

Spice med syntetiska cannabinoider/CB1 agonister ett kemisk experiment på ungdomar.

Av

Thomas Lundqvist leg. psykolog & docent i psykologi. Maj 2012

Historia

Spice (svenska: krydda) som preparat lanserades ca år 2000 som en kryddblandning från Asien som ger en marijuana liknande effekt. Enligt "Psychonaut Web Mapping Research Project" så började syntetiska cannabinoider säljas 2004 i Europa under märket Spice. Dessförinnan var det enbart olika doftande kryddor med exotiska namn som salufördes som ett alternativ till marijuana.

Märket Spice skapades 2004 av The Psyche Deli i London. År 2006 blev märket populärt och enligt "Financial Times" ökade bolaget sin omsättning från 65 000 engelska pund år 2006 till 899 000 år 2007. EMCDDA i Lissabon rapporterade 2009 att "Spice" fanns i 21 av de 30 länder som rapporterade in data till EMCDDA. Eftersom Spice var det dominerande märket fram till 2009 så lanserade konkurrenterna också sina produkter som Spice. Spice gav till en början, enligt historiska rapporter, ett lätt rus som liknar både lösningsmedelsrus och ett marijuana rus, sedan har man tillfört syntetiska cannabinoider som framförallt liknar den mest psykoaktiva cannabinoiden delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) och som har använts dels i forskning men också som en ingrediens i en medicin mot illamående vid kemoterapi, smärta och viktnedgång hos människor som är diagnostiserade som Obesa. Ytterligare en aspekt är att man tillför forskningssubstanser som inte är testade på människa och som binder till receptorn i högre grad än vad de gör som har testats på människa. Alla har det gemensamt att de binder till cannabisreceptorn i hjärnan och immunsystemet samt att de antas besitta en medicinsk potential. Effekten blir densamma som vid odlad cannabis och den har en fettlöslig eliminationsprocess, precis som vid cannabis. Problemet är att graden och längden av påverkan samt hur lång tid det tar innan allt är borta inte går att fastställa. Dels därför att beredningarna skiftar och dels för att processen inte är utforskad.

Preparatet har funnit en målgrupp i unga människor i utveckling samt hos dem som vill droga sig men som måste lämna urinprov för att bekräfta sin drogfrihet. Användningen har ofta beskrivits som en följd av att samhället ser cannabis som en olaglig drog. Numera är också de flesta tillförda substanserna kategoriserade som olagliga, men eftersom man svårt kan mäta om en individ har det i kroppen så har det blivit ett alternativ till cannabis inom vissa grupper.

Användning av Spice var år 2009 lägre än marijuanaanvändandet (12 % mot 85 % bland missbrukarna i en fransk undersökning). Däremot har det fått fäste i ungdomsgruppen i

Sverige, där man i olika städer anger att det är den vanligast använda drogen bland ungdomar. Det finns dock inga frekvensstudier tillgängliga.

Professor John W Huffman, som syntetiserade CB1 agonister (förstärkare av receptorns aktivitet), säger i en intervju angående tillfälligt användande eller som ett regelbundet användande att "Individer som använder dessa är idioter". "Du vet inte vad substansen kommer att göra med dig". "Det är som att spela rysk roulett eftersom vi inte har några data på giftighet. Vi vet inte vilka metaboliterna är och hur de fungerar och vi känner inte till farmakokinetiken (hur drogen uppför sig i kroppen)". "De kan med stor sannolikhet förhöja risken för framtida cancer". Det finns också substanser i dessa preparat som gör receptorn mindre specifik och därmed gör så att även andra receptorsystem blockeras av de syntetiska cannabinoiderna. Det finns också en kemisk kunskap att beakta då man vet att metaboliterna (utsöndringsprodukterna) till dessa ämnen precis som vid naturligt THC (ca 9 % sänkning i frontalloben) suger till sig syre i kroppen. Eftersom de syntetiska cannabinoiderna har en högre påverkan, så kan man räkna med skador på t ex levern, i värsta fall som vid den nedan rapporterade effekten av K2. De syntetiska cannabinoiderna har utvecklats under de senaste 40 åren som potentiella medicinskt fungerande substanser, oftast mot smärta. Emellertid har det visat sig nästan omöjligt att separera de önskade effekterna från de oönskade psykoaktiva effekterna.

Påverkan på människan

Det har av naturliga skäl inte utförts någon studie avseende Spice´ effekt på människan, så effekterna kan enbart beskrivas utifrån användarnas rapporter. Dessa effekter är inte väldokumenterade, men det är tillsammans med den kunskapen som finns om hur dessa substanser är menade att fungera inte så svårt att räkna ut att stora doser kommer att förorsaka negativa effekter som inte marijuanan skapar, som t ex ökad agitation och kräkningar, ångest, panikanfall, oro, rastlöshet, psykotiska upplevelser och återfall i psykos hos tidigare välkontrollerade missbrukare, i sällsynta fall (framförallt hos icke vane användare) kramper och epileptiska anfall (även hos de som inte har denna neurologiska störning).

I rapporter från vana cannabisrökare beskrivs det som skrämmande pga. av styrkan. En användare som hade tagit 3g av Spice Gold varje dag i flera månader visade avtändnings symtom som liknar symtom som man får vid abstinens från andra narkotikasubstanser, som t ex opiater och bensodiazepiner. Den skapar alltså ett fysiskt och psykiskt beroende. Just med tanke på att dessa droger inte innehåller kompensatoriska substanser som i naturligt THC, där abstinensen släcks ut genom sin egen eliminationsprocess. En annan individ som hade återkommande cannabisframkallade psykotiska episoder fick återfall i psykos efter Spiceintag. Det indikerar att det inte finns några antipsykotiska substanser som cannabidiol (CBD) i beredningen, så därför inducerar Spice jämfört med naturligt cannabis sannolikt lättare en psykos.

Utan att ange vilken syntetisk cannabinoid som har ingått så rapporteras det, precis som vid naturligt cannabis, att negativa effekter som uppstår omedelbart är uttorkning, röda ögon, att hjärtat slår fortare, stark överklighetskänsla.

Eftersom en del av substanserna har en längre ruseffekt jämfört med naturligt THC, så rapporteras negativa effekter som ofta uppstår dagen efter konsumtionen, som allmän bakfullhet liknande den vid alkoholbakfylla, fast utan illamående, mentalt långsam, förvirrad, tankspridd, försämring av lång och korttidsminne. Andra rapporterar nämner den kvalitativa nedsättningen av tankefunktioner och känslfunktioner, som att allt syre lämnar hjärnan. Även negativa effekter vid långvarigt bruk, upp till 7 dagar efter avslutat användande, rapporteras framförallt kopplat till associationskapacitet. Andra rapporter nämner hjärtattacker vid användande av K2. Det rapporteras krampryckningar och anfall som liknar epileptisk aktivitet även hos personer som inte har detta sen tidigare.

De biokemiska studier som föreligger föreslår en association mellan syntetiska cannabinoider och psykos. Därför bör man i den kliniska situationen, när patienter uppvisar oförklarlig psykotiska symtom, undersöka användandet av syntetiska cannabinoider. Det bör informeras om dessa substansers effekter till psykospatienter.

Hur funkar det?

Precis som vid de naturliga cannabinoiderna och de endogena cannabinoiderna så binder de syntetiska cannabinoider till cannabis receptorerna CB 1 och CB 2. Nedan kommer fokus att ligga på CB 1.

En "CB1-receptor" är en G-proteinkopplad receptor som ingår i det endocannabinoida systemet (EC-systemet), ett system som har många uppgifter när det gäller människan som social och psykologisk individ. CB1-receptorer finns i nervsystemet, men även i levern, muskulaturen, fettvävnaden, mag- och tarmkanalen samt i bukspottskörteln. Läkemedel som blockerar CB1-receptorer kan alltså troligtvis påverka många olika organ i kroppen.

Upplevelserna av lätt eufori, avslappning och förstärkt auditiv och visuell perception som produceras av cannabis beror nästan helt på dess effekt på cannabisreceptorn i hjärnan. Dessa receptorer finns utspridda i nästan hela hjärnan och det har identifierats endogena (kroppsegna) molekyler som naturligt binder till receptorn och som kallas t ex Anandamid (inre lyckalighet på sanskrit). Anandamid är involverad i reglering av sinnesstämning, minne, aptit, smärta, kognition och känslor. När cannabinoiderna kommer in i kroppen via levern så kan dessa aktiva substanser som t ex Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) interferera med alla dessa funktioner.

THC börjar processen med att binda till CB1 receptorn (dvs. tillika anandamidreceptorn). Denna receptor modifierar aktiviteten hos många intracellulära enzymer, inkluderande cAMP (energi), vars aktivitet reduceras. Det innebär i förlängningen att den generella aktiviteten i hjärnans neurala nätverk reduceras.

Däremot utsöndras det mer dopamin i belöningssystemet (precis som vid andra droger). Denna paradoxala ökning av dopamin i belöningssystemet sker genom att de dopaminerga neuronerna i denna krets inte har några CB1 receptorer, och därför kan processen inte hämmas

utan det blir en excitation som följd. Cannabinoiderna tar bort den GABAerga hämningen och på så vis aktiveras de dopaminerga neuronerna.

Cannabinoiderna binder till presynaptiska neuron och orsakar därmed en reduktion i GABA utsöndring i t ex Hippocampus och försvagar därigenom individens förmåga att utnyttja sin intellektuella kapacitet. Hjärnans neuropsykologiska nätverk fragmenteras och minnessystemet drabbas negativt, framförallt det episodiska minnet (minne för självkännedom). Förlusten av CB1 receptorns aktivitet reducerar hjärnans blodflöde, och därmed tillgången av glykos och oxygen (syre) hos kroniska cannabismissbrukare. Resultatet blir brister i uppmärksamhet, minnesförlust och störd inlärningsförmåga.

Samma system används vid intag av syntetiska cannabinoider men då utan de övriga substanserna som ingår i cannabis och som begränsar skadeeffekten. Det är substansens bindningsbenägenhet som bestämmer effekten hos just den specifika substansen. Därför vet man inte vilken effekt man får vid intag av syntetiska cannabinoider eftersom de är designade att ge lika kraft i bindningen (affinitet).

Vad är syntetiska cannabinoider?

Syntetiska cannabinoider är en psykoaktiv substans och kemisk produkt som när den konsumeras liknar effekten av cannabis. De är mest kända under namn som K2 och Spice, som får vara samlingsnamn för olika varianter. I Australien och Asien finns också en produkt som kallas för Kronic.

Forskningsstudier på preparaten börjar komma men är inte på långa vägar där att man kan säga något om nivån på riskerna. En del studier understryker risken för förhöjd risk för psykosutbrott samt att de försämrar redan insjuknades förmåga till rehabilitering och då förlänger sjukdomstillståndet.

Många av de syntetiska cannabinoiderna som nu användes i K2 är CB1 agonister och skapades i mitten av 90-talet med en möjlig terapeutisk potential. John W Huffman konstruerade dem och det är därför som de bär en förkortning efter hans namn. Dessa konstaterades officiellt i Spice år 2008. Syntetiska cannabinoider och CB1 agonister är funktionellt samma som Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC), dvs. den substansen som ger cannabis sin psykoaktiva effekt. De binder till samma cannabinoidreceptor i hjärnan och i andra organ precis som den endogena substansen Anandamid och 2-AG. Den korrekta beskrivningen är en cannabinoid receptor agonist (förstärkning). Eftersom de många gånger har en större bindningspotential, så kan misstänka att detta tillsammans med metaboliterna binder upp ännu mer syre än naturligt cannabis, med förmodad negativ effekt på kroppens organ.

Fastän benämningen syntetiska cannabinoider ofta används som en övergripande benämning så är många substanser inte besläktade med de s.k. klassiska sammansättningarna/föreningarna dvs. som THC och därför är benämningen CB 1 agonist i dessa fall mer relevant. Det finns inte mycket detaljerad kunskap om farmakologi och

toxicitet angående dessa syntetiska cannabinoider och få studier på människor har utförts. Det har aldrig varit avsikten att dessa skulle användas på människor. Det är möjligt att vissa substanser har en längre halveringstid vilket skulle leda till en förlängd psykoaktiv effekt. Naturligtvis så förekommer också stora skillnader när det väl kan rökas, eftersom den införda dosen då varierar på grund titrering (dvs. rökaren drar in röken utifrån et eget måttband). Sålunda är risken för en för stor dos större än med cannabis.

Det finns idag licensierade mediciner för olika tillstånd som innehåller cannabinoider. Dessa är Dronabinol (Marinol), Nabilone (Cesamet), Sativex och Rimonabant (SR141716/Acomplia).

Droganalys

Det finns idag metoder för att mäta en del substanser i urin, men framför allt för analys i blod, och då bara i upp till två dagar efter intag. Andra analysmetoder är under utveckling. Det går inte heller att bedöma den kvalitativa styrkan i de olika beredningarna av Spice.

Vanliga aktiva ingredienser i Spice

Cannabicyclohexanol (CP 47,497 dimethyloctyl homologue, (C8)-CP 47,497) är en CB1 receptagonist som Fizer utvecklade 1979. CP 47,497 är många gånger starkare i sin variant också starkare än klassiska substanser som HU-210.

JWH018, en dimethyloctyl variant av CP47,497 (CP47,497-C8) och nu på senare tid JWH073 som inte binder lika starkt som JWH-018 och CP 47,497-C8.

JWH-200, och cannabicyclohexanol anses ha en potential att vara extremt skadliga och därför en omedelbar fara för hälsan hos befolkningen.

HU-210 är en syntetisk cannabinoid som syntetiserades 1988 av en grupp vid Hebrew University (därav förkortningen) under ledning av Professor Raphael Mechoulam. HU-210 är 100 to 800 gånger starkare än naturligt THC och har en förlängd påverkans tid. Det är egentligen en variant av den substansen som uppstår när THC går in i systemet.

HU-210, tillsammans med andra syntetiska cannabinoider som WIN 55,212 och JWH 133 antas förhindra inflammationer orsakade av proteiner som är involverade i Alzheimers sjukdom.

HU-210 är också en potent smärtlindrare med många effekter som liknar naturligt THC.

Andra HU cannabinoider är HU-211, HU-239, HU-243, HU-308, HU-320, HU-331, HU-336, HU-345

Syntetiska forskningssubstanser som har förbjudits eller som kommer att bli det inom en snar framtid är JWH-015, JWH-018, JWH-073, JWH-081, JWH-133, JWH-200, JWH-250, JWH-398, CP 47,497, CP 55,244, CP 55,940, HU-210, HU-211, WIN 55,212-2.

Namn på Spice beredningar

(Det bör noteras att utvecklingstakten på det här området är så hög att varje lista inom en snar framtid inte är uppdaterad.)

K2, Spice Gold, Spice Silver, Spice Diamond, Yucatan Fire, Sence, Chill X, Smoke, Genie, Algerian Blend Spice Smoke Blend, Skunk, Sence, Smoke, ChillX, Highdi's Almdröhner, Earth Impact, Gorillaz, Galaxy Gold, Space Truckin, Solar Flare, Moon Rocks, Blue Lotus, Aroma, Scope, Sky, OG Potpourri etc. Allt eftersom det lagtekniska kommer ifatt så förändras också namnen.

Producenterna skriver på sin informationsetikett att beredningen innehåller en blandning av traditionella medicinska örter som var och en skapar en mild effekt men att blandningen ger en cannabisliknande effekt. Örter som anges är *Canavalia maritima*, *Nymphaea caerulea*, *Scutellaria nana*, *Pedicularis densiflora*, *Leonotis leonurus*, *Zornia latifolia*, *Nelumbo nucifera*, and *Leonurus sibiricus*. När produkten analyserades i laboratorier i t.ex Tyskland, så fanns inte de karakteristiska fingeravtrycksmolekylerna i blandningen, däremot fann man stora mängder syntetisk tocopherol, som är en Vitamin E substans (fettlöslig) och att den psykoaktiva effekten producerades av en syntetisk cannabinoid.

Referenser

- Aung, M. M., et al. (2000), 'Influence of the N-1 alkyl chain length of cannabimimetic indoles upon CB₁ and CB₂ receptor binding', *Drug and Alcohol Dependence* 60, pp. 133–140.
- Auwärter, V., et al. (2009), 'Spice and other herbal blends: harmless incense or cannabinoid designer drugs?', *Journal of Mass Spectrometry* 44 (5), pp. 832–837.
- Compton, D. R., et al. (1992), 'Pharmacological profile of a series of bicyclic cannabinoid analogs: classification as cannabimimetic agents', *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 260 (1), pp. 201–209.
- Compton, D. R., et al. (1993), 'Cannabinoid structure–activity relationships: correlation of receptor binding and *in vivo* activities', *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 265 (1), p. 218.
- Dziadulewicz, E. K., et al. (2007), 'Naphthalen-1-yl-(4-pentyloxynaphthalen-1-yl)methanone: a potent, orally bioavailable human CB₁/CB₂ dual agonist with antihyperalgesic properties and restricted central nervous system penetration', *Journal of Medicinal Chemistry* 50, pp. 3851–3856.
- De Vry, J. and Jentsch, K. R. (2004), 'Discriminative stimulus effects of the structurally novel cannabinoid CB₁/CB₂ receptor partial agonist BAY 59-3074 in the rat', *European Journal of Pharmacology* 505, pp. 127–133.
- DEA (US Drugs Enforcement Administration) (2009), *Microgram Bulletin* (March), 42 (3).
- EMCDDA (2009), *Understanding the 'Spice' phenomenon*, Thematic papers, European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction.
- Howlett, A. C., et al. (2002), 'Classification of cannabinoid receptors', *International Union of Pharmacology* XXVII, 54 (2), pp. 161–202.
- Huffman, J. W. and Duncan, S. G. (1997), 'Synthesis and pharmacology of the 1',2'-dimethylheptyl- Δ^8 -THC isomers: exceptionally potent cannabinoids', *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 7 (21), pp. 2799–2804.
- Huffman, J. W., et al. (2003), '3-Indolyl-1-naphthylmethanes: new cannabimimetic indoles provide evidence for aromatic stacking interactions with the CB₁ cannabinoid receptor', *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 11, pp. 539–549.

- Huffman, J. W., et al. (2005), 'Structure–activity relationships for 1-alkyl-3-(1-naphthoyl)indoles at the cannabinoid CB₁ and CB₂ receptors: steric and electronic effects of naphthoyl substituents. New highly selective CB₂ receptor agonists', *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 13, pp. 89–112.
- Huffman, J. W., et al. (2005), '1-Pentyl-3-phenylacetylindoles: a new class of cannabimimetic indoles', *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 15, pp. 4110–4113.
- Huffman, J. W. (2009), 'Cannabimimetic indoles, pyrroles, and indenes: structure–activity relationships and receptor interactions', in Reggio, P. H. (ed.), *The cannabinoid receptors*, Humana Press, Totowa, NJ.
- Lambert, D. and Di Marzo, V. (1999), 'The Palmitoylethanolamide and oleamide enigmas: are these two fatty acid amides cannabimimetic?', *Current Medicinal Chemistry* 6, pp. 757–773.
- Lindigkeit, R., et al. (2009), 'Spice: a never ending story?', *Forensic Science International* 191(1–3), pp. 58–63.
- Little PJ, Compton DR, Mechoulam R, Martin BR. Stereochemical effects of 11-OH- Δ 8-THC-dimethylheptyl in mice and dogs. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*. 1989 Mar;32(3):661-666.
- Mauler, F., et al. (2002), 'Characterization of the diarylether sulfonylester (-)-(R)-3-(2-Hydroxymethylindanyl-4-oxy)phenyl-4,4,4-trifluoro-1-sulfonate (BAY 38-7271) as a potent cannabinoid receptor agonist with neuroprotective properties', *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 302, pp. 359–368.
- Mechoulam, R., et al. (1988), 'Enantiomeric cannabinoids: stereospecificity of psychotropic activity', *Experientia* 44, pp. 762–764.
- Pertwee, R. G. (2005), 'Pharmacological actions of cannabinoids', in Pertwee, R. (ed.), *Cannabinoids*, Springer, Berlin.
- Piggee, C. (2009), 'Investigating a not-so-natural high', *Analytical Chemistry* 81 (9), pp. 3205–3207.
- Steup, C. (2008), 'Untersuchung des Handelsproduktes "Spice"', 30 December, THC Pharm GmbH.
- Uchiyama, N., et al. (2009), 'Identification of a cannabinoid analog as a new type of designer drug in a herbal product', *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 57 (4), pp. 439–441.
- Uchiyama, N., et al. (2009), 'Identification of a cannabimimetic indole as a designer drug in a herbal product', *Forensic Toxicology* 27, pp. 61–66.
- Vann, R.E., et al. (2009), 'Discriminative stimulus properties of Δ 9-tetrahydrocannabinol (THC) in C57BL/6J mice', *European Journal of Pharmacology* 615 (1–3), pp. 102–107.
- Weissman, A., et al. (1982), 'Cannabimimetic activity from CP-47,497, a derivative of 3-phenylcyclohexanol', *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 223 (2), pp. 516–23.
- Wiley, J. L., et al. (1998), 'Structure–activity relationships of indole- and pyrrole-derived cannabinoids', *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 285 (3), pp. 995–1004.
- Zimmermann, U. S., et al. (2009), 'Withdrawal phenomena and dependence syndrome after the consumption of "Spice Gold"', *Deutsches Aerzteblatt International* 106 (27), pp. 464–467.

Referenser från internet

1. [^](http://www.pr.uni-freiburg.de/pm/2009/pm.2009-01-19.19/) Hauptwirkstoff von „Spice“ identifiziert, University of Freiburg <http://www.pr.uni-freiburg.de/pm/2009/pm.2009-01-19.19/>
2. [^](http://www.basg.at/servlet/sls/Tornado/web/ages/content/4E5A4B86295BF5C0C125753E006A5E3C) Spice - weitere Analysresultate <http://www.basg.at/servlet/sls/Tornado/web/ages/content/4E5A4B86295BF5C0C125753E006A5E3C>
3. [^](http://pubs.rsc.org/lookalike?doi=10.1039/B801004A) Auwärter V, Dresen S, Weinmann W, Müller M, Pütz M, Ferreirós N. 'Spice' and other herbal blends: harmless incense or cannabinoid designer drugs? *Journal of Mass Spectrometry*. 2 February 2009. PMID 19189348
4. [^](http://dx.doi.org/10.1016/j.forsciint.2010.01.004) Uchiyama N, Kikura-Hanajiri R, Ogata J, Goda Y (May 2010). "Chemical analysis of synthetic cannabinoids as designer drugs in herbal products". *Forensic Science International* **198** (1-3): 31–8. doi:10.1016/j.forsciint.2010.01.004. PMID 20117892.
5. [^](http://www.regeringen.se/sb/d/12102/a/130038) "Regeringen förbjuder nätdrogen "Spice" from the website of the Government Offices of Sweden". Regeringen.se. <http://www.regeringen.se/sb/d/12102/a/130038>. Retrieved June 19, 2010.