR Experimente	57
Tabelle 23: Auflistung der prävalentesten Wirkstoffe im Monitoring im Jahr 2015	60
Tabelle 24: Auflistung der prävalentesten Wirkstoffe im Monitoring im Jahr 2016	62
Tabelle 25: Auflistung der prävalentesten Wirkstoffe im Monitoring im Jahr 2017	65
Tabelle 26: Auflistung der prävalentesten Wirkstoffe im Monitoring im Jahr 2018	66
Tabelle 27: Auflistung der prävalentesten Wirkstoffe im Monitoring im Jahr 2019	69
Tabelle 28: Konzentrationsspannen und Durchschnittskonzentrationen mit relativer Standardabweichung der Räuchermischung „Desert“ aus acht unterschiedlichen Shops	78
Tabelle 29: Konzentrationsspannen und Durchschnittskonzentrationen mit relativer Standardabweichung der Räuchermischung „Glory“ aus acht unterschiedlichen Shops	80

Tabelle 30: Konzentrationsspannen und Durchschnittskonzentrationen mit relativer Standardabweichung acht unterschiedlicher Räuchermischungen aus dem Onlineshop Coyote-fly	82
Tabelle 31: Konzentrationsspannen und Durchschnittskonzentrationen mit relativer Standardabweichung der Räuchermischungen aus dem Onlineshop vl-liquid	84
Tabelle 32: Konzentrationsspannen und Durchschnittskonzentrationen mit relativer Standardabweichung der Räuchermischungen aus dem Onlineshop myway24	87
Tabelle 33: Konzentrationsspannen und Durchschnittskonzentrationen mit relativer Standardabweichung der Räuchermischungen aus dem Onlineshop vl-liquid	89
Tabelle 34: Konzentrationsspannen und Durchschnittskonzentrationen mit relativer Standardabweichung der Räuchermischungen aus den Onlineshops legal-dreams und Rauchgeist	91
Tabelle 35: Schema der Stabilitätsstudie anhand der Matrix Herzblut (Hz) Die Zahlen stellen die Anzahl der untersuchten Proben dar (RT: Raumtemperatur, KS: Kühlschrank, TK: Tiefkühlung)	97
Tabelle 36: In der Routineanalytik nachgewiesene synthetische Cannabinoide mit Esterfunktion inkl. Nachweishäufigkeit deren nachgewiesener Hydrolyseprodukte	130
Tabelle 37: Auflistung der für synthetische Cannabinoide relevanten Betäubungsmittelgesetzänderungen	XXXV
Tabelle 38: Verwendete Referenzsubstanzen und deuterierte Standards inkl. Bezugsquelle	XLIII
Tabelle 39: Verwendete Referenzsubstanz-Arbeitslösungen für die Routineanalytik (Stand: 09.12.2019)	XLVI
Tabelle 40: Quantifizierungsergebnisse der in Aliquots aufgeteilten Räuchermischungen „Desert“ mit dem Inhaltsstoff 5F-Cumyl-PEGACLONE	LV
Tabelle 41: Quantifizierungsergebnisse der in Aliquots aufgeteilten Räuchermischungen „Glory“ mit dem Inhaltsstoff 5F-Cumyl-PEGACLONE	LVI
Tabelle 42: Quantifizierungsergebnisse der in Aliquots aufgeteilten Räuchermischungen mit dem Inhaltsstoff 5F-ADB aus dem Shop "Coyote-fly"	LVIII
Tabelle 43: Quantifizierungsergebnisse der in Aliquots aufgeteilten Räuchermischungen mit dem Inhaltsstoff 5F-ADB aus dem Shop "vl-Liquid"	LX
Tabelle 44: Quantifizierungsergebnisse der in Aliquots aufgeteilten Räuchermischungen mit dem Inhaltsstoff 5F-MDMB-P7AICA aus dem Shop "myway24"	LXI
Tabelle 45: Quantifizierungsergebnisse der in Aliquots aufgeteilten Räuchermischungen mit dem Inhaltsstoff 5F-MDMB-PICA aus dem Shop "vl-Liquid"	LXV
Tabelle 46: Quantifizierungsergebnisse der in Aliquots aufgeteilten Räuchermischungen mit dem Inhaltsstoff Cumyl-CBMICA aus dem Shop "legal-dreams"	LXVII

Tabelle 47: Quantifizierungsergebnisse der in Aliquots aufgeteilten Räuchermischungen mit dem Inhaltsstoff Cumyl-CBMICA aus dem Shop "Rauchgeist"	LXX
Tabelle 48: MRM-Liste der Stabilitätsstudie (Muttersubstanzen, Hydrolyseprodukte, interne Standards)	LXXI
Tabelle 49: Qualitative Auswertung der Stabilitätsergebnisse der Matrix Herzblut. (grün: in jeder Matrix detektiert, orange: in mindestens einer Matrix nicht detektiert, rot: in keiner Matrix detektiert, M: Muttersubstanz, H: Hydrolyseprodukt)	LXXIV
Tabelle 50: Qualitative Auswertung der Stabilitätsergebnisse der Matrix Femoralvenenblut. (grün: in jeder Matrix detektiert, orange: in mindestens einer Matrix nicht detektiert, rot: in keiner Matrix detektiert, M: Muttersubstanz, H: Hydrolyseprodukt)	LXXV
Tabelle 51: Qualitative Auswertung der Stabilitätsergebnisse der Matrix Blutserum mit Kaliumfluoridzusatz. (grün: in jeder Matrix detektiert, orange: in mindestens einer Matrix nicht detektiert, rot: in keiner Matrix detektiert, M: Muttersubstanz, H: Hydrolyseprodukt)	LXXVI
Tabelle 52: Qualitative Auswertung der Stabilitätsergebnisse der Matrix Vollblut mit EDTA-Zusatz. (grün: in jeder Matrix detektiert, orange: in mindestens einer Matrix nicht detektiert, rot: in keiner Matrix detektiert, M: Muttersubstanz, H: Hydrolyseprodukt)	LXXVII
Tabelle 53: Qualitative Auswertung der Stabilitätsergebnisse der Matrix Vollblut mit EDTA- und Kaliumfluoridzusatz. (grün: in jeder Matrix detektiert, orange: in mindestens einer Matrix nicht detektiert, rot: in keiner Matrix detektiert, M: Muttersubstanz, H: Hydrolyseprodukt)	LXXVIII

7. Literaturverzeichnis

1. Iversen LL. *The science of marijuana*. Oxford, New York: Oxford University Press; 2010.
2. Li H-L. The Origin and Use of Cannabis in Eastern Asia Linguistic-Cultural Implications. *Economic Botany*. 1974;28(3):293-301. www.jstor.org/stable/4253516.
3. Russo E. Cannabis in India: ancient lore and modern medicine. In: Mechoulam R, ed. *Cannabinoids as Therapeutics*. Basel: Birkhäuser Verlag; 2005:1-22.
4. Pertwee R. *Handbook of cannabis*. Oxford: Oxford Univ Press; 2016.
5. Mechoulam R, Shvo Y. Hashish. I. The structure of cannabidiol. *Tetrahedron*. 1963;19(12):2073-2078. doi:10.1016/0040-4020(63)85022-x.
6. Gaoni Y, Mechoulam R. Isolation, Structure, and Partial Synthesis of an Active Constituent of Hashish. *J. Am. Chem. Soc.* 1964;86(8):1646-1647. doi:10.1021/ja01062a046.
7. Devane WA, Dysarz FA, Johnson MR, Melvin LS, Howlett AC. Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Mol Pharmacol*. 1988;34(5):605-613.
8. Mackie K. Cannabinoid receptors: where they are and what they do. *J Neuroendocrinol*. 2008;20 Suppl 1:10-14. doi:10.1111/j.1365-2826.2008.01671.x.
9. Thakur GA, Tichkule R, Bajaj S, Makriyannis A. Latest advances in cannabinoid receptor agonists. *Expert Opin Ther Pat*. 2009;19(12):1647-1673. doi:10.1517/13543770903436505.
10. Mechoulam R, Ben-Shabat S, Hanus L, et al. Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochem Pharmacol*. 1995;50(1):83-90. doi:10.1016/0006-2952(95)00109-d.
11. Devane WA, Hanus L, Breuer A, et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science*. 1992;258(5090):1946-1949. doi:10.1126/science.1470919.
12. Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature*. 1993;365(6441):61-65. doi:10.1038/365061a0.
13. Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, Young AC, Bonner TI. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature*. 1990;346(6284):561-564. doi:10.1038/346561a0.
14. Howlett AC, Barth F, Bonner TI, et al. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacol Rev*. 2002;54(2):161-202. doi:10.1124/pr.54.2.161.
15. Conine JW, inventor; Eli Lilly and Company. Nabilone granulation and process for preparing same. EP0015635A1.

16. Huffman JW, Yu S, Showalter V, et al. Synthesis and pharmacology of a very potent cannabinoid lacking a phenolic hydroxyl with high affinity for the CB2 receptor. *J Med Chem.* 1996;39(20):3875-3877. doi:10.1021/jm960394y.
17. Melvin LS, Johnson MR, Harbert CA, Milne GM, Weissman A. A cannabinoid derived prototypical analgesic. *J Med Chem.* 1984;27(1):67-71. doi:10.1021/jm00367a013.
18. Howlett AC, Johnson MR, Melvin LS, Milne GM. Nonclassical cannabinoid analgetics inhibit adenylate cyclase: development of a cannabinoid receptor model. *Mol Pharmacol.* 1988;33(3):297-302.
19. Haubrich DR, Ward SJ, Baizman E, et al. Pharmacology of pravadoline: a new analgesic agent. *J Pharmacol Exp Ther.* 1990;255(2):511-522.
20. Bell MR, D'Ambra TE, Kumar V, et al. Antinociceptive (aminoalkyl)indoles. *J Med Chem.* 1991;34(3):1099-1110. doi:10.1021/jm00107a034.
21. WANG L. JOHN W. HUFFMAN. *Chem. Eng. News.* 2010;88(26):43. doi:10.1021/cen-v088n026.p043.
22. Huffman JW. Cannabimimetic indoles, pyrroles and indenes. *Curr Med Chem.* 1999;6(8):705-720.
23. Huffman JW, Dai D, Martin BR, Compton DR. Design, Synthesis and Pharmacology of Cannabimimetic Indoles. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.* 1994;4(4):563-566. doi:10.1016/S0960-894X(01)80155-4.
24. Auwärter V, Dresen S, Weinmann W, Müller M, Pütz M, Ferreirós N. 'Spice' and other herbal blends: harmless incense or cannabinoid designer drugs? *J Mass Spectrom.* 2009;44(5):832-837. doi:10.1002/jms.1558.
25. Uchiyama N, Kikura-Hanajiri R, Kawahara N, Haishima Y, Goda Y. Identification of a cannabinoid analog as a new type of designer drug in a herbal product. *Chem Pharm Bull.* 2009;57(4):439-441. doi:10.1248/cpb.57.439.
26. Uchiyama N, Kikura-Hanajiri R, Kawahara N, Goda Y. Identification of a cannabimimetic indole as a designer drug in a herbal product. *Forensic Toxicol.* 2009;27(2):61-66. doi:10.1007/s11419-009-0069-y.
27. UNODC. *Recommended methods for the Identification and Analysis of Synthetic Cannabinoid Receptor Agonists in Seized Materials.* New York; 2013.
28. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. *European drug report 2018: Trends and developments.* Luxemburg: Publications Office of the European Union; 2018.
29. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. *Annual report 2010: The state of the drugs problem in Europe.* Luxemburg: Publications Office of the European Union; 2010.

30. Kikura-Hanajiri R, Kawamura NUM, Goda Y. Changes in the prevalence of new psychoactive substances before and after the introduction of the generic scheduling of synthetic cannabinoids in Japan. *Drug Test Anal.* 2014;6(7-8):832-839. doi:10.1002/dta.1584.
31. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. *European drug report 2017: Trends and developments*. Luxemburg: Publications Office of the European Union; 2017.
32. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. European Database on New Drugs: EDND. <https://ednd2.emcdda.europa.eu/ednd/login>. Accessed May 19, 2020.
33. Makriyannis A, Liu Q, inventors. Heteroindanes: a new class of potent cannabimimetic ligands. WO2003035005A2.
34. Hutter M, Moosmann B, Kneisel S, Auwärter V. Characteristics of the designer drug and synthetic cannabinoid receptor agonist AM-2201 regarding its chemistry and metabolism. *J Mass Spectrom.* 2013;48(7):885-894. doi:10.1002/jms.3229.
35. Uchiyama N, Matsuda S, Wakana D, Kikura-Hanajiri R, Goda Y. New cannabimimetic indazole derivatives, N-(1-amino-3-methyl-1-oxobutan-2-yl)-1-pentyl-1H-indazole-3-carboxamide (AB-PINACA) and N-(1-amino-3-methyl-1-oxobutan-2-yl)-1-(4-fluorobenzyl)-1H-indazole-3-carboxamide (AB-FUBINACA) identified as designer drugs in illegal products. *Forensic Toxicol.* 2013;31(1):93-100. doi:10.1007/s11419-012-0171-4.
36. Buchler IP, Hayes MJ, Shridhar GH, et al., inventors. Indazole derivatives. WO2009106980A3.
37. Buchler IP, Hayes MJ, Shridhar GH, et al., inventors. Indazole derivatives. WO2009106982A1.
38. Bowden MJ, Williamson JPB, inventors. Cannabinoid compounds. WO2014167530A1.
39. Mogler L, Franz F, Wilde M, et al. Phase I metabolism of the carbazole-derived synthetic cannabinoids EG-018, EG-2201, and MDMB-CHMCZCA and detection in human urine samples. *Drug Test Anal.* 2018;10(9):1417-1429. doi:10.1002/dta.2398.
40. Giorgetti A, Mogler L, Haschimi B, et al. Detection and phase I metabolism of the 7-azaindole-derived synthetic cannabinoid 5F-AB-P7AICA including a preliminary pharmacokinetic evaluation. *Drug Test Anal.* 2019. doi:10.1002/dta.2692.
41. Richter LHJ, Maurer HH, Meyer MR. Metabolic fate of the new synthetic cannabinoid 7'-N-5F-ADB in rat, human, and pooled human S9 studied by means of hyphenated high-resolution mass spectrometry. *Drug Test Anal.* 2019;11(2):305-317. doi:10.1002/dta.2493.

42. Angerer V, Mogler L, Steitz J-P, et al. Structural characterization and pharmacological evaluation of the new synthetic cannabinoid CUMYL-PEGACLONE. *Drug Test Anal.* 2018;10(3):597-603. doi:10.1002/dta.2237.
43. *Gesetz über den Verkehr mit Betäubungsmitteln: Betäubungsmittelgesetz (BtMG)*; 1981.
44. Zweiundzwanzigste Verordnung zur Änderung betäubungsmittelrechtlicher Vorschriften: 22. BtMÄndV. In: *Bundesgesetzblatt*; 2009.
45. Vierundzwanzigste Verordnung zur Änderung betäubungsmittelrechtlicher Vorschriften: 24. BtMÄndV. In: *Bundesgesetzblatt*; 2009.
46. *Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln: Arzneimittelgesetz (AMG)*; 1976.
47. Europäischer Gerichtshof: AZ: C-358/13 u. C-181/14. 2014.
48. *Gesetz zur Bekämpfung der Verbreitung neuer psychoaktiver Stoffe: Neue-psychoaktive-Stoffe-Gesetz (NpSG)*; 2016.
49. Madea B, Dettmeyer R. *Basiswissen Rechtsmedizin*. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg; 2007.
50. Skopp G. Leichentoxikologie. *Rechtsmedizin*. 2008;18(6):473-485. doi:10.1007/s00194-008-0563-2.
51. Skoog DA, Leary JJ. *Instrumentelle Analytik: Grundlagen - Geräte - Anwendungen*. Berlin: Springer; 1996.
52. Gross JH. *Massenspektrometrie: Ein Lehrbuch*. Berlin: Springer Spektrum; 2013.
53. Lottspeich F, Engels JW, eds. *Bioanalytik*. 3rd ed. Berlin, Heidelberg: Springer Spektrum; 2012.
54. Paul L, Mußhoff F. Richtlinie der GtDCh zur Qualitätssicherung bei forensisch-toxikologischen Untersuchungen. 2016.
55. Hesse M, Meier H, Zeeh B. *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie: 114 Tabellen*. 8th ed. Stuttgart: Thieme; 2012.
56. SCIEX. High Resolution Accurate Mass Spectrometry. <https://sciex.com/technology/qtof-technology>. Accessed November 14, 2020.
57. Riordon. Diode array detectors for HPLC. *Anal Chem*. 2000;72(13):483A-487A. doi:10.1021/ac0028696.
58. Meyer VR. *Praxis der Hochleistungs-Flüssigchromatographie*. 10th ed. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; 2009.
59. Combining Methods: Hyperlinear Quantitative Absorption Spectrophotometry. <https://terpconnect.umd.edu/~toh/spectrum/TFit.html>. Accessed November 14, 2020.
60. Angerer V. *Neue psychoaktive Substanzen in der forensischen Toxikologie : synthetische Cannabinoide – eine unendliche Geschichte?*; 2017.
61. Longworth M, Banister SD, Boyd R, et al. Pharmacology of Cumyl-Carboxamide Synthetic Cannabinoid New Psychoactive Substances (NPS) CUMYL-BICA, CUMYL-

- PICA, CUMYL-5F-PICA, CUMYL-5F-PINACA, and Their Analogues. *ACS Chem Neurosci*. 2017;8(10):2159-2167. doi:10.1021/acchemneuro.7b00267.
62. Bovens M, Bissig C, Staeheli SN, Poetzsch M, Pfeiffer B, Kraemer T. Structural characterization of the new synthetic cannabinoids CUMYL-PINACA, 5F-CUMYL-PINACA, CUMYL-4CN-BINACA, 5F-CUMYL-P7AICA and CUMYL-4CN-B7AICA. *Forensic Sci Int*. 2017;281:98-105. doi:10.1016/j.forsciint.2017.10.020.
63. Verordnung zur Änderung der Anlage des Neue-psychoaktive-Stoffe-Gesetzes und von Anlagen des Betäubungsmittelgesetzes: NpSGuBtmGAnlÄndV. In: *Bundesgesetzblatt*; 2019.
64. Schoeder CT, Hess C, Madea B, Meiler J, Müller CE. Pharmacological evaluation of new constituents of "Spice": synthetic cannabinoids based on indole, indazole, benzimidazole and carbazole scaffolds. *Forensic Toxicol*. 2018;36(2):385-403. doi:10.1007/s11419-018-0415-z.
65. *MDMB-CHMICA: EMCDDA-Europol joint report on a new psychoactive substance : methyl 2-[[1-(cyclohexylmethyl)indole-3-carbonyl]amino]-3,3-dimethylbutanoate (MDMB-CHMICA)*. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2016.
66. Hermanns-Clausen M, Müller D, Kithinji J, et al. Acute side effects after consumption of the new synthetic cannabinoids AB-CHMINACA and MDMB-CHMICA. *Clin Toxicol (Phila)*. 2018;56(6):404-411. doi:10.1080/15563650.2017.1393082.
67. Angerer V, Franz F, Schwarze B, Moosmann B, Auwärter V. Reply to 'Sudden Cardiac Death Following Use of the Synthetic Cannabinoid MDMB-CHMICA'. *J Anal Toxicol*. 2016;40(3):240-242. doi:10.1093/jat/bkw004.
68. Haden M, Archer JRH, Dargan PI, Wood DM. MDMB-CHMICA: Availability, Patterns of Use, and Toxicity Associated With This Novel Psychoactive Substance. *Subst Use Misuse*. 2017;52(2):223-232. doi:10.1080/10826084.2016.1223692.
69. Meyyappan C, Ford L, Vale A. Poisoning due to MDMB-CHMICA, a synthetic cannabinoid receptor agonist. *Clin Toxicol (Phila)*. 2017;55(2):151-152. doi:10.1080/15563650.2016.1227832.
70. Seywright A, Torrance HJ, Wylie FM, McKeown DA, Lowe DJ, Stevenson R. Analysis and clinical findings of cases positive for the novel synthetic cannabinoid receptor agonist MDMB-CHMICA. *Clin Toxicol (Phila)*. 2016;54(8):632-637. doi:10.1080/15563650.2016.1186805.
71. Dreißigste Verordnung zur Änderung betäubungsmittelrechtlicher Vorschriften: 30. BtMÄndV. In: *Bundesgesetzblatt*; 2015.
72. Angerer V, Jacobi S, Franz F, Auwärter V, Pietsch J. Three fatalities associated with the synthetic cannabinoids 5F-ADB, 5F-PB-22, and AB-CHMINACA. *Forensic Sci Int*. 2017;281:e9-e15. doi:10.1016/j.forsciint.2017.10.042.

73. Maeda H, Kikura-Hanajiri R, Kawamura M, Nagashima E, Yoshida K-I. AB-CHMINACA-induced sudden death from non-cardiogenic pulmonary edema. *Clin Toxicol (Phila)*. 2018;56(2):143-145. doi:10.1080/15563650.2017.1340648.
74. Tyndall JA, Gerona R, Portu G de, et al. An outbreak of acute delirium from exposure to the synthetic cannabinoid AB-CHMINACA. *Clin Toxicol (Phila)*. 2015;53(10):950-956. doi:10.3109/15563650.2015.1100306.
75. Langer N, Lindigkeit R, Schiebel H-M, Papke U, Ernst L, Beuerle T. Identification and quantification of synthetic cannabinoids in "spice-like" herbal mixtures: Update of the German situation for the spring of 2016. *Forensic Sci Int*. 2016;269:31-41. doi:10.1016/j.forsciint.2016.10.023.
76. *5F-MDMB-PINACA: EMCDDA-Europol joint report on a new psychoactive substance : methyl 2-[[1-(5-fluoropentyl)-1H-indazole-3-carbonyl]amino]-3,3-dimethylbutanoate (5F-MDMB-PINACA; 5F-ADB) : in accordance with Article 5 of Council Decision 2005/387/JHA on the information exchange, risk assessment and control of new psychoactive substances*. Luxembourg: Publications Office; 2017.
77. Kraemer M, Fels H, Dame T, et al. Mono-/polyintoxication with 5F-ADB: A case series. *Forensic Sci Int*. 2019;301:e29-e37. doi:10.1016/j.forsciint.2019.05.017.
78. Barceló B, Pichini S, López-Corominas V, et al. Acute intoxication caused by synthetic cannabinoids 5F-ADB and MMB-2201: A case series. *Forensic Sci Int*. 2017;273:e10-e14. doi:10.1016/j.forsciint.2017.01.020.
79. Ivanov ID, Stoykova S, Ivanova E, et al. A case of 5F-ADB / FUB-AMB abuse: Drug-induced or drug-related death? *Forensic Sci Int*. 2019;297:372-377. doi:10.1016/j.forsciint.2019.02.005.
80. Kusano M, Zaitzu K, Taki K, et al. Fatal intoxication by 5F-ADB and diphenidine: Detection, quantification, and investigation of their main metabolic pathways in humans by LC/MS/MS and LC/Q-TOFMS. *Drug Test Anal*. 2018;10(2):284-293. doi:10.1002/dta.2215.
81. McCain KR, Jones JO, Chilbert KT, Patton AL, James LP, Moran JH. Impaired Driving Associated with the Synthetic Cannabinoid 5f-Adb. *J Forensic Sci Criminol*. 2018;6(1). doi:10.15744/2348-9804.6.105.
82. Arens AM, Olives TD, Simpson NS, et al. An outbreak of synthetic cannabinoid exposures reported to a regional poison center: "K2" identified as 5F-ADB. *Clin Toxicol (Phila)*. 2019;57(1):69-71. doi:10.1080/15563650.2018.1497170.
83. Halter S, Angerer V, Röhrich J, et al. Cumyl-PEGACLONE: A comparatively safe new synthetic cannabinoid receptor agonist entering the NPS market? *Drug Test Anal*. 2019;11(2):347-349. doi:10.1002/dta.2545.

84. Einunddreißigste Verordnung zur Änderung betäubungsmittelrechtlicher Vorschriften: 31. BtMÄndV. In: *Bundesgesetzblatt*; 2016.
85. Ernst L, Brandhorst K, Papke U, et al. Identification and quantification of synthetic cannabinoids in 'spice-like' herbal mixtures: Update of the German situation in early 2017. *Forensic Sci Int.* 2017;277:51-58. doi:10.1016/j.forsciint.2017.05.019.
86. Angerer V, Franz F, Moosmann B, Biesel P, Auwärter V. 5F-Cumyl-PINACA in 'e-liquids' for electronic cigarettes: comprehensive characterization of a new type of synthetic cannabinoid in a trendy product including investigations on the in vitro and in vivo phase I metabolism of 5F-Cumyl-PINACA and its non-fluorinated analog Cumyl-PINACA. *Forensic Toxicol.* 2019;37(1):186-196. doi:10.1007/s11419-018-0451-8.
87. Åstrand A, Vikingsson S, Lindstedt D, et al. Metabolism study for CUMYL-4CN-BINACA in human hepatocytes and authentic urine specimens: Free cyanide is formed during the main metabolic pathway. *Drug Test Anal.* 2018. doi:10.1002/dta.2373.
88. Eve & rave. Cumyl-CB-PINACA/Cumyl-4CN-BINACA/SGT-78. <https://www.eve-rave.ch/Forum/viewtopic.php?t=47785>. Accessed July 12, 2020.
89. *CUMYL-4CN-BINACA: EMCDDA-Europol joint report on a new psychoactive substance : 1-(4-cyanobutyl)-N-(2-phenylpropan-2-yl)indazole-3-carboxamide (CUMYL-4CN-BINACA) : in accordance with Article 5 of Council Decision 2005/387/JHA on the information exchange, risk assessment and control of new psychoactive substances.* Luxembourg: Publications Office; 2017.
90. Verordnung zur Änderung betäubungsmittelrechtlicher und anderer Vorschriften: BtMRÄndV. In: *Bundesgesetzblatt*; 2018.
91. Haschimi B, Giorgetti A, Mogler L, et al. The Novel Psychoactive Substance Cumyl-CH-MEGACLONE: Human Phase-I Metabolism, Basic Pharmacological Characterization, and Comparison to Other Synthetic Cannabinoid Receptor Agonists with a γ -Carboline-1-one Core. *J Anal Toxicol.* 2020. doi:10.1093/jat/bkaa065.
92. Giorgetti A, Mogler L, Halter S, et al. Four cases of death involving the novel synthetic cannabinoid 5F-Cumyl-PEGACLONE. *Forensic Toxicol.* 2020;38(2):314-326. doi:10.1007/s11419-019-00514-w.
93. Ernst L, Langer N, Bockelmann A, Salkhordeh E, Beuerle T. Identification and quantification of synthetic cannabinoids in 'spice-like' herbal mixtures: Update of the German situation in summer 2018. *Forensic Sci Int.* 2019;294:96-102. doi:10.1016/j.forsciint.2018.11.001.
94. [www.rauchgeist.de](https://rauchgeist.de). Ab Montag versenden wir wieder. <https://rauchgeist.com/blog/ab-montag-versenden-wir-wieder/>. Accessed July 29, 2020.
95. [www.rauchgeist.de](https://rauchgeist.de). Wann es weitergeht. <https://rauchgeist.com/blog/wann-es-weitergeht/>. Updated July 23, 2019. Accessed July 27, 2020.

96. UNODC. August 2018 - China: China places additional 32 new psychoactive substances under national control. <https://www.unodc.org/LSS/Announcement/Details/e4decfc2-0913-4a68-bbcf-24972690b698>. Accessed July 30, 2020.
97. Halter S, Mogler L, Auwärter V. Quantification of Herbal Mixtures Containing Cumyl-PEGACLONE-Is Inhomogeneity Still an Issue? *J Anal Toxicol*. 2019. doi:10.1093/jat/bkz028.
98. Trials Crew. Rauchgeist liefert wieder! Desert und Joker verfügbar. Wir haben getestet. <https://www.legal-highs.info/rauchgeist-liefert-wieder-desert-und-joker-verfuegbar-wir-haben-getestet/>. Accessed October 1, 2020.
99. Banister SD, Longworth M, Kevin R, et al. Pharmacology of Valinate and tert-Leucinate Synthetic Cannabinoids 5F-AMBICA, 5F-AMB, 5F-ADB, AMB-FUBINACA, MDMB-FUBINACA, MDMB-CHMICA, and Their Analogues. *ACS Chem Neurosci*. 2016;7(9):1241-1254. doi:10.1021/acschemneuro.6b00137.
100. Gurney SMR, Scott KS, Kacinko SL, Presley BC, Logan BK. Pharmacology, Toxicology, and Adverse Effects of Synthetic Cannabinoid Drugs. *Forensic Sci Rev*. 2014;26(1):53-78.
101. Banister SD, Adams A, Kevin RC, et al. Synthesis and pharmacology of new psychoactive substance 5F-CUMYL-P7AICA, a scaffold- hopping analog of synthetic cannabinoid receptor agonists 5F-CUMYL-PICA and 5F-CUMYL-PINACA. *Drug Test Anal*. 2019;11(2):279-291. doi:10.1002/dta.2491.
102. SaVage La Quica. Welche Noids in aktuellen "legalen E Liquids". <https://everave.ch/Forum/viewtopic.php?f=115&t=60958&p=1990205&hilit=P7AICA#p1990205>. Accessed October 3, 2020.
103. Franz F, Angerer V, Moosmann B, Auwärter V. Phase I metabolism of the highly potent synthetic cannabinoid MDMB-CHMICA and detection in human urine samples. *Drug Test Anal*. 2017;9(5):744-753. doi:10.1002/dta.2049.
104. Franz F, Angerer V, Brandt SD, et al. In vitro metabolism of the synthetic cannabinoid 3,5-AB-CHMFUPPYCA and its 5,3-regioisomer and investigation of their thermal stability. *Drug Test Anal*. 2017;9(2):311-316. doi:10.1002/dta.1950.
105. Mogler L, Franz F, Rentsch D, et al. Detection of the recently emerged synthetic cannabinoid 5F-MDMB-PICA in 'legal high' products and human urine samples. *Drug Test Anal*. 2018;10(1):196-205. doi:10.1002/dta.2201.
106. Mogler L, Halter S, Wilde M, Franz F, Auwärter V. Human phase I metabolism of the novel synthetic cannabinoid 5F-CUMYL-PEGACLONE. *Forensic Toxicol*. 2019;37(1):154-163. doi:10.1007/s11419-018-0447-4.

107. Peters FT. Stability of analytes in biosamples - an important issue in clinical and forensic toxicology? *Anal Bioanal Chem.* 2007;388(7):1505-1519. doi:10.1007/s00216-007-1267-2.
108. Krotulski AJ, Bishop-Freeman SC, Mohr ALA, Logan BK. Evaluation of Synthetic Cannabinoid Metabolites in Human Blood in the Absence of Parent Compounds-A Stability Assessment. *J Anal Toxicol.* 2020. doi:10.1093/jat/bkaa054.
109. Stewart DJ, Inaba T, Tang BK, Kalow W. Hydrolysis of cocaine in human plasma by cholinesterase. *Life Sciences.* 1977;20(9):1557-1563. doi:10.1016/0024-3205(77)90448-9.
110. Hess C, Krueger L, Unger M, Madea B. Freeze-thaw stability and long-term stability of 84 synthetic cannabinoids in serum. *Drug Test Anal.* 2017;9(10):1506-1511. doi:10.1002/dta.2133.
111. Fort C, Jourdan T, Jesse K, Curtis B. Stability of Synthetic Cannabinoids in Biological Specimens: Analysis Through Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry. *J Anal Toxicol.* 2017;41(5):360-366. doi:10.1093/jat/bkx015.
112. Franz F, Jechle H, Wilde M, et al. Structure-metabolism relationships of valine and tert-leucine-derived synthetic cannabinoid receptor agonists: a systematic comparison of the in vitro phase I metabolism using pooled human liver microsomes and high-resolution mass spectrometry. *Forensic Toxicol.* 2019;37(2):316-329. doi:10.1007/s11419-018-00462-x.
113. Kennedy MC. Post-mortem drug concentrations. *Intern Med J.* 2010;40(3):183-187. doi:10.1111/j.1445-5994.2009.02111.x.
114. Sastre C, Bartoli C, Baillif-Couniou V, Leonetti G, Pelissier-Alicot A-L. Post Mortem Redistribution of Drugs: Current State of Knowledge. *Curr Pharm Des.* 2017;23(36):5530-5541. doi:10.2174/1381612823666170622111739.
115. Launiainen T, Ojanperä I. Drug concentrations in post-mortem femoral blood compared with therapeutic concentrations in plasma. *Drug Test Anal.* 2014;6(4):308-316. doi:10.1002/dta.1507.
116. Pounder DJ, Jones GR. Post-mortem drug redistribution — A toxicological nightmare. *Forensic Sci Int.* 1990;45(3):253-263. doi:10.1016/0379-0738(90)90182-X.
117. Aknouche F, Ameline A, Richeval C, et al. Testing for SGT-151 (CUMYL-PEGACLONE) and its Metabolites in Blood and Urine after Surreptitious Administration. *J Anal Toxicol.* 2020;44(1):75-80. doi:10.1093/jat/bkz011.
118. Halter S, Pulver B, Wilde M, et al. Cumyl-CBMICA: A new SCRA containing a cyclobutyl methyl side chain. *Drug Test Anal.* 2020. doi:10.1002/dta.2942.
119. Verordnung zur Änderung der Anlage des Neue-psychoaktive-Stoffe-Gesetzes: NpSGAnlÄndV. In: *Bundesgesetzblatt*; 2020.

120. Sechszwanzigste Verordnung zur Änderung betäubungsmittelrechtlicher Vorschriften: 26. BtMÄndV. In: *Bundesgesetzblatt*; 2012.
121. Siebenundzwanzigste Verordnung zur Änderung betäubungsmittelrechtlicher Vorschriften: 27. BtMÄndV. In: *Bundesgesetzblatt*; 2013.
122. Achtundzwanzigste Verordnung zur Änderung betäubungsmittelrechtlicher Vorschriften: 28. BtMÄndV. In: *Bundesgesetzblatt*; 2014.
123. Neunundzwanzigste Verordnung zur Änderung betäubungsmittelrechtlicher Vorschriften: 29. BtMÄndV. In: *Bundesgesetzblatt*; 2015.
124. Achtzehnte Verordnung zur Änderung von Anlagen des Betäubungsmittelgesetzes: 18. BtMGAnlÄndV. In: *Bundesgesetzblatt*; 2017.
125. Zwanzigste Verordnung zur Änderung von Anlagen des Betäubungsmittelgesetzes: 20. BtMGAnlÄndV. In: *Bundesgesetzblatt*; 2020.

8. Anhang

8.1. Betäubungsmittelgesetzänderungen

Tabelle 37: Auflistung der für synthetische Cannabinoide relevanten Betäubungsmittelgesetzänderungen

Verordnungsbezeichnung	Tag des Inkrafttretens	In Anlage II aufgenommene synthetische Cannabinoide
22. BtMÄndV ⁴⁴	22.01.2009 zunächst für ein Jahr	CP 47,497, CP 47,497-C6-Homolog, CP 47,497-C8-Homolog, CP 47,497-C9-Homolog, JWH-018
24. BtMÄndV ⁴⁵	24.12.2009	CP 47,497, CP 47,497-C6-Homolog, CP 47,497-C8-Homolog, CP 47,497-C9-Homolog, JWH-018, JWH-019, JWH-073
26. BtMÄndV ¹²⁰	26.07.2012	AB-001, AM-694, JWH-007, JWH-015, JWH-081, JWH-122, JWH-200, JWH-203, JWH-210, JWH-250, JWH-251, RCS-4
27. BtMÄndV ¹²¹	17.07.2013	AKB-48, 5F-AKB-48, AM-1220, AM-1220 Azepan, AM-2201, AM-2232, AM-2233, MAM-2201, XLR-11, JWH-307, RCS-4 ortho Isomer, UR-144
28. BtMÄndV ¹²²	13.12.2014	AB-FUBINACA, AB-PINACA, APICA, BB-22, EAM-2201, FDU-PB-22, 5F-PB-22, FUB-PB-22, PB-22, STS-135, THJ-2201
29. BtMÄndV ¹²³	23.05.2015	AB-CHMINACA, 5F-ABICA, 5F-AB-PINACA, 5F-AMB, 5F-SDB-006, SDB-006, THJ-018
30. BtMÄndV ¹	21.11.2015	MDMB-CHMICA, NM-2201
31. BtMÄndV ⁸⁴	09.06.2016	ADB-CHMINACA, ADB-FUBINACA, AMB-FUBINACA, 5F-ADB, 5F-MN-18
18. BtMGAnlÄndV ¹²⁴	21.06.2017	AMB-CHMICA, 5CI-AKB-48, 5CI-JWH-018, MDMB-CHMCZCA, MMB-2201, NE-CHMIMO
BtMRÄndV ⁹⁰	13.07.2018	Cumyl-PEGACLONE, 5F-Cumyl-P7AICA
NpSGuBtmGAnlÄndV ⁶³	18.07.2019	Cumyl-4CN-BINACA, 5F-Cumyl-PEGACLONE
20. BtMGAnlÄndV ¹²⁵	11.07.2020	5F-MDMB-PICA

8.2. Neue-psychoaktive-Stoffe-Gesetz (NpSG)

Das am 26.11.2016 in Kraft getretene NpSG ist ein generisches Gesetz, in welchem Cannabimimetika bzw. synthetische Cannabinoide anhand von vier Strukturelementen definiert werden. Die Strukturelemente entsprechen dem in 1.2.2 beschriebenen Aufbau. In den folgenden zwei Abschnitten werden die im November 2016 verabschiedete Fassung des Gesetzes sowie die Erweiterung von Juli 2019 detailliert dargestellt. Die in den verwendeten Zitaten des Gesetzestextes genannten Bezüge beziehen sich auf den Anhang dieser Arbeit und unterscheiden sich dementsprechend zu denen im NpSG.

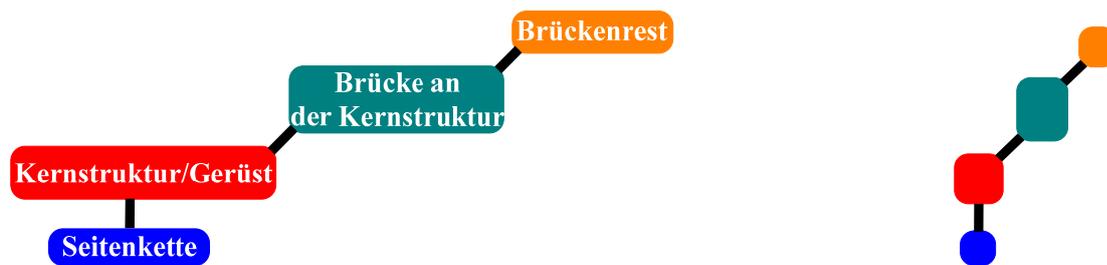


Abbildung 80: Schematischer Aufbau eines Cannabimimetikums / synthetischen Cannabinoids laut NpSG und abstrahierte Form (rechts)

8.2.1. Ursprüngliche Fassung des NpSG (26.11.2016)

8.2.1.1. Kernstruktur/Gerüst

Ursprünglich wurden folgende fünf Kernstrukturen im NpSG definiert (Abbildung 81). Die Ringysteme können an den Positionen R_1 , R_2 und R_3 mit den folgenden Atomen oder Atomgruppen substituiert sein: Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Iod, Methyl-, Methoxy- und Nitrogruppen.

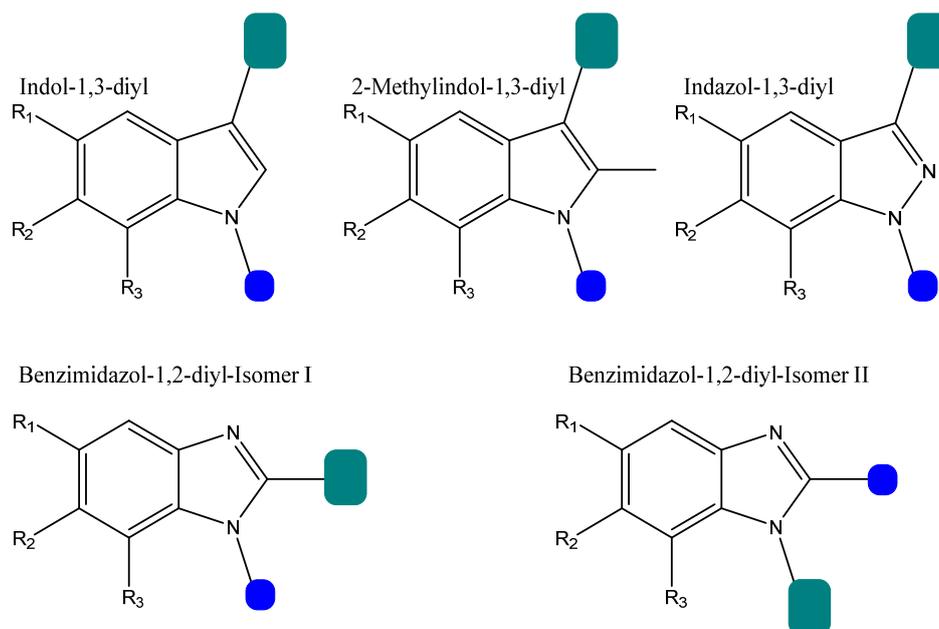


Abbildung 81: Im NpSG definierte Kernstrukturen (Stand: 26.11.2016)

8.2.1.2. Brücke an der Kernstruktur

Die Definition der Brücke an der Kernstruktur lautet im NpSG wie folgt:

„Die Brücke an der Kernstruktur schließt die folgenden Strukturelemente ein, die jeweils an der in 8.2.1.1 bezeichneten Stelle der Kernstruktur gebunden sind: (Abbildung 82)

- Carbonyl- und Azacarbonylverbindungen
- Carboxamidogruppe (Carbonylgruppe an Kernstruktur geknüpft)
- Carboxylgruppe (Carbonylgruppe an Kernstruktur geknüpft)

d) *direkt an die Kernstruktur angebundene stickstoff-, sauerstoff- oder schwefelhaltige Heterozyklen mit einer Ringgröße von bis zu fünf Atomen mit einer Doppelbindung zum Stickstoffatom an der Anknüpfungsstelle.*⁴⁸

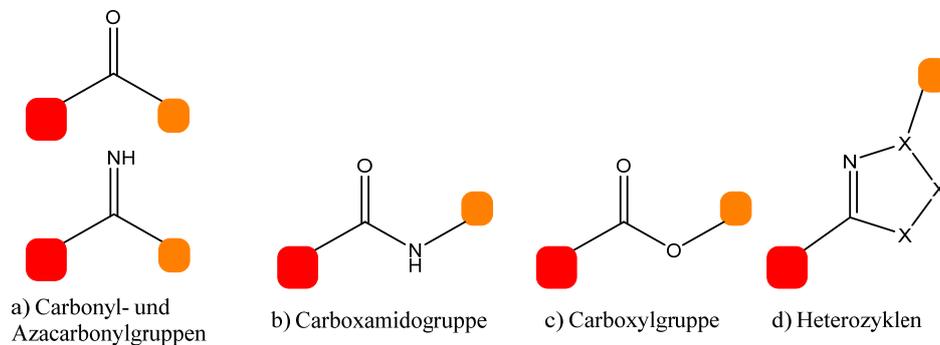


Abbildung 82: Im NpSG definierte Brücken an der Kernstruktur (Stand: 26.11.2016)

Ein beliebiger Substituent X kann durch eines der folgenden Atome ersetzt werden: Stickstoff, Sauerstoff, Schwefel. Die zwei verbleibenden Substituenten X werden durch Kohlenstoffatome ersetzt.

8.2.1.3. Brückenrest

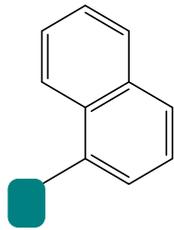
Die Definition des Brückenrests lautet im NpSG wie folgt:

„Der Brückenrest kann Kombinationen der Elemente Kohlenstoff, Wasserstoff, Stickstoff, Sauerstoff, Schwefel, Fluor, Chlor, Brom oder Iod enthalten, die eine maximale Molekülmasse von 400 u haben und folgende Strukturelemente beinhalten können:

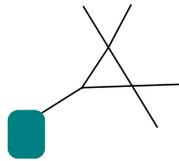
- a) *beliebig substituierte gesättigte, ungesättigte oder aromatische Ringstrukturen einschließlich Polyzyklen und Heterozyklen, wobei eine Anbindung auch über einen Substituenten an die Brücke möglich ist,*
- b) *beliebig substituierte Kettenstrukturen, die unter Einbeziehung der Heteroatome eine durchgehende Kettenlänge von maximal zwölf Atomen (ohne Mitzählung von Wasserstoffatomen) aufweisen.*⁴⁸

Nachfolgend (Abbildung 83) eine Auswahl für Brückenreste der Kategorie a) und b):

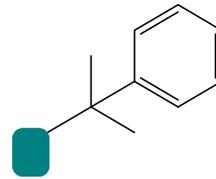
a)



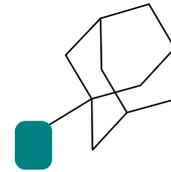
Naphthyl-



Tetramethylcyclopropyl-

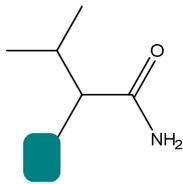


Cumyl-

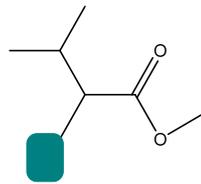


Admanatyl-

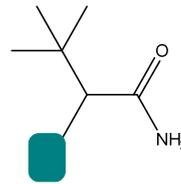
b)



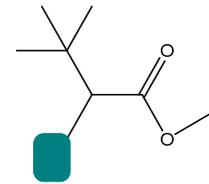
Valindamid



Valinmethylester



tert-Leucinamid



tert-Leucinmethylester

Abbildung 83: Auswahl von im NpSG definierten und gängigen Brückenresten

8.2.1.4. Seitenkette

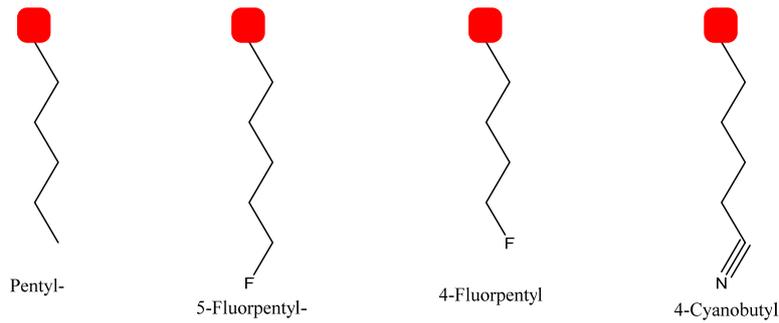
Die Definition der Seitenkette lautet im NpSG wie folgt:

„Die Seitenkette schließt folgende Strukturelemente ein, die jeweils an der unter Nummer 8.2.1.1 bezeichneten Stelle der Kernstruktur gebunden sind:

- a) gesättigte und einfach ungesättigte, verzweigte und nicht verzweigte Kohlenwasserstoffketten, die in der Kette auch Sauerstoff und Schwefelatome enthalten können, inklusive Halogen-, Trifluormethyl- und Cyanosubstituenten sowie sauerstoff- und schwefelhaltige Substituenten mit einer durchgehenden Kettenlänge einschließlich Heteroatomen von drei bis sieben Atomen (ohne Mitzählung von Wasserstoffatomen)
- b) über eine Methylen-, Ethylen- oder 2-Oxoethylenbrücke gekoppelte oder direkt angebundene gesättigte, ungesättigte oder aromatische Ringe mit fünf, sechs oder sieben Ringatomen einschließlich Stickstoff-, Sauerstoff oder Schwefelheterozyklen inklusive am Ring fluor-, chlor-, brom-, iod-, trifluormethyl-, methoxy- oder cyanosubstituierte sowie am Ringstickstoff methyl- oder ethylsubstituierte Derivate.¹⁴⁸

Nachfolgend (Abbildung 84) eine Auswahl für Seitenketten der Kategorie a) und b):

a)



b)

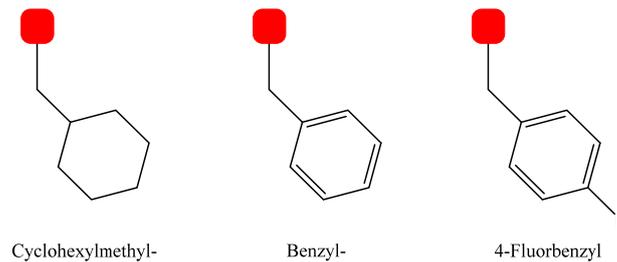


Abbildung 84: Auswahl von im NpSG definierten und gängigen Seitenketten

8.2.2. Änderung der Anlagen des NpSG (18.07.2019)

Am 18. Juli 2019 trat mit der Verordnung zur Änderung der Anlage des Neue-psychoaktive-Stoffe-Gesetzes und von Anlagen des Betäubungsmittelgesetzes die erste Erweiterung des NpSG in Kraft.⁶³ Ergänzungen oder Änderungen in den zitierten Abschnitten gegenüber der Ursprungsfassung werden **rot** hervorgehoben.

8.2.2.1. Kernstruktur

Zusätzlich zu den in 8.2.1.1 gelisteten Kernstrukturen wurden die Nachfolgenden ergänzt (Abbildung 85), wobei der Substituent X durch folgende Gruppen oder Atome ersetzt werden kann: CH, C-CH₃, C-F, C-Cl, C-Br, C-I oder N.

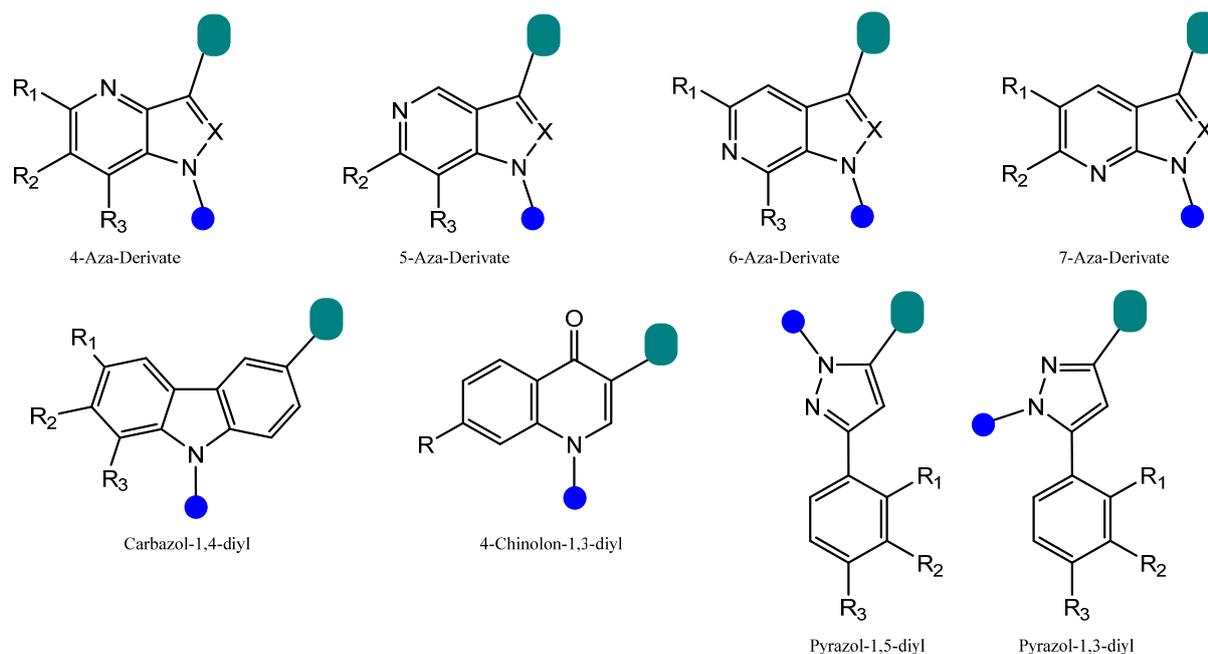


Abbildung 85: Neu in das NpSG aufgenommene Kernstrukturen

8.2.2.2. Brücke an der Kernstruktur

Die Definition der Brücke an der Kernstruktur lautet in der geänderten Anlage des NpSG wie folgt:

„Die Brücke an der Kernstruktur schließt die folgenden Strukturelemente ein, die jeweils an der in 8.2.2.1 bezeichneten Stelle der Kernstruktur gebunden sind: (Abbildung 82)

- Carbonyl- und Azacarbonylverbindungen
- Carboxamidogruppe (Carbonylgruppe an Kernstruktur geknüpft), **unter Einschluss von kohlenstoff- und wasserstoffhaltigen Substituenten am Amidstickstoff, die mit Position 2 der Indolkernstruktur (8.2.1.1) einen Sechsring bilden.**
- Carboxylgruppe (Carbonylgruppe an Kernstruktur geknüpft)
- direkt an die Kernstruktur angebundene stickstoff-, sauerstoff- oder schwefelhaltige Heterozyklen mit einer Ringgröße von bis zu fünf Atomen mit einer Doppelbindung zum Stickstoffatom an der Anknüpfungsstelle.⁶³

8.2.2.3. Brückenrest

Die Definition des Brückenrests lautet in der geänderten Anlage des NpSG wie folgt:

„Der Brückenrest kann Kombinationen der **Atome** Kohlenstoff, Wasserstoff, Stickstoff, Sauerstoff, Schwefel, Fluor, Chlor, Brom oder Iod enthalten, die eine maximale Molekülmasse von 400 u haben und folgende Strukturelemente beinhalten können:

- a) *beliebig substituierte gesättigte, ungesättigte oder aromatische Ringstrukturen einschließlich Polyzyklen und Heterozyklen, wobei eine Anbindung **an die Brücke** auch über einen Substituenten möglich ist,*
- b) *beliebig substituierte Kettenstrukturen, die unter Einbeziehung der Heteroatome eine durchgehende Kettenlänge von maximal zwölf Atomen (ohne Mitzählung von Wasserstoffatomen) aufweisen.¹⁶³*

8.2.2.4. Seitenkette

Die Definition der Seitenkette lautet in der geänderten Anlage des NpSG wie folgt:

„Die Seitenkette schließt folgende Strukturelemente ein, die jeweils an der unter 8.2.2.1 bezeichneten Stelle der Kernstruktur gebunden sind:

- a) *gesättigte und einfach ungesättigte, verzweigte und nicht verzweigte Kohlenwasserstoffketten, die in der Kette auch Sauerstoff und Schwefelatome enthalten können, **mit einer durchgehenden Kettenlänge einschließlich Heteroatomen von drei bis sieben Atomen (ohne Mitzählung von Wasserstoffatomen) einschließlich Halogen-, Trifluormethyl- und Cyanosubstituenten sowie sauerstoff- und schwefelhaltige Substituenten,***
- b) *über eine Methylen-, Ethylen- oder 2-Oxoethylenbrücke gekoppelte oder direkt angebundene gesättigte, ungesättigte oder aromatische Ringe mit fünf, sechs oder sieben Ringatomen einschließlich Stickstoff-, Sauerstoff oder Schwefelheterozyklen inklusive am Ring fluor-, chlor-, brom-, iod-, trifluormethyl-, methoxy- oder cyanosubstituierte sowie am Ringstickstoff methyl- oder ethylsubstituierte Derivate.¹⁶³*

Weiterhin wurden auch synthetische Cannabinoide, die von 3-Sulfonylamidobenzoesäure abgeleitet sind, ins NpSG aufgenommen. Diese werden hier nicht erwähnt, da diese Änderung für die vorliegende Arbeit keine Relevanz hat.

8.2.3. Änderung der Anlagen des NpSG (09.07.2020)

Am 09. Juli 2020 trat mit der Verordnung zur Änderung der Anlage des Neue-psychoaktive-Stoffe-Gesetzes die zweite Erweiterung des NpSG in Kraft.¹¹⁹ Ergänzungen oder Änderungen in den zitierten Abschnitten gegenüber der ersten Erweiterung werden **rot** hervorgehoben.

8.2.3.1. Seitenkette

Die Definition der Seitenkette lautet in der geänderten Anlage des NpSG wie folgt:

„Die Seitenkette schließt folgende Strukturelemente ein, die jeweils an der unter 8.2.2.1 bezeichneten Stelle der Kernstruktur gebunden sind:

- a) *gesättigte und einfach ungesättigte, verzweigte und nicht verzweigte Kohlenwasserstoffketten, die in der Kette auch Sauerstoff und Schwefelatome enthalten können, mit einer durchgehenden Kettenlänge einschließlich Heteroatomen von drei bis sieben Atomen (ohne Mitzählung von Wasserstoffatomen) einschließlich Halogen-, Trifluormethyl- und Cyanosubstituenten sowie sauerstoff- und schwefelhaltige Substituenten,*
- b) *direkt angebundene gesättigte, ungesättigte oder, soweit möglich, aromatische Ringe mit drei bis sieben Ringatomen, einschließlich Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelheterozyklen und am Ring fluor-, chlor-, brom-, iod-, trifluormethyl-, methoxy- oder cyanosubstituierte Derivate sowie am Ringstickstoff methyl- oder ethylsubstituierte Derivate,*
- c) *über eine Kohlenwasserstoffbrücke (gesättigt oder einfach ungesättigt, verzweigt oder nicht verzweigt, in Position 2 optional oxo-substituiert) mit insgesamt ein bis vier Kohlenstoffatomen gekoppelte gesättigte, ungesättigte oder, soweit möglich, aromatische Ringe mit drei bis sieben Ringatomen, einschließlich Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelheterozyklen und am Ring fluor-, chlor-, brom-, iod-, trifluormethyl-, methoxy- oder cyanosubstituierte Derivate sowie am Ringstickstoff methyl- oder ethylsubstituierte Derivate*

8.3. Verwendete Substanzen und Lösungen

Tabelle 38: Verwendete Referenzsubstanzen und deuterierte Standards inkl. Bezugsquelle

Referenzsubstanz	Hersteller (Standort) / Bezugsquelle
4F-MDMB-BINACA	Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA
5CI-AKB48	Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA
5F-ABICA	Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA
5F-AB-P7AICA	als "Research Chemical" erworben
5F-AB-PINACA	Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA
5F-ADB	Bereitgestellt von BKA, Wiesbaden, Deutschland
5F-ADBICA	Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA
5F-ADB-PINACA	Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA
5F-AKB48	Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA
5F-AMB	Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA
5F-AMB-PICA	Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA
5F-Cumyl-P7AICA	Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA
5F-Cumyl-PEGACLONE	Chiron AS, Trondheim, Norwegen
5F-Cumyl-PICA	Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA
5F-Cumyl-PINACA	Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA
5F-MDMB-P7AICA	als "Research Chemical" erworben
5F-MDMB-PICA	Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA
5F-NNEI	Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA
5F-NPB-22	Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA
5F-PB-22	Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA
5F-SDB-005	Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA
5F-SDB-006	Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA
A-834,735	Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA
AB-001	LGC Standards, Wesel, Deutschland
3,5-AB-CHMFUPPYCA	Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA
AB-CHMICA	Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA
AB-CHMINACA	Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA
AB-CHMINACA metabolite M2	Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA
AB-CHMINACA metabolite M4	Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA
AB-FUB7AICA	Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA
AB-FUBICA	Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA
AB-FUBINACA	Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA
AB-PINACA	Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA
ADB-BICA	Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA
ADB-BINACA	Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA
ADB-CHMICA	Bereitgestellt von Slovenien National Forensic Laboratory, Ljubljana, Slowenien
ADB-CHMINACA	Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA
ADB-FUBICA	Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA

Referenzsubstanz	Hersteller (Standort) / Bezugsquelle
ADB-FUBINACA	Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA
ADBICA	Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA
ADB-PINACA	Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA
AKB48	Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA
AKB57	als "Research Chemical" erworben
AM-2201	Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA
AM-2232	Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA
AM-2233	Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA
AMB	Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA
AMB-CHMICA	Bereitgestellt von Slovenien National Forensic Laboratory, Ljubljana, Slowenien
AMB-FUBICA	Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA
APICA	Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA
APP-CHMINACA	Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA
APP-FUBNACA	Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA
BB-22	Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA
Cumyl-4CN-B7AICA	Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA
Cumyl-4CN-BINACA	Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA
Cumyl-BICA	Bereitgestellt von Slovenien National Forensic Laboratory, Ljubljana, Slowenien
Cumyl-CBMICA	bereitgestellt von LKA Schleswig-Holstein, Kiel, Deutschland
Cumyl-CHMEGACLONE	bereitgestellt von LKA Schleswig-Holstein, Kiel, Deutschland
Cumyl-PEGACLONE	Chiron AS, Trondheim, Norwegen
Cumyl-PICA	Bereitgestellt von Slovenien National Forensic Laboratory, Ljubljana, Slowenien
Cumyl-PINACA	Bereitgestellt von Slovenien National Forensic Laboratory, Ljubljana, Slowenien
Cumyl-THPINACA	Bereitgestellt von Slovenien National Forensic Laboratory, Ljubljana, Slowenien
EAM-2201	Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA
EG-018	Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA
EG-2201	Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA
FDU-PB-22	Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA
FUB-AKB48	Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA
FUB-AMB	Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA
FUB-JWH-018	Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA
FUB-NPB-22	Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA
FUB-PB-22	Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA
JWH-018	LGC Standards, Wesel, Deutschland
JWH-073	LGC Standards, Wesel, Deutschland
JWH-081	LGC Standards, Wesel, Deutschland
JWH-122	LGC Standards, Wesel, Deutschland
JWH-203	LGC Standards, Wesel, Deutschland

Referenzsubstanz	Hersteller (Standort) / Bezugsquelle
JWH-210	LGC Standards, Wesel, Deutschland
JWH-250	LGC Standards, Wesel, Deutschland
MA-CHMINACA	Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA
MAM-2201	Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA
MDMB-4en-PINACA	Bereitgestellt von Slovenien National Forensic Laboratory, Ljubljana, Slowenien
MDMB-CHMCZCA	als "Research Chemical" erworben
MDMB-CHMICA	als "Research Chemical" erworben
MDMB-CHMINACA	Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA
MDMB-CHMINACA metabolite M2	Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA
MDMB-FUBICA	Bereitgestellt von National Institute of Forensic Toxicology, Budapest, Ungarn
MDMB-FUBINACA	Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA
MMB-4en-PICA	Bereitgestellt von Slovenien National Forensic Laboratory, Ljubljana, Slowenien
MO-CHMINACA	Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA
MPhP-2201	Bereitgestellt von Slovenien National Forensic Laboratory, Ljubljana, Slowenien
NE-CHMIMO	Isoliert aus Räuchermischung
NM-2201	Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA
NNEI	Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA
NPB-22	Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA
PB-22	Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA
PX-1	Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA
PX-2	Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA
SDB-005	Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA
SDB-006	Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA
STS-135	Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA
THJ-018	Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA
THJ-2201	Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA
UR-144	Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA
XLR-11	Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA
AB-FUBINACA-d ₄	Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA
AB-PINACA-d ₉	Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA
ADB-PINACA-d ₉	Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA
ADBICA-d ₉	Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA
AKB48-d ₉	Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA
JWH-007-d ₉	Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA
JWH-015-d ₇	Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA
JWH-018-d ₁₁	Lipomed GmbH, Herne, Detuschland
JWH-073-d ₉	Chiron AS, Trondheim, Norwegen
JWH-081-d ₉	Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA
JWH-122-d ₉	Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA

Referenzsubstanz	Hersteller (Standort) / Bezugsquelle
JWH-200-d ₅	Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA
JWH-210-d ₉	Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA
JWH-250-d ₅	Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA
MAM-2201-d ₅	Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA
PB-22-d ₉	Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA
RCS-4-d ₉	Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA
UR-144-d ₅	Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA
XLR-11-d ₅	Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA

Tabelle 39: Verwendete Referenzsubstanz-Arbeitslösungen für die Routineanalytik (Stand: 09.12.2019)

Mix	Substanzen	Ausgangs- konzentration	Aliquot	Endkonzentration im Mix
Spice-Mix 1	AB-CHMICA	1 mg/mL	100 µL	100 µg/mL
	ADB-CHMICA	1 mg/mL	100 µL	100 µg/mL
	Cumyl-P7AICA-5F	1 mg/mL	100 µL	100 µg/mL
	Cumyl-PINACA-5F	1 mg/mL	100 µL	100 µg/mL
	MAM-2201	1 mg/mL	100 µL	100 µg/mL
	MDMB-FUBICA	1 mg/mL	100 µL	100 µg/mL
	MDMB-FUBINACA	1 mg/mL	100 µL	100 µg/mL
	MDMB-PICA-5F	1 mg/mL	100 µL	100 µg/mL
	PB-22	1 mg/mL	100 µL	100 µg/mL
STS-135	1 mg/mL	100 µL	100 µg/mL	
Spice-Mix 2	AKB-48-5CI	1 mg/mL	100 µL	100 µg/mL
	AKB-48-5F	1 mg/mL	100 µL	100 µg/mL
	AMB-CHMICA	1 mg/mL	100 µL	100 µg/mL
	APICA	1 mg/mL	100 µL	100 µg/mL
	JWH-081	1 mg/mL	100 µL	100 µg/mL
	JWH-203	1 mg/mL	100 µL	100 µg/mL
	MDMB-CHMCZCA	1 mg/mL	100 µL	100 µg/mL
	UR-144	1 mg/mL	100 µL	100 µg/mL
	XLR-11	1 mg/mL	100 µL	100 µg/mL
	Cumyl- CHMEGACLONE	1 mg/mL	100 µL	100 µg/mL

Mix	Substanzen	Ausgangs- konzentration	Aliquot	Endkonzentration im Mix
Spice-Mix 3	A-834,735	1 mg/mL	100 µL	100 µg/mL
	ADB-5F	1 mg/mL	100 µL	100 µg/mL
	AKB-48	1 mg/mL	100 µL	100 µg/mL
	AM-2201	1 mg/mL	100 µL	100 µg/mL
	AM-2232	1 mg/mL	100 µL	100 µg/mL
	AM-2233	1 mg/mL	100 µL	100 µg/mL
	Cumyl-PINACA	1 mg/mL	100 µL	100 µg/mL
	NE-CHMIMO	1 mg/mL	100 µL	100 µg/mL
	PB-22-5F	1 mg/mL	100 µL	100 µg/mL
	EtOH		100 µL	
Spice-Mix 4	AB-CHMINACA	1 mg/mL	100 µL	100 µg/mL
	AB-PINACA-5F	1 mg/mL	100 µL	100 µg/mL
	ADB-CHMINACA	1 mg/mL	100 µL	100 µg/mL
	ADB-FUBINACA	1 mg/mL	100 µL	100 µg/mL
	JWH-250	1 mg/mL	100 µL	100 µg/mL
	MDMB-CHMICA	1 mg/mL	100 µL	100 µg/mL
	SDB-006	1 mg/mL	100 µL	100 µg/mL
	THJ-018	1 mg/mL	100 µL	100 µg/mL
	5F-Cumyl- PEGACLONE	1 mg/mL	100 µL	100 µg/mL
	4F-MDMB-BINACA	1 mg/mL	100 µL	100 µg/mL
Spice-Mix 5	ABICA-5F	1 mg/mL	100 µL	100 µg/mL
	Cumyl-BINACA-4CN	1 mg/mL	100 µL	100 µg/mL
	Cumyl-PEGACLONE	1 mg/mL	100 µL	100 µg/mL
	EAM-2201	1 mg/mL	100 µL	100 µg/mL
	EG-2201	1 mg/mL	100 µL	100 µg/mL
	JWH-018	1 mg/mL	100 µL	100 µg/mL
	JWH-073	1 mg/mL	100 µL	100 µg/mL
	JWH-122	1 mg/mL	100 µL	100 µg/mL
	MN-18	1 mg/mL	100 µL	100 µg/mL
	NNEI	1 mg/mL	100 µL	100 µg/mL

Mix	Substanzen	Ausgangs- konzentration	Aliquot	Endkonzentration im Mix
Spice-Mix 6	AB-FUBINACA	1 mg/mL	100 µL	100 µg/mL
	AB-PINACA	1 mg/mL	100 µL	100 µg/mL
	ADBICA	1 mg/mL	100 µL	100 µg/mL
	ADBICA-5F	1 mg/mL	100 µL	100 µg/mL
	ADB-PINACA-5F	1 mg/mL	100 µL	100 µg/mL
	BB-22	1 mg/mL	100 µL	100 µg/mL
	EG-018	1 mg/mL	100 µL	100 µg/mL
	MDMB-CHMINACA	1 mg/mL	100 µL	100 µg/mL
	MMB-2201	1 mg/mL	100 µL	100 µg/mL
	NNEI-5F	1 mg/mL	100 µL	100 µg/mL
Spice-Mix 7	FDU-PB-22	1 mg/mL	100 µL	100 µg/mL
	ADB-PINACA	1 mg/mL	100 µL	100 µg/mL
	AMB	1 mg/mL	100 µL	100 µg/mL
	AMB-5F	1 mg/mL	100 µL	100 µg/mL
	FUB-AKB-48	1 mg/mL	100 µL	100 µg/mL
	FUB-PB-22	1 mg/mL	100 µL	100 µg/mL
	NPB-22	1 mg/mL	100 µL	100 µg/mL
	NPB-22-5F	1 mg/mL	100 µL	100 µg/mL
	SDB-005-5F	1 mg/mL	100 µL	100 µg/mL
	THJ-2201	1 mg/mL	100 µL	100 µg/mL
Spice-Mix 8	APP-CHMINACA	1 mg/mL	100 µL	100 µg/mL
	APP-FUBINACA	1 mg/mL	100 µL	100 µg/mL
	FUB-AMB	1 mg/mL	100 µL	100 µg/mL
	MA-CHMINACA	1 mg/mL	100 µL	100 µg/mL
	NM-2201	1 mg/mL	100 µL	100 µg/mL
	PX-1	1 mg/mL	100 µL	100 µg/mL
	PX-2	1 mg/mL	100 µL	100 µg/mL
	SDB-005	1 mg/mL	100 µL	100 µg/mL
	SDB-006-5F	1 mg/mL	100 µL	100 µg/mL
Cumyl-CBMICA	1 mg/mL	100 µL	100 µg/mL	

Mix	Substanzen	Ausgangs- konzentration	Aliquot	Endkonzentration im Mix
Spice-Mix 9	AKB-57	1 mg/mL	100 µL	100 µg/mL
	Cumyl-B7AICA-4CN	1 mg/mL	100 µL	100 µg/mL
	Cumyl-BICA	1 mg/mL	100 µL	100 µg/mL
	Cumyl-PICA	1 mg/mL	100 µL	100 µg/mL
	Cumyl-PICA-5F	1 mg/mL	100 µL	100 µg/mL
	Cumyl-THPINACA	1 mg/mL	100 µL	100 µg/mL
	FUB-JWH-018	1 mg/mL	100 µL	100 µg/mL
	FUB-NPB-22	1 mg/mL	100 µL	100 µg/mL
	MO-CHMINACA	1 mg/mL	100 µL	100 µg/mL
	PY-PICA-5F	1 mg/mL	100 µL	100 µg/mL
Spice-Mix 10	AB-BICA	1 mg/mL	100 µL	100 µg/mL
	AB-FUBICA	1 mg/mL	100 µL	100 µg/mL
	ADB-BICA	1 mg/mL	100 µL	100 µg/mL
	ADB-BINACA	1 mg/mL	100 µL	100 µg/mL
	ADB-FUBICA	1 mg/mL	100 µL	100 µg/mL
	AMB-FUBICA	1 mg/mL	100 µL	100 µg/mL
	JWH-210	1 mg/mL	100 µL	100 µg/mL
	MDMB-P7AICA-5F	1 mg/mL	100 µL	100 µg/mL
	AB-CHFUPPYCA	1 mg/mL	100 µL	100 µg/mL
	MDMB-4en-PINACA	1 mg/mL	100 µL	100 µg/mL

8.4. Weitere NMR-Spektren

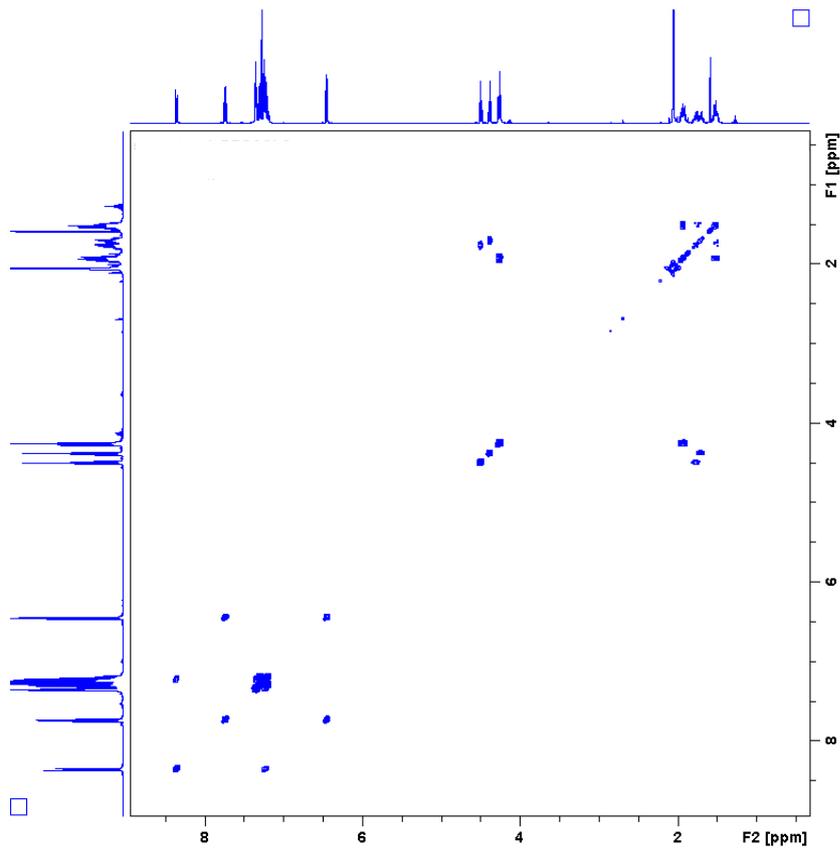


Abbildung 86: ¹H/¹H-COSY-Spektrum von 5F-Cumyl-PEGACLONE

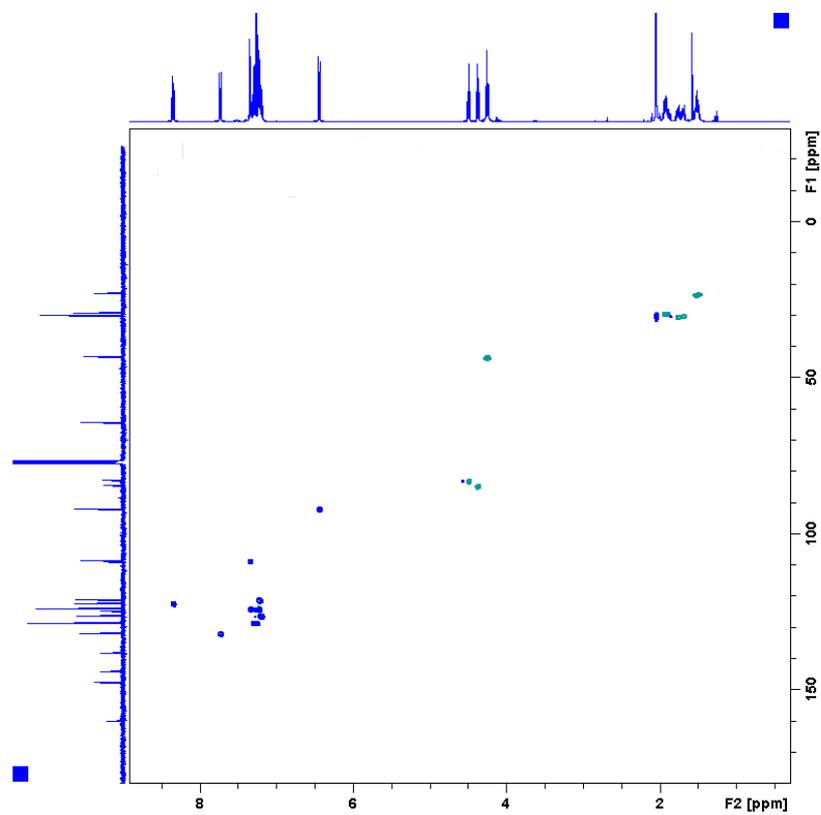


Abbildung 87: HSQC-Spektrum von 5F-Cumyl-PEGACLONE

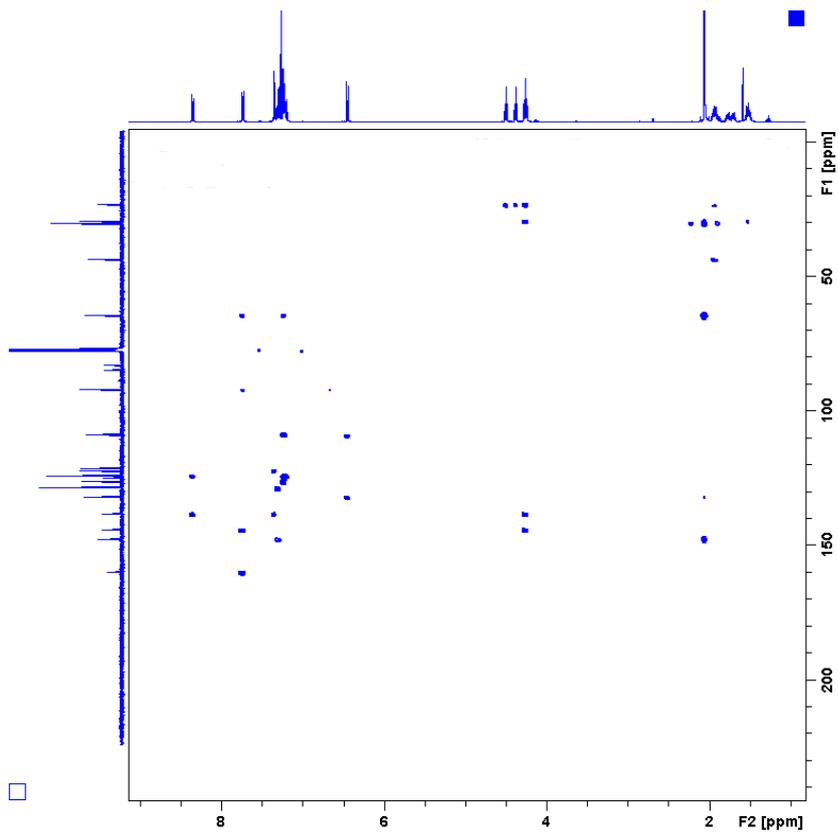


Abbildung 88: HMBC-Spektrum von 5F-Cumyl-PEGACLONE

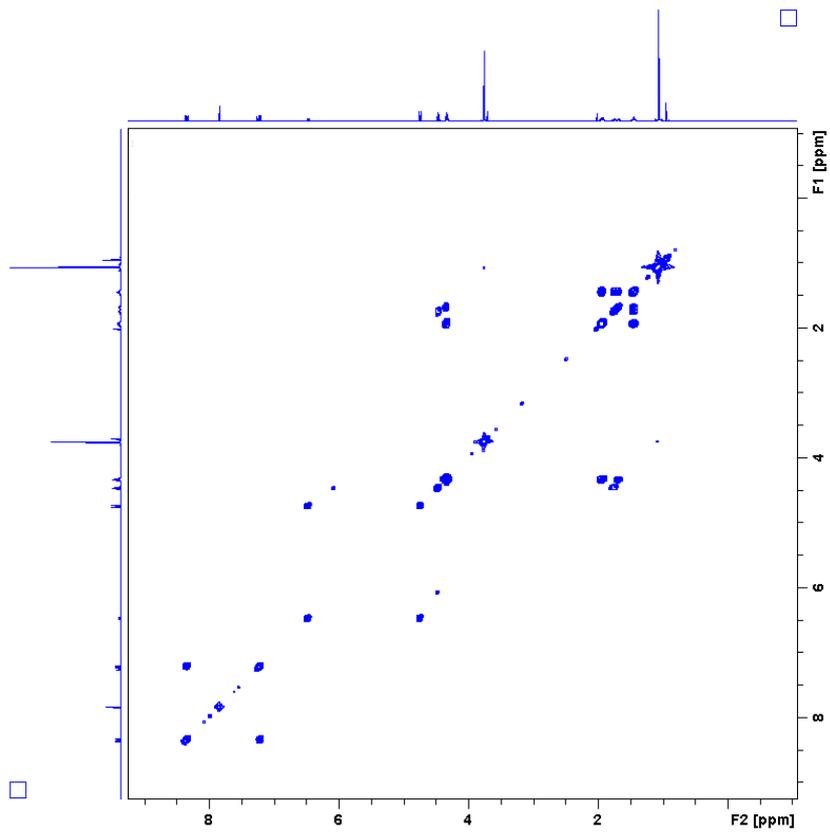


Abbildung 89: $^1\text{H}/^1\text{H}$ -COSY-Spektrum von 5F-MDMB-P7AICA

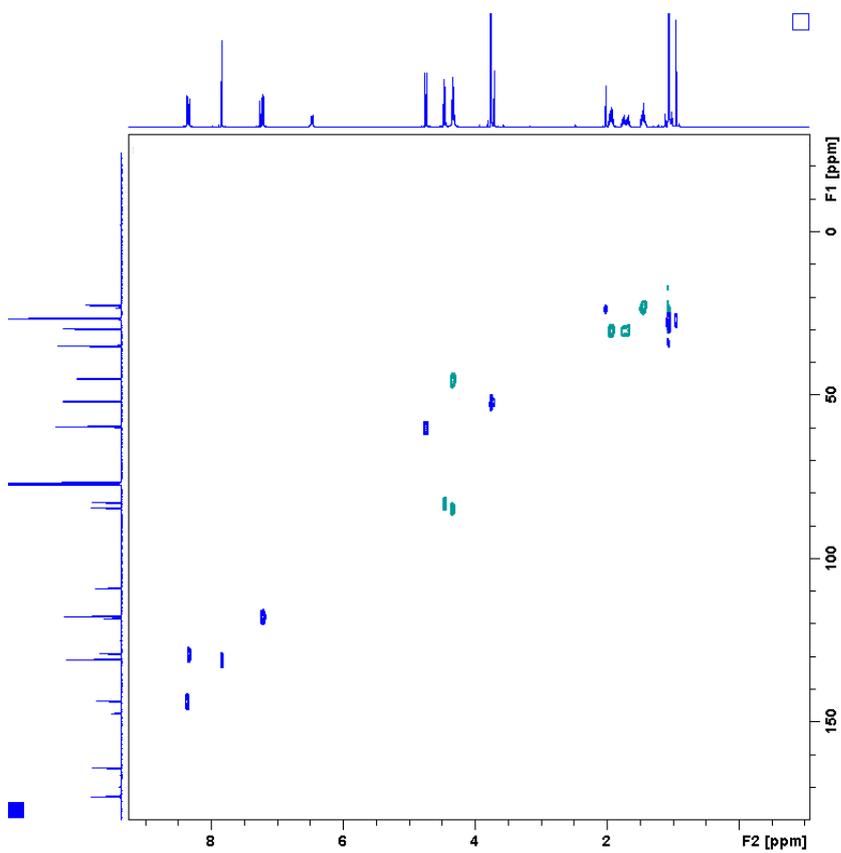


Abbildung 90: HSQC-Spektrum von 5F-MDMB-P7AICA

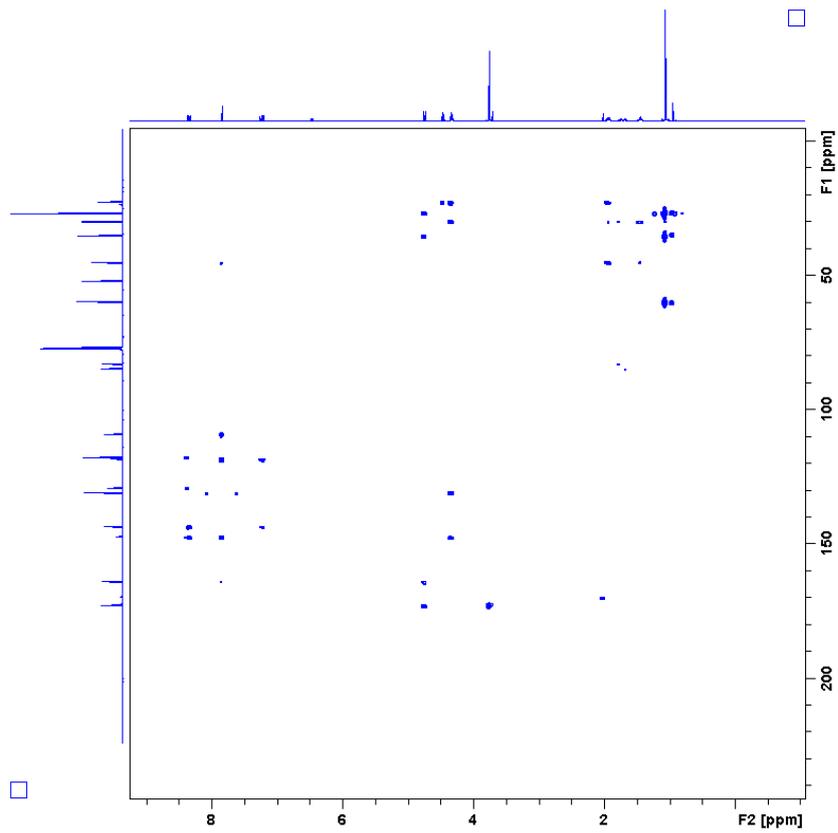


Abbildung 91: HMBC-Spektrum von 5F-MDMB-P7AICA

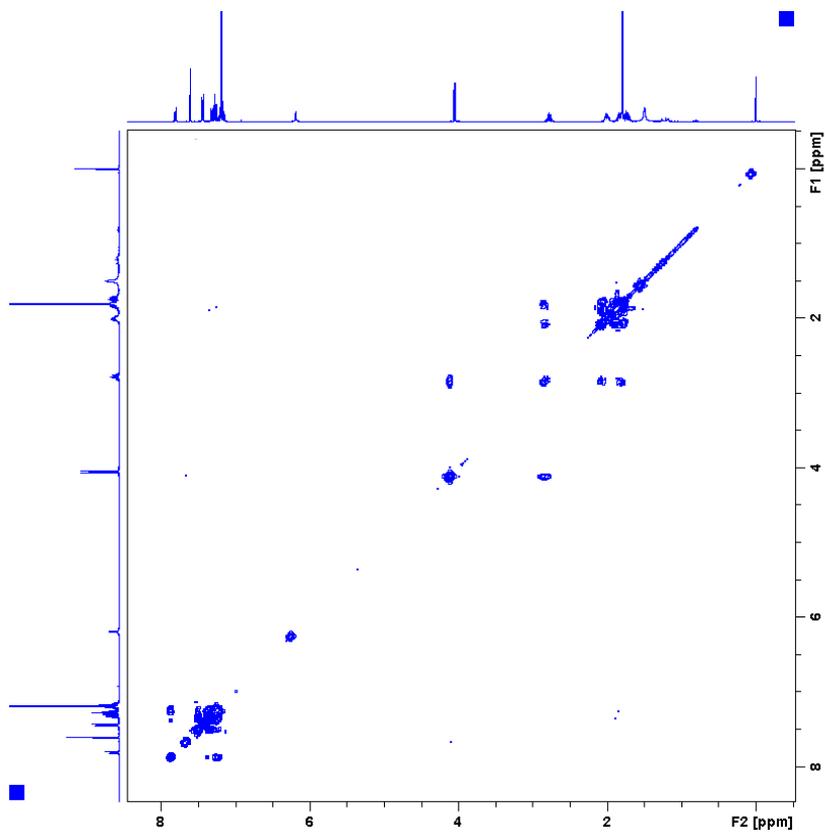


Abbildung 92: $^1\text{H}/^1\text{H}$ -COSY-Spektrum von Cumyl-CBMICA

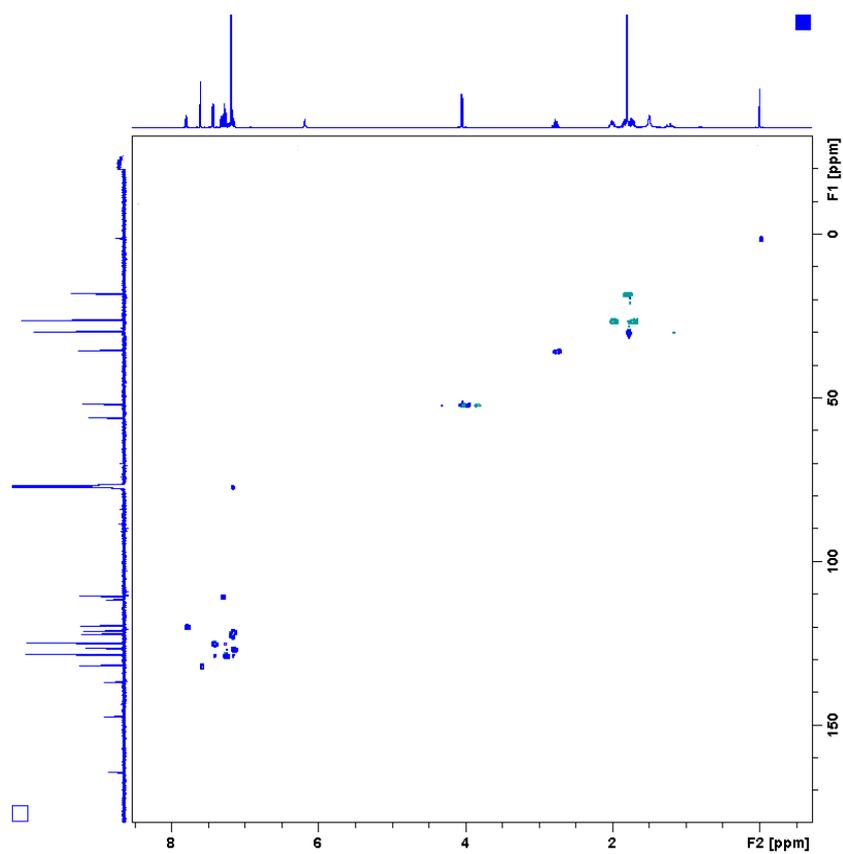


Abbildung 93: HSQC-Spektrum von Cumyl-CBMICA

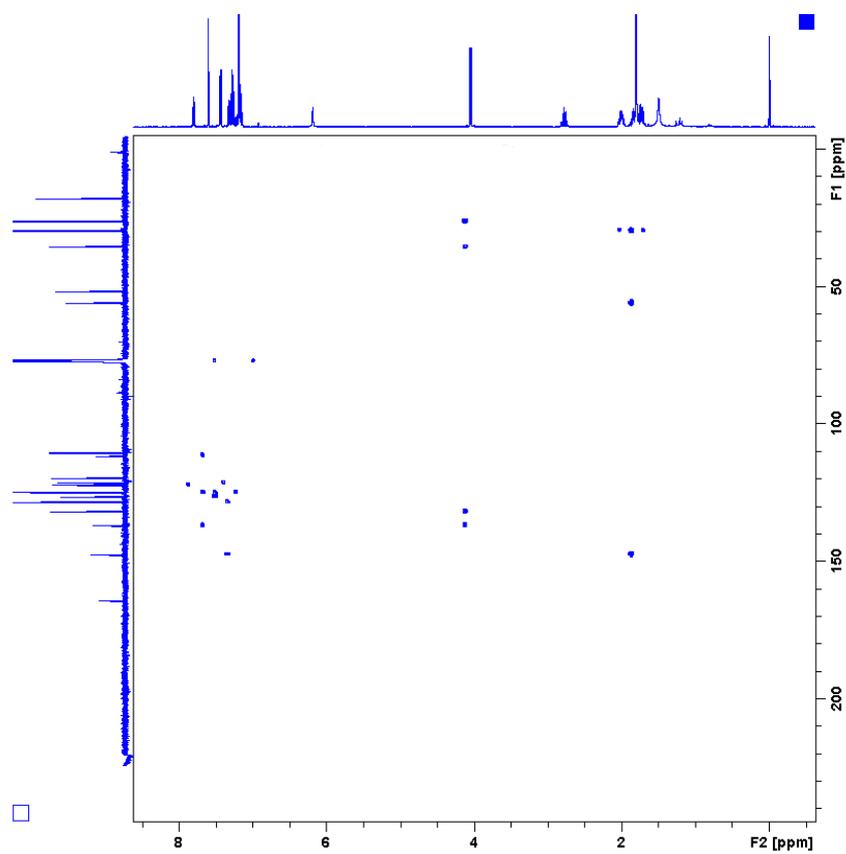


Abbildung 94: HMBC-Spektrum von Cumyl-CBMICA

8.5. Weitere Ergebnisse der Quantifizierungsstudie

Tabelle 40: Quantifizierungsergebnisse der in Aliquots aufgeteilten Räuchermischungen „Desert“ mit dem Inhaltsstoff 5F-Cumyl-PEGACLONE

Produktname: Desert Shopname: RM-Store	Aliquot	Einwaage [mg]	Analyte Area	IS Area	Gehalt [µg/mg]	Prozent [%]	Produktname: Desert Shopname: Herbalman	Aliquot	Einwaage [mg]	Analyte Area	IS Area	Gehalt [µg/mg]	Prozent [%]
	1	179,6	215506	751190	4,17	0,42		1	181,2	217617	750673	4,20	0,42
2	181,6	220170	752205	4,26	0,43	2	195,8	230266	751902	4,25	0,42		
3	184,8	200518	752968	3,58	0,36	3	217,7	224703	752602	3,67	0,37		
4	197,9	236267	751946	4,37	0,44	4	181,8	218287	751396	4,20	0,42		
5	189,3	207749	750107	3,73	0,37	5	208,1	287775	754101	5,54	0,55		
6	204,8	270950	751581	5,19	0,52	6	187,7	214268	754013	3,93	0,39		
7	191,2	223101	751220	4,14	0,41	7	221,7	253043	755274	4,30	0,43		
8	200,2	300469	751985	6,14	0,61	8	189,9	230725	754396	4,37	0,44		
9	203,3	260709	751830	4,94	0,49	9	185,9	229739	752443	4,45	0,45		
10	243,1	436101	752238	8,21	0,82	10	184,6	320045	755701	7,21	0,72		
Produktname: Desert Shopname: Herbalgator	1	203,9	201860	741824	3,36	0,34	Produktname: Desert Shopname: Rauchgeist	1	196,7	214167	746710	3,81	0,38
	2	216,0	190847	743845	2,87	0,29		2	200,5	224039	746027	4,02	0,40
3	213,3	215303	740681	3,59	0,36	3	212,7	242056	745364	4,28	0,43		
4	211,4	197597	745870	3,10	0,31	4	182,2	203624	744603	3,80	0,38		
5	185,0	171025	745034	2,73	0,27	5	188,9	210216	744015	3,87	0,39		
6	210,3	180782	743404	2,68	0,27	6	199,9	313418	741888	6,63	0,66		
7	193,3	183240	742022	2,99	0,30	7	190,7	226647	743673	4,33	0,43		
8	183,7	225151	744291	4,44	0,44	8	186,8	251049	742376	5,18	0,52		
9	206,6	233744	744179	4,19	0,42	9	204,8	315214	742868	6,51	0,65		
10	197,0	324780	745246	7,02	0,70	10	207,0	303457	743175	6,12	0,61		
						11	123,5	310000	743732	10,54	1,05		
Produktname: Desert Shopname: Tembo	1	205,9	261495	743798	4,98	0,50	Produktname: Desert Shopname: Smokeworld	1	219,1	260378	743501	4,65	0,46
	2	186,6	252073	743571	5,20	0,52		2	198,5	185544	744908	2,96	0,30
3	197,5	238668	745249	4,51	0,45	3	200,8	204741	745153	3,47	0,35		
4	193,9	249205	743925	4,92	0,49	4	205,4	194029	746309	3,09	0,31		
5	207,4	288687	740281	5,73	0,57	5	225,7	235647	743392	3,89	0,39		
6	207,1	255806	743831	4,79	0,48	6	188,2	200012	746151	3,55	0,36		
7	192,5	252173	743899	5,04	0,50	7	175,3	189450	769808	3,28	0,33		
8	185,8	237029	743797	4,76	0,48	8	184,7	222287	743471	4,33	0,43		
9	188,8	238332	744841	4,71	0,47	9	192,4	191803	746871	3,23	0,32		
10	185,6	266638	743002	5,69	0,57	10	194,2	302661	747761	6,44	0,64		
11	214,2	222466	744909	3,73	0,37	11	86,3	158425	747866	4,97	0,50		

Produktname: Desert Shopname: Spice-Kräuterwelt	Aliquot	Einwaage [mg]	Analyte Area	IS Area	Gehalt [µg/mg]	Prozent [%]	Produktname: Desert Shopname: Goldkraut	Aliquot	Einwaage [mg]	Analyte Area	IS Area	Gehalt [µg/mg]	Prozent [%]
	1	202,2	272140	740752	5,40	0,54		1	195,1	250957	737601	5,00	0,50
2	196,0	230227	744808	4,30	0,43	2	197,0	273215	740409	5,58	0,56		
3	206,4	248706	745482	4,59	0,46	3	215,3	255345	740196	4,63	0,46		
4	187,0	200513	745682	3,60	0,36	4	195,4	207205	741325	3,67	0,37		
5	188,8	241414	744408	4,81	0,48	5	211,4	261077	740513	4,87	0,49		
6	209,7	249571	744155	4,56	0,46	6	188,8	210598	736247	3,95	0,39		
7	191,4	203170	746120	3,59	0,36	7	214,8	251919	736604	4,58	0,46		
8	182,6	208362	742058	3,96	0,40	8	198,6	206160	738931	3,60	0,36		
9	202,7	248444	745651	4,67	0,47	9	214,4	222554	740468	3,76	0,38		
10	180,0	251407	742738	5,38	0,54	10	224,6	256411	738051	4,48	0,45		
11	110,8	189803	740287	5,59	0,56	11	188,0	265392	737981	5,63	0,56		
						12	98,6	181551	738055	5,83	0,58		

Tabelle 41: Quantifizierungsergebnisse der in Aliquots aufgeteilten Räuchermischungen „Glory“ mit dem Inhaltsstoff 5F-Cumyl-PEGACLONE

Produktname: Glory Shopname: RM-Store	Aliquot	Einwaage [mg]	Analyte Area	IS Area	Gehalt [µg/mg]	Prozent [%]	Produktname: Glory Shopname: Herbalman	Aliquot	Einwaage [mg]	Analyte Area	IS Area	Gehalt [µg/mg]	Prozent [%]
	1	176,4	214037	736137	4,34	0,43		1	189,4	268179	736494	5,69	0,57
2	227,3	227836	737283	3,71	0,37	2	212,3	299561	738359	5,91	0,59		
3	215,2	320194	737236	6,40	0,64	3	188,5	272506	734223	5,88	0,59		
4	178,1	238554	739071	5,06	0,51	4	212,3	305604	737752	6,08	0,61		
5	189,9	225601	737838	4,37	0,44	5	205,7	253738	738212	4,82	0,48		
6	184,5	219528	737358	4,31	0,43	6	209,9	243061	739335	4,42	0,44		
7	206,4	255564	736063	4,87	0,49	7	218,7	265753	739201	4,84	0,48		
8	191,5	277529	736056	5,92	0,59	8	192,0	221709	740028	4,18	0,42		
9	209,9	290522	738617	5,73	0,57	9	190,9	249913	741887	5,04	0,50		
10	194,3	247892	736606	4,94	0,49	10	209,6	282546	737245	5,53	0,55		
11	193,8	243451	735254	4,84	0,48	11	199,7	237093	737271	4,49	0,45		
12	182,1	256741	733523	5,59	0,56	12	182,9	238719	740588	4,92	0,49		
13	202,6	295309	734697	6,12	0,61	13	197,8	262508	740544	5,24	0,52		
14	190,5	268873	735633	5,69	0,57	14	189,9	232879	742784	4,54	0,45		
15	207,6	302176	736463	6,14	0,61	15	217,3	266311	744766	4,83	0,48		
16	228,7	393283	734284	7,91	0,79	16	253,2	420978	737456	7,73	0,77		

Produktname: Glory Shopname: Herbalgator	Aliquot	Einwaage [mg]	Analyte Area	IS Area	Gehalt [µg/mg]	Prozent [%]	Produktname: Glory Shopname: Rauchgeist	Aliquot	Einwaage [mg]	Analyte Area	IS Area	Gehalt [µg/mg]	Prozent [%]
	1	202,7	288574	746599	5,79	0,58		1	121,2	270581	748429	8,80	0,88
2	200,9	246306	747020	4,64	0,46	2	186,3	255484	749496	5,25	0,53		
3	186,8	211411	752785	3,87	0,39	3	208,7	294911	748180	5,78	0,58		
4	210,3	253553	748428	4,61	0,46	4	186,5	252140	748216	5,16	0,52		
5	211,0	224337	749966	3,80	0,38	5	205,4	281893	748456	5,51	0,55		
6	195,9	243834	750749	4,65	0,46	6	202,3	272130	749403	5,31	0,53		
7	191,5	251702	744207	5,05	0,51	7	189,0	232905	747061	4,52	0,45		
8	209,7	259765	743203	4,84	0,48	8	200,0	266795	750992	5,20	0,52		
9	212,3	259997	740372	4,82	0,48	9	187,6	289722	749830	6,25	0,63		
10	214,3	273784	742306	5,12	0,51	10	198,6	293311	751081	5,99	0,60		
11	212,5	271596	742962	5,10	0,51	11	206,3	269217	748574	5,13	0,51		
12	202,3	280416	745256	5,58	0,56	12	195,4	256897	751353	5,03	0,50		
13	220	315914	747948	6,03	0,60	13	206,0	275314	750872	5,28	0,53		
14	202,9	280654	744780	5,58	0,56	14	201,5	298083	750435	6,05	0,60		
15	130,7	244757	745203	7,08	0,71	15	207,2	314069	752588	6,30	0,63		
						16	191,3	322509	750908	7,09	0,71		
						17	119,9	256859	751276	8,20	0,82		
Produktname: Glory Shopname: Tembo	1	202,2	297577	765236	5,85	0,59	Produktname: Glory Shopname: Smokeworld	1	209,4	203742	741624	3,33	0,33
2	201,8	282727	762497	5,48	0,55	2	173,3	185170	739473	3,42	0,34		
3	188,7	257359	762167	5,11	0,51	3	211,9	262635	742447	4,88	0,49		
4	205,6	252521	760766	4,58	0,46	4	214,5	245873	740265	4,39	0,44		
5	196,2	266766	762286	5,19	0,52	5	210,9	240362	812811	3,73	0,37		
6	208,0	349929	760286	7,15	0,72	6	199,5	225304	743714	4,10	0,41		
7	190,9	285023	759807	5,89	0,59	7	193,6	212828	736700	3,91	0,39		
8	195,2	270518	762644	5,32	0,53	8	216,8	248077	749223	4,32	0,43		
9	192,4	274565	761822	5,52	0,55	9	178,8	230143	738389	4,78	0,48		
10	196,4	269565	745401	5,43	0,54	10	191,5	271352	742322	5,66	0,57		
11	195,5	264095	748015	5,27	0,53	11	224,6	290917	750761	5,24	0,52		
12	193,5	245003	749752	4,75	0,47	12	194,2	206471	741463	3,67	0,37		
13	182,3	283534	748942	6,25	0,63	13	190,9	217307	741041	4,06	0,41		
14	194,6	279106	747594	5,74	0,57	14	189,4	209278	740114	3,86	0,39		
15	192,3	359008	748130	8,17	0,82	15	181,9	229772	739737	4,67	0,47		
16	72,8	174682	751052	7,11	0,71	16	201,2	330232	741081	7,08	0,71		

Produktname: Glory Shopname: Spice-Kräuterwelt	Aliquot	Einwaage [mg]	Analyte Area	IS Area	Gehalt [µg/mg]	Prozent [%]	Produktname: Glory Shopname: Goldkraut	Aliquot	Einwaage [mg]	Analyte Area	IS Area	Gehalt [µg/mg]	Prozent [%]
	1	217,2	263105	736918	4,82	0,48		1	181,9	270985	738234	5,99	0,60
2	183,7	229459	736334	4,65	0,47	2	210,2	301890	740451	6,01	0,60		
3	211,6	311656	736678	6,28	0,63	3	208,2	298211	738592	5,99	0,60		
4	214,3	268184	739163	5,00	0,50	4	215,5	291613	741975	5,57	0,56		
5	189,7	225549	740889	4,34	0,43	5	213,9	273516	738979	5,16	0,52		
6	204,5	239469	738099	4,44	0,44	6	196,9	257022	740892	5,10	0,51		
7	206,7	265942	735131	5,17	0,52	7	213,3	252373	742187	4,57	0,46		
8	201,7	232009	740156	4,27	0,43	8	205,4	271921	740432	5,31	0,53		
9	179,3	209688	738489	4,11	0,41	9	204,7	312885	741724	6,47	0,65		
10	211,3	276415	738666	5,30	0,53	10	202,8	234402	742274	4,30	0,43		
11	216,3	314674	740140	6,18	0,62	11	201,4	256371	745828	4,92	0,49		
12	178,4	228999	738874	4,75	0,47	12	196,8	291505	744735	6,07	0,61		
13	215,7	249906	738819	4,49	0,45	13	206,9	269874	745356	5,17	0,52		
14	223,2	238903	738919	4,05	0,41	14	204,9	279630	745253	5,49	0,55		
15	185,2	276841	743450	6,01	0,60	15	184,9	361773	747221	8,59	0,86		
16	97,0	130366	738554	2,87	0,29								

Tabelle 42: Quantifizierungsergebnisse der in Aliquots aufgeteilten Räuchermischungen mit dem Inhaltsstoff 5F-ADB aus dem Shop "Coyote-fly"

Produktname: Blaze Shopname: Coyote-Fly	Aliquot	Einwaage [mg]	Analyte Area	IS Area	Gehalt [µg/mg]	Prozent [%]	Produktname: Dead Man Walking Shopname: Coyote-Fly	Aliquot	Einwaage [mg]	Analyte Area	IS Area	Gehalt [µg/mg]	Prozent [%]
	1	211,9	1530999	761217	16,42	1,64		1	212,5	2253568	747248	24,17	2,42
2	202,5	1583689	761357	17,75	1,77	2	219,2	2259963	745457	23,56	2,36		
3	206,3	1752527	754981	19,35	1,93	3	216,9	2272977	749763	23,80	2,38		
4	207,6	1458098	762992	15,97	1,60	4	213,8	2128195	746802	22,75	2,27		
5	221,2	1769485	758525	18,13	1,81	5	217,6	2319487	749921	24,19	2,42		
6	203,3	1788679	760973	19,87	1,99	6	215,5	2276430	747100	24,08	2,41		
7	211,5	1782913	756922	19,14	1,91	7	221,8	2213101	750567	22,66	2,27		
8	214,9	1885564	761565	19,76	1,98	8	222,6	2409579	741808	24,80	2,48		
9	201,5	1660642	772813	18,40	1,84	9	208,5	2434465	747301	26,55	2,66		
10	215,4	1815406	758348	19,09	1,91	10	213,7	2308923	744330	24,70	2,47		
11	221,2	2006854	774591	20,06	2,01	11	222,2	2575867	745058	26,40	2,64		
12	202,6	1882217	762942	20,89	2,09	12	200,9	2161927	745964	24,60	2,46		
13	221,5	1832599	764206	18,59	1,86	13	217,6	2364960	752087	24,58	2,46		
14	208,2	1821309	764861	19,65	1,96	14	224,6	2583275	756469	25,80	2,58		
15	209,9	1921744	763633	20,55	2,06	15	218,5	2429189	744705	25,37	2,54		
16	212,9	2005892	763220	21,13	2,11	16	215,4	2319216	747296	24,52	2,45		
17	211,6	1969881	768231	20,76	2,08	17	230,0	2703875	744493	26,75	2,68		
18	208,7	1913705	761977	20,63	2,06			2253568	747248	24,17	2,42		

Produktname: Shopname:	Aliquot	Einwaage [mg]	Analyte Area	IS Area	Gehalt [µg/mg]	Prozent [%]	Produktname: Shopname:	Aliquot	Einwaage [mg]	Analyte Area	IS Area	Gehalt [µg/mg]	Prozent [%]
	Produktname: DOWN2Eath Shopname: Coyote-Fly	1	190,6	1790900	771131	20,95		2,10	Produktname: Mad Hatter Shopname: Coyote-Fly	1	183,6	1591724	746948
	2	180,2	1858749	805583	22,02	2,20		2	222,2	1693358	744878	17,61	1,76
	3	183,6	1731079	773760	20,99	2,10		3	219,6	1073544	746971	11,54	1,15
	4	204,5	1996970	774093	21,60	2,16		4	204,4	1870644	745148	21,05	2,11
	5	226,6	1553896	783925	15,15	1,51		5	206,0	1621883	746746	18,18	1,82
								6	209,4	1789295	744968	19,70	1,97
								7	192,5	1118820	745599	13,70	1,37
								8	222,2	2140749	747765	21,98	2,20
								9	220,2	1306371	742234	13,92	1,39
								10	205,0	1945285	740377	21,93	2,19
								11	219,4	1569864	744012	16,60	1,66
								12	223,8	2255114	744017	23,07	2,31
								13	273,5	2397377	743847	20,03	2,00
Produktname: Roter Stern Shopname: Coyote-Fly	1	185,8	1482279	744933	18,54	1,85	Produktname: Tai High Shopname: Coyote-Fly	1	218,8	1747451	757022	18,15	1,81
	2	183,2	1464249	744925	18,59	1,86		2	200,3	1342587	760236	15,36	1,54
	3	183,2	1659712	742986	21,00	2,10		3	191,4	1459213	757741	17,45	1,74
	4	127,5	1159750	744130	21,44	2,14		4	183,4	1555034	764054	19,19	1,92
								5	200,0	1687409	757363	19,19	1,92
								6	197,2	1675697	765878	19,13	1,91
								7	196,9	1850232	772079	20,90	2,09
								8	201,5	1688178	755075	19,11	1,91
								9	183,5	1513121	754995	18,90	1,89
								10	197,6	1526163	756919	17,65	1,77
								11	210,4	1470961	757031	16,01	1,60
Produktname: Wasted Shopname: Coyote-Fly	1	188,8	1710442	795950	19,64	1,96	Produktname: White Tiger Shopname: Coyote-Fly	1	202,5	1116439	762727	12,73	1,27
	2	187,2	1623295	789957	18,98	1,90		2	189,6	1207979	767366	14,55	1,46
	3	207,6	2074207	798822	21,41	2,14		3	193,7	946276	771791	11,28	1,13
	4	211,5	2152322	807617	21,55	2,16		4	218,8	1028385	764904	10,88	1,09
	5	195,2	1572977	814750	17,15	1,71		5	188,6	1081320	764724	13,23	1,32
	6	199,5	1983294	822387	20,76	2,08		6	197,9	1121670	757492	13,16	1,32
	7	219,7	2228870	798546	21,70	2,17		7	208,4	1204903	763607	13,27	1,33
	8	180,0	1731807	750210	22,06	2,21		8	194,0	1123598	760474	13,40	1,34
	9	190,2	1817208	759976	21,59	2,16		9	196,6	1128122	767109	13,17	1,32
	10	180,9	1586897	761340	19,90	1,99		10	213,3	1015439	762754	11,06	1,11
	11	181,4	1426629	765218	17,85	1,78		11	216,3	1268358	758588	13,50	1,35
	12	181,7	1463639	783301	17,86	1,79		12	181,1	986272	758025	12,75	1,27
	13	180,4	1683074	775397	20,75	2,07		13	202,3	1214350	763133	13,78	1,38
	14	198,4	1859354	774146	20,79	2,08		14	104,6	735206	760936	16,79	1,68

Tabelle 43: Quantifizierungsergebnisse der in Aliquots aufgeteilten Räuchermischungen mit dem Inhaltsstoff 5F-ADB aus dem Shop "vl-Liquid"

Produktname: Shopname: vl-Liquid	Aliquot	Einwaage [mg]	Analyte Area	IS Area	Gehalt [µg/mg]	Prozent [%]	Produktname: Beast 2 Shopname: vl-Liquid	Aliquot	Einwaage [mg]	Analyte Area	IS Area	Gehalt [µg/mg]	Prozent [%]
	1	203,5	4166429	745621	46,09	4,61		1	186,0	3356339	745730	40,79	4,08
2	209,4	3907574	744038	42,15	4,21	2	201,0	5094421	747370	56,75	5,67		
3	207,3	3828920	745330	41,66	4,17	3	196,5	4463605	747362	50,96	5,10		
4	201,2	3527827	741678	39,80	3,98	4	186,6	4450209	750769	53,27	5,33		
5	204,9	4471078	741648	49,32	4,93	5	193,0	4228240	745639	49,31	4,93		
6	213,3	3623388	743921	38,43	3,84	6	183,0	3774769	749848	46,26	4,63		
7	217,3	3877271	744213	40,29	4,03	7	217,0	5239876	756797	53,38	5,34		
8	213,3	4800322	740869	50,87	5,09	8	187,0	4584114	749741	54,80	5,48		
9	207,2	4026982	743133	43,92	4,39	9	206,1	4206094	750264	45,66	4,57		
10	206,5	3725638	741883	40,90	4,09	10	202,0	4143636	748790	45,99	4,60		
11	201,8	3937955	746363	43,93	4,39	11	192,3	4019920	763185	46,03	4,60		
12	213,9	4424467	744047	46,62	4,66	12	191,0	4476351	754995	52,05	5,21		
13	204,0	4458206	746432	49,09	4,91	13	198,0	4484186	746355	50,87	5,09		
14	168,3	3203403	745810	43,06	4,31	14	180,3	4292236	748596	53,36	5,34		
						15	201,0	4921918	759035	54,02	5,40		
						16	127,3	3001464	751485	53,03	5,30		
Produktname: The Discussioner 1 Shopname: vl-Liquid	Aliquot	Einwaage [mg]	Analyte Area	IS Area	Gehalt [µg/mg]	Prozent [%]	Produktname: The Discussioner 2 Shopname: vl-Liquid	Aliquot	Einwaage [mg]	Analyte Area	IS Area	Gehalt [µg/mg]	Prozent [%]
	1	201,4	3341997	756286	37,00	3,70		1	200,0	3254814	761706	36,05	3,61
2	184,2	2776771	755911	33,78	3,38	2	204,5	3665667	769246	39,23	3,92		
3	181,9	3091464	759283	37,81	3,78	3	191,1	4063530	762046	46,88	4,69		
4	198,1	2552792	753025	29,05	2,90	4	189,3	3809219	763531	44,33	4,43		
5	210,4	3942256	751081	41,92	4,19	5	184,7	3268032	757826	39,39	3,94		
6	202,9	3666890	755444	40,26	4,03	6	207,9	4147821	757652	44,22	4,42		
7	201,9	2478474	756253	27,58	2,76	7	216,4	4365333	759615	44,55	4,46		
8	192,7	3453330	764044	39,53	3,95	8	187,6	4248176	757419	50,18	5,02		
9	211,2	3569564	759384	37,48	3,75	9	182,9	3913050	777415	46,28	4,63		
10	190,4	3208385	758433	37,50	3,75	10	197,6	4231806	756809	47,50	4,75		
11	190,5	3368231	761680	39,14	3,91	11	214,2	4089096	767863	41,77	4,18		
12	194,0	3764723	758947	43,01	4,30	12	208,1	4371064	767307	45,93	4,59		
13	194,7	4197814	757868	47,76	4,78	13	200,2	4145114	756380	45,96	4,60		
						14	181,7	3013356	757130	37,02	3,70		
						15	122,4	2055386	765966	37,49	3,75		

Produktname: Voodoo Moon 1 Shopname: vl-Liquid	Aliquot	Einwaage [mg]	Analyte Area	IS Area	Gehalt [µg/mg]	Prozent [%]	Produktname: Voodoo Moon 2 Shopname: vl-Liquid	Aliquot	Einwaage [mg]	Analyte Area	IS Area	Gehalt [µg/mg]	Prozent [%]
	1	218,2	3833704	811189	35,15	3,52		1	214,5	447462	134824	25,76	2,58
2	202,4	4326544	864669	39,99	4,00	2	193,2	686855	169756	34,34	3,43		
3	184,5	3433121	791371	38,37	3,84	3	193,4	470525	145666	27,88	2,79		
4	199,7	3565828	791975	36,70	3,67	4	215,0	313901	85497	28,20	2,82		
5	191,9	3529614	794258	37,73	3,77	5	209,2	660565	182668	28,58	2,86		
6	214,4	3388962	803120	32,18	3,22	6	213,3	696809	159077	33,49	3,35		
7	206,8	4114285	795248	40,39	4,04	7	183,3	408976	117722	31,44	3,14		
8	205,5	3927289	795224	38,90	3,89	8	198,1	583285	174790	28,04	2,80		
9	223,9	4266530	812231	37,84	3,78	9	213,6	356496	93349	29,44	2,94		
10	208,9	3880370	798489	37,69	3,77	10	216,7	732568	193686	28,76	2,88		
11	214,8	3762719	776214	36,57	3,66	11	212,3	745611	164624	34,72	3,47		
12	192,7	3339219	798190	35,51	3,55	12	195,7	299908	83178	30,47	3,05		
13	200,8	2688229	799771	27,84	2,78	13	189,9	727797	136483	45,26	4,53		
14	219,6	3666964	797047	34,06	3,41	14	192,2	313650	83532	32,21	3,22		
15	214,6	4069831	791635	38,69	3,87	15	197,5	351203	87678	33,28	3,33		
16	208,4	3864650	796174	37,74	3,77	16	252,3	394449	86486	29,40	2,94		

Tabelle 44: Quantifizierungsergebnisse der in Aliquots aufgeteilten Räuchermischungen mit dem Inhaltsstoff 5F-MDMB-P7AICA aus dem Shop "myway24"

Produktname: Annihilation Shopname: myway24	Aliquot	Einwaage [mg]	Analyte Area	IS Area	Gehalt [µg/mg]	Prozent [%]	Produktname: Bonzai Citrus Shopname: myway24	Aliquot	Einwaage [mg]	Analyte Area	IS Area	Gehalt [µg/mg]	Prozent [%]
	1	210,2	5457242	976734	160,75	16,07		1	209,2	3226525	1017707	91,49	9,15
2	209,5	5842903	969877	176,80	17,68	2	217,1	3659330	1006321	102,91	10,29		
3	222,2	4152782	938567	122,39	12,24	3	224,9	3809555	1011774	102,87	10,29		
4	194,8	4583688	943221	153,34	15,33	4	201,5	3183709	1005190	96,55	9,66		
5	208,8	5190255	934295	163,57	16,36	5	199,8	4088220	999883	125,76	12,58		
6	195,3	4445668	939306	148,96	14,90	6	212,4	3969774	1008613	113,87	11,39		
7	221,2	5439940	938032	161,19	16,12	7	199,1	3521763	1009570	107,64	10,76		
8	213,6	4655030	938073	142,81	14,28	8	186,9	2311752	985769	77,02	7,70		
9	215,8	4622359	949956	138,60	13,86	9	181,5	2811977	1006794	94,50	9,45		
10	213,0	4822824	941238	147,88	14,79	10	194,9	3526871	1019738	109,02	10,90		
11	196,8	4062930	1028542	123,34	12,33	11	122,3	3110085	1019973	153,14	15,31		
12	188,3	5013110	1029897	158,90	15,89								
13	206,9	4949919	1001341	146,86	14,69								
14	126,9	3021411	1006566	145,28	14,53								

Produktname: Jamaican Gold Extreme Shopname: myway24	Aliquot	Einwaage [mg]	Analyte Area	IS Area	Gehalt [µg/mg]	Prozent [%]	Produktname: K2 Black Edition Shopname: myway24	Aliquot	Einwaage [mg]	Analyte Area	IS Area	Gehalt [µg/mg]	Prozent [%]
	1	211,3	3618993	759553	136,31	13,63		1	183,3	1040951	762720	44,70	4,47
2	220,9	3683631	752578	136,20	13,62	2	200,2	946729	753069	38,46	3,85		
3	212,7	2572094	757781	98,04	9,80	3	214,4	1519615	759042	57,29	5,73		
4	218,9	2932900	751627	109,54	10,95	4	201,4	4266248	755007	172,49	17,25		
5	214,6	2681332	755474	101,61	10,16	5	215,7	4379730	753830	165,60	16,56		
6	210,8	2081700	756295	80,18	8,02	6	213,9	4336073	758703	164,27	16,43		
7	194,9	2504374	754676	104,60	10,46	7	196,0	3769165	753269	156,93	15,69		
8	186,8	2048422	755451	89,14	8,91	8	213,6	3711447	754124	141,63	14,16		
9	186,7	2742030	752121	119,98	12,00	9	180,4	3516291	756162	158,44	15,84		
10	198,2	2742030	756234	112,40	11,24	10	204,5	3517968	756255	139,82	13,98		
11	194,7	2870389	755231	119,95	11,99	11	215,0	4214460	755353	159,54	15,95		
12	181,4	1519972	756204	67,99	6,80	12	199,0	3392145	754041	138,94	13,89		
13	244	3463333	755071	115,54	11,55	13	201,1	2194041	752759	89,01	8,90		
						14	180,8	2505090	751929	113,20	11,32		
						15	106,0	1771692	755035	135,89	13,59		
Produktname: KMA Shopname: myway24	Aliquot	Einwaage [mg]	Analyte Area	IS Area	Gehalt [µg/mg]	Prozent [%]	Produktname: Made in Belgium Shopname: myway24	Aliquot	Einwaage [mg]	Analyte Area	IS Area	Gehalt [µg/mg]	Prozent [%]
	1	210,1	2770815	759262	104,91	10,49		1	194,0	2911696	768738	117,94	11,79
2	218,9	2938994	759406	108,64	10,86	2	204,3	2332537	770267	91,04	9,10		
3	207,1	3275030	759622	127,94	12,79	3	199,2	3103402	768572	124,57	12,46		
4	207,8	3126010	760709	121,53	12,15	4	213,3	2211597	768800	82,83	8,28		
5	212,7	2784062	763364	105,35	10,54	5	208,0	2532092	770896	97,01	9,70		
6	206,1	2384953	764742	92,95	9,29	6	216,4	3105882	764505	115,37	11,54		
7	219,3	2567063	763022	94,25	9,42	7	210,5	2945643	767905	111,98	11,20		
8	202,2	2841292	761546	113,38	11,34	8	191,7	2490178	772022	103,36	10,34		
9	219,9	2163657	759790	79,53	7,95	9	194,4	2216708	764485	91,61	9,16		
10	211,9	2444656	766213	92,49	9,25	10	196,2	2754693	793940	108,65	10,86		
11	215,9	3262829	760666	122,10	12,21	11	191,5	2724642	765372	114,21	11,42		
12	211,1	3178909	760238	121,73	12,17	12	188,8	2413485	769287	102,07	10,21		
13	210,4	3954214	763666	151,29	15,13	13	182,0	2232939	765726	98,41	9,84		
14	217,0	3226081	759805	120,25	12,03	14	191,5	2354208	769496	98,13	9,81		
15	214,9	3500353	761387	131,49	13,15	15	74,9	1280387	783607	133,76	13,38		
16	219,8	4031548	758460	148,67	14,87								
17	202,1	3213097	761654	128,28	12,83								
18	265,7	4586152	759562	139,72	13,97								

Produktname: Scooby Snax Blueberry Shopname: myway24	Aliquot	Einwaage [mg]	Analyte Area	IS Area	Gehalt [µg/mg]	Prozent [%]	Produktname: Scooby Snax Kush Shopname: myway24	Aliquot	Einwaage [mg]	Analyte Area	IS Area	Gehalt [µg/mg]	Prozent [%]
	1	209,0	2441003	770470	91,51	9,15		1	217,9	3302621	764330	119,84	11,98
2	218,2	2779290	766405	102,11	10,21	2	207,0	3397036	761730	132,41	13,24		
3	206,9	3174431	769097	122,60	12,26	3	204,1	3098717	761903	122,46	12,25		
4	210,0	3519053	768796	133,97	13,40	4	203,0	3279778	759359	130,76	13,08		
5	214,8	3119650	768661	116,11	11,61	5	216,2	2654301	759378	99,33	9,93		
6	217,5	3214494	768639	118,17	11,82	6	212,9	3778274	765611	142,49	14,25		
7	212,6	2785408	769731	104,58	10,46	7	201,6	3617224	760815	144,96	14,50		
8	219,8	3069385	770130	111,43	11,14	8	221,1	2805033	763666	102,08	10,21		
9	216,0	2641305	767570	97,88	9,79	9	207,0	2710324	760112	105,83	10,58		
10	216,4	3038536	767679	112,40	11,24	10	211,6	2173184	761357	82,84	8,28		
11	213,9	3007757	769794	112,25	11,22	11	205,0	2846329	764863	111,54	11,15		
12	211,9	2952188	770269	111,14	11,11	12	220,0	3658733	761105	134,31	13,43		
13	210,0	2881537	766806	109,95	11,00	13	209,4	1935349	761967	74,47	7,45		
14	210,7	2981842	768122	113,22	11,32	14	205,7	2194927	772218	84,86	8,49		
15	217,8	3006223	770078	110,14	11,01	15	219,9	2406589	764895	87,89	8,79		
16	211,0	3259972	767277	123,75	12,38	16	222,2	2716909	759500	98,91	9,89		
17	203,6	2496625	769061	97,95	9,79	17	208,3	2833136	764789	109,27	10,93		
18	200,7	2899349	769462	115,36	11,54	18	192,3	3649746	761154	153,27	15,33		
19	107,0	888398	769174	66,08	6,61	19	154,4	2330547	761258	121,79	12,18		
Produktname: Spice Shopname: myway24	1	207,2	3494530	761288	133,91	13,39	1	210,2	3461858	767158	129,76	12,98	
	2	201,7	2601892	761685	104,05	10,40	2	209,5	4571819	767713	174,77	17,48	
	3	211,2	3406223	762330	130,03	13,00	3	222,2	4073520	764976	147,33	14,73	
	4	211,5	3336125	755257	128,36	12,84	4	194,8	4559547	765014	188,11	18,81	
	5	201,4	3741800	757196	150,83	15,08	5	208,8	4559547	765090	175,48	17,55	
	6	209,1	3748562	760926	144,82	14,48	6	195,3	4233347	765788	174,02	17,40	
	7	209,0	3351207	759645	129,73	12,97	7	221,2	3708278	765933	134,54	13,45	
	8	215,2	2401417	758186	90,41	9,04	8	213,6	3647989	763568	137,48	13,75	
	9	219,6	3290691	757540	121,57	12,16	9	215,8	3655820	765094	136,10	13,61	
	10	203,3	2414094	760383	95,93	9,59	10	213,0	4294298	764813	162,06	16,21	
	11	205,9	2434784	759652	95,62	9,56	11	188,3	4202904	765732	179,20	17,92	
	12	216,3	2701842	759108	101,10	10,11	12	206,9	4672884	765018	181,52	18,15	
	13	212,5	2910713	757873	111,06	11,11	13	126,9	4032444	764459	255,53	25,55	

Produktname: YOLO 1 Shopname: myway24	Aliquot	Einwaage [mg]	Analyte Area	IS Area	Gehalt [µg/mg]	Prozent [%]	Produktname: YOLO 2 Shopname: myway24	Aliquot	Einwaage [mg]	Analyte Area	IS Area	Gehalt [µg/mg]	Prozent [%]
	1	202,9	2306512	757551	90,57	9,06		1	205,2	3621718	766615	139,17	13,92
2	199,2	1648077	757568	67,03	6,70	2	198,1	3636162	770869	146,36	14,64		
3	216,2	2178897	755687	81,91	8,19	3	210,7	3400444	767764	129,19	12,92		
4	195,1	1993219	757528	82,81	8,28	4	213,3	4113649	770308	153,91	15,39		
5	193,1	1967178	766482	81,61	8,16	5	193,8	3614788	769456	149,00	14,90		
6	206,3	1763602	758319	69,20	6,92	6	202,9	3993240	766554	157,83	15,78		
7	187,6	1654662	755081	71,69	7,17	7	190,6	3672699	769653	153,89	15,39		
8	205,6	1881120	756942	74,21	7,42	8	196,0	3372100	767945	137,69	13,77		
9	199,4	1707942	757396	69,41	6,94	9	219,6	3702874	768600	134,85	13,49		
10	188,6	1776220	756914	76,38	7,64	10	203,1	3424948	768757	134,82	13,48		
11	208,5	1813166	757437	70,48	7,05	11	194,1	2458530	764775	101,74	10,17		
12	198,5	1740693	757883	71,02	7,10	12	206,1	3163611	767585	122,89	12,29		
13	197,0	1839886	754800	75,96	7,60	13	194,9	3222936	765862	132,70	13,27		
14	216,6	2205569	755764	82,75	8,27	14	98,3	1574020	768265	127,89	12,79		
15	137,7	1436341	767979	83,32	8,33								
Produktname: Manga XXL 1 Shopname: myway24	1	190,2	741364	753771	30,93	3,09	Produktname: Manga XXL 2 Shopname: myway24	1	193,1	4460356	997867	139,91	13,99
	2	217,1	1460142	751910	54,88	5,49		2	198,0	4604089	1025866	139,31	13,93
	3	204,3	758875	753179	30,17	3,02		3	182,3	4522812	1025138	148,74	14,87
	4	210,5	1208339	755328	46,59	4,66		4	207,2	4511144	1016118	131,69	13,17
	5	180,6	1521973	753961	68,58	6,86		5	217,5	4579790	1016445	127,32	12,73
	6	213,6	1398931	752989	53,35	5,34		6	187,4	4579790	1016596	147,75	14,78
	7	205,0	1156288	754356	45,83	4,58		7	217,9	4579790	991831	130,25	13,02
	8	201,3	1154356	751823	46,76	4,68		8	217,0	4756228	1010008	133,39	13,34
	9	195,3	1443393	754597	60,09	6,01		9	206,8	4801001	990408	144,08	14,41
	10	200,9	2374881	753216	96,40	9,64		10	210,7	4639351	992782	136,32	13,63
	11	216,0	1029682	752792	38,80	3,88		11	201,0	4746701	1030709	140,83	14,08
	12	190,9	1016730	753458	43,31	4,33		12	193,8	3561683	1038096	108,76	10,88
	13	195,7	858563	754070	35,61	3,56		13	198,4	3561683	1002064	110,07	11,01
	14	194,2	841364	753991	35,17	3,52		14	181,1	3731961	998048	126,87	12,69
	15	171,9	619124	751742	29,27	2,93		15	241,9	4211294	995015	107,53	10,75

Tabelle 45: Quantifizierungsergebnisse der in Aliquots aufgeteilten Räuchermischungen mit dem Inhaltsstoff 5F-MDMB-PICA aus dem Shop "vl-Liquid"

	Aliquot	Einwaage	Analyte	IS Area	Gehalt	Prozent		Aliquot	Einwaage	Analyte	IS Area	Gehalt	Prozent	
		[mg]	Area		[µg/mg]	[%]				[mg]	Area		[µg/mg]	[%]
Produktname: Nothing as a Liar 1 Shopname: vl-Liquid	1	200,5	2475078	2003588	37,73	3,77	Produktname: Nothing as a Liar 2 Shopname: vl-Liquid	1	198,9	769788	766350	30,89	3,09	
	2	203,6	1721821	1336233	38,77	3,88		2	184,6	1036167	905793	37,93	3,79	
	3	189,6	1632143	1334724	39,50	3,95		3	195,7	897793	771775	36,39	3,64	
	4	212,8	1566383	1337617	33,69	3,37		4	181,3	781455	769807	34,25	3,43	
	5	187,5	1681110	1332738	41,20	4,12		5	205,9	1331179	1011510	39,15	3,92	
	6	186,1	1660828	1335821	40,91	4,09		6	204,9	903434	766928	35,20	3,52	
	7	195,1	1804263	1307921	43,32	4,33		7	204,1	1135324	968563	35,16	3,52	
	8	179,2	1666458	1426878	39,90	3,99		8	185,7	787684	775093	33,48	3,35	
	9	201,1	1737796	1314957	40,26	4,03		9	219,7	1074038	770273	38,89	3,89	
	10	179,9	2050651	1821376	38,31	3,83		10	216,4	1359235	997427	38,58	3,86	
	11	221,5	3090886	2105771	40,61	4,06		11	188,9	932302	769934	39,25	3,93	
	12	194,3	1827147	1363546	42,25	4,23		12	222,9	1079670	783360	37,89	3,79	
	13	182,6	1595375	1317972	40,59	4,06		13	177,4	875867	768223	39,34	3,93	
	14	213,9	1862683	1295429	41,20	4,12		14	190,1	865108	816267	34,11	3,41	
	15	189,9	1597921	1306687	39,43	3,94		15	205,4	1041398	792522	39,19	3,92	
	16	198,5	1734627	1301052	41,15	4,11		16	223,2	1197723	910418	36,11	3,61	
	17	214,1	2030928	1290676	45,06	4,51		17	182,8	845047	768651	36,81	3,68	
	18	186,8	1790918	1332587	44,08	4,41		18	181,2	977731	838900	39,38	3,94	
	19	200,0	1619008	1284586	38,60	3,86		19	179,7	782406	772422	34,48	3,45	
	20	188,4	1643168	1301187	41,05	4,11		20	213,5	857518	769927	31,93	3,19	
	21	188,1	1542048	1315836	38,14	3,81		21	199,9	842429	770075	33,49	3,35	
	22	184,3	1566817	1330532	39,12	3,91		22	213,3	1113604	852172	37,53	3,75	
	23	193,8	1924475	1412608	43,07	4,31		23	207,2	945173	780526	35,79	3,58	
	24	187,6	1542349	1301981	38,66	3,87		24	178,7	909105	770126	40,44	4,04	
	25	218,3	1759828	1289156	38,31	3,83								
	26	198,9	1715465	1290051	40,96	4,10								

Produktname: Hurricane 1 Shopname: vl-Liquid	Aliquot	Einwaage [mg]	Analyte Area	IS Area	Gehalt [µg/mg]	Prozent [%]	Produktname: Hurricane 2 Shopname: vl-Liquid	Aliquot	Einwaage [mg]	Analyte Area	IS Area	Gehalt [µg/mg]	Prozent [%]
	1	194,6	826487	769559	33,77	3,38		1	224,3	986171	766867	35,12	3,51
2	178,8	864165	766404	38,60	3,86	2	199,9	861782	766606	34,42	3,44		
3	205,0	817520	765058	31,90	3,19	3	213,4	920903	767201	34,44	3,44		
4	178,9	840252	767824	37,44	3,74	4	220,9	1011377	768565	36,49	3,65		
5	184,3	860557	764800	37,37	3,74	5	186,5	765729	876152	28,64	2,86		
6	194,0	866679	767908	35,61	3,56	6	195,2	911269	769778	37,13	3,71		
7	202,0	987525	770041	38,89	3,89	7	195,9	802535	771261	32,50	3,25		
8	206,7	932008	769346	35,89	3,59	8	217,5	904862	783221	32,52	3,25		
9	212,3	981242	769492	36,79	3,68	9	212,3	1008399	774194	37,58	3,76		
10	184,0	879133	792601	36,90	3,69	10	189,1	935813	772201	39,24	3,92		
11	213,6	896863	768865	33,43	3,34	11	177,8	836733	769317	37,44	3,74		
12	223,2	659411	767817	23,51	2,35	12	183,9	822822	771354	35,49	3,55		
13	189,1	847246	769429	35,64	3,56	13	195,0	964707	769403	39,38	3,94		
14	185,9	773008	769107	33,07	3,31	14	186,9	876235	768204	37,36	3,74		
15	192,5	886910	771645	36,55	3,66	15	150,1	808496	766209	43,01	4,30		
16	111,1	577325	769111	41,24	4,12								
Produktname: Whoa 1 Shopname: vl-Liquid	Aliquot	Einwaage [mg]	Analyte Area	IS Area	Gehalt [µg/mg]	Prozent [%]	Produktname: Whoa 1 Shopname: vl-Liquid	Aliquot	Einwaage [mg]	Analyte Area	IS Area	Gehalt [µg/mg]	Prozent [%]
	1	195,8	886133	770924	35,94	3,59		1	180,9	811572	769441	35,68	3,57
2	196,7	805538	774568	32,35	3,23	2	188,6	837763	767062	35,44	3,54		
3	221,3	1015877	770210	36,51	3,65	3	197,0	971684	767015	39,39	3,94		
4	184,7	939185	771690	40,35	4,04	4	185,7	831414	768352	35,66	3,57		
5	184,7	880400	769783	37,91	3,79	5	180,3	917264	769329	40,49	4,05		
6	183,0	930830	770481	40,42	4,04	6	195,8	926491	768801	37,69	3,77		
7	194,7	939959	767335	38,53	3,85	7	204,6	1026096	766399	40,09	4,01		
8	186,0	924414	769757	39,53	3,95	8	217,6	1063656	766899	39,06	3,91		
9	183,7	892125	766884	38,77	3,88	9	205,9	989758	771217	38,18	3,82		
10	190,0	914009	768795	38,31	3,83	10	203,9	1085854	766059	42,60	4,26		
11	195,1	1015093	769244	41,43	4,14	11	211,1	1046302	768998	39,49	3,95		
12	190,3	993139	768628	41,59	4,16	12	191,4	962084	766194	40,18	4,02		
13	212,2	879591	770084	32,95	3,30	13	180,2	857405	769152	37,86	3,79		
14	216,6	934844	766862	34,46	3,45	14	204,9	973759	765990	38,00	3,80		
15	217,8	1040331	764624	38,27	3,83	15	209,4	930787	768751	35,41	3,54		
						16	95,2	479806	766289	40,08	4,01		

Produktname: Capitalism Kills Shopname: vl-Liquid	Aliquot	Einwaage [mg]	Analyte Area	IS Area	Gehalt [µg/mg]	Prozent [%]	Produktname: Zombie Shopname: vl-Liquid	Aliquot	Einwaage [mg]	Analyte Area	IS Area	Gehalt [µg/mg]	Prozent [%]
	1	192,3	829669	824631	32,00	3,20		1	192,7	1037837	1025273	32,13	3,21
2	179,2	727819	772874	32,13	3,21	2	187,9	791740	840710	30,65	3,06		
3	184,2	743853	774551	31,88	3,19	3	211,9	874143	823106	30,67	3,07		
4	201,6	1210690	999102	36,81	3,68	4	212,6	910618	768858	34,11	3,41		
5	179,9	818786	783023	35,56	3,56	5	197,4	906166	769350	36,53	3,65		
6	198,6	938731	782961	36,97	3,70	6	194,6	802259	765425	32,95	3,30		
7	180,5	851128	831146	34,71	3,47	7	191,6	947186	765349	39,56	3,96		
8	189,9	839905	778480	34,77	3,48	8	180,0	1070370	854464	42,62	4,26		
9	196,8	911744	846506	33,49	3,35	9	188,6	1011072	824359	39,82	3,98		
10	183,8	1013223	859669	39,26	3,93	10	187,6	1328367	943098	46,01	4,60		
11	180,4	917990	828492	37,59	3,76	11	190,5	899990	769188	37,60	3,76		
12	179,4	701481	782634	30,54	3,05	12	198,9	802351	767554	32,16	3,22		
13	208,0	977127	836836	34,37	3,44	13	178,6	928872	818696	38,89	3,89		
14	191,7	990988	813795	38,90	3,89	14	208,8	915236	767321	34,98	3,50		
15	212,4	1139093	774506	42,44	4,24	15	184,7	932584	766317	40,35	4,03		
						16	168,9	837411	771351	39,34	3,93		

Tabelle 46: Quantifizierungsergebnisse der in Aliquots aufgeteilten Räuchermischungen mit dem Inhaltsstoff Cumyl-CBMICA aus dem Shop "legal-dreams"

Produktname: Mad Hatter Shopname: legal-dreams	Aliquot	Einwaage [mg]	Analyte Area	IS Area	Gehalt [µg/mg]	Prozent [%]	Produktname: Caution Shopname: legal-dreams	Aliquot	Einwaage [mg]	Analyte Area	IS Area	Gehalt [µg/mg]	Prozent [%]
	1	206,8	160584	757453	5,80	0,58		1	190,8	115933	748816	4,55	0,45
2	205,1	156062	755629	5,69	0,57	2	196,1	126850	748563	4,86	0,49		
3	212,0	180380	756133	6,38	0,64	3	212,9	109365	746597	3,85	0,38		
4	209,6	194071	759229	6,92	0,69	4	201,9	110454	747023	4,10	0,41		
5	216,2	197908	757406	6,86	0,69	5	196,9	133272	751582	5,07	0,51		
6	208,7	163125	759151	5,82	0,58	6	191,7	116862	747504	4,57	0,46		
7	206,1	185053	754444	6,75	0,67	7	192,0	133386	746436	5,24	0,52		
8	202,2	193546	770805	7,05	0,70	8	195,5	113084	747966	4,33	0,43		
9	201,4	129580	759845	4,76	0,48	9	194,6	125739	749892	4,84	0,48		
10	216,2	195650	763335	6,73	0,67	10	189,9	128399	746010	5,09	0,51		
11	210,4	189950	760146	6,74	0,67	11	188,2	124145	748624	4,95	0,49		
12	214,3	168373	760823	5,84	0,58	12	203,4	143423	750290	5,30	0,53		
13	217,7	162219	764725	5,51	0,55	13	198,7	145248	747176	5,52	0,55		
14	213,1	206466	760457	7,24	0,72	14	211,6	195078	746681	7,01	0,70		
15	201,3	166417	759127	6,16	0,62	15	222,2	172466	752045	5,84	0,58		
16	204,3	237429	759435	8,72	0,87	16	273,3	244846	748216	6,83	0,68		
17	190,7	197450	763239	7,70	0,77								
18	46,7	125550	761590	19,82	1,98								

Produktname: Caution 2 Shopname: legal-dreams	Aliquot	Einwaage [mg]	Analyte Area	IS Area	Gehalt [µg/mg]	Prozent [%]	Produktname: Caution 3 Shopname: legal-dreams	Aliquot	Einwaage [mg]	Analyte Area	IS Area	Gehalt [µg/mg]	Prozent [%]
	1	209,0	109299	750415	3,90	0,39		1	204,9	153706	750274	5,65	0,56
2	210,5	115127	744374	4,12	0,41	2	200,7	111043	750133	4,13	0,41		
3	211,7	123952	749998	4,38	0,44	3	189,2	131564	749613	5,22	0,52		
4	215,1	135865	747858	4,76	0,48	4	191,4	169594	752348	6,67	0,67		
5	207,5	118062	750632	4,25	0,42	5	186,7	123287	750483	4,94	0,49		
6	205,7	156597	748077	5,75	0,58	6	222,2	172421	748155	5,87	0,59		
7	208,3	177465	750790	6,43	0,64	7	191,0	112789	751234	4,40	0,44		
8	202,4	141237	749708	5,25	0,52	8	189,5	156507	749740	6,22	0,62		
9	208,0	230534	750167	8,41	0,84	9	199,7	131941	750426	4,95	0,50		
10	202,0	147802	751291	5,50	0,55	10	206,6	196036	747402	7,21	0,72		
11	205,2	118085	747818	4,31	0,43	11	193,7	152382	746796	5,95	0,59		
12	193,5	167470	750349	6,53	0,65	12	204,4	173401	748153	6,42	0,64		
13	189,9	116190	746433	4,59	0,46	13	128,3	125940	751830	7,33	0,73		
14	216,6	199431	751041	6,96	0,70								
15	189,8	138907	747015	5,52	0,55								
16	186,4	164243	748124	6,66	0,67								
17	138,7	124066	746348	6,73	0,67								
Produktname: Caution 4 Shopname: legal-dreams	1	204,4	155533	750643	5,73	0,57	Produktname: Caution 5 Shopname: legal-dreams	1	217,8	194168	748409	6,76	0,68
2	181,8	134683	748051	5,57	0,56	2	226,3	187692	746818	6,30	0,63		
3	197,5	110230	749713	4,16	0,42	3	217,4	201079	750542	7,00	0,70		
4	214,1	199540	749955	7,06	0,71	4	203,1	173652	746537	6,49	0,65		
5	215,0	166470	748041	5,86	0,59	5	190,8	138905	750670	5,46	0,55		
6	207,1	189765	752019	6,91	0,69	6	225,9	127746	747812	4,25	0,42		
7	207,9	159239	751477	5,76	0,58	7	220,1	184660	749379	6,35	0,63		
8	212,6	167547	749270	5,95	0,60	8	222,5	215563	749475	7,35	0,74		
9	197,4	158268	749402	6,05	0,60	9	219,0	172863	748549	5,97	0,60		
10	190,6	178169	750702	7,06	0,71	10	196,1	170852	746857	6,61	0,66		
11	209,1	137269	749421	4,93	0,49	11	196,6	184143	750100	7,08	0,71		
12	190,4	173103	748990	6,88	0,69	12	191,0	182315	747772	7,24	0,72		
13	194,2	203009	747322	7,95	0,79	13	175,7	216353	750969	9,33	0,93		
14	279,2	280538	748360	7,67	0,77								

Produktname: Caution 6 Shopname: legal-dreams	Aliquot	Einwaage [mg]	Analyte Area	IS Area	Gehalt [µg/mg]	Prozent [%]	Produktname: Caution 7 Shopname: legal-dreams	Aliquot	Einwaage [mg]	Analyte Area	IS Area	Gehalt [µg/mg]	Prozent [%]
	1	197,0	183467	750373	7,04	0,70		1	182,5	148282	748230	6,13	0,61
2	214,6	111289	749564	3,87	0,39	2	209,5	144823	748495	5,21	0,52		
3	203,1	119090	749956	4,38	0,44	3	193,9	129343	748932	5,01	0,50		
4	209,5	152882	750711	5,49	0,55	4	200,5	108528	748202	4,04	0,40		
5	223,9	110879	749391	3,70	0,37	5	187,6	143522	748848	5,76	0,58		
6	203,0	133832	749918	4,95	0,49	6	196,6	131165	749143	5,01	0,50		
7	198,9	159385	749942	6,04	0,60	7	185,0	138239	749424	5,62	0,56		
8	222,5	184992	749411	6,29	0,63	8	208,9	222150	745492	8,12	0,81		
9	195,1	115885	748851	4,44	0,44	9	198,8	129987	749534	4,90	0,49		
10	212,9	150019	751934	5,29	0,53	10	198,1	159027	745993	6,08	0,61		
11	192,4	326421	734724	13,74	1,37	11	211,5	146543	747629	5,23	0,52		
12	215,9	227299	749993	8,35	0,84	12	229,7	214209	746985	7,10	0,71		
Produktname: Caution Platinium 1 Shopname: legal-dreams	1	215,0	977247	751544	34,87	3,49	Produktname: Caution Platinium 2 Shopname: legal-dreams	1	208,1	1028756	754941	37,77	3,78
	2	204,4	852614	752697	31,94	3,19		2	214,1	1028033	750854	36,88	3,69
3	212,7	941582	751999	33,94	3,39	3	211,0	1072535	759676	38,59	3,86		
4	216,5	1150592	747016	41,05	4,10	4	212,5	896663	757039	32,13	3,21		
5	214,0	996497	751778	35,72	3,57	5	207,2	1156978	752840	42,79	4,28		
6	207,2	1195762	748353	44,50	4,45	6	203,6	882823	749522	33,35	3,33		
7	203,6	1056111	748923	39,95	4,00	7	215,5	881450	749832	31,44	3,14		
8	213,9	1160459	752478	41,60	4,16	8	207,5	978298	750350	36,23	3,62		
9	212,4	1019731	754114	36,72	3,67	9	212,1	822301	752144	29,70	2,97		
10	206,5	1095654	752967	40,65	4,06	10	208,7	1005204	756550	36,71	3,67		
11	211,3	1061648	750988	38,59	3,86	11	216,6	958444	753062	33,88	3,39		
12	202,2	1045644	749804	39,78	3,98	12	215,7	1118940	757206	39,52	3,95		
13	215,1	1350572	752027	48,19	4,82	13	211,0	1110988	752608	40,36	4,04		
14	211,2	1126201	752361	40,89	4,09	14	217,7	1200274	751806	42,32	4,23		
15	210,1	1165606	751017	42,62	4,26	15	212,7	1052965	753355	37,90	3,79		
16	225,6	1238395	748526	42,32	4,23	16	143,6	876540	751212	46,83	4,68		
Produktname: Fairly Legal	1	202,4	1229328	756878	46,31	4,63							
	2	212,7	1167011	761143	41,59	4,16							
	3	208,4	1126265	753044	41,40	4,14							
	4	216,0	1627302	761198	57,16	5,72							
	5	215,7	1301513	758224	45,93	4,59							
	6	176,5	1333356	777484	56,08	5,61							

Tabelle 47: Quantifizierungsergebnisse der in Aliquots aufgeteilten Räuchermischungen mit dem Inhaltsstoff Cumyl-CBMICA aus dem Shop "Rauchgeist"

Produktname: Desert 1 Shopname: Rauchgeist	Aliquot	Einwaage [mg]	Analyte Area	IS Area	Gehalt [µg/mg]	Prozent [%]	Produktname: Desert 2 Shopname: Rauchgeist	Aliquot	Einwaage [mg]	Analyte Area	IS Area	Gehalt [µg/mg]	Prozent [%]
	1	209,1	474269	747592	17,42	1,74		1	193,9	458703	746289	18,20	1,82
2	217,0	378301	745864	13,40	1,34	2	205,0	454251	744159	17,10	1,71		
3	220,4	437209	745057	15,28	1,53	3	199,8	420586	746302	16,18	1,62		
4	188,9	399991	745609	16,29	1,63	4	189,5	410920	743309	16,73	1,67		
5	216,0	430415	744827	15,35	1,54	5	225,6	466197	747003	15,89	1,59		
6	221,1	417712	744983	14,55	1,45	6	201,4	454861	748201	17,33	1,73		
7	210,6	446627	745036	16,34	1,63	7	212,7	442402	748656	15,95	1,59		
8	185,0	452022	744912	18,83	1,88	8	205,4	449878	748751	16,79	1,68		
9	75,3	158703	746289	15,97	1,60	9	190,5	404557	747722	16,29	1,63		
Produktname: Joker Shopname: Rauchgeist	1	208,3	1952540	756284	71,61	7,16							
	2	200,8	1820642	755681	69,31	6,93							
	3	215,3	1985889	754639	70,62	7,06							
	4	208,8	1870936	754646	68,59	6,86							
	5	209,2	2099531	752933	77,02	7,70							
	6	210,4	1893595	750801	69,25	6,92							
	7	197,6	1862683	751822	72,43	7,24							
	8	205,2	2068833	746746	78,01	7,80							
	9	202,3	1969642	749277	75,07	7,51							
	10	208,8	1999076	746136	74,14	7,41							
	11	212,2	2088250	747557	76,06	7,61							
	12	210,3	2006889	739671	74,54	7,45							
	13	207,9	2086710	742482	78,11	7,81							
	14	216,6	1820875	742780	65,38	6,54							
	15	192,8	1978939	743468	79,76	7,98							
	16	206,6	1827086	742886	68,77	6,88							
	17	209,4	1959530	744923	72,58	7,26							
	18	284,9	2501922	741327	68,47	6,85							

8.6. Weitere Daten zur Stabilitätsstudie

Tabelle 48: MRM-Liste der Stabilitätsstudie (Muttersubstanzen, Hydrolyseprodukte, interne Standards)

Q1 [Da]	Q3 [Da]	RT [min]	Analytname	DP [V]	EP [V]	CE [V]	CXP [V]
356	339	3,4	AB-CHMICA 1	55	9	15	20
356	240	3,4	AB-CHMICA 2	55	9	30	20
356	144	3,4	AB-CHMICA 3	55	9	50	17
368	351	3,0	AB-FUBICA 1	45	8	13	20
368	252	3,0	AB-FUBICA 2	45	8	26	16
368	109	3,0	AB-FUBICA 3	45	8	43	15
330	313	3,2	AB-PICA 1	50	10	13	20
330	214	3,2	AB-PICA 2	50	10	26	20
330	144	3,2	AB-PICA 3	50	10	50	17
348	331	2,9	5F-AB-PICA 1	40	10	13	18
348	232	2,9	5F-AB-PICA 2	40	10	30	15
348	144	2,9	5F-AB-PICA 3	40	10	51	18
372	312	5,5	AMB-CHMINACA 1	60	10	23	20
372	241	5,5	AMB-CHMINACA 2	60	10	34	20
372	145	5,5	AMB-CHMINACA 3	60	10	50	20
384	324	4,0	AMB-FUBINACA 1	60	10	21	20
384	253	4,0	AMB-FUBINACA 2	60	10	31	20
384	109	4,0	AMB-FUBINACA 3	60	10	50	20
346	286	4,7	AMB-PINACA 1	60	10	20	20
346	215	4,7	AMB-PINACA 2	60	10	31	20
346	145	4,7	AMB-PINACA 3	60	10	52	20
364	304	3,8	5F-AMB-PINACA 1	60	10	22	20
364	233	3,8	5F-AMB-PINACA 2	60	10	30	20
364	145	3,8	5F-AMB-PINACA 3	60	10	55	20
371	240	4,5	AMB-CHMICA 1	47	10	34	20
371	144	4,5	AMB-CHMICA 2	47	10	50	20
371	116	4,5	AMB-CHMICA 3	47	10	70	20
383	252	3,6	AMB-FUBICA 1	40	9	20	14
383	109	3,6	AMB-FUBICA 2	40	9	45	12
345	214	4,1	AMB-PICA 1	60	10	20	20
345	144	4,1	AMB-PICA 2	60	10	47	20
345	116	4,1	AMB-PICA 3	60	10	70	15
363	232	3,5	5F-AMB-PICA 1	50	10	20	19
363	144	3,5	5F-AMB-PICA 2	50	10	50	17
363	116	3,5	5F-AMB-PICA 3	50	10	70	15
357	340	3,5	AB-CHMINACA 1	60	10	15	20
357	241	3,5	AB-CHMINACA 2	60	10	30	20
357	145	3,5	AB-CHMINACA 3	60	10	50	20
369	352	3,1	AB-FUBINACA 1	60	10	13	20
369	324	3,1	AB-FUBINACA 2	60	10	20	15
369	253	3,1	AB-FUBINACA 3	60	10	32	20
369	109	3,1	AB-FUBINACA 4	60	10	50	20
331	314	3,3	AB-PINACA 1	60	10	12	20
331	286	3,3	AB-PINACA 2	60	10	19	20
331	215	3,3	AB-PINACA 3	60	10	33	20
331	145	3,3	AB-PINACA 4	60	10	50	20
349	332	3,0	5F-AB-PINACA 1	60	10	13	20
349	304	3,0	5F-AB-PINACA 2	60	10	21	20
349	233	3,0	5F-AB-PINACA 3	60	10	32	20
349	145	3,0	5F-AB-PINACA 4	60	10	55	20
370	353	3,6	ADB-CHMICA 1	54	10	16	20
370	240	3,6	ADB-CHMICA 2	54	10	30	21
370	144	3,6	ADB-CHMICA 3	54	10	52	16

Q1 [Da]	Q3 [Da]	RT [min]	Analytname	DP [V]	EP [V]	CE [V]	CXP [V]
382	365	3,1	ADB-FUBICA 1	60	10	15	20
382	252	3,1	ADB-FUBICA 2	60	10	28	17
382	109	3,1	ADB-FUBICA 3	60	10	50	18
344	327	3,4	ADB-PICA 1	35	10	12	17
344	214	3,4	ADB-PICA 2	35	10	30	20
344	144	3,4	ADB-PICA 3	35	10	50	17
362	345	3,1	5F-ADB-PICA 1	50	10	16	14
362	232	3,1	5F-ADB-PICA 2	50	10	30	25
362	144	3,1	5F-ADB-PICA 3	50	10	56	20
386	326	6,7	MDMB-CHMINACA 1	60	10	23	20
386	241	6,7	MDMB-CHMINACA 2	60	10	34	20
386	145	6,7	MDMB-CHMINACA 3	60	10	50	20
398	338	4,5	MDMB-FUBINACA 1	60	10	21	20
398	253	4,5	MDMB-FUBINACA 2	60	10	31	20
398	109	4,5	MDMB-FUBINACA 3	60	10	50	20
360	300	5,5	MDMB-PINACA 1	60	10	20	20
360	215	5,5	MDMB-PINACA 2	60	10	31	20
360	145	5,5	MDMB-PINACA 3	60	10	52	20
378	318	4,2	5F-MDMB-PINACA 1	60	10	22	20
378	233	4,2	5F-MDMB-PINACA 2	60	10	30	20
378	145	4,2	5F-MDMB-PINACA 3	60	10	55	20
385	240	5,2	MDMB-CHMICA 1	50	9	21	21
385	144	5,2	MDMB-CHMICA 2	50	9	52	16
385	116	5,2	MDMB-CHMICA 3	50	9	81	14
397	252	4,0	MDMB-FUBICA 1	55	10	23	21
397	109	4,0	MDMB-FUBICA 2	55	10	45	20
359	214	4,6	MDMB-PICA 1	45	8	22	18
359	144	4,6	MDMB-PICA 2	45	8	50	17
359	116	4,6	MDMB-PICA 3	45	8	68	14
377	232	3,8	5F-MDMB-PICA 1	40	10	23	19
377	144	3,8	5F-MDMB-PICA 2	40	10	52	17
377	116	3,8	5F-MDMB-PICA 3	40	10	70	20
371	354	3,9	ADB-CHMINACA 1	60	10	15	20
371	326	3,9	ADB-CHMINACA 2	60	10	23	20
371	241	3,9	ADB-CHMINACA 3	60	10	36	20
371	145	3,9	ADB-CHMINACA 4	60	10	55	20
383	366	3,3	ADB-FUBINACA 1	60	10	13	20
383	338	3,3	ADB-FUBINACA 2	60	10	20	20
383	253	3,3	ADB-FUBINACA 3	60	10	35	20
383	109	3,3	ADB-FUBINACA 4	60	10	48	20
345	328	3,6	ADB-PINACA 1	60	10	12	20
345	300	3,6	ADB-PINACA 2	60	10	20	20
345	215	3,6	ADB-PINACA 3	60	10	33	20
345	145	3,6	ADB-PINACA 4	60	10	50	20
363	346	3,1	5F-ADB-PINACA 1	60	10	13	20
363	318	3,1	5F-ADB-PINACA 2	60	10	21	20
363	233	3,1	5F-ADB-PINACA 3	60	10	32	20
363	145	3,1	5F-ADB-PINACA 4	60	10	55	20
340	295	3,3	d9-AB-PINACA	75	4	18	10
373	328	3,0	d9-AB-FUBINACA	50	5	22	10
354	224	3,5	d9-ADB-PINACA	48	10	33	17
353	223	3,3	d9-ADBICA	50	11	28	18
375	135	7,9	d9-AKB48	67	5	27	21
365	155	6,3	d9-JWH-007	90	5	36	11
335	155	4,6	d7-JWH-015	85	5	34	11
351	155	5,8	d9-JWH-018	80	5	35	7
337	155	5,0	d9-JWH-073	85	5	32	11
381	185	6,2	d9-JWH-081	85	5	35	12

Q1	Q3	RT	Analytname	DP	EP	CE	CXP
[Da]	[Da]	[min]		[V]	[V]	[V]	[V]
365	169	6,7	d9-JWH-122	100	5	36	12
390	155	2,7	d5-JWH-200	75	5	33	11
379	183	7,3	d9-JWH-210	90	5	35	8
341	121	4,9	d5-JWH-250	78	5	30	8
379	169	4,9	d5-MAM-2201	90	5	37	13
368	223	4,9	d9-PB-22	52	5	21	10
331	135	4,7	d9-RCS-4	70	5	34	10
317	125	7,0	d5-UR-144	80	5	34	16
335	125	5,3	d5-XLR-11	60	10	55	11
357	240	3,6	Hydr. AMB/AB-CHMICA 1	60	5	50	5
357	144	3,6	Hydr. AMB/AB-CHMICA 2	60	5	50	10
369	252	3,1	Hydr. AMB/AB-FUBICA 1	50	5	35	9
369	109	3,1	Hydr. AMB/AB-FUBICA 2	50	5	35	8
331	214	3,4	Hydr. AMB/AB-PICA 1	50	10	35	15
331	144	3,4	Hydr. AMB/AB-PICA 2	50	10	35	15
349	232	3,2	Hydr. 5F-AMB/AB-PICA 1	45	11	35	13
349	144	3,2	Hydr. 5F-AMB/AB-PICA 2	45	11	35	11
358	241	3,9	Hydr. AMB/AB-CHMINACA 1	50	10	50	15
358	145	3,9	Hydr. AMB/AB-CHMINACA 2	50	10	50	15
370	324	3,3	Hydr. AMB/AB-FUBINACA 1	50	10	20	15
370	253	3,3	Hydr. AMB/AB-FUBINACA 2	50	10	20	15
332	286	3,6	Hydr. AMB/AB-PINACA 1	50	10	20	15
332	215	3,6	Hydr. AMB/AB-PINACA 2	50	10	20	15
350	233	3,2	Hydr. 5F-AMB/AB-PINACA 1	45	11	35	20
350	213	3,2	Hydr. 5F-AMB/AB-PINACA 2	45	11	35	4
350	145	3,2	Hydr. 5F-AMB/AB-PINACA 3	45	11	35	4
371	240	3,9	Hydr. MDMB/ADB-CHMICA 1	50	5	35	5
371	144	3,9	Hydr. MDMB/ADB-CHMICA 2	50	5	35	10
383	252	3,3	Hydr. MDMB/ADB-FUBICA 1	50	5	35	9
383	109	3,3	Hydr. MDMB/ADB-FUBICA 2	55	5	35	16
363	232	3,2	Hydr. 5F-MDMB/ADB-PICA 1	57	5	30	15
363	144	3,2	Hydr. 5F-MDMB/ADB-PICA 2	57	5	60	14
345	214	3,6	Hydr. MDMB/ADB-PICA 1	50	5	30	15
345	144	3,6	Hydr. MDMB/ADB-PICA 2	57	5	60	14
372	241	4,3	Hydr. MDMB/ADB-CHMINACA 1	70	5	35	12
372	145	4,3	Hydr. MDMB/ADB-CHMINACA 2	70	5	35	9
384	253	3,5	Hydr. MDMB/ADB-FUBINACA 1	55	10	50	22
384	109	3,5	Hydr. MDMB/ADB-FUBINACA 2	55	10	50	7
346	300	3,9	Hydr. MDMB/ADB-PINACA 1	57	5	17	11
346	215	3,9	Hydr. MDMB/ADB-PINACA 2	50	10	20	15
346	145	3,9	Hydr. MDMB/ADB-PINACA 3	50	10	50	15
364	318	3,3	Hydr. 5F-MDMB/ADB-PINACA 1	50	10	20	15
364	233	3,3	Hydr. 5F-MDMB/ADB-PINACA 2	50	10	20	15

Publikationsverzeichnis

Originalarbeiten (Peer-Reviewed), Erstautorenschaften

Halter, S., Angerer, V., Röhrich, J., Groth, O., Roider, G., Hermanns-Clausen, M., Auwärter, V., Cumyl-PEGACLONE: A comparatively safe new synthetic cannabinoid receptor agonist entering the NPS market? *Drug Testing and Analysis*. **2018**.

Halter, S., Mogler, L., Auwärter, V. Quantification of Herbal Mixtures Containing Cumyl-PEGACLONE—Is Inhomogeneity Still an Issue? *Journal of Analytical Toxicology*. **2019**.

Halter, S., Haschimi, B., Mogler, L., Auwärter, V., Impact of legislation on NPS markets in Germany – The rise and fall of 5F-ADB. *Drug Testing and Analysis*. 2020.

Halter, S.*, Pulver, B.*, Wilde, M., Haschimi, B., Westphal, F., Riedel, J., Pütz, M., Schönberger, T., Stoll, S., Schäper, J., Auwärter, V., Cumyl-CBMICA: A new synthetic cannabinoid receptor agonist containing a cyclobutyl methyl side chain. *Drug Testing and Analysis*. **2020**.

*geteilte Erstautorenschaft

Originalarbeiten (Peer-Reviewed), Koautorenschaft

Mogler, L., Franz, F., Wilde, M., Huppertz, L.M., Halter, S., Angerer, V., Moosmann, B., Auwärter, V. Phase I metabolism of the carbazole-derived synthetic cannabinoids EG-018, EG-2201, and MDMB-CHMCZCA and detection in human urine samples. *Drug Testing and Analysis*. **2018**.

Haschimi, B., Mogler, L., Halter, S., Giorgetti, A., Schwarze, B., Westphal, F., Fischmann, S., Auwärter, V., Detection of the recently emerged synthetic cannabinoid 4F-MDMB-BINACA in "legal high" products and human urine specimens. *Drug Testing and Analysis*. **2019**.

Mogler, L., Halter, S., Wilde, M., Franz, F., Auwärter, V. Human phase I metabolism of the novel synthetic cannabinoid 5F-CUMYL-PEGACLONE. *Forensic Toxicology*. **2019**

Kraemer, M., Fels, H., Dame, T., Musshoff, F., Halter, S., Mogler, L., Hess, C., Madea, B., Maas, A. Mono-/polyintoxication with 5F-ADB: A case series. *Forensic Science International*. **2019**.

Giorgetti, A., Mogler, L., Haschimi B., Halter S., Franz, F., Westphal, F., Fischmann, Riedel, J., Pütz, M., Auwärter, V., Detection and phase I metabolism of the 7-azaindole-derived synthetic cannabinoid 5F-AB-P7AICA including a preliminary pharmacokinetic evaluation. *Drug Testing and Analysis*. **2019**.

Giorgetti, A., Mogler, L., Halter S., Haschimi B., Alt, A., Rentsch, D., Schmidt, B., Thoma, V., Vogt, S., Auwärter, V., Four cases of death involving the novel synthetic cannabinoid 5F-Cumyl-PEGACLONE. *Forensic Toxicology*. **2020**.

Haschimi B., Giorgetti, A., Mogler, L., Nagy, T.Z., Kramer, S., Halter, S., Boros, S., Dobos, A., Hidvégi, E., Auwärter, V., The Novel Psychoactive Substance Cumyl-CH-MEGACLONE: Human Phase-I Metabolism, Basic Pharmacological Characterization and Comparison to Other Synthetic Cannabinoid Receptor Agonists with a γ -Carboline-1-One Core. *Journal of Analytical Toxicology*. **2020**.

Vorträge auf Konferenzen

Halter, S., Mogler, L., Angerer, V., Auwärter, V., Auswirkungen des „Neue-psychoaktive-Stoffe-Gesetzes“ (NpSG) auf das Angebot in „Legal High“ Shops. 26. Frühjahrstagung Süd DGRM, **2017**. Freiburg im Breisgau.

Halter, S., Mogler, L., Herzog, J., Westphal, F., Fischmann, S., Auwärter, V., 5F-Cumyl-PEGACLONE – first pharmacological data and thermal stability. 21. Symposium der Gesellschaft für Toxikologische und Forensische Chemie. **2019**. Mosbach Baden.

Sonstige Vorträge

Halter, S., Angerer, V., Auwärter, V., Gefahrenpotential neuer psychoaktiver Substanzen und Legal Highs - Erkenntnisse der forensischen Toxikologie und eines EU-Forschungsprojektes. Runder Tisch zur Bekämpfung der Verbreitung neuer psychoaktiver Substanzen über das Internet. **2017**. Berlin.

Halter, S., Auwärter, V., Ergebnisse eines systematischen Onlinemonitorings. Nationales EWS-Treffen 2019. **2019**. München.

Halter, S., Auwärter, V., Ergebnisse eines systematischen Onlinemonitorings – Ein Update. Nationales EWS-Treffen 2020. **2020**. Online.

Posterpräsentationen auf Konferenzen

Halter, S., Mogler, L., Angerer, V., Auwärter, V., The ‘NpSG’ (law on new psychoactive substances) – an effective weapon in the war of drugs? 20. Symposium der Gesellschaft für Toxikologische und Forensische Chemie. **2017**. Mosbach Baden.

Halter, S., Angerer, V., Auwärter, V., How generic narcotics laws (do not) influence the legal high market. 55. Annual Meeting of The International Association of Forensic Toxicologists. **2017**. Boca Raton (FL, USA).

Halter, S., Angerer, V., Auwärter, V., Monitoring of the internet market for synthetic cannabinoids – Are there specific effects related to the German law on new psychoactive substances (NpSG)? 56. Annual Meeting of The International Association of Forensic Toxicologists. **2018**. Ghent (Belgien).

Halter, S., Auwärter, V., Quantification of herbal mixtures containing the synthetic cannabinoid Cumyl-PEGACLONE - still a risk of inhomogeneities for the consumer? 56. Annual Meeting of The International Association of Forensic Toxicologists. **2018**. Ghent (Belgien).

Halter, S., Auwärter, V., Hydrolytic stability of 32 synthetic cannabinoids with valine- and tert-leucine methyl ester or amide as linked groups in blood serum and cardiac blood samples. 57. Annual Meeting of The International Association of Forensic Toxicologists. **2019**. Birmingham (UK).

Lebenslauf

Diese Seite enthält persönliche Daten und ist deshalb nicht Bestandteil der Online-Veröffentlichung.