

GTfCh-Workshop – Institut für Rechtsmedizin Mainz – 05.-06.10.2023

Von „Amnesia Haze“ bis „Zour Apple“ – die Vielfalt des (Medizinal-)Cannabis

Marica Hundertmark und Anne Scheunemann

Institut für Rechtsmedizin Mainz, Am Pulverturm 3, 55116 Mainz,
hundertmark@uni-mainz.de, anne.scheunemann@uni-mainz.de

Das „Gesetz zur Änderung betäubungsmittelrechtlicher und anderer Vorschriften“ vom 6. März 2017 ermöglicht unter bestimmten Bedingungen die Verordnung arzneimittelrechtlich nicht zugelassener Cannabisblüten und -extrakte. Konkrete Indikationen für eine cannabisbasierte Therapie wurden nicht festgelegt, sodass die Entscheidung im Einzelfall den behandelnden Ärztinnen und Ärzten obliegt, ebenso wie die Auswahl des geeigneten cannabisbasierten Arzneimittels aus einer Vielfalt an Cannabistherapeutika.

Die Verschreibungszahlen für Medizinalcannabis und cannabisbasierte Arzneimittel sind seit der Gesetzesänderung deutlich gestiegen [1]. Wurden 2017 noch rund 70.000 Verordnungen ausgestellt, lag die Anzahl im Jahr 2022 mit rund 430.000 bereits bei mehr als dem Sechsfachen. In mehr als Dreiviertel der Fälle wurden unverarbeitete Cannabis-Blüten oder Cannabis-haltige Zubereitungen verordnet [1].

Zu den häufig eingesetzten cannabisbasierten Arzneistoffen zählen Sativex® und Dronabinol-Präparate [2]. Sativex®, ein oromukosal appliziertes Spray, enthält zwei auf Tetrahydrocannabinol (THC) bzw. Cannabidiol (CBD) standardisierte Cannabisextrakte im Verhältnis 1,1 zu 1 [3]. Dronabinol, d. h. reines THC, steht sowohl als Fertigarzneimittel Marinol® (als Import aus den USA) als auch in Form oral oder inhalativ applizierbarer Rezepturen zur Verfügung. Cannabis-Vollspektrumextrakte in verschiedenen THC- und/oder CBD-dominanten Ausführungen sind seit einiger Zeit ebenfalls für die Herstellung von Rezepturarzneimitteln verfügbar.

Insbesondere steht für eine cannabisbasierte Therapie jedoch eine große und stetig wachsende Auswahl an Medizinalcannabis-Sorten vieler Hersteller zur Verfügung. Die Produkte können THC- bzw. CBD-dominant sein oder ausgewogene Konzentrationen beider Cannabinoide aufweisen. Höchstgehalte THC-dominanter Sorten liegen bei 30 % THC. CBD-dominante Sorten enthalten derzeit bis zu 17 % Cannabidiol. Neben verschiedenen Cannabinoidgehalten bestehen darüber hinaus Unterschiede hinsichtlich der Kultivare, der Terpenprofile und der Genetik. Den Ärztinnen und Ärzten kommt hier die komplexe Aufgabe zu, das jeweils passende Produkt aus einer Vielfalt von aktuell über 200 verfügbaren Sorten [4] auszuwählen.

Im Folgenden sollen verschiedene Aspekte dieser Vielfalt, wie z. B. die aktuellen Ansätze zur Klassifizierung der Hanfsorten sowie deren individuelle Inhaltsstoffprofile näher betrachtet werden. Der Fokus liegt dabei auf den unterschiedlichen Terpenprofilen und deren Bedeutung für die variierende pharmakologische Wirkung.

1. Vielfalt an Klassifizierungsansätzen

Es existieren verschiedene Ansätze zu einer Klassifizierung der Cannabispflanzen. In der Literatur wurden in der Vergangenheit vor allem anhand morphologischer Merkmale verschiedene Spezies und Subspezies postuliert. Bereits im 16. Jhd. durch Fuchs als *Cannabis sativa* (lat. der angebaute Hanf) benannt, wurde die Pflanze im Jahr 1753 von Linné als

monospezifisch beschrieben [5]. 1785 schlug Lamarck eine weitere Spezies, *C. indica*, vor [6]. Sie sollte indischen Ursprungs sein und sich im Vergleich zu *C. sativa* durch eine kleinere Wuchsform auszeichnen. Eine weitere wildwachsende Spezies, *C. ruderalis*, mit Ursprung in Westsibirien/ Zentralasien wurde 1924 von Janischevsky vorgeschlagen [7], wenig später jedoch von Vavilov als Varietät *C. sativa* var. *spontanea* definiert [8]. Small und Cronquist schlugen 1976 vor, *C. indica* einer Subspezies von *C. sativa* zuzuordnen [9].

Morphologie und Pharmakologie. Den Cannabis(sub)spezies werden landläufig nicht nur verschiedene morphologische Ausprägungen, sondern auch differierende pharmakologische Eigenschaften zugeschrieben. *C. sativa* soll sich nicht nur durch einen eher hohen, schlanken Wuchs mit schmalen Blattfingern auszeichnen. Mit dieser Spezies wird eine eher aktivierende „Head-high“-Wirkung assoziiert. „Sativa-Pflanzen“ sollen sich deshalb, laut der Angaben von Cannabissamen-Produzenten, vor allem für den Gebrauch tagsüber eignen. *C. indica* soll dagegen eine kleinere, buschige Wuchsform mit breiten Blättern aufweisen und durch einen schlaffördernden „Couch-lock“-Effekt mit „body high“ eher für einen Konsum am Abend geeignet sein [10,11]. Auch in staatliche Regularien wurde der Begriff der Spezies inzwischen aufgenommen: In Kanada erhältliche Cannabisblüten, beispielsweise, werden üblicherweise hinsichtlich ihrer Spezies (z. B. sativa, indica oder hybrid) deklariert [12, 13].

Gegenwärtig wird die Existenz verschiedener Cannabisspezies jedoch zunehmend infrage gestellt. So untersuchte eine aktuelle Studie [14] mehr als 100 als „*C. sativa*“ oder „*C. indica*“ deklarierte Cannabisproben hinsichtlich ihrer Genausstattung und Inhaltsstoffe. Dabei wurden lediglich eine Dominanz einzelner Terpene in den verschiedenen Spezies, jedoch keine gravierenden genetischen Unterschiede festgestellt. In „*C. sativa*“ dominierten vor allem die Terpene Bergamoten und Farnesen, während „*C. indica*“ höhere Konzentrationen an Myrcen (Abb. 1), Guaiol sowie β - und γ -Eudesmol aufwies. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die „*sativa-indica-Skala*“ die genomische und metabolomische Varianz der Cannabispflanze nur unzureichend abbilde.

In der Literatur wird beschrieben, dass Morphologie, Allel-Ausprägung und Inhaltsstoffspektrum der Cannabispflanze bereits seit Jahrtausenden durch Selektion und Kultivierung geprägt und folglich nicht geeignet seien, um ursprünglich existente Spezies (Wildtypen) der Cannabispflanze zu klassifizieren [15]. Zudem könne dieselbe Cannabispflanze je nach Alter unterschiedliche morphologische Ausprägungen aufweisen (und somit verschieden klassifiziert werden). Weiterhin ließe die Morphologie einer Pflanze keine Rückschlüsse auf ihr Inhaltsstoffspektrum bzw. ihre Wirkung zu. Eine Differenzierung zwischen „*C. sativa*“ und „*C. indica*“ sei hier irreführend, sodass generell eine monospezifische Pflanze *Cannabis sativa* angenommen werden solle, die eine große morphologische und inhaltsstoffliche Diversität aufweise.

Kultivare. Ein weiterer Ansatz zur Klassifizierung von Cannabispflanzen, nicht nur gebräuchlich im Kontext des Freizeitkonsums, besteht in der Gliederung verschiedener Kultivare. Bei Kultivaren handelt es sich um Kulturpflanzengruppen mit stabiler Genetik, welche sich anhand morphologischer und chemischer Merkmale von anderen Gruppen unterscheiden. Ein weit verbreiteter Kultivar ist beispielsweise „Amnesia Haze“, welcher laut verschiedenen Cannabissamen-Produzenten hochgewachsene, eher „sativa-dominante“ Pflanzen mit hohem THC-Gehalt und einem würzig, zitronig-erdigen Aroma bezeichnet [16, 17]. „Skunk“-Kultivare wie z. B. „Lemon Skunk“ sollen dagegen einen charakteristischen „stinktierreichen“ Geruch besitzen und ebenfalls relativ hohe THC-Gehalte aufweisen [18]. Mit dem Begriff „Kush“ werden Pflanzen mit Ursprung im Hindukusch-Gebirge bezeichnet, welche buschige, oft violette Blätter, eine entspannende („couch-lock“) Wirkung und häufig ein erdig-pinienartiges Aroma besitzen sollen [19]. Es gilt jedoch zu beachten, dass die meisten der gebräuchlichen Kultivare weder morphologisch noch biochemisch klar definiert und eher durch Konsumenten-Erfahrungen geprägt sind [20].

Chemovare. Alternativ wird in der Literatur die Differenzierung sog. Cannabis-Chemovare vorgeschlagen [21]. Nach diesem Konzept sollen Cannabispflanzen einzig anhand ihres Inhaltsstoffprofils, sowohl hinsichtlich ihrer Phytocannabinoide als auch der Terpene, differenziert und dazu Haupt-Cannabinoide und Haupt-Terpene deklariert werden. Dieses Konzept bietet den Vorteil, dass die (unübersichtliche) Vielfalt an unscharf definierten Kultivaren auf wenige, klar differenzierbare Chemovare reduziert und das pharmakologische Profil einer Cannabispflanze so detaillierter abgebildet werden. Chemovare könnten hier u. a. auch als Orientierungshilfe bei der Auswahl einer für eine Therapie passenden Medizinalcannabis-Sorte fungieren.

In der Praxis konnte sich das Konzept der Chemovare allerdings bislang noch nicht durchsetzen. Derzeit ist nach Deutschem Arzneibuch lediglich die Testung auf THC, CBD und CBN verpflichtend. In Bezug auf THC und CBD ist eine Abweichung von $\pm 10\%$ des jeweilig deklarierten Cannabinoidgehaltes (Aufsummierung der neutralen und sauren Form und Berechnung als neutrale Form) zulässig. Zusätzlich darf der CBN-Gehalt 1% nicht übersteigen [22]. Der überwiegende Anteil der Medizinalcannabis-Hersteller gibt aktuell drei bis fünf dominante Terpene der Sorte, ggf. mit semiquantitativen Angaben in Form von Tortendiagrammen, an. Hervorzuheben ist an dieser Stelle der israelische Hersteller „imc“, der bereits chargenbezogene quantitative Profile herausgibt, die 21 Terpene umfassen. Im Gegensatz zu den Regularien des Deutschen Arzneibuchs umfassen die Regularien in Kalifornien neben Cannabinoiden auch Terpene. In Kalifornien sind Cannabis bzw. Cannabisprodukte seit 1996 legal für medizinische Zwecke und seit 2018 für den Freizeitgebrauch. Sofern der Gehalt eines bestimmten Terpens auf dem Etikett angegeben ist, ist zu prüfen und mittels Analysenzertifikat nachzuweisen, dass diese Angabe im Rahmen von einer Abweichung von $\pm 10\%$ genau ist [23].

Chemotypen. Eine weitere Einteilung der in Deutschland verfügbaren Medizinalcannabis-Sorten in Chemotypen kann auf Basis der Hauptcannabinoide getroffen werden: Chemotyp I – THC-dominant, Chemotyp II – ausgeglichener THC- und CBD-Gehalt, Chemotyp III – CBD-dominant. Neben diesen drei bekannteren Chemotypen gibt es weitere, bislang weniger verbreitete Chemotypen, da durch gezielte Züchtung andere Cannabinoide jeweils dominieren können, z. B. Cannabigerol (CBG) oder Cannabichromen (CBC), und sogar Cannabinoid-freie Chemotypen erzeugt werden können [15]. Die Einteilung in Chemotypen scheint für juristische Zwecke sinnvoll, allerdings wird bei dieser Einteilung die Vielfalt an potenziell pharmakologisch aktiven Inhaltsstoffen nicht widergespielt.

2. Vielfalt an Inhaltsstoffen und deren pharmakologischen Wirkungen

Pharmakologische Wirkungen werden intensiv diskutiert, für THC, CBD und weitere, in geringen Mengen in der Pflanze gebildete Phytocannabinoide, aber auch für die Terpene. Vertreter beider Stoffgruppen liegen hauptsächlich in den harzigen Absonderungen der glandulären Trichome weiblicher Cannabispflanzen vor.

Der Begriff (Phyto-)Cannabinoide bezeichnet Terpenphenole (und deren Derivate), die an den Cannabinoid-Rezeptor binden [24]. Vorläufer aller C5-Seitenketten-Cannabinoide wie THC oder CBD ist letztendlich die Cannabigerolsäure, aus der unter Wirkung verschiedener Synthesen die unmittelbaren Vorstufen der jeweiligen Cannabinoide gebildet werden, z. B. die Cannabidiolsäure.

Analog dazu ist die Cannabigerovarinsäure Ursprung aller C3-Seitenketten-Cannabinoide. In der Pflanze liegen Cannabinoide als Säuren vor, aus welchen erst unter Einwirkung von Hitze, UV-Licht oder Sauerstoff die neutrale Form gebildet wird [25]. Bislang werden in der Literatur mindestens 113 verschiedene Phytocannabinoide 11 verschiedener chemisch struktureller Typen erwähnt [26, 27].

Die pharmakologischen Eigenschaften der bisher am besten untersuchten Cannabinoide THC und CBD umfassen u. a. psychoaktive, analgetische und muskelrelaxierende Effekte (THC) bzw. eine antikonvulsive und anxiolytische Wirkung (CBD). Es wird eine mögliche Reduktion von THC-Nebenwirkungen durch eine gleichzeitige Gabe von CBD diskutiert. Dieses Konzept wird im Fertigarzneimittel Sativex[®] aufgegriffen, welches THC und CBD enthält. Doch auch bislang weniger intensiv erforschte Cannabinoide wie CBC, CBG und Tetrahydrocannabivarin (THCV) besitzen ein therapeutisches Potenzial. In Studien ergaben sich beispielsweise Hinweise auf analgetische und antidepressive (CBC und CBG) sowie antikonvulsive Effekte (THCV) [28].

Terpene sind hauptverantwortlich für das Cannabisaroma. Bislang wurden ca. 200 verschiedene Terpene in Cannabis identifiziert [29-31]. Allerdings sind Terpene mit über 30.000 bekannten Vertretern [32] eine strukturell sehr vielfältige Stoffgruppe mit ubiquitärem Vorkommen im Pflanzenreich. Im Gegensatz zu den Cannabinoiden sind Terpene somit nicht spezifisch für die Cannabispflanze. Die leicht flüchtigen C-Verbindungen folgen einem „Bauplan“ aus Isopren-Untereinheiten (Isopren: C₅H₈, M = 68 g/mol) und können nach deren Anzahl klassifiziert werden. Beispielsweise werden Terpene mit zwei Isopren-Untereinheiten Monoterpene genannt (C₁₀H₁₆, M = 136 g/mol), während Terpene mit drei Isopren-Untereinheiten als Sesquiterpene (C₁₅H₂₄, M = 204 g/mol) bezeichnet werden (Abb. 1). Neben den Terpenen, die lediglich Kohlenstoff und Wasserstoff enthalten, gibt es zudem eine Reihe oxidiertes, sauerstoffhaltiger Derivate, die als Terpenoide bezeichnet werden. Der totale Terpengehalt im Cannabis liegt bei ca. 0,5 - 3,5 % (w/w) [29, 31], hauptsächlich in Form von Mono- und Sesquiterpenen.

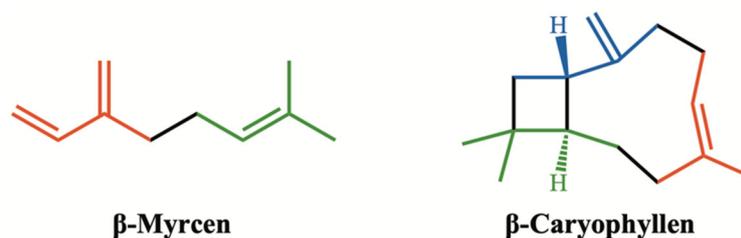


Abb. 1. Strukturformeln des Monoterpens β -Myrcen und des Sesquiterpens β -Caryophyllen mit farblicher Kennzeichnung der enthaltenen Isopren-Untereinheiten: β -Myrcen weist eine Isopren-Untereinheit in ursprünglicher Form (rot) und eine weitere in teilweise gesättigter Form (grün) auf. Im Fall von β -Caryophyllen cyclisieren drei Isopren-Untereinheiten (rot, grün, blau) zu einem Molekül und werden daher (teilweise) gesättigt.

Der Terpengehalt von Cannabis ist, wie der Cannabinoidgehalt, durch Züchtung in den letzten Jahren angestiegen [31, 33]. Zu den am häufigsten vorkommenden Terpenen zählen das erdig-würzig riechende β -Myrcen, α -Pinen mit holzig-kiefernartiger Note, Limonen mit zitronenartigem Geruch und β -Caryophyllen mit zimtig-nelkenartigem Aroma. β -Myrcen ist ein dominantes Terpen im Hopfen und wird als Geruchs- und Geschmacksstoff verwendet. Letzteres trifft allerdings auf viele Terpene zu, da sie nach aktuellem Kenntnisstand in der Regel nur eine sehr geringe Toxizität aufweisen. α -Pinen kommt in Koniferen und Waldkiefern vor und wird als das am häufigsten vorkommende Terpen in der Natur beschrieben [28]. Limonen, besonders dominant vorkommend in Zitronenschale [34], wird als das zweithäufigste Terpen in der Natur angesehen. β -Caryophyllen ist gewöhnlich eines der dominantesten Sesquiterpene im Cannabis, allerdings ist es auch im schwarzen Pfeffer oder Nelken zu finden.

Die pharmakologischen Wirkungen von Terpenen sind vielfältig. Die Monoterpene α -Pinen und β -Myrcen weisen antiinflammatorische sowie antioxidative Eigenschaften auf. Weiterhin wurden Hinweise für eine sedative Wirkkomponente des β -Myrcens gefunden sowie anxiolytische und hypnotische Effekte durch α -Pinen beschrieben [35]. Eine tierexperimentelle Studie

wies auf eine Modulierung des GABA_A-Rezeptors an der Benzodiazepin-Bindungsstelle durch α -Pinen hin [36]. Im Rahmen der potenziell antitumoralen therapeutischen Einsatzmöglichkeiten von Limonen wurden in der Vergangenheit bereits klinische Phase I-Studien zur Kinetik und Verträglichkeit bei Krebserkrankungen durchgeführt [37]. Das Sesquiterpen β -Caryophyllen weist eine selektive Bindungsaffinität zum Cannabinoid-Rezeptor 2 (CB₂-Rezeptor) auf, woraus eine starke antiinflammatorische Wirkung resultiert [38]. Aufgrund dieser hervorstechenden Besonderheit wurde β -Caryophyllen als das (in deutscher Übersetzung) „*bisher einzige außerhalb des Cannabis-Genus nachgewiesene Phytocannabinoid*“ bezeichnet [35].

In der Literatur wird auch ein synergistisches Zusammenwirken von Cannabinoiden und Terpenen diskutiert. Dieses Phänomen wird als „Entourage Effekt“ bezeichnet und geht auf eine Veröffentlichung aus dem Jahr 1998 zurück. Ben-Shabat und Mechoulam berichteten, dass die Wirkung des Endocannabinoids 2-Arachidonylglycerol (2-AG) durch andere körpereigene 2-Monoacylglyceride, die selbst keine Bindungsaffinität zum CB₁ bzw. CB₂-Rezeptor aufweisen, verstärkt wird [39]. Ein Jahr später wurde dieser Beobachtung große Bedeutung zugemessen, indem man die Hypothese aufstellte, dass die Wirkung einer Substanz differieren kann, wenn sie als Einzelsubstanz oder in Kombination mit einer sog. „entourage“-Verbindung appliziert wird. Diese Art des Synergismus soll erklären können, warum Pflanzen eine umfassendere Wirkung haben als von ihnen abgeleitete Extrakte [40].

Während zunächst Cannabinoid-Cannabinoid-Wechselwirkungen im Fokus der Forschung standen, sind inzwischen auch Cannabinoid-Terpen-Wechselwirkungen von Interesse. Als konkretes Beispiel wird die sedierende Wirkkomponente des β -Myrcens in Kombination mit THC als ursächlich für den charakteristischen „couch-lock“-Effekt einiger Cannabis-Sorten diskutiert. α -Pinen, ein Inhibitor der Acetylcholinesterase, könnte so negative Effekte des THC auf das Kurzzeitgedächtnis abschwächen [28].

3. Analytische Erfassung von Cannabinoiden und Terpenen

In der Literatur werden zahlreiche Multimethoden zur simultanen Erfassung mehrerer Cannabinoide beschrieben. Dies können sowohl gaschromatographische als auch flüssigkeitschromatographische Verfahren sein. Letztere werden aufgrund des geringeren Aufwandes zunehmend bevorzugt, da sie keine Derivatisierung zur Vermeidung einer Decarboxylierung saurer Cannabinoide erfordern [41].

Bei der Analytik von Terpenen hingegen wird aufgrund ihrer Volatilität fast ausschließlich auf GC-FID oder GC-MS zurückgegriffen. Hierbei kommen verschiedene Probenaufgabetechniken zum Einsatz: Flüssiginjektion oder Headspace-Techniken (z. B. statische Headspace, „purge and trap“, SPME-Fasern). Die Probenaufgabetechnik kann jedoch das erfasste Terpenprofil beeinflussen: Während eine statistische Headspace-Analyse vorwiegend früh eluierende Monoterpene erfasst, wird durch Hexan-Lösemittelextraktion der Anteil höher siedender Sesquiterpene angereichert [42]. Abbildung 2 zeigt exemplarisch Unterschiede in mittels Headspace-GC-MS aufgenommenen Terpen-Profilen zweier Medizinalcannabis-Kultivare mit ähnlichem THC-Gehalt.

Der ähnliche Molekülaufbau der Terpene und die damit einhergehende Konstitutionsisomerie führt dazu, dass einzelne Komponenten nur schwer unterscheidbar sind. Da sich die Massenspektren häufig nur sehr geringfügig unterscheiden, kann es sinnvoll sein, Terpene zusätzlich anhand von Retentionsindices zu identifizieren [43]. Autorinnen und Autoren aus Pharmazie und Lebensmittelchemie kritisieren allerdings, dass es zahlreiche Publikationen gibt, in denen das Konzept der Retentionsindices falsch angewendet wird. Es sollte daher darauf geachtet

werden, dass Retentionsindices korrekt berechnet werden (z. B. Kováts Index bei isothermen Analysen, lineare Retentionsindices nach van den Dool und Kratz bei Temperaturgradienten).

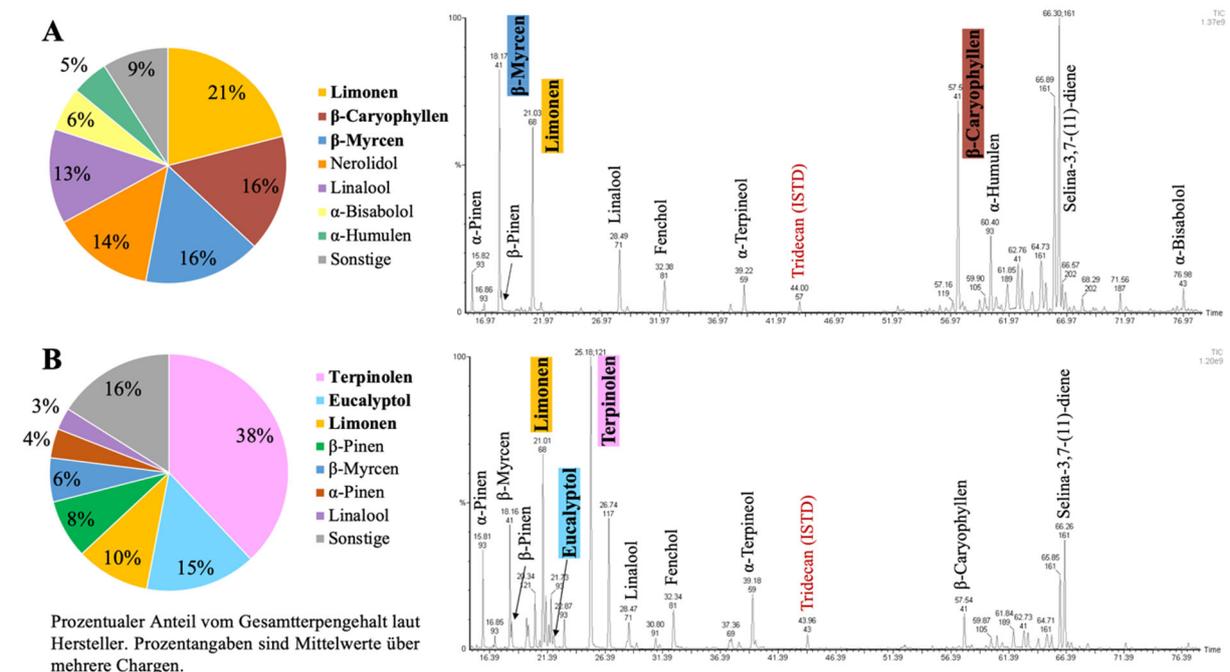


Abb. 2. Mittels HS-GC-MS aufgezeichnete Total-Ionen-Chromatogramme der Terpenprofile der Kultivare A) „Pink Kush“ (ca. 20 % THC, < 1 % CBD, indica) und B) „Ghost Train Haze“ (ca. 22 % THC, < 1 % CBD, sativa).

Aufgrund der begrenzten Verfügbarkeit von Referenzsubstanzen ist es derzeit nicht möglich, jedes Signal eindeutig abzusichern. Zusätzlich wird kritisiert, dass in aktuell erhältlichen Terpen-Mixen zur Analyse von Terpenen in Cannabis besonders einige relevante Sesquiterpene fehlen (z. B. (*trans*)- β -Farnesen, β -Selinene), während andere irrelevante Terpene (z. B. Pulegon, Menthol) inkludiert sind [42]. Hinzu kommt, dass einige Referenzsubstanzen eine unzureichende Reinheit aufweisen oder in ihrer isomeren Zusammensetzung unvollständig definiert sind, um sie für quantitative Analysen einsetzen zu können.

4. Forensischer Ausblick

Neben dem therapeutischen Nutzen kann eine umfassende Analyse von Inhaltsstoffprofilen auch im forensischen Kontext von Vorteil sein. Beispielsweise könnten genauere Rückschlüsse auf das konsumierte Material zukünftig möglicherweise erlauben, die Aufnahme von verschiedenen cannabisbasierten Medikamenten, Medizinalcannabis und Freizeitkonsum zu differenzieren. Erste Marker für eine Differenzierung der Aufnahme cannabisbasierter Medikamente bzw. von nicht medizinischem Cannabis konnten bereits identifiziert werden [44].

In der Literatur gibt es Hinweise darauf, dass Terpene geeigneterer Marker sind als Cannabinoide, um eine feinere Unterscheidung zwischen Cannabis-Chemovaren treffen zu können [31]. Hieraus können sich vielfältige Forschungsansätze – zur simultanen Analytik von Cannabinoiden und Terpenen – ergeben. Allerdings gibt es hierbei noch viele offene Fragen: In Bezug auf Cannabisblüten ist derzeit unklar, welchen Schwankungen die Terpenegehalte durch Trocknung, Lagerung und Anbaubedingungen unterliegen. Nach Aufnahme von Cannabis gibt es

keine Literaturdaten zum Nachweis von Terpenen in Probenmaterial vom Menschen. Es ist auch unklar, ob der Terpenegehalt und das Terpenprofil in Proben vom Menschen durch andere Quellen aus Umwelt und Nahrung beeinflusst sind und wenn ja, in welchem Ausmaß.

5. Literatur

- [1] ABDA: Anzahl von Cannabis-Verordnungen im Rahmen der GKV in den Jahren von 2017 bis 2022 [Graph]. In Statista, 2023. <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/1070486/umfrage/abgegeben-cannabis-einheiten-im-rahmen-der-gkv/> (Zugriff am 25. Januar 2024).
- [2] Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte: Abschlussbericht der Begleiterhebung nach § 31 Absatz 6 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch zur Verschreibung und Anwendung von Cannabisarzneimitteln. 2022.
- [3] Fachinfo Sativex. <https://www.fachinfo.de/suche/fi/013156/Sativex%20Spray%202027%20mg%2F25%20mg%20zur%20Anwendung%20in%20der%20Mundh%C3%B6hle> (Zugriff am 09. Februar 2024).
- [4] Arbeitsgemeinschaft Cannabis in der Medizin e.V., Cannabissorten in Deutschland und ihre Inhaltsstoffe, 2023. https://www.arbeitsgemeinschaft-cannabis-medizin.de/wp-content/uploads/2023/09/Cannabissorten_Inhaltsstoffe-1.pdf (Zugriff am 09. Februar 2024).
- [5] Linné C: Species plantarum. Stockholm: Laurentius Salvius; 1753.
- [6] de Lamarck JB: Encyclopédique Méthodique de Botanique. Paris, 1785.
- [7] Janischevsky DE: Forma konopli na sornykh mestakh v Yugovostochnoi Russii. Ucen. Zap. Saratovsk, Gosud. Chernysevskgo, Univ. 1924; 2: 3-17.
- [8] Vavilov NI, Bukinich DD: Zemledel'cheskii Afghanistan. Trudy Prikl Bot Suppl 1929; 33: 380–2.
- [9] Small E, Cronquist A: A practical and natural taxonomy for Cannabis. Taxon 1976; 25: 405–35.
- [10] CannaConnection, Der Unterschied Zwischen Sativa, Indica, Ruderalis Und Hybriden Cannabispflanzen. <https://www.cannaconnection.de/blog/11392-unterschied-sativa-indica-ruderalis-hybriden-cannabispflanzen> (Zugriff am 09. Februar 2024).
- [11] Indica vs Sativa. <https://www.crescolabs.com/indica-vs-sativa/> (Zugriff am 2024 09. Februar).
- [12] Government of Canada, Packaging and labelling guide for cannabis products, 2022. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/cannabis-regulations-licensed-producers/packaging-labelling-guide-cannabis-products/guide.html> (Zugriff am 09. Februar 2024).
- [13] Ontario Cannabis Store, Choosig Cannanis Products, How to Read a Cannabis Product Label. <https://ocs.ca/blogs/choosing-cannabis-products/interpreting-a-cannabis-product-label> (Zugriff am 09. Februar 2024).
- [14] Watts S, McElroy M, Migicovsky Z, Maassen H, van Velzen R, Myles S: Cannabis labelling is associated with genetic variation in terpene synthase genes. Nat Plants 2021; 7: 1330-4.
- [15] de Meijer E: The Chemical Phenotypes (Chemotypes) of Cannabis. In: Pertwee R, (ed.): Handbook of Cannabis. Oxford: Oxford University Press 2014; S. 89-110.
- [16] CannaConnection, Amnesia Haze. <https://www.cannaconnection.de/sorten/amnesia-haze> (Zugriff am 09. Februar 2024).
- [17] Royal Queen Seeds, Amnesia Haze. <https://www.royalqueenseeds.de/feminisierte-hanfsamen/115-amnesia-haze.html> (Zugriff am 09. Februar 2024).
- [18] CannaConnection, Lemon Skunk. <https://www.cannaconnection.de/sorten/lemon-skunk> (Zugriff am 09. Februar 2024).
- [19] Mr. Hanf, Was bedeutet Kush? <https://mr-hanf.de/blog/cannabis-landrassen-sorten/was-bedeutet-kush> (Zugriff am 09. Februar 2024).
- [20] Pollio A: The Name of Cannabis: A Short Guide for Nonbotanists. Cannabis Cannabinoid Res 2016; 1: 234-8.
- [21] Hazekamp A, Fishedick JT: Cannabis - from cultivar to chemovar. Drug Test Anal 2012; 4: 660-7.
- [22] Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Bekanntmachung zum Deutschen Arzneibuch - Monographie Cannabisblüten. 2018.
- [23] Department of Cannabis Control California, Medicinal and Adult-Use Commercial Cannabis Regulations California Code of Regulations Title 4. 2023.

- [24] Gertsch J, Pertwee RG, Di Marzo V: Phytocannabinoids beyond the Cannabis plant - do they exist? *Br J Pharmacol* 2010; 160: 523-9.
- [25] Degenhardt F, Stehle F, Kayser O: The Biosynthesis of Cannabinoids. In: *Handbook of Cannabis and Related Pathologies*. Elsevier 2017; S. 13-23.
- [26] ElSohly MA, Gul W: Constituents of Cannabis Sativa. In: Pertwee R, (ed.): *Handbook of Cannabis*. Oxford: Oxford University Press 2014; S. 3-22.
- [27] Ahmed SA, Ross SA, Slade D, Radwan MM, Khan IA, ElSohly MA: Minor oxygenated cannabinoids from high potency Cannabis sativa L. *Phytochemistry* 2015; 117: 194-9.
- [28] Russo EB: Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *Br J Pharmacol* 2011; 163: 1344-64.
- [29] Shapira A, Berman P, Futoran K, Guberman O, Meiri D: Tandem Mass Spectrometric Quantification of 93 Terpenoids in Cannabis Using Static Headspace Injections. *Anal Chem* 2019; 91: 11425-32.
- [30] Radwan MM, Chandra S, Gul S, ElSohly MA: Cannabinoids, Phenolics, Terpenes and Alkaloids of Cannabis. *Molecules* 2021; 26.
- [31] Lewis MA, Russo EB, Smith KM: Pharmacological Foundations of Cannabis Chemovars. *Planta Med* 2018; 84: 225-33.
- [32] Breitmaier E: Terpenes: Importance, General Structure, and Biosynthesis. In: Breitmaier E, (ed.): *Terpenes - Flavors, Fragrances, Pharmaca, Pheromones*. Weinheim: Wiley-VCH 2006; S. 1-9.
- [33] Fishedick JT, Hazekamp A, Erkelens T, Choi YH, Verpoorte R: Metabolic fingerprinting of Cannabis sativa L., cannabinoids and terpenoids for chemotaxonomic and drug standardization purposes. *Phytochemistry* 2010; 71: 2058-73.
- [34] Herrmann A: *The Chemistry and Biology of Volatiles*. Genf: Wiley; 2010.
- [35] Nuutinen T: Medicinal properties of terpenes found in Cannabis sativa and Humulus lupulus. *Eur J Med Chem* 2018; 157: 198-228.
- [36] Yang H, Woo J, Pae AN, et al.: Alpha-Pinene, a major constituent of pine tree oils, enhances non-rapid eye movement sleep in mice through GABAA-benzodiazepine receptors. *Mol Pharmacol* 2016; 90: 530-9.
- [37] Vigushin DM, Poon GK, A.; B, et al.: Phase I and pharmacokinetic study of D-Limonene in patients with advanced cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1998; 42: 111-7.
- [38] Gertsch J, Leonti M, Raduner S, et al.: Beta-caryophyllene is a dietary cannabinoid. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 9099-104.
- [39] Ben-Shabat S, Frideri E, Sheskin T, et al.: An entourage effect: inactive endogenous fatty acid glycerol esters enhance 2-arachidonoyl-glycerol cannabinoid activity. *European Journal of Pharmacology* 1998; 353: 23-31.
- [40] Mechoulam R, Ben-Shabat S: From gan-zi-gun-nu to anandamide and 2-arachidonoylglycerol: the ongoing story of cannabis. *Natural Product Reports* 1999; 16: 131-43.
- [41] Pourseyed Lazarjani M, Torres S, Hooker T, Fowlie C, Young O, Seyfoddin A: Methods for quantification of cannabinoids: a narrative review. *J Cannabis Res* 2020; 2: 35.
- [42] Polito JT, Lange BM: Standard operating procedures for the comprehensive and reliable analysis of cannabis terpenes. *Methods in Enzymology* 2023; 680: 381-419.
- [43] d'Acampora Zellner B, Bicchi C, Dugo P, Rubiolo P, Dugo G, Mondello L: Linear retention indices in gas chromatographic analysis: a review. *Flavour and Fragrance Journal* 2008; 23: 297-314.
- [44] Scheunemann A, Elsner K, Germerott T, et al.: Identification of Potential Distinguishing Markers for the Use of Cannabis-Based Medicines or Street Cannabis in Serum Samples. *Metabolites* 2021; 11.