

III Pharmakologie

III–2

Drogensatzstoffe *

III–2.1

Einleitung

Die Liste enthält Angaben über Medikamente, die Stoffe mit Mißbrauchspotential enthalten (nach »Rote Liste 1984«, »Die Liste Pharmindex IV/84« und »Dopingkontrollen« des Bundesinstituts für Sportwissenschaft, Köln 1984). Wegen der ständigen Änderungen des Arzneimittelmarktes ist die Liste bereits zum Zeitpunkt ihrer Drucklegung nicht mehr in allen Punkten aktuell. Ein Anspruch auf Vollständigkeit wird nicht erhoben.

Die Liste enthält nicht nur Suchtstoffe, sondern auch Medikamente ohne psychische Wirkung, die aber zur Manipulation körperlicher Funktionen mißbraucht werden können (z.B. Laxanzien und Diuretika). Außerdem wurde versucht, die Dopingliste des Deutschen Sportbundes zu inkorporieren. Allerdings sind zahlreiche Medikamente, die prinzipiell zum Doping geeignet sind, aber noch nicht vom Deutschen Sportbund in die Dopingliste aufgenommen waren, nicht als Dopingmittel gekennzeichnet. Dies gilt vor allem für Barbiturate, barbituratähnliche Substanzen und Tranquilizer, die als Dopingmittel im Schießsport geeignet sind. Weiterhin können Betarezeptorenblocker in verschiedenen Sportarten als Dopingmittel mißbraucht werden; diese Substanzgruppe ist aber nicht in die Liste aufgenommen worden.

III–2.1.1

Abkürzungen

Status: Verfügbarkeit des jeweiligen Medikaments; frei = frei verkäuflich oder apothekenpflichtig; Rp. = rezeptpflichtig; Btm. = nur auf Betäubungsmittelrezept erhältlich.

Stoffklassen: Ab = Anabolikum, Androgen (Dopingmittel zur Förderung des Muskelwachstums); Al = Alkohol, Ethanol (Konzentrationsangaben in Volumen-%); An = Antihistaminikum (gelegentlich Abususfälle, Abhängigkeit praktisch nicht existent); Ba = Barbiturat (Schlaf- und Beruhigungsmittel mit hohem Abhängigkeitspotential); Be = barbituratähnliche Substanz, wirkt wie ein Barbiturat, ist aber chemisch anders strukturiert; Di = Diuretikum (keine psychische Wirkung, jedoch gelegentlich Mißbrauch, vor allem zum Abnehmen; da Mißbrauch bisher nur bei den hochpotenten Schleifendiuretika beschrieben wurde, wurden die anderen Diuretikagruppen ausgeklammert); Ha = Halluzinogen, meist anticholinergisch wirksame Substanz (diese Substanzen erzeugen in kleinen Dosen eine Euphorie, in großen Dosen führen sie zu Halluzinationen, meist optischer Art); Hg = halogener Kohlenwasserstoff (Wirkung den Schnüffelstoffen vergleichbar); Ma = Monaminoxidasehemmer (Antidepressivum mit fraglichem, wahrscheinlich sehr geringem Abhängigkeitspotential); Mx = Muskelrelaxans (muskelentspannende Substanz mit Wirkung auf das ZNS, ähnlich den Tranquillantien); Op = Opioid (zentral wirksames Schmerzmittel mit morphinähnlicher Wirkung); Lx = Laxans, Laxativum (Abführmittel; keine zentrale Wirkung bekannt, jedoch Mißbrauch häufig); Tr = Tranquilizer, Tranquillans, Ataraktikum, Anxiolytikum; Ps = Psychostimulans; Sy = Sympathomimetikum ohne wesentliche zentrale Wirkung (Mißbrauch nicht zu Suchtzwecken, wohl aber als Dopingmittel); Vs = Vasodilatator (Mißbrauch zu Suchtzwecken nicht bekannt, wohl aber als Dopingmittel); NK, UK = unbekannt, nicht klassifizierbar (es existieren Hinweise für ein Mißbrauchspotential, eine eindeutige Klassifikation ist jedoch nicht möglich); Mi = Mischanalgetikum; Mißbrauchspotential vielleicht auf die Kombination von Coffein mit kleinem Analgetikum zurückzuführen.

* Quelle: Medikamentenabhängigkeit, DHS. 1984.

III-2.2 Drogensatzstoffe

Name des Medikaments	Status	Inhaltsstoff mit Mißbrauchspotential	Stoff-klasse	Doping-mittel
Abdomilon Liquidum	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
		Alkohol	Al	nein
Abführ-Tee Depuraflux	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Abiadin	Rp.	Doxylamin	An	nein
Acalon Tropfen	Rp.	Belladonna-Alkaloide	Ha	nein
		Alkohol 51 %	Al	nein
Acedicon	Btm.	Thebacon	Op	ja
Aciphyt Tropfen	frei	Alkohol 18 %	Al	nein
Aconitysat Bürger Tropfen	Rp.	Alkohol 30 %	Al	nein
Adenylocrat liquidum	frei	Alkohol 32 %	Al	nein
Adenolanat	Rp.	Phenobarbital	Ba	nein
Adenopurin „Herbrand“ Tabl.	Rp.	Phenobarbital	Ba	nein
Adenovasin	Rp.	Phenobarbital	Ba	nein
Adeptolon/Adeptolon-forte	Rp.	Antihistaminikum	An	nein
Adiposetten-N	frei	Norpseudoephedrin	Ps	Ja
Adocor	Rp.	Phenobarbital	Ba	nein
		Atropin	Ha	nein
Adrianol	frei	Diphenhydramin	An	nein
		Phenylephrin	Sy	ja
	Rp.	Oxazepam	Tr	nein
Adumbran/Adumbran-forte	frei	Pholedrin	Sy	ja
Adyston		Norfenedrin	Sy	ja
	Rp.	Butalbital	Ba	nein
Aequiton	frei	Alkohol 26 %	Al	nein
Aescorin-Tinktur zum Einnehmen	frei	Alkohol 26 %	Al	nein
Aescosulf-Tropfen	frei	Alkohol 23 %	Al	nein
Aesrutal Tinktur	Rp.	Isoprenalin	Sy	ja
Afdosa-N		Atropin	Ha	nein
	Rp.	Phenobarbital	Ba	nein
Afpred	Rp.	Promethazin	An	nein
Afpred forte Nachtdragees	frei	Phenolphthalein	Lx	nein
Agarol		Paraffin	Lx	nein
	frei	Bisacodyl	Lx	nein
		Docusat	Lx	nein
Agarolekten		Mischanalgetikum (Coffein)	Mi	nein
Agevis	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Agicholit	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Agjolax	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Agit plus	Rp.	Etilefrin	Sy	Ja
Ajan	Rp.	Nefopam	NK	nein
Akinton/Akinton-retard	Rp.	Biperiden	Ha	nein
Akrinor	frei	Cafedrin	Sy	Ja
Aktivanad	frei	Alkohol 10 %	Al	nein
Alasenn	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Albego/Albego-20	Rp.	Camazepam	Tr	nein
Alfabet-Schlankheitsdragees	frei	Ephedrin	Ps	ja
Allergo-Dolan	frei	Ephedrin	Ps	ja
		Alkohol 52 %	Al	nein
Allional	Rp.	Aprobarbital	Ba	nein
Allium sativum-Strath	frei	Alkohol 20 %	Al	nein

Name des Medikaments	Status	Inhaltsstoff mit Mißbrauchspotential	Stoff-klasse	Dopingmittel
Aludrin	Rp.	Isoprenalin	Sy	ja
Amara Tropfen-Pascoe	frei	Alkohol ca. 20 %	Al	nein
Amol Karmelitergeist	frei	Alkohol 70 %	Al	nein
Amorphan	frei	Norpseudoephedrin	Ps	ja
		pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Amorphan depot	frei	Norpseudoephedrin	Ps	ja
Amphodyn Dragees/Amph.-retard	frei	Etilefrin	Sy	ja
Amphodyn/Amphodyn retard	frei	Etilefrin	Sy	ja
AN 1	Rp.	Amfetaminil	Ps	ja
Anadur	Rp.	Nandrolon	Ab	ja
Analgeticum Compretten	Rp.	Codein	Op	ja
		Barbital	Ba	nein
Andriol	Rp.	Testosteron	Ab	ja
Angiocardyl	Rp.	Phenobarbital	Ba	nein
		Atropin	Ha	nein
Anti.opt/Anti.opt-N	Rp.	Codein	Op	ja
Antiadiposium X-112 Dragees	frei	Norpseudoephedrin	Ps	ja
		pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Antiadiposium X-112 Lösung	Rp.	Norpseudoephedrin	Ps	ja
		Alkohol 6 %	Al	nein
Antibex cum Ephedrino	Rp.	Ephedrin	Ps	ja
Antibex forte	Rp.	Dihydrocodein	Op	ja
		Barbital	Ba	nein
Antifoehnon	frei	Ephedrin	Ps	ja
Antigrippalin	frei	Mischanalgetikum (Coffein)	Mi	nein
Antipain	frei	Mischanalgetikum (Coffein)	Mi	nein
Antiviscosin-Schlankheitstee	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Antussan Hustentropfen	frei	Ephedrin	Ps	ja
		Alkohol 9 %	Al	nein
Antussan mit Codein	Rp.	Codein	Op	ja
		Ephedrin	Ps	ja
		Alkohol 9 %	Al	nein
Appetitzuegler	Rp.	Fenproporex	Ps	ja
Apydan	Rp.	Phenobarbital	Ba	nein
		Bromid	Be	nein
Araminum	Rp.	Metaraminol	Sy	ja
Aranicyl	frei	Alkohol	Al	nein
Araniforce	frei	Alkohol	Al	nein
Aranisan Tropfen	frei	Ephedrin	Ps	ja
		Alkohol	Al	nein
Arantil	Rp.	Diethylpentenamid	Be	nein
Arbid/Arbid-retard	frei	Diphenylpyralin	An	nein
Ardeydystin	frei	Kavain	NK	nein
Ardeytivum	frei	Alkohol 34 %	Al	nein
Arelix/Arelix-mite/Arelix-RR	Rp.	Piretanid	Di	nein
Aringal	frei	Alkohol	Al	nein
Aristochol	frei	Alkohol 52 %	Al	nein
		pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Aristochol Kapseln/-Konzentrat	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Arlevert	Rp.	Dimenhydrinat	An	nein
Arnitaegus Tropfen	frei	Alkohol 46 %	Al	nein
Arpha Langzeitkapseln	frei	Norephedrin	Ps	ja
		Carbinoxamin	An	nein
Artane	Rp.	Trihexyphenidyl	Ha	nein
Arte Rautin forte Tropfen	Rp.	Alkohol	Al	nein

Name des Medikaments	Status	Inhaltsstoff mit Mißbrauchspotential	Stoff-klasse	Doping-mittel
Arte Rutin Tropfen	frei	Alkohol	Al	nein
Arthribosan	frei	Alkohol 56 %	Al	nein
Arthrodynat Tropfen	frei	Alkohol 30 %	Al	nein
Arthrosetten Dragees	frei	Kavain	NK	nein
Ascensil	Rp.	Ephedrin	Ps	ja
Ascorbin-Chinin-Dragees Michallik	frei	Mischanalgetikum (Coffein)	Mi	nein
Asgocholan „Rheinchemie“	frei	Alkohol 30 %	Al	nein
Asgoviscum Tropfen	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Asgoviscum-forte Tropfen	Rp.	Alkohol 24 %	Al	nein
Aspecton Tropfen	frei	Alkohol 30 %	Al	nein
Astapect-Kodein	Rp.	Alkohol 36 %	Al	nein
Asth-Med	frei	Codein	Op	ja
Asthma 6-flüssig	Rp.	Ephedrin	Ps	ja
Asthma-Bisolvon Dragees	Rp.	Norephedrin	Ps	ja
Asthma-Frenon	frei	Diphenhydramin	An	nein
Asthma-Holz	Rp.	Ephedrin	Ps	ja
Asthma-Longoral	Rp.	Alkohol	Al	nein
Asthmacolat	Rp.	Phenobarbital	Ba	nein
Asthmakhell Tinktur z. Einnehmen	frei	Ephedrin	Ps	ja
Asthmastop	Rp.	Ephedrin	Ps	ja
Asthmavowen Tropfen	frei	Alkohol	Al	nein
Asthmin	Rp.	Ephedrin	Ps	ja
Asthmo-Kranit	Rp.	Atropin	Ha	nein
Asthmodem	frei	Phenobarbital	Ba	nein
Asthmolysin Tabletten/A.-Corte	Rp.	Ephedrin	Ps	ja
Asthmolysin zum Inhalieren	Rp.	Ephedrin	Ps	ja
Asthmolysine DS/Asthmolysine MS	Rp.	Ephedrin	Ps	ja
Atarax	Rp.	Hydroxyzin	Ha	nein
Atmulen	frei	Ephedrin	Ps	ja
Atosil	Rp.	Promethazin	An	nein
Atro-chol	Rp.	Phenobarbital	Ba	nein
Atropin Thilo	Rp.	Atropin	Ha	nein
Atropinsulfat	Rp.	Atropin	Ha	nein
Atropinum sulfuricum	Rp.	Atropin	Ha	nein
Auronervin Dragees	Rp.	Phenobarbital	Ba	nein
Auronervin Tropfen	Rp.	Belladonna-Alkaloide	Ha	nein
Avamigran	Rp.	Phenobarbital	Ba	nein
		Belladonna-Alkaloide	Ha	nein
		Alkohol	Al	nein
		Mischanalgetikum (Coffein)	Mi	nein

Name des Medikaments	Status	Inhaltsstoff mit Mißbrauchspotential	Stoff-klasse	Doping-mittel
Avil/Avil-retard/Aviletten	frei	Pheniramin	An	nein
Azur	frei	Mischanalgetikum (Coffein)	Mi	nein
Azur SP	Rp.	Mischanalgetikum (Coffein)	Mi	nein
Azur comp.	Rp.	Codein	Op	ja
		Phenobarbital	Ba	nein
B 12 „Ankermann“ Tropfen	frei	Alkohol	Al	nein
B 12-Mardulcan	frei	Alkohol 12 %	Al	nein
Baldrian-Phyton-Tropfen	frei	Alkohol 6 %	Al	nein
Baldrian-Wein „Blücher-Schering“	frei	Alkohol 17 %	Al	nein
Baldronit Dragees	Rp.	Barbital	Ba	nein
Baldronit Tropfen	Rp.	Barbital	Ba	nein
		Alkohol	Al	nein
Baldronit cum Nitro Tropfen	Rp.	Barbital	Ba	nein
		Alkohol	Al	nein
Baldronit forte	Rp.	Phenobarbital	Ba	nein
		Barbital	Ba	nein
		Belladonna-Alkaloide	Ha	nein
Baldronit forte Saft	Rp.	Barbital	Ba	nein
		Alkohol	Al	nein
Balkis	frei	Chlorphenamin	An	nein
		Etilefrin	Sy	ja
Baralgin compositum	Rp.	Codein	Op	ja
Bascardial	frei	Heptaminol	Sy	ja
Batkaletta	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Bayrotren	frei	Heptaminol	Sy	ja
		Norfefrin	Sy	ja
Bayrovas	frei	Bamethan	Vs	ja
Beconerv Dragees	Rp.	Barbital	Ba	nein
		Phenobarbital	Ba	nein
Befelka-Asthma Tabletten	frei	Ephedrin	Ps	ja
		Diphenhydramin	An	nein
Befelka-Tinktur	frei	Alkohol 22 %	Al	nein
Bekunis-Dragees	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
		Bisacodyl	Lx	nein
Bekunis-Granulat	frei	pflanzliche Laxanzien	Lx	nein
Bekunis-Granulat/-Instant	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Bekunis-Kräutertee	frei	pflanzliche Laxanzien	Lx	nein
Bekunis-Kräutertee/ -Kräuterdragees	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Bekunis-Verdauungsschokolade	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Bella Sanol Dragees	Rp.	Phenobarbital	Ba	nein
		Scopolamin	Ha	nein
		Hyoscyamin	Ha	nein
Belladenal/Belladenal-retard	Rp.	Phenobarbital	Ba	nein
		Belladonna-Alkaloide	Ha	nein
Belladonna-Strath	frei	Belladonna-Alkaloide	Ha	nein
		Alkohol 20 %	Al	nein
Belladonna-Valobonin	Rp.	Bromid	Be	nein
		Belladonna-Alkaloide	Ha	nein
		Alkohol 38 %	Al	nein
Belladonnysat Bürger	Rp.	Belladonna-Alkaloide	Ha	nein
		Alkohol 15 %	Al	nein
Bellafarm	Rp.	Phenobarbital	Ba	nein
		Belladonna-Alkaloide	Ha	nein
Bellafolin Tropflösung	Rp.	Alkohol 6 %	Al	nein

Name des Medikaments	Status	Inhaltsstoff mit Mißbrauchspotential	Stoff-klasse	Doping-mittel
		Belladonna-Alkaloide	Ha	nein
Bellaravil	Rp.	Phenobarbital	Ba	nein
		Belladonna-Alkaloide	Ha	nein
Bellaravil-retard	Rp.	Phenobarbital	Ba	nein
		Belladonna-Alkaloide	Ha	nein
Bellaserp	Rp.	Phenobarbital	Ba	nein
		Atropin	Ha	nein
Bellasthman Medihaler	Rp.	Isoprenalin	Sy	ja
		halog. Kohlenwasserstoff	Hg	nein
Bellergal/Bellergal-retard	Rp.	Phenobarbital	Ba	nein
		Belladonna-Alkaloide	Ha	nein
Benadryl Expectorans	frei	Diphenhydramin	An	nein
		Alkohol	Al	nein
Benadryl Expectorans Hustentropfen	frei	Diphenhydramin	An	nein
Benadryl infant	frei	Diphenhydramin	An	nein
Benadryl mit Codein	Rp.	Codein	Op	ja
		Diphenhydramin	An	nein
Benia/Benia-forte	frei	Diphenhydramin	An	nein
		Norfefrin	Sy	ja
Berberis-Tonikum-Pascoe	frei	Alkohol	Al	nein
Berodual	Rp.	Fenoterol	Sy	ja
Berotec	Rp.	Fenoterol	Sy	ja
Bersicaran N	Rp.	Codein	Op	ja
Bertricher Pillen	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Beta-Intensain	Rp.	Hydroxyzin	Ha	nein
Betadorm	Rp.	Carbromal	Be	nein
		Diphenhydramin	An	nein
Betadorm-A	frei	Diphenhydramin	An	nein
Betadorm-N	Rp.	Diethylpentenamid	Be	nein
		Diphenhydramin	An	nein
Betulum	frei	Alkohol 17 %	Al	nein
Bilgast Kapseln	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Bilgast Tropfen	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
		Alkohol 41 %	Al	nein
Bilicombin	Rp.	Atropin	Ha	nein
Bilicordan	frei	Alkohol	Al	nein
Bilicordan (sine Khellin)	frei	Alkohol	Al	nein
Bilicura	frei	Kavain	NK	nein
		pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Bilisan	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Bio Bekunis	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Bio-Cetelax	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Bioflutin	frei	Etilefrin	Sy	ja
		Alkohol 12 %	Al	nein
Biokanol	frei	Diphenhydramin	An	nein
Biopyr	frei	Alkohol 45 %	Al	nein
Biotuss	frei	Belladonna-Alkaloide	Ha	nein
		Hyoscyamus-Alkaloide	Ha	nein
Biotuss-Hustensaft	frei	Alkohol	Al	nein
Biovital-flüssig	frei	Alkohol 15 %	Al	nein
Bisacodyl/Bisacodyl-ratiopharm	frei	Bisacodyl	Lx	nein
Bisco-Zitron extra stark	frei	Bisacodyl	Lx	nein
Bismolan/Bismolan H	Rp.	Ephedrin	Ps	ja
Bisolvomed	frei	Ephedrin	Ps	ja

Name des Medikaments	Status	Inhaltsstoff mit Mißbrauchspotential	Stoff-klasse	Doping-mittel
Bisolvomed mit Codein	Rp.	Codein	Op	ja
		Ephedrin	Ps	ja
Bisolvon-Gribletten	Rp.	Codein	Op	ja
Bisolvon-Linctus	frei	Alkohol 12 %	Al	nein
Bitulax	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Blend-a-med fluid	frei	Alkohol	Al	nein
Boldo „Hanosan“	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
		Alkohol 30 %	Al	nein
Boldovowen	frei	Alkohol	Al	nein
Bomaleb forte	frei	Alkohol	Al	nein
Bomapect forte	frei	Alkohol	Al	nein
Bonamine	Rp.	Meclozin	An	nein
Bonased-Tropfen	frei	Alkohol	Al	nein
Boxbergers Kissinger Pillen	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
		Bisacodyl	Lx	nein
Boxogetten	frei	Norpseudoephedrin	Ps	ja
		Bisacodyl	Lx	nein
Brachont	frei	Mischanalgetikum (Coffein)	Mi	nein
Bramalgan	frei	Mischanalgetikum (Coffein)	Mi	nein
Brevimytal Natrium	Rp.	Methohexital	Be	nein
Brinaldix	Rp.	Cloпамid	Di	nein
Brom-Nervacit Dragees	Rp.	Barbital	Ba	nein
		Bromisoval	Be	nein
Brom-Nervacit Flüssigkeit	Rp.	Barbital	Ba	nein
		Bromid	Be	nein
Bronchangin	frei	Alkohol 17 %	Al	nein
Bronchicum Elixier	frei	Bromid	Be	nein
		Ephedrin	Ps	ja
		Alkohol	Al	nein
Bronchicum Elixier N	frei	Ephedrin	Ps	ja
		Alkohol	Al	nein
Bronchicum Kapseln mit Codein	Rp.	Codein	Op	ja
Bronchicum Tropfen	frei	Alkohol	Al	nein
Bronchicum Tropfen mit Codein	Rp.	Codein	Op	ja
		Alkohol	Al	nein
Bronchisan/-S	Rp.	Ephedrin	Ps	ja
Bronchiselect (PTS 9)	frei	Alkohol	Al	nein
Bronchoforton Saft / -Tropfen	frei	Ephedrin	Ps	ja
Bronchoforton cum Codein	Rp.	Codein	Op	ja
		Alkohol	Al	nein
Broncholind Hustentropfen	frei	Alkohol 70 %	Al	nein
Bronchovis	Rp.	Heptaminol	Sy	ja
Brondiletten	Rp.	Phenobarbital	Ba	nein
Brovaloton	frei	Bromid	Be	nein
Brox-Aerosol N	Rp.	Ephedrin	Ps	ja
		Atropin	Ha	nein
		Scopolamin	Ha	nein
Brufalax	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Bryonia-Strath Tropfen	frei	Alkohol 20 %	Al	nein
BTE Benzilsäuretropinester	Rp.	Alkohol 3 %	Al	nein
Buerlecithin flüssig	frei	Alkohol 17 %	Al	nein
Cafaspin	frei	Mischanalgetikum (Coffein)	Mi	nein
Cafergot-PB	Rp.	Butalbital	Ba	nein
		Belladonna-Alkaloide	Ha	nein
Cafilon	Btm.	Phenmetrazin	Ps	ja

Name des Medikaments	Status	Inhaltsstoff mit Mißbrauchspotential	Stoff-klasse	Doping-mittel
Calcibronat	frei	Bromid	Be	nein
Calcistin	frei	Histapyrrodin	An	nein
Calmonal	Rp.	Meclozin	An	nein
Canephron Tropfen	frei	Alkohol	Al	nein
Cankerol/-forte	frei	Alkohol 40 %	Al	nein
Capodimon	frei	Mischanalgetikum (Coffein)	Mi	nein
Captagon	Rp.	Fenetyllin	Ps	ja
Card-ompin	frei	Alkohol 26 %	Al	nein
Cardanat Tropfen	frei	Alkohol 50 %	Al	nein
Cardenion	frei	Alkohol 30 %	Al	nein
Cardia-Strath	Rp.	Alkohol 20 %	Al	nein
Cardiacum „Mletzko“	frei	Alkohol 34 %	Al	nein
Cardiacum Euringer	frei	Alkohol 30 %	Al	nein
Cardiacum-Pascoe	frei	Alkohol	Al	nein
Cardiasedon	Rp.	Phenobarbital	Ba	nein
		Atropin	Ha	nein
Cardiazol	frei	Pentetrazol	Ps	ja
Cardibisana Mixtur	frei	Alkohol	Al	nein
Cardiodoron	Rp.	Alkohol 20 %	Al	nein
Cardiotrat	Rp.	Phenobarbital	Ba	nein
Carduben-S	Rp.	Phenobarbital	Ba	nein
Carilaxan/Carilaxan Tee	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Carminat	frei	Alkohol 70 %	Al	nein
Carminativum Babynos	frei	Alkohol 25 %	Al	nein
Carmol Tropfen	frei	Alkohol	Al	nein
Carnigen Tropfen / Carnigen-forte Tropfen	frei	Alkohol 8 %	Al	nein
Carnodig Dragees	frei	Diphenhydramin	An	nein
Carvomin	frei	Alkohol	Al	nein
Castrophan	frei	Alkohol	Al	nein
Cathin	frei	Norpseudoephedrin	Ps	ja
Cc Tabletten „biopharma“	frei	Mischanalgetikum (Coffein)	Mi	nein
Cc forte Tabletten „biopharma“	Rp.	Phenobarbital	Ba	nein
Cefacardin Tropfen	frei	Alkohol	Al	nein
Cefachol Tropfen	frei	Alkohol	Al	nein
Cefadiarrhon Tropfen	frei	Alkohol	Al	nein
Cefadysbasin „Novum“ Tropfen	frei	Alkohol	Al	nein
Cefadysbasin Tropfen	frei	Alkohol	Al	nein
Cefakliman Tropfen	frei	Alkohol	Al	nein
Cefaktivon Tropfen	frei	Alkohol	Al	nein
Cefalymphat Tropfen	frei	Alkohol	Al	nein
Cefangipect Tropfen	frei	Alkohol	Al	nein
Cefarheumin Tropfen	frei	Alkohol	Al	nein
Cefasabal Tropfen	frei	Alkohol	Al	nein
Cefascillan Tropfen	frei	Alkohol	Al	nein
Cefasept Tropfen	frei	Alkohol	Al	nein
Cefaspasmon	frei	Belladonna-Alkaloide	Ha	nein
		Alkohol	Al	nein
Cefatropin	frei	Atropin	Ha	nein
		Alkohol	Al	nein
Cefedrin Tropfen	frei	Ephedrin	Ps	ja
		Alkohol	Al	nein
Cefossin „Cefak“ Tropfen	frei	Alkohol	Al	nein
Celestamine	Rp.	Chlorphenamin	An	nein
Cephalo-Teknosal	Rp.	Pemolin	Ps	ja

Name des Medikaments	Status	Inhaltsstoff mit Mißbrauchspotential	Stoff-klasse	Doping-mittel
Cephapyrin	frei	Mischanalgetikum (Coffein)	Mi	nein
Certosed	Rp.	Chloralhydrat	Be	nein
		Alkohol	Al	nein
Cesradyston/Cesradyston retard	Rp.	Phenobarbital	Ba	nein
		Belladonna-Alkaloide	Ha	nein
Cesralax	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Cesrasanol	frei	Alkohol	Al	nein
Cha-mill Fluidum	frei	Alkohol	Al	nein
Chamo Bürger Tropfen	frei	Alkohol 20 %	Al	nein
Chamoca	frei	Alkohol 65 %	Al	nein
Chedolind	frei	Alkohol 58 %	Al	nein
Cheihepar Tinktur z. Einnehmen	frei	Alkohol 37 %	Al	nein
Cheiranthol	frei	Alkohol 45 %	Al	nein
Chelidonium-Strath	frei	Alkohol 20 %	Al	nein
Chelidophyt	frei	Alkohol 34 %	Al	nein
Cheplacard	frei	Alkohol 47 %	Al	nein
Chloraldurat	Rp.	Chloralhydrat	Be	nein
Chlorophyll liquid. „Schuh“	frei	Alkohol 14 %	Al	nein
Choanol	frei	Alkohol 22 %	Al	nein
Chol-Kugeletten/-mite	frei	pflanzliche Laxanzien	Lx	nein
		Bisacodyl	Lx	nein
Chol-Truw Dragees	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Chol-Truw Tropfen	frei	Alkohol	Al	nein
		pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Chola-Dolan	frei	Alkohol 38 %	Al	nein
Cholagutt-A	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
		Alkohol	Al	nein
Cholaktol-L	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Choldestal Krugmann Tropfen	frei	Alkohol 25 %	Al	nein
Cholemepain	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Choleodoron	frei	Alkohol 57 %	Al	nein
Cholhepan	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Cholongal Saft/-plus Tropfen	frei	Alkohol 13 %	Al	nein
Cholosom Dragees	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Cholosom Liquidum	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
		Alkohol	Al	nein
Cholosum liquidum	frei	Alkohol 35 %	Al	nein
Chronocard Tropfen	frei	Alkohol 10 %	Al	nein
Cibalen	Rp.	Codein	Op	ja
		Phenobarbital	Ba	nein
Cinaebosan-G-Tropfen	frei	Alkohol 54 %	Al	nein
		Ephedrin	Ps	ja
		Belladonna-Alkaloide	Ha	nein
Circovegetalin compositum	Rp.	Phenobarbital	Ba	nein
		Hyoscyamin	Ha	nein
		Scopolamin	Ha	nein
Circupon RR-Kapseln	frei	Etilefrin	Sy	ja
Cito-Guakalin	frei	Alkohol 2 %	Al	nein
Citramin mit Vitamin C	frei	Ephedrin	Ps	ja
		Mepyramin	An	nein
Clindorm	Rp.	Meprobamat	Be	nein
Codeinum phosphoricum Compretten	Rp.	Codein	Op	ja
Codicaps/Codicaps B	Rp.	Codein	Op	ja
		Chlorphenamin	An	nein

Name des Medikaments	Status	Inhaltsstoff mit Mißbrauchspotential	Stoff-klasse	Doping-mittel
Codicept	Rp.	Codein	Op	ja
Codidoxal	Rp.	Codein	Op	ja
Codipertussin	Rp.	Codein	Op	ja
Codipront	Rp.	Codein	Op	ja
Codyl	Rp.	Codein	Op	ja
Codyl N Depot Perlongetten	Rp.	Codein	Op	ja
		Doxylamin	An	nein
Codyl N Depot Saft	Rp.	Codein	Op	ja
Codyl cum expectorans	Rp.	Codein	Op	ja
		Ephedrin	Ps	ja
		Diphenhydramin	An	nein
Coffeemed	frei	Mischanalgetikum (Coffein)	Mi	nein
Coffeinum Compretten	frei	Coffein (hohe Dosis)	Ps	ja
Coffetylin	frei	Mischanalgetikum (Coffein)	Mi	nein
Cogentinol	Rp.	Benzatropin	Ha	nein
Colchicum-Strath	frei	Alkohol 20 %	Al	nein
Colchysat Bürger	Rp.	Alkohol 24 %	Al	nein
Colomba N	frei	Ephedrin	Ps	ja
Colonorm Sirup	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
		Alkohol 3 %	Al	nein
Colonorm Tabletten	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Comital	Rp.	Methylphenobarbital	Ba	nein
Comital L	Rp.	Phenobarbital	Ba	nein
		Methylphenobarbital	Ba	nein
Commotional	Rp.	Phenobarbital	Ba	nein
Concardisett Tropfen	frei	Alkohol 25 %	Al	nein
Confludin Tropfen	frei	Alkohol 36 %	Al	nein
Congrippin-N	frei	Mischanalgetikum (Coffein)	Mi	nein
Contamex/Contamex mite	Rp.	Ketazolam	Tr	nein
Contop	frei	Norephedrin	Ps	ja
Contradol	Rp.	Carbromal	Be	nein
Contramutan Saft	frei	Alkohol 9 %	Al	nein
Contramutan Tropfen	frei	Alkohol 33 %	Al	nein
Contrapect	Rp.	Codein	Op	ja
Convacard liquidum	frei	Alkohol	Al	nein
Convallysan	frei	Alkohol 50 %	Al	nein
Convastabil	frei	Alkohol	Al	nein
Copyronilum	frei	Pyrrbutamin	An	nein
Cor-Myocrat Tropfen	frei	Alkohol 38 %	Al	nein
Cor-Tonergin	Rp.	Phenobarbital	Ba	nein
		Barbital	Ba	nein
Cor-Vel Liquidum	frei	Alkohol 30 %	Al	nein
Coradol Saft	frei	Alkohol	Al	nein
Corbiovin	frei	Alkohol 16 %	Al	nein
Cordi sanol forte liquidum	frei	Alkohol	Al	nein
Cordi sanol liquidum	frei	Alkohol	Al	nein
Cordigon	frei	Alkohol 42 %	Al	nein
Corguttin Tropfen	frei	Alkohol 50 %	Al	nein
Corguttin forte Tropfen	frei	Alkohol 20 %	Al	nein
Coritrat	Rp.	Phenobarbital	Ba	nein
		Meprobamat	Be	nein
Cormed	frei	Nikethamid	Sy	ja
Corodoc Tropfen	frei	Alkohol	Al	nein
Corofarm Tropfen	frei	Alkohol	Al	nein
Coronar-Homocent	frei	Alkohol	Al	nein

Name des Medikaments	Status	Inhaltsstoff mit Mißbrauchspotential	Stoff-klasse	Doping-mittel
Coronator Tonicum	frei	Alkohol 13 %	Al	nein
Coroverlan Tropfen	frei	Alkohol	Al	nein
Corto-Tavegil	Rp.	Clemastin	An	nein
Corvipas	frei	Alkohol	Al	nein
Cralonin-Tropfen	frei	Alkohol 35 %	Al	nein
Crataegutt Tropfen	frei	Alkohol	Al	nein
Crataegysat Bürger	frei	Alkohol 30 %	Al	nein
Crataezyma Tropfen	frei	Alkohol 35 %	Al	nein
Cratamed	frei	Alkohol	Al	nein
Cratylen	frei	Alkohol	Al	nein
Curablon	Rp.	Testosteron	Ab	ja
Cyclobarbitol	Rp.	Cyclobarbitol	Ba	nein
Cycloven-Tropfen	frei	Alkohol 53 %	Al	nein
Cynarix Saft	frei	Alkohol 30 %	Al	nein
Cynarzym	frei	pflanzliche Laxanzien	Lx	nein
Cynosid compositum Tropfen	frei	Alkohol	Al	nein
Cyrpon/Cyrpon forte	Rp.	Meprobamat	Be	nein
Cystibosin	frei	Alkohol 17 %	Al	nein
Cystinol N	frei	Alkohol 20 %	Al	nein
Cystiselect (PTS 2)	frei	Alkohol	Al	nein
Dabylen-Asthma Tabletten	frei	Ephedrin	Ps	ja
		Diphenhydramin	An	nein
Dacoren Lösung	Rp.	Alkohol 6 %	Al	nein
Dalmadorm	Rp.	Flurazepam	Tr	nein
Daluwal	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Daluwal forte	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
		Bisacodyl	Lx	nein
Daptazile	Rp.	Amiphenazol	Ps	ja
Deca-Durabolin	Rp.	Nandrolon	Ab	ja
Delmasthin	frei	Alkohol 58 %	Al	nein
Deltalax	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
		Phenolphthalein	Lx	nein
		Belladonna-Alkaloide	Ha	nein
Demetrin	Rp.	Prazepam	Tr	nein
Dentinox Gel/-Tropflösung	frei	Alkohol 16 %	Al	nein
Depuran	frei	pflanzliche Laxanzien	Lx	nein
Dequonal Lösung	frei	Alkohol 6 %	Al	nein
Dermatodoron	frei	Alkohol 30 %	Al	nein
DETMS 5 Norhypon	Rp.	Etilefrin	Sy	ja
Detensitral	Rp.	Meprobamat	Be	nein
Develin retard	Rp.	Dextropropoxyphen	Op	ja
Dexa-Norgesic	Rp.	Orphenadrin	Mx	nein
Dia-Aktivanad	frei	Alkohol 11 %	Al	nein
Diabetan	frei	Alkohol 15 %	Al	nein
Diabetes-Entoxin	frei	Alkohol 40 %	Al	nein
Diacard	frei	Alkohol	Al	nein
Dialax	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
		Phenolphthalein	Lx	nein
Diazelmus	Rp.	Diazepam	Tr	nein
Diazepam Stada/-Desitin/ -ratiopharm/-Woelm	Rp.	Diazepam	Tr	nein
Dicodid	Btm.	Hydrocodon	Op	ja
Diction Hustentropfen	Rp.	Ephedrin	Ps	ja
		Bromid	Be	nein
		Alkohol	Al	nein

Name des Medikaments	Status	Inhaltsstoff mit Mißbrauchspotential	Stoff-klasse	Doping-mittel
Dicton retard	Rp.	Codein	Op	ja
Diffucord	Rp.	Alkohol	Al	nein
Digaloid	frei	Alkohol	Al	nein
Digestivum-Hetterich	frei	Alkohol 29 %	Al	nein
Digestodoron	frei	Alkohol 20 %	Al	nein
Digitalysat Bürger	Rp.	Alkohol 18 %	Al	nein
Dilatol Tropfen	frei	Alkohol 10 %	Al	nein
Dilaudid	Btm.	Hydromorphon	Op	ja
Dilaudid-Atropin	Btm.	Hydromorphon Atropin	Op Ha	ja nein
Dilaudid-Atropin Suppositorien	Btm.	Hydromorphon	Op	ja
Dilcoran 80 S	Rp.	Phenobarbital	Ba	nein
Dinacode Dragees	Rp.	Codein Alkohol	Op Al	ja nein
Dinacode Hustensirup	Rp.	Aethylmorphin	Op	ja
		Codein	Op	ja
		Aethylmorphin Alkohol	Op Al	ja nein
Dipidolor	Btm.	Pirithamid	Op	ja
Dissilax Abführdragees	frei	pflanzliche Laxanzien	Lx	nein
		Bisacodyl	Lx	nein
Distraneurin	Rp.	Clomethiazol	Be	nein
Ditenate/Ditenate-Retard	Rp.	Doxylamin	An	nein
		Etafedrin	Sy	ja
Ditonal	frei	Mischanalgetikum (Coffein)	Mi	nein
Diucomb	Rp.	Bemetizid	Di	nein
Docabolin	Rp.	Nandrolon	Ab	ja
Dolantin Injektionslösung	Btm.	Pethidin	Op	ja
Dolexamid	frei	Alkohol 58 %	Al	nein
Dolo Mobilat oral	frei	Phenylephrin	Sy	ja
Dolo-Adamon N	Rp.	Codein	Op	ja
		Barbiturat	Ba	nein
Dolo-Attritin	Rp.	Diphenhydramin	An	nein
Dolo-Buscopan	Rp.	Codein	Op	ja
		Amobarbital	Ba	nein
Dolo-Eupaco	Rp.	Codein	Op	ja
		Phenobarbital	Ba	nein
Dolo-Neurotrat	Rp.	Dextropropoxyphen	Op	ja
Dolo-Prolixan	Rp.	Phenprobamat	Mx	nein
Dolofugin	Rp.	Codein	Op	ja
Dolomo N	Rp.	Codein	Op	ja
Dolomo T	Rp.	Mischanalgetikum (Coffein)	Mi	nein
Dolviran	Rp.	Codein	Op	ja
Dorecotuss retard	frei	Ephedrin	Ps	ja
Dorex	frei	Ephedrin	Ps	ja
Dorex Hustenpastillen	frei	Ephedrin	Ps	ja
Dorex Hustensaft mit Oxeladin	frei	Ephedrin	Ps	ja
		Alkohol	Al	nein
Dorex Hustentropfen	frei	Ephedrin	Ps	ja
		Alkohol	Al	nein
Dormicum	Rp.	Midazolam	Tr	nein
Dormilfo N	Rp.	Secbutabarbital	Ba	nein
		Meprobamat	Be	nein
Dormo-Puren	Rp.	Nitrazepam	Tr	nein

Name des Medikaments	Status	Inhaltsstoff mit Mißbrauchspotential	Stoff-klasse	Doping-mittel
Dormopan	Rp.	Cyclobarbital Hexobarbital	Ba	nein
Dorocoff	frei	Carbromal Mischanalgetikum (Coffein)	Be	nein
Doroma	Rp.	Carbromal	Be	nein
Doxylamin	frei	Doxylamin	An	nein
Dr. Ernst Richter's Frühstückskräutertee	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Dr. Janssens Tee	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Dr. Janssens Teebohnen	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Dr. Klingers Bergischer Kräutertee,	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Dr. Maurers Magen-Apotheke	frei	Alkohol 30 %	Al	nein
Dr. Scheller's Haemorrhoidensalbe	frei	Ephedrin	Ps	ja
Draenaven	frei	Alkohol 45 %	Al	nein
Dragees Duesberg	Rp.	pflanzliche Laxativa Bisacodyl	Lx	nein
Dragees Neunzehn	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Dramamine	frei	Dimenhydrinat	An	nein
Dreluso 33 Tropfen	Rp.	Alkohol	Al	nein
Dulcolax/Dulcolax spezial	frei	Bisacodyl	Lx	nein
Duo-Medihaler Dosier-Aerosol	Rp.	Isoprenalin Phenylephrin	Sy	ja
Dur Diazepam	Rp.	Diazepam	Tr	nein
Duraforte	frei	Phenylephrin	Sy	ja
Durafurid	Rp.	Furosemid	Di	nein
Durant Kapseln	frei	Kavain	NK	nein
Duraspiron	Rp.	Furosemid	Di	nein
Durazaniil 6	Rp.	Bromazepam	Tr	nein
Dyscornut	frei	Alkohol	Al	nein
Dysurgal Tropfen	Rp.	Barbital Ephedrin	Ba	nein
E.A.P.-61	frei	Alkohol 60 %	Al	nein
Eatan N	Rp.	Nitrazepam	Tr	nein
Echinatruw intern/extern	frei	Alkohol	Al	nein
Echtkonstit	frei	Alkohol	Al	nein
Echtronephrin	frei	Alkohol	Al	nein
Echtronerval	frei	Alkohol	Al	nein
Echtronervin	frei	Alkohol	Al	nein
Echthroem	frei	Alkohol	Al	nein
Echtrosept Tinktur	frei	Alkohol	Al	nein
Echtrosept Tropfen	frei	Alkohol	Al	nein
Echtroven	frei	Alkohol	Al	nein
Echtrovonval	frei	Alkohol	Al	nein
Efisalin	frei	Ephedrin Coffein	Ps	ja
Elero Asthma-Tropfen	Rp.	Ephedrin	Ps	ja
Elixier Nr. 66	frei	Alkohol 42 %	Al	nein
Elkapin / Elkapin mite	Rp.	Etozolol	Di	nein
Elmigrin	Rp.	Phenobarbital	Ba	nein
Elthon	Rp.	Diazepam	Tr	nein
Emocrat forte	frei	Alkohol	Al	nein
Enausina	frei	Alkohol 19 %	Al	nein
Endrine/Endrine mild	frei	Ephedrin	Ps	ja
entero sanol Saft	frei	Alkohol	Al	nein
Entoxin pur	frei	Alkohol 40 %	Al	nein

Name des Medikaments	Status	Inhaltsstoff mit Mißbrauchspotential	Stoff-klasse	Doping-mittel
Entrodyn	frei	Phenylephrin	Sy	ja
Eoden-retard	frei	Heptaminol	Vs	ja
Ephecuan	frei	Ephedrin	Ps	ja
Ephedra-Strath	frei	Alkohol 50 %	Al	nein
		Ephedrin	Ps	ja
		Fol. Hyoscyami	Ha	nein
Ephedrin „Knoll“	frei	Alkohol 20 %	Al	nein
		Ephedrin	Ps	ja
Epepect mit Codein	Rp.	Codein	Op	ja
		Ephedrin	Ps	ja
Epepect-Pastillen	frei	Ephedrin	Ps	ja
Ephetonin-Hustensaft	frei	Ephedrin	Ps	ja
Equisil	frei	Ephedrin	Ps	ja
		Alkohol 23 %	Al	nein
Eres Elixier	frei	Alkohol 16 %	Al	nein
Ergo-Kranit	Rp.	Phenobarbital	Ba	nein
		Coffein	Ps	ja
Ergo-Lonarid	Rp.	Amobarbital	Ba	nein
		Codein	Op	ja
Ergomimet plus Tropfen	Rp.	Etilefrin	Sy	ja
Ergoplus forte Tropfen	Rp.	Alkohol 24 %	Al	nein
Ergoplus/Ergoplus-forte Tropfen	Rp.	Alkohol	Al	nein
Erysidoron 1	Rp.	Alkohol 34 %	Al	nein
Esberi-Nervin	frei	Alkohol 28 %	Al	nein
Esbuphon	frei	Norfenedrin	Sy	ja
Esdesan	Rp.	Chloralhydrat	Be	nein
		Alkohol 30 %	Al	nein
Etaphydel Sed. Liquid.	Rp.	Phenobarbital	Ba	nein
		Alkohol	Al	nein
Eti-Puren	frei	Etilefrin	Sy	ja
Etilefrin	frei	Etilefrin	Sy	ja
Eu-Med S	frei	Mischanalgetikum (Coffein)	Mi	nein
Eucard	Rp.	Phenobarbital	Ba	nein
Euffekt N	frei	Mischanalgetikum (Coffein)	Mi	nein
Eukamillat	frei	Alkohol	Al	nein
Eukliman	Rp.	Phenobarbital	Ba	nein
Eukodal	Btm.	Oxycodon	Op	ja
Eukraton	Rp.	Bemegrid	Ps	ja
Eulaxan	frei	Bisacodyl	Lx	nein
Eupaco	Rp.	Phenobarbital	Ba	nein
Eupatal-Tropfen	frei	Alkohol	Al	nein
Eupatal-Sirup/-Tropfen	frei	Alkohol	Al	nein
Eupond-N	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Eupronerv	frei	Alkohol 30 %	Al	nein
Eusedon Saft	Rp.	Barbital	Ba	nein
		Phenobarbital	Ba	nein
		Alkohol 9 %	Al	nein
Euvasculin	Rp.	Bamethan	Vs	ja
Euvegal comp. Saft	frei	Diphenhydramin	An	nein
		Alkohol	Al	nein
Euvegal comp. Tropfen	frei	Diphenhydramin	An	nein
		Alkohol	Al	nein
Euvegal comp.-Saft zuckerfrei	frei	Diphenhydramin	An	nein
Euvegal comp.-Dragees	Rp.	Promethazin	An	nein
Euvitan	frei	Alkohol 17 %	Al	nein

Name des Medikaments	Status	Inhaltsstoff mit Mißbrauchspotential	Stoff-klasse	Doping-mittel
Euviterin	frei	Alkohol 14 %	Al	nein
Eventin	frei	Propylhexedrin	Ps	ja
Exneurax	Rp.	Barbital	Ba	nein
		Codein	Op	ja
Expectal-Sirup/-Tropfen	Rp.	Codein	Op	ja
		Dipropylbarbiturat	Ba	nein
		Alkohol	Al	nein
Expectorans Solucampher	Rp.	Codein	Op	ja
		Ethylmorphin	Op	ja
		Alkohol	Al	nein
Expectussin Hustensirup	frei	Ephedrin	Ps	ja
		Alkohol	Al	nein
Expectussin Hustentropfen	Rp.	Ephedrin	Ps	ja
		Alkohol 36 %	Al	nein
Expectussin cum Codein	Rp.	Codein	Op	ja
		Ephedrin	Ps	ja
		Alkohol 37 %	Al	nein
Expectysat Bürger Tropfen	frei	Alkohol 18 %	Al	nein
Exphobin	Rp.	Meprobamat	Be	nein
Exponcit	frei	Cathin	Ps	ja
Extracort Rhin	Rp.	Phenylephrin	Sy	ja
Extracort Tinktur	Rp.	Alkohol	Al	nein
FD8-Tabletten	frei	Ephedrin	Ps	ja
Febena EM 1	Rp.	Chloralhydrat	Be	nein
		Ephedrin	Ps	ja
Febenol Dragees	Rp.	Chloralhydrat	Be	nein
		Scopolamin	Ha	nein
		Alkohol	Al	nein
Febenol Kinderzäpfchen	Rp.	Chloralhydrat	Be	nein
		Atropin	Ha	nein
Febenol Liquidum	Rp.	Chloralhydrat	Be	nein
		Scopolamin	Ha	nein
		Alkohol 3 %	Al	nein
Febrinfant	Rp.	Carbromal	Be	nein
Febripan	frei	Mischanalgetikum (Coffein)	Mi	nein
Felsolyn	Rp.	Scopolamin	Ha	nein
Femisana Mixtur	frei	Alkohol	Al	nein
Femisana-forte Mixtur	Rp.	Alkohol	Al	nein
Fenipectum Hustensaft	Rp.	Codein	Op	ja
		Dimetinden	An	nein
		Alkohol 6 %	Al	nein
Fenistil Tropfen	frei	Dimetinden	An	nein
		Alkohol 6 %	Al	nein
Fenistil-Sirup	frei	Dimetinden	An	nein
		Alkohol 7 %	Al	nein
Fenistil/Fenistil-retard	frei	Dimetinden	An	nein
Fensum	frei	Mischanalgetikum (Coffein)	Mi	nein
Fensum Kindersuppositorien	Rp.	Codein	Op	ja
Fensum mit Kodein	Rp.	Codein	Op	ja
Fentanyl-Janssen	Btm.	Fentanyl	Op	ja
Ferrum-Strath Tropfen	frei	Alkohol 20 %	Al	nein
Fineural/Fineural N	frei	Mischanalgetikum (Coffein)	Mi	nein
Flenin	frei	Alkohol 45 %	Al	nein
Floralax	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Floricaid	frei	Alkohol 54 %	Al	nein

Name des Medikaments	Status	Inhaltsstoff mit Mißbrauchspotential	Stoff-klasse	Doping-mittel
Floripuran	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Florian Darmreinigungskapseln	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Florian Instant Senna-Teepulver	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Florian-Dragees	frei	Bisacodyl	Lx	nein
Fludestrin	Rp.	Testolacton	Ab	ja
Fluprim	frei	Ephedrin	Ps	ja
		Phenindamin	An	nein
Foehnetten	Rp.	Bromisoval	Be	nein
Foenal	Rp.	Codein	Op	ja
Fomagrippin	frei	Ephedrin	Ps	ja
		Mepyramin	An	nein
Fordiuran	Rp.	Bumetanid	Di	nein
Fortalidon N	Rp.	Codein	Op	ja
Fortivenat	frei	Bamethan	Vs	ja
Fortral	Btm.	Pentazocin	Op	ja
Frangula-Dragees-Bock	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Fraxipos	frei	Oxedrin	Sy	ja
Friosmin Tropfen	frei	Alkohol 53 %	Al	nein
Frisium	Rp.	Clobazam	Tr	nein
Furesis comp.	Rp.	Furosemid	Di	nein
Furo-Puren	Rp.	Furosemid	Di	nein
Furosemid 40 Stada	Rp.	Furosemid	Di	nein
Furosemid-ratiopharm	Rp.	Furosemid	Di	nein
Furosemid-ratiopharm 40	Rp.	Furosemid	Di	nein
Fusid	Rp.	Furosemid	Di	nein
Galenavowen Tropfen	frei	Alkohol	Al	nein
Galleb-Liquidum	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
		Alkohol	Al	nein
Gallemolan Tropfen	frei	Alkohol	Al	nein
		pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Gallen- u. Leber-Tee Stada	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Gallestol Dragees	frei	Bromid	Be	nein
		pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Gallestol Saft	Rp.	Chloralhydrat	Be	nein
Gallestol Tropfen	Rp.	Chloralhydrat	Be	nein
		pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Gallo sanol	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Gallo-Merz/ Gallo-Merz Spasmolyticum	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Galloselect Dragees	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Galloselect Liquidum	frei	Belladonna	Ha	nein
		pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Gamaquil	Rp.	Phenprobamat	Be	nein
Gastralon Tropfen	frei	Alkohol	Al	nein
		pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Gastricholan	frei	Alkohol 20 %	Al	nein
Gastripan	Rp.	Cyclobarbital	Ba	nein
		Belladonna-Alkaloide	Ha	nein
		Meprobamat	Be	nein
Gastritol „Dr. Klein“	frei	Alkohol 35 %	Al	nein
Gastroflorin	frei	Alkohol 35 %	Al	nein
Gastrol-Tropfen	frei	Alkohol	Al	nein
Gastroplant	frei	Alkohol 53 %	Al	nein
Gehamint	frei	Alkohol 3 %	Al	nein
Gelonida	Rp.	Codein	Op	ja

Name des Medikaments	Status	Inhaltsstoff mit Mißbrauchspotential	Stoff-klasse	Doping-mittel
Gelsadon Tropfen	Rp.	Alkohol	Al	nein
Gentarol	Rp.	Codein	Op	ja
		Phenobarbital	Ba	nein
Gentiapol	frei	Phenophtalol	Lx	nein
Gepan	frei	Mischanalgetikum (Coffein)	Mi	nein
Gewodin	frei	Mischanalgetikum (Coffein)	Mi	nein
Ginseng-Complex „Schuh“	frei	Alkohol 34 %	Al	nein
Gittalun Trinktabletten	frei	Doxylamin	An	nein
Givalex	frei	Alkohol 45 %	Al	nein
Glauco Biciron	Rp.	Phenylephrin	Sy	ja
Glonoin	frei	Alkohol 29 %	Al	nein
Glucanal	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Glyboral forte	Rp.	Phenobarbital	Ba	nein
		Bromid	Be	nein
Glycobosan	frei	Alkohol 40 %	Al	nein
Godalax	frei	Bisacodyl	Lx	nein
Goldtropfen-Hetterich	frei	Alkohol 33 %	Al	nein
Granoton Emulsion	frei	Alkohol 13 %	Al	nein
Grippinon	Rp.	Phenobarbital	Ba	nein
		Diphenylpyralin	An	nein
Grippostad	frei	Diphenhydramin	An	nein
		Coffein	Ps	ja
Grippostad C	frei	Coffein	Ps	ja
Gripps	frei	Alkohol	Al	nein
Guakalin Sirup	frei	Alkohol 4 %	Al	nein
Guakalin-Tropfen	frei	Ephedrin	Ps	ja
		Alkohol 26 %	Al	nein
Guakalin-Tropfen mit Codein	Rp.	Codein	Op	ja
		Alkohol 26 %	Al	nein
Gubernalkonzentrat	frei	Alkohol 16 %	Al	nein
Guttacor	frei	Alkohol 31 %	Al	nein
Gynacton Tropfen	Rp.	Alkohol 21 %	Al	nein
Gyno-Hormetten	Rp.	Prasteron	Ab	ja
Gynodian Depot	Rp.	Prasteron	Ab	ja
H3-Quam	frei	Pentetrazol	Ps	ja
Haemonervin	frei	Alkohol 17 %	Al	nein
		Coffein	Ps	ja
Haemos Tropfen	frei	Ephedrin	Ps	ja
Halcion	Rp.	Triazolam	Tr	nein
Hamburger Tee Original, Frese	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Hanoartin	frei	Alkohol 22 %	Al	nein
Hanotoxin Tropfen	frei	Alkohol 35 %	Al	nein
Hapeka 39	frei	Alkohol 26 %	Al	nein
Harongan Tropfen	frei	Alkohol 53 %	Al	nein
Helarium Tropfen	frei	Alkohol 19 %	Al	nein
Helfergin	Rp.	Meclofenoxat	Ps	ja
Helopyrin	frei	Ephedrin	Ps	ja
Hepafungin	frei	Alkohol 38 %	Al	nein
Hepahydral	frei	Alkohol	Al	nein
Hepalixier-Gripp	frei	Alkohol 25 %	Al	nein
		pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Heparchofid	frei	Alkohol	Al	nein
Heparhorm Sirup	frei	Alkohol 6 %	Al	nein
Hepata Liquidum	frei	Alkohol 23 %	Al	nein
		pflanzliche Laxativa	Lx	nein

Name des Medikaments	Status	Inhaltsstoff mit Mißbrauchspotential	Stoff-klasse	Doping-mittel
Hepothesan	frei	Alkohol 28 % pflanzliche Laxativa	Al Lx	nein nein
Heptylon-Digoxin	Rp.	Heptaminol	Sy	ja
Heptylon/-retard	frei	Heptaminol	Sy	ja
Hervert-card forte	frei	Alkohol	Al	nein
Herz-Punkt/-forte	frei	Alkohol	Al	nein
Herztonikum 72	frei	Alkohol 24 %	Al	nein
Herztropfen „Truw“	frei	Alkohol	Al	nein
Heuschnupfenmittel	frei	Alkohol 67 %	Al	nein
Hevert-corin	frei	Alkohol	Al	nein
Hevert-gall	frei	Alkohol	Al	nein
Hevert-tox	frei	Alkohol	Al	nein
Hevert-val	frei	Alkohol	Al	nein
Hexoral-Lösung	frei	Alkohol 5 %	Al	nein
Hexoral-Spray	frei	Alkohol 12 %	Al	nein
Higdil Nr. 100 Cardiosan/-forte	frei	Alkohol 36 %	Al	nein
Hochrein'sche Atempfeife	frei	Ephedrin	Ps	ja
Hocura-Diureticum	frei	Alkohol	Al	nein
Hocura-femin	frei	Alkohol	Al	nein
Hoggar N	frei	Doxylamin	An	nein
Homburg 680	Rp.	Belladonna-Alkaloide	Ha	nein
Homobione Tropfen	frei	Alkohol	Al	nein
Homocente	frei	Alkohol	Al	nein
Homoevowen	frei	Alkohol	Al	nein
Hormovitastan	Rp.	Methyltestosteron	Ab	ja
Hovaletten forte	Rp.	Phenobarbital	Ba	nein
Hydro-rapid-Tabliten	Rp.	Furosemid	Di	nein
Hydromedin	Rp.	Etacrynsäure	Di	nein
Hypercard Mixtur	frei	Alkohol	Al	nein
Hyperforat Tropfen	frei	Alkohol	Al	nein
Hyperforat-forte Tropfen	Rp.	Alkohol	Al	nein
Hyperidyst I	Rp.	Alkohol	Al	nein
Hyperidyst II	frei	Alkohol	Al	nein
Hypno-Tabliten	Rp.	Allobarbital	Ba	nein
hypo-loges	frei	Phenobarbital	Ba	nein
Hypolind A	Rp.	Synephrin	Sy	ja
		Strychnin	Ps	ja
Hypolind forte/-retard	frei	Norfefefrin	Sy	ja
Hypotonin Tabletten	frei	Ephedrin	Ps	ja
Hypotonin Tinktur	frei	Ephedrin	Ps	ja
		Alkohol	Al	nein
Hypotonin forte	frei	Ephedrin	Ps	ja
Hypotonodynam Tropfen	frei	Ephedrin	Ps	ja
		Alkohol	Al	nein
Hypotonodynamat Dragees	frei	Ephedrin	Ps	ja
Iberogast	frei	Alkohol 31 %	Al	nein
Ichtho-Bellol compositum Suppos.	Rp.	Phenobarbital	Ba	nein
		Atropin	Ha	nein
Ichtho-Bellol Suppositorien	Rp.	Atropin	Ha	nein
Ila-Med	Rp.	Phenobarbital	Ba	nein
		Alkohol 20 %	Al	nein
Ila-Med forte Tropfen	Rp.	Phenobarbital	Ba	nein
		Alkohol 29 %	Al	nein
Ildamen-Digoxin/-Novodigal	Rp.	Oxyfedrin	Sy	ja

Name des Medikaments	Status	Inhaltsstoff mit Mißbrauchspotential	Stoff-klasse	Doping-mittel
Ildamen/-forte	frei	Oxyfedrin	Sy	ja
Ilvico Saft	frei	Brompheniramin	An	nein
		Methylephedrin	Ps	ja
Ilvico für Kinder	frei	Brompheniramin	An	nein
Ilvico-Dragees	frei	Brompheniramin	An	nein
Ilvin-Dupletten	frei	Brompheniramin	An	nein
Imakol Sirup	Rp.	Oxomemazin	An	nein
		Alkohol 3 %	Al	nein
Imakol Tabletten	Rp.	Oxomemazin	An	nein
Imeson	Rp.	Nitrazepam	Tr	nein
Inactin-Byk	Rp.	Thiobutabarbital	Ba	nein
Inconturina	frei	Alkohol	Al	nein
Indovert-Dragees	frei	Pentetrazol	Ps	ja
Infi-tract	frei	Alkohol 52 %	Al	nein
Infludo	frei	Alkohol 57 %	Al	nein
Influtruw Tropfen	frei	Alkohol	Al	nein
Ingelan	frei	Isoprenalin	Sy	ja
Ingomidon	Rp.	Carbromal	Be	nein
Instenon	Rp.	Etamivan	Sy	ja
Intal compositum	Rp.	Isoprenalin	Sy	ja
Intensain Kombipackung	Rp.	Phenobarbital	Ba	nein
Ipalat Sirup	Rp.	Ephedrin	Ps	ja
Ipalat Tropfen	Rp.	Ephedrin	Ps	ja
Ipalat cum Codein	Rp.	Codein	Op	ja
		Ephedrin	Ps	ja
Ipesandrin N	Rp.	Codein	Op	ja
		Ephedrin	Ps	ja
Isopto-Sterofrin Augentropfen	Rp.	Phenylephrin	Sy	ja
Itridal	Rp.	Cyclobarbital	Ba	nein
Jalonac	Rp.	Amobarbital	Ba	nein
Jasivita	frei	Pentetrazol	Ps	ja
Jatamansin Dragees	frei	Pholedrin	Sy	ja
Jatrosom	Rp.	Tranylcypromin	Ma	ja
Jetrium	Btm.	Dextromoramid	Op	ja
Joghurt Milkitten	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Junisana-Mixtur	frei	Alkohol	Al	nein
Kalkurenal-Tropfen	frei	Alkohol 36 %	Al	nein
Kalowowen Mixtur	frei	Alkohol	Al	nein
Kamille Spitzner	frei	Alkohol 10 %	Al	nein
Kamillosan Liquidum	frei	Alkohol	Al	nein
Kanovenol-Dragees	frei	Norfenefrin	Sy	ja
Katovit	frei	Prolintan	Ps	ja
Kavaform	frei	Kavain	Ub	nein
Kavasporal	frei	Kavain	Ub	nein
Keldrin Dragees	frei	Methylephedrin	Ps	ja
		Diphenhydramin	An	nein
Keldrin Kapseln/-Suppositorien für Erwachsene und Kinder	frei	Ephedrin	Ps	ja
		Diphenhydramin	An	nein
Keldrin Suppositorien für Säuglinge	Rp.	Phenobarbital	Ba	nein
		Ephedrin	Ps	ja
		Diphenhydramin	An	nein
Kerato Biciron	Rp.	Metandienon	Ab	ja
Ketanest	Rp.	Ketamin	Ha	nein
Khellicor	frei	Alkohol 12 %	Al	nein
Klimacorin	frei	Alkohol 52 %	Al	nein

Name des Medikaments	Status	Inhaltsstoff mit Mißbrauchspotential	Stoff-klasse	Doping-mittel
Klimax-H Taeschner	Rp.	Chlordiazepoxid	Tr	nein
		pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Klimax-N Taeschner	Rp.	Chlordiazepoxid	Tr	nein
		pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Klinoren Tropfen	frei	Alkohol	Al	nein
Klosterfrau Magentonikum	frei	Alkohol 35 %	Al	nein
Klosterfrau Melissengeist	frei	Alkohol 76 %	Al	nein
Klosterfrau Vitaltonikum	frei	Alkohol 24 %	Al	nein
Kneipp Abführtee	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Kneipp Blutreinigungstee	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Kneipp Kräuterdragees	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Kneipp Kräutertonikum Herz-Elixier	frei	Alkohol 16 %	Al	nein
Kneipp Rosmarin Tonik-Wein	frei	Alkohol 16 %	Al	nein
Kneipp Schlankheits-Unterstützungstee	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Kneipp Wörsetten-N	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Kolton grippale	frei	Piprinhydrinat	An	nein
Konstitutionsmittel Syxyl	frei	Alkohol 25 %	Al	nein
Kontragripp	frei	Diphenhydramin	An	nein
Kontragripp-RR	frei	Diphenhydramin	An	nein
		Pholedrin	Sy	ja
Korodin-Tropfen	frei	Alkohol	Al	nein
Kräuterlax	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Krancampo	frei	Alkohol 35 %	Al	nein
		pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Kropfkur nach Ottinger Tropfen	frei	Alkohol	Al	nein
		Bromid	Be	nein
Kumsan Ginseng Scheurich Tonikum	frei	Alkohol	Al	nein
Kytta-Sedativum-Tropfen	frei	Alkohol 33 %	Al	nein
Lagrida-Schmerztabletten	frei	Diphenhydramin	An	nein
Lagunal-Kautabletten	Rp.	Carbromal	Be	nein
Lagunal-Saft	Rp.	Carbromal	Be	nein
		Alkohol	Al	nein
Lakriment N Bronchial-Pastillen	frei	Ephedrin	Ps	nein
Lamra	Rp.	Diazepam	Tr	nein
Lanibion-Tropfen	Rp.	Alkohol 5 %	Al	nein
Lanimerck-Tropfen	Rp.	Alkohol 42 %	Al	nein
Laryngsan	frei	Alkohol	Al	nein
		Coffein	Ps	ja
Lasix/-long	Rp.	Furosemid	Di	nein
Lax 33	frei	Bisacodyl	Lx	nein
		pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Lax.opt	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Lax-Arbuz	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Laxafix	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Laxagetten	frei	Bisacodyl	Lx	nein
Laxanin N	frei	Bisacodyl	Lx	nein
Laxapressan	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Laxariston	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Laxatan Abführdragees	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Laxatan Abführkräutertee	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Laxatan Granulat	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Laxatan Instant Abführtee	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Laxativ-Solco Dragees	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein

Name des Medikaments	Status	Inhaltsstoff mit Mißbrauchspotential	Stoff-klasse	Doping-mittel
Laxativum „Truw“	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Laxbene	frei	Bisacodyl	Lx	nein
Laxherba	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Laxiplant	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Laxopol	frei	Ricinusöl	Lx	nein
Laxos	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Laxysat Buerger	frei	Bisacodyl	Lx	nein
		pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Leferdiwin	frei	Alkohol 16 %	Al	nein
Lenoxin Liquidum	Rp.	Alkohol 10 %	Al	nein
Lentinorm	Rp.	Strychnin	Ps	ja
Leo-Pillen	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Lespenephryl Tropfen	Rp.	Alkohol 48 %	Al	nein
Lespenephryl-forte Tropfen	Rp.	Alkohol 47 %	Al	nein
Levisticum	frei	Alkohol 28 %	Al	nein
Lexotanil 6	Rp.	Bromazepam	Tr	nein
Librax	Rp.	Chlordiazepoxid	Tr	nein
Librium/-Tabs	Rp.	Chlordiazepoxid	Tr	nein
Limbatril/-F/-Tabs	Rp.	Chlordiazepoxid	Tr	nein
Lipogeron 300	Rp.	Methyltestosteron	Ab	ja
Lipostabil flüssig	frei	Alkohol 16 %	Al	nein
Lipozet	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Liquemin Depot	Rp.	Ephedrin	Ps	ja
Liquidepur	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
		Alkohol	Al	nein
Liruptin	frei	Alkohol	Al	nein
Liskantin	Rp.	Primidon	Be	nein
Lomabronchin	frei	Ephedrin	Ps	ja
		Alkohol 53 %	Al	nein
Lomapect Kombi	Rp.	Diphenhydramin	An	nein
Lomapect Tropfen	Rp.	Alkohol 75 %	Al	nein
Lonarid N	Rp.	Codein	Op	ja
Loxyl	frei	Bisacodyl	Lx	nein
Luminal/Luminaletten	Rp.	Phenobarbital	Ba	nein
LycOaktin Tinktur	frei	Alkohol 62 %	Al	nein
Lycocyn	frei	Alkohol	Al	nein
Lymphomyosot Tropfen	frei	Alkohol 35 %	Al	nein
Lynandron	Rp.	Testosteron	Ab	ja
M-40	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Mabuti	frei	Mischanalgetikum (Coffein)	Mi	nein
Maffee	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
		Phenolphthalein	Lx	nein
Majocarmin	frei	Alkohol	Al	nein
Makara N Pulver	frei	Ephedrin	Ps	ja
Makatussin Dragees	Rp.	Dihydrocodein	Op	ja
Makatussin Saft	frei	Alkohol 5 %	Al	nein
Makatussin Tropfen	Rp.	Alkohol 49 %	Al	nein
Makatussin forte Dragees	Rp.	Dihydrocodein	Op	ja
		Diphenhydramin	An	nein
Makatussin forte Saft	Rp.	Dihydrocodein	Op	ja
		Diphenhydramin	An	nein
Makatussin forte Tropfen	Rp.	Dihydrocodein	Op	ja
		Ephedrin	Ps	ja
		Alkohol 49 %	Al	nein
Maliasin	Rp.	Phenobarbital	Ba	nein

Name des Medikaments	Status	Inhaltsstoff mit Mißbrauchspotential	Stoff-klasse	Doping-mittel
Mandotrilan-„forte“	Rp.	Aprobarbital	Ba	nein
Mandrhorinin	frei	Ephedrin	Ps	ja
Margaris Tabletten	Rp.	Mandragora-Alkaloide	Ha	nein
Marianon „Dr. Klein“	frei	Meprobamat	Be	nein
Marvina	frei	Alkohol 17 %	Al	nein
Maskam	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Masmoran (Roerig)	Rp.	Hydroxycin	Ha	nein
Masterid	Rp.	Drostanolon	Ab	ja
Mastodyn	frei	Alkohol 53 %	Al	nein
Mazur-A	Rp.	Phenobarbital	Ba	nein
Med-Laxan	frei	Atropin	Ha	nein
Medapur	frei	Bisacodyl	Lx	nein
Medinox/-M	Rp.	Secobarbital	Ba	nein
Mediocard	frei	Cyclobarbital	Ba	nein
Mediolax	frei	Alkohol	Al	nein
Meditonsin	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Medomin	Rp.	Bisacodyl	Lx	nein
Mega-Dolor „Lorenz“	Rp.	Alkohol	Al	nein
Megagrisevit	Rp.	Atropin	Ha	nein
Melabon/-N	frei	Heptabarb	Ba	nein
Melidorm	Rp.	Codein	Op	ja
Melrosum	frei	Phenobarbital	Ba	nein
Melrosum mit Codein	Rp.	barbitursäure	Ba	nein
Melval	Rp.	Alkohol	Al	nein
Menodoron	frei	Codein	Op	ja
Menrium	Rp.	Alkohol	Al	nein
Mepro-Nervamin	Rp.	Methylpentynol	Be	nein
Meprobamat Saar	Rp.	Alkohol 20 %	Al	nein
Mereprine	frei	Alkohol	Al	nein
Meteophyt Tropfen	frei	Chlordiazepoxid	Tr	nein
Methergin-Tropflösung	Rp.	Phenobarbital	Ba	nein
Metrotonin	Rp.	Meprobamat	Be	nein
Michalon	frei	Belladonna-Alkaloide	Ha	nein
Micoren	frei	Meprobamat	Be	nein
Migraeflux	Rp.	Doxylamin	An	nein
Migräne-Dolviran	Rp.	Alkohol	Al	nein
Migräne-Kranit Tabletten/-Suppos.	Rp.	Alkohol	Al	nein
Migräne-Kranit spezial	Rp.	Amobarbital	Ba	nein
Migränex	Rp.	Dimenhydrinat	An	nein
Migränex Spezial	Rp.	Codein	Op	ja
		Codein	Op	ja
		Phenobarbital	Ba	nein
		Cyclizin	An	nein
		Coffein	Ps	ja
		Phenobarbital	Ba	nein
		Carbromal	Be	nein

Name des Medikaments	Status	Inhaltsstoff mit Mißbrauchspotential	Stoff-klasse	Doping-mittel
Migralave	Rp.	Codein	Op	ja
		Buclizin	An	nein
Migrexa	Rp.	Pentobarbital	Ba	nein
Milkitten Dragees „verstärkt“	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Mintetten	frei	Ephedrin	Ps	ja
Mintusin-Tropfen	frei	Ephedrin	Ps	ja
		Bromid	Be	nein
Mirapront N	frei	Norpseudoephedrin	Ps	ja
Mirfudorm	Rp.	Carbromal	Be	nein
Mirfusot Hustensirup	frei	Ephedrin	Ps	ja
		Alkohol 1 %	Al	nein
Mirfusot forte Hustensirup	Rp.	Ephedrin	Ps	ja
		Alkohol	Al	nein
Mirfusot mit Codein Sirup	Rp.	Codein	Op	ja
		Ephedrin	Ps	ja
		Alkohol	Al	nein
Mirfusot mit Codein Tropfen	Rp.	Codein	Op	ja
		Ephedrin	Ps	ja
		Alkohol	Al	nein
Mirfusot-Hustentropfen	frei	Ephedrin	Ps	ja
		Bromid	Be	nein
		Alkohol 5 %	Al	nein
„Mletzko“-Tropfen	frei	Alkohol 16 %	Al	nein
Mogadan Roche	Rp.	Nitrazepam	Tr	nein
Monacant	Rp.	Dihydrocodein	Op	ja
Monapax Saft	frei	Alkohol 6 %	Al	nein
Monapax Tropfen	frei	Alkohol 32 %	Al	nein
Monapax mit Dihydrocodein Saft	Rp.	Dihydrocodein	Op	ja
		Alkohol 3 %	Al	nein
Monapax mit Dihydrocodein Tropfen	Rp.	Dihydrocodein	Op	ja
		Alkohol 50 %	Al	nein
Mono Demetrin	Rp.	Prazepam	Tr	nein
Morphin Thilo	Btm.	Morphin	Op	ja
Morphin-Atropin Thilo	Btm.	Morphin	Op	ja
		Atropin	Ha	nein
Morphinum hydrochloricum Amphiolen	Btm.	Morphin	Op	ja
Mosegor-Sirup	Rp.	Alkohol	Al	nein
Movellan	Rp.	Strychnin	Ps	ja
Mu-cron N	frei	Ephedrin	Ps	ja
		Alkohol 60 %	Al	nein
Mucolytisches Expectorans	Rp.	Norephedrin	Ps	ja
Mulimen	frei	Alkohol	Al	nein
Multum	Rp.	Chlordiazepoxid	Tr	nein
Musaril	Rp.	Tetrazepam	Tr	nein
Muskel Trancopal compositum	Rp.	Chlormezanon	Mx	nein
Muskel Trancopal cum codeino	Rp.	Codein	Op	ja
		Chlormezanon	Mx	nein
Mutellon	frei	Alkohol 35 %	Al	nein
Mylepsinum	Rp.	Primidon	Be	nein
Myo-Europan	Rp.	Meprobamat	Be	nein
Myocardetten	Rp.	Phenobarbital	Ba	nein
		Atropin	Ha	nein
Myocardon	Rp.	Phenobarbital	Ba	nein
		Atropin	Ha	nein

Name des Medikaments	Status	Inhaltsstoff mit Mißbrauchspotential	Stoff-klasse	Doping-mittel
Myonasan	frei	Alkohol 25 %	Al	nein
N.P.-Pos	Rp.	Phenylephrin	Sy	Ja
Naldecol	frei	Norephedrin	Ps	ja
		Phenylephrin	Sy	ja
		Carbinoxamin	An	nein
Nasalgon	frei	Ephedrin	Ps	ja
Natisedine	Rp.	Phenobarbital	Ba	nein
Naupathon	frei	Alkohol 49 %	Al	nein
Nebdosator	frei	Phenylephrin	Sy	ja
Neda Früchtewüffel/-Kräutertabl.	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Nehydrin Tropfen	Rp.	Alkohol	Al	nein
Nembotal	Rp.	Pentobarbital	Ba	nein
Neo Nervisal	Rp.	Allobarbital	Ba	nein
		Phenobarbital	Ba	nein
		Barbital	Ba	nein
Neo-Animasa	Rp.	Phenobarbital	Ba	nein
Neo-Codion Tropfen	Rp.	Codein	Op	ja
		Ethylmorphin	Op	ja
		Alkohol 60 %	Al	nein
Neo-Codion Dragees/-Supposit.	Rp.	Codein	Op	ja
		Ethylmorphin	Op	nein
Neo-Felsol	frei	Ephedrin	Ps	ja
		Coffein	Ps	ja
Neo-Nervisal	Rp.	Belladonna-Alkaloide	Ba	nein
Neo-Vegomed	Rp.	Phenobarbital	Ba	nein
		Belladonna-Alkaloide	Ha	nein
Neodorm	Rp.	Pentobarbital	Ba	nein
Neosal-N	frei	Mischanalgetikum (Coffein)	Mi	nein
Nephrisol	frei	Alkohol	Al	nein
Nephros-Strath	frei	Alkohol 20 %	Al	nein
Nervibosan	frei	Alkohol 13 %	Al	nein
Nerviguttum forte	Rp.	Alkohol 70 %	Al	nein
Nervinum Fides	frei	Bromid	Be	nein
		Alkohol 20 %	Al	nein
Nervinum Stada Dragees	Rp.	Aprobarbital	Ba	nein
Nervinum Stada Tropfen	Rp.	Aprobarbital	Ba	nein
		Alkohol 22 %	Al	nein
Nervisal Dragees	Rp.	Aprobarbital	Ba	nein
Nervisal Elixier	Rp.	Aprobarbital	Ba	nein
		Alkohol	Al	nein
Nervo opt.	Rp.	Barbital	Ba	nein
		Phenobarbital	Ba	nein
Nervobaldon Tropfen	frei	Alkohol	Al	nein
Nervolitan Dragees	Rp.	Phenobarbital	Ba	nein
		Carbromal	Be	nein
Nervolitan Flüssigkeit	Rp.	Aprobarbital	Ba	nein
		Secbutabarbital	Ba	nein
Nervosana	frei	Alkohol	Al	nein
Nettisabal	frei	Alkohol 51 %	Al	nein
Neuralgica-Tabliten	Rp.	Codein	Op	ja
Neuramag	Rp.	Codein	Op	ja
Neuridal	frei	Ephedrin	Ps	ja
Neuro-Presselin	frei	Alkohol 41 %	Al	nein
Neurochol N Tropfen	frei	Alkohol	Al	nein
Neurolytril 5/10 Tabletten	Rp.	Diazepam	Tr	nein

Name des Medikaments	Status	Inhaltsstoff mit Mißbrauchspotential	Stoff-klasse	Doping-mittel
Neuronika	frei	Kavain	Ub	nein
Neurosom	Rp.	Phenobarbital	Ba	nein
Neurovegetalin	Rp.	Belladonna-Alkaloide	Ha	nein
Ni-No-Fluid	frei	Phenobarbital	Ba	nein
Nierano	frei	Alkohol	Al	nein
Nirason	frei	Alkohol 45 %	Al	nein
Nisylen	Rp.	Phenobarbital	Ba	nein
Nitrangin Liquidum	frei	Alkohol 45 %	Al	nein
Nobrium 5/10	Rp.	Alkohol	Al	nein
Noctamid	Rp.	Medazepam	Tr	nein
Noctazepam	Rp.	Lormetazepam	Tr	nein
Nocturetten	Rp.	Oxazepam	Tr	nein
Noludar	frei	Diphenhydramin	An	nein
Nomon Liquidum	Rp.	Methyprylon	Be	nein
Nordalbon	frei	Alkohol 53 %	Al	nein
Norfefrin retard	frei	Mischanalgetikum (Coffein)	Mi	nein
forte-ratiopharm	Rp.	Norfefrin	Sy	ja
Norflex	Rp.	Orphenadrin	Mx	nein
Norgesic	Rp.	Orphenadrin	Mx	nein
Norkotral	Rp.	Pentobarbital	Ba	nein
Normi-Nox	Btm.	Methaqualon	Be	nein
Normoc	Rp.	Bromazepam	Tr	nein
Normotin-P protrahiert	frei	Norfefrin	Sy	ja
		Heptaminol	Sy	ja
		Etamivan	Sy	ja
Normotin-R rapid	frei	Norfefrin	Sy	ja
		Etamivan	Sy	ja
		Heptaminol	Sy	ja
Norphen	frei	Octopamin	Sy	ja
Norphenovit	frei	Octopamin	Sy	ja
Nortensin/-mite	Rp.	Furosemid	Di	nein
Novadral	frei	Norfefrin	Sy	ja
Noviform-Aethylmorphin Dispersa	Rp.	Ethylmorphin	Op	ja
Novomina	frei	Dimenhydrinat	An	nein
Noxenur Tropfen	Rp.	Atropin	Ha	nein
		Alkohol	Al	nein
		Ephedrin	Ps	ja
Noxom N	frei	Alkohol	Al	nein
Nuran BC forte/-Sirup	Rp.	Alkohol	Al	nein
Nux vomica-Strath	frei	Ephedrin	Ps	ja
		Strychnin	Ps	ja
		Alkohol 20 %	Al	nein
Obstilax forte	frei	Bisacodyl	Lx	nein
Obstinol	frei	Phenolphthalein	Lx	nein
Obstinoletten	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Oedemase	Rp.	Furosemid	Di	nein
Older Tropfen	Rp.	Diphenhydramin	An	nein
		Isoprenalin	Sy	ja
		Alkohol 2 %	Al	nein
Olivysat Bürger	frei	Alkohol 18 %	Al	nein
Olren Tropfen	frei	Alkohol 45 %	Al	nein
Omca Nacht	Rp.	Pentobarbital	Ba	nein
Omeril	frei	Mebhydrolin	An	nein

Name des Medikaments	Status	Inhaltsstoff mit Mißbrauchspotential	Stoff- klasse	Doping- mittel
Omnisedan	Rp.	Methylpentinol	Be	nein
		Meprobamat	Be	nein
		Bromisoval	Be	nein
Ophthalmin Augentropfen	frei	Synephrin	Sy	ja
Optivitol	Rp.	Androstanolon	Ab	ja
Optalidon/-special	Rp.	Butalbital	Ba	nein
Optipect Dragees	frei	Ephedrin	Ps	ja
Optipect Sirup	frei	Ephedrin	Ps	ja
		Alkohol 4 %	Al	nein
Optipect Tropfen	frei	Ephedrin	Ps	ja
		Alkohol 50 %	Al	nein
Optipect mit Kodein Sirup	Rp.	Codein	Op	ja
		Ephedrin	Ps	ja
		Alkohol 4 %	Al	nein
Optipect mit Kodein Tropfen	Rp.	Codein	Op	ja
		Ephedrin	Ps	ja
		Alkohol 50 %	Al	nein
Optipyrin	Rp.	Codein	Op	ja
		Secobarbital	Ba	nein
Optonicum	frei	Alkohol 11 %	Al	nein
Orbigastril (Roerig)	Rp.	Meprobamat	Be	nein
Orchibion	frei	Alkohol 43 %	Al	nein
Ordinal-forte/-retard	frei	Norfenefrin	Sy	ja
Original-Tinktur „Truw“	frei	Alkohol	Al	nein
Ornatos	Rp.	Norephedrin	Ps	ja
		Chlorphenamin	An	nein
Orphol Tropflösung	Rp.	Alkohol	Al	nein
Orthangin Tropfen	frei	Alkohol 19 %	Al	nein
Orthocardon Tropfen	frei	Alkohol 28 %	Al	nein
Orthoheptamin/-retard	frei	Etfelmin	Sy	ja
Ostochont Dragees	Rp.	Meprobamat	Be	nein
Osyrol 100-Lasix	Rp.	Furosemid	Di	nein
Osyrol 50-Lasix	Rp.	Furosemid	Di	nein
Otovowen	frei	Alkohol	Al	nein
Ovaribran	Rp.	Oxazepam	Tr	nein
Ovibion	Rp.	Alkohol 40 %	Al	nein
Oxa-Puren	Rp.	Oxazepam	Tr	nein
Oxacant Tropfen	frei	Alkohol	Al	nein
Oxacant-Khella	frei	Alkohol	Al	nein
Oxacant-Sedativ	frei	Alkohol	Al	nein
Oxacant-forte	frei	Alkohol	Al	nein
Oxazepam 10 Stada	Rp.	Oxazepam	Tr	nein
Oxazepam Rekur	Rp.	Oxazepam	Tr	nein
Oxazepam retard-ratiopharm 30	Rp.	Oxazepam	Tr	nein
Oxazepam-ratiopharm-10/-50	Rp.	Oxazepam	Tr	nein
Ozabran	frei	Phenylephrin	Sy	ja
		Diphenylpyralin	An	nein
Ozothin Sirup	frei	Alkohol 3 %	Al	nein
Ozothin Tropfen	frei	Alkohol 56 %	Al	nein
Palamkotta	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Pan-Nerventonium	frei	Alkohol 21 %	Al	nein
Panagesic	Rp.	Pentazocin	Op	ja
Pandigal	Rp.	Alkohol 23 %	Al	nein
Pankreaplex Tropfen	frei	Alkohol	Al	nein

Name des Medikaments	Status	Inhaltsstoff mit Mißbrauchspotential	Stoff-klasse	Doping-mittel
Pankrevowen	frei	Alkohol 62 % Belladonna	Al Ha	nein nein
Panstabil Flüssigkeit	frei	Alkohol 13 %	Al	nein
Pantopon	Btm.	Opiumalkaloide	Op	Ja
Pantrop retard	Rp.	Chlordiazepoxid	Tr	nein
Papayasanit	frei	Alkohol	Al	nein
Par-Isalon	Rp.	Ephedrin	Ps	ja
Para sanol	Rp.	Meprobamat	Be	nein
Paracodin Tropfen/-Sirup	Rp.	Dihydrocodein Alkohol	Op Al	ja nein
Paracodin retard/-Tabletten	Rp.	Dihydrocodein	Op	ja
Paraldehyd Ampullen	Rp.	Paraldehyd	Be	nein
Pardroyd	Rp.	Oxymetholon	Ab	ja
Parnate	Rp.	Tranlylcypromin	Ma	ja
Partusisten	Rp.	Fenoterol	Sy	ja
Pascoletten	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Pasconal/-forte Nerventropfen	frei	Belladonna	Ha	nein
Pascosabal	frei	Alkohol	Al	nein
Pascovegeton	frei	Alkohol	Al	nein
Pasgensin	frei	Synephrin	Sy	ja
Pastapalm	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Pasuma Ampullen	Rp.	Testosteron Strychnin	Ab Ps	ja ja
Pasuma Dragees	Rp.	Methyltestosteron Oxedrin Strychnin	Ab Sy Ps	ja ja ja
Paverysat	Btm.	Opiumalkaloide Alkohol 20 %	Op Al	ja nein
Payagastron	frei	Alkohol	Al	nein
PCF-Blau	frei	Alkohol	Al	nein
Pectamed	frei	Ephedrin Alkohol	Ps Al	ja nein
Pectamed mit Codein	Rp.	Codein Ephedrin Alkohol 10 %	Op Ps Al	ja ja nein
Pectapas	frei	Alkohol	Al	nein
Pectinfant	Rp.	Codein	Op	ja
Pectischoell	frei	Diphenhydramin Alkohol 5 %	An Al	nein nein
Pectolitan Hustensaft	frei	Alkohol 7 %	Al	nein
Pectolitan Tropfen	Rp.	Alkohol 78 %	Al	nein
Pectolitan mit Codein	Rp.	Codein Alkohol 78 %	Op Al	ja nein
Pentaneural	Rp.	Meprobamat	Be	nein
Pentavenon Dragees	frei	Pholedrin	Sy	ja
Pentavenon liquidum	frei	Pholedrin Alkohol 19 %	Sy Al	ja nein
Pentrium	Rp.	Chlordiazepoxid	Tr	nein
Pepsinwein	frei	Alkohol 14 %	Al	nein
Pepsinwein „Blücher-Schering“	frei	Alkohol 17 %	Al	nein
Pepsinwein für Diabetiker „Blücher-Schering“	frei	Alkohol 18 %	Al	nein
Peracon	Rp.	Isoaminil	Op	ja
Perasthman Pulver	frei	Ephedrin	Ps	ja

Name des Medikaments	Status	Inhaltsstoff mit Mißbrauchspotential	Stoff-klasse	Doping-mittel
Perasthman Tabletten	Rp.	Ephedrin	Ps	ja
Perbronchin	frei	Benactyzin	Ha	nein
		Alkohol 44 %	Al	nein
Perdiphen Dragees	frei	Belladonna	Ha	nein
		Ephedrin	Ps	ja
Perdiphen Kinder- und Säuglingszäpfchen	frei	Ephedrin	Ps	ja
Perdiphen Saft	frei	Ephedrin	Ps	ja
		Alkohol 13 %	Al	nein
Perdiphen Tropfen	Rp.	Ephedrin	Ps	ja
Peripherin	Rp.	Ephedrin	Ps	ja
Perkamillon liquidum	frei	Alkohol 48 %	Al	nein
Pernasator	frei	Prophylhexedrin	Ps	ja
Pernexin	frei	Alkohol 9 %	Al	nein
Perphyllon-Tabletten/-Suppos.	Rp.	Phenobarbital	Ba	nein
		Atropin	Ha	nein
Perspiran prot.	Rp.	Phenobarbital	Ba	nein
		Ephedrin	Ps	ja
Perspiran Saft/-Tabletten	Rp.	Ephedrin	Ps	ja
		Phenobarbital	Ba	nein
Persumbran	Rp.	Oxazepam	Tr	nein
Pertudoron 1	frei	Alkohol 40 %	Al	nein
Pertudoron 2	frei	Alkohol 15 %	Al	nein
Pertussin Konzentrat	Rp.	Codein	Op	ja
		Alkohol 18 %	Al	nein
Pertussin Saft	frei	Alkohol 9 %	Al	nein
Pertussin Tropfen	frei	Ephedrin	Ps	ja
		Alkohol 18 %	Al	nein
Pervitin	Btm.	Methamphetamin	Ps	ja
Petronephrin	frei	Alkohol 40 %	Al	nein
Phanodorm	Rp.	Cyclobarbitol	Ba	nein
Phenaemal 0,1/0,3	Rp.	Phenobarbital	Ba	nein
Phenaemaletten	Rp.	Phenobarbital	Ba	nein
Phönix Antitox	frei	Alkohol 32 %	Al	nein
Phönix Arthropfön	frei	Alkohol 30 %	Al	nein
Phönix Aurum III/012B	frei	Alkohol 32 %	Al	nein
Phönix Bronchophön	frei	Alkohol 31 %	Al	nein
Phönix Corallium I/02B	frei	Alkohol 30 %	Al	nein
Phönix Cuprum I/0178A	frei	Alkohol 36 %	Al	nein
Phönix Gastriphön	frei	Alkohol 28 %	Al	nein
Phönix Hydrargyrum II/027A	frei	Alkohol 30 %	Al	nein
Phönix Hypotonex	frei	Alkohol 31 %	Al	nein
Phönix Kalium nitricum 05	frei	Alkohol 31 %	Al	nein
Phönix Lymphophön	frei	Alkohol 31 %	Al	nein
Phönix Phönomigral	frei	Alkohol 33 %	Al	nein
Phönix Plumbum 024A	frei	Alkohol 31 %	Al	nein
Phönix Solidago II/035B	frei	Alkohol 29 %	Al	nein
Phönix Spongia 013B	frei	Alkohol 30 %	Al	nein
Phönix Tartarus III/020	frei	Alkohol 31 %	Al	nein
Phosvitanon	Rp.	Strychnin	Ps	ja
		Bromid	Be	nein
Phytneural	frei	Mischanalgetikum (Coffein)	Mi	nein
Phytobronchin Kapseln	frei	Ephedrin	Ps	ja
Phytobronchin Tinktur	frei	Ephedrin	Ps	ja
		Alkohol 5 %	Al	nein

Name des Medikaments	Status	Inhaltsstoff mit Mißbrauchspotential	Stoff-klasse	Doping-mittel
Phytpulmon	frei	Alkohol 17 %	Al	nein
Pilfor	Rp.	Belladonna-Alkaloide	Ha	nein
		pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Piniol Grippe Dragees	frei	Diphenhydramin	An	nein
		Heptaminol	Sy	ja
Piniol Nasensalbe	frei	Ephedrin	Ps	ja
Plantival Tropfen	frei	Alkohol	Al	nein
Plantival plus	Rp.	Carbromal	Be	nein
		Alkohol	Al	nein
Plantoletten	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Planum/-mite	Rp.	Temazepam	Tr	nein
Plenastril	Rp.	Oxymetholon	Ab	ja
Pluriviron	Rp.	Mesterolol	Ab	ja
Pneumonium LA	frei	Alkohol 20 %	Al	nein
Poikiloton Dragees	frei	Pentetrazol	Ps	ja
		Etilefrin	Sy	ja
		Nicethamid	Sy	ja
Poikiloton Tropfen	frei	Ephedrin	Ps	ja
		Penetrazol	Ps	ja
		Alkohol 52 %	Al	nein
Polamidon (L)-C Hoechst	Btm.	Levomethadon	Op	ja
Polamidon (L) Hoechst	Btm.	Levomethadon	Op	ja
Polaronil	frei	Chlorphenamin	An	nein
Polcimut	frei	Norephedrin	Ps	ja
		Diphenylpyralin	An	nein
Polyfra-POS	Rp.	Synephrin	Sy	ja
Polyxan-Blau Tropfen	frei	Alkohol 50 %	Al	nein
Polyxan-Gelb Tropfen	frei	Alkohol 50 %	Al	nein
Polyxan-Grün Tropfen	frei	Alkohol 50 %	Al	nein
Ponderax/-retard	Rp.	Fenfluramin	Uk	ja
Postafen	Rp.	Meclozin	An	nein
Potsilo	frei	Bisacodyl	Lx	nein
Praecicalm	Rp.	Pentobarbital	Ba	nein
Praeciamed/-N	Rp.	Codein	Op	ja
Praecipect Sirup	Rp.	Bromid	Be	nein
		Ephedrin	Ps	ja
		Alkohol	Al	nein
Praecipect Tropfen	Rp.	Ephedrin	Ps	ja
		Alkohol	Al	nein
Praecipect mit Codein Sirup	Rp.	Codein	Op	ja
		Ephedrin	Ps	ja
		Bromid	Be	nein
Praecipect mit Codein Tropfen	Rp.	Codein	Op	ja
		Ephedrin	Ps	ja
		Alkohol	Al	nein
Praemenstron	Rp.	Meprobamat	Be	nein
Praxiten/-forte/-SP	Rp.	Oxazepam	Tr	nein
Presselin	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Presselin 20 F	frei	Alkohol 60 %	Al	nein
Presselin 20 M	frei	Alkohol 54 %	Al	nein
Presselin 214	frei	Alkohol 37 %	Al	nein
Presselin 52	frei	Alkohol 37 %	Al	nein
Presselin Chol	frei	Alkohol 60 %	Al	nein
Presselin Gold	frei	Alkohol 58 %	Al	nein
Presselin Olin 2	frei	Alkohol 11 %	Al	nein

Name des Medikaments	Status	Inhaltsstoff mit Mißbrauchspotential	Stoff-klasse	Doping-mittel
Presselin Thyre	frei	Alkohol 56 %	Al	nein
Pressionorm/-mite	Rp.	Gepefrin	Sy	ja
Priatan Ampullen	frei	Ephedrin	Ps	ja
Priatan Hustensaft	frei	Bromid	Be	nein
		Ephedrin	Ps	ja
Priatan Hustentropfen	Rp.	Dihydrocodein	Op	ja
		Ephedrin	Ps	ja
Priatan Lösung	frei	Ephedrin	Ps	ja
Priatan Suppositorien für Erwachsene	Rp.	Phenobarbital	Ba	nein
		Ephedrin	Ps	ja
Priatan Tabletten	Rp.	Ephedrin	Ps	ja
Priatan Zäpfchen für Kinder/für Säuglinge	Rp.	Pentobarbital	Ba	nein
Priatan mit Dihydrocodein	Rp.	Dihydrocodein	Op	ja
		Ephedrin	Ps	ja
		Bromid	Be	nein
Primobolan	Rp.	Metenolon	Ab	ja
Primodian Depot	Rp.	Testosteron	Ab	ja
Primotussan	frei	Bromid	Be	nein
		Ephedrin	Ps	ja
		Alkohol 12 %	Al	nein
Primotussan mit Codein	Rp.	Codein	Op	ja
		Bromid	Be	nein
		Ephedrin	Ps	ja
Pro Dorm	Rp.	Lorazepam	Tr	nein
Pro-Pecton Codein	Rp.	Codein	Op	ja
		Ephedrin	Ps	ja
Pro-Pecton Hustentropfen	frei	Ephedrin	Ps	ja
Pro-Pecton Forte	frei	Ephedrin	Ps	ja
Procordal	frei	Alkohol 17 %	Al	nein
Procto-Celestan	Rp.	Phenylephrin	Sy	ja
Progynova Tropfen	Rp.	Alkohol 50 %	Al	nein
Promptex	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Pronervon	Rp.	Barbital	Ba	nein
Prospan Tropfen	frei	Alkohol 47 %	Al	nein
Prostagalen	Rp.	Alkohol	Al	nein
Prostata-Entoxin	frei	Alkohol 40 %	Al	nein
Proviron	Rp.	Mesterolon	Ab	ja
Psicosoma/-600	frei	Bromid	Be	nein
Psychotonin N Tinktur	frei	Alkohol 50 %	Al	nein
Psychoverlan forte Saft	frei	Bromid	Be	nein
		Alkohol 2 %	Al	nein
Psychoverlan forte Tabletten	frei	Bromid	Be	nein
Psychoverlan-Kapseln/-Saft	frei	Bromid	Be	nein
Psyquil compositum	Btm.	Pethidin	Op	ja
Psyton/Psyton Tabs	Rp.	Clobazam	Tr	nein
Pubersan Essenz	frei	Alkohol 5 %	Al	nein
Pulmocordio	frei	Ephedrin	Ps	ja
		Alkohol	Al	nein
Pulsatilla-Strath	frei	Alkohol 20 %	Al	nein
Pulsnorma	Rp.	Phenobarbital	Ba	nein
Pursennid	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Pyralvex Lösung	frei	Alkohol 52 %	Al	nein
Quadro-Nox	Rp.	Barbital	Ba	nein
Quadronal/-A	frei	Mischanalgetikum (Coffein)	Mi	nein

Name des Medikaments	Status	Inhaltsstoff mit Mißbrauchspotential	Stoff-klasse	Doping-mittel
Rabro	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Racedrin-Pantocain	Rp.	Ephedrin	Ps	ja
Radjosan	frei	Alkohol 19 %	Al	nein
Rafipen	Btm.	Alfentanil	Op	ja
Ramed Abführdragees/-"Parat"	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Ramed-Kräuter-Abführtee	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Rau-Tablinen	Rp.	Phenobarbital	Ba	nein
Raucherstop	Rp.	Norpseudoephedrin	Ps	ja
Reactivan	frei	Fencamfamin	Ps	ja
Rebuso	Btm.	Methaqualon	Be	nein
		Carbromal	Be	nein
		Bromisoval	Be	nein
Recatol	frei	Norpseudoephedrin	Ps	ja
Recorsan-liquidum	frei	Alkohol 30 %	Al	nein
Recto-Betnesol	Rp.	Phenylephrin	Sy	ja
Recvalysat Bürger	frei	Alkohol 18 %	Al	nein
Refagan sP	frei	Mischanalgetikum (Coffein)	Mi	nein
Regasinum antiinfectiosum	frei	Alkohol 60 %	Al	nein
Regenaplex-Nr. 25	frei	Strychnin	Ps	ja
Regenon/-retard/-A	Rp.	Diethylpropion	Ps	ja
Reginol	Rp.	Phenobarbital	Ba	nein
		Methyltestosteron	Ab	ja
Regium/Regium retard	Rp.	Meprobamat	Be	nein
		Belladonna-Alkaloide	Ha	nein
Regulapect c. Cod. Tropfen	Rp.	Codein	Op	ja
		Alkohol 40 %	Al	nein
Regulat	frei	Bisacodyl	Lx	nein
		pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Remedacen Kapseln	Rp.	Dihydrocodein	Op	ja
Remedacen Saft	Rp.	Dihydrocodein	Op	ja
		Alkohol 2 %	Al	nein
Remestan/Remestan mite	Rp.	Temazepam	Tr	nein
Remifemin Tropfen	frei	Alkohol	Al	nein
Reoxyl-S	Rp.	Phenobarbital	Ba	nein
Rephastasan Tropfen	frei	Alkohol	Al	nein
Repocal	Rp.	Pentobarbital	Ba	nein
Repowine	frei	Alkohol	Al	nein
Reproven	frei	Alkohol 37 %	Al	nein
Requiesan	frei	Alkohol	Al	nein
Resedorm Mixtur/-Tabletten	Rp.	Secbutabarbital	Ba	nein
		Aprobarbital	Ba	nein
Resimatil	Rp.	Primidon	Be	nein
Respirogutt	frei	Ephedrin	Ps	ja
		Atropin	Ha	nein
		Alkohol 61 %	Al	nein
Retterspitz Aerosol	frei	Ephedrin	Ps	ja
Rheogen	Rp.	Belladonna-Alkaloide	Ha	nein
		pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Rheolind	frei	Bisacodyl	Lx	nein
Rheucastin	Rp.	Barbital	Ba	nein
		Coffein	Ps	ja
Rheuma-loges Tropfen	frei	Alkohol 45 %	Al	nein
Rheuma-Tee Stada	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Rheumadrag	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Rheumavowen	frei	Alkohol	Al	nein

Name des Medikaments	Status	Inhaltsstoff mit Mißbrauchspotential	Stoff-klasse	Doping-mittel
Rhinex retard	frei	Carbinoxamin	An	nein
		Phenylephrin	Sy	ja
		Bamethan	Vd	ja
rhincept	frei	Norephedrin	Ps	ja
		Chlorphenamin	An	nein
Rhinivict	frei	Phenylephrin	Sy	ja
		Diphenhydramin	An	nein
Rhino 10 Voigt	frei	Chlorphenamin	An	nein
		Norephedrin	Ps	ja
Rhino sine	frei	Ephedrin	Ps	ja
Rhino-Xylidrin	frei	Ephedrin	Ps	ja
Rhinoinfant Schlucktropfen	frei	Diphenylpyralin	An	nein
		Alkohol 16 %	Al	nein
Rhinopront Kapseln/-Saft	frei	Phenylephrin	Sy	ja
		Carbinoxamin	An	nein
Rhinotussal Kapseln	frei	Carbinoxamin	An	nein
Rhinotussal Saft	frei	Carbinoxamin	An	nein
		Norephedrin	Ps	ja
Rhoival Tropfen	frei	Alkohol	Al	nein
Ribbeck	Rp.	Codein	Op	ja
		Diphenhydramin	An	nein
Ricrat Tropfen	Rp.	Alkohol 34 %	Al	nein
Ring-Tabletten	frei	Mischanalgetikum (Coffein)	Mi	nein
Rio-Josipyrin	frei	Mischanalgetikum (Coffein)	Mi	nein
Risin	frei	Ephedrin	Ps	ja
Ritalin	Btm.	Methylphenidat	Ps	ja
Rivotril	Rp.	Clonazepam	Tr	nein
Robokardin	frei	Alkohol 15 %	Al	nein
Rodavan	frei	Chlorphenoxamin	An	nein
Roekan-flüssig	frei	Alkohol	Al	nein
Roewo Hepathin	frei	Alkohol 45 %	Al	nein
Roewo Renal	frei	Alkohol 45 %	Al	nein
		Bromid	Be	nein
Roewo Rytesthin	frei	Alkohol 45 %	Al	nein
		Alkohol 45 %	Al	nein
Roewo Sedaphin	frei	Alkohol 45 %	Al	nein
Roewo Spasmol	frei	Alkohol 45 %	Al	nein
Roha-Getten	frei	Mischanalgetikum (Coffein)	Mi	nein
Rohypnol	Rp.	Flunitrazepam	Tr	nein
Romigal N	frei	Mischanalgetikum (Coffein)	Mi	nein
Rondimen	Rp.	Mefenorex	Ps	ja
Rosimon	Rp.	Phenobarbital	Ba	nein
Rosimon-neu Tabletten	Rp.	Dextropropoxyphen-HCl	Op	ja
Rovaktivit	frei	Alkohol	Al	nein
Rowachol comp. Tropfen	frei	Alkohol	Al	nein
RR-plus	Rp.	Ephedrin	Ps	ja
Rukebon C	Rp.	Codein	Op	ja
		Phenobarbital	Ba	nein
Rupton	frei	Brompheniramin	An	nein
		Norephedrin	Ps	ja
S-Pastillen	frei	Ephedrin	Ps	ja
S.8	frei	Diphenhydramin	An	nein
Saburgen	frei	Alkohol	Al	nein
Sagitta-Syrup	frei	Alkohol 1 %	Al	nein
Sagitta-Syrup cum Codein	Rp.	Codein	Op	ja
		Alkohol 1 %	Al	nein

Name des Medikaments	Status	Inhaltsstoff mit Mißbrauchspotential	Stoff-klasse	Doping-mittel
Sagittacin	Rp.	Diphenhydramin	An	nein
Salichin „dr. mann“	frei	Diphenhydramin	An	nein
Salicodein retard	Rp.	Codein	Op	ja
		Ephedrin	Ps	ja
Salicort	frei	Alkohol 43 %	Al	nein
Salus Echinacea Tropfen	frei	Alkohol 48 %	Al	nein
Salus Gallexier	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Magen- und Galledragees				
Salus Leber-Galle-Tee	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Salus Mistel-Tropfen	frei	Alkohol 23 %	Al	nein
Salus Rheuma- und Stoff- wechselfunktionstee	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Salus Salbei-Tropfen	frei	Alkohol 65 %	Al	nein
Salus Schafgarbe-Tropfen	frei	Alkohol 23 %	Al	nein
Salus Weißdorn-Tropfen	frei	Alkohol 23 %	Al	nein
Salus Zinnkraut-Tropfen	frei	Alkohol 23 %	Al	nein
Salus-Abführtee	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Salusan	frei	Alkohol 16 %	Al	nein
Salvysat Bürger Tropfen	frei	Alkohol 18 %	Al	nein
Sanadormin Tropfen	frei	Alkohol	Al	nein
Sanalgutt	frei	Mischanalgetikum (Coffein)	Mi	nein
Sanato-Lax-forte	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Sanavitan	frei	Bisacodyl	Lx	nein
		pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Sanil forte	frei	Alkohol	Al	nein
Sanolent/-"P"	Rp.	Strychnin	Ps	ja
Sanoma	Rp.	Carisoprodol	Mx	nein
Saridon	frei	Mischanalgetikum (Coffein)	Mi	nein
Schloß Ittendorfer Lebensgeist	frei	Alkohol	Al	nein
Schmerzex	frei	Mischanalgetikum (Coffein)	Mi	nein
Schwedentrunk wohlgeschmeckend	frei	Alkohol 15 %	Al	nein
		pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Schwedentrunk/-mit Ginseng	frei	Alkohol 14 %	Al	nein
		pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Schwöneural	frei	Alkohol	Al	nein
Schwörheumal	frei	Alkohol	Al	nein
Schwöroton	frei	Alkohol	Al	nein
Schwörotox Tropfen	frei	Alkohol	Al	nein
Scilla-Perpurat	frei	Alkohol 20 %	Al	nein
Scillacor	frei	Alkohol 62 %	Al	nein
Scophedal/Scophedal „forte“	Btm.	Oxycodon	Op	ja
		Ephedrin	Ps	ja
		Scopolamin	Ha	nein
Scordal	frei	Alkohol 49 %	Al	nein
Scorotox	frei	Alkohol 60 %	Al	nein
Secafobell	Rp.	Phenobarbital	Ba	nein
		Belladonna-Alkaloide	Ha	nein
Secalysat Bürger Tropfen	Rp.	Alkohol 17 %	Al	nein
Seda Baxacor 75	Rp.	Meprobamat	Be	nein
Seda Nitro Mack retard	Rp.	Phenobarbital	Ba	nein
Seda Tablinen	Rp.	Phenobarbital	Ba	nein
Seda-Intensain	Rp.	Phenobarbital	Ba	nein
Seda-Movicard	Rp.	Phenobarbital	Ba	nein
Seda-Presomen	Rp.	Diazepam	Tr	nein

Name des Medikaments	Status	Inhaltsstoff mit Mißbrauchspotential	Stoff-klasse	Doping-mittel
Seda-Stenocrat Tropfen	Rp.	Scopolamin	Ha	nein
		Alkohol 55 %	Al	nein
Sedacalman	frei	Ephedrin	Ps	ja
Sedapersantin/Sedapersantin forte	Rp.	Phenobarbital	Ba	nein
Sedapon/Sedapon D	Rp.	Meprobamat	Be	nein
		Belladonna-Alkaloide	Ha	nein
Sedariston	frei	Alkohol 52 %	Al	nein
Sedatruw Tropfen	frei	Alkohol	Al	nein
Sedestal	Rp.	Phenobarbital	Ba	nein
		Scopolamin	Ha	nein
		Atropin	Ha	nein
Sediomed	Rp.	Allobarbital	Ba	nein
		Phenobarbital	Ba	nein
		Atropin	Ha	nein
Sedovegan	Rp.	Phenobarbital	Ba	nein
Segontin 60/-Digoxin	Rp.	Prenylamin	Sy	ja
Sekundal	Rp.	Carbromal	Be	nein
		Bromisoval	Be	nein
Sekundal-D	frei	Diphenhydramin	An	nein
Senecion	frei	Alkohol	Al	nein
Senpurgin	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Sigacalm/Sigacalm forte	Rp.	Oxazepam	Tr	nein
Sigasalur	Rp.	Furosemid	Di	nein
Siguran	frei	Mischanalgetikum (Coffein)	Mi	nein
Silaxo	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Silberne Boxberger	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Silentan	Rp.	Diazepam	Tr	nein
Silerin forte	Rp.	Dihydrocodein	Op	ja
		Ephedrin	Ps	ja
		Alkohol 20 %	Al	nein
Silomat Saft	frei	Alkohol 1 %	Al	nein
Silomat Tropfen	frei	Alkohol 12 %	Al	nein
Silphoscalin	frei	Ephedrin	Ps	ja
Sinesalin	Rp.	Bendroflumethiazid	Di	nein
Sinpro	frei	Mischanalgetikum (Coffein)	Mi	nein
Sinupret Tropfen	frei	Alkohol	Al	nein
Siozwo Tonicum	frei	Alkohol 15 %	Al	nein
Sirolin retard	Rp.	Codein	Op	ja
Skopyl	Rp.	Alkohol	Al	nein
		Scopolamin	Ha	nein
Snup	frei	Chlorphenamin	An	nein
		Phenylephrin	Sy	ja
Snup comp.	frei	Phenylephrin	Sy	ja
Solan	frei	Synephrin	Sy	ja
Solaurit	frei	Alkohol 55 %	Al	nein
Soledum Hustensaft/ -Hustentropfen	frei	Bromid	Be	nein
		Alkohol	Al	nein
Solgen	frei	Ephedrin	Ps	ja
Solgetten	frei	Ephedrin	Ps	ja
Solidago „Dr. Klein“	frei	Alkohol	Al	nein
Solidagosan	frei	Alkohol 55 %	Al	nein
Solu-Hepar	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Solubilax	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Solupen Nasentropfen	frei	Synephrin	Sy	ja
Solupen-d Nasentropfen	Rp.	Synephrin	Sy	ja

Name des Medikaments	Status	Inhaltsstoff mit Mißbrauchspotential	Stoff-klasse	Doping-mittel
Solvosal	Rp.	Strychnin	Ps	ja
Somnibel	Btm.	Methaqualon	Be	nein
Somnibel N	Rp.	Nitrazepam	Tr	nein
Somnifen Tropfen	Rp.	Barbital	Ba	nein
		Aprobarbital	Ba	nein
Somnium forte	Rp.	Carbromal	Be	nein
Somnubene	Rp.	Cyclobarbital	Ba	nein
Somnupan	Btm.	Cyclobarbital	Ba	nein
		Hexobarbital	Ba	nein
		Carbromal	Be	nein
Somnuvis	frei	Kavain	Nk	nein
Somvit	Rp.	Amobarbital	Ba	nein
		Gluthetimid	Be	nein
Sormodren	Rp.	Bornaprin	Ha	nein
Sotorni Tropfen	Rp.	Alkohol	Al	nein
Soventol C	frei	Propylhexedrin	Ps	ja
Soventol Filmtabletten	frei	Bamipin	An	nein
Sparheugin Tropfen	frei	Alkohol 68 %	Al	nein
Spartiol	frei	Alkohol	Al	nein
Spasdilal	Rp.	Phenobarbital	Ba	nein
Spasmo gallo sanol	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Spasmo-Bilicura	Rp.	Kavain	Nk	nein
		pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Spasmo-Cibalgin	Rp.	Allobarbital	Ba	nein
Spasmo-Cibalgin compositum	Rp.	Codein	Op	ja
		Allobarbital	Ba	nein
Spasmo-Cibalgin compositum S	Rp.	Codein	Op	ja
Spasmo-Dolviran	Rp.	Codein	Op	ja
		Phenobarbital	Ba	nein
Spasmo-Entoxin	frei	Alkohol 40 %	Al	nein
Spasmo-Gentarol	Rp.	Codein	Op	ja
		Phenobarbital	Ba	nein
Spasmo-Gentil	Rp.	Codein	Op	ja
Spasmo-Inalgon	Rp.	Phenobarbital	Ba	nein
Spasmo-Ozothin	Rp.	Ephedrin	Ps	ja
Speda	Rp.	Vinylbarbital	Ba	nein
Spondylon Suppositorien	Rp.	Methylpentynol	Be	nein
		Diphenhydramin	An	nein
Spondylon Tabletten	frei	Diphenhydramin	An	nein
Spondylon-B	Rp.	Methylpentynol	Be	nein
		Diphenhydramin	An	nein
Stabilocard	Rp.	Norfefrin	Sy	ja
Stadacor	frei	Alkohol 33 %	Al	nein
Stadadorm	Rp.	Amobarbital	Ba	nein
Stadalax	frei	Bisacodyl	Lx	nein
Stadapyrinum	frei	Mischanalgetikum (Coffein)	Mi	nein
Stagural retard-Kapseln	frei	Norfefrin	Sy	ja
Stangyl Tropfen	Rp.	Alkohol	Al	nein
Stas-Hustentropfen	frei	Alkohol 27 %	Al	nein
Staurodorm neu	Rp.	Flurazepam	Tr	nein
Stejcardin	frei	Alkohol 23 %	Al	nein
Steinonit	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Steirocall	frei	Alkohol 45 %	Al	nein

Name des Medikaments	Status	Inhaltsstoff mit Mißbrauchspotential	Stoff-klasse	Doping-mittel
Steno-Valocordin	Rp.	Phenobarbital	Ba	nein
		Bromisoval	Be	nein
		Alkohol 52 %	Al	nein
Stenocardin Tropfen	frei	Alkohol	Al	nein
Stenocrat Tropfen	frei	Alkohol	Al	nein
Stenopressin Tropfen	Rp.	Belladonna-Alkaloide	Ha	nein
		Alkohol 56 %	Al	nein
Steranabol	Rp.	Clostebol	Ab	ja
Steranabol-Depot	Rp.	Oxabolon	Ab	ja
Stodinox	Rp.	Hexobarbital	Ba	nein
		Cyclobarbital	Ba	nein
		Carbromal	Be	nein
Stomabococin	frei	Alkohol 46 %	Al	nein
Stomachysat Bürger	frei	Alkohol 18 %	Al	nein
Stovalid	frei	Alkohol	Al	nein
Stoyet-Saft	frei	Ephedrin	Ps	ja
		Alkohol	Al	nein
Stromba	Rp.	Stanozolol	Ab	ja
Strombaject	Rp.	Stanozolol	Ab	ja
Stronglife	frei	Alkohol	Al	nein
Strophantus-Strath	frei	Alkohol 20 %	Al	nein
Strophedrin	Rp.	Ephedrin	Ps	ja
Strophocor	Rp.	Alkohol 6 %	Al	nein
Sucontral	frei	Alkohol 20 %	Al	nein
Sulfa-Dysurgal	Rp.	Barbital	Ba	nein
		Ephedrin	Ps	ja
		Atropin	Ha	nein
Sulfa-Ozothinsaft	Rp.	Alkohol 6 %	Al	nein
Sulfapecticept	Rp.	Phenylephrin	Sy	ja
		Chlorphenamin	An	nein
Sulfopecticept Saft	Rp.	Chlorphenamin	An	nein
Sulfosellan nasale	Rp.	Ephedrin	Ps	ja
Superpep/-forte	frei	Dimenhydrinat	An	nein
Syamplex	frei	Alkohol 35 %	Al	nein
Sympatocard	frei	Pentetrazol	Ps	ja
		Synephrin	Sy	ja
Sympatol	frei	Synephrin	Sy	ja
Sympatovit	frei	Synephrin	Sy	ja
Synephrin Tabletten	frei	Synephrin	Sy	ja
Syntex Tropfen	frei	Alkohol	Al	nein
Systral	frei	Chlorphenoxamin	An	nein
SyxyI-Komplexe Nr. 1-86	frei	Alkohol	Al	nein
Talvosilen/-forte	Rp.	Codein	Op	ja
Tantum verde	Rp.	Alkohol 10 %	Al	nein
Taumasthman Tabletten	Rp.	Ephedrin	Ps	ja
Tavegil	frei	Clemastin	An	nein
Tavor	Rp.	Lorazepam	Tr	nein
Temagin	frei	Mischanalgetikum (Coffein)	Mi	nein
Temgesic	Btm.	Buprenorphin	Op	ja
Tempidorm N Suppositorien	Rp.	Brallobarbital	Ba	nein
Tempidorm N Tabletten	Rp.	Secobarbital	Ba	nein
		Cyclobarbital	Ba	nein
		Carbromal	Be	nein
Tempil N	frei	Diphenylpyralin	An	nein
Tensitruw Tropfen	frei	Alkohol	Al	nein

Name des Medikaments	Status	Inhaltsstoff mit Mißbrauchspotential	Stoff-klasse	Doping-mittel
Tenuate Retard	Rp.	Diethylpropion	Ps	ja
Teronac	Rp.	Mazindol	Ps	ja
Testicomb	Rp.	Testosteron	Ab	ja
Testifortan	Rp.	Methyltestosteron	Ab	ja
		Strychnin	Ps	ja
Testosteron Depot Thilo	Rp.	Testosteron	Ab	ja
Testosteron Suppositorien Ferring	Rp.	Testosteron	Ab	ja
Testosteron propionat „Eifelfango“	Rp.	Testosteron	Ab	ja
Testoviron	Rp.	Testosteron	Ab	ja
Tetra-Abiadin	Rp.	Doxylamin	An	nein
Thalamonal	Btm.	Fentanyl	Op	ja
Theo-Heptylon	frei	Heptaminol	Vs	ja
Theo-Hexanicit	frei	Heptaminol	Vs	ja
Theralene pectoral	Rp.	Ephedrin	Ps	ja
		Alkohol 3 %	Al	nein
Theralene Sirup/-Tropfen	Rp.	Alkohol	Al	nein
Thilocombin	Rp.	Heptaminol	Vs	ja
Thomapyrin N	frei	Mischanalgetikum (Coffein)	Mi	nein
Thymipin Hustensaft	frei	Alkohol 7 %	Al	nein
Thymipin Tropfen	frei	Alkohol 37 %	Al	nein
Thymipin forte	frei	Ephedrin	Ps	ja
		Alkohol 37 %	Al	nein
Thymitussin-Dragees	frei	Ephedrin	Ps	ja
Thymitussin-Tropfen	frei	Ephedrin	Ps	ja
		Alkohol	Al	nein
Thymosirol	frei	Ephedrin	Ps	ja
		Alkohol 5 %	Al	nein
Thyreogutt Tropfen	frei	Alkohol 36 %	Al	nein
Tiamon/-retard	Rp.	Dihydrocodein	Op	ja
Ticarda	Btm.	Normethadon	Op	ja
Ticodolor Schmerztabletten	frei	Mischanalgetikum (Coffein)	Mi	nein
Tinctura Justi-Pascoe	frei	Alkohol	Al	nein
Tirgon	frei	Bisacodyl	Lx	nein
		pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Tirgon-Emulsion	frei	Phenolphtalein	Lx	nein
Tolusot	frei	Ephedrin	Ps	ja
		Alkohol 47 %	Al	nein
Ton-O ₂ (Tonozwei)	Rp.	Amfetaminil	Ps	ja
Tonamyl	Rp.	Meprobamat	Be	nein
Tonaton	Rp.	Ephedrin	Ps	ja
		Atropin	Ha	nein
Tondinel	frei	Alkohol 60 %	Al	nein
Tonol	Rp.	Mesterolon	Ab	ja
		Strychnin	Ps	ja
Tonolift-Efeka retard	frei	Norfenefrin	Sy	ja
		Etamivan	Vs	ja
Tonoplantin	frei	Alkohol	Al	nein
Tonovit	frei	Norfenefrin	Sy	ja
Tonsilgon Tropfen	frei	Alkohol 18 %	Al	nein
Tonus-forte-Tabliten	frei	Etilefrin	Sy	ja
Tosaminic	Rp.	Norephedrin	Ps	ja
		Pheniramin	An	nein
Toximer Suppositorien	Rp.	Codein	Op	ja
		Allobarbital	Ba	nein
		Phenobarbital	Ba	nein

Name des Medikaments	Status	Inhaltsstoff mit Mißbrauchspotential	Stoff-klasse	Doping-mittel
Toximer Tabletten	Rp.	Codein	Op	ja
Toxorephan	frei	Alkohol	Al	nein
Tradon	Rp.	Pemolin	Ps	ja
Tramal	Rp.	Tramadol	Op	ja
Tramal Tropfen	Rp.	Tramadol	Op	ja
		Alkohol 20 %	Al	nein
Tranquase	Rp.	Diazepam	Tr	nein
Tranquit	Rp.	Oxazolam	Tr	nein
Tranquo-Adamon	Rp.	Meprobamat	Be	nein
Tranquo-Alupent	Rp.	Oxazepam	Tr	nein
Tranquo-Buscopan	Rp.	Oxazepam	Tr	nein
Tranquo-Puren	Rp.	Diazepam	Tr	nein
Tranquo-Tablinen	Rp.	Diazepam	Tr	nein
Tranxilium	Rp.	Dikaliumclorazepat	Tr	nein
Trecalmo	Rp.	Clotiazepam	Tr	nein
Tremarit	Rp.	Metixen	Ha	nein
Treupel/Treupel-N	Rp.	Codein	Op	ja
Triaminic-Bitabs/-Schlucktropfen	frei	Norephedrin	Ps	ja
		Pheniramin	An	nein
Tricodein Hustensaft	Rp.	Codein	Op	ja
		Alkohol 12 %	Al	nein
Trimedil	frei	Phenylephrin	Sy	ja
		Dimetinden	An	nein
Trisan	Rp.	Chloralhydrat	Be	nein
		Barbital	Ba	nein
Trisomnin	Rp.	Secobarbital	Ba	nein
		Secbutabarbital	Ba	nein
		Phenobarbital	Ba	nein
Tropax	Rp.	Dextropropoxyphen-HCl	Op	ja
Tropid	frei	Mischanalgetikum (Coffein)	Mi	nein
Tumoglin	frei	Alkohol 23 %	Al	nein
Tussamag Hustensaft	frei	Alkohol 3 %	Al	nein
Tussamag Tropfen	frei	Ephedrin	Ps	ja
		Alkohol 20 %	Al	nein
Tussamag mit Codein Saft	Rp.	Codein	Op	nein
		Alkohol	Al	nein
Tussamag mit Codein Tropfen	Rp.	Codein	Op	ja
		Ephedrin	Ps	ja
		Alkohol	Al	nein
Tussedat forte	Rp.	Bromid	Be	nein
		Ethylmorphin	Op	ja
		Alkohol 31 %	Al	nein
Tussedat-Pastillen	Rp.	Ethylmorphin	Op	ja
		Ephedrin	Ps	ja
Tussedat-Tropfen	Rp.	Ephedrin	Ps	ja
		Bromid	Be	nein
		Alkohol	Al	nein
Tussi-Longoral	Rp.	Ephedrin	Ps	Ja
Tussidon	frei	Phenylephrin	Sy	ja
		Chlorphenamin	An	nein
Tussipect mit Codein	Rp.	Codein	Op	ja
		Ephedrin	Ps	ja
Tussipect-Sirup/-Tropfen	frei	Ephedrin	Ps	ja
Tussiverlan Dragees	frei	Diphenylpyralin	An	nein

Name des Medikaments	Status	Inhaltsstoff mit Mißbrauchspotential	Stoff-klasse	Doping-mittel
Tussiverlan Tropfen	frei	Diphenylpyralin	An	nein
Tussoretard Kapseln	Rp.	Alkohol Codein	Al Op	nein ja
Tussoretard Saft	Rp.	Methylephedrin	Ps	ja
Tylex	frei	Codein	Op	ja
Uho-Elixier nach Ottinger	frei	Carbinoxamin	An	nein
Ulcumel Ampullen	Rp.	Phenylephrin	Sy	ja
Ulcumel Tabletten	Rp.	Alkohol 56 % pflanzliche Laxativa	Al Lx	nein nein
Ulgastin B	Rp.	Phenobarbital	Ba	nein
Ulgastin S	Rp.	Atropin	Ha	nein
Ullus Leber-Galle-Tee	frei	Phenobarbital	Ba	nein
Ultrapyrin	Rp.	Belladonna-Alkaloide	Ha	nein
Ultratussin	Rp.	Belladonna-Alkaloide	Ha	nein
Umckaloaba Stevenskur	frei	Phenobarbital	Ba	nein
Umkehr Bohnen 14	frei	Meprobamat	Be	nein
Umkehr Tee 14	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Unotex F Tropfen	frei	Alkohol 31 %	Al	nein
Unotex M Tropfen	frei	Alkohol 31 %	Al	nein
Urbilat	Rp.	Dextropropoxyphen-HCl	Op	ja
Urgenin Liquidum	frei	Codein	Op	ja
Urotruw	frei	Chlorphenoxamin	An	nein
Uskan	Rp.	Alkohol	Al	nein
Uvalysat Bürger	frei	Oxazepam	Tr	nein
Uzaryl Tabletten	Rp.	Alkohol 19 %	Al	nein
Uzaryl Tropfen	Rp.	Phenobarbital	Ba	nein
Valaxona	Rp.	Belladonna-Alkaloide	Ha	nein
Valeriana Digitalysat Bürger	Rp.	Phenobarbital	Ba	nein
Valeriana comp.	frei	Alkohol 44 %	Al	nein
Valeriana-Strath	frei	Belladonna-Alkaloide	Ha	nein
Valium Roche	Rp.	Diazepam	Tr	nein
Valobonin	frei	Alkohol 18 %	Al	nein
Valocordin Dragees	Rp.	Diphenhydramin	An	nein
Valocordin Tropfen	Rp.	Alkohol 20 %	Al	nein
Valodigan	Rp.	Diazepam	Tr	nein
Valomenth Tropfen	frei	Bromid	Be	nein
Valoron N Kapseln	Rp.	Alkohol 38 %	Al	nein
Valoron N Lösung	Rp.	Phenobarbital	Ba	nein
Valvulacor	frei	Bromisoval	Be	nein
Vasazol retard	Rp.	Phenobarbital	Ba	nein
Vascularin	frei	Bromisoval	Be	nein
		Alkohol 55 %	Al	nein
		Alkohol 40 %	Al	nein
		Alkohol 40 %	Al	nein
		Tilidin	Op	ja
		Tilidin	Op	ja
		Alkohol	Al	nein
		Alkohol 40 %	Al	nein
		Norfenefrin	Sy	ja
		Bamethan	Vs	ja

Name des Medikaments	Status	Inhaltsstoff mit Mißbrauchspotential	Stoff-klasse	Doping-mittel
Vasculat	frei	Bamethan	Vs	ja
Vascunicol	frei	Bamethan	Vs	ja
Vasesana-Vasoregulans	frei	Alkohol	Al	nein
Vasoforte Gel	frei	Bamethan	Vs	ja
Vasotonin Tropfen	frei	Alkohol 25 %	Al	nein
Vege. opt	Rp.	Phenobarbital	Ba	nein
		Atropin	Ha	nein
Vegedyston	Rp.	Phenobarbital	Ba	nein
		Belladonna-Alkaloide	Ha	nein
Vegomed Dragees	Rp.	Phenobarbital	Ba	nein
		Belladonna-Alkaloide	Ha	nein
Vegomed Tropfen	Rp.	Phenobarbital	Ba	nein
		Atropin	Ha	nein
		Alkohol 53 %	Al	nein
Venalitan	frei	Alkohol 30 %	Al	nein
Vencipon	frei	Ephedrin	Ps	ja
		Phenolphtalein	Lx	nein
Veno-Tablinen	frei	Bamethan	Vs	ja
Veno-Tebonin	frei	Heptaminol	Sy	ja
Venopyronum Tropfen	frei	Alkohol	Al	nein
Venoruton Tropfen	frei	Alkohol 29 %	Al	nein
Venosan	frei	Pholedrin	Sy	ja
Vendtrulan Tropfen	frei	Alkohol	Al	nein
Ventrimarin Tinktur	frei	Alkohol 33 %	Al	nein
Ventro. opt	Rp.	Atropin	Ha	nein
Venyl Tonikum	frei	Alkohol 15 %	Al	nein
Venyl Tropfen	frei	Alkohol 24 %	Al	nein
Veralgit N	Rp.	Codein	Op	ja
		Coffein	Ps	ja
Veriazol	frei	Pentetrazol	Ps	ja
		Pholedrin	Sy	ja
Verla-3 N	frei	Mischanalgetikum (Coffein)	Mi	nein
Verlapyrin	frei	Diphenhydramin	An	nein
Vernelan/-forte	frei	Bromid	Be	nein
Vertebran	Rp.	Strychnin	Ps	ja
		Atropin	Ha	nein
Vertigo-Vomex/-retard	frei	Dimenhydrinat	An	nein
Vertigoheel-Tropfen	frei	Alkohol 35 %	Al	nein
Verus Tropfen	frei	Alkohol	Al	nein
Verus forte Tropfen	Rp.	Alkohol	Al	nein
Vesparax/-mite	Btm.	Secobarbital	Ba	nein
		Brallobarbital	Ba	nein
Vial's tonischer Wein	frei	Alkohol 15 %	Al	nein
Vibrocil oral	frei	Norephedrin	Ps	ja
		Dimetinden	An	nein
Vibrocil/-c.N.	Rp.	Phenylephrin	Sy	ja
Vinco	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Vinco-Abführperlen	frei	Bisacodyl	Lx	nein
Vinco-Abführperlen verstärkt	frei	Bisacodyl	Lx	nein
		pflanzliche Laxativa	Lx	nein
		Phenolphtalein	Lx	nein
Viracton Tropfen	frei	Alkohol 20 %	Al	nein
Viracton Plus	Rp.	Methyltestosteron	Ab	ja
		Strychnin	Ps	ja
Virgilocard-Herzkraft-Mixtur	frei	Alkohol	Al	nein

Name des Medikaments	Status	Inhaltsstoff mit Mißbrauchspotential	Stoff-klasse	Doping-mittel
Virobin-Tinktur	frei	Alkohol 68 %	Al	nein
Visadron	frei	Phenylephrin	Sy	ja
Visano/Visano-Mini	Rp.	Meprobarbat	Be	nein
		Diphenhydramin	An	nein
Viscoserpin Tropfen	Rp.	Alkohol 40 %	Al	nein
Viscysat Bürger	frei	Alkohol 18 %	Al	nein
Vistosan Liquifilm	frei	Phenylephrin	Sy	ja
Visuphrine in der Ophtiole	frei	Phenylephrin	Sy	ja
Vit-O ₂ (Vitozwei)	Rp.	Amfetaminil	Ps	ja
Vita Buerlecithin flüssig	frei	Alkohol 16 %	Al	nein
Vita-Dor	Rp.	Aprobarbital	Ba	nein
Vitamin-Schlanktropfen „Schuck“	frei	Norpseudoephedrin	Ps	ja
		pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Vitanerton Kerne	Rp.	Barbital	Ba	nein
		Bromid	Be	nein
Vitanerton flüssig	Rp.	Barbital	Ba	nein
		Bromid	Be	nein
Vitanurid	frei	Alkohol 17 %	Al	nein
Vitasana-Lebenstropfen	frei	Alkohol	Al	nein
Vitazell G forte	Rp.	Pipradol	Ps	ja
Vitenur	Rp.	Ephedrin	Ps	ja
Vivimed	frei	Mischanalgetikum (Coffein)	Mi	nein
Vivinox Schlafdragees	frei	Dimenhydrinat	An	nein
Volon A-Rhin	Rp.	Phenylephrin	Sy	ja
Vomex A, -retard	frei	Dimenhydrinat	An	nein
Waucopyrin	Rp.	Codein	Op	ja
Wecontrin	frei	Diphenylpyralin	An	nein
		Ephedrin	Ps	ja
Wibolax	frei	Bisacodyl	Lx	nein
		pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Wick Formel 44 S Husten-Stiller	frei	Doxylamin	An	nein
		Alkohol 11 %	Al	nein
		Bromid	Be	nein
Wick Medinait Soft	frei	Ephedrin	Ps	ja
		Doxylamin	An	nein
		Alkohol 18 %	Al	nein
Wörishofener Dronalax	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Zaroxolyn/-forte/-mite	Rp.	Metolazon	Di	nein
Zellaforte plus	frei	Nicethamid	Sy	ja
		Pholedrin	Sy	ja
Zet 26	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein
Zinc in der Ophtiole	frei	Ephedrin	Ps	ja
Zincfrin	frei	Phenylephrin	Sy	ja
Zincum Valerianicum Tropfen	frei	Alkohol	Al	nein
Zirkulax-Kapseln	frei	pflanzliche Laxativa	Lx	nein

III – 2.3

Übersicht der Arzneimittel mit Mißbrauchspotential*

Die Ausführungen zu diesem Thema müssen sich zwangsläufig auf den derzeitigen Stand beschränken. Jeder, der verschreibt und anwendet, sollte bedenken, daß sich die Marktsituation bezüglich der Zusammensetzung der Arzneimittel laufend ändert.

Die WHO unterscheidet 6 Typen der Abhängigkeit (Opiat-Typ, Barbiturat-/Alkohol-Typ, Amphetamin-/Khat-Typ, Kokain-Typ, Cannabis-Typ, Halluzinogen-Typ) nach einer zum Zwecke der internationalen Kontrolle von Suchtmitteln geschaffenen Einteilung. Mit unterschiedlicher Bedeutung in Häufigkeit und Schwere sind diesen Typen abhängigkeitserzeugende Arzneimittel zugeordnet. Weitere Arzneimittelgruppen (Tab. 1, S. 2) sind trotz bestehendem Mißbrauchspotential in den WHO-Typen nicht vertreten.

Die zu einem Typ zusammengefaßten Substanzen zeigen teilweise das Phänomen der Kreuztoleranz: z. B. wird nach Entwicklung einer Barbiturat-Toleranz mehr Alkohol als gewöhnlich toleriert und umgekehrt. Das Phänomen kann total (Opiate) oder partiell (Alkohol/Barbiturate) auftreten. Daher sind bei Alkohol-abhängigen z. B. auch höhere Halothan-Konzentrationen zur Erreichung einer Narkose erforderlich.

III – 2.3.1

Stark wirksame Analgetika/Antitussiva

Analgetika

Von den zentral wirksamen Analgetika sind die meisten der Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung (BtM-VV) unterstellt. Diese schützt zwar vor allgemeiner Verbreitung des Mißbrauchs, jedoch nicht immer vor Mißbrauch, vor allem durch medizinisches Personal.

Andererseits darf die Umständlichkeit des Verteilungssystems nicht zur Unterdosierung und Unterbenutzung besonders der potenten Analgetika führen, wenn bei schweren Schmerzzuständen durch adäquate Dosierung vermeidbares Leiden verhindert werden kann. Jedoch sollte, wo immer möglich, von der Dauer-gabe ein und desselben Analgetikums abgesehen werden.

Neben den klassischen Analgetika wie Morphin und seinen Abkömmlingen gehören hierher auch die Pethidin-Gruppe (Dolantin®, Valoron®N) und die Methadon-Derivate (z. B. L-Polamidon®, Ticarda®, Develin®, Rosimon®-Neu, Peracon®). Sie haben alle ein erhebliches Suchtpotential: Schon nach kurzfristigem Gebrauch kann sich Abhängigkeit einstellen, mit starker Bindekraft, einem besonderen psychosozialen Schädigungsmuster, aber auch körperlichen Folgeschäden.

Hierunter fallen auch die in der Neurolept-Analgesie angewandten Fentanyl (Fentanyl®-Janssen, Rapifen®), die mit erheblichem Suchtpotential und großer Bindekraft ausgestattet sind und von denen in neuerer Zeit synthetische Abwandlungen (»designer drugs«) bekannt wurden.

Antitussiva

Antitussiva enthalten vornehmlich Codein, das dem BtMG (Anlage II) unterliegt. Dem BtM-Gesetz nicht unterstellt sind Zubereitungen in bestimmter niedriger Dosierung, was die immer noch häufige mißbräuchliche Verwendung gängiger Hustenmittel wie Codeinum phosphoricum Compreten®, Codicept®, Codipertussin®, Codyl®N Depot, Tricoidein® u.a.m. sowie der Kombinationspräparate Codipront® oder Codicaps® erklärt.

Oft ist es bei Hustenmitteln Codein mit Alkohol und anderen Dämpfungsmitteln kombiniert, so daß eine Steigerung des Effektes auftritt. Zu beachten ist, daß Codein im Körper zu 5-20 % in Morphin umgewandelt wird. Auch Dihydrocodein (Paracodin®, Remedacen®) wird mißbraucht. Niedrige Dosierungen von Codein und anderen dosisbegrenzten Einzelstoffen verleiten den Patienten zur Einnahme großer Mengen, wodurch die anderen Bestandteile toxisch wirken können.

* Quelle: Medikamentenabhängigkeit, DHS, Hamm 1985)

Tabelle 1: Arzneimittelgruppen mit Suchtpotential (nach WHO)

Wirkgruppen	Vornehmlich mißbraucht von			WHO-Zuordnung
	A	M	D	
1 Stark wirksame Analgetika/ Antitussiva Morphin-, Pethidin-, Methadon-Derivate		X	XX	Morphin-Typ
2 Schwach bis mittelstark wirksame Analgetika v. a. Analgetika- Kombinationen	X	X		
3 Sedativa/Hypnotika Bromureide Barbitursäurederivate Sonstige	X	XX	X	Barbiturat-/ Alkohol-Typ
4 Tranquillantien Carbamate Benzodiazepine	X XX	XX X	X X	
5 Alkoholhaltige Arzneimittel-Zubereitungen	XX	X		
6 Psychostimulantien	X	XX	X	Amphetamin-Typ
7 Appetitzügler	X	XX		Khat-Typ
8 Sonstige Wirkstoffgruppen Anticholinergika Laxantien Corticoide		X X X	X	Halluzinogen-Typ – –

*)A = Alkoholkranke M = Medikamentenabhängige D = Drogenabhängige

Aus Schweden wird über unerwünschte Wirkungen von Dextromethorphan (Wick® Formel 44, Wick MediNait®, Rhinotussal®, Fluprim®) berichtet: Psychosen, Verwirrtheit, Halluzinationen, Flush. Es ist daher nicht sinnvoll, eine solche umstrittene Verbindung überhaupt in der Therapie einzusetzen.

Seit 1984 fallen auch die partiellen Morphinantagonisten Pentazocin (Fortral®) und Buprenorphin (Temgesic®) unter die BtM-VV, weil sie ein deutliches Suchtpotential besitzen und mißbräuchlich verwendet werden. Tilidin (als Valoron® nicht mehr im Handel) wurde mit dem Morphinantagonisten Naloxon versetzt (Valoron®N), damit es Morphinabhängigen nicht weiter als Ersatzdroge dienen kann. Eine Abhängigkeit kann aber trotzdem aufgebaut werden.

III – 2.3.2

Schwach bis mittelstark wirksame Analgetika

Analgetika dieser Gruppe sind überwiegend als Mischpräparat im Handel (Tabelle 1 und 2). Sie enthalten hauptsächlich Acetylsalicylsäure, Paracetamol, Propyphenazon und Coffein. Die Zulassung von Fertigarzneimitteln, die sowohl Acetylsalicylsäure als auch ein Barbitursäurederivat enthielten (z.B. Dolviran®),

wurde 1984 widerrufen, weil letzteres nicht zur analgetischen Wirkung beiträgt und eher ein gegenteiliger Effekt mit der Gefahr einer Abhängigkeit anzunehmen ist. Aus dem gleichen Grunde wird derzeit in den zuständigen Gremien auch der Widerruf aller Barbiturat-Schmerzmittelkombinationen in Erwägung gezogen. Die Hersteller gehen zur Zeit freiwillig dazu über, die Barbituratkomponente zu eliminieren (z. B. Optalidon®N).

Der Vertrieb von phenacetinhaltenen Schmerzmitteln ist in der Bundesrepublik seit 1986 wegen des Abhängigkeitspotentials und der Nierenschädigungen nicht mehr erlaubt. Phenacetin wurde durch seinen Metaboliten Paracetamol ersetzt (z. B. Thomapyrin®, Gelonida®NA).

Tabelle 2: Zusammensetzung von Schmerzmittelkombinationspräparaten vor und nach 1986
(*kursiv: Namenszusätze nach Änderung*)

Fertigarzneimittel	Rp	vorher	nachher
Spalt-Tabletten N®	–	Benzylmandelat Salicylamid Phenazonsalicylat Coffein	Paracetamol Phenazon Coffein
Thomapyrin®	–	Acetylsalicylsäure Phenacetin Coffein	Acetylsalicylsäure Paracetamol Coffein
Dolviran®	Rp	Phenobarbital Codeinphosphat Acetylsalicylsäure Coffein	– Codeinphosphat Acetylsalicylsäure Coffein
Optalidon N®	Rp/-	Butalbital Propyphenazon Coffein	– Propyphenazon Coffein
Spasmo Cibalgin comp.S®	Rp	Allobarbitol Codeinphosphat Propyphenazon Drofenin	– Codeinphosphat Propyphenazon Drofenin
Gelonida NA®	Rp	Acetylsalicylsäure Phenacetin Codeinphosphat	Acetylsalicylsäure Paracetamol Codeinphosphat

Leider werden immer noch zu viele Kopfschmerzmittel angewandt. Der Pro-Kopf-Verbrauch betrug 1983 mehr als 18 g Schmerzmittelwirkstoff. Die Kombinationspräparate hielten einen Marktanteil von 80 %. Sprach man früher von der »Phenacetinniere«, so ist heute die »Analgetikaniere« an ihre Stelle getreten. Man schreibt dies dem exzessiven Gebrauch von Analgetikamischungen aus Acetylsalicylsäure, Paracetamol und Coffein zu. Aus diesem Grunde sollten Monopräparate den Kombinationspräparaten vorgezogen werden. Der oft beschriebene Coffein-Entzugskopfschmerz nach Abbruch einer regelmäßigen Coffeinzufuhr verursacht eine erneute Einnahme des entsprechenden Schmerzmittels und ist oft der Anfang eines Analgetikamißbrauches.

III – 2.3.3 Sedativa/Hypnotika

Fast alle Sedativa (Ausnahme Phytotherapeutika wie Baldrian) haben ein gewisses Mißbrauchspotential, auch Antihistamine mit sedativer Nebenwirkung.

Bromureide

Bromureide (Bromisoval und Carbromal, in Kombinationspräparaten wie Sekundal®) sind bis zu ihrer Unterstellung unter die Verschreibungspflicht 1978 viel mißbraucht worden, heute spielen sie kaum noch eine Rolle. Bei längerer Einnahme kommt es zu einer Kumulation des Broms mit Zeichen der Bromidvergiftung bis hin zur Brompsychose.

Barbitursäurederivate

Barbitursäurederivate (z. B. Vesparax®, Medinox®, Neodorm®) wirken nach längerem Gebrauch aktivierend und stimmungshebend (paradoxe Zustand), hohe Dosen verursachen rauschartige Zustände. In der Regel wird aber vom Konsumenten nur das wohlige Dahindämmern und eine mit leichter Euphorie verbundene Müdigkeit angestrebt. Gefährlich sind die Kombination mit Alkohol und der intravenöse Mißbrauch. Die Verschreibung der Barbiturat-Mischpräparate wie Vesparax® und Medinox® ist völlig verzichtbar.

Sonstige Hypnotika/Sedativa

Methaqualon in Normi-Nox® und Somnibel® weist ein erhebliches Suchtpotential auf und wurde 1981 der BtM-VV unterstellt.

Methyprylon (Nodular®, BtM seit 1986) bewirkt schon in mittleren Dosen rauschartige Zustände. Auch bei Methyprylon wird chronischer Mißbrauch beschrieben.

Distraneurin® (Chlormethiazol) ist kein Medikament zur Behandlung des Alkoholismus, kann aber Alkoholentzugerscheinungen des Abhängigen sehr wirksam dämpfen; da die Substanz bei Alkoholabhängigkeit ein besonders hohes Suchtpotential hat, sollte die Anwendung nur klinisch erfolgen. Seine Entzugssyndrome sind besonders bedrohlich und nur schwer zu behandeln. Die ambulante Behandlung verbietet sich auch deshalb, weil es als sonst wirksamstes Mittel dann ggf. beim Delir nicht verfügbar ist.

III – 2.3.4 Tranquillantien

Carbamate

Die psychischen Auswirkungen von Carbamateinnahmen (Meprobamat in Cyrpon®, Meprobamat Saar®, Urbilat®) reichen von »Wurstigkeit« über stimulierende, aktivierende, innere Unruhe produzierende Effekte bis hin zur ausgesprochenen Müdigkeit, Arbeitsunlust und Schläfrigkeit. Meprobamat kann bei Überdosierung zum Tod führen. Das Mißbrauchspotential ist etwas größer als das der Benzodiazepine.

Benzodiazepine

Seit 1978 zählen die Benzodiazepinderivate zu den am meisten mißbrauchten Stoffen (Tabelle 3-3). Sie traten damit an die Stelle der Bromharnstoffderivate und verdrängten zum Teil die Barbitursäurederivate. »Low-Dose-Dependence« ist äußerst weit verbreitet. Die regelmäßige Einnahme über einen längeren Zeit-

raum hinweg kann, auch in therapeutischen Dosen, zu Entzugserscheinungen mit psychotischen Symptomen führen. Beim Absetzen muß *ausschleichend dosiert* werden, weil die Symptome nach abruptem Absetzen schwerwiegend sind (sog. Rebound-Effekt): Schlaflosigkeit, Alpträume, Übelkeit, Erbrechen, Muskelzuckungen und Bewußtseinstrübungen, auch delirante Zustände und Krampfanfälle werden beschrieben. Benzodiazepine mit einer mittleren Eliminationshalbwertszeit von 16 Stunden (wie Tavor® und Lexotanil®) haben in dieser Gruppe das höchste Abhängigkeitspotential. Bei den kurzwirksamen Derivaten wie Halcion® und Rohypnol® besteht die Gefahr, daß bereits abhängige Patienten wegen der raschen Beseitigung der Entzugserscheinungen (schnelle Resorption) auf diese umsteigen. Die ebenfalls rasche Elimination löst wieder Entzugserscheinungen aus und zwingt zur erneuten Einnahme. Seit 1986 unterliegen die Reinsubstanzen den betäubungsmittelrechtlichen Vorschriften. Für die Verschreibung gelten bestimmte Ausnahmen, so daß alle im Handel befindlichen Fertigarzneimittel nach wie vor auf einfachem Rezept verordnet werden können. Zur größeren Sicherheit vor Fälschungen wird besonders bei diesen Präparaten empfohlen, die Verschreibungen handschriftlich auszuführen.

Tabelle 3: Häufig mißbrauchte Fertigarzneimittel, die Benzodiazepine enthalten

Handelsname®	Inhaltsstoffe
Adumbran	Oxazepam
Dalmadorm	Flurazepam
Demetrin	Pramazepam
Lexotanil	Bromazepam
Librium	Chloradiazepoxid
Limbatriil	Amitriptylin Chlordiazepoxid
Mogadan	Nitrazepam
Praxiten	Oxazepam
Rohypnol	Flunitrazepam
Tavor	Lorazepam
Tranxilium	Dikaliumclorazepat
Valium	Diazepam

III – 2.3.5

Alkoholhaltige Arzneimittelzubereitungen

In vielen Arzneimittelzubereitungen findet man Alkohol in unterschiedlichen Konzentrationen bis zu 80 % (Klosterfrau Melisengeist®, bestimmte Tonika). Unter der Rechtfertigung, einer ärztlichen Verschreibung zu folgen, werden diese Präparate nicht selten süchtig mißbraucht. Bei hoher Dosierung kann das darin enthaltene Arzneimittel eigene toxische Wirkungen beisteuern. Suchtverlagerung und Rückfall bei vorbestehender Alkoholabhängigkeit drohen.

III – 2.3.6

Psychostimulantien

Zu den Psychostimulantien zählen vor allem die Amphetamine (Tabelle 4), die vorübergehend leistungssteigernd wirken und zur Überschätzung der eigenen Kräfte verleiten. Sie beseitigen das Schlafbedürfnis, die Ermüdung und das Hungergefühl und wirken euphorisch. Nach dem Absetzen bemerkt man in der Regel ein Erschlaffungsgefühl und eine Katerstimmung, welche zwingend eine weitere Einnahme bewirken. Längerer Mißbrauch kann zu körperlichem Verfall und zu vorwiegend paranoid-halluzinatorischen (schizophrenieähnlichen) Psychosen führen.

Tabelle 4: Amphetaminderivate in Fertigarzneimitteln

Handelsname®	Inhaltsstoffe	Verschreibungsregelung
Captagon	Fenetyllin	BtM
AN 1	Amfetaminil	Rp
Katovit	Prolintan, (Vitaminskombination)	–
Rosimon-neu	Morazon, (Schmerzmittelkombination)	Rp
Ritalin	Methylphenidat	BtM
Reactivan	Fencamfamin, (Vitaminskombination)	Rp
Stimul, Tradon	Pemolin	Rp

III – 2.3.7 Appetitzügler

Die Wirkungen der Appetitzügler entsprechen in abgeschwächter Form denen der Amphetamine, da sie teilweise zu dieser Gruppe gehören bzw. von ihr abgeleitet sind.

In der Ephedrin-Gruppe sind D,L-norephedrinhaltige Fertigarzneimittel an die Stelle der seit 1986 unter Verschreibungspflicht gestellten D-norpseudoephedrinhaltigen Präparate getreten, obwohl beide Substanzen hinsichtlich ihres Abhängigkeitspotentials etwa gleich zu bewerten sind. Als Nebenwirkungen wird von schweren Hypertensionen und Schlaganfällen berichtet. Auch Norephedrin kann bei längerer Anwendung und überhöhter Dosierung psychische Störungen und Halluzinationen verursachen. Die Kombination von Ephedrin mit Coffein (z. B. im Percoffedrinol®) wurde wegen des offensichtlichen Mißbrauchs der Verschreibungspflicht unterstellt. Im jetzt erhältlichen Percoffedrinol®N ist nur noch Coffein enthalten. Zubereitungen, bei denen eine Einzeldosis von 10 mg oder weniger vorgesehen ist, und Retardpräparate mit einer Tagesdosis von nicht mehr als 40 mg, errechnet als Ephedrinbase, sind von der Verschreibungspflicht ausgenommen (z. B. Vencipon®N, Tab. 5).

In der Amphetamingruppe fielen die bis zum 30.06.1987 nicht verschreibungspflichtigen Metamfepramonhaltigen Präparate (Cardanat®, Tempil®N) auf, die als stimulierender Drogensatzstoff Verwendung finden. Das Mißbrauchspotential ist dem des nahe verwandten Amfepramons gleichzusetzen.

III – 2.3.8 Sonstige Wirkstoffgruppen

Halluzinogene

Bestimmte Anticholinergika, wie die als Antiparkinson-Mittel verwendeten Medikamente Akineton® (Biperiden) und Artane® (Trihexyphenidyl), werden gelegentlich wegen ihrer halluzinogenen und euphorisierenden Wirkungen unter entsprechender Dosierung mißbraucht, wobei Psychosen auftreten können. Andere verschreibbare Halluzinogene spielen derzeit kaum eine Rolle.

Andere Mißbrauchsstoffe

Andere mißbräuchlich verwendete Substanzen stammen aus unterschiedlichen Stoffgruppen. Hier seien vor allem Laxantien und Diuretika erwähnt. Auch Corticoide haben ein gewisses Mißbrauchspotential; Abhängigkeit kommt jedoch nur selten vor, Psychosen sind möglich.

Tabelle 5: Appetitzügler

Handelsname®	Inhaltsstoffe	Verschreibungsregelung
Ephedringruppe:		
Vencipon N	L-Ephedrin	–
Fugoa N		
Recatol N	D,L-Norephedrin	–
Boxogetten S		
Alfabet	L-Pseudoephedrin	Rp
Adiposetten N		
Amorphan		
Mirapont N	D-Norpseudoephedrin	Rp
Cathin		
Antiadipositem X-112		
Amphetamingruppe		
Regenon	Amfepramon	Rp
	Metamfepramon*	Rp seit 1.7.1987
Eventin	Levopropylhexedrin	Rp
Ponderax	Fenfluramin	Rp
Appetitzügler- Sagitta	Fenproporex	Rp
Fenproporex- Cephasaar		
Rodimen	Mefenorex	Rp

* enthalten in Cardanat® Tropfen (Antihypotonikum) und Tempil® N Kapseln (Grippemittel)

III – 2.3.9

Erkennung/Diagnostik der Medikamentenabhängigkeit

Die Diagnose setzt umfassende Kenntnisse der Pathogenese und der möglichen klinischen Bilder voraus. Sie wird um so leichter fallen, je schwerer das Krankheitsbild ausgeprägt ist. Die diagnostische Erfassung der weniger ausgeprägten Zustände und der häufigen larvierten Formen ist schwierig und nicht selten erst nach längerer Verlaufsbeobachtung möglich.

A Einfacher Medikamenten-Mißbrauch kann vorliegen, wenn unter Außerachtlassen kausaler therapeutischer Möglichkeiten Medikamente wiederholt zur symptomatischen Behandlung somatischer und psychischer Beschwerden und Funktionsstörungen (verordnet und) angewendet werden.

B Einfacher Medikamenten-Mißbrauch ist anzunehmen, wenn psychotrope Medikamente wiederholt zur Optimierung gestörten Allgemeinbefindens (verordnet und) eingenommen werden.

C Medikamenten-Abhängigkeit kann gegeben sein, wenn ohne fortgesetzte Medikamenten-Einnahme ausreichende Symptom-Suppression und Stabilisierung des Befindens nicht mehr gewährleistet sind.

D Medikamenten-Abhängigkeit liegt vor, wenn zur genügenden Symptom-Suppression und zur Kontrolle des Befindens steigende Medikamenten-Dosen erforderlich werden und/oder eine Medikamenten-Pause zum verstärkten Wiederauftreten der ursprünglichen und weiterer Beschwerden führt. Zeichen chronischer Intoxikation machen sich bemerkbar.

E Besonders schwere Medikamenten-Abhängigkeit ist eingetreten, wenn durch chronische Intoxikation somatische, psychische und/oder soziale Folgen auftreten und Medikamente illegal beschafft werden.

Das Geschehen tendiert von A in Richtung E, kann auf jeder Stufe verharren, bleibt aber häufig bei C (oder D) lange Zeit stehen (z. B. Low-dose-dependence).

Drei Komplexe sind von besonderer Bedeutung:

Pharmakologisch-toxikologisches Wirkspektrum des Medikaments

- Dieses kann bei einmaliger Anwendung durchaus von dem bei fortgesetztem Gebrauch verschieden sein.
- Bei Mischpräparaten muß das Wirkspektrum nicht unbedingt die Effekte der einzelnen Bestandteile widerspiegeln.

Beschwerden des Patienten

- Zuweilen finden sich Krankheits*symptome* als zur Medikamenten- Abhängigkeit führende Ursachen oder Anlässe. Persistierende Schmerzen als Verletzungsfolge (Unfall, Operation) oder bei chronischen Krankheiten (Karzinom, degenerative Gelenkerkrankungen) stehen an erster Stelle.
- Alle *vegetativen Störungen, nervösen und psychischen Beschwerden*, die mit Beeinträchtigung des Befindens einhergehen, sind bevorzugte Ausgangspunkte. Ihre Skala reicht von einfacher allgemeiner Befindenseinträchtigung über Erschöpfung, »Nervosität«, Unruhe, Konzentrationsstörung, Angst, Verstimmung bis zu umschriebenen vegetativen Dysfunktionen und zu Veränderungen des Appetits, des Schlafs und der sexuellen Funktionen. Solche Beschwerden sind oft als funktioneller Ausdruck von Anpassungsstörungen zu verstehen.
- Ex iuvantibus erweisen sich manche Beschwerden als psychogen- funktionell- neurotisch, wenn sie sich unter Psychopharmakaaanwendung (speziell Benzodiazepinen) prompt bessern.
- Ein Patient, dessen Beschwerden »nicht besser werden wollen« und der von seinen Beschwerden behauptet, daß nur schon mehrmals verordnete Beruhigungs- oder Schlafmittel in der Lage seien, die geklagten Beschwerden zu lindern oder zum Verschwinden zu bringen, mißbraucht wahrscheinlich »sein« Medikament.
- Ein Patient, der den »direkten Weg« zum Arzt wählt und um Verordnung »seines« Medikamentes bitet, ist in der Regel abhängig.

Behandlungsgewohnheiten des Arztes

- Je sicherer eine körperliche Erkrankung als Ursache von Schmerz oder Befindensstörung diagnostiziert werden kann, um so spezifischer wird sich die Behandlung gestalten.
- Je unsicherer die Diagnose des Beschwerdebildes, um so größer ist die Gefahr, Medikamente mit einem breiten und vor allem psychotropen Wirkungsspektrum anzuwenden.
- Das Risiko steigt, wenn der Patient eine Parallelbehandlung durch andere Ärzte verschweigt, wenn die Pharmakotherapie über Monate fortgesetzt wird und wenn der Arzt seine Überzeugung nicht aufgibt, eine ebenso wirksame wie risikoarme Therapie zu betreiben.

Der Arzt erkennt die Abhängigkeitsgefährdung seines Patienten aus folgenden Gründen:

- Unzureichende Anamnesenerhebung und Untersuchung.
- Diagnostische Unsicherheit und die Überzeugung, mit einem »leichten Schmerz- oder Beruhigungsmittel« dem Kranken nicht schaden zu können.
- Das kongruente Rollenspiel bleibt unreflektiert, das die übliche Arzt-Patienten-Situation bestimmt und in dem stillschweigenden Übereinkommen besteht, daß der Arzt der Bitte des Patienten um Hilfe selbstverständlich entspricht. Dieses Rollenspiel besitzt eine bedeutende eigene Dynamik, welche zu »Skoto-

- men« führt und übersehen läßt, daß die längst eingetretene Gewöhnung und Abhängigkeit von einem Medikament die in der Ausgangssituation geklagten Beschwerden nur noch als leere Hülse tragen.
- Verlust der Übersicht über Wirkstoffidentität und Dosierung, über Kombinationseffekte und Interaktionen bei gleichzeitig forciertem Werbedruck und psychologisch optimiertem Marketing, welche immer größere Sicherheit der jeweils neueren Medikamente suggerieren. Selbst dann, wenn sich diese Argumente als das Gegenteil der gepriesenen »großen therapeutischen Sicherheit« erweisen, wird weiterhin behauptet, es müsse am Patienten liegen, wenn Abhängigkeit aufgetreten sei. Dies trifft so nicht zu.

Angesichts der hohen Zahl medikamentenabhängiger und -gefährdeter Patienten muß eine verstärkte Sensibilität gegenüber einer das Suchtrisiko bagatellisierenden Arzneimittelreklame entwickelt werden. Deshalb muß der Arzt wissen:

- Jedes hypnosedativ und/oder anxiolytisch wirkende Medikament gilt so lange als abhängigkeitszeugend, bis selbst nach jahrelanger Anwendung unter Verschreibungspflicht keine einschlägigen Beobachtungen angefallen sind.
- Das gleiche gilt für Analgetika, insbesondere Kombinationspräparate.
- Schwere Suchterkrankungen stellen nicht das Hauptproblem dar; zahlenmäßig und gesundheitspolitisch bedeutend ist die Low-dose-dependence. Sie hat epidemische Verbreitung erlangt. Individuelle Dispositionen spielen eine untergeordnete Rolle.
- Low-dose-dependence wird durch Arzneimittel unterhalten, deren Kosten auch aus Mitteln der Krankenkassen bezahlt werden. Die Solidargemeinschaft der Versicherten finanziert also jene Krankheit, für deren Behandlung sie später aufkommen muß.
- Low-dose-dependence verwischt und verändert das ursprüngliche Beschwerdesyndrom. Seine kausale Behandlung wird damit in der Regel schwieriger.
- Die Entzugsbehandlung medikamentenabhängiger Patienten ist beschwerdereich, langwierig und unter Umständen durch Krampfanfälle, exogene Psychosen usw. kompliziert. Die notwendige anschließende Entwöhnungsbehandlung stellt an den Patienten und die behandelnden Institutionen hohe Anforderungen.
- Jede Verniedlichung des Problems durch Arzt, Pharma-Industrie und Patient geht an den tatsächlichen Gegebenheiten weit vorbei.

Diagnostisch verwirrend ist die Seltenheit typischer Organstörungen durch die chronische Medikamenten-Intoxikation im Gegensatz zum Alkoholismus. Deshalb erfordert die Diagnose der Medikamentenabhängigkeit eine eingehende biographische Krankheitsanamnese (einschließlich Fremdanamnese unter Berücksichtigung häufigen Arztwechsels).

Das für die *Diagnose entscheidende Untersuchungsinstrument* stellt das ärztliche Gespräch dar, das bei optimalem Verlauf nicht nur die anamnestischen Fakten bereitstellt, sondern zugleich den »Eröffnungszug« für angemessene Therapiemaßnahmen darstellt.

Das diagnostisch-therapeutische Gespräch mit dem Patienten

Nur selten läßt sich in der ersten Begegnung mit dem Patienten der gewünschte Erfolg erzielen, fast immer sind mehrere Gespräche in dem Einzelfall angemessenen Abständen notwendig. Die Gespräche müssen sich streng einer Strategie unterwerfen, die das Herstellen einer vertrauensvollen Arzt-Patienten-Beziehung im Sinne einer *Verständigungsgemeinschaft* zum Ziele hat. Eine vorurteilsfreie Grundhaltung des Arztes für »offene« Gesprächsführung ist aber problematisch oder unmöglich, wenn der Arzt durch seine Verschreibungspraxis die Abhängigkeitsentwicklung zumindest mitbedingt hat. Er muß in der Lage sein, auch (zunächst?) nebensächlich Erscheinendes aufmerksam zu registrieren und »zwischen den Zeilen« zu lesen. Diese Notwendigkeit ergibt sich aus der Erfahrung, daß die zur Abhängigkeitsproblematik führenden biographisch-situativen Bedingungen oft nicht genügend reflektiert oder auch durch Verleugnungstendenzen unscharf werden. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit einer *Verständigungsgemeinschaft*, wobei beide Gegebenheiten von gleichrangiger Bedeutung sind: Der Arzt muß durch Vorwissen gewichtige, kompetente Kenntnisse als Voraussetzung für Verstehen und Verständigung besitzen und trotz dieser Vorgabe die Gemeinschaft mit dem Patienten dokumentieren, insofern als nur der Arzt die notwendigen therapeutischen Schritte bestimmen und einleiten kann, wobei er als »Experte« Partner und nicht Schulmeister des Patienten

ten zu sein hat. In diesem Sinne Partner kann jeder Arzt kaum sein, der durch seine Verschreibungspraxis Teil des Geschehens wurde. Ist der Patient schon so weit in die Abhängigkeit geraten, daß Einsichtsunfähigkeit für alle offensichtlichen Sekundärfolgen der chronischen Intoxikation wie für diese selbst resultiert, ist dieser Weg nicht mehr gangbar. Es müssen direktive Strategien gewählt werden. Dies geschieht auch in der Hoffnung, nach der Entgiftung des Patienten doch noch dessen Mitarbeit für die notwendigen weiteren Rehabilitationsschritte zu erreichen. Hier steht der Arzt von vornherein vor einer sehr schwierigen Aufgabe, die er selten allein lösen kann. Die Zusammenarbeit mit dem sozialen Umfeld, Suchtberatungsstellen und Fachkrankenhäusern ist zwingend erforderlich.

Bei der *differentialdiagnostischen Einzelfallanalyse* können folgende klinische Befunde und Untersuchungstechniken hilfreich sein:

Stark wirksame Analgetika/Antitussiva

Morphin und morphinähnlich wirkende Medikamente, werden überwiegend parenteral (intravenös) zugeführt. Injektionsspuren unterschiedlichen Alters lassen sich im Bereich der oberflächlichen Venen (Ellenbeuge!) nachweisen. Stärkere Abstinenzzeichen können ausbleiben; akute Intoxikationen – auch toxische Psychosen (Fortral®, Dolantin®) – kommen vor. In Serum und Urin ist der Substanznachweis möglich.

Hustenmittel

Codein und Dihydrocodein sind dominierende Suchtmittel, besonders gefragt von Opiatabhängigen. Husten kann simuliert sein. Asthmamittel können durch ihren Ephedrin-, Barbiturat- und durch ihren Cortisonanteil chronische Intoxikationen mit überwiegend psychiatrischen Syndromen hervorrufen. Akute exogene Psychosen (mit deliranten Episoden, Verwirrtheit und amnestischem Syndrom) kommen vor, denen in der Regel monatelang undulierende pseudoneurasthenische, hyperaesthetisch-emotionelle Schwächezustände vorauslaufen. Chronisch progrediente Wesensänderung führt häufig zu schweren sozialen Konflikten. Der Mißbrauch von Antitussiva ergibt keine diagnostisch relevanten Symptome (Urinnachweis!).

Analgetikakombinationen

Ihr Mißbrauchspotential beruht auf der Beimischung deutlich psychotroper Substanzen wie Codein, Barbitursäurederivate und das weniger abhängigkeits erzeugende Coffein. Bei schwerer chronischer Intoxikation bestimmt der Barbiturat-Anteil das klinische Bild. Die Bestandteile der Mischanalgetika lassen sich in Serum und Urin nachweisen.

Sedativa/Hypnotika

Reine chronische Barbiturat-Intoxikationen sind heute selten geworden. Rezidivierende Dysarthrie, Ataxie und rauschartige Enthemmung werden während der Intoxikation beobachtet. Einzelne hirnorganische Anfälle und flüchtige delirante Verwirrtheit sind im Entzug häufig. Auch andere Schlafmittel und Sedativa verursachen ähnlich variable Krankheitsbilder. Auffälliger Wechsel des Befindens mit erheblicher emotionaler Labilität und Verlust der »berechenbaren Konstanz« des Verhaltens können diagnostisch wegweisend sein. Das EEG ist entweder allgemeinverändert oder durch einen Beta-Rhythmus charakterisiert. Sonstige Organbefunde werden regelmäßig vermißt, abgesehen von einer isolierten γ -GT-Erhöhung (Substanznachweis in Serum und Urin).

Tranquillantien

Unter ihnen herrschen die zahlreichen Benzodiazepinderivate vor. Hier überwiegt die Low-dose-dependence, für die sich nur gelegentlich im EEG Hinweise (Beta- Rhythmus) finden lassen. Hauptcharakteristikum ist das Unvermögen der Patienten, länger als 24 Stunden auf die Mitteleinnahme verzichten zu können. Progrediente Toleranzentwicklung und schwere chronische Intoxikationen kommen seltener vor und stellen regelmäßig schwere Krankheitsbilder dar, welche den ausgeprägten Vergiftungen mit Barbitursäurederivaten und anderen Hypnotika ähneln (Substanznachweis meist in Serum und Urin; typisches EEG).

Psychostimulantien und Appetitzügler

Diagnostisch richtungsweisend können psychiatrische Syndrome sein, die denen bei chronischen Intoxikationen mit anderen zentral erregenden Medikamenten ähneln. Progrediente Wesensveränderung kann toxischen, schizophrenieähnlichen Psychosen vorauslaufen. Das EEG ist fast immer normal, weite Pupillen, Tachykardie. Der Stoffnachweis in Serum und Urin deckt häufig die gleichzeitige Einnahme von anxiolytisch-hypnosedativ wirkenden Medikamenten auf.

III – 2.3.10

Folgen der Medikamenten-Abhängigkeit

Die Folgen des Mißbrauchs und der Abhängigkeit von Medikamenten sind deshalb so vielfältig, weil sie nur von den pharmakologischen Charakteristika der zahlreichen Einzelsubstanzen bzw. auch den fallweise unterschiedlichen Kombinationen von Wirkungen, z. B. in Mischpräparaten, bestimmt werden, sondern auch deshalb, weil die individuellen Reaktionen und die Reaktionen des sozialen Umfeldes auf diese Wirkungen erheblich variieren. Beim Auftreten eines Medikamentenmißbrauchs sollte man sich daher stets mit dem besonderen Schädigungsmuster der betroffenen Substanz(en) eingehend befassen. Die klinischen Bilder bei reiner Medikamentenabhängigkeit weichen erheblich von den aus der Drogenszene bekannten Bildern ab.

Entzugssymptome

Ein körperliches Entzugssyndrom weisen solche Medikamente auf, die den WHO-Gruppen »Abhängigkeit vom Morphin-Typ« und »-vom Barbiturat-/Alkohol-Typ« zuzuordnen sind. Ein modifiziertes Absetzsyndrom mit Rebound-Phänomenen zeigen die Benzodiazepin-Derivate. Körperliche Absetzphänomene treten aber bei vielen anderen Mißbrauchsstoffen in milderer und spezifischer Form ebenfalls auf (z. B. Kopfschmerz nach Coffein-Entzug usw.). In der Regel tragen gerade diese Phänomene zur Erhaltung des Mißbrauchs bei.

Morphinderivate führen sowohl nach langem Gebrauch als auch nach Mißbrauch zu Toleranz und dem bekannten Opiat-Entzugssyndrom, dessen sympathikotone Symptome mit α_2 -Agonisten (z. B. Clonidin [Catapresan[®], Paracefan[®]]) gemildert werden können. Während bei Heroinabhängigkeit fast stets plötzlich abgesetzt werden kann, kommt es beim Opiatmißbrauch im Rahmen einer Medikamentenabhängigkeit zu hochgradiger Toleranz, so daß in solchen Fällen klinisch-stationär besondere Maßnahmen, wie »Ausschleichen«, angewandt werden müssen. Von der Benutzung des Codeins zur Deckung von Opiatentzugssyndromen ist dringend abzuraten.

Hustenmittel. Codein unterscheidet sich nicht prinzipiell von den übrigen Opiaten; das Entzugssyndrom ist jedoch milder. Auch Dihydrocodein (Paracodin[®], Remedacen[®]) erzeugt milde Entzugssymptome. An Alkoholentzugssymptome durch den in vielen Hustensäften enthaltenen Alkohol muß bei massivem Mißbrauch gedacht werden.

Mißbrauch reiner, *peripher ansetzender Analgetika* ist nicht häufig. Für das ausschließlich in Mischanalgetika früher verwendete Phenacetin ist eine euphorisierende Wirkung mit Abhängigkeit nachgewiesen. Von anderen, wie Acetylsalicylsäure (Aspirin[®]), ist eine solche Wirkung gelegentlich in Kombination mit Alko-

hol und colahaltigen Getränken beobachtet worden. Der Entzug von Analgetika führt vorübergehend zu Kopfschmerzen, die den Mißbrauch erhalten. Wichtiger ist jedoch die Berücksichtigung der Entzugssymptome der viel zu häufig verwandten Beimischungen (Kodein, Barbitursäurederivate, Coffein u. a.) in Analgetikakombinationen.

Bei barbiturathaltigen Mitteln wird vermutet, daß vom Barbituratanteil ausgelöste Migräneanfälle das Mißbrauchsverhalten konditionieren.

Sedativa/Hypnotika. Barbitursäurederivate sollten nach längerem Gebrauch mit höheren Dosen wegen der Gefahr zerebraler Krampfanfälle im Entzug nicht plötzlich abgesetzt, sondern »ausgeschlichen« werden. Auch bei anderen Sedativa/Hypnotika wie Paraldehyd, Bromureiden, Chloralhydrat (Chloralduurat®) und Methypylon (Noludar®), treten ähnliche Entzugssymptome bis hin zu einem Delirium tremens auf. Behandlung dieses Delirs mit Distraneurin® ist möglich, aber nur stationär! Beim Entzug und/oder zusätzlicher Distraneurin®-Abhängigkeit empfiehlt sich die Anwendung von Neuroleptika (Haloperidol®), wobei die durch sie gesenkte Krampfschwelle mit gleichzeitiger Gabe von Benzodiazepinderivaten wieder angehoben werden kann.

Schwach wirksame Sedativa/Hypnotika wie Antihistaminika (z. B. Diphenhydramin) können abrupt abgesetzt werden. Nach ihrem chronischen Mißbrauch tritt oft hartnäckige Schlaflosigkeit auf, die nicht medikamentös behandelt werden soll.

Tranquillantien, Beruhigungsmittel/Anxiolytika. Der Entzug von Meprobamat und ihm verwandten Muskelrelaxantien ähnelt einem Barbiturat-Entzugssyndrom. Auch nach plötzlichem Entzug von Benzodiazepinderivaten, ob als »Tagestranquilizier« oder Schlafmittel gegeben, sind Absetz-Phänomene häufig. Die prominentesten Symptome, nämlich Angst und Schlaflosigkeit, führen oft zur Fortsetzung des Mißbrauchs, wenn sie als die wiederkehrende Grundsymptomatik mißverstanden werden. Sie sind durch »Ausschleichen« (je nach Dosis 10-20 Tage) zu vermeiden. Nach exzessivem Mißbrauch von Benzodiazepinderivaten sind Entzugssyndrome wie bei Barbituratabhängigkeit möglich.

Alle übrigen Mißbrauchssubstanzen erzeugen zwar psychische Abstinenzsymptome und den substanzspezifischen »Stoffhunger«, es fehlen aber körperliche Entzugssymptome; sie können daher abrupt abgesetzt werden. Bei Corticosteroid-Mißbrauch gelten jedoch die internistischen Regeln.

Vergiftungen

Bei einfachem Mißbrauch und Abhängigkeit sind akut intermittierend auftretende Vergiftungssymptome, die chronische Vergiftungszeichen überlagern oder aggravieren, eher häufig; sie werden oft verkannt. Mischbilder zwischen Intoxikations- und Entzugssymptomen nehmen zu. Man muß dabei an folgende Umstände der Entstehung denken:

- Akzidentelle Überdosierung beim Wechsel zu einem neuen Präparat, für das keine Kreuztoleranz besteht.
- Additive oder potenzierende Wirkung bei Kombination des bisher mißbrauchten Medikamentes mit einem weiteren Arzneimittel, aber auch bei Narkosemitteln und Alkohol.
- Wiederbeginn der Suchstoffaufnahme mit gleicher Dosis nach einer Pause, obwohl in ihr die Toleranz verlorengegangen war (sog. Toleranzverlust). Das kann auch nach abgebrochener Therapie der Fall sein.
- Der Versuch, Entzugssymptome eines Arzneimittels mit hohen Dosen eines anderen, nicht völlig gleichsinnigen Arzneimittels abzudecken, z. B. wenn ein Opiatabhängiger Entzugerscheinungen mit Barbituraten zu bekämpfen versucht.
- Antagonisierende Bestrebungen, wie etwa die Selbstbehandlung akuter Erregungszustände nach Stimulanzienmißbrauch durch Dämpfungsmittel (z. B. »Tradon® für den Tag, Rohypnol® oder Medinox® für die Nacht«).
- Bei akuten Vergiftungen im Rahmen von Medikamentenabhängigkeit ist auch an Suizidversuche zu denken.

Wegen der Schwierigkeit der Überschaubarkeit der beteiligten Arzneimittel (Verheimlichungstendenz) sollte frühzeitig die Aufnahme in eine Intensivstation erwogen werden. Einzelheiten müssen in Toxikologie-Lehrbüchern nachgelesen werden.

Psychologische und psychosoziale Folgen

Allen Suchtformen gemeinsam und auch der Medikamentenabhängigkeit eigen sind *psychische Veränderungen*: Verheimlichungstendenzen unter Beschaffungszwang und der immer wieder verlorene Kampf dagegen, sowie ein zunehmend schwindendes Selbstvertrauen, die Interesseneinschränkung auf das Suchtmittel und eine wachsende Inaktivität sind häufig. In seiner pathologischen Bindung an das Suchtmittel isoliert sich der Kranke, versteckt seinen Suchtstoff, legt Reserven an. Er ist stimmungslabil, mürrisch und elend im Entzug, flach und urteilslos, sedierte oder überaktiv »unter Strom«. Bei Beschaffungsschwierigkeiten wird er hektisch, ängstlich gestimmt, beginnt Betrügereien, Fälschungen; Lügenhaftigkeit, Leugnung der Suchtproblematik, Egozentrität in Verbindung mit der Sucht und andere mit dem Grundcharakter unvereinbare Wesenszüge treten hervor, bis eine »*Deformation der Persönlichkeit*« resultiert. Kontrollverlust und die Unfähigkeit zu längerer Abstinenz sind bei Medikamentenabhängigen, wie bei den Alkoholkranken, neben der psychischen, psychosozialen und/oder körperlichen Schädigung Leitsymptome der Abhängigkeit.

Die *psychosozialen Folgen* der Medikamentenabhängigkeit unterscheiden sich prinzipiell nicht wesentlich von denen anderer Suchtformen, verlaufen aber in der Regel in milder und/oder kaschierter Form (s. auch diagnostischer Teil): Störung und schließlich Zerfall der Familienbindung, Unzuverlässigkeit und Abwesenheit vom Arbeitsplatz, schließlich Verlust der Arbeitsstelle, dann Aushilfsstellen mit sozialem Abstieg, zunehmende Isolierung und Einschränkung auch des sozialen Interessenkreises, Entwurzelung und Absinken des Kultur-niveaus, Abnahme sexueller Interessen, schließlich Verlust aller Partnerbindungen. Beschaffungskriminalität (z. B. Betrug, Rezeptfälschungen) und andere Delikte (Verkehrsunfälle usw.) führen zu Konflikten mit dem Gesetz. Der finanzielle Aufwand für die Stoffbeschaffung trägt durch Zahlungsunfähigkeit zu den Konflikten bei. Wegen der Legalität vieler Suchtstoffe unter den Arzneimitteln können sich allerdings viele Medikamentenabhängige oft erstaunlich lange unerkannt und sozial angepaßt, sogar überangepaßt, halten. Dies ist jedoch oft ungünstig in der Bilanz, weil so Frühtherapie versäumt wird.

Psychiatrisch/neurologische Folgen

Die Diagnose psychiatrischer Symptome bei bestehender Medikamentenabhängigkeit muß zwischen primären psychischen Störungen und solchen psychiatrischen Störungen unterscheiden, die Folgen des Abhängigkeitsgeschehens und/oder der Abhängigkeitssubstanz sind. Primäre Störungen können den Mißbrauch verursacht bzw. mitverursacht haben oder können unabhängig davon (vor-)bestanden haben. Abhängigkeit infolge psychiatrischer Erkrankungen kann zu unterschiedlichen Mischungen aus primären und sekundären psychiatrischen Symptomen führen. In solchen Fällen ist psychiatrische Diagnostik unerlässlich. Die Therapie richtet sich in der Regel zuerst gegen die primäre psychische Störung, allerdings erst nach Entgiftung vom Suchtmittel.

Depressionen sind bei Medikamentenabhängigen häufig und stellen ätiologisch fast immer Mischformen dar aus bilanzhaften und reaktiven Depressionen, pharmakogenen, toxischen, wie Entzugsdepressionen und zuweilen endogenen Elementen. Die Suizid-tendenz ist ähnlich erhöht wie bei Alkoholkranken. Während der Entgiftung, und noch weit in die psychische Entwöhnung hinein, treten zuweilen schwere Depressionen auf, die zunächst als Teil von Absetz-Phänomenen verstanden werden können, später aber überwiegend bilanzhafte Züge haben. Diese sind dann oft mit den monatelang anhaltenden Schlafstörungen abstinenter Suchtkranke zeitlich verknüpft. Thymoleptikatherapie hat wenig Erfolg; es sollte ohnehin in der Entwöhnungsphase von medikamentöser Behandlung abgesehen werden.

Schlafstörungen sind in der Entgiftung von Morphinderivaten und von Sedativa/Hypnotika die Regel. Sie dauern in der Entwöhnungsphase an und können durch psychische Mechanismen erhalten werden. Hypnotika und Benzodiazepinderivate sind zu ihrer Behandlung kontraindiziert; physikalische, ermüdende und psychotherapeutische Maßnahmen sind vorzuziehen. In Notfällen kann man Aponal® (Doxepin) oder Melleretten® (Thioridazin) versuchen. Auf möglichen Coffeinmißbrauch ist zu achten!

Psychosen. Sieht man von den psychischen Symptomen wie Dysphorie, Depression, Erregungszustände/Schlafstörungen im Opiatentzug ab, so gibt es bei Abhängigkeit vom Morphin-Typ bemerkenswert selten psychiatrische Störungen.

Bei Abhängigkeit vom *Barbiturat-Typ* kommen delirium-tremens-artige toxische und Entzugspsychosen

vor, ebenso nach Chloralhydrat, Paraldehyd, Trichloräthylen, Äther usw. Die klinischen Bilder sind sehr vielfältig und reichen von deutlich hirnorganischer Prägung bis zu schizophrenieformen Psychosen.

Bei der Barbituratabhängigkeit finden sich frühzeitig Interessenlosigkeit, Gleichgültigkeit, Antriebsmangel, Reizbarkeit, Nörgelei, später Konzentrationsschwäche und Merkfähigkeitsmängel, passagere Bewußtseins Einschränkungen mit hirnorganischen Anfällen oder ohne, Kritikschwäche und allgemeine Nivellierung neben paranoid-halluzinatorischen Psychosen, Verwirrheitszuständen und Delirien.

Andere Sedativa/Hypnotika erzeugen ähnliche Bilder.

Psychostimulantien, wie die Amphetaminderivate, Ephedrine und praktisch alle Appetitzügler, führen gar nicht selten zu toxischen Psychosen. Sie können mit erheblichen Erregungszuständen einhergehen, die gelegentlich zu Gewalttaten führen. Eine sexuelle Färbung ist oft unverkennbar.

Deprivation, charakterisiert durch Persönlichkeitsveränderungen im Sinne der Charakterdeformation (s. o.), mit Bindungsverlust, sozialem Abstieg, oft mit Kriminalität, skotomaler Einengung des Erlebnisfeldes, kann bei allen Abhängigkeitsformen vorkommen, findet sich aber besonders bei der Abhängigkeit vom Morphin-Typ und bei Mißbrauch vom Barbiturat-Typ.

Demenz, wie sie bei toxischer Schädigung durch Alkohol und Schnüffelstoffe beobachtet wird, ist bei keinem anderen Suchtgift gesichert.

Bei chronischem Barbituratabusus werden folgende neurologische Symptome beobachtet: Koordinationsstörungen (z. B. Gangataxie), Dysarthrie, Doppelbilder, Tremor, Nystagmus, Reflexabschwächung, vegetative und extrapyramidale Symptome.

Zerebrale Krampfanfälle finden sich vor allem im Entzug. Eine ähnliche Symptomatik unterschiedlichen Grades kommt bei verwandten Stoffen vor, z. B. bei Distraneurin® (Clomethiazol) und Benzodiazepinen. Im Zusammenhang damit oder unabhängig davon kommen Allgemeinstörungen mit Unterernährung, Hypovitaminosen und Eiweißmangelzuständen vor.

III – 2.3.11 Therapie und Prognose

Therapie der Medikamenten-Abhängigkeit

Die Behandlung Medikamentenabhängiger läßt sich in folgende Phasen einteilen:

- Kontaktpphase
- Motivationsphase
- Entgiftungsphase
- Entwöhnungsphase
- Nachsorgephase.

Je nach Art und Schwere der Erkrankung wird die Behandlung ambulant oder stationär durchgeführt.

Ambulante Behandlung

Zuständig für die ambulante Beratung und Behandlung Medikamentenabhängiger sind neben Ärzten die Suchtberatungsstellen. Sie bieten Beratung und Behandlung für alle Personen an, die in irgendeiner Form von dem Problem der Abhängigkeit von Suchtmitteln betroffen sind. Dies bedeutet immer enge Kooperation mit dem behandelnden Arzt des Patienten. Das gemeinsame offene Gespräch und ein kontinuierlicher Beziehungsaufbau öffnen für die abhängigen Patienten Möglichkeiten der Lebensbewältigung. In der Regel wird die Motivationsphase sehr viel Zeit für den Aufbau einer tragfähigen Beziehung benötigen. Bei der Terminplanung sollte berücksichtigt werden, daß die Erhebung der Sozial- und Suchtanamnese viel Zeit in Anspruch nimmt.

Medikamentenabhängige benötigen viel Zeit. Bei der Behandlungsübernahme muß der Arzt entscheiden, ob er diese erbringen kann. Er sollte rechtzeitig die Überweisung an eine dafür spezialisierte Institution in Erwägung ziehen.

Wichtig für die Vorgehensweise ist eine Differenzierung der Abhängigkeitsformen in folgende Kategorien:

- »reine« Medikamentenabhängigkeit
- Abhängigkeit von Alkohol und Medikamenten (»Hauptdroge« ist Alkohol)
- Abhängigkeit (bzw. Mißbrauch) von illegalen Drogen, Alkohol und Medikamenten in unterschiedlicher Gewichtung.

Über die Behandlungsform entscheiden Patient, Berater und Arzt gemeinsam mit der Bezugsperson. In diesem Zusammenhang ist darauf zu achten, daß nach der Entgiftung eine Einnahme von Schlaf- und Beruhigungsmitteln zu *unterbleiben* hat.

Eine konsequente Behandlung orientiert sich an folgendem Verlauf.

- Kontaktaufnahme des Patienten mit der Psychosozialen Beratungsstelle über den behandelnden Arzt (Hausarzt, Krankenhausarzt) oder ein Familienmitglied
- Motivationsarbeit, d. h. Erreichen einer Krankheitseinsicht und damit die Motivation zu einer Therapie
- Teilnahme an ambulanten Gruppen zur Vorbereitung auf die stationäre Behandlung
- regelmäßige Einzelgespräche auch mit den Familienangehörigen (sie sind meist Symptomverstärker)
- Aufnahme in ein Fachkrankenhaus für eine Entwöhnungsbehandlung
- Nachsorge in der Psychosozialen Beratungsstelle oder in der Selbsthilfe-/Abstinenzgruppe am Wohnort des Patienten
- Serum- und Urinkontrollen können in jeder Behandlungsphase wichtig sein.

Suchtmittelabstinenz muß von allen Interaktionspartnern aktiv und konsequent unterstützt werden. Bindeglied ist die Psychosoziale Beratungs- und Behandlungsstelle. Sie stellt ebenso auch den Kontakt zu Selbsthilfe- und Abstinenzgruppen her. In dieser multidisziplinär orientierten Behandlung muß vor allem die Funktion des Suchtmittels deutlich gemacht werden.

Stationäre Behandlung

Da ein ambulanter Entzug nur unter geeigneten Bedingungen möglich ist, wird in der Regel stationär zu entgiften sein. Dies kann in kompetenten Einrichtungen eines Allgemeinkrankenhauses, im Psychiatrischen Krankenhaus oder in einem Fachkrankenhaus geschehen.

Anzustreben sind Freisein von psychotropen Substanzen bei der Entlassung aus der Entgiftungsbehandlung und ein nahtloser Übergang von der Entgiftung zur Entwöhnung.

Spezielle Entwöhnungseinrichtungen für ausschließlich Medikamentenabhängige gibt es nicht. Daher wird in der Regel die Behandlung in stationären Einrichtungen oft gemeinsam mit Alkohol- und Drogenabhängigen durchgeführt. Differenzierung erfolgt durch die Erstellung individueller Therapiepläne.

Die Therapiedauer richtet sich nach den Gegebenheiten im Einzelfall. Die Behandlung von Schlafstörungen sollte mit nichtmedikamentösen Maßnahmen erfolgen.

Bei der Behandlung von Depressionen (Ausnahme: endogene Depressionen) sind Antidepressiva in der Regel zu vermeiden; Medikamentenabhängigkeit auf dem Hintergrund endogener psychischer Erkrankungen bedarf einer anderen Behandlung. Im Vordergrund hat hierbei die fachkompetente Behandlung der Ausgangsstörung (z. B. Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis) zu stehen.

Entsprechend hat der Entwöhnungsbehandlung eine sorgfältige Diagnostik vorauszugehen. Die Entwöhnungsbehandlung ist psychiatrisch-psychologisch-psychotherapeutisch ausgerichtet.

In der Behandlung geht es um die persönlichen Konfliktfelder, das Erlernen bzw. Wiedererlernen sozialer Beziehungen, Veränderung von Verhalten, Nachreifung der Persönlichkeit, die Entwicklung einer kritischen Einstellung gegenüber Medikamenten und das Einüben von Konfliktlösungsstrategien. Die angestrebte Abstinenz von psychotropen Substanzen ist dabei als Grundlage zur persönlichen Weiterentwicklung und sicher nicht als »Endziel« der Therapie zu sehen (»Abstinenz als Voraussetzung«).

Die angewandten Maßnahmen bestehen in Einzel- und Gruppentherapie, wobei psychotherapeutische (analytisch bzw. verhaltenstherapeutisch orientierte) Verfahren ebenso ihre Berechtigung haben wie Kombinationen von Anteilen beider oder anderer Therapieformen. Ausschlaggebend ist, daß der Therapeut in einer Haltung »kontrollierten emotionalen Engagements« zum Patienten ein wechselseitiges Vertrauensverhältnis aufzubauen vermag. Von besonderer Wichtigkeit dabei ist, daß diese psychotherapeutische Arbeit in einer schützenden, Halt, Geborgenheit und Wärme vermittelnden Umgebung geschieht. Im Laufe der Behandlung wird der Patient durch allmählich ansteigende Anforderungen und Abbau der »beschützenden Umgebung« belastet und auf die Zeit nach der Entwöhnung vorbereitet. Flankierend werden be-

schäftigungs- und arbeitstherapeutische Maßnahmen sowie Gymnastik, Sport, physikalische Therapie, die Vermittlung von Informationen zur Medikamentenabhängigkeit wie zum Problem der Suchtmittelabhängigkeit eingesetzt. Sie haben die gleiche Bedeutung innerhalb der Therapie wie das Einüben entspannender Verfahren (z. B. autogenes Training, progressive Muskelrelaxation nach JACOBSEN o. ä.).

Ebenso wie in der ambulanten Behandlung ist auch bei der stationären Entwöhnung Medikamentenabhängiger die Einbeziehung der Angehörigen bzw. der sonstigen nächsten Bezugspersonen der Patienten zwingend erforderlich. Dies geschieht durch gemeinsame intensive Gespräche der Therapeuten mit Patienten und ihren Angehörigen ebenso wie durch Gruppenaktivitäten in sogenannten » Angehörigenseminaren« (Familientherapie).

Schließlich gehört zu den Therapieprinzipien der stationären Betreuung Medikamentenabhängiger auch die Vorbereitung der *Nachsorge*, die – ebenso wie bei Alkohol- und Drogenabhängigen – nach der Entlassung aus stationärer Entwöhnungsbehandlung durch Anschluß an abstinente Selbsthilfegruppen, durch psychosoziale Beratungs- und Betreuungsstellen, durch sozialpsychiatrische Dienste wie auch durch therapeutische Gruppen unter qualifizierter Leitung und durch niedergelassene Ärzte erfolgt; insbesondere hier erhebt sich während der stationären Therapie die Notwendigkeit der Erarbeitung einer stationären Motivation beim Patienten, da dieser sonst allzuleicht in Fehleinschätzung der eigenen Kräfte eine nachgehende Betreuung als nicht erforderlich ablehnt. Diese richtet sich nicht nur auf Lebensbewältigung ohne den Suchtstoff, sondern auch auf die Verhütung von Suchtverlagerung, auf die suchtvermeidende Behandlung oder Haltung bei Befindensstörungen, die Wiedereingliederung des Kranken in normale soziale Bezüge und die Sinnggebung und Befriedigung im Alltag.

Prognose

Früherkennung ist eine wichtige Voraussetzung für eine gute Prognose. Sind erst einmal jene Mechanismen entstanden und eingeschliffen, die die Sucht erhalten, sinken die Therapiechancen, bis anwachsender Leidensdruck den Entschluß zur Behandlung beeinflußt.

Die Prognose einer Abhängigkeit von Medikamenten ist um so günstiger

- je früher sie erkannt und einer Behandlung zugeführt wird
- je besser die Sozialbezüge des Kranken zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns noch erhalten sind (Familie, Freundeskreis, Arbeitsplatz, Interessensphäre etc.)
- je weniger die Situation durch rechtliche Komplikationen belastet ist bzw. je weniger rechtliche Komplikationen entstanden sind
- je weiter es gelingt, die mitverursachenden Lebenssituationen zu lösen bzw. den Patienten zu ihrer Verarbeitung und Tolerierung zu veranlassen
- je mehr Reifungsdefizite ausgeglichen werden können
- je geringer die Bindekraft mißbrauchter Medikamente ist
- je besser die Nachsorge in die Gesamtbehandlung integriert ist.

III – 2.3.12

Mehrfach-Mißbrauch und -Abhängigkeit

Definition

- *Polyvalenter Mißbrauch* von Medikamenten liegt dann vor, wenn mehr als ein Mittel in nicht bestimmungsmäßiger Weise verwendet wird.
- Eine *Polytoxikomanie* liegt vor, wenn mindestens zwei suchterzeugende Mittel in abhängiger Weise mißbraucht werden.

Die Übergänge vom Gebrauch zum Mißbrauch sind fließend; schon die an sich dosisgerechte Benutzung eines Schmerzmittels ausschließlich zur Stimmungsaufhellung, also wegen seiner psychotropen Wirkung, ist ein Mißbrauch. Da nahezu alle psychoaktiven Substanzen mißbraucht werden können, sind die Kombinationsmöglichkeiten vielfältig. Medikamente werden mit anderen Medikamenten, mit Alkohol oder mit Drogen kombiniert.

Kombinationen

Alkoholranke mißbrauchen Medikamente entweder zur Steigerung des Alkoholeffektes oder zu seiner Verlängerung, zur Vermeidung von Entzugssymptomen (Distraneurin®!) oder als Ersatzstoff für Alkohol bei bestehender Kreuztoleranz (insbesondere Barbiturate und Tranquillantien).

Drogenabhängige mißbrauchen Medikamente in erster Linie als »Ersatzstoffe« in der »Versorgungslücke« (z. B. Mangel an Heroin) und zur Steigerung des Effekts.

Auch bei der Selbstmedikation und bei ärztlich durchgeführten sogenannten Reduktionsprogrammen wird auf Medikamente zur Vermeidung von Entzugssyndromen zurückgegriffen. Dabei kann es aufgrund der Wechselwirkungen verschiedener Medikamente – vor allem in Verbindung mit Alkohol – zu bedrohlichen Vergiftungen kommen.

Manche Patienten streben eine *Addition* der Wirkungen durch den Mißbrauch verschiedener Medikamente an. Die Wirkung solcher Kombinationen ist dem Abhängigen nicht selten besser bekannt als dem Arzt. Es werden zuweilen Nebenwirkungen indiziert angewandeter Arzneimittel zu Additionseffekten mißbraucht (z. B. sedative Wirkungen von Antiallergika und Antihistaminika). Pharmakologisch einander entgegenwirkende Substanzen, wie Sedativa und Stimulantien, können einander dennoch in ihrer euphorisierenden Wirkung additiv verstärken. Wenn von einem Patienten die Forderung nach pharmakologisch entgegenwirkenden Substanzen erhoben wird, besteht begründeter Verdacht auf mißbräuchlichen Konsum. *Potenzierung*: Medikamentenabhängige finden zuweilen selbst heraus, daß bestimmte Medikamente die Wirkung ihres Suchtstoffes über die Addition der Effekte hinaus steigern, d. h. potenzieren können.

Die *Behandlung* der Mehrfachabhängigkeit ist stets schwieriger als die einer Monotoxikomanie. Die Patienten zeigen eine ausgesprochene Tendenz zur Suchtverlagerung, nicht nur dem süchtigen Mißbrauch anderer Mittel, sondern auch anderen, verwandten Verhaltensweisen gegenüber. Bei der Entwöhnung muß hierauf besonders geachtet werden.

III – 2.3.13

Rechtsfragen zur ärztlichen Verschreibungspraxis

Die Bundesrepublik nimmt im Verbrauch an Arzneimitteln eine Spitzenposition ein. Der Konsum wird überwiegend durch ärztliche Verschreibung ermöglicht, zu einem kleineren Teil auch durch Handverkauf in Apotheken. Als entscheidender Faktor auf der »Angebotsseite« hat der Arzt somit eine weitreichende gesundheitspolitische Funktion. Prinzipiell ist seine Verschreibungstätigkeit legislativ jedoch nur geringfügig reglementiert. Empfehlungen der Landesorganisationen und gesetzliche Vorschriften sollen vor allem den Verbraucher von Arzneimitteln vor Schäden schützen.

Grundsätze für die Verschreibung psychotroper Substanzen

Der Weltärztertag 1975 hat in Anbetracht des wachsenden Konsums psychotroper Stoffe große Zurückhaltung bei der Verschreibung dieser Substanzen empfohlen. Unmißverständlich wurden die Voraussetzungen für eine Verschreibung formuliert:

- *Exakte Diagnostik, Aufklärung, sorgfältige Auswahl der Mittel unter Berücksichtigung möglicher Gefahren des Mißbrauchs.*

Die Empfehlungen sind nicht ohne Einfluß auf die Rechtsprechung geblieben.

- Das indikationslose Verschreiben psychotroper Substanzen verstößt gegen die Berufspflichten. Voraussetzung für eine Indikation ist die Diagnose, die eine Untersuchung erforderlich macht.
- Das indikationslose Verschreiben psychotroper Substanzen kann den Tatbestand der Körperverletzung erfüllen.
- Zivilrechtlich kann die iatrogen entstandene Abhängigkeit Bedingung für eine Haftung des Arztes sein. Aufgrund seiner *Garantenstellung* kann der Arzt für direkt und indirekt entstandene Folgen seiner Verschreibungspraxis verantwortlich gemacht werden:
- Die »objektive Sorgfaltspflicht« ist verletzt, wenn ein fehlerhaftes Verhalten für eine Gesundheitsschädigung ursächlich geworden ist. Eine statistisch belegbare »herrschende Meinung« – die von der Mehrheit getätigte Verschreibung eines bestimmten Arzneimittels – kann objektiv sorgfaltswidrig sein, denn das in der Praxis Übliche muß nicht das vom Recht Gewollte sein.

- Subjektiv zurechenbar (»subjektive Sorgfaltspflicht«) ist ein Schaden allerdings nur dann, wenn er unter Berücksichtigung der Umstände und der persönlichen Fähigkeiten voraussehbar war.
- Nicht jedes Nichtwissen ist jedoch entschuldbar. Der Arzt hat die Verpflichtung zur Fortbildung. Er muß sich bei der Behandlungsübernahme prüfen, ob er der Aufgabe gewachsen ist (sog. Übernahmeverschulden).
- Bei Arzneimitteln mit Mißbrauchspotential kann die – meist stillschweigend erfolgende – *Einwilligung eventuell erst rechtmäßig sein, wenn der Arzt seiner Aufklärungspflicht genügt hat*. Die »Einwilligung« – oft identisch mit der Forderung nach einem bestimmten Medikament – ist rechtlich unbeachtlich, wenn die Verschreibung der mißbräuchlichen Benutzung Vorschub leistet.
- *Eine rechtfertigende Wirkung der Einwilligung beschränkt sich nur auf die unvermeidlichen Folgen einer ordnungsgemäß durchgeführten Therapie*. Ordnungsgemäß kann eine Therapie nur sein, wenn neben der aktuell indizierten Dosis vor allem die Notwendigkeit einer Wiederholung der Rezeptur überprüft wird.
- Die für die Einwilligung unerlässliche Aufklärung hat zu berücksichtigen, daß bei der Anwendung psychotroper Substanzen eine *erhöhte Unfallgefährdung im Haus, am Arbeitsplatz und im Straßenverkehr bestehen kann*.

Bei Fahruntüchtigkeit durch psychotrope Substanzen (sog. andere berauschende Mittel) kann Bestrafung und Führerscheinentzug wie bei Alkoholeinfluß erfolgen. Blutdrucksenkende Mittel und Antihistaminika sind besonders zu beachten. Auf Wechselwirkungen mit Alkohol ist hinzuweisen.

- Jene Patientengruppe, die die Wirkung psychotroper Substanzen sucht, zeigt eine *hohe Suizidbelastung*. Dafür werden nicht selten die verordneten Medikamente mißbraucht.

Spezielle Rechtsvorschriften und Empfehlungen

1978 hat das »Übereinkommen von 1971 über psychotrope Stoffe« Geltung erhalten (BGBl 1976 II S. 1478 ff.).

Die Vertragsparteien haben sich verpflichtet sicherzustellen, daß ärztliche Verschreibungen dieser Stoffe »im Einklang mit bewährten ärztlichen Gepflogenheiten und aufgrund solcher Vorschriften ausgestellt werden, wie sie zum Schutz der Volksgesundheit und des öffentlichen Wohls erforderlich sind«. Der deutsche Gesetzgeber hat alle von dem Übereinkommen erfaßten psychotropen Stoffe der Betäubungsmittelkontrolle unterstellt. Die meisten Stoffe sind in Anlage III des Betäubungsmittelgesetzes (BtMG) aufgenommen. Diese dürfen nur als Zubereitungen und nur nach Maßgabe der Vorschriften der Betäubungsmittelverschreibungsverordnung (BtM-VV) verschrieben werden.

Das *Arzneimittelgesetz (AMG)* gibt dem behandelnden Arzt gewisse Hilfen und ruft ihn zu kritischem, verantwortbarem Verhalten auf. Das Gesetz will vor allem den Verbraucher von Arzneimitteln vor Schäden bewahren. Das auf »optimale Arzneimittelsicherheit« angelegte Arzneimittelgesetz kann nur dann effizient sein, wenn die praktisch tätigen Ärzte die Angebotsseite kontrollieren und ihre Verschreibungspraxis kenntnisreich und kritisch durchführen.

- Mangelnde Verfügbarkeit und verstärkte Kontrolle der eigentlichen Betäubungsmittel bedingen eine »*Mißbrauchsverlagerung*«. Gezielte Therapieempfehlungen von seiten der Patienten (»Mir hilft nur Medinon«) müssen Signalfunktion für die eigene Verschreibungspraxis haben.
- Als Maßnahme zur Bekämpfung des Mißbrauchs hat der Gesetzgeber in § 47 Abs. 3 AMG die Abgabe von Ärztemustern beschränkt.
- Gemäß §§ 75, 76 AMG ist die Institution der Pharmaberater hinsichtlich Sachkenntnis und Pflichten neu geregelt worden. Damit steht dem Arzt eine Informationsquelle zur Verfügung, die vor allem in Anbetracht der Anhäufung von Kombinationspräparaten und mangelhafter Markttransparenz intensiv genutzt werden sollte.
- Die Reichsversicherungsordnung (RVO) engt die Arzneimittelverschreibung kaum ein. Immerhin ist § 368 c RVO zu berücksichtigen. Danach darf der Versicherte Leistungen, die für die Erzielung des Heilerfolgs nicht notwendig oder unwirtschaftlich sind, nicht beanspruchen. Der Arzt darf diese nicht bewirken und verordnen, die Kasse sie nicht nachträglich bewilligen.

Maßnahmen der Gefahrenabwendung und Schadensbeseitigung

Die rechtlich abgesicherten Hilfsangebote berücksichtigen alle Altersgruppen.

Allgemeine Hilfen

- Das Jugendwohlfahrtsgesetz (JWG 1977) bietet Hilfen für gefährdete und verwahrloste Minderjährige. Jeder Jugendliche und jeder Erziehungsberechtigte können Erziehungsberatung (§ 5,1,1 JWG) in Anspruch nehmen. Beratungsstellen sind u. a. bei den freien Trägern der Jugendhilfe und bei Jugendämtern eingerichtet. Bei Gefährdung oder Schädigung der körperlichen und/oder geistig-seelischen Entwicklung ist ein Erziehungsbeistand zu bestellen (§ 55 JWG). Reicht diese Maßnahme nicht aus, ist freiwillige Erziehungshilfe (§ 62 JWG) oder Fürsorgeerziehung (§§ 64, 65 JWG) möglich.
- Das Bundessozialhilfegesetz (BSHG in der Fassung von 1976) bietet umfangreiche Hilfen an, wenn diese nicht von anderer Seite geleistet werden können. Zuständig sind die Träger der Sozialhilfe (Sozialamt). Förmliche Anträge sind nicht erforderlich. Die Eingliederungshilfe (§§ 39 ff. BSHG) betrifft u. a. auch Rehabilitationsmaßnahmen bei Suchtkranken (seelisch wesentlich Behinderte oder von einer solchen Behinderung Bedrohte), § 37 BSHG sichert Krankenhilfe zu: ambulante und stationäre Behandlung.

Sozialversicherungen

- Die gesetzliche Krankenversicherung (KV) hat nicht nur die Behandlung von Sekundärleiden der Suchtkranken zu entschädigen. Es muß eine krankhafte Abhängigkeit von Suchtmitteln vorliegen, die ohne ärztliche Behandlung mit Aussicht auf Erfolg nicht geheilt, gebessert oder vor Verschlimmerung bewahrt werden kann.
- Die Rentenversicherung gewährt für Rentenversicherte Leistungen zur Rehabilitation (§§ 1235 ff. RVO), d. h. für Erhaltung, Besserung und Wiederherstellung der Erwerbsfähigkeit Heilbehandlung. Dazu zählt auch die stationäre Behandlung Suchtkranker. Eine Rente wegen Berufs- oder Erwerbsunfähigkeit kann versagt werden (§ 1277 RVO), wenn absichtliche Herbeiführung anzunehmen ist. Die Versicherung hat die Beweislast.

Kostenträger für die Behandlung Suchtkranker sind

- a) die Träger der gesetzlichen Krankenversicherung
- b) die Rentenversicherung
- c) die Träger der Sozialhilfe (Sozialämter), wenn Hilfe von Angehörigen oder Sozialleistungsträgern (Krankenversicherung usw.) nicht erfolgt.

Jeder mit einschlägigen Problemen befaßte Arzt sollte seine Zusammenarbeit mit den örtlichen Beratungsstellen – mit den Vertretern der Sozialarbeit – intensivieren, auch um Kostenfragen zu regeln. Aus eigener Kenntnis der Situation müssen Anstöße zu präventiven und rehabilitativen Maßnahmen erfolgen, damit im Interesse der Gefährdeten und Geschädigten die gesetzlichen Hilfsangebote effizient genutzt werden können.

Maßnahmen unter Bedingungen des äußeren Zwangs

- Nach dem *Personensorgerecht* kann der gesetzliche Vertreter den Aufenthalt eines Minderjährigen bestimmen und diesen auch ohne dessen Zustimmung in einer Entziehungsanstalt unterbringen. Ein Vormund benötigt die Genehmigung des Vormundschaftsgerichts (§ 1800 Abs. 2 BGB). § 1631 a des Gesetzes zur Regelung des Rechts der elterlichen Sorge sieht vor, daß auch Eltern bei der Unterbringung mit Freiheitsentziehung Genehmigung benötigen.
- *Gemäß § 6 Abs. 3 BGB kann entmündigt werden*, »wer infolge von Trunksucht oder Rauschgiftsucht seine Angelegenheiten nicht zu besorgen vermag oder sich oder seine Familie der Gefahr des Notstandes aussetzt oder die Sicherheit anderer gefährdet«. Der Vormund kann den Aufenthalt bestimmen, in Verbindung mit Freiheitsentziehung aber nur mit Genehmigung des Vormundschaftsgerichts (s. o.).

- *Gleiches gilt im Rahmen einer Pflegschaft gemäß § 1910 BGB*, die nur für die Besorgung bestimmter Angelegenheiten (z.B. Vermögensverwaltung) eingerichtet wird. Sie darf nur mit Einwilligung des »Gebrechlichen« (eine anstaltsbedürftige Arzneimittelabhängigkeit erfüllt die Voraussetzungen) vorgenommen werden, es sei denn, daß eine Verständigung nicht möglich ist (§ 1910 Abs. 3 BGB).
- Ein Arzneimittelabhängiger, der für andere (weil er »die öffentliche Sicherheit und Ordnung gefährdet«) oder für sich selbst eine Gefahr darstellt, kann durch die Polizei oder die Ordnungsbehörde gegen seinen Willen einer stationären Behandlung zugeführt bzw. in einer geschlossenen Abteilung einer Psychiatrischen Klinik oder eines Landeskrankenhauses untergebracht werden. Bestätigung dieser Maßnahme durch ein Gericht ist erforderlich. Näheres regeln die z.Z. sehr unterschiedlichen »Unterbringungsgesetze« (Gesetz über das gerichtliche Verfahren bei Freiheitsentziehung) der Länder.

Literatur

- BORCHARD, U., HARING, C.: Nutzen und Gefahren der Therapie mit Benzodiazepinen, Steinkopff-Verlag, Darmstadt (1986).
- DHS (Hrsg.), DHS-Informationsdienst: »Zahlen zur Gefährdung durch Alkohol, Tabak, Rauschmittel und Medikamente«
- DITZEL, P.W., KOVAR, K.-A.: Rausch- und Suchtmittel, Information, Beratung und Nachweis, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart (1983).
- KEUP, W., Pharmakotherapie bei Suchterkrankungen, Caritasverband, Freiburg (3. Auflage) (1980).
- POSER, W., ROSCHER, D., POSER, S.: Ratgeber für Medikamentenabhängige und ihre Angehörigen, Caritasverband, Freiburg (3. Auflage) (1983).
- WALDMANN, W. (Hrsg.): Medikamenten-Abhängigkeit, Bericht über die 3. Wissenschaftliche Tagung der Deutschen Gesellschaft für Suchtforschung und Suchttherapie, Akademische Verlagsgesellschaft, Wiesbaden (1983).

Wichtige Anschriften

Deutsche Hauptstelle gegen die Suchtgefahren (DHS),
Westring 2, 59065 Hamm 1, Telefon: (02381) 25855/25269

Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung,
Ostmerheimer Straße 200, 51109 Köln, Telefon: (0221) 89921

Deutscher Caritasverband e. V., Referat Gefährdetenhilfe/Suchtkrankenhilfe
Karlstraße 40, 79104 Freiburg, Telefon: (0761) 200369

Katholische Sozialethische Arbeitsstelle,
Jägerallee 5, 59071 Hamm, Telefon: (02381) 8768

Kreuzbund e. V.,
Selbsthilfe- und Helfergemeinschaft für Suchtkranke,
Jägerallee 5, 59071 Hamm, Telefon: (02381) 8797

Gesamtverband für Suchtkrankenhilfe im Diakonischen Werk der Evangelischen Kirche in Deutschland e. V.,
Brüder-Grimm-Platz 4, 34117 Kassel, Telefon: (0561) 102638

Blaues Kreuz in Deutschland e. V.,
Freiligrathstraße 27, 42289 Wuppertal-Barmen, Telefon: (0202) 621098

Blaues Kreuz in der Evangelischen Kirche e. V.,
Dieterichstraße 17 a, 30159 Hannover, Telefon: (0511) 323094

Bundesarbeitsgemeinschaft der Freundeskreise,
Brüder-Grimm-Platz 4, 34117 Kassel, Telefon: (0561) 780413

Deutscher Guttempler-Orden (I.O.G.T.) e. V.,
Adenauerallee 45, 20097 Hamburg, Telefon: (040) 245880

Anonyme Alkoholiker (AA),
Postfach 422, 80331 München

Verband ambulanter Beratungs- und Behandlungsstellen für Suchtkranke/ Drogenabhängige e. V.,
Karlstraße 40, 79104 Freiburg, Telefon: (0761) 200303

Verband der Fachkrankenhäuser für Suchtkranke
Brüder-Grimm-Platz 4, 34117 Kassel, Telefon: (0561) 779351

Deutsches Rotes Kreuz e. V. (DRK)
Friedrich-Ebert-Allee 71, 53113 Bonn, Telefon: (0228) 5411

Deutscher Paritätischer Wohlfahrtsverband, Referat Gefährdetenhilfe,
Heinrich-Hoffmann-Straße 3, 60528 Frankfurt, Telefon: (069) 6706269

Arbeiterwohlfahrt, Bundesverband e. V.,
Oppelner Straße 130, 53119 Bonn, Telefon: (0228) 6685174

Fachverband Drogen und Rauschmittel (FDR),
Brüderstraße 4 B, 30159 Hannover, Telefon: (0511) 325023

Arbeitsgemeinschaft der deutschen Abstinenzverbände (AGAV),
Heilbronner Straße 180, 70191 Stuttgart, Telefon: (0711) 2591163

Landesstellen gegen die Suchtgefahren

Landesstelle gegen die Suchtgefahren in Baden-Württemberg der Liga der Freien Wohlfahrtspflege,
Augustenstraße 63, 70178 Stuttgart, Telefon: (0711) 617446

Badischer Landesverband gegen die Suchtgefahren,
Renchtalstraße 14, 77871 Renchen, Telefon: (07843) 70340

Bayerische Landesstelle gegen die Suchtgefahren,
Lessingstraße 1, 80336 München, Telefon: (089) 536515

Landesstelle Berlin gegen die Suchtgefahren e. V.,
Gierkezeile 39, 10585 Berlin, Telefon: (030) 3480090

Bremische Landesstelle gegen die Suchtgefahren e. V.,
Lessingstraße 19, 28203 Bremen, Telefon: (0421) 702511

Hamburgische Landesstelle gegen die Suchtgefahren e. V.,
Brennerstraße 81, 20099 Hamburg, Telefon: (040) 2803811

Hessische Landesstelle gegen die Suchtgefahren e. V.,
Metzlerstraße 34, 60594 Frankfurt a. M., Telefon: (069) 616092

Niedersächsische Landesstelle gegen die Suchtgefahren,
Leisewitzstraße 26, 30175 Hannover, Telefon: (0511) 858880

Arbeitsausschuß »Drogen und Sucht« der Arbeitsgemeinschaft der Spitzenverbände der Freien Wohlfahrtspflege in Nordrhein-Westfalen,
Friesenring 34, 48147 Münster, Telefon: (0251) 2709360

Landesstelle gegen die Suchtgefahren Rheinland-Pfalz, c/o
Diözesan-Caritasverband Mainz e. V., Referat Gefährdetenhilfe,
Holzhofstraße 8, 55116 Mainz, Telefon: (06131) 28260

Saarländische Landesstelle gegen die Suchtgefahren,
Feldmannstraße 92, 66119 Saarbrücken, Telefon: (0681) 53089

Landesstelle gegen die Suchtgefahren für Schleswig-Holstein e. V.,
Flämische Straße 6-10, 24103 Kiel, Telefon: (0431) 92494

III – 2.3.14

Glossar

Abhängigkeit

Die Begriffe Sucht und Abhängigkeit werden synonym verwendet: Ein Zustand psychischer *oder* psychischer und körperlicher Abhängigkeit von einer Droge (s. dort, außerdem Arzneimittel). Die Abhängigkeit entsteht durch periodische oder kontinuierliche Einnahme einer Droge. Es können psychische und körperliche Gewöhnungsmuster (s. Gewöhnung) auftreten (s. Bedingungsgefüge).

Psychische Abhängigkeit bedeutet ein starkes seelisches Verlangen, den Drogeneffekt (den angstlösenden, den problembereinigenden, den lustbringenden...) zu wiederholen und mit dem Konsum fortzufahren.

Körperliche Abhängigkeit ist verbunden mit Dosissteigerung und Toleranzerwerb. Ursächlich sind besondere Wechselwirkungen zwischen Droge und Organismus bzw. die zelluläre Gewöhnung an den Wirkungs-orten und wahrscheinlich auch ein beschleunigter Fremdstoffabbau. Beim Fehlen der Droge kommt es gegenregulatorisch zu stoffspezifischen Abstinenzerscheinungen (s. Abstinenzsyndrom). Die Gabe eines Drogenantagonisten kann das Abstinenzsyndrom intensivieren.

Abstinenzsyndrom

Es handelt sich um Gegenregulationen des Organismus beim plötzlichen Entzug einer Droge. Sie können im psychischen und körperlichen Bereich auftreten und betreffen vor allem das vegetative Nervensystem. Abstinenzphänomene beginnen wenige Stunden nach Absetzen der Droge und klingen meist innerhalb von 10 Tagen ab. Sie bestehen in gradueller Zunahme des Verlangens nach der Droge in Schlafstörungen, Muskel- und Gliederschmerzen, Tränenfluß, Gähnen, Schwitzen, depressiven Verstimmungen, Durchfällen, Temperatur-, Puls- und Atemfrequenzanstieg. Vom Beginn mit psychomotorischer Unruhe bis zur schwersten Ausprägung, dem Delir, gibt es fließende Übergänge.

Amphetamine

Substanzen mit anregender Wirkung, vor allem auf die Funktionen des Gehirns (zentralstimulierend), aber auch mit peripheren Wirkungen. Sie werden als Psychostimulantien und als Appetitzügler benutzt. Ihre Wirkungen werden durch die Verdrängung von Überträgerstoffen aus ihren Speichern ausgelöst: Wachheit und erhöhte motorische Aktivität, Appetithemmung.

Anorektika

Appetitzügler (s. Amphetamine)

Arzneimittel

s. Medikamente

Anxiolytika

Angst- und Spannungslöser (s. Tranquilizer)

Bedingungsgefüge

Gemeint sind Voraussetzungen für die Entstehung und Unterhaltung von Mißbrauch und Abhängigkeit. Im wesentlichen handelt es sich um drei Faktorenkomplexe, deren Zusammentreffen Mißbrauch begünstigt: 1.) die Persönlichkeit in einer besonderen Lebenssituation (innere Griffnähe), 2.) die Umwelt mit ihrem »Angebot« zur Veränderung der Befindlichkeit (äußere Griffnähe), 3.) das Medikament mit seinen pharmakologischen Wirkungen auf biologische Vorgänge (Mißbrauchspotential).

Bindekraft

Inhaltlich ist der Ausdruck sehr komplex. Er wird in der Therapie als prognostisches Kriterium benutzt und bedeutet jene Kraft, die den Abhängigen an ein Arzneimittel »bindet«. Gemeint sind nicht nur die spezifischen Wirkungen des Stoffes (s. Rezeptoraffinität), sondern vor allem die Bindungen, die den Mißbrauch ermöglichen und unterhalten: innere und äußere Griffnähe, öffentliche Meinung, Akzeptanz der Umgebung usw. Je mehr die Erwartungen durch die psychotropen Substanzen erfüllt und die Erlebnisseite durch ihre Wirkungen geprägt werden, um so stärker ist die Bindekraft des mißbrauchten Mittels.

Detoxikation

s. Entgiftung

Droge

Der Begriff wird für jede Substanz benutzt, die im Körper eine oder mehrere seiner Funktionen zu verändern vermag. Im Vordergrund stehen die zentralnervösen Wirkungen. Die Verwendung von Drogen erfolgt in der Medizin vor allem zur Vorbeugung und Erkennung von Krankheiten oder abnormen seelischen oder körperlichen Zuständen und zu deren Behandlung (s. Medikamente).

Entgiftung (Detoxikation)

Stellt eine im Rahmen des Entzugs wichtige Behandlungsmaßnahme dar, die ambulant oder stationär durchgeführt wird und den mißbrauchten Stoff unschädlich macht. Gemeint ist die Gesamtheit der Maßnahmen zur Beseitigung von in den Körper gelangten (toxischen) Substanzen bzw. zu deren Neutralisation bzw. zur Blockierung ihrer Wirkung. Bei manchen Substanzen ist dies wegen der Gefahr des Auftretens lebensbedrohlicher Gegenregulationen nur schrittweise und/oder mit Unterstützung von dämpfenden Medikamenten möglich.

Der Übergang von der Entgiftung in die Entwöhnung (s. dort) sollte »nahtlos« erfolgen.

Entwöhnung

Gemeint sind ambulante und stationäre Maßnahmen, die auf die Bindungen, die den Mißbrauch ermöglichen und unterhalten (s. Bindekraft), einwirken: Bearbeitung persönlicher Konfliktfelder, Erlernen sozialer Beziehungen, Nachreifung der Persönlichkeit usw.

Entzug

Beinhaltet *alle* Maßnahmen, die das Freisein und Freibleiben von psychotropen Substanzen anstreben (alle Maßnahmen im Rahmen einer »Entziehungskur«).

Gewöhnung

Bedeutet ganz allgemein zunehmende Gebundenheit (s. auch Bindekraft). Die zelluläre Gewöhnung kann zur Toleranzbildung führen.

Griffnähe

Äußere Griffnähe bedeutet die Verfügbarkeit eines Mittels: Verschreibungspraxis, Bevorratung, Packungsgröße, Reklame, Weitergabe und Empfehlung, »Handverkauf« usw.

Innere Griffnähe bedeutet die Bereitschaft, medikamentöse Hilfen in Anspruch zu nehmen, z. B. zur Problemlösung, in Konfliktsituationen, zur Vermeidung von Unlustgefühlen usw.

Halbwertszeit

Derjenige Zeitraum, in dem die aufgenommene wirksame Substanz durch Stoffwechsel, Ausscheidung, auch durch Neubildung endogener Substanzen auf die Hälfte abgesunken ist (biologische HWZ).

Iatrogen

Durch ärztliche Einwirkung (Diagnostik oder Therapie) entstanden. Der Begriff ist prinzipiell wertneutral. In der Medizin müssen zwangsläufig zahlreiche Folgen ärztlicher Maßnahmen – als iatrogen entstandene Folgen – in Kauf genommen werden, z. B. auch eine Arzneimittelabhängigkeit bei schmerzhaften Krebserkrankungen. Eine derartige indizierte Verschreibung, die – iatrogen – zur Abhängigkeit führt, stellt deshalb auch keinen Mißbrauch eines Arzneimittels mit Suchtpotential dar.

Kreuztoleranz

Bei erhöhter Toleranz gegenüber einer Substanz (z. B. Alkohol) kann relative Unempfindlichkeit gegenüber einer anderen Substanz (z. B. Barbituraten) bestehen. Eine Toleranzsteigerung gegenüber einer psychotropen Substanz kann also gleichzeitig auch gegenüber anderen Substanzen gegeben sein. Die Substanzen können sich gewissermaßen gegenseitig »vertreten« (substituieren), wobei gleiche Wirkungen erzielt und Entzugserscheinungen vermieden werden. Dieses Phänomen der Kreuztoleranz ist vor allem bei Abhängigkeit vom Barbiturat-/Alkohol-Typ bekannt.

Die Fähigkeit einer Droge, die Wirkung einer anderen Droge zu substituieren (Abstinenzerscheinungen zu unterdrücken), gilt als Kriterium für ihre quantitativ und qualitativ faßbare Fähigkeit, körperliche Abhängigkeit zu erzeugen. Sie ist erweisbar im Single-dose-suppression-Test.

Low-dose-dependence

Der Mißbrauch bzw. die Abhängigkeit von Arzneimitteln bei relativ niedriger Dosierung und meist ohne Dosissteigerung. Die Patienten werden auf Entzugsvermeidungsverhalten durch Dauereinnahme konditioniert. Das gilt vor allem für Benzodiazepine. Um Schlaflosigkeit zu vermeiden (diese wird als wiederkehrende Grundsymptomatik verstanden), wird der Mißbrauch fortgesetzt. Derartige Absetzphänomene im Sinne eines Rebound-Effekts (s. dort) sind durch Ausschleichen aus der Therapie zu vermeiden.

Medikamente

Synonyme Verwendung für den Begriff »Arzneimittel« (Arzneimittelgesetz, in Kraft getreten am 1. Januar 1978, geändert durch 1. ÄndG v. 24.2.1983; BGBl. I S. 169 und durch 2. ÄndG v. 16.8.1986; BGBl. I S. 1296).

Arzneimittelbegriff (§ 2 Abs. 1 Arzneimittelgesetz): Arzneimittel sind Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen, die dazu bestimmt sind, durch Anwendung am oder im menschlichen oder tierischen Körper

1. Krankheiten, Leiden, Körperschäden oder krankhafte Beschwerden zu heilen, zu lindern, zu verhüten oder zu erkennen,
2. die Beschaffenheit, den Zustand oder die Funktionen des Körpers oder seelische Zustände erkennen zu lassen,
3. vom menschlichen oder tierischen Körper erzeugte Wirkstoffe oder Körperflüssigkeiten zu ersetzen,
4. Krankheitserreger, Parasiten oder körperfremde Stoffe abzuwehren, zu beseitigen oder unschädlich zu machen oder
5. die Beschaffenheit, den Zustand oder die Funktion des Körpers oder seelische Zustände zu beeinflussen.

Als Arzneimittel gelten (Auszug aus § 2 Abs. 2 Arzneimittelgesetz)

1. Gegenstände, die ein Arzneimittel nach Absatz 1 enthalten oder auf die ein Arzneimittel nach Absatz 1 aufgebracht ist und die dazu bestimmt sind, dauernd oder vorübergehend mit dem menschlichen oder tierischen Körper in Berührung gebracht zu werden,
2. Gegenstände, die ohne Gegenstände nach Nummer 1 zu sein, dazu bestimmt sind, zu den in Absatz 1 Nr. 2 oder 5 bezeichneten Zwecken in den menschlichen oder tierischen Körper dauernd oder vorübergehend eingebracht zu werden, ausgenommen ärztliche, zahn- oder tierärztliche Instrumente,
3. Stoffe oder Zubereitungen aus Stoffen, die, auch im Zusammenwirken mit anderen Stoffen oder Zubereitungen aus Stoffen, dazu bestimmt sind, ohne am oder im menschlichen oder tierischen Körper angewendet zu werden,
 - a) die Beschaffenheit, den Zustand oder die Funktionen des Körpers erkennen zu lassen oder der Erkennung von Krankheitserregern zu dienen...

Der Stoffbegriff ist im § 3 Arzneimittelgesetz definiert (Auszug):

1. chemische Elemente und chemische Verbindungen sowie deren natürlich vorkommende Gemische und Lösungen,

2. Pflanzen, Pflanzenteile und Pflanzenbestandteile in bearbeitetem oder unbearbeitetem Zustand. *Bedenkliche Arzneimittel* sind gemäß § 5 Abs. 2 Arzneimittelgesetz solche Arzneimittel, bei denen nach dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse der begründete Verdacht besteht, daß sie bei bestimmungsgemäßem Gebrauch schädliche Wirkungen haben, die über ein nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft vertretbares Maß hinausgehen. Gemäß § 5 Abs. 1 Arzneimittelgesetz ist es verboten, bedenkliche Arzneimittel in den Verkehr zu bringen. Gemäß § 6 Abs. 1 Arzneimittelgesetz wird der Bundesminister für Jugend, Familie, Frauen und Gesundheit ermächtigt, durch Rechtsverordnung mit Zustimmung des Bundesrats die Verwendung bestimmter Stoffe, Zubereitungen aus Stoffen... bei der Herstellung von Arzneimitteln vorzuschreiben, zu beschränken oder zu verbieten und das Inverkehrbringen ... zu untersagen, um eine unmittelbare oder mittelbare Gefährdung der Gesundheit... zu verhüten.

Mißbrauch

Mißbrauch ist kein gewöhnlicher *Gebrauch*, aber auch noch keine *Abhängigkeit*. Gebrauch und Mißbrauch von Arzneimitteln sind eng miteinander verbunden. Bestimmungsgemäßer Gebrauch kann unmittelbar in einen nicht mehr indizierten Gebrauch differenter Pharmaka (*Mißbrauch*) übergehen: wenn z. B. eine unkritische Verschreibungspraxis die Dauereinnahme konditioniert. – *Mißbrauch* liegt vor, wenn eine psychoaktive Substanz – qualitativ und quantitativ – nicht ihrem eigentlichen Zweck entsprechend benutzt wird. – *Mißbrauch* kann zur *Abhängigkeit* (s. dort) führen. *Abhängigkeit* hingegen muß nicht auf *Mißbrauch* beruhen (z. B. bei Krebskranken). – Substanzen mit hohem Suchtpotential sind in der Regel der Betäubungsmittelverschreibungsverordnung unterstellt. Diese schützt vor allgemeiner Verbreitung des *Mißbrauchs* dieser Substanzen.

Mißbrauchspotential

Bedeutet die Fähigkeit eines Stoffes, *Mißbrauch* und *Abhängigkeit* zu begünstigen (s. Bindekraft). Die Akzeptanz eines Mittels ist oft ein gutes Kriterium für das *Mißbrauchspotential*. Voraussetzung ist die – unterschiedliche – Fähigkeit der Arzneimittel, psychische und körperliche Gewöhnungsmuster entstehen zu lassen (s. *Abhängigkeit*).

Nebenwirkungen

Nach der Definition des Arzneimittelgesetzes (§ 4 Abs. 13) handelt es sich um unerwünschte Begleiterscheinungen, die beim bestimmungsgemäßen Gebrauch eines Arzneimittels (s. dort) auftreten.

Non-Compliance

Die fehlende Mitarbeit des Patienten am therapeutischen Konzept bzw. negative »Therapietreue«. Sie ist bei der medikamentösen Therapie höher zu veranschlagen als allgemein angenommen wird. Manche Patienten nehmen zusätzlich nicht verordnete Medikamente, andere bestimmen die Dosis und/oder die Dosisintervalle selbst, weil sie sie nicht kennen. Andere kennen die Einnahmeverordnungen, halten sich aber nicht daran.

Polytoxikomanie

Der Begriff wird erst dann zutreffend verwendet, wenn mindestens zwei Stoffe mit Suchtpotential in abhängiger Weise mißbraucht werden (s. auch *Abhängigkeit*, *Kreuztoleranz*).

Polyvalenter Mißbrauch

Er liegt vor, wenn mehrere Mittel nicht mehr bestimmungsgemäß gebraucht werden (s. Mißbrauch). Polyvalenter Mißbrauch wird auch als Oberbegriff kombinierter Mißbrauchsmuster und Mehrfachabhängigkeiten (s. Polytoxikomanie) benutzt.

Psychoaktive Substanzen

Oberbegriffliche Bezeichnung für Substanzen, die die psychische Befindlichkeit zu verändern vermögen.

Psychopharmaka

Wird synonym für psychotrope Stoffe (s. dort) verwendet. Gemeint sind alle Stoffe, die dämpfend oder erregend auf die Funktionen des zentralen Nervensystems wirken. Je nach ihrer Wirkungsweise werden sie in Gruppen eingeteilt.

Psychotrope Stoffe

Stoffe mit spezifischer Wirkung auf psychische Funktionen.

Rebound-Phänomen

Ein oft überschießender zeitversetzter »Rückprall- bzw. Rückstoß«-Effekt nach Hemmung oder Ausschaltung einer Noxe. Das Absetzsyndrom bei Benzodiazepinderivaten zeigt gelegentlich Rebound-Effekte: z. B. Schlaflosigkeit beim Absetzen von Tranquilizern.

Rezeptoraffinität

Rezeptoren sind die auf bestimmte Reize ansprechenden »Empfangseinrichtungen« einer Zelle. Erst auf die Reaktion eines Arzneistoffes mit einem Rezeptor erfolgt die eigentliche biologische Wirkung. Entscheidend dafür kann sein, in welchem Maße Arzneistoffe die Eigenschaft besitzen, mit bestimmten Rezeptoren zu reagieren und wie stark die Rezeptorbindung ist.

Sucht

Die Begriffe Sucht und Abhängigkeit werden synonym verwendet (s. Abhängigkeit).

Symptom-Suppression

Hemmung oder Unterdrückung eines Symptoms.

Toleranzentwicklung

(s. Gewöhnung, Kreuztoleranz): Durch zelluläre Gewöhnung an den Wirkungsorten und-wahrscheinlich - durch Beschleunigung des Abbaus im Organismus kommt es zur Toleranzbildung. Die Empfindlichkeit des Organismus gegenüber der Droge wird anscheinend herabgesetzt. Unter Umständen sind immer höhere Dosen erforderlich, um die gleiche Wirkung zu erzielen.

Tranquillantien (Tranquilizer)

Ein auf die wichtigste Wirkung abgestellter Oberbegriff, nämlich auf Lösung von Angst- und Spannungszuständen (Anxiolyse). Vor allem die Arzneistoffe mit Benzodiazepinstruktur gehören in diese Wirkstoffgruppe, die allerdings auch andere therapeutisch nutzbare Wirkungen hat: Sedierung, Schmerzdistanzierung, antiepileptische Wirkung.

Tabelle 6: Die in der Bundesrepublik häufigsten mitgebrauchten Stoffe und Fertigarzneimittel mit mindestens 30 Nennungen im Frühwarn-System (FWS) 1976-1987 (Stand: 31.12.1987, Kemp.)
Abgefragtes Gesamtkollektiv N = 5964. - Anzahl der aufgeführten Präparate: 111. - Dayon Neuzugänge/1987 (> Meldg.): 10

Name des Präparates, des Stoffs (Substanz)	Neuzugang (+)	Inhaltsstoffe	Häufigkeit im FWS bis einschl. 1987 Code' N =	Name des Präparates, des Stoffs (Substanz)	Neuzugang (+)	Inhaltsstoffe	Häufigkeit im FWS bis einschl. 1987 Code' N =
Adalin †		Carbromal	34	Cliradon †			
Adumbran		Oxazepam	***** 389				
Ather	(+)	Ethylithier	33	Cocain			
Amphetamin		D-Amphet-amm	66	Codein und Codein. phospho			
Amylnitrit	(+)	Amylnitrit	** * 40	Compretten			
AN-1		Amfetaminil	**** 261	Codicaps			
Antiadiposium X-112		Norpseudoephedrin, Coffein, Nicetamid	**** 119	Codipront			
Aponal		Doxepin	54				
Aspirin		Acerylsalicylsäure	131	Dalmadorm			
Atosil		Promethazin	40	Demetrin			
Baldrian		Baldrian-Extr.	*** 70	Diazepam			
Bellergal	(+)	Phenobarbital	* * - 30	Dicodid			
		Ergotamin		Dilaudid			
		Belladonna		Distraneurin			
Benzedrine †		Amphetamin	* * * 45	Dolantin			
Betadorm		Diphen-	* ** †	Dolestan			

Säuren, insbesondere von Brenztraubensäure, Milchsäure und Acetessigsäure, welche die metabolische Acidose weiterhin verstärken.

Die Salicylat-Intoxikation führt auch zu Veränderungen im Wasser- und Elektrolythaushalt: Der niedrige Plasma- P_{CO_2} führt zu einer Abnahme der renalen tubulären Reabsorption von Bikarbonat und zu einer Zunahme der renalen Ausscheidung von Natrium, Kalium und Wasser. Der zusätzliche Wasserverlust durch Hyperpyrexie, möglicherweise durch Erbrechen und durch die Perspiratio insensibilis während der Hyperventilation führt schnell zu Dehydratation. Wenn der H_2O -Verlust durch den Schweiß und über die Lungen größer ist als der Elektrolytverlust, gesellt sich zur Dehydratation eine Hybernatriämie. Die Kaliumverluste, die bei schweren Intoxikationen auftreten, sind teils durch die initiale Alkalose, teils durch direkten toxischen Salicylat-Effekt auf die tubuläre Kaliumexkretion bedingt.

Die urikosurische Wirkung der Salicylate ist dosisabhängig:

- Geringe Dosen (1-2 g/d) können die Harnsäureausscheidung sogar vermindern und die Harnsäurekonzentration im Plasma anheben.
- Mittlere Dosen (2-3 g/d) haben gewöhnlich keinen Einfluss auf die Harnsäureausscheidung.
- Hohe Dosen (über 5 g/d) wirken urikosurisch und senken den Harnsäurespiegel. Solch hohe Dosen werden allerdings kaum toleriert.

Salicylate sollten nicht zusammen mit Probenecid und anderen Uricosurika gegeben werden, die die tubuläre Reabsorption der Harnsäure senken, da sie deren Effekt aufheben.

Blut:

Bei Einnahme von ASS kommt es zu einer Verlängerung der Blutungszeit, was nicht auf die Hypoprothrombinämie zurückzuführen ist und schon bei so geringen Dosen wie 300 mg ASS vorkommt. Eine einmalige Dosis von 650 mg Aspirin zum Beispiel verdoppelt die mittlere Blutungszeit bei einer normalen Person für 4 bis 7 Tage. Man nimmt an, dass die Thrombocytenaggregationshemmung wenigstens z. T. auf einer Hemmung der Prostaglandin-Synthese beruht. Wahrscheinlich beruht dieser Effekt auch auf der Acetylierung der Plättchen-Oxygenase.

ASS sollte bei Patienten mit schwerem Leberschaden, Hypoprothrombinämie, Vitamin-K-Mangel oder Hämophilie vermieden werden, da die Hemmung der Thrombocytenaggregation zur Hämorrhagie führt. Auch sollte eine Woche vor chirurgischen Eingriffen eine Aspirinverabreichung eingestellt werden.

In der Literatur sind mehrere Fälle von ASS-induzierten Blutverlusten beschrieben:

Bei drei Kindern kam es während elektiv plastisch-chirurgischer Eingriffe zu Blutverlusten von 20, 25 und 95% des Blutvolumens anstelle von zu erwartenden Blutverlusten von 5, 5 und 30%, was einer vorausgegangenen Aspirineinnahme zugeschrieben wurde.

Nach Zahnextraktionen ging eine ASS-Gabe mit im Vergleich zu Paracetamol Anwendung um 50% größeren postoperativen Schwellungen einher. ASS führte auch zu verstärkter postoperativer Blutung, zu Ecchymosen und Hämatomen.

ASS kann Blutungen bei myeloproliferativen Erkrankungen verstärken.

Von acht Patienten mit Polycythaemia vera, die zur Thromboseprophylaxe mit Aspirin behandelt wurden, entwickelten vier akute Hämorrhagien im oberen Gastrointestinaltrakt, darunter kam es zu zwei fatalen Ausgängen.

ASS verstärkt den Blutverlust während der Menstruation, was einige Fälle einer Menorrhagie erklären kann.

Bei hoher Dosierung können Salicylate durch Senkung des Prothrombinspiegels zu hämorrhagischen Komplikationen führen. Prädestinierende Faktoren sind Lebererkrankungen, Gastrektomie, Malnutrition und Malabsorption. Die Abweichung kann durch Vitamin K vollständig korrigiert werden.

Außerdem ist bei der Anwendung von Aspirin während der Langzeittherapie mit Antikoagulantien Vorsicht geboten, da die Gefahr eines Blutverlustes über die Magenschleimhaut besteht. Die beabsichtigte Kombination von ASS und anderen Thrombocytenaggregationshemmern mit oralen Antikoagulantien zur Prophylaxe von Koronararterien- und Hirngefäßthrombosen wird noch erforscht (s. z. B. Aspirin Myocardial Infarction Study 1980).

Salicylatmedikation verändert gewöhnlich die Leucocyten- und Erythrocytenzahlen nicht, ebensowenig den Hämatokrit und den Hämoglobingehalt und bildet kein Methämoglobin. Der Mechanismus der reduzierenden Wirkung der Salicylate bei Leucocytosen und auf die erhöhte Erythrocyten-Sedimentationsrate bei akutem rheumatischem Fieber ist unbekannt.

Die Plasma-Eiweißkonzentration ist beachtlich vermindert und die Erythrocyten-Überlebenszeit ist bei Dosen von 3 bis 4 g pro Tag verkürzt.

Aspirin gehört zu den Medikamenten, die einen leichten Hämolysegrad bei Personen mit Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel verursachen können.

Kardiovaskuläre Wirkungen:

In therapeutischer Dosierung haben die Salicylate keinen negativen Einfluss auf das kardiovaskuläre System. Herzmuskelkontraktilität und Herzminutenvolumen sind erhöht. Der periphere Widerstand sinkt durch zentral gesteuerte Vasodilatation nach höheren Dosen. Der Blutdruck bleibt im wesentlichen unverändert. Erst toxische Dosen wirken durch zentralen Angriff am Vasomotorenzentrum Kreislauf-depressiv. Bei hohen Dosierungen, wie sie bei akutem rheumatischem Fieber verabreicht werden, kommt es zu einer Zunahme des zirkulierenden Blutvolumens (um etwa 20%), zu einem Abfall des Hämatokrit und zu einer Zunahme der Herzleistung. Bei Patienten mit Karditis sollten hohe Dosen vermieden werden, da es zu einer Volumenerüberlastung und zu Lungenödem kommen kann.

Verschiedene Stoffwechselwirkungen:

Salicylate führen in toxischer Dosierung zu einer negativen Stickstoffbilanz. Die Stimulierung der Nebennierenrinde mag mit ihrem gesteigerten Proteinkatabolismus dazu beitragen. Aber auch schon höhere therapeutische Dosen fördern die Ausscheidung von Aminosäuren, möglicherweise infolge einer Beeinflussung der tubulären Reabsorption.

Salicylate führen zu einer verstärkten Oxidation freier Fettsäuren in Muskel, Leber und anderen Geweben und senken die Konzentration freier Fettsäuren im Blut sowie die Konzentration von Phospholipiden und Cholesterin. Auch die Oxidation der Ketokörper wird gesteigert.

Wirkungen auf das ZNS:

In hohen Dosen wirken Salicylate toxisch auf das ZNS. Auf eine Phase der ZNS-Stimulation (Hyperventilation, Verwirrtheit, Agitation, Delir, Psychosen, selten auch Krämpfe) kann bei schwersten Verlaufsformen eine zentralnervöse Depression folgen (Bewusstseinstörung, Koma). Die Erniedrigung des intrazerebralen Glukosegehalts, die trotz normaler Blutzuckerspiegel gefunden wurde, spielt beim Zustandekommen dieser Wirkungen offenbar eine wichtige Rolle.

Die schon bei relativ niedrigen Serumkonzentrationen zu beobachtende Ototoxizität äußert sich in Ohrensausen, Schwindel, Hörverlust besonders im Bereich hoher Frequenzen, ähnlich wie bei einem M. Ménière. Es besteht eine enge Beziehung zwischen dem Hörverlust in Dezibel und der Salicylatkonzentration im Plasma. Der Verlust ist binnen 2 bis 3 Tagen nach Absetzen des Medikaments vollständig reversibel. Ursache sind ein erhöhter Labyrinth-Innendruck und eine Reizung der Cochlea.

Nausea und Erbrechen entstehen durch Stimulation von Stellen, die dem Liquor cerebros spinalis zugänglich sind und die wahrscheinlich in der chemorezeptiven Triggerzone der Medulla oblongata liegen. Beim Menschen treten zentral ausgelöste Übelkeit und Erbrechen im allgemeinen bei Salicylat-Plasmakonzentrationen von etwa 27 mg/100 ml auf, aber dieselben Effekte können schon bei viel geringeren Plasmakonzentrationen infolge der lokalen Magenreizung auftreten.

Endokriniem Nebennierenrinde:

Hohe Dosen von Salicylaten stimulieren die Nebennierenrinde durch Angriff am Hypothalamus und es kommt zu einer vorübergehenden Erhöhung der Plasmakonzentration an Adrenokortikoiden. Diese Effekte sind allerdings unabhängig von der entzündungshemmenden Wirkung der Salicylate.

Nebennierenmark:

In hohen Dosen aktivieren die Salicylate den zentralen Sympathicus und führen zu einer Freisetzung von Adrenalin aus dem Nebennierenmark. Das freigesetzte Adrenalin ist zum Teil verantwortlich für die Hyperglykämie und den Abbau des Leberglycogens.

Schilddrüse:

Bei chronischer Verabreichung kommt es zu einer Zunahme der Plasmakonzentration von freiem Thyroxin und Trijodthyronin.

Schwangerschaft:

Nach Dosen, die an für den Embryo letale Dosen heranreichen und für die Mutter hochtoxisch sind, kommt es im Tierversuch während der ersten Entwicklungsabschnitte zu teratogenen Effekten. Allerdings gibt es keinen Anhalt, dass therapeutische Dosen beim Menschen fetale Schäden hervorrufen, und ihre mäßige Anwendung scheint während der Schwangerschaft keine Kontraindikation zu sein. Chronisch

hoch dosierte Salicylat-Therapie bei schwangeren Frauen mit rheumatoider Arthritis verlängern allerdings die Schwangerschaft und den Geburtsverlauf, vermutlich durch Hemmung der Prostaglandinsynthese.

Allergien:

Allergische Reaktionen treten bei ASS im Vergleich zu anderen Salicylsäureverbindungen relativ häufig auf bei 0,2-3,5% der Behandelten. Beobachtet wurden:

- Besondere Empfindlichkeit der Asthmatiker,
- möglicherweise tödlich ausgehende Asthmaanfälle, auch bei Asthmatikern, die früher das Mittel gut vertrugen,
- urtikarielle, skarlatiniforme und morbiliforme Exantheme, auch mit Juckreiz, Fieber und Lymphadenopathie,
- starke Fieberreaktionen,
- allergische Rhinitis, wenn das Mittel als Antidysmenorrhikum eingenommen wurde,
- angioneurotische Ödeme,
- hyperergische Reaktionen der Haut in Form einer Psoriasis pustulosa,
- Verstärkung einer chronischen Urtikaria,
- u. U. tödliche interstitielle eosinophile Myocarditis, die sich morphologisch nicht von anderen allergischen Myocarditiden unterscheiden ließ.
- Anaphylaktische Purpura (pathogenetisch kommen auch eine Hypoprothrombinämie und ein direkter toxischer Kapillarschaden in Frage),
- akute hämolytische Anämie und
- Thrombopenische Purpura (beide Reaktionen sind selten und nicht typisch für ASS).

Besonderheiten der Wirkung:

ASS-ähnlich wirkende Medikamente können unerwünschte Wirkungen auf die männliche Fertilität haben. Die menschliche Samenflüssigkeit ist wahrscheinlich die ergiebigste natürliche Quelle für Prostaglandine, und die Prostaglandinkonzentrationen im Plasma stehen in einer positiven Korrelation mit der Fertilität. In höherer Dosierung (ab 2 g) hat ASS eine rauscherzeugende Wirkung und wird daher gelegentlich von Jugendlichen als Rauschdroge missbraucht.

Stoffwechselverhalten:

Resorption:

Nach oraler Applikation erfolgt eine schnelle Resorption zum Teil aus dem Magen, größtenteils aber aus dem oberen Dünndarm (1/3 einer therapeutischen Dosis binnen 1 Stunde). Maximale Serumspiegel werden nach 2 bis 4 Stunden erreicht. Die Resorptionsgeschwindigkeit kann aber individuell sehr verschieden sein und hängt ab von Magenfüllung, Magen-pH (bessere Resorption bei niedrigem pH), Darmperistaltik und der Zubereitungsform (HWZ für Resorption von ungepuffertem ASS: 30 Min., für gepuffertes: 20 Min und für eine Lösung von Saporin etwas weniger). Nach rektaler Applikation erfolgt die Resorption gewöhnlich langsamer, unvollständig und unzuverlässig. Rektale Verabreichung kommt deshalb nicht in Betracht, wenn hohe Plasmakonzentrationen erreicht werden müssen.

Salicylsäure und Natriumsalicylat werden durch die intakte Haut sehr schnell aufgenommen, insbesondere bei Verabreichungen in fetten Salben. Systemische Vergiftungen kamen bei Anwendung auf großen Hautflächen vor.

Verteilung:

ASS wird teils auf der Passage der Mukosa des Gastrointestinaltraktes, teils nach der Resorption im Plasma durch Esterasen hydrolytisch zu Salicylsäure gespalten. Die Plasma-Eiweißbindung beträgt unter therapeutischer Dosierung 50%, die Bindung erfolgt speziell an Albumin. Die Verteilung der freien Salicylsäure erfolgt rasch in alle Gewebe. Die höchsten Konzentrationen werden in Lungen und Nieren gefunden. Die Blut-Hirn-Schranke wird langsam passiert, da der größte Teil des Medikaments in ionisierter Form vorliegt. Die Verteilung und auch die Ausscheidung einer schwachen Säure wie die Salicylsäure (pH-Wert 3) hängen von deren Dissoziationsgrad ab. Alkalisches Milieu begünstigt die Dissoziation, die hierbei ionisierte Salicylsäure diffundiert schlecht. Nur die nicht ionisierte Form passiert leicht biologische Membranen, eine Azidämie fördert also den Übergang der Salicylsäure in den intrazellulären Raum speziell ins ZNS. Bei einem Absinken des Serum-pH von 7,4 auf 7,2 beispielsweise verdoppelt sich der Anteil nicht dissoziierter Salicylsäuremoleküle.

Die Salicylate passieren die Placentaschranke vollständig. In Schweiß, Galle und Faeces sind Salicylate nur in Spuren nachweisbar.

Biotransformation und Exkretion:

Die Biotransformation der Salicylate findet vor allem im endoplasmatischen Retikulum und in den Mitochondrien der Leber statt. Die drei Hauptstoffwechselprodukte der Salicylsäure sind die Salicylsäure,

o-Hydroxybenzoylglukuronid und o-Carboxyphenylglukuronid. In geringem Umfang entsteht Gentsinsäure, und deren Glycinkonjugat, die Gentsinsäure, welche als neuer Metabolit entdeckt wurde. Die Plasma-HWZ der Salicylsäure beträgt 15 Minuten. Die Metabolite, deren Bildung kapazitätsbegrenzt ist, haben keine Salicylatwirkung mehr und werden rasch renal eliminiert. Sie machen nur 1% des im Serum nachweisbaren Salicylats aus.

Unter therapeutischer Dosierung finden sich im Urin nur ca. 10% der eingenommenen Menge als freie Salicylsäure; der Rest wird metabolisiert ausgeschieden. Die Eliminations-Halbwertszeit beträgt 2 bis 4 Stunden.

Besonderheiten der Kinetik bei Intoxikationsbedingungen:

Bei Einnahme toxischer Salicylatmengen kann sich die Eliminations-HWZ auf 15 bis 30 Stunden verlängern (Kumulationsgefahr!). Der Anteil der freien Salicylsäure im Urin steigt bis auf 85%; die Ausscheidungsgeschwindigkeit ist dabei abhängig vom Urin-pH. Durch Alkalisierung des Glomerulumfiltrats wird die Dissoziation der Salicylsäure begünstigt, ihre tubuläre Rückresorption kann damit erheblich eingeschränkt werden. Die renale Clearance lässt sich beispielsweise um das 10-Fache steigern, wenn der Urin-pH von 6,0 auf 7,7 angehoben wird. Das Verteilungsvolumen der Salicylsäure im Organismus korreliert mit der höchsten, initial erreichten Serumkonzentration. Die Höhe des aktuellen Serumspiegels sagt demnach prinzipiell nichts über die tatsächliche Menge des im Körper befindlichen Salicylats aus. Tatsächlich korrelieren die aktuell gemessenen Serumkonzentrationen oft nur schlecht mit dem klinischen Schweregrad der Intoxikation.

Intoxikationen:

Leichte bis mäßig starke Schmerzen, Fieber.

Kontraindikationen:

Überempfindlichkeit gegenüber Acetylsalicylsäure und anderen Salicylaten. Hämorrhagische Diathese. Magen-Darm-Ulzera.

Toxizität:

Die letale Dosis hängt von der Zubereitung des Salicylats ab.

Toxische Dosis bei Erwachsenen: 10–30 g (für ASS und Natriumsalicylat)

Mittl. tox. Dosis: 10,7 g / 7,8 g

Letale Dosis bei Erwachsenen: 30–40 g nach oraler Einnahme (früher gab es letale Möglichkeit schon nach Einnahme von 10 g, durch die Möglichkeit der Dialyse werden heute weit höhere Dosen überlebt)

Letaldosen für Kinder: 0,4 bis 0,5 g/kg KG

LD₅₀ (oral) bei Ratten: 1,5–2 g/kg.

Nebenwirkungen:

Haut: Erythema und Urtikaria, schwere Hautreaktionen bis zum Erythema exsudativum multiforme

Nervensystem u. Psyche: ZNS-Störungen wie Kopfschmerzen, Schwindel, Erbrechen, Tinnitus, Sehstörungen oder Somnolenz

Augen: Sehstörungen

Ohren: Tinnitus

Gastrointestinaltrakt: Gastrointestinale Beschwerden wie Magenschmerzen, Mikrobloodungen; Magenblutungen und Magenulzerationen; Übelkeit, Erbrechen, Durchfälle

Leber: Leberfunktionsstörungen

Elektrolyte, Stoffwechsel: Störungen des Säure-Basen-Haushaltes

<i>Endokriniem:</i>	Natrium- und Wasserretention
<i>Herz, Kreislauf:</i>	Blutdruckabfall bis hin zum Schock
<i>Atemwege:</i>	Bronchospasmus, Analgetikaasthma
<i>Blut:</i>	Eisenmangelanämie, Thrombozytopenie, Agranulozytose, Panzytopenie, aplastische Anämie
<i>Urogenitaltrakt:</i>	Nierenfunktionsstörungen, Verminderung der Harnsäureausscheidung
<i>Immunsystem:</i>	Überempfindlichkeitsreaktionen, z. B. Hautreaktionen, Bronchospasmus, Analgetikaasthma

Symptome bei Überdosierung:

Führendes Symptom der Salicylatvergiftung ist die große Kußmauls'che Atmung vom azidotischen Typ wie bei einem Coma diabeticum, mit den Folgen einer respiratorischen Alkalose und u. U. auch mit Hypokaliämie.

Mit Hyperventilation einher gehen:

- Speichelfluss
- profuses Schwitzen
- Hautrötung
- allgemeine Unruhe
- Krämpfe

Möglicherweise Auftreten von Aceton im Harn (Glukose untersuchen zur Differentialdiagnose)

Hyperthermie

Koma und Kollaps

Im Terminalstadium zerebrale Blutungen infolge des Absinkens des Prothrombinspiegels und eines Kapillarschadens möglich.

Albuminurie, Hämaturie und akutes Nierenversagen infolge tubulärer Nekrose kommen vor.

Ausgeprägte Aminazidurie bei Kindern (Ausscheidung schwefelhaltiger Aminosäuren wie bei Leberschädigungen).

Chronischer Missbrauch

- Nephrotoxische Wirkung
- Toxische Hepatitis mit Nekrose und Verfettung der Leberzellen kann vorkommen
- selten: Blutdyskrasien
- schwere Neutropenie mit Aplasie der Neutrophilen im Knochenmark und der Neigung zu Infekten in einem Fall.

Unter 52 wahrscheinlich exogen ausgelösten aplastischen Anämien 2 Fälle, bei denen die längere Einnahme von ASS als Noxe in Betracht kam.

Nachweis:

Qualitative Bestimmung

- Eisen(III)-chlorid-Reaktion → violette Färbung
- Zusatz von Trinders Reagens → violette Färbung
- Mc Nallyscher Nachweis → Rotfärbung

Austauschtransfusionen werden bei Säuglingen zur Herabsetzung des Salicylat-Blutspiegels mit Erfolg angewandt.

Therapie:

Auch in verspäteten Fällen (meistens Pylorospasmus!) Magenspülung, Instillation von Medizinalkohle (10 g) und Natriumsulfat (20 g), Freihaltung der Atemwege. Da es sich um eine Pseudoazidose handelt, ist der Ausgleich mit Natriumbicarbonat (8,4%) wegen des Risikos einer atemlähmenden Alkalose entsprechend der Blutgaswerte (evtl. Harn-pH) vorzunehmen. Bei Salicylat-Blut-Werten über 300 mg/l forcierte alkalische Diurese mit Kaliumzusatz, bei Werten über 800 mg/l Hämo- oder evtl. Peritonealdialyse. Vitamin K2 Ampullen in die Infusion. Schutz vor Unterkühlung oder Erwärmung.

III – 3.3

Alcopops

Unter dem Begriff werden Getränke zusammengefasst, die als Basis fermentierten oder destillierten Alkohol und Limonaden haben, z. B. Rum mit Limone. Weitere gängige Begriffe sind „Premix“ oder „RTD“ (engl. Abkürzung für „Ready To Drink“), beides bedeutet fertige Mixgetränke. Die Biermixgetränke sind eine engere Kategorie, wobei es hier sowohl Varianten Bier + Limonade gibt, als auch Bier + Schnaps + Limo.

In einem Alcopop steckt ungefähr ein doppelter Schnaps. Der Gehalt an Spirituosen liegt in der Regel bei 13–15%, so dass das fertige Getränk etwa 5,5 Vol% Alkohol enthält. Diese Menge entspricht in etwa der von starkem Bier. In einem ‚Bacardi Breezer‘ sind z. B. 13,2% Bacardi enthalten. Das macht bei 275 ml in einer handelsüblichen Flasche 36,3 ml „Sprit“. Ein sauber eingeschenkter doppelter Bacardi hat 40 ml. Im Verlauf einer Diskonacht können leicht 6 bis 8 Flaschen Alcopops zusammenkommen – das entspricht dann 10 bis 14 Schnäpsen.

Alcopops enthalten häufig problematische Konservierungs- und Zusatzstoffe wie z. B. E210 (Benzoesäure) und E211 (Natriumbenzoat), die beide wegen Allergieproblematiken und anderen Unverträglichkeiten umstritten sind. Teilweise werden noch zusätzlich Stoffe wie Guarana hinzugefügt, die auch bei sogenannten Energy Drinks zu finden sind.

Weitere Inhaltsstoffe sind Stabilisatoren wie Apfelsäure (E296), Citronensäure (E330) oder Weinsäure (E334), Frucht- und andere Aromen. Manche (z. B. Bacardi Breezer) enthalten auch Fruchtsaft zwischen 5% und 15%. Sehr häufig sind Alcopops intensiv mit Farbstoffen angereichert.

Der bittere Geschmack des Alkohols wird durch starke Aromen und Süßungsmittel überdeckt. Durch den starken Zuckergehalt „wirkt“ der Alkohol zudem sehr schnell.

Weil sich Alcopops „so wegkippen lassen“ und ein hipbes Image haben, werden sie entsprechend stark konsumiert – schon von 13- bis 15-Jährigen. Nach zwei dieser Drinks hat eine 15-Jährige leicht einen Alkoholspiegel von 0,6 Promille im Blut.

Bei den 15- bis 16-Jährigen haben die Alcopops dem Bier bereits den Rang abgelaufen – Tendenz und Alkohol-Gesamtkonsum weiter steigend. Alcopops entwickeln sich damit zu einer neuen Einstiegsdroge für Jugendliche.

Hersteller und Handel schleichen sich aus Verantwortung – Diskussion um Alcopop-Steuer

Nachdem die Verbraucherschutz-Organisation foodwatch bereits seit Frühjahr 2003 vor der anrollenden Alcopops-Welle gewarnt hat, ist inzwischen auch der staatliche Verbraucher- und Jugendschutz aufgewacht.

Die Bundesregierung hat eine Sondersteuer von 83 Cent pro Flasche angekündigt. Die Sache hat zwei entscheidende Haken: Zum einen will die Alkoholindustrie dagegen klagen, zum anderen hat es einen massiven Preisverfall bei Alcopops gegeben. Im Discounter sind Alcopops inzwischen für 60 bis 80 Cent pro Flasche zu haben, nachdem Markenhersteller zunächst mit Preisen von über 1,50 Euro gestartet waren. Ob der Steueraufschlag wie in Frankreich zu drastischen Verkaufseinbrüchen führt, muss sich also noch beweisen.

Auch wenn Einkaufstests mit Minderjährigen die überwiegend lasche Umgangsweise des Handels mit dem Jugendschutzgesetz vorgeführt haben – Konsequenzen in dieser Hinsicht sind nicht in Sicht. Dabei hat der Handel ganz entscheidenden Anteil an der Verharmlosung der Getränke.

Quelle: Foodwatch 2004

Aktuelle Repräsentativerhebungen der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) zu „Bekanntheit, Kauf und Konsum von Alcopops“ in der Bevölkerung, die Ende 2003 durchgeführt wurden,

bestätigen die dramatische Entwicklung im Alkoholkonsum von Jugendlichen. Die erste Studie zu diesem Thema hat die BZgA 1998 durchgeführt. Die jetzt vorliegenden Ergebnisse sind mit der fünf Jahre vorher durchgeführten Untersuchung vergleichbar und aus diesem Grund besonders aussagekräftig.

Die Ergebnisse zeigen, dass im Vergleich zu 1998 im Jahr 2003 vier Mal so viel Alcopops in der Gesamtbevölkerung gekauft wurden (12% gegenüber 3%). Bei den Käufern bis 29 Jahren hat sich das Kaufverhalten sogar fast versechsfacht (von 7% auf 40%). Mit der Kaufhäufigkeit steigt auch der Konsum. Tranken 1998 9% der 14- bis 29-Jährigen mindestens einmal im Monat Alcopops, so sind es fünf Jahre später bereits 42%, bei den 14- bis 17-Jährigen liegt der Anteil sogar bei 48%.

Mittlerweile sind in der Gruppe der 14- bis 17-Jährigen Alcopops die beliebtesten alkoholischen Getränke und liegen vor Bier, Wein/Sekt und Spirituosen. Obwohl rund 80% der Minderjährigen selbst wissen, dass Bier/Weinmixgetränke nicht an Jugendliche unter 16 Jahren und Spirituosenmixgetränke nicht an unter 18-Jährige abgegeben werden dürfen, hindert sie diese Kenntnis nicht am Alkoholkonsum. Bemerkenswert ist, dass mehr als die Hälfte (54%) der jungen Befragten angeben, eigentlich keine hochprozentigen Alkoholika zu trinken. Über den Gebrauch von Alcopops konsumieren insgesamt 75% der Jugendlichen aber in hohem Maße doch Spirituosen. Der süße Geschmack der alkoholischen Mixgetränke überdeckt den Spirituosen Geschmack und vermittelt den Eindruck eines Erfrischungsgetränks.

Gerade bei minderjährigen Jugendlichen sind die alkoholischen Fruchtgetränke besonders beliebt. Kaufen 37% der jungen Erwachsenen zwischen 18 bis 29 Jahren im letzten Monat Alcopops, so liegt der Anteil der Jugendlichen im Alter zwischen 14 und 17 Jahren sogar noch höher, nämlich bei 39%. Unterteilt man diese Gruppe noch einmal, so haben über die Hälfte (52%) der 16- bis 17-Jährigen Alcopops im letzten Monat gekauft, bei den 14- bis 15-Jährigen waren es 26%. Zwischen Jungen und Mädchen gibt es keine Unterschiede im Alcopops-Konsum.

Quelle: BZgA-Pressemitteilung vom 19.01.2004

Alkohol

Synonyma:

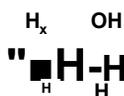
Ethylalkohol, Äthylalkohol, Äthanol, Spirit, Weingeist, Ethanol

Klin.-pharmakologische Bezeichnung:

Ethanol

Chemische Formel:

C_2H_6O



Beschaffenheit:

Farblose, mit Wasser in jedem Verhältnis mischbare, in höherer Konzentration entzündbare Flüssigkeit von charakteristischem Geruch. Technischer Alkohol ist dem Gesetz entsprechend vergällt, Brennspritus mit Pyridin. Die Vergällungszusätze sind so beschaffen, daß die Flüssigkeit ungenießbar bzw. unverträglich wird, aber bei Aufnahme größerer Mengen per os resorptive Giftwirkungen durch diese Zusätze nicht auftreten.

(MG: 46,07) Alkohol hat eine Dichte (spez. Gewicht) von 0,79.

Die Vol%-Angabe mit 0,8 multipliziert ergibt den Prozentsatz in Gramm. Umgekehrt von Alkohol-Gramm% auf Vol.% = $g\% \times 1,2$.

Der physiologische Brennwert von 1 g Alkohol beträgt 29 kJ (1 g Kohlenhydrate 17 kJ, 1 g Fett 39 kJ). Mit einem Liter Bier oder einer Flasche Wein oder 5 Doppelten eines 40%igen Weinbrandes wird bereits etwa 1/5 des täglichen Energiebedarfs des Körpers (Mann 11 000 kJ, Frau 8 000 kJ) gedeckt.

Vorkommen:

Genußmittel; Lösemittel; Bestandteil vieler Pflegemittel; Reinigungsmittel und Kosmetika (Mundwasser, Eau de Cologne).

Lebensmittel:

Arzneiweine, alkoholfreies Bier (auch Malz- und Nährbier), Eis(-becher), Flambiertes, Fruchtsaft, Fruchtjoghurt, Most, Salami, Käse, Marzipan (Mandellikör), Fleischsoßen (Wild!), Fisch in Wein- oder Biersoßen, Hohes C (1/2%), Torten, Weinsauerkraut, Weinessig

Alkoholgehalt:

Vollbier 3,5-4,0 Gew.% = 11-14 Vol% Stammwürzgehalt

Starkbier 5 Gew.% = 17 Vol.%

Wein 8-13 Gew.% = 10-16 Vol.%

Obstwein 6-9 Gew.% = 8-11 Vol.%

Alkoholfreies Bier 0,5% Alkohol!

Sekt 7-11 Gew.% = 9-14 Vol.%

Liköre 18-23 Gew.% = 38-55 Vol.%

Wermut 15 Gew.% = 20 Vol.%

Whisky, Wodka 35 Gew.% = 43 Vol.%

Magenbitter 40 Gew.% = 49 Vol.%

Tab. 1: Alkoholgehalt von Spirituosen (REICHARD)

Vol.-%	g/100 ml (0,11)	g/20ml = 2cl	g/0,7l	Vol.-%	g/100 ml (0,11)	g/20ml = 2cl	g/0,7l
12%	9,5	1,90	66,5	37%	29,2	5,84	204,4
15%	11,8	2,36	82,6	38%	30,0	6,00	210,0
20%	15,8	3,16	110,6	40%	31,6	6,32	221,2
25%	19,8	3,96	138,6	42%	33,2	6,64	232,4
30%	23,7	4,74	165,9	43%	34,0	6,80	238,0
31%	24,5	4,90	171,5	45%	35,5	7,10	248,5
32%	25,3	5,06	177,1	50%	39,5	7,90	276,5
33%	26,1	5,22	182,7	55%	43,4	8,68	303,8
34%	26,9	5,38	188,3	60%	47,4	9,40	331,8
35%	27,6	5,52	193,2	80%	63,2	12,64	442,4

Versteckter Alkohol:

Alkohol als Lösemittel ist die Voraussetzung für viele Psychotherapeutika, Tropfen, Säfte und andere Medikamente. Kleinkindern und Alkoholkranken können die dabei aufgenommenen Kleinmengen ernststen Schaden zufügen.

Die kindliche Leber braucht zur Mobilisierung der Alkoholdehydrogenase so viel Glukose, daß es infolge einer Hypoglykämie nach Aufnahme geringer Alkoholmengen zur Bewußtlosigkeit kommen kann.

Leider wird immer noch bezweifelt, daß Alkoholsuren, die unwissentlich und ohne Wirkung aufgenommen werden, bei einem Alkoholkranken zu einem Rückfall führen können (STILLE, DA 2,13 643-646 [1984]) -> *siehe Therapie*

Anfrage des Abgeordneten Horst Kubatschka (SPD) an die Bundesregierung:

Wie beurteilt die Bundesregierung die Aussagen von Suchtberatungsstellen, der Alkoholanteil, der meist zur Geschmacksaufbesserung bei Lebensmitteln, wie z.B. Weingummibärchen, Dossensuppen oder einzelnen Käse- und Wurstsorten, eingesetzt wird, könne für alkoholranke Menschen bereits rückfallbegünstigend wirken, und welche Initiativen wird sie ergreifen, um die Hersteller solcher Lebensmittel zu verpflichten, zukünftig auf derartige Geschmacksaufbesserungen zu verzichten bzw. den verdeckten Alkohol deutlicher auf den Packungen kenntlich zu machen, um so alkoholranke Menschen und vor allem aber auch Kinder besser zu schützen?

Antwort der Parlamentarischen Staatssekretärin Dr. Sabine Bergmann-Pohl vom 3. November 1992:

Auch der Bundesregierung wurden von Verbänden der Suchtkrankenhilfe Einzelbeobachtungen berichtet, daß alkoholranke Menschen nach dem Verzehr alkoholhaltiger Lebensmittel ohne Kenntnis des Alkoholanteils Rückfälle erlitten haben. Obwohl in jedem dieser Einzelfälle auch die weiteren psychosozialen Umstände des Rückfalls berücksichtigt werden müßten, ist es nicht auszuschließen, daß allein die Tatsache, daß ein alkoholhaltiges Lebensmittel verzehrt wurde, den Rückfall ausgelöst haben könnte. Die Frage der Kennzeichnungspflicht für jegliche Zusätze von Alkohol verdient sicher Beachtung im Zusammenhang mit dem Schutz von trocken Alkoholkranken. Verschiedene Rechtsvorschriften tragen dem Schutzbedürfnis dieses Personenkreises auch bereits Rechnung. So ist entsprechend dem Gemeinschaftsrecht bei Getränken in Fertigpackungen mit einem Alkoholgehalt von mehr als 1,2 Volumenprozent der vorhandene Alkoholgehalt anzugeben. Bei vorverpackten Lebensmitteln, die keine Getränke sind, ist aufgrund der Angaben im vorgeschriebenen Zutatenverzeichnis, in welchem die bei der Herstellung des Lebensmittels verwendeten Zutaten in absteigender Reihenfolge ihres Gewichtsanteils anzugeben sind, erkennbar, ob mit einem Alkoholgehalt in diesem Lebensmittel zu rechnen ist. Zudem dürfte bereits aus Gründen der Werbung besonders herausgestellt werden, wenn bei der Herstellung des Lebensmittels alkoholische Getränke in nennenswerten Mengen verwendet wurden. Als Beispiele seien Schwarzwälder Kirschtorte, Weinbrandbohnen und alkoholhaltiges Speiseeis (Malagaeis) genannt. In all diesen Fällen, in denen der Alkoholgehalt den Lebensmitteln eine bestimmte Geschmacksnote verleiht, wird aus der Bezeichnung des Lebensmittels deutlich, daß es Alkohol enthält. Dies gilt auch für die in der Frage genannten Weingummierzeugnisse.

Tab. 2: Alkoholgehalt in Kräfigungsmitteln

Kräfigungsmittel	Vol. %	Kräfigungsmittel	Vol. %
Aktivanad Saft	11,0	Galama-Gallentropfen	15,0
Amarum Magen-Tonicum	19,0	Ginseng Complex „Schuh“	34,0
Amol Karmelitengeist	70,0	Herz-Wein „Bücher-Schering“	16,0
Bilatin	14,11	Klosterfrau Magen-Tonicum	29,0
Bilecit	16,20	Klosterfrau-Melissengeist	80,0
Biovital	15,0	Kumsan Ginseng-Tonicum	14,0
Buer-lecithin-flüssig	16,4	Nerventonicum Hey	20,0
Chlorophyll liquid „Schuh“	14,0	Nervosana	16,0
Coffetonin	16,0	Pernexin Elixier	9,0
Coffetonin F	25,0	Rad-Jo	19,0
Doppelherz	15,0	Recresal-Tonicum	6,33
Dressin Ae Melissengeist	70,0	Sanstamol-Melissengeist	70,0
Esberisan	25,0	Sonara ca.	15,0
Frauengold	15,5	Tai-Ginseng flüssig	20,0

Tab. 3: Alkoholgehalt in Hustensäften

Hustensaft /-tropfen	Vol. %	Hustensaft / -tropfen	Vol. %
Atosil® Sirup	1	Monapax® Saft	
Basoplex® gegen Erkältungsbeschwerden Sirup	20	Neo-Codion NN Tropfen	53
Benadryl® N Hustensaft	5,1	Nullatuss® Clobutinol Hustentropfen	14
Benadryl® N Hustentropfen	10,9	Optipect® Kodein Forte Tropfen	38,3
Benadryl® N infant Saft	5	Presselin 218 N Tropfen	42
Bromhexin-Inhalat Inhalationslösung	24,5	Remedacen® Kapseln	*)
Bromhexin 8-Tropfen N Lösung	41	Rofatuss® Tropfen	9,6
Bronchicum Pflanzlicher Husten-Stiller Lösung	34,5	Roth's Ropulmin® N Tropfen	58
Bronchicum® Mono Codein Tropfen	29	Schneckensaft N, Original Limacis Expectorans	5
Bronchitten® Tropfen	34	Sedotussin® Sirup	0,25
Capval®*Tropfen	30	Silomat® Saft gegen Reizhusten	12
Codicaps® Kindersaft	1,5	Spasman® Lösung	*)
Codipront® Tropfen	6,3	stas®-Hustenstiller Tropfen N	16,5
Codipront® mono Retard Tropfen	0,8	Thymipin® N Hustensaft	12
Expectal® N Sirup	6,5	Thymipin® N Tropfen	30
Expectal® N Tropfen	20	Thymiverlan® Lösung	15-19
Guttae 20 Hustentropfen N Lösung	13	Tryasol® Codein forte Lösung	24
Habstal-Pulm N Flüssige Verdünnung zum Einnehmen	51	Tussamag Hustentropfen N	19
Infantussin N Sirup	8,6	Tussamed Tropfen	4
Larylin® Hustensirup N	1,25	Tussiflorin® Hustensaft N	3,5
Melrosom® Codein Hustensirup	1,5	Tussipect® Codein Tropfen Mono Lösung	33,3
mentopin® Hustenstiller Lösung	11,87	Wick Formel 44 plus Husten-Löser Sirup	10
Mirfusot® 50 Tropfen	19	Wick Formel 44 plus Husten-Stiller Sirup	10
Monapax® Tropfen	31,6		

*) Enthält Alkohol, prozentualer Anteil ist jedoch nicht bekannt

Der Alkoholiker hat es daher in der Hand, derartige Lebensmittel zu meiden. Ein Verbot der Verwendung von alkoholischen Getränken zur Geschmacksabrundung von Lebensmitteln erscheint nicht verhältnismäßig. Der Umstand, daß in Einzelfällen Lebensmittel kleine, verdeckte Mengen an Alkohol enthalten können, die aus der Bezeichnung der Lebensmittel oder aus dem Zutatenverzeichnis nicht erkennbar sind, dürfte den Erlaß weiterer Kennzeichnungsvorschriften nicht rechtfertigen. In diesem Zusammenhang ist zu bedenken, daß eine Reihe von Lebensmitteln, die auch von Kindern seit jeher verzehrt werden, von Natur aus kleine Mengen von Alkohol enthalten können, z.B. Fruchtsäfte bis zu 3 Gramm Alkohol pro Liter, die durch Gärungsprozesse in den Ausgangsstoffen bedingt sind.

Quelle: Bonner Büro, RS-Nr. 125/92 vom 25. November 1992

Tab. 4: Alkoholgehalt in Herzmitteln

Herzmedikament	Vol. %
Adenocrot® Herztropfen Lösung z. Einnehmen	PI7~4
Angioton® S Lösung zum Einnehmen	50
Arte-Rutin® C Lösung	*\)
Asgoviscum® N Tropfen	24
Aurum-Gastreu® N R2 Tropfen	47
Basticrat® Tropfen	42
Born® Tropfen	47
Cardiagen® Tropfen	54
Cor-Vel® N Liquidum-Tropfen	30
Cordapur® Tropfen	22,5
corocrat forte Tropfen 275	40
Corvipas® Flüssigkeit	16
Crataegus Verla® Lösung	38
Crataepas Tropfen	47
Crataezyma® Herztropfen	40
Diawern® Herztropfen-Lösung	56
Digimerck® Ampullen 0,1/0,25 i.v.	11
Digitoxin-Tropfen	31
Dilanacin® inject Injektionslösung	18,6
Esbericard® 500 Lösung	45
Glonoïn Tropfen	29
Habstal-Cor N Flüssige Verdünnung zum Einnehmen	47
Kyagutt®-Crataegus Tropfen	41,8
Kytta-Cor® Tropfen	42-44
Lanicor® liquidum	14(Amp.10)
Lanicor® Injektionslösung	14(Amp.10)
Lanitop® Liquidum	14 (Amp. 5)
Lanitop® Injektionslösung	14 (Amp. 5)
Lenoxin® Liquidum, Lösung für Kinder	10
Logomed® Herz-Tropfen	50-65
Minprog® 500 Infusionslösungskonzentrat	99,5
Miroton® Lösung	25
Miroton® N forte Lösung	25
Novodigal® Injektionslösung i.v. 0,2 mg/1 ml - 0,4 mg/2 ml	9,8
Orthangin® novo Tropfen	40
Pawa-Rutan Tropfen	35
Perfan® i.v. Injektionslösungskonzentrat	9,8
Presselin HK Herz-Kreislauf-Tropfen	55
Rauwolsan H Tropfen	54

Tab. 4: Fortsetzung

Herzmedikament	Vol. %
Regasinum® cardiale N Mischung	58,4
Regavasal® N Mischung	61,6
Rephacratin Flüssigkeit	30
Roth's Rotacard® Tropfen	58
Steicardin® N Flüssige Verdünnung zum Einnehmen	52,5
Steicorton® Fluidextrakt zum Einnehmen	55
steno-loges N Tropfen	25
Tonoplantin® mono Lösung	51
Weißdorn Tropfen Eu Rho Pharma	48-52

Enthält Alkohol, prozentualer Anteil jedoch nicht bekannt.

Tab. 5: Alkoholgehalt in Beruhigungsmitteln

Beruhigungsmittel	Vol. %
Atosil® Sirup	1
Avedorm® N Tropfen	41
Cefasedativ® Tropfen	18
Distraneurin® Mixtur	*)
Doppelherz Melissengeist Destillat	71
Dormalon® Nitrazepam Tropfen	43
Dormi-Gastreu® N R14 Tropfen	65
Hyposedon® N Tropfen	65
Luminal® Injektionslösung	10
Mereprine® Sirup	1,6
Nervuton N Mischung flüssiger Verdünnungen	52
Passiorin® N Saft	11,2
Phytonoxon N Tinktur zum Einnehmen	30
Plantival® novo Lösung	56
Rohypnol® Lösung + Verdünnungsmittel	10
SEDinfant® N Sirup	6
Sirmiosta® Nervenelixier N Flüssigkeit	17,5
Valiquid® 0,3 Tropfen	37,9
Valocordin®-Diazepam Tropfen	39

Tab. 6: Alkoholgehalt in anderen Präparaten

Präparat	Vol. %
Feminon Tropfen	45
Gelsemium Oligoplex	58
Kamillosan Konzentrat	42,8
Liquidepur N Lösung	8
Mastodynon	53
Venostasin Tropfen	14
Wick-Medi Nait	*)

) Enthält Alkohol, prozentualer Anteil jedoch nicht bekannt.

Tab. 7: Alkoholgehalt in Kosmetika

Produkt	Vol. %
Parfüm	75 bis 90
Kölnisch Wasser	60 bis 80
Haarwasser	40 bis 70
Rasierwasser	50

Alkohol verkocht nicht hundertprozentig

Bei der Zubereitung von Speisen verwendeter Alkohol wird völlig verkocht oder er verdunstet vollständig. Das wird jedenfalls von Verbrauchern mehrheitlich angenommen. Die Nahrungsmittelchemiker im US-Landwirtschaftsministerium wollten es genau wissen, nachdem sie dieser Frage bisher wenig Aufmerksamkeit geschenkt hatten.

Der Professor für Ernährungswissenschaften und Biochemie an der Universität von Idaho, Jörg AUGUSTIN, testete sechs vom Ministerium ausgewählte Speisen, bei denen Alkohol nach Rezept verwendet wird.

Er fand einen Rückstand von 85% des Alkohols beim Alexanderkuchen, für den 3 Eßlöffel Brandy und eine Vierteltasse Creme de Cacao laut Rezept genommen werden.

Einen 75% igen Alkohol-Rückstand wiesen Kirschen auf, die mit einer Vierteltasse Brandy übergossen und 48 Sekunden flambiert worden waren.

Viele Gerichte, wie Austern in der Schale, die mit einer Vierteltasse trockenem Sherry in die Kasserolle kommen und 25 Minuten erhitzt werden, enthielten noch 45%.

Huhn, zubereitet mit einer halben Tasse Burgunder, enthielt nach 15 Minuten Köcheins noch 40%.

Ein mit einer Tasse Burgunder zubereiteter Schmorbraten, der zweieinhalb Stunden auf dem Feuer gewesen war, enthielt immerhin noch 5% Restalkohol.

Dem Ministerium ging es, wie ein Sprecher der *Washington Post* sagte, nicht darum, diese vorläufigen Ergebnisse mit Empfehlungen für Personen zu verbinden, für die Alkoholkonsum problematisch ist, wie genesende Alkoholiker oder schwangere Frauen.

Von der Gesellschaft der Geburtshelfer und Gynäkologen kam der Kommentar, man wisse nicht genau, at welcher Konzentration Alkohol Nebenwirkungen hat; aber da man wisse, daß er Ursache der Alkohol-embryopathie sowie anderer Probleme sein kann, werde den Frauen geraten, ihn zu meiden.

Der National Council on Alcoholism and Drug Dependence rät genesenden Alkoholikern von Speisen ab, die mit Wein oder Spirituosen zubereitet sind, weil schon der Geschmack allein das Verlangen zu trinken wieder entfachen könnte. Das Risiko sei aber individuell verschieden und davon beeinflusst, wieviel Alkohol bei der Zubereitung der Speisen verwendet wird.

Quelle: Münch. med. Wschr. 132 1990 Nr. 34

*Kosten:**

Volkswirtschaftlich gesehen stehen in Deutschland auf der Einnahmenseite rund 1,1 Millionen Arbeitsplätze der deutschen Alkohol- und Zigarettenindustrie inklusive der davon abhängigen Unternehmen, zum Beispiel Handel, sowie die Wertschöpfung durch Herstellung, Werbung, Vertrieb und Verpackungsproduktion. Hinzu kommen die Verbrauchs- und die Mehrwertsteuer. 1989 gaben Raucher 26 Milliarden Mark aus. Das macht pro Einwohner vom Baby bis zum Greis rund 420 Mark.

37 Milliarden Mark wurden 1989 von der Bevölkerung für alkoholische Getränke ausgegeben. Pro Bundesbürger waren das 597 Mark. Rechnet man Kinder bis 15 Jahre und Senioren über 65 Jahre heraus, weil deren Konsum gegen null Promille geht, kommt jeder erwachsene Bundesbürger auf Ausgaben von rund 1000 Mark für Schnaps, Bier, Wein und Sekt.

Auf der Ausgabenseite stehen die Folgekosten des Genußmittelmißbrauchs für den einzelnen Betroffenen, die Arbeitgeber und die Allgemeinheit: Betriebsausfallkosten, Krankengeschichten und Therapieversuche, Rehabilitation, ein früherer Eintritt in die Rente und nicht zuletzt Kosten für Kriminalität. Unter Alkoholeinfluß standen 1989 annähernd die Hälfte aller Täter bei Totschlags- und Sexualdelikten sowie Raubmord. 67 Prozent derjenigen, die sich der Staatsgewalt widersetzen, waren alkoholisiert.

Die volkswirtschaftlichen Kosten/Nutzen-Rechnungen haben weitgehend spekulativen Charakter. Je

* Quelle: IEMMER, R.: WiWo, 37: 62 (1991), 62

nachdem, ob sie von den Verbänden der Alkohol- und Tabakwarenindustrie oder den Suchtkrankenvereinen präsentiert werden, sie sind parteiisch.

Für das Jahr 1983 hat Roman J. WITKOWSKI, Arzt an der Psychiatrischen Klinik Erlangen, eine Alkoholismus-Bilanz angefertigt. Auf der Basis von 1,8 Millionen Alkoholkranken entstanden danach der Allgemeinheit Kosten in Höhe von 162 Milliarden Mark. Dem standen 400 Millionen Mark Werbeausgaben, 42 Milliarden Mark Gesamtausgaben für Alkohol und 6,2 Milliarden Mark Steuereinnahmen gegenüber. Die Gesellschaft leistete sich nach dieser Bilanz ein Defizit von 113,4 Milliarden Mark.

Die DHS geht von zwei Millionen alkohol süchtigen Deutschen aus. Fünf bis acht Prozent aller Beschäftigten sind alkoholkrank. Das Bundesarbeitsgericht hat Alkoholismus als Krankheit anerkannt. Behandlungswillige dürfen von Unternehmen nicht einfach gekündigt werden, etwa weil sie häufig fehlen. Das Stanford Research Institute prägte für die US-Arbeits weit eine Verlustformel: Alkoholranke bringen nur 75 Prozent ihrer Leistung bei 100 Prozent Gehalt. 25 Prozent aller Arbeitsunfälle sind auf Trunkenheit zurückzuführen. Alkoholranke sind 2,5mal so häufig krank wie Nichtalkoholiker.

Einzelne deutsche Unternehmen haben diese Kostenrechnungen präzisiert, indem sie Krankheitsverläufe über mehrere Jahre beobachteten. Die Siemens AG in München ist zu dem Schluß gekommen, daß ihr Suchtprogramm inklusive einer Arbeitsplatzgarantie für Kranke, die sich in Therapie begeben, betriebswirtschaftlich Sinn macht. Ein Alkoholkranker, Jahrgang 1943, fiel dem betriebsärztlichen Dienst bei Siemens das erste Mal 1980 auf. Bis 1984 fehlte er 409 Tage. Die Diagnosen reichten von Schuppenflechte über Schleimbeutelentzündung bis zu Magen-Darm-Störungen, Sogar ein alkoholbedingter Unfall war dabei. Erst 1984 wurde die Ursache behandelt - in einer Alkoholentziehungskur. Bis dahin hatte Siemens bereits 41500 Mark Lohnfortzahlung geleistet, die Betriebskrankenkasse trug 25150 Mark und die Landesversicherungsanstalt 25200 Mark, alles in allem eine Summe von 91850 Mark.

Auch der Arbeitskreis Suchtkrankenbetreuung bei der Deutschen Bundesbahn nahm den Taschenrechner zu Hilfe. Er analysierte die Ausfallkosten und die Ausgaben für ein mehrstufiges Suchtprogramm. Bei 230 000 Beschäftigten ging der Arbeitskreis von 13 800 Alkoholkranken (sechs Prozent) mit unterschiedlichem Schweregrad aus. Pro Jahr macht das 10 488 000 Fehlstunden.

Nach dem Modell der Selbsthilfe Kassel gingen die Bundesbahner davon aus, daß 85 Prozent der Ausfallzeiten verhindert werden können, wenn ein Suchtprogramm mit freiwilligen Helfern, Bundesbahnärzten und Sozialarbeitern installiert wird. Bei der Bundesbahn wären das 6,24 Millionen Stunden oder 136,13 Millionen Mark. Um diese Einsparung zu erreichen, müssen 23,63 Millionen Mark an Sach- und Personalkosten eingesetzt werden. Mithin bliebe bei dem Bahn-Modell mittelfristig eine Kostenminderung um 110 Millionen Mark realisierbar.

Verwendung:*

Genußmittel, Desinfektion, Reinigung, Lösemittel, Konservierung, Mißbrauch.

JELLINEK (1960): „Unter Alkoholismus versteht man jeglichen Gebrauch von alkoholischen Getränken, der dem Individuum oder der Gesellschaft oder beiden einen Schaden zufügt.“ Nach der Definition der Weltgesundheitsorganisation (1952) sind Alkoholiker exzessive Trinker, deren Abhängigkeit vom Alkohol einen solchen Grad erreichen kann, daß sie deutliche geistige Störungen oder Konflikte in ihrer körperlichen und geistigen Gesundheit, ihren mitmenschlichen Beziehungen, ihren sozialen und wirtschaftlichen Funktionen aufweisen oder Prodrome einer solchen Entwicklung zeigen.

„Konflikttrinker“ und „Gelegenheitstrinker“ sind nur psychisch abhängig, während „süchtige Trinker“ und „Gewohnheitstrinker“ auch körperlich abhängig sind und unter Kontrollverlust leiden.

Die neue Definition aus dem Jahre 1992 lautet: „Alkoholismus ist eine primäre, chronische Erkrankung, deren Entwicklung und Manifestation durch genetische, psychosoziale und umweltbedingte Faktoren beeinflußt werden. Die Erkrankung verläuft häufig progressiv und tödlich. Sie ist gekennzeichnet durch eine unzureichende Fähigkeit, den Alkoholkonsum zu kontrollieren, durch die zwanghafte, gedankliche Beschäftigung mit der Droge Alkohol, durch den Konsum von Alkohol trotz nachteiliger Folgen und durch Denkstörungen, insbesondere durch Verdrängung des Problems. Alle diese Symptome können dauerhaft vorhanden sein oder sporadisch auftreten.“

Die Bedeutung einiger Aussagen verdient hervorgehoben zu werden: „Primär“ bedeutet, daß Alkoholismus als eine eigenständige Erkrankung (Entität) anerkannt wird. Der Begriff „Erkrankung“ beinhaltet eine unfreiwillige Gesundheitsstörung. Es wird deutlich, daß sich die Diagnose Alkoholismus nun nicht mehr vornehmlich auf die körperlichen und psychischen Folgen des Alkoholkonsums stützt, sondern sehr

viel stärker die Abhängigkeit berücksichtigt, auch wenn sie noch ohne körperliche und psychische Folgen geblieben ist. Vor allem aber wird deutlich, daß in dieser neuen Definition Alkoholismus als eine heterogene Erkrankung verstanden wird, daß eine genetische Prädisposition anerkannt wird und daß Verhaltensstörungen, vor allem Verdrängungen, als Bestandteil der Erkrankung gelten.

An diese Akzentverschiebung kann die Erwartung geknüpft werden, daß Ärzte und Öffentlichkeit dazu veranlaßt werden, durch frühzeitige Intervention den Verlauf der Erkrankung zu beeinflussen.

* Quelle: MORSE, R.M.: (American Society of Addiction Medicine): The definition of alcoholism. J. Amer. med. Ass. 268,1012-1014(1992)

BGA-Empfehlung 26/1994 vom 19. April 1994

Nicht mehr als zwei „drinks“ pro Tag!

Kein Alkohol am Arbeitsplatz, am Steuer und in der Schwangerschaft!

Deutschland hat den jahrzehntelangen Spitzenreiter in der Weltrangliste des Alkohol-Pro-Kopf-Verbrauchs, Frankreich, abgelöst: 12,1 Liter reinen Alkohols trinkt im Durchschnitt jeder Deutsche, Kinder eingeschlossen - mehr als in jedem anderen Staat der Welt. Dies ist das Ergebnis einer BGA-Über- sieht über die letzten verfügbaren Zahlen, die im Jahrbuch Sucht 1994 der Deutschen Hauptstelle gegen die Suchtgefahren abgedruckt ist.

Die Liste der gesundheitlichen Schäden durch Alkohol ist lang: Akute Folgen von Alkoholkonsum sind Verkehrsunfälle, Arbeitsunfälle, Stürze im Haushalt, Brände, Tod durch Ertrinken, Vergiftungen und Gewalttaten. Chronischer Gebrauch von Alkohol kann z.B. Nerven- und Immunsystem, Leber, Bauchspeicheldrüse und Herzmuskel schädigen sowie psychische Krankheiten verursachen. Für einige Krebsarten bedeuten bereits zwei bis drei „drinks“ pro Tag (ein „drink“ = ein Glas Bier oder Wein oder Schnaps) ein erhöhtes Risiko. Besonders hohe Risiken bestehen für Krebs der Mundhöhle und der Speiseröhre, die bei regelmäßigem Genuß von Alkohol und gleichzeitigem Rauchen überproportional ansteigen. Die Folgekosten sind in ihrer Gesamtheit nur schwer zu ermitteln - Arbeitgeberverbände sprechen von 30 Milliarden DM jährlich allein in den alten Bundesländern. Jeder zwanzigste Arbeitnehmer sei Alkoholiker, jeder zehnte gelte als akut gefährdet.

Seit den 50er Jahren hat sich der Pro-Kopf-Konsum an reinem Alkohol in Deutschland von rund 4 Litern auf heute 12,1 Liter etwa verdreifacht. In den neuen Bundesländern ist der Pro-Kopf-Konsum an Alkohol um einen Liter höher als in den alten.

Der Bierkonsum entwickelte sich in Ost und West recht ähnlich. Anders dagegen das Bild beim Wein- und Sektkonsum: Eine nahezu parallele stetige Aufwärtsentwicklung von 11 auf 27 Liter (West) und von 2 auf 17 Liter (Ost) mit konstantem Abstand im Ost-West-Vergleich von rund 10 Litern über die vier Jahrzehnte. Jüngste Zahlen deuten auf eine sprunghafte Annäherung der neuen an die alten Bundesländer hin. Eine bemerkenswerte Entwicklung zeigt sich beim Spirituosenkonsum. Hier lagen beide Teile Deutschlands bei der Verdoppelung des Pro-Kopf-Konsums zwischen 1955 und 1975 von 4 auf 8 Liter dicht nebeneinander. Dann kam im Westen ein Stillstand mit nachfolgendem Rückgang bis auf 6 Liter. In der früheren DDR dagegen stieg der Konsum bis 1988 auf 16 Liter, dem Vierfachen dessen, was in den 50er Jahren an Spirituosen getrunken wurde.

Hoffnungsvoll stimmt, daß seit 1988 der Spirituosenkonsum in den neuen Bundesländern steil zurückgegangen ist und jetzt das Niveau von 1982 (12 Liter) wieder erreicht hat.

Noch einmal die Empfehlung des Bundesgesundheitsamtes:

Nicht mehr als zwei „drinks“ pro Tag!

Kein Alkohol am Arbeitsplatz, am Steuer und in der Schwangerschaft!

Wirkungscharakter und Stoffwechselverhalten:

Bei einem akuten Alkoholrausch lassen sich im wesentlichen folgende toxische Wirkungen auf die Organsysteme nachweisen.

- Die Ganglienzellen des Gehirns reagieren gegenüber dem Alkohol z.B. am empfindlichsten. Bei jedem Rausch ist mit einer erhöhten Anzahl abgestorbener, nicht mehr regenerierbarer Ganglienzellen zu rechnen. Bei hoher Alkoholkonzentration tritt ein Hirnödem hinzu (ALBIN, 1986).

Das weibliche Gehirn reagiert dabei wesentlich sensibler auf Alkohol und sein zerstörerisches Potential als das männliche. Diese Schlußfolgerung zog Dr. KARL MANN bei einem Kolloquium des Max-Planck-Institutes für Psychiatrie in München aus zwei Studien. Ihr Thema: die Veränderung von Hirnatrophie, Liquorvolumen und Dichte der Hirnsubstanz nach Alkoholentwöhnung.

Demnach tritt bei Frauen bei gleicher Trinkmenge (im Verhältnis zum Körpergewicht) bereits nach durchschnittlich 3,8-jähriger Alkoholabhängigkeit die gleiche Hirnatrophie ein wie bei Männern erst nach neunjährigem Alkoholabusus. Eine ähnliche Korrelation zeige sich für die Prävalenz der Leberzirrhose bei Frauen. Generell für jeden Alkoholiker gilt dagegen, daß sich sein Gehirn regeneriert, wenn er aufhört zu trinken. Je länger er abstinent ist, um so besser. Einfluß auf die Erholungszeit hat vor allem auch die Dauer der Alkoholabhängigkeit. Die täglich getrunkenen Alkoholmenge dagegen ist von untergeordneter Bedeutung. Bei jüngeren Patienten stellten sich die Verbesserungen deutlich schneller ein als bei über 45-jährigen. Die Regeneration sei möglich, so Dr. Mann, weil die Nervenzellen der Alkoholiker nicht gänzlich zerstört sondern nur geschädigt sind. Neuropathologische Untersuchungen hätten ergeben, daß die Synapsen und Dendriten reduziert sind.

- Alkohol erhöht die Schmerzschwelle. Schmerzen werden demnach geringer wahrgenommen. Wahrscheinlich beruht die krampflösende Wirkung von Alkohol bei einem Angina-pectoris-Anfall (Herzkrampf) nicht auf einer effektiven Besserung der Herzdurchblutung, sondern vielmehr auf einer Anhebung der Schmerzschwelle.

- Die Hautdurchblutung wird durch Dauerweitstellung der Gefäße gesteigert. Die Weitstellung beruht auf einer Lähmung des Vasomotorenzentrums. Subjektiv besteht ein erhöhtes Wärmegefühl. Objektiv kommt es zu einem Wärmeverlust und schließlich zu einer Auskühlung.

- Die Harnflut ist gesteigert (Diurese). Dieses Phänomen wird auf eine Hemmung der Adiuretinfreisetzung, eines Hormons aus dem Hinterlappen der Hirnanhangdrüse (Hypophyse), zurückgeführt. Bei chronischer Alkoholzufuhr läßt dieser Effekt langsam nach. Bier hat in dieser Hinsicht eine stärkere Wirkung als hochprozentige Alkoholika.

Bei einer Alkoholintoxikation kann es durch eine Rhabdomyolose zu einem schweren Schock, Nierenversagen und Ateminsuffizienz, die oft tödlich verlaufen, kommen (RUMPF, 1986).

- Alkohol unterdrückt eine sehr wichtige Schlafphase. So wird der Übergang von der NREM-Phase in die REM-Phase verhindert.

NREM = non rapid eye movement, Stadium 1-4.

REM = rapid eye movement, Dauer 20 min, etwa 5mal Wechsel mit NREM während eines Nachtschlafes

Die REM-Phase ist jedoch für den Erholungswert des Nachtschlafes von entscheidender Bedeutung. Bei konstanter Unterdrückung der REM-Phase treten psychische Fehlreaktionen auf. Der Wert des Alkohols als Schlafmittel ist deshalb fragwürdig.

- Alkohol regt die Atmung an. Das Schnarchen während eines Alkoholrausches ist als Symptom der gesteigerten Atmung zu werten. Hohe Alkoholkonzentrationen führen zur Atemlähmung.

- Die Drüsensekretion, vor allem die Speichel-, Magensaft- und Bauchspeicheldrüsenproduktion, wird durch Alkohol angeregt und dadurch kommt es zu einer hyperaziden Gastritis oder Gastroduodenitis.

Ulzera, besonders im Doudenum, können die Folge sein. Nicht selten kommen Alkoholiker mit Billroth II zur Entzugsbehandlung, die nach der Operation den Alkohol schmerzfrei vertragen und deshalb wieder mehr trinken.

- Wenige Stunden nach Alkoholzufuhr sind die Blutzuckerwerte zunächst erhöht. Im weiteren Verlauf kommt es dann zu einer Erniedrigung der Blutzuckerwerte, besonders ausgeprägt, wenn die Glykogenreserven in der Leber aufgebraucht sind. Die hohe Empfindlichkeit der Kinder gegenüber Alkohol beruht auf der schnellen Erschöpfung der Leberglykogenreserven und der daraus resultierenden Hypoglykämie. Die Wiederherstellung der Glykogenreserven ist unter Alkoholeinfluß gestört. Diese Störung ist auf die eingangs erwähnte Herabsetzung des NAD/NADH₂-Quotienten zurückzuführen.

- Die Leberwerte Gesunder, nicht regelmäßig Alkohol konsumierender, nicht fettstüchtiger und keinen lebertoxischen Einflüssen in Wohnung und am Arbeitsplatz ausgesetzter Personen, sind wesentlich niedriger als die in einem Kollektiv mit Durchschnitts-Alkoholkonsum. Eine Gamma GT mit 10 und die drei Leberenzyme mit 30 trennen diejenigen ohne Leberbelastung von denjenigen mit einer Leberbelastung, die heute noch unter den Grenzwerten liegen. Wir wissen dies, insbesondere seit wir Personen nach Unfällen mit Lebergiften untersuchten und Enzymanstiege um 50% messen mußten, die dennoch noch unter den heutigen Grenzwerten lagen.

- Unter Alkoholeinfluß kommt es zu einer erhöhten Ausschüttung von biogenen Aminen wie Adrenalin und Dopamin. Die vermehrte Ablagerung von Fettsäuren in der Leberzelle ist zum Teil auf eine erhöhte, Adrenalin-bedingte Freisetzung von freien Fettsäuren aus dem Fettgewebe zurückzuführen. Im vegetativen Bereich kommt es zu einer erhöhten Herzfrequenz, Schweißausbrüchen, im psychischen Bereich zu Angst und Dysphorie.

- Am empfindlichsten reagieren Patienten mit einer Nervenschädigung auf Alkohol: Nervöse werden auf eine Dosis kurz beruhigt, um dann wochenlang noch unruhiger zu sein. Alkohol verstärkt eine Neigung zu Depressionen. Encephalopathien durch Lösungsmittel oder Schwermetalle erfahren durch Niedrigkonsum von Alkohol oft dramatische Verschlechterungen. Periphere Neuropathien wie zum Beispiel durch Blei in niedrigen Konzentrationen, können sich allein durch ein Glas Bier für drei Monate verschlechtern.
- Im Alkoholrausch sind die intellektuellen Leistungen herabgesetzt. Das logische Denken wird bereits durch geringe Alkoholmengen erheblich verschlechtert. Alkohol beeinflusst dosisabhängig die Gedächtnisleistung. Von den drei Phasen des Gedächtnisses (unmittelbares Behalten, Kurzzeitgedächtnis, Langzeitgedächtnis) wird das Kurzzeitgedächtnis am stärksten betroffen. Die unter Alkoholeinfluss erlernten Gedächtnisinhalte können nur unter erneutem Alkoholeinfluss reproduziert werden, während die im Normalzustand erworbenen Gedächtnisinhalte unter Alkoholeinfluss nicht verfügbar sind (EUERLEIN). Für das Zustandekommen eines Rausches sind mehrere Faktoren von Bedeutung:
 - die aufgenommene Alkoholmenge bzw. die BAK (Blutalkoholkonzentration),
 - die individuelle Verträglichkeit (Toleranz),
 - die Persönlichkeitsstruktur,
 - die seelische Ausgangssituation und
 - die äußere Umgebung.

Alkohol in der Schwangerschaft - Langzeitfolgen bei den Kindern:

Eine amerikanische Longitudinal-Prospektiv-Studie untersuchte, welche langfristigen Auswirkungen das Genußgift auf die Kinder hat und inwieweit Defizite z.B. bei den geistigen Fähigkeiten bleiben.

Amerikanische Frauen im 5. Schwangerschaftsmonat (n= 1.529) wurden zu ihren Trinkgewohnheiten befragt. 80% davon gaben unumwunden den Alkoholgenuß in der Schwangerschaft (1,5-13 Drinks bei entsprechender Gelegenheit) zu. Zusatzkriterien waren soziodemographische Faktoren (Rasse, Familienstand, Bildung), Schwangerschafts- und Geburtsanamnese, Tabak- und Drogenkonsum. Aufgrund des mütterlichen Trinkverhaltens wurden 500 Kinder bei Geburt ausgewählt und nahmen in verschiedenen Lebensaltern an 2 standardisierten Tests teil: dem „Word attack“-Test (Lesen von Pseudowörtern) ohne Zeitvorgabe, mit dem die phonologische Informationsverarbeitung und Fähigkeit zur Anwendung von englischen Ausspracheregeln geprüft werden sollte, und dem zeitlich bemessenen Rechentest. 91% (!) der Kinder, die einen derartigen Rechentest schon mit 7 Jahren mitmachten, zeigten auch später (mit 14 Jahren) keine Verbesserung - ähnlich beim Lesetest.

Die Korrelation Alkohol vor/in der Schwangerschaft und das geistige Leistungsdefizit der Sprößlinge war signifikant und mengenabhängig. Je höher die pränatale Exposition, desto schlechter die Ergebnisse bei den 14jährigen. „Abstinenzlerkinder“ schnitten am besten ab. Aber auch postnatale Einflüsse (Erziehung, Umwelt etc.) auf die Kindesentwicklung müssen berücksichtigt werden. Die alkoholbedingten Mängel der elementaren biologischen Informationsverarbeitung (Lesen, Rechnen) und die Lernunfähigkeit setzen sich bis ins Jugendalter fort (STREISSGUTH et al., 1994).

Den Kindern, die als Folge der mütterlichen Trunksucht ein embryonales Alkoholsyndrom davongetragen haben, bleibt auch eine weitere unglückselige Konsequenz nicht erspart. Sie sind nämlich besonders stark gefährdet, selbst Alkoholiker zu werden. Dies zeigten Ergebnisse der Forschergruppe um Professor H. LÖSER von der Universitäts-Kinderklinik Münster.

Da Alkohol ungehindert die Plazenta passiert, sind die betroffenen Kinder bereits im Uterus der gleichen Konzentration ausgesetzt wie die Mutter. Nur durch eine Anpassung auf zellulärer und metabolischer Ebene, die bereits den Grundstock für eine spätere Suchtentwicklung setzt, überstehen sie die pränatale Phase. Die Frage nach dem Suchtrisiko stellt sich aber auch praktisch, weil die Erziehungsberechtigten sich häufig besorgt erkundigen, ob die Kinder trocken Alkoholiker sind und streng abstinent leben müssen.

In einer eigenen Studie, bei der überwiegend Adoptiveltern befragt wurden, sind die Münsteraner Forscher nun etwaigen Anzeichen von Ethanolabusus bei insgesamt 48 Kindern mit gesicherter Alkoholembryopathie im Durchschnittsalter von 7,5 Jahren nachgegangen.

Wie die Ergebnisse zeigen, waren fünf dieser Kinder auf die Verlockungen des Alkohols hereingefallen. Sei es, daß sie bereits mit jungen Jahren einen befremdlichen Hang zu Eierlikör oder „Jägermeister“ erkennen ließen, oder sich mit sichtlichem Genuß an herumstehenden halbleeren Bierflaschen und Weingläsern göttlich taten. Den meisten Kindern fehlt allerdings noch jede Erfahrung mit dem euphorisierenden Ethanolabusus.

noleffekt, zumal sie häufig in sehr behüteten und für Alkoholprobleme sensibilisierten Verhältnissen heranwachsen. Dennoch sollten die Zeichen gesteigerten Verlangens zumindest als Warnsymptome gedeutet werden, auch weil die Betroffenen mit allen aus der Alkoholismusforschung bekannten Risikofaktoren befrachtet sind. Der Verdacht, daß eine genetische Anlage die Gefahr für die Entwicklung der Trunksucht erhöht, wird durch die deutlich gesteigerte Alkoholismusrate bei adoptierten Kindern von Alkoholikern gestützt. Auch die pränatale Adaption wirkt sich in gleicher Richtung aus. Für gewöhnlich sind die alkoholabbauenden Fermente bei Neugeborenen erst zu 10 Prozent ausgeprägt. Aus Tierexperimenten weiß man jedoch, daß schon wenige Einzeldosen Ethanol die Ausreifung dieses Systems beschleunigen können, welches für die Aufrechterhaltung der Trunksucht erforderlich ist.

Da zumindest ein Teil der betroffenen Kinder bei seinen - häufig trunksüchtigen - leiblichen Müttern und Vätern aufwächst, und das Elternhaus als Schule des Trinkverhaltens fungiert, wird die Misere auch noch durch das soziale Umfeld verschärft. Bedenkt man, daß ein Prozent der Frauen und drei Prozent der Männer alkoholabhängig sind, „...so kann unter Berücksichtigung aller beschriebenen und suchtfördernden Faktoren bei Kindern mit Alkoholembryopathie das Risiko der Suchtentwicklung auf etwa 30 Prozent geschätzt werden.“

Ein erzieherisches Verhalten, das immer wieder zwanghaft um das Fernhalten alkoholischer Getränke kreist, kann beim Kind ein Gefühl von Angst und Ausgeliefertsein entstehen lassen. Besonders ein durch „Overprotection“ gekennzeichnetes, also ein überfürsorgliches und übertrieben schützendes Erziehungsstil untergräbt die Entwicklung der Selbstkontrolle. In der Beratung solle man den besorgten Eltern daher nahebringen, daß sie im eigenen Verhalten vorführen, wie lebenswert ein Leben ohne Alkohol ist. Sie sollten immer wieder vor dem Kind ihre Einstellung zur Enthaltensamkeit positiv begründen und ihren Alkoholverzicht als eine für die ganze Familie wünschenswerte Regel aufstellen. Durch Strafe, Tabuisierung und Kontrolle dagegen beschwört man nicht Enthaltensamkeit, sondern lediglich Mißtrauen und Heimlichkeit herauf.

* Quelle: LÖSER H. et al.: NÄ, 10.8.90

Alkoholabhängige Eltern müssen sich darüber bewußt sein, daß sich ihre Probleme auf die gesamte Familie auswirken. In der akuten Suchtphase allerdings fehlt den Erziehungsberechtigten diese Einsicht. Sie glauben dann durchweg, daß ihre Abhängigkeit von Alkohol oder harten Drogen den Kindern verborgen bleibe.

Dabei verdrängen die Eltern, daß die Kinder oft Streit und extreme Stimmungslagen aushalten müssen, daß sie vielfach Objekte von Verwöhnung und Aggression sind. Auch wenn es die Kinder nicht zeigen, erlebe sie extreme körperliche Zustände vom Rausch bis zu Entzugserscheinungen innerlich leidend mit. Oft müssen sie auch fremde Rollen übernehmen, etwa als Partnerersatz, oder würden gar sexuell mißhandelt. Zu den Grunderfahrungen der Kinder gehört auch, daß man sich auf Versprechungen nie verlassen kann. Und schließlich sind sie das letzte Glied in der Kette, wenn die Sucht zu finanziellen Problemen führt, we dem Kauf etwa von Bier und Schnaps alle anderen Bedürfnisse untergeordnet werden.

Krebsauslösende (karzinogene), Mißbildungen hervorrufoende (teratogene), keimschädigende (mutagene) Wirkungen des Alkohols:

Ethanol hat keine direkt krebsauslösende Wirkung. Jedoch auf der Basis der Ethanol-bedingten Folge-schäden ist in einigen Organen das Krebsrisiko erhöht (siehe später). Bei einmaliger akuter Alkoholintoxikation ist kaum mit Mißbildungen im Gesichtsbereich zu rechnen. Bei chronischer Intoxikation wurden jedoch gehäuft Mißbildungen im Gesichtsbereich (craniofazial), vermehrte Herzkreislauf schaden (kardiovaskulär) und allgemein reduzierte Körpergröße bei Neugeborenen festgestellt.

Im Dominant-Letal-Test an männlichen Mäusen zeigt Alkohol mutagene Wirkungen. Alkohol induziert Mutationen in unterschiedlichen Stadien der Spermientwicklung sowie Schädigung der reifen Spermien.

Alkoholabhängigkeit wird hervorgerufen (F EUERLEIN, 1979) durch:

— Somatische Faktoren: Beim Alkoholabbau entstehen biogene Amine, die Tetraisochoinoline (Tetraiso-papaverolin), Vorläufer des Morphins (DAVIS). Durch Alkoholexzesse kommt es zu Mikroläsionen der Blut-Hirn-Schranke und diese Substanzen können dadurch ins Gehirn gelangen. Intraventrikuläre Injektionen bei Ratten, die vorher Alkohol abgelehnt hatten, führten zu einer Alkoholpräferenz und Alkoholabhängigkeit bis zu 90 Tagen (M ELCHIOR; MYERS). Dies erklärt die suchtauslösende Wirkung der Abbauprodukte auch des versteckten Alkohols.

- Frühkindliche Hirnschädigungen (SEYFEDINIPUR) und ein Vitaminmangel tragen dazu bei (NORTON).
- Genetische Faktoren: Hier wird eine dominante Vererbung vermutet (KAIJ).
- Umweltfaktoren: sind meist der Auslöser (GODWIN). Patienten aus schlechten sozialen Verhältnissen hatten Schwierigkeiten mit Gleichaltrigen und eine schlechte Partnerschaft. Patienten aus guten sozialen Verhältnissen hatten zunächst ein erfolgreiches Leben geführt, dann hatten ungelöste Konflikte den Alkoholmißbrauch ausgelöst (FEUERLEIN, 1979). Alkoholiker trinken gegenüber Nichtalkoholikern mehr Alkohol und weisen weniger Sozialkontakte auf (NATHAN).
- Entwicklungsfaktoren: Die festzustellenden Reifungsdefizite äußerten sich vor allen Dingen in einer Flucht vor Versagen und Leiden und dem radikalen Anspruch auf Konfliktfreiheit, ferner in der Flucht vor der Autorität mit einer Überbewertung der Kritik, dazu kommt ein Verlust der Wertordnung des Lebenssinnes (RIETH).

Biochemie der Alkoholkrankheit:

Acetaldehyd, der Metabolit des Ethanol, reagiert mit den Katecholaminen Noradrenalin und Dopamin zu Tetrahydroisochinolin (TIQ) beziehungsweise mit Indolaminen (Serotonin, Tryptamin) zu β -Carbolinen (BC). Außerdem könnte der Acetaldehyd durch Hemmung des Enzyms Aldehyddehydrogenase im Gehirn den Abbau der Neurotransmitter hemmen. Dadurch würden vermehrt Neurotransmitter-Aldehyde entstehen, die mit den nicht verstoffwechselten Neurotransmittern Kondensationsprodukte bilden können, so daß im Organismus Tetrahydropapaverolin (THP) synthetisiert wird, das in Mohnpflanzen Vorstufe der Opioide ist.

Interessanterweise besteht auch eine positive Korrelation zwischen freiwilliger Ethanolaufnahme und der Konzentration von bestimmten BCs im Gehirn.

Aus einer Vielzahl von unausgewählten Tieren trinken diejenigen „freiwillig“ verhältnismäßig viel Alkohol, deren Konzentration an BCs im Gehirn von vornherein hoch ist oder unter Alkohol stärker ansteigt. Werden Ratten β -Carboline oder Vorstufen chronisch infundiert, wählen die Tiere um so mehr Alkohol, je höher die Konzentration des β -Carbolins Harman im Gehirn ansteigt. Darüber hinaus wählen Ratten, denen BCs infundiert wurden, zehn Monate später erneut mehr Ethanol als vor der Infusion. Bestimmte BCs verändern auch den Tagesrhythmus des Trinkverhaltens in gleicher Weise wie Ethanol. Diese Beobachtung spricht dafür, daß BCs bestimmte Verhaltensmuster modulieren wie Ethanol selbst. In allen Untersuchungen haben sich die BCs als deutlich wirksamer herausgestellt als die TIQs.

Noch nicht zu erklären ist, daß kurzzeitige Exposition mit TIQs oder BCs offenbar lang anhaltende Veränderungen der Empfindlichkeit gegenüber Ethanol beziehungsweise der Neigung, Ethanol vermehrt zu wählen, auslöst. Möglicherweise besteht eine genetische Disposition zur vermehrten BC-Synthese (ROMMELSPACHER, 1988).

Besonders bemerkenswert sind die Untersuchungen der Arbeitsgruppe um MYERS in den USA. Ihnen gelang es schließlich, durch intraventrikuläre Injektionen von Tetrahydropapaverolin eine langdauernde Alkoholpräferenz bei Ratten zu erzeugen, die man auch als Abhängigkeit bezeichnen kann, denn auch nach Absetzen der Injektion blieben die Tiere, die vor dem Versuch Alkohol abgelehnt hatten, bis zu 90 Tagen alkoholavid (MELCHIOR; MYERS). Zur Erklärung dieser Ergebnisse wird angenommen, daß diese Substanzen, die normalerweise die Blut-Hirn-Schranke nicht durchbrechen können, an Hirnstrukturen ansetzen, die besonders reich an Dopamin sind (z.B. nucl. caudatus, nucl. accumbens). Die infundierten Substanzen scheinen in Mengen von Picogramm eine intensive Wirkung auf die synaptische Aktivität von dopaminergen Neuronen auszuüben.

Alkohol und Streß:

In enger Übereinstimmung erlauben Untersuchungen, in denen Alkohol in Verbindung mit Streßexperimenten gegeben wurde die Aussage, daß männliche Personen mit einem alkoholkranken Elternteil, die selbst keinerlei Suchtauffälligkeiten zeigen, bei einer Applikation von Alkohol diesen offenbar zur Dämpfung von Streßreaktionen (insbesondere neurovegetativer Art) einsetzen können. Dem Personenkreis selbst sind die hier angesprochenen intrapsychischen Abläufe sicherlich nicht bewußt. Mit diesen aus unserer Sicht bedeutsamen Befunden erfährt die sogenannte „Spannungs-Reduktions-Hypothese“ des Alkoholismus, ein Ätiologiekonzept mit langer Tradition, eine eindrucksvolle Stützung.

* Quelle: OLBRICH, K.: Dt. Ärzteblatt 94: A-231-234 (1997)

Tab. 8: Alkoholgabe in Verbindung mit Streßexposition (OLBRICH, 1997)

Studie	Zahl der Probanden	Stressoren	Streßreaktionen
FINN et al. (1987)	24 FH+ 12 FH-	Elektrische Schmerzreize	→ Kardiovaskuläre Aktivität – Herzrate – Fingerpulsvolumen
FINN et al. (1990)	12 FH+ 12 FH-	Elektrische Schmerzreize	→ Kardiovaskuläre Aktivität – Herzrate – Fingerpulsvolumen → Elektrodermale Aktivität → Elektromyographische Aktivität
LEVENSON et al. (1987)	22 FH+ 64 FH-	Elektrische Schmerzreize Halten einer Rede	→ Kardiovaskuläre Aktivität – Herzrate – Fingerpulsvolumen – Pulstransitzeit → Elektrodermale Aktivität
SAYETTE et al. (1994)	71 FH+ 71 FH-	Halten einer Rede	→ Kardiovaskuläre Aktivität – Herzrate (über – Fingerpulsvolumen) – Blutdruck
STEWART et al. (1992)	27 FH+ 30 FH-	Elektrische Schmerzreize	→ Kardiovaskuläre Aktivität – Herzrate – Fingerpulsvolumen
SWARTZ et al. (1987)	17 FH+ 12 FH-	Videospiel	→ Adrenalin

FH+: positive Familienanamnese bezüglich Alkoholismus, einschlägige Studien bei Söhnen von Alkoholkranken

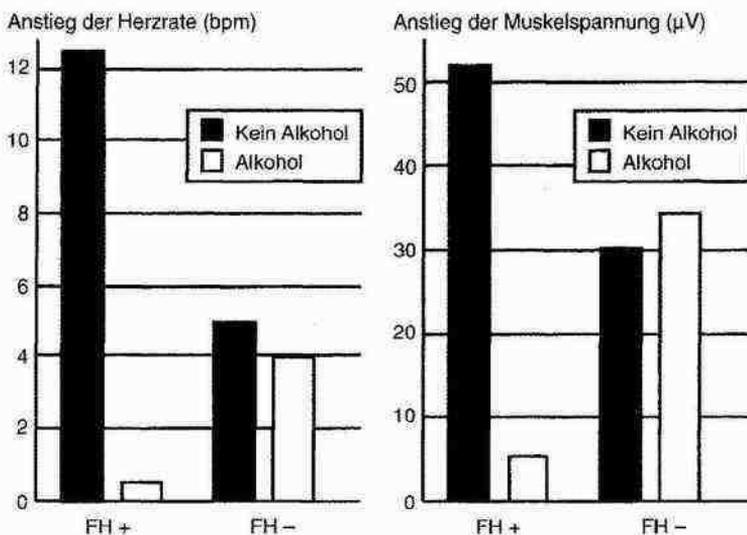


Abb. 1: Alkoholgabe in Verbindung mit Streßexposition. FH+ ist die Gruppe mit einer positiven Familienanamnese bezüglich Alkoholismus.

Das in diesem Aufsatz dargestellte, neuere Arbeitsfeld innerhalb der Alkoholismusforschung hat unseres Erachtens nicht nur theoretische, sondern vor allem auch praktische Relevanz. Zum einen eröffnet es gute Aussichten, daß psychobiologische Marker zur Verfügung gestellt werden können, anhand derer sich feststellen läßt, ob bei einer Person (auch unabhängig von einer familiären Belastung) ein erhöhtes Risiko zu Suchtentwicklung angenommen werden muß. Darüber hinaus ergeben sich interessante Anwendungsmöglichkeiten auch in bezug auf den Alkoholkranken selbst. So könnte während einer stationären Behandlung über eine psychophysiologische Labordiagnostik geklärt werden, ob bei einem Patienten Alkohol (neurovegetative) Streßreaktionen in ausgeprägtem Maße dämpft. Ein derartiger Befund hätte für eine individuell angelegte Therapieplanung Konsequenzen. Diese wären nicht in Behandlungsfällen indiziert, in denen andere Mechanismen einer Suchtentwicklung anzunehmen sind.

Stoffwechselverhalten:

Ethanol hat im Vergleich mit den höher-molekularen Alkoholen, wie z.B. Butanol, Pentanol usw., einen niedrigen Öl/Wasser- Verteilungsquotienten (0,04). Es löst sich also in Wasser besser als in Öl. Diese physikalische Eigenschaft gilt als Ursache für die gute und schnelle Resorption sowie für die gleichmäßige Verteilung des resorbierten Alkohols im Körperwasser.

Bei der oralen Aufnahme wird Ethanol fast vollständig resorbiert. Etwa 20% der zugeführten Menge werden bereits im Magen, der Rest überwiegend im Dünndarm aufgenommen. Die Resorption ist je nach Füllungsstatus des Magens nach ungefähr einer Stunde beendet. In einem leeren Magen erfolgt die Resorption schneller und vollständiger als in einem vollen Magen. Kohlensäurehaltige Getränke begünstigen die Alkoholresorption. Dies wird damit begründet, daß das in Mengen freigesetzte CO_2 die Magenschleimhaut reizt und die Durchblutung fördert. Bei quantitativ identischen Ausgangsmengen werden hochprozentige Alkoholika schneller und stärker resorbiert als niedrigprozentige. Medikamente, die die Magenmobilität steigern, wie Prostigmin, Physostigmin führen zu einer beschleunigten Resorption. Die Wirkung von Psychopharmaka, Atropin, starkem Rauchen oder einer diabetischen Neuropathie führen zu einer verzögerten Alkoholresorption.

Das Maximum des Blutalkoholspiegels wird 1-2 Stunden nach der letzten Alkoholzufuhr erreicht. Die Verteilung des Alkohols im Körperwasser ist gleichmäßig. Der Blutalkoholspiegel kann als repräsentatives Maß für eine entsprechende Ethanolverteilung im Gehirn und im Plazentakreislauf angesehen werden.

Nach abgeschlossener Resorption und Verteilung erfolgt eine zeitlineare Ausscheidung bzw. Elimination * des Alkohols aus dem Blut. Die Eliminationsgeschwindigkeit ist bei dem jeweiligen Individuum konstant, zeigt jedoch erhebliche intraindividuelle Schwankungen. Für die mittlere Abbaugeschwindigkeit wird bei einer Schwankungsbreite von 30% ein Wert von 0,15%/Stunde angenommen.

Alkohol wird größtenteils in der Leber abgebaut (60-80%). Nur etwa 1-2% des Ethanols werden direkt über die Nieren, 2-3% über Lungen und Schweißdrüsen ausgeschieden. Der restliche prozentuale Abbau erfolgt in anderen Organen (FÖRTH et al., 1975; FEUERLEIN, 1975).

Metabolismus von Alkohol:

Für den oxidativen Alkoholabbau stehen in der Leberzelle mehrere Enzymsysteme bereit. Das wichtigste Enzymsystem besteht aus der Alkoholdehydrogenase (ADH) und der Aldehyddehydrogenase (ALDH). Dabei wird die Umwandlung von Alkohol zu Acetaldehyd durch die ADH katalysiert. Das Gleichgewicht der Reaktion liegt immer auf der Seite des Alkohols, so daß die Umwandlung zu Acetaldehyd sehr langsam erfolgen würde, wenn nicht ein zweites Enzym, die ALDH, in die Reaktion eingreifen würde. Durch die Aktivität der ALDH wird das Gleichgewicht in Richtung Acetaldehyd bzw. Essigsäure verschoben. Beide Enzyme benötigen einen Kofaktor, der als Wasserstoffakzeptor dient. Es handelt sich um das Nikotinadenin dinucleotid (NAD), das bei dem Ethanolabbau in die reduzierte Form, das NADH_2 übergeht. Für den fortlaufenden Abbau des Ethanols muß notwendigerweise entweder neues NAD verfügbar sein oder HNADH_2 regeneriertes NAD von der Zelle bereitgestellt werden können. Somit ist die Regeneration von NADH_2 zu NAD der Geschwindigkeits-begrenzende Schritt zur Gesamtreaktion und wahrscheinlich auch die Ursache für die zeitlineare Elimination, die sonst in biologischen Systemen nur selten anzutreffen ist (ALSEN).

Durch Alkohol kommt es zu einer erheblichen Verminderung des normalerweise hohen NAD/NADH_2 -Quotienten. Die geringere Verfügbarkeit von NAD als Wasserstoffakzeptor führt dazu, daß einige Reaktionen nicht mehr oder nur noch sehr langsam ablaufen können.

Durch genetische Disposition geschieht bei 6% Europäern, bei Chinesen und Japanern der Abbau von Alkohol zu Acetaldehyd rascher als dessen Abbau zu Essigsäure. Acetaldehyd führt zum alkoholischer Flush. Das Endabbauprodukt des Alkohols, die Essigsäure, tritt als solche gar nicht in Erscheinung. Sie wird größtenteils sofort in den Citratzyklus eingeschleust und schließlich in Form von CO_2 und H_2O ausgeschieden. Neben diesem wohl wichtigsten Abbaueweg werden in der letzten Zeit noch zwei weitere Abbaumöglichkeiten diskutiert. Es handelt sich zum einen um die Katalase, zum anderen um das sogenannte Mikrosomale Ethanol-Oxidierende Enzymsystem (MEOS), das nur bei chronischem Alkoholismus relevant ist. Beide Systeme werden offenbar erst bei sehr hohen Alkoholkonzentrationen aktiv. Sie sind für den Gesamtabbau von untergeordneter Bedeutung.

Wie oben bereits erwähnt, besteht bei Chinesen, Japanern und auch Koreanern eine ausgeprägte Alkoholunverträglichkeit. Die Professoren Dr. Heinz Werner GOEDDE und Dr. Dharam Pal AGARWAL von der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf haben in Zusammenarbeit mit ihrem japanischen Kollegen Dr. HORADA einen Enzymdefekt als deren genetische Grundlage herausgefunden.

Bei vielen Menschen mongoliden Ursprungs besteht eine ausgesprochene Abneigung gegen Alkohol, weil schon nach dem Genuß geringer Mengen sogenannte Flushing-Symptome beobachtet werden, die mit Gesichtsrötung, Anstieg der Herzfrequenz und Unterleibsbeschwerden einhergehen (Deutsche Forschungsgemeinschaft, 4/88).

Normalerweise erfolgt der Alkoholabbau in zwei Schritten:

- Zuerst oxidiert das Enzym Alkoholdehydrogenase (ADH) den Alkohol zu Acetaldehyd,
- der anschließend über die Aldehyddehydrogenase (ALDH) zu Acetat umgesetzt wird.

Die toxische Wirkung von Alkohol wird durch eine mangelnde Entgiftung des Acetaldehyds hervorgerufen, die von der Höhe der Aktivität der ALDH abhängig ist, die Neurotransmitter wie Adrenalin oder Catecholamine freisetzt. Dies führt zu einer Erweiterung der Blutgefäße und den anderen unangenehmen Begleiterscheinungen. Die menschliche Leber-Aldehyddehydrogenase (ALDH) besteht aus zwei Hauptisoenzymen, ALDH I und ALDH II, die sich in ihren elektrophoretischen und biochemischen Eigenschaften unterscheiden. „Unsere Untersuchungen der ALDH-Isoenzyme in Autopsie-Leberproben von Deutschen und Japanern zeigten interessante Ergebnisse“, sagt GOEDDE. Denn eine ALDH-Hsoenzym-Defizienz wurde nur bei japanischen und chinesischen Proben mit einer Häufigkeit von 40 bis 50 Prozent festgestellt.

„Diesen Enzymmangel haben wir als Aldehyddehydrogenase-Defizienz bezeichnet, und sie ist ein angeborener Stoffwechseldefekt.“ Allerdings, so die Forscher weiter, betreffe der Ausfall eines katalysierenden Enzyms nicht von vornherein eine wichtige Stoffwechselreaktion, sondern diese erhalte erst dann Bedeutung, wenn ein Fremdstoff (hier Alkohol) dem Körper zugeführt werde.

Aufgrund der Tatsache, daß diese Defizienz nur bei Japanern, Chinesen und Koreanern beobachtet wurde, bei denen ja Flushing-Symptome und Alkoholunverträglichkeit öfter vorkommen, haben die beiden Hamburger Wissenschaftler die Hypothese aufgestellt, daß fehlendes ALDH I die hohe Konzentration des Acetaldehyds und dessen toxische Wirkungen auslösen.

„Wir haben bei Japanern mit Enzym-Defizienz eine 15- bis 20fach höhere Acetaldehyd-Konzentration nach Alkoholgenuß im Blut festgestellt als bei Japanern mit normaler Enzymausstattung, die genauso gern und viel Alkohol tranken wie Europäer und Amerikaner. Die Unverträglichkeits-Symptome bei Defiziententrägern sind andererseits so stark, daß die Betroffenen wohl nur sehr selten Alkohol konsumieren.“

Felduntersuchungen in zahlreichen Ländern zeigten, daß dieser Enzymdefekt nur bei Bevölkerungsgruppen mongoliden Ursprungs vorkommt.

Studien bei der weißen Bevölkerung Europas und Amerikas sowie bei verschiedenen afrikanischen Völkern zeigten bisher keinen einzigen derartigen Fall.

Obwohl auch bei den Indianern ein mongolider Ursprung angenommen wird, fanden die Wissenschaftler den Enzymmangel bei den nordamerikanischen Indianerstämmen der Sioux und Navajo sowie der Mestizos aus Mexiko sehr selten.

Andererseits wiesen südamerikanische Indianer aus Chile und Ecuador eine größere Häufigkeit dieses Defektes auf.

GOEDDE und AGARWAL berichten, ihre Untersuchungen an einigen japanischen und koreanischen Familien sprächen für eine Vererbung dieser ALDH-Defizienz. Außerdem vermuten sie, daß die mit der Flushing-Reaktion einhergehenden, sehr unangenehmen Symptome bei Personen mit diesem Defekt offensichtlich einen Alkoholmißbrauch weitgehend verhindern,

„Es scheint ein genetischer Schutzmechanismus gegen die Alkoholkrankheit vorzuliegen. Wir fanden in einer Gruppe japanischer Alkoholiker nur zwei Prozent ALDH-I-Defiziente.“

Der Anteil der Mongoliden an der Weltbevölkerung beträgt etwa 30 Prozent. Da innerhalb dieser Population mit einer Defizienz der ALDH zwischen 30 und 50 Prozent zu rechnen ist, sind rund eine Milliarde Menschen auf dieser Erde in gewisser Weise gegen Alkoholmißbrauch geschützt, so GOEDDE zur Arzneimittel Zeitung.

Neue molekulargenetische Erkenntnisse über die verschiedenen Formen der Aldehyddehydrogenase machen nunmehr eine Genotypisierung der ALDH-Defizienz möglich. Studien, die sich mit Vergiftung und Entgiftungsreaktionen des Alkohols befassen, können jetzt in Angriff genommen werden und über Untersuchungen des Hirnstoffwechsels bei Personen mit Suchtproblemen kann nachgedacht werden.

Quelle: AMZ, 1 (1989), S. 7

In einer italienischen Untersuchung an 20 Männern und 23 Frauen (darunter jeweils sechs Alkoholabhängige) wurde der Frage nach der Ursache des unterschiedlichen Blutalkoholspiegels zwischen Männern und Frauen bei vergleichbarem Alkoholkonsum nachgegangen.

Nach Gabe von 0,3 g/kg Körpergewicht Alkohol wurde der Unterschied im Blutalkoholspiegel nach intravenöser und oraler Verabreichung als First-pass-Effekt interpretiert. Die Alkoholdehydrogenase-Aktivität wurde durch endoskopische gastrische Biopsie ermittelt. Bei den Normalpersonen betrug der First-pass Effekt und die ADH-Aktivität bei Frauen 23 Prozent, bei Männern 59 Prozent. Es bestand eine signifikante Korrelation ($r = 0,659$) zwischen dem First-pass-Stoffwechsel und der ADH-Aktivität in der Mukosa des Magens. Bei den männlichen Alkoholikern betrug die Metabolisierungsrate und die ADH-Aktivität gerade die Hälfte, verglichen mit den männlichen Normalpersonen. Weibliche Alkoholabhängige wiesen eine noch geringere ADH-Aktivität als die männlichen Alkoholiker auf, eine First-pass-Verstoffwechslung ließ sich kaum noch nachweisen. Die Untersucher kommen zu dem Schluß, daß die erhöhte Bioverfügbarkeit des Alkohols in Abhängigkeit von der verminderten gastralen Oxidierung zur verstärkten akuten, aber auch zur chronischen Schädigung der Frauen durch Alkohol beitragen kann.

Interesse fanden in jüngster Zeit Substanzen, die aus einer Verbindung von biogenen Aminen wie Dopamin mit Abbauprodukten des Ethanol, vorwiegend dem Acetaldehyd, entstehen. Wenig berücksichtigt wurde bisher, daß neben Ethanol und Aromastoffen auch *Methanol* in nicht unbeträchtlichen Mengen in alkoholischen Getränken enthalten sein kann.

Dr. Rüdiger SPRUNG, Göttingen, und Kollegen vermuten, daß Methanol für die suchterzeugende Wirkung alkoholischer Getränke zum großen Teil mitverantwortlich ist. Sie belegen das mit zahlreichen Daten. Methanol ist im Blut von Gesunden kaum nachweisbar; selbst nach Trinkversuchen lagen die Spiegel meist unter 3 mg/l. Ethanol verhindert den Abbau von Methanol; merklich metabolisiert wird es erst unter 0,2 bis 0,4%. Dies macht man sich auch bei Methanol-Intoxikation zunutze, die im wesentlichen durch Gaben von Ethanol behandelt wird. Ethanol bremst die Umwandlung des Methanols in seine toxischen Metaboliten Formiat und Formaldehyd.

Tab. 9: Methanol in alkoholischen Getränken (mg/l)

Getränk	Methanol-Gehalt (mg/l)	Getränk	Methanol-Gehalt (mg/l)
Bier	4- 50	Rum	6- 70
Weißwein	15- 45	Scotch Whisky	100- 130
Rotwein	70- 130	Irish Whisky	10- 110
Weinbrand	200- 350	US-Whisky	200- 330
Cognac	180- 370	Kornbranntwein	5- 100
Armagnac	170- 370	Aquavit	5- 650
Calvados	310- 640	Gin	10-1350
Kirschwasser	1900-2500	Genever	40- 100
Zwetschgenwasser	3000-4500	Wodka	5- 170
Slivovitz	1500-4000	Magenbitter	10- 340
Himbeergeist	200-1000	Likör	10- 560

Der Methanol-Gehalt handelsüblicher alkoholischer Getränke (s. Tab. 9) kann bis zu 0,4% betragen. Trinker akkumulieren wegen ihrer ständig erhöhten Ethanol-Spiegel Methanol und haben zum Teil

extrem hohe Blutwerte; 10 bis 120 mg/l sind keine Seltenheit. Alkoholiker können das Methanol wie auch Ethanol infolge einer Enzyminduktion des mikrosomalen Systems der Leber im Gegensatz zu Gesunden wesentlich besser entgiften. Dieses System, MEOS genannt, verstoffwechselt normalerweise weniger als 5% des Ethanols, kann aber - induziert - bis zu 30% abbauen. Dabei wird Methanol dem Ethanol in der Metabolisierung vorgezogen. Daher geht dies im Falle einer chronischen Trunksucht mit einer stetigen Produktion des toxischen Formaldehyds einher.

Bisher machte man für die alkoholtoxischen Wirkungen fast ausschließlich den Metaboliten des Ethanols, Acetaldehyd, verantwortlich und vernachlässigte das weit gefährlichere Formaldehyd. Es wäre zu überlegen, ob Organschäden, Embryopathien und karzinogene Wirkung nicht viel eher dem Methanol und dem Formaldehyd zuzuschreiben sind. Da Formaldehyd weitaus reaktionsfreudiger als Acetaldehyd ist, könnte es auch im Körper mit biogenen Aminen zwei Gruppen von Alkaloiden bilden, die als stark süchtig-machend gelten: Tetrahydro-Isochinoline und Tetrahydro- β -Carboline. Diese Neurotransmitter, mit den halluzinogenen pflanzlichen Harmal-Alkaloiden verwandt, könnten als eigentliche Ursache der Alkoholsucht in Frage kommen.

Mehrere Hypothesen lassen sich aus diesen Ergebnissen ableiten. Die Induzierbarkeit des MEOS, des mikrosomalen Systems der Leber, ist offenbar genetisch bedingt. Personen mit hoch induzierbarem System könnten daher vermehrt süchtig-machende Alkaloide produzieren, während andere mit weniger gut induziertem System unter Umständen Abusus betreiben, ohne abhängig zu werden. Des weiteren dürfte der Methanol-Gehalt der Alkoholika die Suchtpotenz entscheidend mitprägen. Der isthanoi-Spiegel der Alkoholiker bewegt sich in der Regel in engen Grenzen, unabhängig von der Art der Getränke. Die *Methanol-Spiegel* in Getränken und im Blut von Alkoholikern schwanken hingegen enorm. Wer methanolreiche Getränke bevorzugt, könnte besonders gefährdet sein.

Quelle: SRUNG, R., BONTE, W., LESCH OM: Wien. klin. Wschr. 100, S. 282 (1988)

Faustregel Alkoholabbau:

Pro 10 kg Körpergewicht wird pro Stunde 1 g Alkohol abgebaut — Männer 100 mg/kg KG, Frauen 85 mg/kg KG; (Voraussetzungen: keine Krankheiten, keine Pharmaka, normale Leberleistung), d.h. im Mittel stündliche Abnahme von 0,13%.

Toxizität:

30 bis 40 ml (0,5 bis 1%o Blutalkohol): Euphorie
 40 bis 60 ml (1 bis 2%o Blutalkohol): Gangstörungen
 60 bis 150 ml (2 bis 3%o Blutalkohol): sinnlose Trunkenheit
 175 bis 300 ml (4 bis 5%o Blutalkohol): Lebensgefahr
 LDL₀ oral Kind: 2000 mg/kg
 TDL₀ oral Mann: 50 mg/kg
 TDL₀ oral Frau: 256 mg/kg

Letale Dosis:

1,5-2,5 g Alkohol pro kg Körpergewicht nüchtern innerhalb 1/2 Stunde getrunken (Trinkwetten) - und ohne Erbrechen resorbiert - hat den Tod zu Folge. Die letale Blut-Alkohol-Konzentration scheint bei 3,5% zu liegen (Atemlähmung, Herzstillstand).

Beim Kind sind 1 ml/kg KG des 100%igen Alkohols als tödliche Dosis anzusehen (Hypoglykämie).

Bei chronischen Alkoholikern wurden wesentlich höhere Werte gemessen: Eine 24jährige Frau, die neun Monate lang etwa 750 ml hochprozentigen Alkohol täglich getrunken hatte, hatte bei 15,1%o BAK lediglich abdominelle Schmerzen, Erbrechen und Diarrhoe. Der Wert wurde mehrfach abgesichert. Die BAK fiel ohne Therapie kontinuierlich ab und lag nach zwei Tagen bei 3,7 %o (L ANCET 2 [1982], 1394). NIGGEMEYER beschreibt 1964 eine tödliche Alkoholvergiftung bei einem Säugling durch Schnapswickel. B RUGSCH und KLIMMER beschreiben vier weitere tödliche Alkoholvergiftungen durch perkutane und inhalatorische Resorption bei Kindern durch Alkoholumschläge.

Tab. 10: Leistungsminderung im Versuch (WEILAND)

BAK Versuch in %	BAK Versuch in %
0,1 Manuelle Geschicklichkeit (Ring-Test) Fahrversuche	0,5 Manuelle Geschicklichkeit (Metronom-Test)
0,2 Schriftveränderungen Alkohollagenystagmus	(Bourdon-Test) Farbtüchtigkeit (Rot-Grün-Schwäche)
0,3 Peripheres Gesichtsfeld Drehnachystagmus (grobschlägig)	Fahrmodellversuche
Tachistoskopische Untersuchungsmethoden	0,6 Drehnachystagmus*
Reaktionsvermögen auf optische und/oder akustische Reize mit Ablenkung	0,7 Manuelle Geschicklichkeit (Billes-Test) (Tapping-Test) (Zweihandprüfgerät)
0,4 Manuelle Geschicklichkeit (Beidhänder) Allgemeine Schärfe Tiefensehen	0,8 Hörvermögen (Geräuschunterschieds- schwelle) Reaktionsvermögen auf optische und akustische Reize
Fusionsstörungen	0,9 Farbtüchtigkeit (Stillings Tafeln)
Adaptationsfähigkeit	1,0 Hörvermögen (Sprachaudiometrie)
Spontannystagmus Drehnachystagmus"	1,1 Hörvermögen (einfache Ablenkung)
Prüfung der Auffassungsgabe und Kombi- nationsfähigkeit mit Hilfe optischer Wahr- nehmungen Fahrversuche Fahrversuche (insgesamt) Reaktionsvermögen auf optische Reize Reaktionsvermögen auf akustische Reize Psychotechnische Versuche	

* Die Resorption von 1 g Alkohol/kg KG führt zu einer Blutkonzentration von etwa 1,3‰.

Symptome und klinische Befunde:

Allgemeines Wärmegefühl, Enthemmung, Überheblichkeit, Rötung der Konjunktiven, typischer Atemgeruch, meist erhaltene Augenreflexe bei erloschenen Sehnenreflexen, Exzikation, Krämpfe, Koma, Hypothermie (Erfrierung), Schock, Atemstillstand, Herzstillstand.

Akute Alkohol-Hypoglykämie":

Alkohol kann die Glukoneogenese (Bereitstellung von Zucker) in der oft schon Glykogen-verarmten Leber hemmen. So kann es zu hypoglykämischen Zuständen kommen, die während des Trinkens, aber auch nach Abfallen des Blutalkohols außerhalb des Intoxikationsbereiches nach Abflauen des Rauschzustandes eintreten können.

Der Zustand kann lebensgefährlich werden. Bei ungenügender Nahrungszufuhr kommt es zudem zu Ketoazidose und Ketonurie. Die Mortalität von Intoxikationen liegt bei Kindern besonders hoch.

Im Gegensatz hierzu sind Blutzuckererniedrigungen bei Neugeborenen durchaus physiologisch. HERZ hat folgende Normgrenzen angegeben:

Früh- und Mangelgeburten: 20 mg% im ersten Lebensmonat.

Reife Neugeborene: 30 mg% bis zur 72. Lebensstunde; 40 mg% bis zum Ende der Neugeborenenperiode.

Klein- und Schulkinder: 50 mg%.

Die Alkoholintoxikation hat bei Kindern vier wesentliche Unterschiede gegenüber Erwachsenen:

1. Kinder sind gegenüber Alkohol erheblich empfindlicher.
2. Im Rauschzustand kommt es wohl zur Erregung, es fehlt jedoch die Phase der Euphorie.
3. Kinder können aus nahezu unauffälligem Zustand der Hellwachheit plötzlich in tiefe Bewußlosigkeit geraten, die mehrere Stunden anhält.
4. Auf einen einmaligen Rauschzustand können schon schwere Hirnschäden folgen, die in einigen Fällen Monate dauern, selten auch als Dauerschäden zurückbleiben.

Pathologischer Rausch:

Bei Intoleranz, z.B. durch Folgen einer alten Hirnverletzung, können bereits geringe Ethanolmengen einen von der Höhe des Blutalkoholspiegels weitgehend unabhängigen Erregungszustand mit Desorientierung, sinnlosem Toben und Verknennung der Situation auslösen. Dieser sogenannte „pathologische Rausch“, in dem es u.U. zu Gewalttätigkeiten und Verbrechen kommen kann, endet mit einer charakteristischer Schlafphase.

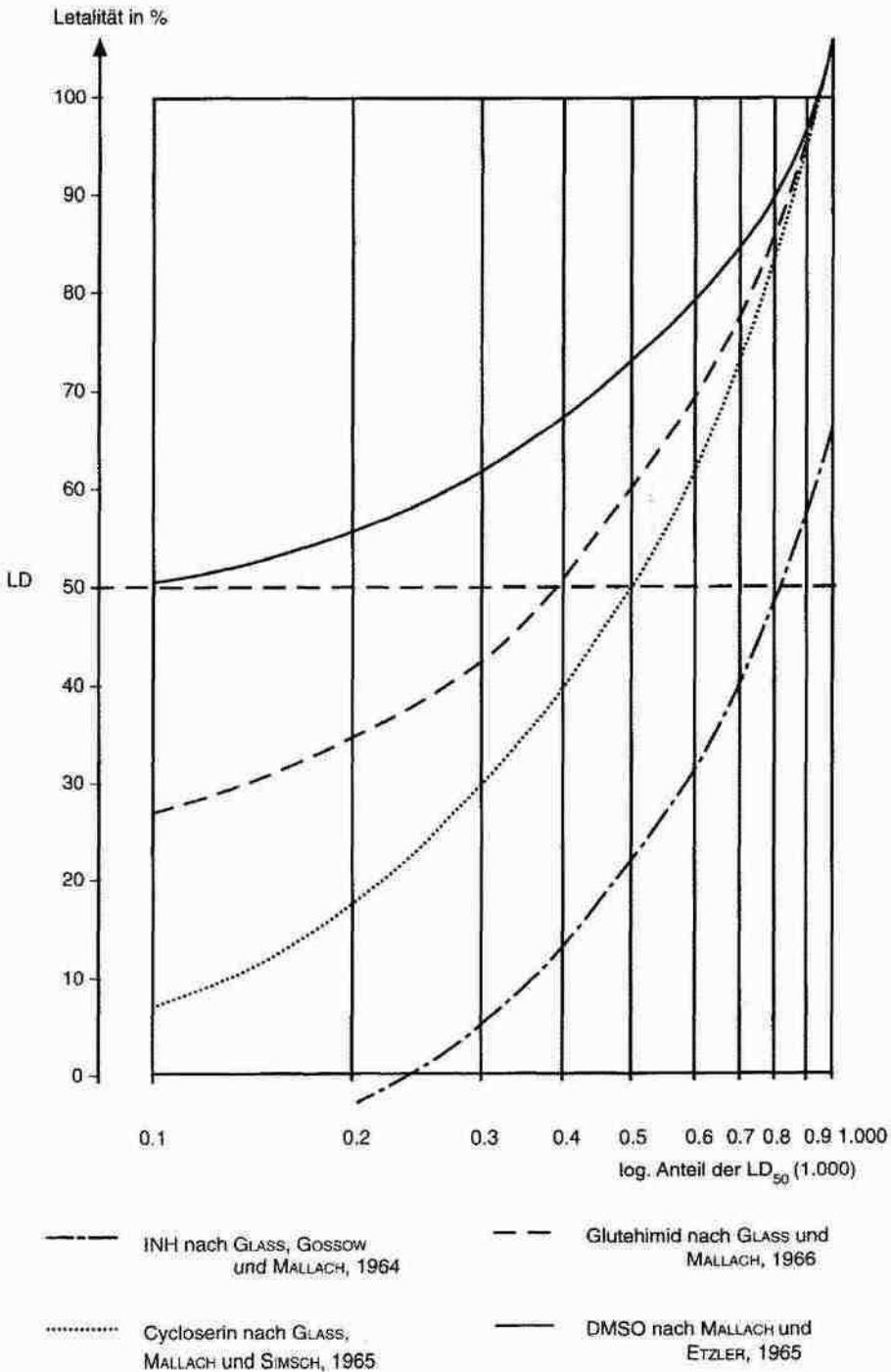


Abb. 2: Änderung der Toxizität durch Änderung der Dosenkombination, wobei jeweils die Paarlingsdosis als LD_{50} konstant gehalten und die Alkoholdosis von der LD_{50} (rechts) bis zu 10% dieses Wertes (links) variiert wird

Kater: Die Ursache von Katererscheinungen nach Alkoholgenuß ist noch weitgehend ungeklärt. Vasodilatation an den zerebralen Gefäßen, basales Hirnödem, Einflüsse auf die Funktion und den Stoffwechsel des Gesamtorganismus und des Zentralnervensystems kommen ursächlich in Frage. Aber auch Beimengungen, wie Fuselöle, Acetaldehyd, Ethylformiat, Ethylacetat, Methanol, n-Propanol, Isobutanol, Isoamylalkohol, werden für Katererscheinungen verantwortlich gemacht. Sie haben auch eine besondere Bedeutung für die leberschädigende Wirkung. Fuselöle sind höhere Homologe des Alkohols, die als Nebenprodukt bei der alkoholischen Gärung entstehen. Sie werden mit zunehmender Molekülgröße um so toxischer. Die Fuselöle werden durch dieselben Enzyme abgebaut wie Ethylalkohol, so daß die Alkoholoxidation kompetitiv gehemmt und die Toxizität des Alkohols gesteigert werden kann.

Zu den gefährlichen Begleitstoffen gehört z.B. auch das ätherische Öl der Wermutpflanze, das Thujon-Ol.

Alkoholpotenzierung:

Bestimmte Präparate potenzieren den Alkoholeffekt so, daß es zu Trunkenheitssymptomen unter minimalen Mengen kommen kann: Tranquilizer, Morphinderivate, Neuroleptika, Antidepressiva, Hypnotika, Analgetika, Antitussiva, Antiepileptika, bestimmte Antibiotika, Anthelminthika, Muskelrelaxantien, Antidiabetika, Präparate gegen Juckreiz und Reisekrankheiten, Tuberkolostatika (INH), Sulfonylharnstoffderivate. Diese Alkoholunverträglichkeit ist individuell und reproduzierbar. Auch kann der Umgang mit bestimmten gewerblich verwendeten Stoffen (Nitroglykol, Tetrachlorkohlenstoff, Xylol, Toluol, Anilin) und Düngemitteln (z.B. Kalkstickstoff) ähnliche Symptome provozieren.

Kombinationswirkung von Alkohol mit Medikamenten:

Die Wirkungsinterferenz von Arzneimitteln mit Alkohol stellt angesichts des zunehmenden Alkoholkonsums ein stets therapeutisches Risiko dar.

Aus pharmakologischer Sicht hat sich mit dem Anstieg des Alkohol- und Arzneimittelkonsums sowie neu entwickelter Pharmaka die Wahrscheinlichkeit von Wirkstoffkombinationen überproportional gesteigert. Die Plastizität besonders der zentralvenösen Leistungen, die hier im Vordergrund stehen, kann glücklicherweise derartige Störungen zum Teil erheblich ausgleichen. Es ist jedoch erstaunlich, daß nicht mehr Kombinationseffekte beobachtet bzw. bekannt werden.

Es entsteht aber eine reaktive Labilität, die sich bei Belastung in psychischen oder psychomotorischen Fehlleistungen dokumentiert. Dies ist für die Verkehrsmedizin besonders wichtig. WÄGNER hat folgende Systematik der sich unter Umständen überlagernden Symptomkreise aufgestellt:

- Veränderungen der typischen Alkoholwirkung,
- Veränderung der Eigenwirkung von Arzneimitteln,
- Provokation neuartiger Effekte.
- Mischformen,

Der Einfluß des Alkohols auf die Wirkung von Arzneimitteln beruht auf der erhöhten Resorption der Pharmaka aus dem Gastrointestinaltrakt, auf Stoffwechselstörungen in der Leberzelle und auf der Einwirkung von Pharmaka und Ethanol entweder auf einen gemeinsamen einheitlichen Rezeptor, z.B. im ZNS, oder getrennt auf verschiedene Rezeptoren eines Regelkreises. Zahlreiche Untersuchungen haben ergeben, daß der Alkoholabbau weder in seiner Resorptions- noch in seiner Eliminationsphase durch irgendein Medikament beeinflusst wird, sondern daß gerade umgekehrt der Alkohol meistens den Abbau der Medikamente erheblich beeinflusst.

Da der Abbau fast aller Pharmaka über diese Hydroxylasen abläuft, ist damit eine Verlängerung der Halbwertszeit und eine Wirkungsverlängerung bzw. eine Verstärkung verbunden, so daß das normale Zeitwirkungsprofil der meisten Arzneimittel verändert wird. Chronische Alkoholzufuhr und Barbituratabusus führen zur Aktivierung des Arzneistoffwechsels. Dies kann wiederum eine Verkürzung der Halbwertszeit, Verminderung der Wirkungsdauer bzw. der Intensität und verminderte Kumulationsneigung bewirken. Die durch Anilin und Nitrobenzol verursachte Methämoglobinämie wird durch Alkohol verstärkt und die Rückbildung von Methämoglobin verzögert, so daß eine leichte Anilin- und Nitrobenzol-Vergiftung durch nachträglichen Alkoholgenuß bis zu einer tödlichen Vergiftung verstärkt werden kann. Ganz besonders bei Nitrobenzol-Einwirkung kann die potenzierende Wirkung des Alkohols sich noch nach Tagen bemerkbar machen.

Bei chronischem Alkoholismus wird durch hohe Dosen Paracetamol (1200 mg/kg KG) oder nach einer akuten Applikation von Chlorpromazin eine Leberschädigung hervorgerufen (T ESCHKE R., 1980).

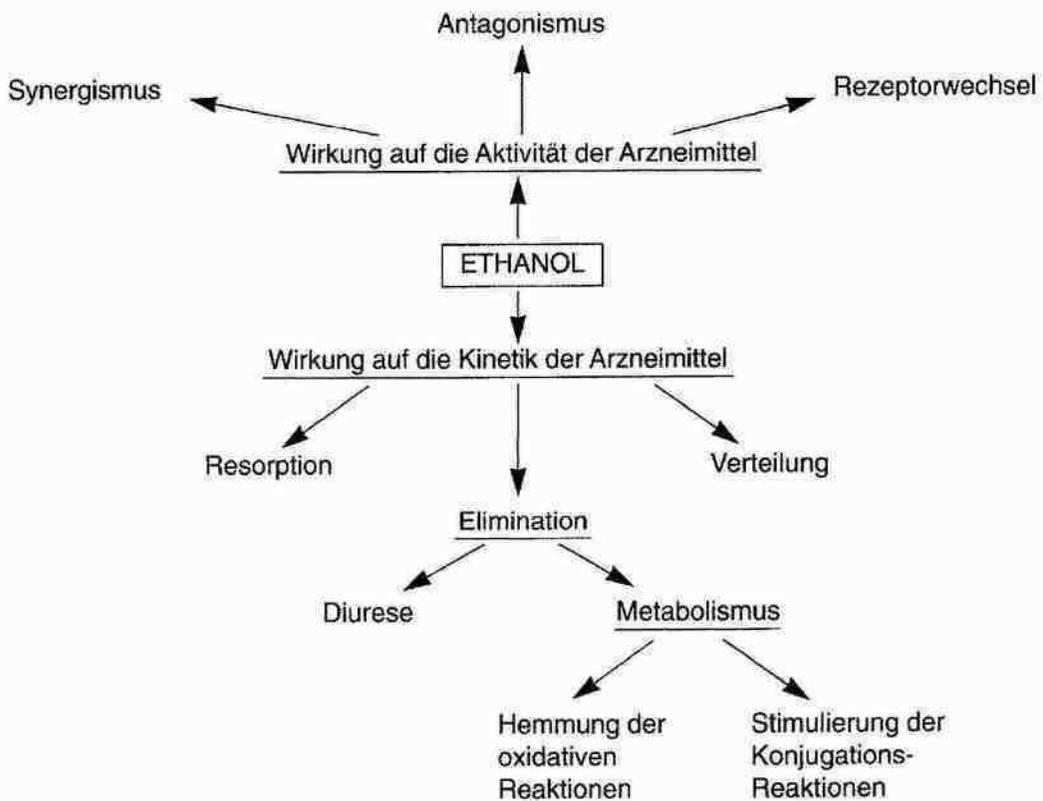


Abb. 3: Interaktion des Alkohols mit Arzneimitteln

Im Zusammenhang mit den Alkoholfolgekrankheiten ist die Interaktion von Ethanol mit Dopamin, einer Überträgersubstanz im Zentralnervensystem interessant: Normalerweise wird Dopamin durch das Enzym Monoaminoxidase (MAO) in Dihydroxyphenylacetaldehyd umgewandelt. Der weitere Abbau zu Dihydroxyphenylelessigsäure durch die AIDH kann nicht erfolgen, weil dieses Enzym während des Alkoholabbaus durch Acetaldehyd belegt ist. Als Folge davon kommt es zu einem Anstieg von Dihydroxyphenylacetaldehyd. Durch Kondensation und entsprechende Umwandlung entstehen Verbindungen, die Ähnlichkeiten mit dem Morphingerüst aufweisen. (Tetraisopaperovolin, s. Wirkungsmechanismus)

Acetaldehydsyndrom wird ausgelöst durch Alkoholgenuß bis zu acht Tagen

– nach Einnahme von folgenden Medikamenten

Aminophenazon	N-acetyl-cyanamid
Butyraldoxim (in Drucktechnik)	Nitrefazol
Cephalosporine	Nitrofurazon (Nitrofurantoin)
Chloramphenicol	Nitroglykol (Ethylenglykolnitrat)
Chloralhydrat	Phenacetin
Disulfiram (Antabus)	Sulfonamide
Griseofulvin	Sulfonylharnstoffderivate
Metronidazol	Thiram (Pomarsol)

– nach Genuß folgender Pilze: Faltenintling (*Coprinus atramentarius*), Schopftintling (*Coprinus comatus*), Hexenröhrling (*Boletus luridus*). Die Wirkung tritt nur bei gekochten Pilzen auf.

– nach unvorsichtiger Verwendung besonders in Weinbaugebieten angewandter Fungizide des gleichen Strukturtyps (TMTD = Tetramethylthiuramdisulfid) und andere Thiuramen, wahrscheinlich auch von Thiocarbamaten,

- nach Verwendung ähnlicher Thiurame (Tetramethylthiuramdisulfid usw.) als Vulkanisationsbeschleuniger in der Industrie,
 - nach Streuen von Kalkstickstoffdünger (Calciumcyanamid = Calciumcarbimid),
 - nach Inhalation oder Ingestion von Schwefelkohlenstoff.
- Die Alkoholunverträglichkeit besteht nach Zufuhr dieser Stoffe meist einige Tage lang.

• *Fetales Alkoholsyndrom und Schädigungen von Kindern*

Durch mütterlichen Alkoholmißbrauch und Alkoholabhängigkeit in der Schwangerschaft kommt es durch die embryo- und fetotoxische Wirkung des Alkohols zu vor- und nachgeburtlichen Schäden, die das Kind in der Gesamtheit körperlicher, geistiger und seelischer Entwicklung beeinträchtigen. Alkohol ist heutzutage der häufigste und bedeutsamste hirnschädigende Schadstoff und für die intrauterine Entwicklung des Kindes geradezu eine gefährliche Chemikalie. Als leicht plazentagängige und zytotoxische Substanz bewirkt Alkohol eine Hypoplasie der Gesamtzellzahl, eine hypotrophe Entwicklung der Einzelzellen bei Embryo und Fetus und führt zum typischen Fehlbildungsmuster der Alkohol-Embryopathie.

Die charakteristischen Merkmale der Alkohol-Embryopathie sind folgende Kennzeichen:

- prä- und postnatale Wachstumsstörung;
 - mentale, seelische und verhaltensbezogene Störungen;
 - typische Gesichtsveränderungen;
 - Kleinköpfigkeit (Mikrozephalie);
 - diverse Organfehlbildungen (Herzfehler, Fehlbildungen des Urogenitaltraktes, Skelettfehlbildungen u.a.).
- Alle Organsysteme können betroffen sein. Das Gehirn reagiert durch die geringe Alkoholtoleranz am stärksten auf die toxische Wirkung, sowohl in der Organogenese, in der Histogenese wie auch in der funktionellen Ausreifung. Ähnlich wie bei der Alkoholkrankheit des Erwachsenenalters können mehr oder weniger schwere Schäden am zentralen Nervensystem morphologisch und funktionell auftreten, besonders in der frühen Phase der Entwicklung. Sie können unterschiedlich stark ausgeprägt sein, je nach dem Schweregrad der Alkohol-Embryopathie, die nach einem Punktesystem in leichte, mittlere und hohe Schweregrade unterteilt werden kann (Grad I bis III). Auch das Spektrum der Hirnleistungsstörungen variiert von leichten, klinisch kaum erfassbaren Veränderungen bis hin zu schweren hirnanorganischen Schädigungen.

Der Schweregrad der Alkohol-Embryopathie ist nicht direkt abhängig von der in der Schwangerschaft genossenen Alkoholmenge, sondern von zahlreichen Faktoren, insbesondere

- von der Möglichkeit des Ablagerns des Alkohols bei Mutter und Fetus,
- der Alkoholtoleranz
- und von der stoffwechselbezogenen und zellulär membranösen Anpassung des Kindes intrauterin.

Nach MAJEWSKI et al. ist

- nicht die Menge, auch nicht das Alter der Mutter für den Schweregrad entscheidend, sondern die Phase der Alkoholkrankheit.

Durch die Alkoholkrankheit des Vaters kann es beim Kind zu psychosozialen Erkrankungen kommen, nicht jedoch zu hirnanorganischen Schäden wie bei mütterlicher Alkoholkrankheit.

Im folgenden werden die eigenen Erkenntnisse bei 169 Kindern mit Alkohol-Embryopathie aus der Universitäts-Kinderklinik Münster im Zusammenhang mit der bisher bekanntgewordenen Literatur zur seelischen, geistigen, verhaltensbezogenen und sozialen Entwicklung dargestellt.

Betrachtet man die Alkohol-Empfindlichkeit der verschiedenen Organe, so zeigt sich bei Embryos und Feten, daß das zentrale Nervensystem (ZNS) am empfindlichsten von allen Organen in der Morphogenese toxisch geschädigt wird. Folgende neuropathologische Schäden in der Organdifferenzierung, Histogenese und Ausreifung wurden bisher beobachtet und mitgeteilt:

- Wachstumsstörungen des gesamten Gehirns (Mikrozephalie),
- verminderte Ausprägung der Hirnwindungen (Mikrogyrie),
- kleine Nervenzellen und verminderte Zellzahl (Hypotrophie und Hypoplasie),
- unvollkommen entwickelte Nervenfortsätze und Defizite in der Dendritenstruktur,
- Störungen der Arborisation und abnorme dendritische Spines,
- elektronenmikroskopische Veränderungen in den Purkinje-Zellen: kleine Zellkerne, reduzierte Zytoplasmastrukturen, retardiert entwickelte Zellorganellen,
- Kleinhirnhypoplasie, besonders am Vermis cerebelli,
- verzögerte zerebelläre Histogenese.

Nahezu 98 Prozent der Kinder mit Alkohol-Embryopathie aller Schweregrade weisen mentale Defizite im weitesten Sinne auf. Es besteht heute kein Zweifel, daß der Alkohol selbst und sein Metabolit, das Acetaldehyd, zur hirnorganischen Schädigung führt.

Die Aufnahmefähigkeit ist allgemein beeinträchtigt und bewirkt Lernbehinderungen in der Schule. In der Testung nach FROSTIG zeigte sich die Figurenerkennung, Raum- und Formwahrnehmung sowie die Worterkennung vermindert. Die Erkennungsstörungen können bis zu einer kognitiven Konfusion gesteigert sein. Die akustische Perzeption ist bei 20 Prozent der Kinder durch Innenohrschwerhörigkeit oder durch auditive sensorische Störungen beeinträchtigt. Nur vereinzelt leiden die Kinder an Hyperakusis und vermehrter Schreckhaftigkeit bei akustischen Reizen. Nach Untersuchungen von S. TREISSGUTH in Seattle zeigte etwa die Hälfte der Kinder mit Alkohol-Embryopathie eine perzeptuelle Entwicklungsverzögerung von einem Jahr. Nach S. TREISSGUTH ergab sich bei 90 Prozent der Kinder gegenüber 22 Prozent in einer Kontrollgruppe eine gestörte Sprachentwicklung. Verzögert ist der Erwerb des Sprachschatzes, der Artikulation, der Syntax, des Redeflusses und der Sprachantrieb. Einige Kinder verständigen sich durch eine Gestensprache. Vereinzelt fanden wir Stottern und Stammeln.

Die intellektuellen Leistungseinbußen zeigen sich besonders im logischen Denken und im Lösen komplizierter Probleme. Höhergradig intellektuelle Leistungen, besonders integrative Denkprozesse, Abstraktionen, Symbolisation, Erlernen von Regeln, Erfassen von Sinnzusammenhängen, Konzeptbildungen, sind bei diesen Kindern erschwert. In der Schule ist das Rechnen beeinträchtigt.

Bei allen weltweit bisher durchgeführten Prüfungen des Intelligenzquotienten (IQ) ist methodisch zu berücksichtigen, daß es sich zum einen nur selten um ein unausgewähltes Krankengut handelt und zum anderen das häufig hyperaktive Verhalten der Kinder eine exakte Bewertung des IQ verhindern kann. Der frühzeitig erfaßte IQ hat trotz der Schwierigkeiten in der Evaluation einen hohen Voraussagewert, weil nach bisherigen Erkenntnissen die intellektuellen Leistungen sich langfristig nicht nennenswert verändern, auch wenn für das Kind gute Förderungsbedingungen durch Familie und Schule geschaffen werden.

Bei 82 in Münster nachuntersuchten Kindern mit einem Durchschnittsalter von 6,8 Jahren waren 1980 nur bei 41,5 Prozent der Kinder aller Schweregrade eine gute, sehr gute bis befriedigende geistige Entwicklung festzustellen. Die übrigen Kinder, bei überwiegend hohem Schweregrad der Alkohol-Embryopathie, zeigten eine ungünstige, mangelhafte oder unbefriedigende mentale Entwicklung.

Bei den Kindern im Alter über 7 Jahre besuchen 30,4 Prozent die Normalschule, 48,0 Prozent die Sonderschule für Lernbehinderte und 21,6 Prozent eine Sonderschule für geistig behinderte Kinder.

Im eigenen Untersuchungsgut handelte es sich überwiegend um Kinder aus Pflege- und Adoptivfamilien, die zum Teil gleichsam ausgesucht waren und eine in der Regel günstige Förderung erhielten.

Unter Berücksichtigung der bisher vorliegenden ausländischen Untersuchungen ist anzunehmen, daß nur 20 bis 30 Prozent der Kinder mit Alkohol-Embryopathie eine Regelschule besuchen können.

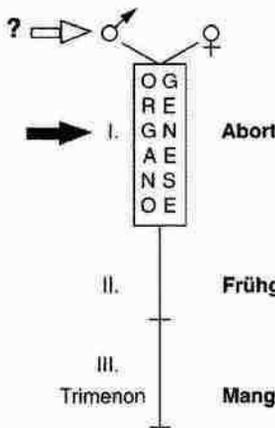
Auch wenn sich bei Verlaufsuntersuchungen keine Besserung des IQ bei geistig retardierten Kindern zeigte, so ist dennoch nach allen Studien festzustellen, daß die Kinder durch psychologische Therapie, Unterstützung, Beratung und Förderung in günstigen Familienverhältnissen profitieren können. Häufig ist das Schädigungsbild der Alkohol-Embryopathie durch soziale Deprivation und ungünstige Umfeldbedingungen in der Herkunftsfamilie überlagert.

Nach S. TREISSGUTH ist die Gesamtheit der Verhaltensstörungen bei Kindern mit Alkohol-Embryopathie ebenso spezifisch wie der klinische Fehlbildungskomplex. Am häufigsten finden sich hyperaktive Verhaltensmuster, nach eigenen Untersuchungen in 72 Prozent, in anderen Untersuchungen von 65 bis 75 Prozent: Die Kinder zeigen sich antriebsvermehrt, leicht ablenkbar, ändern häufig die Interessenlage, die Bewegungen sind weitgehend unkontrolliert und überschießend.

Der Bewegungsdrang behindert die Kinder, ruhig stillzusitzen und sich bei einer Spielart aufzuhalten. Die Kinder wirken „immer auf dem Sprung“, „quirlig“, „aufgedreht“, „unter Dampf“, „wie ein Zappelphilipp“. Die Aufmerksamkeit ist sowohl in der Zielrichtung, in der Dauer, in der Intensität wie auch in der Auswahl bei mehreren Reizangeboten eingeschränkt. Diese Aufmerksamkeits- und Konzentrationsstörungen können sich negativ auf die geistige Entwicklung auswirken und die Lernfähigkeit behindern. Das Gedächtnis ist vergleichsweise weniger beeinträchtigt. Inwieweit die Verhaltens- und Konzentrationsstörungen des Kindes durch prä- und postnatale Störung des Stoffwechsels der Neurotransmittersubstanz (Tryptophanstoffwechsel, Noradrenalin, Dopamin) bedingt werden, ist noch nicht geklärt.

Im eigenen Krankengut war in drei Fällen eine Behandlung mit Amphetamin oder Ritalin erforderlich und erfolgreich. In 5 Fällen bedingte die Hyperaktivität die Notwendigkeit einer stationären Behandlung oder Heimunterbringung, da die Kinder in Pflege- und Adoptivfamilien nicht mehr tragbar erschienen. Die

Gametogenese

**Kovariable**

ökonomischer Status
Ernährungszustand
organische Schädigung
mangelhafte Schwangerschafts-
vorsorge

zerebrale Schädigung

Epilepsie, Idiotie, Psychosen

perinatale Mortalität**Mißbildung****embriales Alkoholsyndrom**

SGA, Mikrozephalie, faziale Dysmorphie,
psychomotorische Retardierung
Vorhof und Ventrikelseptum-Defekte,
Mißbildungen hernaher Gefäße

Abb. 4: Alkoholwirkung auf Schwangerschaftsverlauf und Feten (H. HINKERS).

SGA = Small for Gestation and Age babies.

Hyperaktivität stellt in der Regel das größte Hindernis in der sozialen Integration in Kindergarten und Schule dar.

Weitere Verhaltensstörungen finden sich bei Alkohol-Embryopathie gehäuft: faziale Ticks, Nägelkauen, stereotype Bewegungen und Haarausreißen. Bei Säuglingen finden sich häufig Schlafstörungen, vermindertes Schlafbedürfnis, leichte Erweckbarkeit, Nahrungsverweigerung und Schluckstörungen.

Bei den meisten Kindern sind Vertrauensseligkeit, übermäßige Zutraulichkeit und mangelnde Fremdenangst auffällig. Eine mangelnde Distanzfähigkeit kann von der Umwelt hierbei als störend empfunden werden. Im späteren Lebensalter kann dieses Verhalten zu vermehrter Verführbarkeit und zu mangelnder Distanziertheit bei neuen sozialen Situationen führen.

Die Kinder zeigen sich überwiegend in gehobener Gemütsverfassung, fröhlich, zuwendungs-, kontakt- und mitteilungsfreudig, selten depressiv oder autistisch. Die Gefühlsäußerungen der Kinder sind nach Untersuchungen in Schweden häufig instabil, die Stimmungslage schwankt und ist von den Kindern schwer kontrollierbar. Bei zugleich bestehender sozialer Deprivation des Kindes infolge der mütterlichen Alkoholkrankheit kann die Stimmungslage der Kinder depressiv und moros gefärbt sein.

Obleich die meisten Kinder sich kontaktfreudig und sozial zeigen, werden sie häufig von gleichaltrigen Kindern abgelehnt. Dies hat mehrere Gründe. Überwiegend werden die Kinder wegen der Hyperaktivität, der Distanzlosigkeit, der rasch wechselnden Interessen und des geräuschvollen Gebarens im Spiel gemieden. Wegen des Minderwuchses und der äußerlichen Fehlbildungen werden sie mitunter gehänselt. Von Kindern in einer Alkoholikerfamilie ist bekannt, daß sie oft zusätzlich durch das Verhalten der alko-

hokrassen Eltern in eine soziale Isolation geraten. Welche Folgen durch die gestörte soziale Integration in Kindergärten, Schulen und Nachbarschaftsverhältnissen auftreten, ist heute noch nicht geklärt.

Aggressionen sind bei Kindern mit Alkohol-Embryopathie selten ausgeprägt; in ihrer Kontaktsuche zeigen sie sich meist gebefreudigt und mit durchschnittlichem Gerechtigkeitsinn. Gleichwohl steht nach bisherigen Untersuchungen zu erwarten, daß das Verhalten der Kinder im späteren Leben soziale Probleme schafft.

Bisher liegen bei diesen Kindern keine Zahlen über die Häufigkeit der Suchtentwicklung im späteren Leben vor. In einer eigenen prospektiven Untersuchung ergab sich bei 48 Kindern mit einem Durchschnittsalter von 7,6 Jahren, daß bei 5 Kindern ein Alkoholgenuß beobachtet wurde, der mit Wohlbehagen oder sogar mit gesteigertem Verlangen einherging.

Zweifellos ist die Gefahr der Suchtentwicklung bei Kindern mit Alkohol-Embryopathie erhöht, da alle Voraussetzungen für eine Suchtentwicklung gegeben sind:

- die frühe intrauterine Gewöhnung an Alkohol,
- die genetische Disposition durch die mütterliche und mitunter zusätzliche väterliche Alkoholkrankheit,
- die sozio-familiären Umfeldbedingungen im Trunksuchtsmilieu,
- die Bedingungen der Persönlichkeitsstruktur, insbesondere das unkritische Verhalten und die vermehrte Verführbarkeit, die sich auch auf die Einnahme von Suchtstoffen erstreckt.

Für die Entwicklung der Kinder ist daher wesentlich, schon im frühen Kindesalter auf das Fernhalten von Alkoholika, auch in versteckter Form (Nahrungsmittel, Genußmittel, Süßigkeiten, Medikamente), zu achten. Während in der Normalbevölkerung etwa 6 Prozent aller Menschen an einer stoffgebundenen Sucht erkranken, kann die Wahrscheinlichkeit einer Suchtentwicklung bei Kindern mit Alkohol-Embryopathie auf 30 Prozent geschätzt werden.

Eine primäre Prävention der Alkohol-Embryopathie ist untrennbar verknüpft mit einer Eindämmung der Alkoholsucht als gesamtgesellschaftlichem Problem. In einer alkoholpermissiven Gesellschaft wie der unsrigen, bei zunehmendem Alkoholgenuß auch von Frauen in gebärfähigem Alter, ist jedoch eine primäre Prävention nicht vorstellbar.

Bedenkt man, daß 94 Prozent aller Frauen im gebärfähigen Alter Alkohol trinken, also nur 6 Prozent abstinent leben, und daß 1 bis 2 Prozent aller Frauen alkoholkrank sind, so erklärt sich das Gefahrenpotential für das ungeborene Kind in der pränatalen Entwicklung. Viele Mütter wissen nicht, daß sie schwanger sind, und trinken, besonders wenn sie abhängig sind, kritiklos weiter.

Durch sehr kostenaufwendige Aufklärungskampagnen in einzelnen Städten der USA gelang es in begrenztem Maße, eine primäre Prävention der Alkohol-Embryopathie zu erreichen. Denn besonders alkoholkrank Mütter ließen sich nicht von Präventivmaßnahmen erreichen.

Zu wenig ist bekannt, daß es für die Schädigung durch Alkohol in der Schwangerschaft keine eindeutige Schwellendosis gibt und daß die Alkoholverträglichkeit bei Mutter und Kind sehr unterschiedlich ist.

Alkohol kann schon in geringen Mengen, auch unter 50 g täglich, zu Schäden beim Kind führen, auch wenn diese klinisch nicht erfaßbar sind.

Quelle: LÖSER, H.; ÄP,42 (1990), 18-20

Mit einer Häufigkeit von 1 : 300 Neugeborenen ist heute die Alkohol-Embryopathie in zahlreichen Ländern eine der häufigsten erkennbaren Ursachen geistiger Behinderung und intrauterinen Minderwuchses. Schwangerschaft einer chronischen Alkoholikerin stellt eine Indikation zum Schwangerschaftsabbruch dar (BIERICH).

Die Alkoholkrankheit weist auch eine familiäre Häufung auf, so daß genetische Faktoren nicht zu unterschätzen sind. Zwischen einem Viertel und der Hälfte der Väter von Alkoholikern sind selbst alkoholkrank, und die entsprechenden Zahlen der Mütter liegen bei 20%; diese Zahlen sind fünf- bis zehnmals höher als die entsprechenden Werte für Männer und Frauen in der allgemeinen Bevölkerung. Diese Ergebnisse sind lediglich hinweisend für genetische Faktoren, aber nicht unbedingt beweisend, da sie auch als Imitation des elterlichen Trinkverhaltens interpretiert werden können.

Jedoch haben Studien bei Adoptivkindern von alkoholkranken Eltern zunehmend Hinweise auf einen genetischen Einfluß auf das Trinkverhalten ergeben. Die physiologischen Mechanismen des genetisch bedingten Trinkverhaltens sind noch nicht sicher geklärt. Immerhin ist die Alkoholabbaurate in einem großen Ausmaß genetisch bedingt, und nach Alkoholbelastung fanden sich höhere Blutspiegel des Alkoholabbauproduktes Acetaldehyd bei jungen Männern, deren Väter und/oder Mütter alkoholkrank waren,

Tab. 11: Häufigkeit der Symptome an der Haut bei Alkoholikern im Vergleich zu Abstinente (ARENBERGER)

Symptome	Alkoholiker	Abstinente
Fettige Haut bis hin zu seborrhoischen Läsionen	54,7 %	9,5 %
Gedunsenes Gesicht	44,3 %	—
Teleangiectasien	89,6 %	-
Symmetrische Schwellung beider Ohrspeicheldrüsen	42,3 %	-
Verdünnung der Haare bis Alopezie	46,3 %	14,3 %
Konjunktivale Injektion	68,7 %	9,5 %
Subikterus/Ikterus der Lederhaut	28,9 %	-
Rötliche oder verdickte Lidränder	30,9 %	4,8 %
Hypertrichose der Jochbeingegend	12,4 %	—
Rosazeaartige Dermatitis	7,5 %	-
Rhinophym	3,5 %	-
Rhagaden der Mundwinkel	55,2%	-
Defektes Gebiß und Karies	55,7 %	42,9 %
Lackzunge	8,5 %	-
Haut- und Schleimhautblutungen	33,8 %	-
Gynäkomastie	61,2 %	-
Verstärkter Dermographismus	54,2 %	16,7%
Sternchenangiome	12,4 %	-
Erweiterte Venenzeichnung am Brustkorb und/oder Bauch	27,9 %	-
Verdünnte axilläre und pubische Behaarung	29,4 %	-
Feuchte Akren	75,1 %	33,3 %
Palmar- und Plantarerythem	66,7 %	-
Erhöhte Neigung zu Mikrotraumen und Wundheilungsstörung	31,8%	-
Unterschenkelgeschwüre	4,0 %	-
Fuß- und Unterschenkelödeme	14,9 %	-
Leukonychia totalis	23,9 %	-
Trommelschlegelfinger	8,0 %	-
Dupuytren-Kontrakturen	4,5 %	-
Erhöhte Kapillarfragilität (Rumpel-Leede-Phänomen)	29,4 %	-
Gesichtsrote	69,7 %	11,9%

im Vergleich zu solchen, die keine entsprechende familiäre Vorbelastung aufweisen (SCHUCKIT). Diese Befunde sind um so interessanter, als Acetaldehyd möglicherweise Ausgangsprodukt für die Bildung von suchterzeugenden Wirkstoffen im Gehirn ist (TESCHKE).

• Fettstoffwechsel

Beim akuten - selbstverständlich erst recht beim chronischen Alkoholexzeß - kann es durch Störung des Fettstoffwechsels neben dem Einbau von Fett in der Leber auch zur Vermehrung der zirkulierenden Fette im Blut kommen (gesteigerte Lipoproteinproduktion in der Leberzelle und gebremste Lipoprotein-Clearance). Die Fähigkeit der Leber, nach Alkoholtoxikation eine Fettvermehrung im Blut zu erreichen, ist ein Zeichen für noch ausreichende Leberfunktion.

Neben der Ausbildung einer Fettleber führt Alkohol zur Erhöhung der Serumlipide, vorwiegend der Triglyceride, während das Serumcholesterin anfangs normal bleibt. Die Lipoproteine geringer Dichte, Chylomikronen und Prae- β -Lipoproteide sind vermehrt. Die Verteilungsmuster in der Lipidelektrophorese entsprechen den Typen I, V und am häufigsten IV. Alle Veränderungen sind nach Alkoholentzug innerhalb von zwei Wochen reversibel.

Den Fettstoffwechsel beeinflusst Alkohol durch Steigerung der Fettsäuresynthese, Hemmung der Fettsäureoxidation, vermehrte Freisetzung von Fettsäuren aus dem Fettgewebe, vermehrten Einbau von Fettsäuren in die Leberzelltriglyceride, vermehrte Lipoproteinsynthese und -Sekretion, schließlich durch verminderte Lipoprotein-Lipase-Aktivität im Serum.

- *Hautveränderungen:*

Die Dauerweitstellung der Gefäße führt im Bereich des Gesichtes zu einer vermehrten Rötung. Trotz Gefäßweitstellung ist die Versorgung der Haut verschlechtert. Sie atrophiert, wird schlapp, faltig, pergamentartig. Kleine Geschwülste oder Verletzungen heilen nur sehr langsam. Die durch Alkohol induzierte Kapillarneubildung scheint in der Form kleiner Äderchennetze durch die Haut durch.

- *Hämatologische Veränderungen bei Alkoholikern:*

Erythropoetisches System: Normochrome makrozytäre Anämie (MCV-mittleres korpuskulares Volumen vermehrt), Sideroblastische Anämie (hypochrom und dimorph), Hypochrome Anämie (Blutungsanämie), Hämolytische Anämie, Stomatozytose, Akanthozytose, Zieve-Syndrom.

Granulopoetisches System: Granulozytopenie (alkoholtoxisch, splenopathisch).

Thrombopoetisches System: Thrombozytopenie (alkoholtoxisch, splenopathisch), Thrombozytenfunktionsstörungen, Panzytopenie.

Stadien der Anämieentstehung bei Alkoholikern (nach EICHNER und HILLMAN, 1971):

Stadium I	Unter erheblichem Alkoholkonsum negative Vitaminbilanz mit Erniedrigung der Folsäurekonzentration in Serum und Erythrozyten durch Mangelernährung, gestörte Resorption und Hemmung der N-5-methyltetrahydrofolsäurebildung. Vakuolebildung in Zytoplasma und Kern roter und weißer Vorstufen.
Stadium II	Umwandlung roter Vorstufen in Megaloblasten und ineffektive Erythropoese 1 bis 3 Wochen nach Beginn der Alkoholfuhr mit Fehlernährung. Anstieg des Serum-eisens.
Stadium III	Auftreten von Ringsideroblasten im Knochenmark kurz nach Megaloblastenbildung. Voraussetzung u.a.: Reifungsstörung durch Folsäuremangel, kein Eisenmangel durch Blutverluste und ausreichendes Eisenangebot. Pyridoxinmangel oder Störung der Umwandlung von Pyridoxin in Pyridoxalphosphat. Zunehmende normochrome makrozytäre und dimorphe Anämie.
Stadium IV	Nach Alkoholkarenz oder Sicherstellung einer normalen Ernährung: Frühes Erholungsstadium. In wenigen Tagen Verschwinden von Megaloblasten und Vakuolen in roten Vorstufen, Anstieg der Retikulozyten, nur noch wenige Ringsideroblasten, Absinken des Serumeisens.
Stadium V	Späteres Erholungsstadium 5 bis 10 Tage nach Beginn der Alkoholkarenz oder normaler Ernährung. Erythropoese gesteigert und ausgereift, hohe Retikulozytose, Ansteigen von Hämoglobin und Erythrozyten im Blut.

Diese Komplikationen können auftreten, ohne daß Leberzirrhose und Hypersplenie vorliegen.

- *Herz*

Häufigkeit: Ca. 1 000-2 000 Neuerkrankungen pro Jahr in der Bundesrepublik Deutschland; 30-10% der kongestiven Kardiomyopathien.

Pathogenese: Bereits 1877 berichtete MÜNZINGER über das „Tübinger Weinherz“. Ganz ähnlich beschrieb BOLLINGER 1884 in München eine starke Häufung von ätiologisch unklaren Herzerkrankungen bei übermäßigem Biergenuß („Münchener Bierherz“). Die alkoholische Kardiomyopathie verläuft unter dem klinisch-morphologischen Bild einer kongestiven Kardiomyopathie, wobei sich ein allseits dilatiertes Herz mit globaler Funktionseinschränkung entwickelt. Bei einer täglichen Alkoholmenge von mindestens 80 g kann sich nach fünf bis zehn Jahren eine alkoholische Kardiomyopathie entwickeln; meist sind Männer zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr betroffen. Überraschenderweise erkrankten nur 15% der schweren Alkoholiker an einer kongestiven Kardiomyopathie, so daß neben der toxischen Wirkung des Alkohols und/oder seines Metaboliten Acetaldehyd noch andere disponierende Faktoren, wie z.B. kardiale Vorerkrankungen, Malnutrition, genetische Disposition, wirksam sein müssen. Wichtige pathogenetische Mechanismen sind u.a. die Verminderung der oxidativen Phosphorylierung und der Kalziumbindung im

sarkoplasmatischen Retikulum und in Mitochondrien sowie die Verminderung der myokardialen Proteinsynthese; die direkte toxische arrhythmische Wirkung von Alkohol im Akutversuch bei elektrischer Ventrikelstimulation ist nachgewiesen. Eine Schädigung der Skelettmuskulatur ist häufig damit kombiniert.

Ein vierfaches Risiko eines Todes durch koronare Herzerkrankung (Herzinfarkt) besteht bei starken Trinkern im Vergleich zu mäßigen Trinkern (LITHELL, 1987).

Quelle: Joos, W., MÖRL, M.: Alkoholinduzierte Organschäden Fd.M. 102, 8 (1984), 198-200

Symptome: Meist Extraschläge des Herzens oder Herzstolpern sowie zunehmende Atemnot, besonders bei Belastung; seltener Klagen über Herzschmerzen; häufig Allgemeinsymptome wie Abgeschlagenheit, Leistungsschwäche.

Diagnostik: Körperlicher Untersuchungsbefund: Als Ausdruck der myokardialen Links-/Rechtsherzinsuffizienz Entwicklung einer Lungenstauung mit feuchten Rasselgeräuschen über den basalen Lungenabschnitten; weiterhin gestaute Halsvenen, vergrößerte Leber mit Leberpuls, periphere Ödeme, Zyanose; häufig Tachykardie, niedrige Blutdruckamplitude und eventuell Ruhedyspnoe. Bei der Herzauskultation kein charakteristischer Befund; häufig leiser erster Herzton und betonter zweiter Herzton als Hinweis für eine Drucksteigerung im kleinen Kreislauf; dritter Herzton und hochfrequentes, holosystolisches Geräusch über der Herzspitze als Ausdruck einer relativen Mitralinsuffizienz.

Ruhe-EKG: Relativ häufig Linksschenkelblock, Vorhofflimmern und ventrikuläre Extrasystolen.

Röntgen-Thorax: Diktiertes Herz mit Zeichen der Linksherzinsuffizienz (Perfusionsumverteilung in die Oberlappengefäße, Kerley-Linien, Pleuraerguß, Lungenödem) und eventuell Rechtsherzinsuffizienz (rechte obere Lungenvenen und Vena azygos verbreitert). Relativ kleiner Aortenkopf (kleines HZV) Differentialdiagnose Perikarderguß (normale Lungengefäße).

Echokardiographie: Global eingeschränkte linksventrikuläre Funktion mit vergrößertem linken und rechten Ventrikel; (zirkumferentielle Faserverkürzungsgeschwindigkeit [VcF] < 1,0 circ/sec), meist vergrößert linker Vorhof; gelegentlich Nachweis von Thromben im linken Ventrikel.

Einschweemm katheter nach Swan und Ganz: erhöhte Drucke im kleinen Kreislauf (Pulmonalarteriendruck), Kapillarverschußdruck bei Belastung bzw. in Ruhe.

Linksherz- bzw. Koronarangiographie. Wichtig zum Ausschluß einer koronaren Herzerkrankung; ausgeprägte enddiastolische Vergrößerung des linken Ventrikels mit globaler Einschränkung der Ventrikelfunktion. Der systolische Druck ist meist niedrig bei erhöhtem enddiastolischem Druck im linken Ventrikel.

Myokardbiopsie: Zur Diagnosefindung nicht notwendig.

Lichtmikroskopisch sind eine interstitielle Fibrose, Hypertrophie der Muskelfasern, unterschiedliche Verdickung des Endokards, Kernpolymorphismus und fokale Nekrosen zu erkennen.

Nuklearmedizin: Nachweis einer unterschiedlich stark eingeschränkten linksventrikulären Funktion.

Therapie: In schweren Fällen Bettruhe und salzarme Kost als Basistherapie. Diuretika. Digitalis als positiv-inotrope Substanz; mitunter nur geringe therapeutische Wirkung. Vasodilantien, insbesondere mit Verminderung der Nachlast. Antikoagulation zur Embolieprophylaxe, nur bei zuverlässiger Alkoholkarenz zu empfehlen; bei Fortsetzung des Alkoholabusus wegen mangelnder Compliance, unzuverlässiger Medikamenteneinnahme und Interferenzwirkungen mit Alkohol, Antikoagulation nicht durchführbar. Antiarrhythmika.

Prognose: Von Alkoholkarenz, hämodynamischem Stadium der Erkrankung und therapeutischer Beeinflussbarkeit sowie dem Auftreten thromboembolischer Komplikationen abhängig. Alkoholkarenz: Bei Frühformen tritt in 20-30% eine Stabilisierung des Krankheitsverlaufs ein; in 10-20% Remission mit Rückbildung der Kardiomegalie. Fortsetzung des Alkoholabusus: Progredienz des Krankheitsbildes mit schlechter Prognose; Fünf-Jahres-Überlebensrate erheblich unter 50%.

• Hirnatrophie

Kognitive Störungen, Abnahme der Intelligenz bis hin zur globalen Demenz sind Folgen des schweren, langdauernden Alkoholabusus.

HARPER et al. fanden 1985, daß der Rückgang der Hirnmasse bei chronischem Alkoholabusus vorwiegend auf einer Abnahme der Substantia alba der Hemisphären beruht.

Die selektive Abnahme der Substantia alba überrascht, weil die meisten Pathologen und Kliniker bei chronischem Alkoholabusus einen Verlust von Neuronen und eine Abnahme der grauen Substanz vermutet hatten.

Nach Untersuchungen an Alkoholikern in der Psychiatrischen Universitätsklinik in Tübingen geht unter Abstinenz die Alkohol-bedingte Hirnatrophie zurück.

Die Studie wurde an 62 alkoholabhängigen Patienten durchgeführt, die stationär an der Psychiatrischen Universitätsklinik Tübingen behandelt wurden. Die Diagnostik der Alkoholabhängigkeit erfolgte nach den Research Diagnostic Criteria (RDC) und nach dem Münchner Alkoholismus-Test (MALT). Untersuchungszeitpunkte waren zu Beginn und am Ende einer sechswöchigen stationären Behandlung sowie nach sechs Monaten im Rahmen der sich an die stationäre Therapie anschließenden einjährigen ambulanten Weiterbetreuung der Patienten. Zu diesen drei Meßzeitpunkten wurden die üblichen klinischen und anamnестischen Daten erhoben; es wurden nach einem prospektiven Untersuchungsdesign computertomographische Aufnahmen des Gehirns erstellt, bei einer Untergruppe von 10 Patienten wurden kernspintomographische Aufnahmen gemacht; weiterhin wurde eine EEG-Frequenzanalyse durchgeführt. Daneben wurde zu allen drei Meßzeitpunkten eine neuropsychologische Testbatterie ausgefüllt.

Nach den bisher ausgewerteten Ergebnissen bestätigten sich Studien, wonach Alkoholabhängige erweiterte Liquorräume, d.h. einen mehr oder weniger stark ausgeprägten Grad an Gehirnatrophie, aufweisen. Weiterhin konnte eindeutig festgestellt werden, daß das Ausmaß der Hirnatrophie im Verlauf der sechswöchigen stationären Behandlung bereits rückläufig war. Ein statistischer Zusammenhang mit der Höhe der Trinkmenge in den letzten Jahren vor der Behandlung konnte nicht gesichert werden, dagegen spielt offenbar die Dauer der Abhängigkeit eine gewisse Rolle für die Ausprägung der Hirnatrophie.

Mit Hilfe der Kernspinnresonanztomographie wurde der Frage nachgegangen, ob die mittels Computertomographie bestätigten Volumenschwankungen unter Abstinenzbedingungen darauf zurückzuführen sein könnten, daß sich während der Alkoholabhängigkeit eine Dehydratation und damit Schrumpfung des Hirngewebes vollzieht, die unter Abstinenzbedingungen zu einer Rehydratation und damit Volumenauffüllung führt. Mit dieser Hypothese wurden die schon länger beobachteten Volumenschwankungen bisher erklärt. Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung widersprechen dieser Hypothese. Zwar konnten auch in der Kernspintomographie die Volumenveränderungen eindeutig nachgewiesen werden, d.h. das Gehirn dehnte sich im Verlauf der sechs Wochen signifikant wieder aus, zugleich kam es jedoch in der Kernspinnresonanztomographie nicht zur Erhöhung der transversalen Relaxationszeit T_2 , einem magnetischen Parameter, der von den Wechselwirkungen der Kern-Momente untereinander abhängt und Hinweise auf die molekulare Zusammensetzung des untersuchten Gewebes geben kann.

Der Untersuchungsansatz der Studie war nicht dazu geeignet zu prüfen, ob es tatsächlich zu einer Regeneration von Nervengewebe kommt. Es konnte vielmehr lediglich die Alternativhypothese einer reinen Wasserverschiebung falsifiziert werden.

Allerdings sprechen eine Reihe tier-experimenteller Befunde dafür, daß es tatsächlich unter Alkoholeinfluß zu einer Schädigung von Nervenzellen kommt im Sinne einer Reduzierung von Dendritendornen sowie einer Verschmächtigung und Rückbildung von Dendriten und Axonen.

Unter Abstinenzbedingungen waren diese morphologischen Veränderungen reversibel, d.h., es konnte ein Wiederaussprossen des Dendritenbaums und eine Zunahme der Dendritendornen beobachtet werden.

Will man eine Hirnsubstanz-Neubildung unterstellen und fragen, von welchen Parametern diese abhängig sein könnte, so ist hierzu derzeit lediglich zu sagen, daß das Alter eine große Rolle spielt. In einer früheren Studie konnte gezeigt werden, daß die Reversibilität der Hirnatrophie vor allem bei Patienten bis zu einem Alter von 40 oder 45 Jahren relativ gut funktioniert, bei älteren Patienten zunehmend schlechter.

Ob diese Vorgänge medikamentös unterstützt werden können, kann derzeit nicht gesagt werden. Es gibt jedoch Bestrebungen, medikamentöse Behandlungen von Alkoholpatienten vorzunehmen. In mehreren Studien in England und Frankreich konnte gezeigt werden, daß bestimmte Medikamente zu einer geringeren Rückfallrate oder zu einem längeren Hinausschieben des Rückfalles führen können.

Quelle: MANN, K., SCHROTH, G.: MMW, 34 (1990), 11/14

Aus der Beobachtung von über 20 000 Alkoholkranken wissen wir, daß die *Gehirnschäden etwa fünf Jahre vor den meßbaren Leberschäden* auftreten.

- *Hormone*

Nicht nur bei Zirrhotikern, sondern auch bei Alkoholikern mit fast normaler Leberfunktion kann es zu Verlust von Libido und Potenz, zu Hodenatrophie mit Störungen der Spermatogenese, Gynäkomastie und erniedrigtem Serumtestosteronspiegel kommen. Angriffspunkte der Alkoholwirkung sind sowohl an der hypothalamo-hypophysären Achse als auch direkt am Hoden denkbar.

Bei chronischer Alkoholzufuhr wurden erhöhte Serumspiegel von ACTH und Kortisol und vermehrte Ausscheidung von 17-Hydroxy-Kortikosteroiden gefunden. Andere Autoren berichten über normale Plasma-Kortisol-Basispiegel bei Alkoholikern. Der Kortisol-Anstieg war nach Synacthen-Gabe deutlich verzögert, unter Insulinhypoglykämie meist geringer als bei Normalpersonen. Es wurde über vereinzelte Fälle mit Cushing-ähnlicher Symptomatik, andererseits auch über einen Alkoholiker mit Hypoglykämie und isolierter ACTH-Spiegel-Erniedrigung berichtet.

Die Adiuretin-Sekretion ist eingeschränkt. - Die Ausscheidung der Katecholamine und ihrer Metaboliten ist beim Alkoholiker erhöht. Die Aldosteronsekretion fällt unter Normalwerte und steigt bei Abstinenz wieder an (KOCH et al.).

Alkohol scheint das Endokrinum über das endogene Opioidsystem zu beeinflussen. Dies hat Dr. W. ZGUCZYNSKI aus Warschau auf dem 4. Treffen der Europäischen Gesellschaft für Neuroendokrinologie 1989 in Santiago de Compostella in Spanien berichtet.

ZGLICZYNSKI hat die Hormonspiegel von 40 Freiwilligen, 16 Männern und 24 Frauen im Alter von 20 bis 33 Jahren, die ein Gramm pro Kilogramm Körpergewicht Alkohol zu sich genommen hatten, untersucht.

Bei den Männern war die Freisetzung von Wachstumshormon und Testosteron während drei Tagen blockiert. Die zirkadianen Rhythmen von Thyreotropin, Schilddrüsenhormon und Wachstumshormon waren aufgehoben. Nur bei Prolaktin und Kortisol blieb der zirkadiane Rhythmus unbeeinflusst, der Kortisolspiegel war jedoch erhöht. Bei den Frauen war zusätzlich die Gonadotropinausschüttung verringert. Durch den Opiatantagonisten Naloxon konnten die Effekte des Alkoholkonsums aufgehoben werden.

- *Hypertonie*

Es kommen bei chronischen Alkoholikern signifikant häufiger erhöhte Blutdruckwerte vor; es handelt sich meist um männliche, übergewichtige Patienten. Erhöhte Blutdruckwerte, insbesondere diastolisch, mit pathologischen Leberwerten: äthylische Genese. Pathogenetisch wird eine alkoholinduzierte Hypercortisolämie diskutiert. Theoretisch kommt auch eine Dysbalance des vegetativen Systems, mit Überwiegen des adrenergen Systems, in Betracht (Joos, BEEVERS).

Auch bei Patienten mit milder Hypertonie führt eine Reduktion des Alkoholkonsums zu einer Blutdrucksenkung. Vierundfünfzig Männer mit einem Alkoholkonsum von mindestens 28 ml Ethanol pro Tag und viermaligem Genuß pro Woche nahmen an einer randomisierten Cross-over-Studie teil. Nach einer zweiwöchigen Vorlaufzeit sollten die Probanden der Studiengruppe ihren Alkoholkonsum über drei Wochen so weit wie möglich drosseln, die der Kontrollgruppe weiter wie üblich trinken. Nach drei Wochen wurden die Rollen getauscht. - In der Kontrollperiode nahmen die Probanden nach eigenen Angaben durchschnittlich 56 ± 4 ml Ethanol/Tag zu sich, in der Studienperiode nur 26 ± 3 ml/Tag. Die Maßnahme führte zu einer Abnahme des systolischen und des diastolischen Blutdrucks um 2,6 bis 4,8 bzw. 2,2 bis 3,0 mmHg. Die Salzzufuhr änderte sich in den beiden Perioden nicht.

Wahrscheinlich wird die Blutdruckerhöhung durch Alkohol von den meisten Ärzten anamnestisch zu wenig gewürdigt und die Möglichkeit der diätetischen Blutdrucksenkung zu wenig genutzt. Oder sind wir zu oft enttäuscht worden, um noch diesen Versuch zu machen?

Quelle: UESHIMA, H., et al. (Department of Health Science, Shiga University of Medical Science, Tsukinowa-cho Seta, Otsu, S 520-21, Japan): Effect of reduced alcohol consumption on blood pressure in untreated hypertensive men. Hypertension 21 248-252(1993)

- *Immundefekt*

Ethanol unterdrückt zeit- und dosisabhängig T-Lymphozyten (GROSSMANN).

- *Knochen*

Abnahme der Knochenmasse, Veränderungen der Knochenstruktur, Neigung zu Frakturen (LALOR, 1986).

- *Krebs*

Langdauernder Alkoholkonsum führt zur Induktion von mikrosomalen Enzymen.

- Es wird die Hypothese diskutiert, daß die durch Alkohol vermittelte Enzyminduktion in verschiedenen Organen vorhandene Prokarzinogene zu Karzinogenen transformiert.
 - Es wird angenommen, daß Alkohol selbst nur eine kokanzero-gen wirkende Substanz darstellt.
 - Zusammen mit anderen krebserregenden Substanzen der Umwelt, wie in Nahrungs- und Genußmitteln, wird die Entstehung von bösartigen Tumoren induziert bzw. begünstigt.
 - Als zusätzlich wirksame Faktoren werden noch eine direkte Zellalteration, gesteigerte Zellregeneration, Änderung von Sekretion, Motilität und Mikroflora im Gastrointestinaltrakt, Veränderungen im Hormonstoffwechsel, Schädigung des Immunsystems und Mangel- sowie Fehlernährung diskutiert (B JARNASON).
- Bei chronischem Alkoholismus ist eine gehäufte Inzidenz von bösartigen Tumoren im Bereich von Mund- und Rachenhöhle, Kehlkopf, Speiseröhre und Leber vorhanden. Die Assoziation mit malignen Tumoren im Bereich von Magen, Bauchspeicheldrüse, Enddarm, Brustdrüse, Schilddrüse, Prostata und Haut ist nicht hinreichend nachgewiesen (MÖRL, TESCHKE, SEITZ, BUSCH).

Brustdrüse: Zunahme von Hinweisen auf eine begünstigende Wirkung des Alkohols auf die Entstehung bösartiger Mammatumoren (SCHATZKIN, 1987).

Kehlkopf: Bei Bevölkerungsgruppen mit Alkoholabstinenz findet sich das Kehlkopfkarcinom sehr selten; dagegen wird es bei Patienten mit erhöhtem Alkoholkonsum relativ häufig diagnostiziert. Zusätzlich spielt für die Pathogenese der chronische Nikotinabusus eine entscheidende Rolle. Raucher haben im Vergleich zu Nichtrauchern das 12fache Risiko, bei Rauchern mit stärkerem Alkoholkonsum erhöht sich das Risiko auf das 27fache.

Leber: Es besteht eine enge Beziehung zwischen chronischem Alkoholkonsum und dem vermehrten Auftreten von primären Leberzellkarzinomen. Primäre Leberzellkarzinome entwickeln sich meist in einer zirrhotisch umgebauten Leber (rund 76%). Das Leberzellkarzinom findet sich interessanterweise fast ausschließlich bei Männern.

Magen-Darm-Kanal: Bei chronischem Alkoholabusus besteht für Magen, Dünndarm und Dickdarm kein erhöhtes Karzinomrisiko. Hinweise auf ein erhöhtes Karzinomrisiko im Bereich des Enddarms mehren sich.

Mund- und Rachenhöhle: Erhöhte Inzidenz (2,5fach im Vergleich zur abstinenten Kontrollgruppe) von malignen Tumoren. Bei gleichzeitigem Nikotinabusus erhöht sich das Risiko eines Mundhöhlenkarzinoms auf das 24fache. 75% aller Mundhöhlenkarzinome sind auf die gemeinsame kanzerogene Wirkung von Alkohol und Rauchen zurückzuführen.

Pankreas: Keine gesicherten Ergebnisse, die für ein erhöhtes Karzinomrisiko sprechen. Positive Korrelation zwischen starkem Rauchen und Pankreaskarzinom.

Speiseröhre: Alkohol (über 80 g/Tag) über einen längeren Zeitraum steigert das Risiko eines Speiseröhren Karzinoms um den Faktor 18; chronischer Nikotinabusus um den Faktor 5; beide Faktoren zusammen bewirken einen synergistischen Effekt, der zu einem ca. 45fach erhöhten Erkrankungsrisiko führt.

Weitere Organe: Hinweise für Zusammenhang mit Schilddrüsenkarzinom, für das maligne Melanom der Haut und das Prostatakarzinom.

• Leber

Die Leber stellt das bekannteste Zielorgan der Alkoholtoxizität dar. Wir unterscheiden 3 Reaktionstypen:

- Alkoholische Fettleber

Häufigkeit: Ungefähr bei der Hälfte der chronischen Alkoholiker tritt eine Fettleber auf; überernährte Gewohnheitstrinker dominieren zur Zeit.

Pathogenese: Alkohol und/oder sein Abbauprodukt Acetaldehyd führt über folgende Mechanismen zur Fettleber: erhöhte Triglyzeridsynthese in der Leber; verminderte intrahepatische Utilisation (Oxidation)

von Fettsäuren, da Alkohol die Fettsäuren als normalen Brennstoff für die Lebermitochondrien ersetzt; erhöhtes Angebot von freien Fettsäuren infolge erhöhter Lipolyse aus den peripheren Depots. Die teilweise erhebliche Größenzunahme der Leber beruht zur Hälfte auf einer Fetteinlagerung in die Leberzellen; die weiteren 50% sind durch eine Vermehrung von Strukturprotein (z.B. Mitochondrien) und Transportprotein (z.B. Albumin) bedingt.

Symptome: Häufig keine Beschwerden oder nur geringes abdominelles Unbehagen, gegebenenfalls unbestimmtes Druckgefühl im rechten Oberbauch, eventuell Unverträglichkeit von fetten oder blähenden Speisen.

Diagnostik: Leberpalpation: Vergrößerte, prall-elastische Leber mit abgerundetem, eventuell druckschmerzhaftem Unterrand.

Klinisch-chemische Parameter: Häufig normale Befunde oder nur isoliert erhöhte γ -Glutamyltranspeptidase-Aktivität (7-GT) als Ausdruck der mikrosomalen Enzyminduktion; Quotient fetal/adulte Enzym-Variante über 1. Normale und mäßig erhöhte Aktivitäten der Transaminasen (insbesondere SGOT). Gelegentlich leichte intrahepatische Cholestase mit mäßiger Erhöhung des Serumbilirubins, AP und LAP, häufig Erhöhung der Serumlipide bzw. Lipoproteine; zusätzlicher Hinweis für chronischen Alkoholkonsum sind erhöhtes Immunglobulin A (IgA) und erhöhtes, mittleres Erythrozytenvolumen (MCV).

Sonographie: Vergrößerte, reflexdichte (helle) Leber, mit vergrößerten Einzelreflexen, verrundeten Konturen, schlechter Abgrenzbarkeit.

Computer-Tomographie (CT): Der Fettgehalt der Leber ist mittels Computer-Tomographie gut meßbar; es besteht eine gute Korrelation zwischen dem relativen Fettgehalt in der Leber und der meßbaren Dichteminderung; 10% Fetteinlagerung verursachen eine Dichtereduktion des Lebergewebes um 17 Hounsfield-Einheiten (HE).

leichte Leberverfettung	(5-15%)	=	50 bis+ 35 HE
mittelgradige Leberverfettung	(15-35%)	=	+ 35 bis 0 HE
starke Leberverfettung	(über 35%)	=	0 bis-50 HE

die normale Leber besitzt eine Dichte von + 60 HE.

Leberblindpunktion nach MENGHINI: Die Diagnose einer Fettleber kann nur mit Hilfe der Leberhistologie gesichert werden; zur Gewinnung eines Gewebezyinders ist eine Leberblindpunktion ausreichend; im Einzelfall ist eine histologische Abklärung auch deshalb von Bedeutung, da sich hinter dem Bild einer Fettleber eine schleichend verlaufende, chronische alkoholische Hepatitis verbergen kann.

Histologie: Es findet sich eine großtropf ige Verfettung, vorwiegend im Läppchenzentrum; bei stärkerer Ausprägung diffuse Verteilung im Leberparenchym. In 10-40% besteht zusätzlich eine zentrale hyaline Sklerose. Als Hinweis für die alkoholische Genese der Fettleber kann die unregelmäßige Verteilung und die ungleiche Größe der Fetttropfen gelten.

Laparoskopie: Zur Diagnosesicherung einer Fettleber nicht obligat; man sieht eine spiegelndglatte Oberfläche mit geschlossenem Lichtreflex; die Leber ist vergrößert, hat eine prall-elastische Konsistenz und ist stumpfandrig; parallel dem Ausmaß der Fetteinlagerung ändert sich der Farbton des Organs, der bei ca. 50%iger Verfettung einen hellbraunen, teils ins Orange gehenden Ton annimmt; steigt die Verfettung weiter an, ist ein buttermgelber Farbton möglich. Trotz dieser ungefähren Relation kann auf die Punktion nicht verzichtet werden.

Therapie: Wichtigste therapeutische Maßnahme ist die Alkoholkarenz; bei Übergewichtigen zusätzlich Gewichtsnormalisierung (hypokalorische Kost); medikamentöse Therapie unwirksam.

Prognose: Alkoholkarenz: Rückbildung innerhalb von zwei bis drei Wochen, wobei eine Restitutio ad integrum erfolgt. Fortgesetzter Alkoholkonsum: Übergang in chronisch verlaufende alkoholische Hepatitis; das Nebeneinander von Verfettung und alkoholischer Hepatitis ist häufig. Seltener Entwicklung einer akuten alkoholischen Hepatitis. Häufig sind Kombinationsschäden, insbesondere bei überernährten Diabetikern, Übergewicht, Fehl- und Mangelernährung (Entwicklungsländer), nicht zuletzt mit viralen Infektionen.

Quelle: Joos, W., MÖRL, M.: Alkoholinduzierte Leberschäden. Fd. M. 102,4, 79-81 (1984)

- Alkoholische Hepatitis

Häufigkeit: Häufigkeitsangaben sehr unterschiedlich; 15-20% der alkoholischen Hepatitiden.

Pathogenese: Meist nach alkoholischen Exzessen bei vorbestehendem alkoholischen Leberschaden (meist chronische alkoholische Hepatitis, aber auch bei Fettleber und Leberfibrose möglich); die akute Alkoholhepatitis ist eine Erkrankung chronischer Alkoholiker.

Symptome: Schweres klinisches Krankheitsbild, das mit Oberbauchschmerzen (83%), Erbrechen (53%), Gewichtsverlust (60%), Ikterus (44%) und Fieber (35%) einhergeht; in 17% kommt es zu gastrointestinalen Blutungen und in 21% entwickelt sich ein Delir; die Erkrankung kann auch unter dem Bild eines akuten Abdomens in Erscheinung treten.

Diagnostik: Körperliche Untersuchung: vergrößerte, druckschmerzhaft Leber; Palpationsbefund je nach Vorschädigung der Leber; in 1/3 der Fälle Splenomegalie; Aszites, eventuell Abwehrspannung.

Klinisch-chemische Parameter: Leberzellschäden: deutliche Erhöhung der Serumtransaminasen (SGOT, SGPT). Die Transaminasen steigen z.T. bis über 600 U/l an und zeigen eine Konstellation wie bei akuter Virushepatitis. Exkretionsstörung: in 40-50% tritt eine Cholestasesymptomatik, mit z.T. extremer Erhöhung des Serumbilirubins auf; eine starke Erhöhung des Serumbilirubins spricht für einen protrahierten Krankheitsverlauf. Zusätzlich Erhöhung der alkalischen Phosphate (AP) mit Werten bis 1000 U/l und Leucin-Amino-peptidase mit Werten bis 150 U/l.

Syntheseleistung: In schweren Fällen und bei entsprechender Vorschädigung der Leber ist die Syntheseleistung eingeschränkt; ein *Quick*-Wert unter 40%, der sich im Laufe der Behandlung nicht bessert, zeigt eine ungünstige Prognose an. Zusätzliche Laborwerte, die pathologisch sein können: Leukozytose, bis zur leukämoiden Reaktion ($30\ 000/\text{mm}^3$), LPX, Ammoniak-erhöhung, Hypertriglyzeridämie.

Sonographie: Befund je nach vorbestehendem Leberschaden; passagerer Aszites-Nachweis (44%); wichtig zur Differentialdiagnose eines extrahepatischen Verschlussikterus.

Computer-Tomographie: siehe Sonographie.

Leberblindpunktion nach MENCHINI: Zur histologischen Diagnose ausreichend; bei Abfall des *Quick*-Werts unter 50% kontraindiziert.

Histologie: Ausgedehnte Parenchymnekrosen, wobei 2 Ausbreitungswege auftreten: Vorwiegend zentrolobulärer Nekrosentyp mit umfangreichen Nekrosen im Läppchenzentrum; geringe mesenchymale Reaktion; diffuser Nekrosentyp mit Verteilung der Nekrosen über das gesamte Parenchym, wobei nur einzelne Leberzellen oder Leberzellgruppen erhalten bleiben (zerhacktes Parenchym).

Therapie: Alkoholkarenz als entscheidender therapeutischer Schritt; Therapie der Komplikationen (Aszites, Delir, begleitende Infektionen, Koma-Prophylaxe); medikamentöse Therapie unwirksam oder umstritten (z.B. Kortikosteroide).

Prognose: In der Literatur werden Mortalitätszahlen von 0-80% angegeben; bei schweren Verläufen beträgt die Mortalität ca. 20%; der weitere Verlauf hängt von der Einhaltung der Alkoholkarenz ab. Alkoholkarenz: Leichtere Fälle haben eine gute Prognose; Normalisierung der Serumtransaminasen und des Serumbilirubins innerhalb drei bis sechs Wochen sowie histologische Ausheilung nach vier bis sechs Monaten. Fortbestehender Alkoholkonsum: häufig Entwicklung einer Leberzirrhose; erhebliche Neigung zu Rezidiven.

- Alkoholische Leberzirrhose

Die alkoholische Leberzirrhose findet man bei etwa 10-20% der Alkoholiker. Bei der Leberzirrhose werden bekanntlich funktionstüchtige Leberzellen allmählich durch Bindegewebe ersetzt bzw. verdrängt. Sekundär entstehen daher:

- a) portale Hypertension, Ösophagusvarizen, Aszites;
- b) Feminisierung mit Verlust der männlichen Geschlechtsmerkmale (Behaarung, Bartwuchs), Gynäkomastie, Hodenfibrose (Testosteronminderproduktion), Spider Naevi;
- c) benigne symmetrische Lipomatose, Palmarerythem, Hautatrophie (Paper Money Skin), Dupuytren'sche Kontraktur.

Die alkoholischen Lebensveränderungen sind weitgehend abhängig von der täglichen Menge und von der

Dauer des Alkoholkonsums. Andererseits sind diese Veränderungen über eine optimale Substratzufuhr günstig, über eine Fehlernährung ungünstig zu beeinflussen.

Lebertoxischer Schwellenwert: Bei regelmäßigem Konsum von über 60 Gramm reinem Alkohol bei Männern - bei Frauen schon bei über 20 Gramm reinem Alkohol - pro Tag ist auf die Dauer mit großer Sicherheit ein Leberschaden zu erwarten (THALER, H., Wien).

Faktoren bei der Entstehung eines alkoholbedingten Leberschadens

1. Unzureichende Nahrungszufuhr, besonders von Eiweiß
2. Unzureichende Verbrennung des Alkohols durch Sport und/oder körperliche Arbeit
3. Genuß konzentrierter alkoholischer Getränke
4. Toxische Beimengungen alkoholischer Getränke
5. Tägliche Alkoholzufuhr über 60 g
6. Vorschädigung der Leber (z.B. Fettleber)

Die Zusammenhänge zwischen der Entwicklung alkoholinduzierter Lebererkrankungen und chronischem Alkoholkonsum sind nur teilweise aufgeklärt. In der Ätiologie von Fettleber und alkoholischer Hepatitis bzw. Leberzirrhose werden *freie Radikale* aus der Entgiftung von Ethanol sowie eine inadäquate Versorgung mit essentiellen Nährstoffen diskutiert. Dieses Wissensdefizit veranlaßte ein norwegisches Expertenteam unter Leitung von Jetmund RINGSTAD vom Ostfold Central Hospital in Sarpsborg, an einem Teilkollektiv der dritten Tromsø-Studie die Versorgung mit den antioxidativen Mikronährstoffen Selen und Vitamin E bei Risikotrinkern zu untersuchen.

Aus dem Gesamtkollektiv von 21 826 Personen wurden jeweils 73 männliche gut ernährte, gesunde Alkoholkonsumenten und Abstinenzler im Alter zwischen 20 und 61 Jahren ausgewählt. Die als Risikotrinker bezeichneten Alkoholkonsumenten tranken nur an 2 bis 3 Tagen pro Woche und nahmen dadurch im Mittel $32,4 \pm 23,6$ g reinen Alkohol pro Tag auf-eine Menge, die etwa der von 2 Flaschen Bier entspricht. Zum Vergleich: In der Bundesrepublik werden nach neuesten Daten des Ernährungsberichtes 1992 und der VERA-Studie 1992 in der männlichen Bevölkerung im Mittel 26 g (neue Bundesländer) bzw. 18 g (alte Bundesländer) Alkohol konsumiert.

Die Nahrungsmittelauswahl und die soziodemographischen Daten stimmten in beiden Gruppen gut überein. Die Menge verzehrten Fettes, die Herzrate, der Blutdruck und die relative Körpermasse waren bei Alkoholkonsum erhöht. Der Brotverzehr war dagegen erniedrigt. Gegenüber Vitamin E, das bei den Risikotrinkern im Serum nur in der Tendenz vermindert war, wurde durch den Alkoholkonsum der Serum-Selen-Spiegel signifikant ($p < 0,001$) von 1,67 auf 1,49 $\mu\text{mol/l}$ reduziert. Dieses hohe Signifikanzniveau blieb auch erhalten, wenn der Brotkonsum beider Gruppen rechnerisch angeglichen wurde. Brot war die einzige alimentäre Variable, die die Serum-Selen-Konzentration wesentlich hätte verändern können.

Die Verminderung der Selenkonzentration im Serum bei Alkoholkonsum kann nach Ansicht der Autoren mit mehreren Faktoren zusammenhängen. Denkbar ist eine verminderte intestinale Selen-Resorption, wodurch auch die Selenkonzentration in der Leber reduziert wird. Da Selen in Blut und Leber nur an spezifische Selenoproteine wie auch die Glutathionperoxidase (GSH-Px) gebunden auftritt, könnten diese Proteine bei Alkoholkonsum nicht in ausreichendem Maße gebildet werden. Daneben ist aber auch ein erhöhter Verbrauch des antioxidativen Enzyms zur Entgiftung der vermehrt bei der Alkoholmetabolisierung anfallenden freien Radikale denkbar. Ob der verminderte Selenstatus bei gemäßigttem Alkoholkonsum nun Ursache oder Konsequenz ist, sollte Basis neuer Forschungsaktivitäten sein. Andererseits liefert diese exzellent durchgeführte Studie schon jetzt einen neuen Ansatzpunkt zum Verständnis der alkoholbedingten Lebererkrankungen als *free radical disease* und deren Behandlung mit Antioxidanzien.

Quelle: RINGSTAD J., et al.: A Comparative Study of Serum Selenium and Vitamin E Levels in a Population of Male Risk Drinkers and Abstainers - A Population-Based Matched-Pair Study. Biol. Trace Elem. Res. 36, 65-71 (1993)

Interaktionen mit den Selenessern Amalgam, PCP und Palladium wurden nicht untersucht.

• Lunge

Symptome von Seiten des Respirationstraktes, vor allem chronische Bronchitis, sind bei Trinkern häufig. Bei meist gleichzeitig hohem Nikotinkonsum ist jedoch der Alkoholeffekt schwierig zu differenzieren. Es ließ sich allerdings demonstrieren, daß die bei Alkoholikern gefundene Einschränkung verschiedener pulmonaler Funktionen wie Totalkapazität, Residualvolumen, Vitalkapazität, Atemstoß und Diffusionskapazität mit einiger Wahrscheinlichkeit nicht durch Nikotin allein zu erklären waren. Eine direkte toxische Wirkung des Alkohols und ein möglicher potenzierender Effekt auf die Nikotinwirkung wurden diskutiert.

- *Mineralhaushalt*

Den Eisenstoffwechsel beeinflusst Alkohol im Sinne einer erhöhten Aufnahme und einer intrazellulären Eisenverwertungsstörung.

Als Störungen im Mineralhaushalt bei Alkoholismus seien Hypophosphatämie, Hypomagnesiämie und intrazellulärer Magnesiummangel erwähnt. Beziehungen zwischen hämolytischer Anämie und Hypophosphatämie, verbunden mit einer Erniedrigung von ATP in den Erythrozyten werden diskutiert. Intrazellulärer Magnesiummangel ist möglicherweise für Alkoholschäden am Herzen von Bedeutung (KOCH et al.). Obwohl Bier relativ viel Kalium (10-12 mval/l) und wenig Natrium (1-2 mval/l) enthält, kommt es durch die antidiuretische Wirkung des Alkohols nach exzessivem Biermißbrauch, kombiniert mit minimaler zusätzlicher Nahrungsaufnahme, zur Hypokaliämie und Hyponatriämie mit auffallender Müdigkeit, Schwindel und Muskelschwäche.

- *Muskulatur*

Alkoholbedingte Muskelveränderungen treten erst bei länger bestehendem Alkoholmißbrauch auf. Sie äußern sich in Muskelschmerzen und -krämpfen als Ausdruck einer toxischen Muskelgewebszerstörung. Der chronische Verlauf kann schließlich zu Muskelschwund führen (Atrophie). Ursache der alkoholischen Myopathie sind kohlenhydratarme Ernährung, toxische Muskelmembranschäden, Störungen der Glykolyse, Elektrolytstörungen (Hypokaliämie, Hypophosphatämie). Häufig kombiniert mit einer Kardiomyopathie (BERLIT, 1982) und einer Polyneuropathie.

Tab. 12: Alkoholmyopathie

Akute Form

- Klinisches Bild: Heftige Spontanschmerzen, Druckschmerzhaftigkeit der Muskulatur, Paresen und Reflexausfälle; ödematöse Schwellung des subkutanen Gewebes
- Histologie: unspezifische Nekrosen
- Folgeerscheinungen und Laborbefunde: Myoglobinurie - Ölig- bis Anurie, CPK-Erhöhung

Subakut-chronische Form

- Klinisches Bild: allmähliche Entwicklung mit besonderem Befall der becken- und schultergürtelnahen Muskeln; häufig keine Schmerzen
- Histologie: mehr umschriebene Nekrosen

Diagnosestellung

EMG und Muskelbiopsie

Tab. 13: Polioencephalitis haemorrhagica superior (M. WERNICKE)

Kardinalsymptome

- Augenmuskel- bzw. Blicklähmungen, verbunden mit Blickrichtungs- bzw. Blicklähmungsnystagmus sowie Pupillenstörungen
- Dösigkeit - Schläfrigkeit

Fakultativsyndrome

- Zerebellare Ataxie
- Polyneuropathie
- Korsakoff-Syndrom

Lokalisation der histologischen Veränderungen

Thalamus, Corpora mamillaria, Gegend des Aquäduktus, Boden des 4. Ventrikels und Kleinhirn-Vorderlappen

Ursache

Vitamin-B ¹²Mangel

Prognose

Gemischt

• *Nervensystem*

Über die Hälfte der chronischen Alkoholiker haben eindeutige Zeichen, intellektuelle Schäden; von diesen ist wiederum jeder zweite so schwer beeinträchtigt, daß er nicht arbeiten konnte.

Alkohol hat eine direkte, reversible Wirkung auf das Zentralnervensystem. Chronischer Alkoholkonsum führt zu verschiedenen, häufig irreversiblen neurologischen Schäden. Möglicherweise spielt eine Wechselwirkung zwischen dem Stoffwechsel von Acetaldehyd und Katecholaminen im Zentralnervensystem eine Rolle. Sicher ist in der Genese der Neuropathie auch die häufige Vitaminmangel-Situation von ursächlicher Bedeutung,

Tab. 14: Alkoholische Hirnatrophie (FEUERLEIN, 1988)

Epidemiologie	Ätiologie Pathogenese	Morphologie	Hirnnerven	Motorik Reflexe	Sensibilität	Koordination	Vegetat.
Bei 40j. 60%	Unklar „Voralterung“	Atrophie des Frontal- u. Parietalhirns seltener inn. Liquor räume. Histol. uncharakt. Veränderung im Tierversuch Hippokampus Dentatum	Anisokorie (Reste von Wernicke-Syndrora) Kortikales Enthemmungsphänomen (Schmauzreflex)	0	0	0	0
Sonstiges	Psychischer Befund	EEG	EMG	Neuroradiolog.	Verlauf	Therapie	
Liquor o.B.	Störungen d. Aufmerksamkeit, Konzentration, Wahrnehmung, Feinmotorik, Gedächtnisses (bes. vis. Eindrücke) Intelligenz (bes. Simultanleistg.) Verhalten u. Stimmung (Depression)	50% normal 25% diffuse Anomalien (mangelnde Alpha-, vermehrte Beta- und Thetawellen) 25% allgemeine Verlangsamung (Theta- und Deltawellen)	0	CT: Erweiterung d. äuß. u. inn. Liquorräume u. Interhemisphärenspalt 60% (-96%)	Bei völliger Abstinenz Rückbildung in frühestens 1jahr möglich	Abstinenz	

- Alkoholpolyneuropathie:

Klinisches Bild: Manifestationstyp: symmetrisch; Erstsymptome: ASR-Verlust und/oder sensible und motorische Reizerscheinungen, Spontanschmerzen. Obligates Symptom: Nervendruckschmerz; Lokalisation: von distal an unteren Extremitäten sich nach proximal und auf obere Extremitäten ausbreitend; Symptome: Reflexverlust, Oberflächensensibilitätsstörungen, Paresen und Muskelatrophien sowie vegetative Störungen; Tiefensensibilitätsstörungen; EMG-Befunde und Nervenbiopsie; 3 Typen:

- a) vorwiegend axonale Degeneration (normale NLG),
- b) vorwiegend Demyelinisation (verzögerte NLG),
- c) Mischtyp.

Pathogenese: Direkte toxische Einwirkung (axonaler Typ) oder nutritiv-resorptiver Mangelzustand (Demyelinisation)

— alkoholische Kleinhirnrinden-Degeneration

- zentrale Brücken-Myelinolyse

— Marchiafava-Bignami-Syndrom

—retrobulbäre Neuropathie
 - alimentäre Störungen

Wernicke-Syndrom: (Ophthalmoplegie, oft verbunden mit Nystagmus, Gangataxie, organisches Psychosyndrom, Zeichen einer Polyneuropathie in 80% der Fälle).

Korsakow-Syndrom: Verlust des Altgedächtnisses, des Frischgedächtnisses und der Merkfähigkeit.

- **Mere**

Die Niere hat einen diuretischen Effekt durch Verminderung der tubulären Rückresorption (ADH-Hemmung). Der hohe Anteil von Alkoholikern unter Patienten mit Papillennekrosen ist vermutlich durch eine gestörte Infektabwehr zu erklären. Akutes Nierenversagen bei Alkoholmyopathie (alkoholische Rhabdomyolyse).

- **Pankreatitis**

Häufigkeit: 40-60% der akuten, akut rezidivierenden und chronischen Pankreatitiden in der Bundesrepublik Deutschland sind alkoholbedingt; der Anteil steigt weiter; davon sind überwiegend Männer betroffen (85%).

Pathogenese: Vorwiegend Männer jüngeren und mittleren Alters (Hauptgruppe zwischen 30 und 40 Jahren), bei denen ein langjähriger Alkoholabusus besteht; zwischen Beginn des Alkoholabusus (täglich ca. 50 g bei Frauen und ca. 80 g bei Männern) und Auftreten des ersten klinischen Schubes liegen ca. 3-20 Jahre. Häufig handelt es sich dabei um sozial integrierte Gewohnheitstrinker, wobei zusätzlich eine überkalorische Ernährung mit fettreicher und proteinreicher Kost eine wichtige pathogenetische Rolle spielt. Weiterhin werden genetische Faktoren diskutiert. Bei chronischer Alkoholzufuhr kommt es über eine Steigerung der Pankreassekretion (Bikarbonat und Enzyme) zur Bildung von Proteinpfropfen in den Pankreasgängen, die später verkalken, Steine bilden und schließlich Gangläsionen bis zum Gangabbruch nach sich ziehen können. Parallel dazu Entwicklung einer Pankreasfibrose, die in fortgeschrittenen Stadien zur exokrinen und endokrinen Pankreasinsuffizienz führt.

Verlauf: Meist schubweiser, chronischer Verlauf mit dem morphologischen Bild der Ödematösen Pankreatitis (80-90%), mit rezidivierenden Schmerzattacken unterschiedlicher Stärke, die sich im Abstand von Monaten bis Jahren wiederholen (meist zwei bis vier Schübe pro Jahr). Weniger häufig (12%) klinisch akute Formen mit foudroyantem Verlauf oder schweren Schüben mit hämorrhagisch-nekrotisierender Pankreatitis. Die mild verlaufenden Fälle begeben sich häufig nicht in ärztliche Behandlung. In seltenen Fällen kommen auch weitgehend schmerzfreie Verläufe vor.

Symptome: Beginn eines Schubes meist plötzlich, wobei die Schmerzattacke häufig 12-48 Stunden nach der Alkoholzufuhr auftritt; allmähliche Zunahme des Schmerzes über mehrere Stunden; gelegentlich zusätzlich Druck- und Völlegefühl, Übelkeit und Erbrechen; schwere Schübe gehen teils unter dem Bild des akuten Abdomens einher. Meist bessern sich die Beschwerden innerhalb drei bis sieben Tagen, mitunter bereits nach einigen Stunden. Bei Persistieren der klinischen Symptomatik meist Komplikationen, z.B. Pankreaspseudozysten. In fortgeschrittenen Erkrankungsstadien Steatorrhoe und/oder Diabetes mellitus.

Diagnose: Körperliche Untersuchung: Der Schmerz, von meist tiefliegendem und kontinuierlichem Charakter, ist hauptsächlich diffus im Oberbauch oder im Epigastrium lokalisiert. Die gürtelförmige Ausstrahlung in den Rücken ist häufig. Patient nimmt oft Schonhaltung ein (Sitzen in leicht gebückter Haltung, Liegen auf der Seite mit angezogenen Knien). Häufig leichte Hyperthermie und Tachykardie; reaktive Abwehrspannung des Oberbauches bei der Palpation ist oft vorhanden. Schwere Verläufe können unter dem Bild des akuten Abdomens imponieren. Gelegentlich läßt sich eine Resistenz im Oberbauch tasten (Pankreas-Pseudozyste). Meist Untergewicht bzw. Gewichtsabnahme bei exokriner Pankreasinsuffizienz,

Klinisch-chemische Parameter: Bei den meisten schweren Pankreatitisschüben kommt es zu einer Erhöhung der Serum- und Urinamylase, Serumlipase, sowie der Leukozyten. Meist auch Erhöhung von Serum-

bilirubin und LDH sowie mäßige Zunahme von AP und GOT. Bei schweren Verläufen erhebliche Anstieg der vorgenannten Laborparameter; weiterhin Hyperglykämie, Hypokalzämie, Basendefizit, Anstieg harnpflichtiger Substanzen, respiratorische Insuffizienz mit arterieller Hypoxie. In chronischen, fortgeschrittenen Stadien Nachweis der exokrinen und endokrinen Pankreasinsuffizienz.

Exokrine Pankreasinsuffizienz: Steatorrhoe mit erhöhtem Stuhlgewicht (über 250 g/24 Std.) bzw. erhöhter Fettausscheidung im Stuhl (über 7 g/24 Std.) - Chymotrypsin-Ausscheidung im Stuhl unter 120 jg/g Stuhl; pathologische Werte sind Hinweis auf erhebliche exokrin-sekretorische Pankreasinsuffizienz (bei B-II-Magen ebenfalls erniedrigte Werte) - Pankreolauryltest: Lediglich fortgeschrittene Stadien der exokrinen Pankreasinsuffizienz werden angezeigt; T/K-Quotient unter 20 ist pathologisch - Sekretin-Pankreozymin-Test: empfindlichste, aber sehr aufwendige Methode zum Nachweis einer exokrinen Pankreasstörung. Frühstadien einer sekretorischen Funktionseinschränkung werden nicht erfaßt. Endokrine Pankreasinsuffizienz: pathologische Werte des oralen Glukose-Toleranztests; in fortgeschrittenen Stadien erhöhte Blutzuckerwerte, Urinzuckerausscheidung, evtl. Urinazeton positiv; Manifestation eines pankreopriven Diabetes mellitus.

Sonographie: Während akutem Schub Versuch der Differentialdiagnose serös-ödematös oder nekrotisierende Verlaufsform; häufig erschwerte Untersuchungsbedingungen durch erheblichen Meteorismus; Pseudozysten. Das sonographische Bild der akut-rezidivierenden Pankreatitis zeigt große Variationen; im fortgeschrittenen Stadium sieht man im typischen Fall unregelmäßige Binnenechos, wobei dichte, helle Reflexe (umschriebene Verkalkungen, Gangsteine) und echoarme, strukturfreie Areale (kleine Pseudozysten, stark erweiterte Gangabschnitte) ein inhomogenes Bild verursachen. Eventuell ist ein entzündlicher Pseudotumor zu erkennen; häufiger ist der erweiterte Ductus Wirsungianus darstellbar; eventuell ultraschallgezielte Feinnadelpunktion mit zytologischer Auswertung bzw. Zystenpunktion.

Röntgen-Untersuchen: Pankreaszielaufnahmen ap und seitlich: Bei chronischen Vorläufen Nachweis von Pankreasverkalkungen im Bereich der Pankreasloge; man spricht dann von einer chronisch kalzifizierenden Pankreatitis. Die Größe der Verkalkungen schwankt von einer feinen diffusen Sprengelung bis zu isolierten Verkalkungen mit bis zu 10 mm Größe. Bei Kalknachweis besteht meist exkretorische und inkretorische Insuffizienz. Computer-Tomographie: Ähnlich wie Sonographie; Verkalkungen bzw. Mikroverkalkungen sind im Vergleich zur konventionellen Abdomenübersicht im Computer-Tomogramm deutlich früher erkennbar. MDP mit hypotoner Duodenographie: Impression bzw. Doppelkontur der duodenalen C-Schlinge; Ausschluß Duodenalstenose. Infusions-Cholangio- bzw. Cholezystographie: zur Differentialdiagnose biliäre Pankreatitis; Nachweis Cholezysto- bzw. Cholangiolithiasis. Endoskopisch-retrograde Pankreatikographie bzw. Cholangiographie (ERCP): zur Abklärung der Ursache rezidivierender Pankreatitiden unklarer Genese; Erfassung lokaler Komplikationen bei Pankreatitis, z.B. Verschußbakterus, Pseudozyste (? präoperative Bewertung des Pankreasgangsystems zur Planung des chirurgischen Eingriffs; Nachweis von Pankreasgang- bzw. Choledochussteinen. Bis zu 20% der Patienten mit gesicherter chronischer Pankreatitis weisen normalen ERP-Befund auf.

Therapie: Konservative: akute Schübe: Nulldiät mit parenteraler Ernährung, Dauerabsaugung durch nasal eingeführte Magensonde, Antazida, Schmerzlinderung, O₂-Zufuhr bei arterieller Hypoxie. Eventuell Antibiotika, Insulin, Somatostatin, Glukagon, Calcitonin, Aprotinin umstritten bzw. Wirkung nicht sicher nachgewiesen.

Chronische Verlaufsstadien: Pankreopriver Diabetes mellitus mit Diabetes-Diät, Insulin, Exokrine Pankreasinsuffizienz mit relativ fettarmer Diät (ca. 70 g/die), Substitution von Pankreasenzymen und fettlöslichen Vitaminen (A, D, E, K).

Chirurgische: Bei Komplikationen, wie Zysten, Pseudozysten, Abszessen, dauerhaftem Verschußbakterus mit und ohne Choledochuskongrementen, schwerer Blutung, Duodenalobstruktion und pankreatogenem Aszites. Schwere, akut verlaufende Schübe mit hämorrhagischen Nekrosen. Persistierendes Schmerzsyndrom trotz Alkoholkarenz. Operationsmethoden: Drainage-Eingriff mit Seit-zu-Seit-Pankreatikojejunostomie, linksseitige Pankreasresektion. Duodenopankreatektomie. Die Teilresektion kann in ausgewählten Fällen mit einer Verödung des Rest-Pankreas kombiniert werden, wodurch die exokrine Funktion blockiert wird und die endokrine erhalten bleibt.

Prognose: Die schweren, akuten Schübe einer alkoholischen Pankreatitis führen nicht selten zu tödlichen Verläufen, insbesondere bei hämorrhagisch-nekrotisierenden Formen; Komplikationen, wie Sepsis, Abszesse

blutende Pseudozysten, respiratorische Insuffizienz oder Delirium tremens, verschlechtern die Prognose; die durchschnittliche Lebenserwartung der Patienten mit alkoholischer Pankreatitis liegen zwischen 40 und 50 Jahren. Patienten, die den Alkoholabusus fortführen, haben eine deutlich schlechtere Prognose; daneben spielen die Entwicklung und Behandlung des Diabetes mellitus, der Maldigestion und Steatorrhoe sowie unvermeidbare chirurgische Eingriffe eine entscheidende Rolle. Patienten, die eine Alkoholkarenz einhalten, besitzen eine deutlich günstigere Prognose; selbst bei fortgeschrittener Pankreasinsuffizienz sind die Patienten gewöhnlich arbeitsfähig und können ein weitgehend normales Leben führen.

Quelle: Joos, W., MÖRL, M.: Alkoholinduzierte Organschäden. Fd.M. 102, 8,197-198 (1984)

- *Schlafapnoe*

Schätzungsweise zwei Millionen Menschen leiden in Deutschland unter Schlafapnoe. Wegen ihres lauten Schnarchens sind sie nicht nur für ihre nähere Umgebung, meist die Ehefrauen, eine enorme akustische Belastung. Sie gefährden sich zudem selber stark: Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Herzinfarkt und Schlaganfall sind bei Schlafapnoe-Patienten wesentlich häufiger als in der Normalbevölkerung. Ein Risiko nicht nur für sich selbst, sondern für andere gehen sie im Straßenverkehr ein: Etwa zwei Prozent aller Verkehrsunfälle sollen durch übermüdete Schlafapnoiker verursacht werden; ihr Unfallrisiko ist siebenmal so hoch wie das eines Nicht-Schnarchers.

Beim Schlafapnoe-Syndrom handelt es sich nicht um eine Schlafstörung, sondern vielmehr um eine Atemregulationsstörung während des Schlafs. Betroffen sind in aller Regel dickleibige Personen, meist Männer, bei denen es nachts zu einer Erschlaffung der Halsmuskulatur mit Verlegung der Atemwege kommt. Typischerweise passiert dies beim Übergang in tiefere Schlafstadien, wenn Vigilanz und Körperschutzreflexe nachlassen. Der Rachen verschließt sich, die Patienten bekommen keine Luft mehr und atmen frustriert, bis die Sauerstoffkonzentration im Blut so weit abgefallen ist, daß der Körper gegenreguliert: Die Patienten wachen zwar nicht völlig auf, kehren jedoch in ein höheres Schlaf Stadium zurück und beginnen erneut und jetzt verstärkt zu atmen - und zu schnarchen.

Dieser Weckreflex des Organismus, der als Arousal-Reaktion bezeichnet wird, verhindert, daß die Patienten nachts in Tief schlafphasen gelangen. Diese sind jedoch für einen erholsamen Schlaf zwingend erforderlich. Folglich sind Schlafapnoe-Patienten tagsüber müde und zerschlagen und schlafen bei jeder monotonen Tätigkeit, in Sitzungen oder beim Lesen sofort ein.

Wichtigster Risikofaktor für ein Schlafapnoe-Syndrom ist neben Amalgam die Adipositas, da das in die Halsmuskulatur eingelagerte Fett den Rachenraum verengt.

Alkoholgenuß begünstigt die Erschlaffung der Halsmuskulatur. Auch chronische Atemwegserkrankungen, z.B. eine chronisch obstruktive Bronchitis, prädisponieren zur Schlafapnoe, da die Sauerstoffwerte im Blut ohnehin schon relativ niedrig sind (sog. overlap-Syndrom). In manchen Fällen können auch anatomische Besonderheiten, eine gekrümmte Nasenscheidewand, die zu Störungen der Nasenatmung führt, ein großes Gaumensegel oder eine Retrognathie bei der Entwicklung dieser Erkrankung eine Rolle spielen. Der ständige Wechsel zwischen Einschlafen und unterschwelligem Wiederaufwachen hat für den Patienten schwere Folgen: Neben der Zerstörung der Schlafarchitektur mit Verlust der Schlafstadien III und IV sowie des REM-Schlafs kommt es zu einer Änderung der Herzfrequenz mit Bradykardie während der Apnoephasen und einer Tachykardie nach Wiederaufnahmen der Atmung. Langfristig bilden sich chronische Veränderungen aus: Sinusarrhythmien, extreme Bradykardie, Vorhofflattern und ventrikuläre Tachykardien sind möglich. In schweren Fällen können lebensbedrohliche Asystolien auftreten, die sich unter Umständen oft wiederholen. Sehr häufig und möglicherweise ursächlich mit der Schlafapnoe assoziiert sind eine arterielle Hypertonie und eine chronische Hirnschädigung durch die schlafbedingten Erstickenfälle.

Quelle: Pr. A.: 6, 33-34 (1993)

- *Stoffwechsel*

Als Störungen im Kohlenhydratstoffwechsel treten bei Alkoholikern sowohl Hyperglykämien als auch Hypoglykämien auf; offensichtlich ist der Ernährungszustand für die Art der Reaktion entscheidend. Bei gut ernährten Individuen führt Alkohol zu einer leichten und vorübergehenden Erhöhung des Blutzuckerspiegels durch Freisetzen von Leberglykogen. Tolbutamidtest und Glukosebelastung fallen bei nicht diabetischen Alkoholikern häufig pathologisch aus. Glukosebelastung kann mit einer abnorm hohen Insulinsekretion beantwortet werden.

Da im Hungerzustand der Blutglukosespiegel durch Glukoneogenese aufrechterhalten wird, Alkohol aber die Glukoneogenese hemmt, werden gelegentlich bei Alkoholikern im Exzeß beobachtete schwere Hypoglykämien mit Schock verständlich. Der Entstehungsmechanismus der Ketoazidose bei nichtdiabetischen Alkoholikern ist noch strittig. Alkohol kann die Glukoneogenese (Bereitstellung von Zucker) in der of schon Glykogen-verarmten Leber hemmen. So kann es zu hypoglykämischen Zuständen kommen, die während des Trinkens, aber auch nach Abfallen des Blutalkohols außerhalb des Intoxikationsbereiches nach Abflauen des Rauschzustandes eintreten können.

Es kann zu zerebralen Krampfanfällen kommen. Auf diese Weise können durch eine Hypoglykämie sogar zerebrale Insulte und subarachnoidale Hämorrhagien ausgelöst werden.

Bei mehr als einem Drittel der Gichtkranken besteht chronischer Alkoholabusus. Bei etwa 25% der Alkoholiker ist der Harnsäurespiegel erhöht. Durch eine gesteigerte Aktivität der Testosteron-Reduktase erhöhter Testosteronabbau beim Mann führt zur Feminisierung und zu den Störungen der Sexualfunktionen.

- *Verdauungstrakt*

Die Schleimhaut im Mundhöhlen- und Rachenbereich ist stark gerötet und verkümmert (atrophiert). Lippen und Zunge sind häufig auffallend glatt. Es finden sich Erkrankungen der Nasennebenhöhlen sowie eine Pharyngitis. Schon im Frühstadium eines chronischen Alkoholkonsums findet man häufig eine vergrößerte Ohrspeicheldrüse; es kommt zu einer Hypersekretion der Speicheldrüsen mit Verminderung des Proteinanteils des Sekretes. Die erhöhte Häufigkeit von Karzinomen des Rachens und der Speiseröhre bei Alkoholikern ist nachgewiesen (ADELHARDT, BURCH, FRENI, STEMMER).

Ähnlich wie im Magen wird auch im Dünndarm die Schleimhaut geschädigt. Dies führt zu erheblichen Störungen bei der Resorption essentieller Nahrungsbestandteile. So wird der aktive Transport verschiedener Aminosäuren gehemmt. Die Resorption von Vitaminen der B-Gruppe, Thiamin, Vit. B₁₂ und Folsäure ist gestört. Das bedeutet, daß chronische Alkoholfuhr auch bei ausreichender oraler Vitaminzufuhr einen Vitaminmangel hervorrufen kann (s.u.).

BJARNASON konnte 1984 mit radioaktiv markiertem ⁵¹Cr-EDTA nachweisen, daß bei chronischem Alkoholikern toxische und evtl. karzinogene Stoffe mit einem Molekulargewicht unter 5 000 durch die Schädigung mit Alkohol über den Dünndarm aufgenommen werden können.

Als Folgen eines akuten Alkoholabusus sind die Refluxösophagitis, das Mallory-Weiss-Syndrom und die hämorrhagisch-erosive Gastritis anzusehen. Bei erhöhtem Alkoholspiegel wird der Ruhedruck des gastroösophagealen Sphinkters herabgesetzt, wodurch ein Rückfluß von salzsäurepepsinhaltigem Magensaft möglich ist, der die Ösophagitis verursacht. Beim Mallory-Weiss-Syndrom kommt es nach wiederholtem Erbrechen zu massiven Blutungen, als deren Ursache Schleimhautrisse mit zum Teil rupturierten Arteriolen im Übergangsbereich von Speiseröhre zum Magen nachgewiesen wurden. Etwa die Hälfte der Fälle mit hämorrhagisch-erosiver Gastritis ist alkoholinduziert. Das Leitsymptom ist die gastrointestinale Blutung mit Melaena und Hämatemesis. Als Ursache wird neben dem Anstieg der Säure-Pepsin-Sekretion auch eine Schädigung der Mukodabbarriere durch den Alkohol angesehen. Bei chronischem Alkoholismus findet sich häufig ein verstärkter Würgereflex und eine vermehrte Sekretion der Gaumendrüsen. Außerdem besteht offensichtlich ein Zusammenhang zwischen chronischem Alkoholismus und dem gehäuftem Auftreten von Mundhöhlen- und Ösophaguskarzinomen. Auch das Barrett-Syndrom (Dysphagie aufgrund einer zirkulären Stenose im Bereich des unteren Ösophagus) wird in einem ursächlichen Zusammenhang mit chronischem Alkoholabusus gesehen. Im Dünndarm scheint es zu einer Schädigung der Schleimhaut zu kommen die partielle Resorptionsstörungen zur Folge hat. So konnten eine D-Xylose- und Vitamin-B₁₂-Malabsorption und eine herabgesetzte Vitamin-B₁₂- und Folsäureresorption nachgewiesen werden (SCHMIDT-WILCKE et al.). Gesteigerte Permeation von Makromolekülen (BJARNASON).

- *Vitaminmangel*

Häufig geht ein Alkoholentzugsdelir mit einer Hypovitaminose einher. Von den Vitaminen interessiert vor allen Dingen die B-Gruppe mit ihrer Beziehung zum Stoffwechsel des Nervensystems. Die B-Vitamine sind unentbehrlich für den Glukosestoffwechsel des Nervensystems und spielen außerdem eine wichtige Rolle bei der Bildung von Serotonin, Dopamin und Noradrenalin, die als Transmittersubstanzen der chemischen Reizübertragung an den Synapsen dienen. Bei Alkoholkranken kann es zum Mangel der Vitamine B₁, B₆ und B₁₂ kommen.

Das Vitamin B₁ oder Thiamin ist ein wesentlicher pathogenetischer Faktor bei der Entstehung einer alkoholbedingten Polyneuropathie und Enzephalopathie. Die Bestimmung des Thiaminspiegels im Blut durch

Messung der Transketolaseaktivität der Erythrozyten hatte eine signifikante Erniedrigung der Thiaminwerte ergeben. In der Gruppe der Alkoholiker zeigten die Patienten mit einem Delirium tremens signifikant niedrigere Werte als die nicht psychotischen Patienten. Bei den Patienten mit einer Wernicke-Enzephalopathie und einem Korsakow-Syndrom fielen die niedrigsten Thiaminwerte auf. Demgegenüber wird dem Vitamin-B₁-Mangel keine wesentliche ätiologische Bedeutung bei halluzinatorischen Syndromen beigegeben.

Das Vitamin B₆ oder Pyridoxin hat einen Einfluß auf die Bildung der Neurotransmitter Serotonin, Dopamin und Noradrenalin. Herabgesetzte Werte bei Alkoholikern werden mit den Krampfanfällen in Zusammenhang gebracht.

Ein Mangel des Vitamins B₁₂ oder Cobalamin kann zu organischen Psychosyndromen führen. Es besteht bei einem Vitamin-B₁₂-Mangel relativ häufig ein Alkoholismus. Es liegen aber keine systematischen Untersuchungen darüber vor, ob bei Delirien ein Cobalaminmangel vorkommt.

Entzugserscheinungen:

Entzugskrämpfe:

Kontinuierliches, z.B. ein sich über 10 Jahre erstreckendes, rauschernes, ununterbrochenes Trinken im Sinne des Delta-Typs von JELLINEK fördert das Zustandekommen epileptischer Anfälle, disponiert aber gleichzeitig zum Alkoholdelir.

Alkoholentzug kann einen alkoholepileptischen Anfall auslösen, ist aber ebenso geeignet, bei Disponierten ein Delir zu provozieren. Für das Auftreten beider Komplikationen kommen also die gleichen dispositionellen und auslösenden Bedingungen in Betracht. Es ist aber keineswegs gesichert, daß beiden Störbildern der gleiche pathologische Vorgang zugrunde liegt (ROPPING).

Wahrscheinlich gibt es für beide Krankheitsbilder unterschiedliche pathogenetische Endstrecken. Nicht die sich am Gehirn abspielenden Prozesse, die einmal das Delir, das andere Mal den epileptischen Anfall verursachen, sind gemeinsam, sondern das Prinzip, welchem diese verschiedenen Prozesse folgen.

Die einmalige Einnahme von Alkohol erhöht in Abhängigkeit von der verwendeten Dosis die zerebrale Krampfschwelle. Nach Abklingen der Alkoholwirkung sinkt aber die vorübergehend erhöht gewesene Krampfsehweite unter das Normalniveau ab. Diese Krampfschwellsenkung mit der erhöhten Krampfbereitschaft verschwindet wieder nach 24 Stunden. Hält man jedoch vorher für die Dauer mehrerer Wochen im Blut einen gleichmäßigen Alkoholspiegel aufrecht, so löst der Alkoholentzug eine wesentlich stärkere Krampfschwellsenkung aus, die erst nach 24 bis 48 Stunden ihr Maximum erreicht und noch eine Woche anhält. Das EEG bleibt bis auf eine leichte Frequenzverlangsamung unauffällig. Einem Entzugskrampf geht im Gegensatz zu einem zerebralen Krampfanfall keine Aura voraus, der Patient läßt nicht unter sich (weder Stuhl noch Urin). Entzugskrämpfe sind bei gleichzeitigem Schlafmittelmißbrauch (Benzodiazepine, Barbiturate, Methaqualon, Clomethiazol) häufig.

Prädelir:

Ein Prodromalstadium mit zunehmendem Tremor, Schlafstörungen, Angstträumen, passageren illusionären Verkennungen, starker Schreckhaftigkeit, fibrillärem Wogen in der mimischen Muskulatur und gelegentlich auch — zerebralen Krampfanfällen geht häufig dem Ausbruch des eigentlichen Delirium tremens voraus.

Delirium tremens:

Das ausgeprägte Delirium tremens ist definiert durch die Symptomtrias:

- Tremor mit Beschäftigungsunruhe;
- Desorientierung (meist als Ausdruck der Bewußtseinsstörung hinsichtlich Ort und Zeit gestört, während hinsichtlich Personalien und Lebensgeschichte oft lückenlose Erinnerungen bestehen);
- Halluzinationen (überwiegend auf optischem und taktilem Gebiet, weniger im akustischen Bereich und kaum in den übrigen Sinnesbereichen).

Das Alkoholentzugsdelir kann auch als höchste Stufe des sogenannten Abstinenzsyndroms bezeichnet werden. FEUERLEIN (1984) teilt dessen Symptome in vier Gruppen ein:

- gastrointestinale Erscheinungen: Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe;
- kardiovaskuläre und vegetative Symptome: Schweißausbruch, Temperaturerhöhung, Schwankungen der Pulsfrequenz, Schlafstörungen;

- neurologische Störungen: Tremor, Muskelkrämpfe, Hyperreflexie, Grand-mal-Anfälle;
- psychiatrische Phänomene: Halluzinationen, Bewußtseinsstörungen, motorische Unruhe, Desorientiertheit.

Nur etwa 15% aller chronischen Alkoholiker entwickeln ein Alkoholdelir. Das Delirium tritt in seinen Vollbild hauptsächlich nach Absetzen des Alkohols auf. Als Ursache wird neben Leberfunktionsstörungen eine schwere Störung des Hirnstoffwechsels angenommen (Reboundeffekt). Beim Delir konnte eine signifikante Zunahme toxischer Eiweißabbauprodukte nachgewiesen werden. Von einigen Autoren wird aufgrund ähnlicher Laborbefunde angenommen, daß es sich beim Alkoholdeliriker um ein „Leberkoma en miniature“ handelt.

Die Zunahme toxischer Eiweißmetaboliten im Blut und vor allem im Liquor geht weitgehend mit der Schwere des klinischen Bildes parallel und normalisiert sich wieder bei seiner Besserung. Am schwersten sind die Störungen der Entgiftungsleistung der Leber, gemessen an der Glucuronsäure- und Sulfatausscheidung sowie dem Phenol- und Indikananstieg im Blut und Liquor beim Alkoholentzugsdelir bei gleichzeitigem Praecoma hepaticum. Die arteriovenösen Hirndifferenzen für Ammoniak, freie Phenole und Laktat fielen beim Alkoholentzugsdelir als Zeichen des veränderten Hirnstoffwechsels pathologisch aus.

Die Schwere eines Alkoholentzugsdelirs ist weitgehend unabhängig von der Art und dem Ausmaß einer gleichzeitigen Leberschädigung.

Das Alkoholentzugsdelir gehört zu den metalkoholischen Psychosen, zu denen man noch die alkoholische Korsakow-Psychose, die Wernickesche Krankheit, die Alkoholhalluzinose, den chronischen Eifersuchts-wahn der Trinker, die Dipsomanie und die Alkoholepilepsie rechnet. Der Anteil des Alkoholdelirs an den metalkoholischen Psychosen beträgt etwa 85%.

Es handelt sich um eine körperlich begründbare Psychose mit Bewußtseinstrübung und traumartigen Erlebnissen (KENSY).

Während des Alkoholentzugsdelirs findet sich eine gesteigerte Erregbarkeit des zentralen Nervensystems. Sowohl beim Alkoholentzugsdelir als auch beim Psychopharmaka- oder dem Schlafmittelentzugsdelir findet sich eine Hypomagnesämie. Der Magnesiummangel korreliert mit der Auslösung von Krampfanfällen in der frühen Entzugsphase. Jedoch ist nur eine Hypomagnämie im Vollblut, nicht im Serum aussagekräftig.

Es gibt auch Alkoholdelire ohne Provokation durch Alkoholentzug, zum Beispiel durch eine nicht alkoholbedingte Krankheit, durch eine ungewohnte, schwere körperliche Belastung oder einen alkoholischen Exzeß. Es ist eine kontinuierliche Verlaufsserie vom akuten Alkoholdelir über das stille Delir bis zur Encephalopathia Wernicke anzunehmen.

Pathologisch anatomisch wurden eindeutige Veränderungen im zentralen Höhlengrau des Rauten-, Mittel- und besonders des Zwischenhirns nachgewiesen.

Es erscheint wahrscheinlich, daß es sich um eine dienzehal bedingte zentralvegetative Regulationsstörung handelt, die dann in Gang gesetzt wird, wenn zu der chronischen Alkoholintoxikation weitere Faktoren hinzukommen. Es wird daran gedacht, daß die plötzliche Abstinenz die zentrale Regulation, die auf bestimmte Exzitantien eingestellt war, stört oder daß durch interkurrente Krankheiten oder Alkoholex-zesse die Dysregulation hervorgerufen wird, die sich dann unter dem Bild des Alkoholdelirs dokumentiert. MUTIG und REIOWSKI haben die Beobachtung gemacht, daß im Alkoholdelir toxische Eiweißabbauprodukte wie Ammoniak, freie Phenole und Indikan in Blut und Liquor signifikant vermehrt sind. Vor allem die Erhöhung von freien Phenolen und Indikan im Liquor weist auf eine erhebliche Störung der Blut-Liquor-Schranke im Alkoholdelir hin. RUMPL und KUNZ fanden zusätzlich eine starke Erniedrigung der Phospholipidsynthese in der Leber während des Delirium tremens.

Beim Alkoholentzug treten auch häufig Elektrolytveränderungen auf. Besondere Bedeutung hinsichtlich des Auftretens von zerebralen Krampfanfällen kommt dem Verhalten von Magnesium, Kalium und Calcium im Liquor und dem von Kalium und Calcium im Serum zu, die bei Patienten mit Entzugskrämpfen signifikant vermindert gefunden wurden (MEYER und URBAN).

Große Aufschlüsse über das Verhalten in ZNS beim Alkoholentzug gaben die Versuche von GRIFFITHS an Mäusen. Sie zeigten, daß bei Tieren, die alkoholabhängig gemacht wurden und dann abrupt entzogen wurden, charakteristische Veränderungen im Stoffwechsel von Noradrenalin, Dopamin und 5-Hydroxytryptamin stattfanden. Der wesentliche Befund war, daß in der frühen Entzugsphase ein starker Anstieg dieser Stoffe im Gehirn stattfindet und offenbar zur Bewältigung dieses Umstellungsvorganges nötig ist. Wurde nämlich die erhöhte Katecholaminsynthese durch bestimmte Hemmstoffe verhindert, so erfolgte

eine Verstärkung der Entzugssymptomatik. Diese Resultate legen nahe, daß die Monoamine eine protektive Rolle in der Antwort auf den Alkoholentzug spielen. Sollte dies zutreffend sein, so könnte möglicherweise eine Vergrößerung des Monoaminangebotes (Vorstufen, MAO-Hemmer, bestimmte trizyklische Antidepressiva) die Auswirkungen eines Alkoholentzugs abmildern. Erste Befunde beim Menschen, daß sich durch Messung der Katecholamine Hinweise für eine Hyperaktivität im noradrenergen und dopaminergen System finden lassen, liegen von GACOBINI vor. Sie stellten während des Alkoholdelirs eine vermehrte Ausscheidung von Noradrenalin und Adrenalin im Urin fest. Im Vergleich zu Personen mit einer Alkoholintoxikation oder einem Entzugssyndrom lagen die Werte deutlich höher. Das Maximum der Ausscheidung zeigte sich in der Zeit der stärksten Symptomausprägung. Zur Normalisierung der Noradrenalin- und Adrenalinausscheidung kam es erst drei bis neun Tage nach dem Delirierende.

Noradrenalin und Adrenalin im Urin stammen mit großer Wahrscheinlichkeit aus der Peripherie. Um Hinweise für eine zentrale Hyperaktivität des noradrenalinergen Systems zu finden, bestimmten ATHEN et al. das 3-Methoxy-4-hydroxyphenylglykol (MHPG) im Liquor von Patienten mit einem Delirium tremens, von dem angenommen wird, daß es den Noradrenalinumsatz im zentralen Nervensystem widerspiegelt. Außerdem bestimmten sie die Dopamin-b-hydroxylase im Serum, die bei der Nervenerregung zusammen mit Noradrenalin freigesetzt wird und deshalb als Indikator für die Aktivität des sympathischen Nervensystems angesehen wird. Um eventuelle Veränderungen im dopaminergen System festzustellen, wurden Dopamin im Harn und dessen Hauptmetabolite Homovanillinsäure und Dihydroxyphenylethylsäure im Liquor bestimmt.

Während sich für das dopaminerge System keine wesentlichen Veränderungen während des Delirs feststellen ließen, kam es beim noradrenergen System zu ganz ausgeprägten Unterschieden. Es wurde eine signifikant ($p < 0,025$) erhöhte Noradrenalinausscheidung während des Delirs gefunden. Ihr entspricht die während des Delirs gemessene erhöhte DBH-Aktivität (Dopamin-b-hydroxylase) im Serum, die mit Noradrenalin zusammen freigesetzt wird. Die DBH spielt beim Delir möglicherweise eine wichtige Rolle, da sich eine positive Korrelation der DBH-Erhöhung während des Delirs zur Delirintensität ergab. Die wichtigsten Hinweise für die Aktivität des zentralen noradrenergen Systems ergibt das MHPG im Liquor. Die im Delir gefundene Erhöhung gegenüber der Kontrollperiode ist hochsignifikant. Sie deutet auf einen verstärkten Noradrenalinumsatz hin. Zusammen mit der erhöhten Noradrenalinausscheidung im Urin und der erhöhten DBH-Aktivität im Serum sind damit deutliche Anzeichen für die Hyperaktivität des zentralen und peripheren noradrenergen Systems während des Delirs vorhanden. Flüchtige Halluzinationen oder Orientierungsstörungen werden als Prädelir bezeichnet. Das gleichzeitige Vorhandensein der deliranten Bewußtseinsstörungen mit Desorientierung, Halluzinationen und Tremor werden als Delir bezeichnet. Halluzinationen: Zunächst halluzinierte Schatten werden im Laufe von Stunden lebhafter, konkreter, verdichten sich zu kleinen Tieren (weiße Mäuse!), Fäden, Wasserstrahlen usw. Der Delirante nestelt überall herum, wehrt sich gegen vermeintliche Angriffe der halluzinierten Tierchen. Er spricht verwirrt mit imaginären Personen, sieht den Boden schwanken, Wände einstürzen, glaubt zu sitzen oder zu stehen, obwohl er im Bett liegt (thalamische Funktionsstörung?). Wahnthematik tritt auf. Galgenhumor wird kaum noch beobachtet. Im Beschäftigungsdelir werden Tätigkeiten angedeutet, die dem sozialen Milieu des Betroffenen entstammen.

Wegen der erhöhten Suggestibilität lassen sich leicht einzelne Halluzinationen erzeugen. Häufig besteht eine Polyneuropathie. Der Patient schwitzt. Als Zeichen vegetativer Dysregulation tritt Fieber auf. Bei abortiven Delirien fehlen jedoch meist die Temperaturerhöhung und das Schwitzen. Am Augenhintergrund zeigt sich oft Hyperämie. Die Pupillen reagieren träge auf Lichteinfall. Es kommen auch flüchtige zerebrale Herdsymptome vor, Augenmuskelparesen, sogar Hemiparesen und aphasische Störungen. Der Liquor ist meist unauffällig. Im Urin zeigen sich Eiweiß und Urobilinogen.

Bis zu 15% der Trinker geraten ein oder mehrmals in ein Delirium tremens. Dieser Zustand hat trotz Clomethiazol und moderner intensivmedizinischer Methoden eine schlechte Prognose; die Akutletalität beträgt bis zu 10%.

Über den späteren Verlauf weiß man wenig; Dr. Eckhard H. ORSTMANN et al., Bochum, gingen deshalb dieser Frage anhand ihres eigenen Krankengutes nach. Wie sie in *Medizinische Klinik* berichteten, behandelten sie von 1974 bis 1984 insgesamt 90 Episoden von Delirium tremens bei 68 Männern und zwölf Frauen. Das Durchschnittsalter betrug 46,2 Jahre (25 bis 75 Jahre). In der ersten Hälfte des Beobachtungszeitraumes wurden pro Jahr im Mittel 5,2 Fälle behandelt, im zweiten Jahrfünft waren es jedoch 12,8 pro anno. Die Inzidenz des Alkoholdelirs ist also, zumindest im Bochumer Raum, deutlich gestiegen.

Die meisten Patienten wurden im Erstdelir aufgenommen. Neun kamen im Zweit-, sechs im Dritt- und

zwei im Viertelir. Acht der 80 Patienten verstarben während des stationären Aufenthalts, jedoch nur eine im unmittelbaren zeitlichen Zusammenhang mit dem Delir, das sich nach einem Schädel-Hirn-Trauma entwickelt hatte.

Sämtliche Verstorbenen hatten an mindestens drei, im Durchschnitt an vier komplizierenden Begleiterkrankungen gelitten; Pneumonien, Leberkoma und gastrointestinale Blutungen standen im Vordergrund. Kein Patient mit Leberkoma überlebte dieses.

Auch das Alter schien die Prognose ungünstig zu beeinflussen. Die zunächst Überlebenden waren 4,7 Jahre jünger als die Verstorbenen. Die Clomethiazol-Dosis dagegen beeinflusste die Überlebenschancen nicht. HORSTMANN et al. versuchten, in der Folgezeit die Patienten im Auge zu behalten. Nach fünf Jahren waren zwölf weitere Patienten verstorben. Pneumonien, Unfälle, Blutungen im Magen-Darm-Bereich und kardial Dekompensation waren die wichtigsten Todesursachen. Zehn konnte man nicht mehr auffindig machen. 21 gaben telefonisch Auskunft über ihr Befinden und 29 unterzogen sich einer ambulanten Nachuntersuchung. Die Ergebnisse waren nicht besonders ermutigend. Sechs Patienten waren abstinent; sieben tranken kontrolliert und die übrigen 16 waren nach wie vor vom Alkohol abhängig.

Die altersspezifische Lebenserwartung für einen 46jährigen Alkoholiker betrug in dem Bochumer Kollektiv nur 9,3 Jahre - verglichen mit 29 Jahren im Bundesdurchschnitt (HORSTMANN, 1990).

Immer finden wir an somatischen Störungen einen groben Tremor des ganzen Körpers mit Koordinationsstörungen, eine schwere Vasolabilität, Veränderungen des Leberstoffwechsels und gelegentlich die schon erwähnten epileptischen Anfälle. Das vollentwickelte Delir dauert 2 bis 5 Tage, manchmal auch länger. Der Abschluß erfolgt durch einen Terminalschlaf. Die Erinnerung an die Zeit der Erkrankung ist meist unscharf und lückenhaft, die Halluzinationen werden jedoch als krankhaft erkannt. Die meisten Patienten waren infolge des immer vorausgegangenen schweren Alkoholismus schon vorher wesensverändert, auch in intellektueller Hinsicht mehr oder weniger beeinträchtigt. Eine Verschlimmerung der psychischen Alteration durch ein Delir ist die Regel.

12 Stunden nach völliger Abstinenz eines chronischen Alkoholikers kommt es zum Tremor, zu Muskelkrämpfen, allgemeiner Schwäche, zur Hyperhydrosis, Übelkeit und zum Erbrechen, zur Hyperreflexie, Temperaturerhöhung sowie zu Schlaflosigkeit. Nach 24 Stunden treten Halluzinationen bei erhaltener Orientierung und Kritikfähigkeit in Erscheinung. Zerebrale Krampfanfälle, die etwa doppelt so häufig nach Alkoholentzug sind wie Delirien, werden meist 24 bis 48 Stunden nach Alkoholentzug beobachtet. Ihr Auftreten fällt zeitlich mit dem Maximum der zerebralen Krampfüberregbarkeit zusammen. Nach 72 bis 96 Stunden entwickelt sich das Vollbild des Delirs. Hier ist dem Delirausbruch zeitlich die stärkste Ausprägung des REM-Rebound zugeordnet. Beim Delirium tremens besteht völlige Schlaflosigkeit. Die Patienten haben lebhaft Träume, die in den Wachzustand hineinreichen. Das Nacht-EEG gleicht dem Bild eines 100% igen REM-Schlafs. Auch nach Abklingen des Delirs ist das Schlaf-EEG noch gravierend verändert.

Nachweis:

Alkohol kann im Venenblut, Urin und Liquor quantitativ bestimmt werden.

Nachweis im Blut:

Im menschlichen Blut beträgt die physiologische Alkoholkonzentration 0,001-0,02% (GLDMEISTER). Höhere Konzentrationen kommen nur durch den Konsum alkoholischer Getränke zustande.

Blutentnahme: Der Befund ist auch dann voll auswertbar, wenn die Einstichstelle vorher mit Alkohol desinfiziert wurde, vorausgesetzt, daß keine Alkohollache vorhanden war, durch die die Nadel durchstochen wurde. Da die Alkoholkonzentration im Blut und im Gewebe nahezu identisch ist, wird die Blutalkoholkonzentration nach der aufgenommenen Alkoholmenge und dem Körpergewicht bestimmt. Diese Berechnung spielt in der gerichtlichen Medizin bei der Beurteilung von Delikten unter Alkoholeinfluß eine wichtige Rolle; sie erfolgt nach einer Formel von WIDMARK.

Während der Eliminationsphase sinkt die BAK in der Regel gleichmäßig um stündlich etwa 0,15 g‰ ab. Die Eliminationsrate ist in der Gerichtsmedizin von erheblicher Bedeutung. Wird beispielsweise erst mehrere Stunden nach einem Delikt eine Blutalkoholbestimmung durchgeführt, so läßt sich durch Rückrechnung mit Hilfe der Eliminationsrate die BAK zur Tatzeit errechnen.

Es ist der große Verdienst WIDMARKS, eine exakte Methode geschaffen zu haben, die es ermöglicht, in kleinsten Blut- oder Urinmengen Ethylalkohol mit größter Genauigkeit quantitativ nachzuweisen.

Das Widmark-Verfahren besteht im Prinzip darin, daß der Alkohol aus einer kleinen Menge (etwa 100 mg des Untersuchungsmaterials (Blut, Urin usw.) in dem Widmark-Kolben bei Luftsabschluß in Dichromat-Schwefelsäure hineindestilliert und hierbei gleichzeitig oxidiert wird. Dieser Vorgang vollzieht sich im Wasserbad oder Brutschrank und benötigt keine Aufsicht. Anschließend wird die nichtverbrauchte Dichromatschwefelsäure titriert und aus dem Überschuß die Menge des Alkohols berechnet.

Als Störsubstanzen kommen beim Widmark-Verfahren in erster Linie Ketonkörper bei Diabetes mellitus, Narkosemittel wie Ether und Chloroform, aber auch Fäulnissubstanzen in Betracht. Fast alle „Störsubstanzen“ lassen sich heute mit dem *ADH-(Ferment-)Verfahren* erkennen, das alkoholspezifisch ist und bald nach seiner Einführung als Zweitmethode überall Anwendung fand.

ADH katalysiert in einem geeigneten Puffersystem eine wasserstoffübertragende Reaktion, bei der Ethylalkohol in Acetaldehyd übergeführt und gleichzeitig NAD (nicotinamid-adenin-dinucleotid), das Co-Ferment der Wasserstoffübertragung im Zellstoffwechsel, hydriert wird.

Die hydrierte Form des NAD (= NADH) unterscheidet sich vom (nichthydrierten) NAD durch seine starke Lichtabsorption im ultravioletten Gebiet. Aus der bei dieser Längenwelle gemessenen - der Menge an hydrierten NAD entsprechenden - Extinktion läßt sich die Menge des an der Umsetzung beteiligten Ethanol's ermitteln [*Testomar® - Alkohol, Behring*].

Etwa 10 Jahre nach Einführung der Ferment-Methode (ADH-Verfahren) fanden gaschromatographische Verfahren Eingang in die Blutalkoholanalytik. Seither wird in der Bundesrepublik Deutschland mit gutem Erfolg im Rahmen forensischer Blutalkoholbestimmungen eine Zweierkombination der drei Methoden - Widmark-, ADH- und GC-Verfahren - angewandt.

In den vergangenen 16 Jahren wurde in einer zunehmenden Anzahl von Untersuchungen auf einen neuen diagnostischen Marker für Alkoholmißbrauch hingewiesen, der völlig unabhängig von den konventionellen Alkoholismus-Markern ist. Dieser Marker, der Kohlehydrat-defizientes Transferrin genannt wird, besteht hauptsächlich aus ein oder zwei Isomeren von Transferrin, an denen die terminalen Trisaccharide fehlen. Solche Isomere wurden bis jetzt durch elektrische Meßverfahren, wie z.B. isoelektrische Fokussierung, chromatographische Fokussierung und verschiedene Arten von Anionenaustausch-Chromatographie, kombiniert mit immunologischen Methoden nachgewiesen.

Das defekte Transferrin ist ein Maß für die akkumulierende Wirkung von Alkoholkonsum. Es zeigt sich nach einer regelmäßigen Aufnahme von 50-80 g Ethanol pro Tag über mindestens eine Woche hinweg unnormalisiert sich bei Abstinenz langsam (Halbwertszeit ca. 15 Tage).

In den bis jetzt durchgeführten Studien wurden insgesamt ca. 2 500 Testpersonen mit einer klinischen Sensitivität von 82% und einer Spezifität von 97% untersucht.

Von falsch positiven Ergebnissen wurde nur sehr selten berichtet: bei wenigen Patienten mit schweren Lebererkrankungen, normalerweise primärer biliärer Zirrhose oder chronischer manifester Hepatitis, bei Patienten mit genetisch bedingten D-Varianten von Transferrin und bei Trägern eines erst kürzlich entdeckten angeborenen Fehlers im Glykoprotein-Stoffwechsel.

Der Mechanismus der Entstehung des defekten Transferrins ist unbekannt, doch man vermutet eine durch Acetaldehyd vermittelte Hemmung des Glykosyl-Transfers. Kohlehydrat-defizientes Transferrin stellt somit einen neuen Weg zur Diagnose von alkoholbedingten Störungen dar. Seine Messung wird durch andere Faktoren kaum beeinflusst und ist im Gegensatz zu konventionellen Alkoholismus-Markern weitgehend unabhängig von begleitenden Leberkrankheiten.

Versicherungsrechtlich ist dieser Test wichtig zum Ausschluß eines Alkoholismus bei toxischen Leberschäden

Quelle: STIEBER, H., Clin. Chem. 37/12,2092-2037 (1991)

Nachweis in der Luft:

Atemalkohol-Meßgeräte

Nachweis im Urin (O. SCHMIDT):

In einem Reagenzglas werden wenige ml Körperflüssigkeit (Urin, Blut etc.) langsam bis zum Siedepunkt erhitzt. Bringt man in den oberen (leeren) Teil des Reagenzglases einen Glasstab, der mit einer natronlauge-alkalischen Kaliumpermanganatlösung benetzt ist, so schlagen sich die aufsteigenden Dämpfe an diesem kälteren Abschnitt nieder, und bei Anwesenheit von Alkohol färbt sich der Stab grün.

Auf diese Weise ist Alkohol noch in Konzentrationen (Verdünnungen) von 1 : 20 000 nachzuweisen. Negativer Ausfall der Probe schließt nennenswerte Alkoholfuhr aus. Disulfiram: falsch positiv.

Herstellung der Reagenz:

Man versetzt etwa 100 ml einer 10%igen Natronlauge bis zu intensiver Blaufärbung mit konz. Kaliumpermanganatlösung.

Versuch:

Man füllt etwa 3 ml der zu testenden Körperflüssigkeit in ein Reagenzglas, kocht diese Flüssigkeit z.B. in einer Kerze, nehme mit einem Glasstab einen Tropfen der natronlaugealkalischen Kaliumpermanganatlösung auf und halte den Stab vorsichtig in das Reagenzglas, bis der Stab mit der natronlaugealkalischen Kaliumpermanganatlösung etwa 5 cm über der zu testenden, kochenden Körperflüssigkeit ist - oder man läßt die Lösung am Glas innen herablaufen. Reagenzglas und Glasstab dürfen nicht mit alkoholhaltigen Flüssigkeiten gesäubert werden. Die Probe ist positiv bei einem Farbumschlag nach grün,

*Alkoholabusus-Diagnostik**

Als Marker für chronischen Alkoholabusus wurde das Carbohydrate-Deficient-Transferrin (CDT) eingeführt (Pharmacia, CD Test). CDT ist eine 1976 im Liquor entdeckte Variante des Eisentransportproteins Transferrin. Es ist charakterisiert durch verminderte Glykosylierung der Seitenkette mit reduziertem Gehalt an endständigen Kohlenwasserstoffverbindungen wie Sialinsäure, Galaktose und N-acetyl-Glucosamin.

Carbohydrat deficient transferrin (Norm < 20,0 U/l)

Erhöhte CDT-Werte sprechen mit großer Wahrscheinlichkeit (Spezifität = 98%) für einen Alkoholabusus (d.h. Aufnahme von mehr als 60 g Alkohol pro Tag = ca. 1 Flasche Wein oder ca. 4 Flaschen Bier oder ca. 3-4 Gläser Whisky über einen Zeitraum von wenigstens einer Woche). Bei Abstinenz normalisieren sich die CDT-Werte innerhalb von 2-3 Wochen.

Bei einem freiwilligen Trinkversuch mit Alkoholmengen von 60 Gramm pro Tag (dies entspricht einer Flasche Wein oder drei Halben Bier) beobachtete GLG vom Institut für Rechtsmedizin der Universität München bei 60 Prozent der Männer nach drei Wochen einen Serumspiegel von 20 U/l; bei Frauen lagen die Werte nach zwei Wochen bei 26 U/l. Eine Normalisierung der Werte erfolgte innerhalb zwölf Tagen (± 3).

SOYKA (Psychiatrische Klinik der Universität München) fand bei Alkoholikern nach Entzug eine Normalisierung innerhalb 17 Tagen (± 4). Wird das asservierte Serum bei zwei bis acht Grad Celsius aufbewahrt, ist die Analyse von CDT noch bis zu 48 Stunden möglich; bei minus 20 Grad Celsius verlängert sich der Analysezeitraum bis zu einem Jahr. Die erforderliche Probenmenge beträgt 0,5 ml; Plasma eignet sich für den CDTest®-Test nicht.

Vorwiegend in skandinavischen Ländern durchgeführte Studien ergaben für den Test bei Personen mit Alkoholkonsum von 60 Gramm pro Tag eine Spezifität von 90 bis 100 Prozent und eine Sensitivität von 76 bis 91 Prozent. Die Sensitivität erwies sich bei Personen mit hohem Alkoholkonsum als sehr viel höher als bei einer unselektierten Kontrollpopulation.

CDT wird derzeit hinsichtlich Spezifität als der zuverlässigste Marker angesehen, mit dem ein chronischer Alkoholkonsum festgestellt werden kann. Zwischen CDT und anderen Alkoholmarkern besteht keine direkte Korrelation. Zu berücksichtigen ist, daß in sehr seltenen Fällen wie bei einer genetisch determinierten Variante des Transferrin, bei biliärer Zirrhose, bei Autoimmunhepatitis und bei einer seltenen Stoffwechselstörung, der Glukanose, ebenfalls pathologisch hohe Werte zu finden sind. Bei extremem Eisenmangel und in der Schwangerschaft sind ebenfalls Veränderungen der CDT-Serumspiegel möglich. Die Bedeutung des CDT in der klinischen Medizin liegt in der Möglichkeit einer Differenzierung zwischen alkoholbedingten und nicht alkoholbedingten Hepatopathien, Pankreaserkrankungen und neurologischen Störungen. Bei Traumapatienten oder chirurgischen Patienten, die wegen eines alkoholassoziierten Tumors (Oropharyngealbereich) operiert werden, ist zur Prävention eines Alkoholentzugssyndroms die Erkennung der Alkoholabhängigkeit von großer Bedeutung. Vermuteter Alkoholabusus kann durch einen Abfall der CDT-Werte bei Alkoholkarenz bestätigt werden. Für den Nachweis der absoluten Alkoholkarenz eignet sich der Test hingegen nicht.

Im Bereich der forensischen Medizin hat CDT als Marker chronischen Alkoholkonsums große Bedeutung, da er auch bei Obduktionen eingesetzt werden kann. GLG geht davon aus, daß für Fragen der verminderten Schuldfähigkeit durch Alkoholeinfluß ein Grenzwert von 30 U/l für schweren Alkoholmißbrauch vorzuziehen ist.

* Quelle: GÄBLER-SANDBERGER, E.: Dt. Ärztebl. 93: A-668 (1996)

Alkoholismus-Definition:

Die Definition aus dem Jahre 1992 lautet: „Alkoholismus ist eine primäre, chronische Erkrankung, deren Entwicklung und Manifestation durch genetische, psychosoziale und umweltbedingte Faktoren beeinflusst werden. Die Erkrankung verläuft häufig progressiv und tödlich. Sie ist gekennzeichnet durch eine unzureichende Fähigkeit, den Alkoholkonsum zu kontrollieren, durch die zwanghafte, gedankliche Beschäftigung mit der Droge Alkohol, durch den Konsum von Alkohol trotz nachteiliger Folgen und durch Denkstörungen, insbesondere durch Verdrängung des Problems. Alle diese Symptome können dauerhaft vorhanden sein oder sporadisch auftreten.“

Die Bedeutung einiger Aussagen verdient hervorgehoben zu werden: „Primär“ bedeutet, daß Alkoholismus als eine eigenständige Erkrankung (Entität) anerkannt wird. Der Begriff „Erkrankung“ beinhaltet eine unfreiwillige Gesundheitsstörung. Es wird deutlich, daß sich die Diagnose Alkoholismus nun nicht mehr vornehmlich auf die körperlichen und psychischen Folgen des Alkoholkonsums stützt, sondern sehr viel stärker die Abhängigkeit berücksichtigt, auch wenn sie noch ohne körperliche und psychische Folgen geblieben ist. Vor allem aber wird deutlich, daß in dieser neuen Definition Alkoholismus als eine heterogene Erkrankung verstanden wird, daß eine genetische Prädisposition anerkannt wird und daß Verhaltensstörungen, vor allem Verdrängungen, als Bestandteil der Erkrankung gelten.

Hinweis für Alkoholabusus

Alkoholabhängige zu erkennen ist nicht immer einfach. In Suchtberatungsstellen finden sich in der Regel nur hochmotivierte Patienten ein, wogegen der erste Kontakt mit dem Hausarzt meist nicht wegen des Alkoholmißbrauchs oder des Wunsches nach Therapie stattfindet, sondern aufgrund von Symptomen, die als Folgen des Abusus entstanden sind.

Der Patient kommt allgemein wegen maskierter Symptome in die hausärztliche Praxis: er klagt z.B. über Appetitlosigkeit, Übelkeit und Brechreiz, besonders morgens, etwa beim Zähneputzen. Gewichtsverlust, Apathie und Zerschlagenheit können ebenso ursächlich für den Besuch beim Hausarzt sein wie unruhiger Schlaf, unspezifisches Durstgefühl oder Schwitzen, Kreislaufstörungen mit Kollapsneigung, Meteorismus, Völlegefühl, Singultus, Druckschmerz unter dem rechten Rippenbogen, Störungen der Libido und Potenz. Andere Patienten geben Atemnot, Herzunruhe oder lancinierende Schmerzen in den Beinen als Grund für den Arztbesuch an oder klagen über Taubheitsgefühl in den Extremitäten, Herzjagen, Angst- und Unruhezustände oder Blackouts. Häufig sind Merk- und Konzentrationsstörungen, Nachlassen des Gedächtnisses, beginnende Interessenlosigkeit, Reizbarkeit und Nervosität feststellbar.

Wegen der subjektiven Einschätzungen trägt die ärztliche Anamnese nur wenig zur Diagnosefindung bei, weil Alkoholikranke meist ihre Trunksucht und ihr soziales Fehlverhalten verleugnen. Beim ersten Arztkontakt wird der Alkoholmißbrauch meistens negiert oder vermindlicht, Alkoholikranke behaupten z.B. lediglich „da und dort ein Bier“ zu trinken. Auch wenn sie in Wahrheit seit Wochen jeden Tag betrunken waren, zögern sie nicht, sich als abstinent auszugeben.

Folglich kommt der Fremdanamnese besondere Bedeutung zu. Oft sind es die Angehörigen des Alkoholikranken, die verzweifelt den Hausarzt aufsuchen, über Eheprobleme berichten - aber auch darüber, wie schlecht es dem Partner gehe und wie sehr er sich in jüngster Zeit verändert habe. Den Angehörigen fällt die Gereiztheit und Depressivität der Kranken auf sowie Stimmungslagen, die von Euphorie bis zur Verzweiflung reichen.

Alkoholikranke fühlen sich immer in Verteidigungsstellung gegenüber jedem, der nicht mittrinkt, und versuchen ständig, sich Komplizen zu schaffen. Sehr häufig können sie ihren regelmäßigen Verpflichtungen nicht mehr nachkommen; sie kommen zu spät zur Arbeit, fehlen oft wegen geringfügigkeiten und neigen zu Ausreden. Hier hat der Hausarzt, der das familiäre und soziale Umfeld seiner Patienten kennt und Familienangehörige mitbetreut, als Familienarzt die besten Chancen, Alkoholikranke zu erkennen. Selbst für den Fall, daß der Abhängige seine Krankheit leugnet, wird der Hausarzt nicht lange zu täuschen sein und recht bald auf der richtigen Fährte sein.

Ist es der Foeter alcoholicus, der dem Doktor bei frühmorgendlicher Untersuchung ins Gesicht schlägt, ist die richtige Diagnose nicht weit. Aber auch die äußere Erscheinung gibt Anhaltspunkte: Eine gewisse Verwahrlosung und mangelnde Körperpflege, ein aufgeschwemmtes Aussehen, später Marasmus, glasige Augen, ein gerötetes Gesicht mit Teleangiektasien und Spider naevi, feine pergamentartige Gesichtshaut - sogenannte Geldscheinhaut - oder Akne rosacea und Rhinophym können Indikatoren sein. Alkohol schädigt die Haut. Eine Häufung von Psoriasis bei Alkoholikranken ist bekannt.

Dem Hausarzt wird gegebenenfalls ein Palamaerythem auffallen, ein Zittern von geschlossenen Lidern, gespreizter Finger, gar beider Arme, eine ausgeprägte Hyperhydrosis. Oft machen Hämatome an Schultern, Becken, Armen und Beinen oder traumatische Beinverletzungen auf die Alkoholkrankheit aufmerksam. Affektlabilität, Affektinkontinenz, ein etwas distanzloser Humor, flache Euphorie und eine ausgeprägte Dissimultationstendenz mit geschickten Bagatellisierungsversuchen sind geeignet, das Gesamtbild zu vervollständigen.

Laborwerte können zur Erhärtung der Diagnose nützlich sein. Neben der nahezu obligatorischen Erhöhung der Gamma GT können GLDH, GOT und GPT erhöht sein, ebenso HbE, UCV, Fe, Serumferretin, Harnsäure und Triglyceride. Es bestehen Thromozytopenie, Leukopenie, Folsäure- und B₁₂-Mangel. Aufgrund seiner langjährigen vertrauensvollen Beziehung zum Patienten und häufig zur Familie hat der Hausarzt neben der besten Chance, Alkoholranke zu erkennen, auch vergleichsweise gute Aussicht, den Betroffenen allmählich zu einer Behandlung seiner Krankheit zu motivieren und zur Selbsthilfe mit anderen Leidensgenossen zu gewinnen.

Umfragen bei Alkoholkranken haben ergeben, daß allein 40 Prozent durch Selbsthilfegruppen „trocken“ geworden und geblieben sind. Die Kontaktvermittlung zu Selbsthilfegruppen ist Aufgabe des Hausarztes. Ohne Selbsthilfegruppen sind die Chancen, trocken zu bleiben, erheblich geringer. Aber um erst einmal so weit zu kommen, bedarf es intensiver und kontinuierlicher hausärztlicher Gesprächsführung und Betreuung. Und der Hausarzt weiß: Ein Umsteigen „von der Pule auf die Pille“ führt lediglich zu einer Suchtverschiebung.

Selbst wenn der Hausarzt nicht umhin kann, von Fall zu Fall Rat und Hilfe sachverständiger Dritter herbeizuziehen, ist und bleibt der Alkoholranke bei seinem Hausarzt in den richtigen Händen.

Quelle: KIELHORN, R.; Pr. A.; 7, 24-26 (1989)

Eine Frühdiagnose des chronischen Alkoholismus ist nur dem geschulten Spezialisten mit entsprechenden Hilfsmitteln möglich. Sie ist ebenso schwierig wie die eines Krebses. Falls die Symptome schon für Nichtspezialisten oder gar Laien (Partner) augenfällig sind, ist jedoch der Behandlungserfolg ebenso unsicher wie bei der fortgeschrittenen Krebserkrankung.

Eine Diagnosestellung aufgrund von Symptomen, Fragebögen oder einzelnen klinischen Befunden, die in der Regel auch anderen Krankheiten zugeordnet werden können, ist unwissenschaftlich und führt manchmal zu Fehldiagnosen. So haben alkoholabhängige Patienten häufig intrahepatische Gallensteine oder einen Mykoplasmeninfekt, die eine wechselnde gamma-GT-Erhöhung hervorrufen.

40% unserer Alkoholiker gaben 6 Wochen nach Therapiebeginn bis zu 30% der anfangs negativ angekreuzten Fragen positiv an (Gesamtzahl 1 200, DAUNDERER, 1985).

Am aussagekräftigsten (70,2% positiv, C YR) ist die Frage: „Haben Sie jemals ein Problem mit dem Trinken gehabt?“

Folgende Symptome können ein Hinweis auf die Notwendigkeit wiederholter Alkoholkontrollen sein:

Tab. 15: Fragebogen zur Erkennung einer Alkoholkrankheit

	(Nichtzutreffendes streichen)
Ich habe Schwierigkeiten mit der Arbeit	Ja / Nein
Ich habe Schwierigkeiten mit der Freizeit	Ja / Nein
Ich habe Schwierigkeiten mit der Familie	Ja / Nein
Ich habe Schwierigkeiten mit der Gesundheit	Ja / Nein
Ich bin unausgeglich	Ja / Nein
Ich hatte Selbstmordgedanken	Ja / Nein
Ich habe schon einmal versucht, morgendliche Unruhe oder Brechreiz mit Alkohol zu kurieren	Ja / Nein
Zur Zeit bin ich niedergeschlagen wegen meiner Probleme	Ja / Nein
Nach dem ersten Glas Alkohol habe ich ein unwiderstehliches Verlangen, weiterzutrinken	Ja / Nein
Ich denke häufig an Alkohol (Vorrat)	Ja / Nein
Ich trinke die ersten Gläser gierig	Ja / Nein

Tab. 15: Fortsetzung

	(Nichtzutreffendes streichen)
Ich trinke heimlich	Ja / Nein
Meine jetzigen Bekannten trinken Alkohol	Ja / Nein
In Zeiten erhöhten Alkoholkonsums habe ich weniger gegessen	Ja / Nein
Ich habe Gewissensbisse nach dem Trinken	Ja / Nein
Ich habe ein Trinksystem versucht (z.B. nicht vor bestimmten Zeiten zu trinken), um Trinken einzuschränken	Ja / Nein
Wenn ich aufgeregt bin, trinke ich Alkohol, um mich zu beruhigen	Ja / Nein
Ich habe versucht, meine Alkoholfahne zu verheimlichen	Ja / Nein
Andere Leute können nicht verstehen, warum ich trinke	Ja / Nein
Ich glaube, der Alkohol zerstört mein Leben	Ja / Nein
Ich habe Schwierigkeiten mit dem Geld	Ja / Nein
Ich bin stark eifersüchtig	Ja / Nein

*Laborwerte können ärztliches Gesamturteil nicht ersetzen:**

Routinemäßig bestimmt werden bei alkoholauffälligen Verkehrsteilnehmern im Rahmen einer MPU an allen Untersuchungsstellen die Leberparameter GOT, GPT und Gamma-GT. Die Erfassung dieser Wert dient der Objektivierung der Eigenangaben eines Untersuchten bezüglich seiner (aktuellen) Alkoholkonsumgewohnheiten.

Da jedoch die Gamma-GT - selbst wenn normgerechte GOT- und GPT-Werte vorliegen - wie auch andere Laborparameter keine 100%ige Sensitivität aufweist, kann ein Gamma-GT-Wert innerhalb des Normbereiches nicht als eindeutiger Beleg für einen mäßigen Alkoholkonsum oder eine Alkoholabstinenz interpretiert werden. Zu bedenken ist in diesem Zusammenhang, daß selbst bei „feuchten“ Alkoholikern in ca. 30% keine Erhöhung der Gamma-GT festgestellt werden kann.

Auch die Spezifität der Gamma-GT erreicht bei der traditionellen Normgrenze von 28 U/l nicht den idealen Wert von 100%. Erhöhungen der Gamma-GT können auch auf andere Ursachen als Alkohol zurückzuführen sein. Aus diesen Gründen bedürfen die Laborwerte unabdingbar der Interpretation durch den Arzt. Isoliert betrachtet ist die Aussagekraft von Laborwerten für die Frage, ob mit weiteren Trunkenheitsdelikten gerechnet werden muß, eher gering. Erst unter Würdigung der anamnestischen Daten, der Befunde der körperlichen Untersuchung im Rahmen der MPU sowie z.B. parallel zum Begutachtungszeitpunkt vorgenommener hausärztlicher Behandlungen einschließlich medikamentöser Therapien läßt sich eine fundierte ärztliche Bewertung abgeben. — Laboraten sind somit ein diagnostisches Hilfsmittel im Rahmen der Prognosestellung. Tendenzen, die Begutachtung alkoholauffälliger Kraftfahrer in ihrem medizinischen Teil auf eine Abklärung der Laborparameter einzuengen, müssen wir aus fachlicher Sicht entgegenreten. So absurd es für einen Arzt auch klingen mag, ist unlängst die Frage aufgeworfen worden, ob nicht die gesamte MPU durch ein Profil von Laborwerten ersetzbar sei (SOLE et al. 1967).

In Laborinformationen bzgl. des CDT wurde und wird von einer ungewöhnlich hohen Spezifität und Sensitivität (jeweils über 90%) berichtet. Als gutachterlich tätige Ärzte einer amtlich anerkannten medizinisch-psychologischen Untersuchungsstelle müssen wir jedoch auf die Grenzen dieses neuen Tests hinweisen: Einmal gelten hier auch die generellen Einschränkungen der Aussagekraft von Laborwerten (s.o.), zum anderen besteht aus unserer Sicht im Gegensatz zur Gamma-GT beim CDT noch erheblicher Klärungsbedarf hinsichtlich der Aussagekraft und der Bedeutung bis hin zu Fragen der präanalytischen Phase oder der Normgrenzen. An anderer Stelle haben wir ausführlich erläutert, warum aus unserer Sicht gegenwärtig ein routinemäßiger Einsatz des CDT im Rahmen der MPU noch verfrüht erscheint. Die anfänglich berichteten sehr hohen Sensitivitäts- und Spezifitätswerte ließen sich in nachfolgenden Untersuchungen nicht bestätigen; insbesondere scheint die Sensitivität deutlich geringer zu sein als ursprünglich angenommen. Selbst von Autoren, die das CDT sehr positiv beurteilen (BURISCH, 1989), wird inzwischen eingeräumt, daß unau-

* MÜLLER-WICKOP, J., SANDNER-LAMBERT, S., LÖHR-SCHWAB, S.: Alkohol am Steuer - medizinisch-psychologische Begutachtung. Fortschr. Med. Nr. 29 (1996)

fällige CDT-Werte keinen Abstinenznachweis darstellen, obwohl gerade in dieser Hinsicht an die Einführung des CDT große Hoffnungen geknüpft worden waren.

Es kann daher nicht als erwiesen angesehen werden, daß sich mit dem CDT ein überhöhter Alkoholkonsum besser erkennen läßt als mit der Gamma-GT. Der Wert des CDT kann jedoch möglicherweise in einer besseren differentialdiagnostischen Abklärung der Ursachen einer Lebererkrankung liegen. Aus unserer Sicht kann man einem niedergelassenen Kollegen keinen Vorwurf machen, wenn er auf eine um ca. das 100fache teurere Laboranalyse verzichtet, solange ihr diagnostischer Gewinn nicht definitiv nachgewiesen ist.

Wie für alle Laborwerte gilt auch für das CDT, daß das Ergebnis keinen unmittelbaren prognostischen Wert hat. In der Abschätzung und Bewertung prognostisch wichtiger Faktoren liegt die besondere Bedeutung des Verkehrspsychologen im Rahmen der MPU. Aufgrund seiner speziellen Kenntnis psychologische Variablen in Beziehung zu Trunkenheitsdelikten beurteilt er, inwieweit zum Begutachtungszeitpunkt positive Voraussetzungen erkennbar sind. Dieser für die Begutachtung maßgebliche Aspekt kann nicht aus medizinischen Befunden oder Laborwerten abgeleitet werden. Die Erfahrung lehrt, daß nicht nur Alkoholkranken, sondern auch und gerade medizinisch völlig unauffällige Personen durch Trunkenheitsdelikte auffallen.

Ein Schwerpunkt der psychologischen Beurteilung liegt dabei in der Bewertung der Glaubhaftigkeit der Angaben eines Untersuchten zum Trinkverhalten. Speziell in dieser Hinsicht ist die interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen begutachtenden Ärzten und Verkehrspsychologen unverzichtbar. Um z.B. beurteilen zu können, ob eine Abstinenzbehauptung mit der medizinischen Befundlage zu vereinbaren ist, bedarf der Psychologe einer fachlich fundierten ärztlichen Stellungnahme.

Abgesehen von den schon beschriebenen grundsätzlichen Einwänden gegenüber der Aussagekraft von Laborwerten ist für die Gamma-GT die geringe Halbwertszeit zu bedenken. Eine alkoholbedingt erhöhte Gamma-GT normalisiert sich innerhalb weniger Wochen. Die Halbwertszeit des CDT ist noch kürzer. Jedem Gutachter ist das Phänomen der „anlaßbezogenen Trinkpause“ bekannt: Betroffene wissen um die Kontrolle der Leberparameter im Rahmen der MPU und entscheiden sich deshalb häufig, zumindest in den letzten Wochen davor auf Alkohol zu verzichten.

Für die gutachterliche Bewertung einer Abstinenzbehauptung gewinnen daher hausärztliche Stellungnahmen besonderen Wert. Kann ein Hausarzt z.B. bestätigen, daß seiner Kenntnis nach der Patient etwa seit einem Jahr alkoholabstinent lebt, so ist dies von weitaus höherer Relevanz als eine vorgelegte Bestätigung über wiederholt unauffällige Laborparameter.

Hinweise auf Alkoholkrankheit:

1. Somatische Hinweise:

- Foetor aethylicus
- gastrointestinale Symptome: Übelkeit am Morgen, Erbrechen, Ösophagitis, Gastritis, peptische Ulzerationen, Hepatopathie, Pankreatitis, Meteorismus, Singultus
- Haut: aufgedunsenes Gesicht, Schwitzen, Palmarerythem
- kardiovaskulär: Palpitationen, Brustschmerzen, Hypertonie, Kardiomyopathie, Beklemmungsgefühl, Atemnot
- Skelett, Muskulatur: Gicht, Myopathie
- Nervensystem: epileptische Anfälle, Tremor, periphere Neuropathie
- Malnutrition
- multiple Verletzungen und häufige Bagatellunfälle
- Störung von Libido und Potenz
- lanzierende Schmerzen an den Beinen (seltener Arme), strumpf- bzw. handschuhförmiger Hyp- bzw. Dysästhesie an Armen und Beinen (Nadelrad, Nadel), Parästhesien, brennende Fußsohlen (Bettwärme), Störungen der Tiefensensibilität (Stimmgabel), Gangunsicherheit, Peronäuslähmung (Fußbebeschwäche) u.a.m.

2. Psychiatrische Hinweise:

- übermäßig freundliche, umgängliche Menschen
- Jovialität, Anpassungsfähigkeit bis zur Kritiklosigkeit
- Reizbarkeit, „Nervosität“, Schreckhaftigkeit

- Schlafstörungen, Schreckträume
- Depressionen, Angst
- anamnestic Hinweise auf Delirien
- alkoholische Enzephalopathie
- anamnestic Episoden („Blackouts“ oder „Filmrisse“)
- Frisch- und Altgedächtnisstörungen, durch Konfabulationen maskiert, Merk- und Konzentrationsstörungen, beginnende Interesselosigkeit
- Affektstabilität oder gar -inkontinenz, Überempfindlichkeit

3. Psychosoziale Hinweise:

- familiäre Probleme
- auffällige Bagatellisierungstendenz
- Probleme am Arbeitsplatz: unentschuldigte Kurzabsenzen (blauer Montag), ungenügende Leistung, Entlassung
- Führerscheinentzug
- Meiden von Themen, die um Alkohol kreisen

4. Fremdanamnese:

Wegen der Verleugnungstendenzen des Patienten sehr wichtig

5. Fragebogen:

z.B. Münchner Alkoholismustest (MALT)

6. Labor:

Erste Priorität	Zweite Priorität
- Alkohol in Atemluft und Blut	- GOT
- MCV	- GOT > GPT
- y-GT	— Harnsäure erhöht

Differentialdiagnose:

1. Delirium tremens: Akute Psychose („weiße Mäuse“) bei Abstinenz eines chronischen Trinkers.
2. Schlafmittel- oder andere Intoxikationen bei fehlender Konjunktivitis bzw. Atemgeruch nach Alkohol.
3. Schädel-Hirn-Trauma eines leicht Alkoholisierten: neurologischer Status!
4. Koma: Dextrostix-Blutzuckerschnellbestimmung (besonders bei Kindern) zum Ausschluß eines diabetischen Komas (Acetongeruch in der Ausatemluft).
5. Methylalkoholvergiftung: Latenzzeit von mehreren Stunden, Kopfschmerzen, Nebelsehen.
6. Kohlenmonoxidvergiftung: Anamnese und Tatortbegehung (z.B. Bad, Auto), Dräger Gasspürgerät.
7. Vergiftung mit organischen Lösemitteln (Ausatemluft riecht bei Trichlorethylen, Tetrachlorkohlenstoff u.a. süßlich wie bei einer Alkoholvergiftung!)
8. Vor Abschluß des 10. Tages nach Absetzen der chronischen Einnahme eines langwirkenden Schlafmittels (Barbiturat, Benzodiazepin) kann ein zusätzliches Schlafmittel-Entzugsdelir nicht ausgeschlossen werden.

Therapie:

Planung und Durchführung:*

Nach FEUERLEIN unterscheiden wir vier Phasen der Therapie: Kontaktpphase, Entgiftungs- und Entzugsphase, Entwöhnungsphase und Nachsorgephase.

Die *Kontaktpphase* dauert bei manchen Patienten nur wenige Tage, bei anderen mehrere Jahre. Sie dient der Diagnosestellung, der Klärung der Behandlungsbereitschaft und der Planung der Behandlung. Der Hausarzt spielt in dieser Zeit eine wesentliche Rolle. Seine Aufgabe ist es, den Kontakt mit dem Patienten herzustellen, sich ein Bild über das Ausmaß des Alkoholismus zu machen. Die Diagnosestellung als solche bleibt allerdings ohne Konsequenzen, wenn der Patient nicht selbst zur Erkenntnis kommt, alkoholabhängig zu sein. Hilfreich kann es in dieser Zeit sein, dem Patienten Broschüren in die Hand zu geben (erhältlich bei Krankenkassen und Selbsthilfeorganisationen) oder allgemeinverständliche Bücher zu empfehlen (FEUERLEIN, W., 1989, SCHNEIDER, R., 1994).

* Quelle: LUDERER, H.-L.: Der alkoholranke Patient in der Praxis. Fortschr. Med. 33 (1995)

Die *Entgiftungs- und Entzugsphase* ist in der Regel nach zwei Wochen abgeschlossen. Leichte Entzugssyndrome erfordern keine medikamentöse Behandlung. Bei längerem Dauerkonsum ist es aus Sicherheitsgründen notwendig, den Entzug unter stationären Bedingungen durchzuführen. Mittel der ersten Wahl zur Behandlung schwerer Entzugssyndrome ist Clomethiazol (Distraneurin®). Wegen der ausgeprägten antiadrenergen Wirkungen, vor allem in Kombination mit Alkohol, und wegen des hohen Suchtpotentials ist diese Substanz nicht zur ambulanten Therapie geeignet.

Die *Entwöhnungsphase* ist der bewußte Abschied vom Trinken. Wenn dieser Abschied gelingen soll, ist es zunächst erforderlich, daß der Alkoholiker zu einer stabilen Krankheitseinsicht gelangt. Nur wenn es ihm ständig bewußt bleibt, daß er Alkoholiker ist und für den Rest des Lebens ausschließlich die Wahl zwischen Abstinenz und übermäßigem Trinken hat, kann es ihm gelingen, ein dauerhaft abstinentes Leben zu führen. Die wichtigsten Elemente der Therapie in der Entwöhnungsphase sind Informationsgruppen, Selbsterfahrungsgruppen und therapeutische Einzelgespräche.

Die Einbeziehung der Familie ist erforderlich, da Ehepartner und Kinder durch das Trinken grundsätzlich in Mitleidenschaft gezogen werden. Bei stationären Behandlungen dienen Beschäftigungs- und Arbeitstherapie der Tagesstrukturierung, dem Training der Belastbarkeit und unter Umständen der Entwicklung kreativer Fähigkeiten, die während der Zeit des Trinkens verlorengegangen sind. Behandlungen in der Entwöhnungsphase können ambulant oder stationär durchgeführt werden.

*Ambulante Behandlung:**

Ambulante Therapien scheinen besonders dann erfolgreich zu sein, wenn ein Patient mit stabilem Willen zur Abstinenz noch gut in sein soziales Umfeld eingebunden und von seiner Persönlichkeitsstruktur eher übergewissenhaft ist. Kurzzeitherapien von vier bis sechs Wochen sind eher für körperlich, psychisch und sozial weniger beeinträchtigte, mittel- und langfristige Therapien von zwei bis sechs Monaten eher für schwerer geschädigte Patienten geeignet (FEUERLEIN, W., 1989).

Ambulante Therapien für alkoholranke Patienten werden unter anderem von den Psychosozialen Beratungsstellen für Suchtkranke und Suchtgefährdete angeboten. Träger dieser Beratungsstellen sind in der Regel freie Wohlfahrtsverbände wie Caritas oder Diakonisches Werk. Alternativ können Patienten auch an Selbsthilfeorganisationen wie z.B. Anonyme Alkoholiker, Blaues Kreuz oder Guttempler verwiesen werden.

*Fachkliniken:**

Stationäre Entwöhnungsbehandlungen sind Maßnahmen der medizinischen Rehabilitation und können nur in anerkannten Fachkliniken oder Fachabteilungen Psychiatrischer Krankenhäuser durchgeführt werden. Die Kosten werden nach der „Suchtvereinbarung“ vom 20.11.1978 vom zuständigen Rentenversicherungsträger, z.B. der LVA bei Arbeitern oder der BfA bei Angestellten, übernommen. Vor Beginn der Behandlung muß die Genehmigung des Kostenträgers vorliegen. Die Formalitäten der Antragstellung werden von den Psychosozialen Beratungsstellen übernommen.

In der *Nachsorgephase* soll den Patienten die Möglichkeit gegeben werden, die konstruktiven Persönlichkeitsveränderungen, die in der Entwöhnungsphase erreicht wurden, zu stabilisieren. Hilfreich ist dabei der Kontakt zu anderen Alkoholikern, beispielsweise in Selbsthilfegruppen oder in Nachsorgegruppen bei Psychosozialen Beratungsstellen.

*Prognose:**

Wenn es gelingt, einen Patienten für eine Therapie zu gewinnen, sind die Erfolgsaussichten wesentlich besser als üblicherweise vermutet. Nach vier Jahren leben bis zu 61% der Alkoholkranken, die eine stationäre Entwöhnungsbehandlung mitgemacht hatten, bei konservativer Berechnung (verstorbene Patienten einbezogen, nicht erreichte Patienten als rückfällig gewertet), abstinent. Ein Teil dieser Patienten wird im Katamnesezeitraum vorübergehend rückfällig. Zwischen 22 und 40% der Patienten sind über vier Jahre hinweg konstant frei von Alkohol (Übersicht bei FEUERLEIN, W., 1989, LUDERER, H.-J., 1993).

Einsicht in die eigene Krankheit und Behandlungsbereitschaft können nicht erzwungen werden. Bei Suchtkranken entwickelt sie sich oft nur langsam. Gerade deshalb ist es wichtig, daß der Arzt nie die Geduld verliert, den Patienten immer wieder eindeutig, aber ohne Vorwurf auf das Trinken anspricht und sich selbst vor Augen führt: Jeder abstinente Alkoholiker war früher einmal völlig krankheitsuneinsichtig, und kein Arzt kann für seinen Patienten mit dem Trinken aufhören. Wer einem Alkoholiker weiterhelfen will, darf ihn zwar nicht moralisch verurteilen, er muß jedoch von ihm verlangen, die volle Verantwortung für sein Tun und Handeln zu übernehmen.

* Quelle: LUDERER, H.J.: Der alkoholranke Patient in der Praxis. Fortschr. Med. 33 (1995)

*Somatische Folgeschäden:**

Gar nicht selten wird sich der Hausarzt damit abfinden müssen, über längere Zeit, manchmal sogar auf Dauer, nur die Folgeschäden der Alkoholkrankheit zu behandeln. Das Ausmaß der organischen Folgeerkrankungen ist abhängig von der Dauer der toxischen Einwirkung des Alkohols. Zwei wichtige Formenkreise stellen die internistischen und neuropsychiatrischen Erkrankungen dar.

Bei den internistischen Erkrankungen stehen Alkoholfettleber, Alkoholhepatitis und Leberzirrhose an erster Stelle, wobei Fettleber und Hepatitis reversibel sind. Erst die Zirrhose stellt ein irreversibles Stadium dar. Bereits 80 g Alkohol pro Tag können zur Zirrhose führen. Einen weiteren Folgeschaden stellen die Herzinsuffizienz infolge einer alkoholischen Kardiomyopathie und das erhöhte Risiko für Krebserkrankungen dar (z.B. Karzinome von Mundhöhle, Rachen, Kehlkopf, Ösophagus).

An neuropsychiatrischen Folgeschäden können beim Alkoholiker das Delirium tremens, die Polyneuropathie, die Alkohol-Halluzinose, Wernicke-Enzephalopathie und Korsakow-Syndrom mit Demenz auftreten.

Tab. 16: Behandlungskonzept (GÜNTNER, A., MANN, K. 1994)

1. Information-< und Motivationsgruppe (zweimal pro Woche)

Ursachen, Verlauf und Therapiemöglichkeiten von Suchterkrankungen werden im Gruppenrahmen diskutiert.

2. Gruppenvisite (zweimal pro Woche)

Alle aktuellen medizinischen Probleme der Patienten werden konkret besprochen und in den Zusammenhang der individuellen Suchtkarriere gestellt. Beziehungen von medizinischen und sozialen Folgeschäden der Abhängigkeit werden an Einzelbeispielen klar gemacht, unter besonderem Hinweis auf die Effektivität abstinenter Verhaltens bezüglich der Rückbildung schon eingetretener Schäden. Dabei werden auch gruppendynamische Komponenten zur weiteren Motivationsförderung eingesetzt.

3. Angehörigengruppe (einmal pro Woche)

Gegenstand der Gespräche sind Informationen über die Suchterkrankung und den Umgang mit Betroffenen sowie der Austausch persönlicher Erfahrungen mit Abhängigen. Die Angehörigen können auch nach Entlassung des Patienten weiter an der Gruppe teilnehmen.

4. Autogenes Training (einmal pro Woche)

Die „psychotherapeutischen Grundübungen des autogenen Trainings“ werden im Gruppenrahmen vermittelt. Die Patienten werden angehalten, täglich selbst zu üben. Betont wird dabei, daß mit Hilfe des autogenen Trainings eine neue Möglichkeit zum Umgang mit Nervosität, vegetativen Dysregulationen und Schlafstörungen erworben werden kann. Entspannung, die früher durch Alkoholkonsum erreicht wurde, kann nunmehr ohne Substanzgebrauch erzielt werden.

5. Bewegungstherapie in der Gruppe (zweimal pro Woche)

Sie wird als zweites körperbezogenes Verfahren eingesetzt. Es geht um neues Körpererleben, wobei die Verantwortung für die eigene körperliche Gesundheit spürbar gemacht werden soll.

6. Selbsthilfegruppen (einmal pro Woche)

Vertreter der ortsansässigen Selbsthilfegruppen stellen ihre Arbeit vor und knüpfen persönliche Kontakte. In der letzten Behandlungswoche haben die Patienten die Auflage, eine Selbsthilfegruppe ihrer Wahl während eines regulären Treffens in der Stadt aufzusuchen.

7. Kognitives Training (zweimal)

Patienten mit leichten bis mittelschweren Defiziten der Hirnleistung erhalten ein computergestütztes Training von zwei mal zwei Stunden (14).

*Behandlung von Frauen: * **

Insbesondere Frauen leiden stark unter den Symptomen einer Alkoholkrankheit und haben eine krankheitsbedingte große Angst, den Alkohol aufgeben zu müssen. Sie suchen die ärztliche Praxis wegen der

* Quelle: GEIER R: ÄZ 6: 234 (1991)

** Quelle: KITH, N., KRUSE, W.: Der Alkoholranke. Fortschr. Med. 33 (1995)

zahlreichen Beschwerden und körperlichen Folgeschäden auf. Die Scham und die Angst, den Alkohol verboten zu bekommen, bewirken aber eine Verschleierung.

Die Beschwerden der Frauen haben eine fatale Ähnlichkeit mit dem sogenannten Hausfrauensyndrom beziehungsweise der larvierten Depression. Sie klagen über Angstzustände, Herzangst ohne pathologisches Substrat, Schwächegefühl, Einschränkung der Leistungsfähigkeit, Hypotonie, Schwitzen, Hautsymptome, Rückenschmerzen. Tatsächlich bekommen viele alkoholranke Frauen auch Antidepressiva oder Tranquillizer verordnet. Diese Medikamente haben vorübergehenden Erfolg, da Alkohol eingespart werden kann. Sie werden aber später auch als selbständige Suchtmittel benutzt, und die Frauen insistieren dann auf diesen Medikamenten. Kommt ein Arzt oder eine Ärztin dem Geheimnis zu nahe, wird die Praxis gewechselt. Die Ambivalenz von Wunsch nach Hilfe und Angst vor Verlust des Suchtmittels könnte ein Schlüssel zur wirklichen Diagnosestellung in der Praxis sein, aber auch die sich daraus ergebende Neigung zu unklaren Aussagen und Angaben sowie die Tendenz, andere für die eigene schwierige Situation verantwortlich zu machen. Aber auch, wenn die Diagnose erraten wird oder bewiesen werden kann, bereitet das weitere Vorgehen Probleme. Niemand will schließlich seine Patienten/Patientinnen kränken oder verärgern. Viele aber werden ärgerlich reagieren: einige allerdings auch dankbar sein, befreit von dem Druck, sich immer verstecken zu müssen.

Sicher ist, daß eine Hilfe für Alkoholranke erst möglich ist, wenn sie selbst Krankheitseinsicht haben. Erleichtert wird das Einsehen, wenn der Arzt/die Ärztin die Betroffenen trotz des Suchtproblems achtet und ernst nimmt. Er/Sie sollte vermitteln, daß Sucht eine Krankheit ist, die behandelt werden kann und behandelt werden muß, wie jede andere Krankheit auch, ferner daß kein Mensch trinkt, weil es ihm/ihr schmeckt oder er/sie sich nicht beherrschen kann, sondern daß die Hintergründe für den Konsum von Suchtmitteln Nöte und Probleme sind wie Einsamkeit, Verlassenheit, Überlastung, Ängste.

Insgesamt gibt es bei Frauen im wesentlichen drei Gruppen von Ursachen für Suchterkrankungen:

1. Zu wenig Sicherheit in der Kindheit - die Patientin hat nie ein sicheres Zuhause erlebt, wurde herumgeschoben, mißhandelt, geriet zwischen die Fronten bei offenen Ehestreitigkeiten, hatte zumindest ein suchtkrankes Elternteil, das sie als zwei Personen erlebte: als Betrunkene und als Nicht-Betrunkene.
2. Die Patientin wurde als Kind geliebt, verhätschelt, war ein Wunschkind, aber es ging in der Familie nicht um die kindlichen Bedürfnisse, sondern sie wurde geliebt, weil Mutter oder Vater sich einsam fühlten oder weil die Kinder die Beziehung und den Familienfrieden garantieren sollten. Sie waren das „Ein und Alles“ ihrer Eltern und übernahmen dabei sehr schnell und unbemerkt die emotionale Versorgung der Eltern („Kuscheltier-Kinder“).
3. Die dritte Ursachengruppe sind in der Kindheit sexuelle mißbrauchte Frauen. Sexueller Mißbrauch ist nicht auf körperliche rohe Gewalt beschränkt, sondern erheblich weiter zu fassen. Immer wenn Kinder der Sex-Lust von Erwachsenen dienen, gleichgültig wie, liegt Mißbrauch vor. Sexueller Mißbrauch ist ein Prozeß, der in der frühen Kindheit schleichend beginnt und oftmals sehr lange dauert bis in ein Alter, in dem sich die Kinder dann wirklich erfolgreich wehren können. Viele Patientinnen, die das erlebt haben, fangen in sehr jungem Alter an zu trinken oder Medikamente zu nehmen. Manche reagieren vorübergehend oder dauernd mit Eßstörungen, die in Suchtmittelgebrauch übergehen können. Dies dient dazu, Scham, Schuld- und Ekelgefühle auszuhalten, und wird in der Pubertät oder bei jedem neuen Partner erneut aktiviert, Sucht ist hier oft eine Überlebensformel.

Tiefes Verstehen ist notwendig, damit Suchtkranke sich einen Weg aus der Sucht vorstellen können. Es gibt vielfältige Therapieverfahren. Eine ausschließlich medikamentöse Therapie ist nicht möglich. Alle Abschreckungsverfahren, auch Antabus, haben sich nicht bewährt, was bei Betrachtung der vorgenannten Psychodynamik nicht verwundert. Dagegen bewährten sich einige psychotherapeutische Verfahren, bei denen die Therapeuten aktiv auf die Patienten/Patientinnen zugehen, sich als Gegenüber zur Verfügung stellen und mit ihnen in Auseinandersetzungen treten sowie Interesse, Angenommensein, Geborgenheit vermitteln. Die psychosozialen Beratungsstellen und Ambulanzen für Suchtkranke, die sozialtherapeutisch arbeiten, leisten hier eine gute Hilfe. Diese Adressen sollten vermittelt werden. Bei körperlich schlechtem Zustand oder körperlicher Abhängigkeit wird eine Krankenhauseinweisung zur körperlichen Entgiftung nicht zu umgehen sein. Der Zeitpunkt dieser Maßnahme sollte jedoch mit der Suchtberatungsstelle besprochen werden. Wenn trotz intensiver sozialtherapeutischer Begleitung über längere Zeit ambulant Suchtmittelfreiheit nicht zu erreichen ist, sollte der Versuch gemacht werden, den Patienten/die Patientin zu einer stationären Entwöhnungsbehandlung zu motivieren. Hier gibt es Therapieangebote von sechs bis acht Wochen (Kurzzeittherapie) über vier bis sechs Monate und für chronische Alkoholiker/-innen auch noch längere Behandlungszeiten.

Bei der Betreuung und Behandlung alkoholabhängiger Frauen sind einige Indikatoren und Besonderheiten zu berücksichtigen.

- Suchtkranke Frauen zeigen Angst, Mißtrauen und Schuldgefühle. Identitäts- und Beziehungsstörungen werden hinter einer Fassade verborgen.
- Die weibliche Rollenidentität wird negiert oder in einer extremen Form ausagiert.
- Meist besteht eine massive Abhängigkeit von Ehemann oder Eltern bis hin zu Unterwürfigkeit.
- Etwa 50 Prozent haben Gewalterfahrungen mit Männern. Die Angst, den Partner zu verlieren, ist sehr stark.
- Psychosomatische Beschwerden wie Hauterkrankungen, Herz-/Kreislauf-Schwierigkeiten und Verspannungen im gesamten Bewegungsapparat sind häufig.
- Viele Frauen haben eine Schwangerschaftsabbruch hinter sich und leiden darunter.

Bei der Therapie für Frauen ist es sehr wichtig, daß sie eigene Räume haben, in denen sie ihr Selbstwertgefühl entwickeln und alle peinlichen Themen ansprechen können. Dies geht meist nur in Frauengruppen.

Ziel ist dabei die Stärkung der Identität und des Selbstwertgefühls.^A

Besondere Bedingungen gibt es bei der Behandlung und Betreuung suchtkranker schwangerer Frauen. Hier ist absolute und sofortige körperliche Freiheit von Alkohol, Drogen und Medikamenten unbedingt anzustreben, um eine Alkoholembryopathie zu verhindern. Es ist dabei jedoch zu beachten, daß suchtkranke Frauen eben auch suchtkrank sind, wenn sie schwanger werden, das heißt, sie können genausowenig aus Liebe zu ihrem Kind auf den Alkohol ohne Hilfe verzichten, wie alle übrigen Suchtkranken.

Die suchtkranken schwangeren Frauen wissen, daß sie mit dem Suchtmittel ihrem Kind schaden, und sie leiden darunter, aber sie haben Angst vor der gesellschaftlichen Diskriminierung. Sie ziehen dann oft den falschen Schluß, sich lieber zu verstecken als sich Hilfe zu holen, was ja eine Veröffentlichung ihrer Sucht - trotz Schwangerschaft-notwendig machen würde. Alte Rollenbilder von der guten Mutter, die alles für ihr Kind tut, wirken hier eher hemmend als fördernd. Auch eine Abschreckungstherapie, die der schwangeren Frau die schrecklichen Bilder geschädigter Kinder vor Augen führt, wird ohne greifbar nahe, konkrete Hilfe vom Arzt oder den nahen Angehörigen eher das Gegenteil bewirken: Trinken aus Schuldgefühl.

Hier wäre eine enge Zusammenarbeit von niedergelassenen Ärzten, Allgemein-Krankenhäusern, die den körperlichen Entzug vornehmen müßten, Krankenhaus-Sozialdienst, Psychosozialen Beratungsstellen, Fachkliniken und den Angehörigen der suchtkranken Frauen dringend erforderlich. Suchtkranke Frauen können oft längere Trinkpausen einlegen oder auch während der Schwangerschaft das Trinken einstellen aufgrund einer engen symbiotischen Beziehung mit dem werdenden Kind. Diese symbiotische Beziehung gleicht einen Teil des Mangels aus und stabilisiert vorübergehend die Psyche der Frau. Der dennoch oft starke Wille, dem Kind nicht zu schaden, tut ein übriges. Trotzdem braucht die Schwangere eine sehr intensive Begleitung, um ihre psychische Stabilität zu sichern, Rückfälle sofort zu erkennen und eine stationäre Behandlung einzuleiten. Notwendige wäre auf längere Sicht die Einrichtung von niederschwelligen stationären Therapieangeboten und Notruftelefonen.

Ursachenentfernung:

Da Quecksilber im Amalgam über eine Blockade des Acetyl-Co-SH die Suchtenstehung mit Störung des Glutamatstoffwechsels fördert, ist die Entfernung des Amalgams unter Dreifachschutz (1. DMPS-Gabe vorher, 2. Entfernung unter Kofferdam und Sauerstoff, 3. Natriumthiosulfat zum Mundspülen) Voraussetzung.

Eine DMPS-Entgiftung muß sich anschließen. Falls Amalgam wurzelnah lag oder unter der Zahnwurzel abgelagert liegt, muß der Zahn gezogen und die Ablagerung ausgefräst werden. Unsere Erfahrungen mit der Beseitigung dieser suchunterstützenden Quelle waren positiv. Die Patienten konnten danach auf eine Psychotherapie verzichten und wurden auf Dauer suchtfrei. Allerdings bedeutete es für einige Patienten den Verlust aller Zähne und das Tragen von Prothesen, da Amalgam unter allen Zähnen gespeichert gewesen war.

*Alkoholentwöhnung —pharmakologische Ansätze:**

Ausgehend von verschiedenen neuro- und molekularbiologischen Untersuchungen, die die Bedeutung bestimmter Neurotransmittersysteme für die Entwicklung von Alkoholtoleranz und -abhängigkeit, Entzugssyndrome und sog. Craving (im Sinne von Alkoholverlangen oder „Suchtdruck“) nahelegen, wurde in den letzten Jahren eine Reihe von aussichtsreichen neuen pharmakotherapeutischen Strategien entwickelt, die möglicherweise dazu beitragen können, die Rückfallwahrscheinlichkeit bei Alkoholabhängigen zu vermindern. Eine besondere Rolle bei der Entwicklung und Aufrechterhaltung einer Alkoholab-

* Quelle: SOYKA, M.: Münch. med. Wschr. 137,43 (1995)

hängigkeit scheint dabei zum einen dem mesolimbischen Dopaminsystem („Belohnungssystem“), zum anderen dem mit diesem funktionell eng verknüpften Opiatsystem sowie exzitatorischen Aminosäuren vom Typ des Glutamat, das für Lernvorgänge und Phänomene wie den exzitotoxischen Zelltod von Bedeutung ist, zuzukommen. Für eine Subgruppe von Alkoholabhängigen wurde darüber hinaus eine Dysfunktion des serotonergen Systems wahrscheinlich gemacht (siehe im folgenden), und zumindest indirekt könnte auch eine Reihe weiterer Neurotransmitter wie GABA und Noradrenalin Bedeutung für dranghaftes Alkoholverlangen („Craving“) und Alkoholrückfälle haben. Bezüglich der dem „Craving“ und einem Alkoholrückfall möglicherweise zugrundeliegenden neurobiologischen Pathomechanismen sei auf verschiedene Übersichtsarbeiten verwiesen (BÖNING, J., 1984; CHARNESS, M.E., 1992; OLLAT, H., 1988).

Beeinflussung des Serotoninsystems:

Aussichtsreich erschien lange Zeit der Einsatz von serotonergen Substanzen, insbesondere Serotonin-Wiederaufnahmehemmern, in der Rückfallprophylaxe des Alkoholismus, zumal viele Befunde für eine Dysfunktion des serotonergen Systems - zumindest bei einer Subgruppe von Alkoholikern - sprechen. Die präklinischen und tierversuchsbasierten Untersuchungen zur Wirkung von Serotonin-Wiederaufnahmehemmern auf die Alkoholaufnahme sind sehr umfangreich (Übersicht bei JAFFE, J.H. et al., 1992; NARANJO, CA. et al., 1992; SOYKA, M., 1995). Faßt man die zahlreichen pharmakologischen Untersuchungen und Tierversuche zur Frage der Beeinflussung der Alkoholaufnahme durch serotonerge Pharmaka zusammen, so läßt sich feststellen, daß Pharmaka, die direkt an serotonerge Neuronen wirken, in der Beeinflussung der Alkoholaufnahme wesentlich effektiver sind als ein indirektes Vorgehen, z.B. durch Zuführen des Serotonin-Präkursors Tryptophan.

In einer Reihe von offenen und z.T. auch plazebokontrollierten Doppelblindstudien haben sich verschiedene Serotonin-Wiederaufnahmehemmer wie Fluoxetin, Citalopram, Sertalin und Fluvoxamin in der Verminderung der Alkoholaufnahme als effektiv erwiesen (JAFFE, J.-H. et al., 1992; NARANJO, CA., 1992), d.h., daß in entsprechenden Studien die Zahl der Rückfälle bzw. Trinkmenge geringer war. Viele dieser Untersuchungen sind allerdings von kurzer Dauer und die Fallzahl klein. Neuere plazebokontrollierte Untersuchungen lassen aber Zweifel am Nutzen von Serotonin-Wiederaufnahmehemmern aufkommen. Eine neuere Untersuchung mit Citalopram erbrachte keinen Wirksamkeitsnachweis (B ALLDIN, J., 1994), und auch Studien mit Fluvoxamin, das als mögliche Anti-Craving-Substanz besonders fokussiert wurde, haben negative Ergebnisse geliefert (O. LESCH, Wien). Die Wirksamkeit der Substanz wurde in mehreren Doppelblindstudien in verschiedenen europäischen Ländern (Österreich, Großbritannien etc.) überprüft. Leider wurden die Ergebnisse dieser Untersuchungen bislang nicht publiziert.

Abgesehen von der Behandlung depressiver Syndrome bei Alkoholabhängigen kann der Einsatz von Serotonin-Wiederaufnahmehemmern bei Alkoholabhängigen insgesamt zur Zeit nicht empfohlen werden.

Auch der Serotonin-Antagonist Ritanserin wurde als mögliche Anti-Craving-Substanz überprüft. Einige präklinische und klinische Arbeiten hatten zunächst positive Befunde ergeben (M EERT, T.F. et al., 1991; MONTI, J.M. et al., 1991). Eine große plazebokontrollierte Doppelblindstudie lieferte dagegen negative Ergebnisse (J. BÖNING, Würzburg), so daß der Einsatz von Ritanserin derzeit nicht aussichtsreich erscheint. Vielversprechender erscheint dagegen zur Zeit der Einsatz des 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten Ondansetron (VOLPICELLI, J.R. et al., 1992), der in einer plazebokontrollierten Doppelblindstudie, die an 71 Patienten mit einer Dosis von 0,25, nicht aber von 2 mg, zu einer signifikanten Verminderung der Trinkmenge führte (SELLERS, E.M., 1994). Auch hier sind aber noch weitere Studien notwendig, bevor ein abschließendes Urteil über die Wirksamkeit der Substanz möglich ist.

In einigen Untersuchungen konnte ein positiver Effekt von Buspiron (Bespar®) auf die Alkoholaufnahme bzw. ein vermindertes Craving bei Alkoholabhängigen belegt werden (BRUNO, F., 1989). Die Erfahrungen sind aber noch begrenzt, und der Einsatz dieses Medikaments kann derzeit nur bei Alkoholabhängigen mit Angstsymptomatik empfohlen werden (KRANZLER, H.R. et al., 1992).

Beeinflussung des Dopaminsystems:

Zahlreiche Befunde belegen die Bedeutung des mesolimbischen Dopaminsystems, des sog. Belohnungssystems, für die Aufrechterhaltung von Suchtverhalten (B ÖNING, J., 1994). Der Gedanke liegt nahe, durch Pharmaka, die das Dopaminsystem beeinflussen, die Rückfallhäufigkeit bei Alkoholabhängigen zu vermindern. Positive Befunde wurden mit dem Dopamin-Agonisten Bromocriptin mitgeteilt (BORG, V., 1983). Eine plazebokontrollierte Doppelblindstudie mit dem Dopamin-Agonisten Lisurid (1 mg/Tag) konnte allerdings keinen therapeutischen Effekt belegen (Studie der FU Berlin, unveröffentlichte Befunde), und eine Untersuchung mit einer Dosis von 1,8 mg mußte wegen gehäuft aufgetretener Nebenwirkungen

abgebrochen werden. Die Dopamin-antagonistisch wirkende Substanz Tiaprid (Tiapridex®), ein atypisches Neuroleptikum, zeigte in verschiedenen Untersuchungen, darunter einer randomisierten placebo-kontrollierten Doppelblindstudie, einen Anti-Craving-Effekt (PETERS, D.H. et al., 1994; SHAW, G.K. et al., 1984). Die Wirksamkeit der Substanz wurde in einer großen multizentrischen Doppelblindstudie überprüft, deren Ergebnisse in Kürze erwartet werden.

Glutama antagonist Acamprosat:

Das pharmakologische Profil von Acamprosat, einem Strukturanalogon der im ZNS weit verbreiteten Homotaurinsäure, stellt sich so dar: Die Substanz greift am Glutamat-abhängigen NMDA-Rezeptorkanal an und vermindert die postsynaptische Wirkung exzitatorischer Aminosäuren und Neurotransmitter, wie z.B. L-Glutamat; außerdem reduziert sie den Ca^{2+} -Strom in den Nervenzellen und die neuronale Erregbarkeit. Glutamat ist im ZNS die häufigste exzitatorisch wirkende Aminosäure. Das glutamaterge System spielt in der Grundlagenforschung heute eine große Rolle, und Veränderungen im Glutamatsystem werden mit verschiedenen für die Entwicklung einer Alkoholabhängigkeit und entsprechender Folgeschäden wichtigen Mechanismen in Verbindung gebracht, insbesondere mit Lernvorgängen, der neuronalen Plastizität und Erregbarkeit, der Entstehung von epileptischen Anfällen und Zelluntergängen (exzitotoxischer Zelltod). Alkohol inhibiert Glutamatrezeptoren, insbesondere den NMDA-Rezeptor-Subtyp (CHARNESS, M.E., 1992). Acamprosat ist ein funktioneller Glutamatantagonist.

Acamprosat hat sich in mehreren präklinischen und klinischen Untersuchungen mit insgesamt weit über 3000 Patienten (SOYKA, M., 1995) als wirksame Substanz in der Verminderung der Alkoholaufnahme bzw. Rückfallprophylaxe bei Alkoholabhängigkeit erwiesen und ist unter dieser Indikation seit 1989 in Frankreich zugelassen. Eine breit angelegte placebo-kontrollierte Doppelblindstudie in Deutschland (SASS, H. et al., 1995) zeigte eine hochsignifikant niedrigere Rückfallhäufigkeit in der Verumgruppe während des gesamten Zeitraums der 48wöchigen Behandlungsphase (42% vs. 20,7% am Behandlungsende, $p < 0,001$). Die Verträglichkeit war dabei gut und die Nebenwirkungsrate gering. Am häufigsten traten hier - wie auch in anderen Untersuchungen - gastrointestinale Symptome, speziell Durchfall, und Kopfschmerzen auf. Eine echte Kontraindikation stellen Hyperkalzämien dar. Eine psychotrope Wirkung oder ein Suchtpotential besitzt Acamprosat (geplanter Handelsname: Campral®) offensichtlich nicht. Eine Zulassung für den Indikationsbereich „Adjuvante Therapie zur Erhaltung der Abstinenz bei Alkoholabhängigkeit“ besteht.

Opiatan antagonist Naltrexon:

Neben Acamprosat stellen Opiatanantagonisten - und hier speziell Naltrexon — die derzeit aussichtsreichste Substanzgruppe dar. Naltrexon (Nemexin®) ist ein reiner Opiatanantagonist mit langer Bindung an Opiatrezeptoren. Naltrexon ist in Deutschland seit 1990 als „Nüchternheitshilfe“ für den Anwendungsbereich „Medikamentöse Unterstützung bei der psychotherapeutisch-psychologisch geführten Entwöhnungsbehandlung vormals Opiatabhängiger nach erfolgter Opiatentgiftung“ zugelassen.

Die Opiatabhängigkeit hat lange als biologisches Modell für die Alkoholabhängigkeit gedient. Alkohol beeinflusst die Opiatrezeptoren, und es besteht eine teilweise Kreuztoleranz von Morphinen und Alkohol. Durch die Gabe von Morphinen kann das Alkoholentzugssyndrom unterdrückt werden. Eine Dysfunktion bzw. gesteigerte Sensitivität von Opiatrezeptoren scheint für Abhängigkeitsentwicklungen nach chronischem Konsum von Alkohol eine Rolle zu spielen.

Alkohol inhibiert die Bindung von Opiaten an den Delta-Opioid-Rezeptor, und niedrige Konzentrationen von Alkohol erhöhten die Dichte von μ -Rezeptoren in einigen Hirnregionen (CHARNESS, M.E., 1992; OLLAT, H. et al., 1988). Chronische Alkoholfuhr erhöht dagegen die Affinität zu den Opioid-Rezeptoren und die Dichte der Bindungsstellen für verschiedene Opiat-Rezeptorliganden.

Neben anderen Neurotransmitterveränderungen wird heute vor allem die Bedeutung von Opiat-Rezeptoren für die durch Alkoholkonsum vermittelten „positiven“ Wirkungen diskutiert (BÖNING J., 1994; CHARNESS, M.E., 1992; OLLAT, H., 1988). Es besteht eine enge funktionelle Beziehung des Opiat-/Endorphinsystems zum mesolimbischen Dopaminsystem. Möglicherweise spielen Kondensationsprodukte von Katecholaminen und Alkoholmetaboliten, wie z.B. die Tetrahydroisochinoline, die mit den Opioid-Rezeptoren und endogenen Opiaten, den sog. Endorphinen, interagieren, eine wichtige Rolle bei der Entwicklung und Aufrechterhaltung der Alkoholkrankheit.

Tierexperimentelle Befunde, nach denen durch die Gabe von Opiaten bei an Alkohol gewöhnten Ratten einerseits die Alkoholaufnahme gesteigert, andererseits durch die Gabe von Opiat-Antagonisten vermindert werden kann, bildeten den Hintergrund für zwei vielbeachtete placebo-kontrollierte Doppelblindstudien mit Naltrexon, die 1992 in den USA publiziert wurden.

In der Untersuchung von VOLPICELLI et al. (1992) wurden 70 alkoholabhängige Männer in einer 12wöchigen plazebokontrollierten Doppelblinduntersuchung mit Naltrexon (50 mg/Tag) behandelt. Die mit Naltrexon behandelten Patienten berichteten ein geringeres Alkoholverlangen („Craving“) und weniger Tage, an denen Alkohol konsumiert wurde. Während der 12wöchigen Untersuchung wurden 23 % der mit Naltrexon behandelten Patienten, aber 54,3 % der mit Placebo kontrollierten Patienten rückfällig, wobei allerdings eine sehr „breite“ Rückfalldefinition gewählt wurde (entweder 5 oder mehr „nasse“ Tage innerhalb einer Woche, mehr als 5 Drinks bei einem Rückfall oder eine Blutalkoholkonzentration über 1 Promille). In weiteren Studien von O'MALLEY et al. (1992) wurden 97 alkoholabhängige Patienten ebenfalls in einer 12wöchigen plazebokontrollierten Doppelblindstudie mit Naltrexon behandelt. Auch in dieser Untersuchung zeigte sich, daß Naltrexon-behandelte Patienten eine höhere Abstinenzrate aufwiesen als plazebokontrollierte Patienten.

Naltrexon hat in den USA vor kurzem von der FDA eine Zulassung für die Behandlung von Alkoholabhängigen erhalten. Derzeit werden in den USA und Europa (Großbritannien, Deutschland) weitere plazebo-kontrollierte Doppelblindprüfungen zur Sicherheit und Effizienz von Naltrexon in der Rückfallprophylaxe Alkoholabhängiger durchgeführt.

Wichtige Nebenwirkungen von Naltrexon sind - vor allem bei höheren Dosen - die Erhöhung von Lebertransaminasen, Obstipation, Erbrechen und andere gastrointestinale Symptome. In Einzelfällen kann es zur Entwicklung einer reversiblen idiopathischen thrombozytopenischen Purpura kommen. Eine Ausweitung der Indikation von Naltrexon für die Behandlung von Alkoholabhängigen ist beantragt worden.

Die persönlichen Erfahrungen des Autors mit 400 Alkoholabhängigen unter Naltrexon:

Die Erfolgsquote Naltrexon/Placebos erbrachte zusammen mit einer Verhaltenstherapie nach 6 Monaten:

	Naltrexon	Placebo
Abbruch	30%	15%
Drogenfrei	35%	55%
<u>Rückfall</u>	<u>35%</u>	<u>3,0%</u>

Nach zwei Jahren Therapie mit Naltrexon verzichteten wir wieder völlig darauf (DAUNDERER).

*Alkoholdelir:**

Das Krankheitsbild:

Das Vollbild des Alkoholdelirs ist gekennzeichnet durch:

- Symptome einer Psychose des exogenen Reaktionstyps: Desorientiertheit, gestörte Merkfähigkeit und Konzentration, affektive Störungen und Bewußtseinsstörungen.
- Symptome einer halluzinatorischen Psychose mit optischen, taktilen und seltener akustischen Halluzinationen, illusionären Verkennungen und gesteigerter Suggestibilität sowie
- Symptome der vegetativen Entgleisung mit Tremor, Schwitzen, Fieber, Tachykardie, Blutdruckentgleisungen, Reflexsteigerung, psychomotorischer Unruhe.

Bei unvollständiger Ausprägung des Syndroms steht die vegetative Symptomatik im Vordergrund. Im deutschen Sprachraum wird hierfür der Begriff „Prädelir“ verwandt. Im angloamerikanischen Schrifttum ist das Delir die höchste Stufe eines mehrgliedrigen Alkoholentzugssyndroms. Nicht selten wird die Entzugssymptomatik durch hirnganische Anfälle vom Grand-mal-Typ eingeleitet.

Eine Vielzahl von Spekulationen und Hypothesen wurden über die Delirienstehung in diesem Jahrhundert aufgestellt, eine systematische biologische Forschung wird erst seit ca. 15 Jahren betrieben. Die neueren Theorien beschäftigen sich im wesentlichen mit der Alkoholwirkung auf Transmitter- und Rezeptorsysteme vorwiegend des Hirnstamms und des Zwischenhirns.

Im Zusammenhang mit sogenannten „kindling“-Prozessen (Schwellensenkung durch wiederholte Entzüge) kommt es durch chronische Ethanoleinwirkung und Entzug zu einer

- Desinhibition aktivierender Glutamatsysteme (NMDA-Subtyp) und
- Reduktion inhibitorischer GABA-Rezeptoren (Krampfschwellensenkung),
- vermehrten Noradrenalinausschüttung (vegetative Symptome) sowie
- vermehrten Aktivität dopaminerger Systeme (Halluzinationen).

* Quelle: DITTMAR, G.: Alkoholdelir. Fortschr. Med. 19 (1994)

Diese Theorien erklären aber nicht hinreichend, warum nur etwa 15% aller chronischen Alkoholiker jemals ein Delir erleben und warum Alkoholdelire auch ohne Entzug auftreten (in einer eigenen Untersuchung entwickelte etwa ein Drittel aller Patienten ein sogenanntes Kontinuitätsdelir).

Therapie:

Die Behandlung des Alkoholdelirs muß unter intensivmedizinischen Bedingungen erfolgen. Nicht zuletzt durch die Entwicklung der Intensivmedizin wurde die wesentliche Senkung der Letalität in den letzten 20 Jahren möglich. Die Grundversorgung besteht in einer Korrektur der Flüssigkeitsbilanz (Bedarf etwa 3 bis 4 l/d) und Elektrolytverluste (fast immer Hypokaliämie). Ziel der medikamentösen Behandlung ist ein ausreichende Sedierung. Hier wirken am besten Substanzen mit Kreuztoleranz zu Alkohol.

Tab. 17: Medikamentöse Therapie des Alkoholdelirs

Clomethiazol	Parenteral: Infusionslsg. 0,8% initial 3 bis 7 ml/min bis zur Sedierung, dann 0,5 bis 1,0 ml/min nach Sedierung; <i>max. Tagesdosis:</i> 2500 ml 1. Tag 2000 ml 2. u. 3. Tag
Hochpotente Neuroleptika (z.B. Haloperidol)	2 bis 5 mg (20 bis 50 Tropf.)/die oral oder 15 bis 30 mg (3 bis 6 Amp.)/die i.v. <i>max.:</i> 50 mg (10 Amp.) Dauerinf./die
Clonidin	Initialer Bolus: 1 bis 4 Amp. (0,15 bis 0,6 mg) i.v. <i>dann:</i> Dauerinf. 0,03 bis 0,15 mg/h <i>max.:</i> 0,3 mg/h

Tab. 18: Differentialdiagnose des Alkoholdelirs

Intrakranielle Erkrankungen/Prozesse

- Meningoenzephalitis
- Enzephalitis
- intrakranielle Hämatome
- epileptischer Dämmerzustand

Arteriosklerotische Verwirrtheit

Interne Erkrankungen

- hepatische Enzephalopathie
- andere metabol. Enzephalopathien
- Hyperthyreose
- Sepsis
- Hypoxie

Medikamenten-/Drogenintoxikation

Medikamenten-/Drogenentzug

Pharmakogenes Delir

Alkoholfolgekrankheiten

- Wernicke-Enzephalopathie
- Alkoholhalluzinose

Maligne Hyperthermie

Zentrales anticholinerges Syndrom

Psychose

Tab. 19: Nebenwirkungen der Delirtherapeutika

Clomethiazol	- Atemdepression - bronchiale Hypersekretion - Kreislaufdepression - allergische Reaktion (selten) <i>cave:</i> - Kombination mit anderen sedierenden Medikamenten - Pat. mit pulmonalen Vor- und Begleiterkrankungen - <u>Suchtentstehung</u>
Diazepam	- Atemdepression - Kreislaufdepression - <u>Suchtentstehung</u>
Hochpotente Neuroleptika	- extrapyramidale Hyperkinesie - extrapyramidale Hypokinesie - Mundtrockenheit - Steigerung der zerebralen Anfallsbereitschaft (gering) - Herzrhythmusstörungen - <u>pharmakogenes Delir</u>
Clonidin	- Bradykardie - Hypotonie - Herzrhythmusstörungen - Obstipation - Mundtrockenheit

Tab. 20: Kompliziertes Delir, häufigste Vor- und Begleiterkrankungen

- Polyneuropathie
- Hepathopathie
- hirnorganische Anfälle
- kardiale Vorschäden
- zerebrale Vorschäden
- Frakturen
- Pneumonie
- Pankreatitis
- Ileus/Subileus
- bronchiale Verschleimung
- Sinusitis
- Harnwegsinfekt
- Anämie

Glukose gegen Alkoholintoxikation?

Neben Abbaustörungen durch einen genuinen Mangel an Alkoholdehydrogenase spielen die Glukosevorräte der Leber beim Alkoholabbau die wichtigste Rolle. Die kindliche Leber hat noch keine Möglichkeit, Gifte wie Alkohol abzubauen. Kleinkinder, junge Mädchen und Alkoholungewohnte zählen daher zur besonderen Gefährdungsgruppe. Sie können durch geringe Alkoholmengen vital gefährdet werden, wenn der Ersthelfer die Komplikation einer Hypoglykämie übersieht.

Basiswissen jede Rettungssanitäters ist es, bei obiger Gefährdungsgruppe bei Koma oder Erregungszuständen einen Blutzuckerschnelltest („sticksen“) durchzuführen.

Altersabhängige Normwerte müssen dabei natürlich berücksichtigt werden (Säugling BZ 20 mg%). Bei einem Unterzucker kann die veränderte Bewußtseinslage schlagartig durch seine Normalisierung behoben werden. Aus der Presse bekannt sind die Fälle bewußtloser Säuglinge durch ein Schnaps-Ei zu Ostern. Erfahrene Kinderkliniker und Kinderärzte geben daher automatisch bei Bewußtlosen mit einer Alkoholfahne Glukoseinfusionen oder Agitierten Coca-Cola zu trinken. Natürlich ändert dies nichts an der eigentlichen Alkoholintoxikation.

Sehr gefährlich sind Vergiftungen mit reinem Alkohol, da dieser geruchlos ist und durch keine charakteristische „Schnapsfahne“ auffällt. Meist werden diese Patienten als „psychisch krank“ mit ihrer Hypoglykämie fehlbehandelt - wie übrigens auch zahlreiche chronisch Vergiftete.

Prophylaxe:*

Gleich mehrfach haben verschiedene wissenschaftliche Fachgesellschaften im Jahr 1990 einen Warnhinweis für Schwangere auf allen Flaschen, die alkoholische Getränke enthalten, gefordert. So zum Beispiel die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, die Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin sowie die Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde. Nach Ansicht der Fachgesellschaften sollte künftig auf Flaschen mit Alkoholika der Satz „Alkohol in der Schwangerschaft kann die Gesundheit Ihres ungeborenen Kindes gefährden“ obligatorisch aufgeführt werden. Die Bundesrepublik würde damit dem positiven Beispiel der USA und Australiens folgen. Auch die Delegierten des Deutschen Ärztetages in Hamburg haben sich diesem Appell angeschlossen.

Auf diese Forderungen der Ärzteschaft hat die Bundesgesundheitsministerin bisher jedoch kaum reagiert, kritisieren die Ärzteverbände zusammen mit der Vorsorge-Initiative der Aktion Sorgenkind, die die Informationskampagne „Schwangerschaft und Sucht“ umgesetzt hat. Dies sei um so unverständlicher, da nachgewiesen ist, daß in Deutschland pro Jahr etwa 2000 Kinder mit schweren Alkoholschäden zur Welt kommen und nach neuen Erkenntnissen auch bei geringem Alkoholkonsum in der Schwangerschaft Gesundheitsschäden auftreten können.

* Quelle: GEIER, R.: Ärzte fordern Warnhinweis. *ÄZ*; 234, 6 (1991)

Besonderheiten:

Epidemiologie:

Trotz des in der Presse und in der Fachöffentlichkeit vorherrschenden Interesses an illegalen Drogen bleibt der Alkoholmißbrauch das größte gesundheitspolitische Problem innerhalb der Gruppe der psychoaktiven Substanzen. Schätzungen gehen von ein bis zwei Millionen Personen mit mißbrauchsbezogenen Folgeschäden in der alten Bundesrepublik aus. Der individuelle und soziale Schaden durch Alkoholmißbrauch wird in Milliardenhöhe angenommen.

Ausgehend von einer relativ breiten Definition des Begriffs „Epidemiologie“ (z.B. LICHTENHAGEN) sind folgende Themenbereiche Gegenstand epidemiologischer Forschung zum Alkoholkonsum:

- Beschreibung der Problemlage:

Neben der Prävalenz des Konsums und Mißbrauchs von alkoholischen Getränken werden zusätzliche Informationen über zeitliche Konsummuster und Zusammenhänge mit anderen Suchtstoffen benötigt. Daneben sind individuelle (z.B. Leberzirrhose) wie soziale Folgen (z.B. Verkehrstote unter Alkoholeinfluß Behandlungskosten) ebenso zu beschreiben wie Risikofaktoren und protektive Faktoren für die Entwicklung einer Abhängigkeit.

- Beschreibung von Entwicklungen:

zeitliche Trends in Problemumfang und -umfeld erlauben es, sowohl das Hilfsangebot wie auch die Wirksamkeit von präventiven, repressiven und therapeutischen Maßnahmen zu beurteilen.

- Informationen zur Entwicklung eines Hilfsangebotes:

Zusätzlich zur Definition von Risikogruppen werden Angaben erhoben, die es erlauben, das Angebot auf einzelne Zielgruppen der Population zuzuschneiden.

Bei der Datenerhebung stehen zwei Methoden zur Verfügung - die direkte und die indirekte Erhebung der Variablen. Der direkte Zugang ist besonders aussagekräftig, etwa im Rahmen von repräsentativen Umfragen in der Bevölkerung. Längsschnittstudien stellen eine Erweiterung dieses Ansatzes dar und erlauben durch die wiederholte Befragung der gleichen Personen sehr exakte Analysen über Veränderungen. Kosten- und Datenschutzgründe sowie die bei wiederholten Befragungen zunehmenden, zumeist nicht zufallsverteilten Ausfälle erschweren Längsschnittanalysen.

Indirekte Methoden setzen an der Beobachtung von Merkmalen an, deren enger Zusammenhang mit dem interessierenden Sachverhalt bekannt ist oder zumindest angenommen wird. So kann die Menge verkauften oder versteuerten Alkohols oder die Zahl der Todesfälle wegen Leberzirrhose als Indikator für

den Alkoholkonsum und -mißbrauch verwendet werden. Auch die Analyse von Daten, die im therapeutischen oder justitiellen Bereich zu anderen Zwecken gesammelt werden, ist ein ökonomisch sinnvoller Weg zur Informationsgewinnung. Das grundsätzliche Problem aller Indikatoren ist die unvollständige bzw. häufig unklare Korrelation mit dem Kriterium. Erhebliche Berechnungsschwierigkeiten sind zum Beispiel zu erwarten, wenn eine Reduktion der Gesamtproduktion an Alkoholika bezüglich individueller Auswirkungen gewertet werden soll.

Ob eine anteilige Verringerung der Trinkmengen auf alle Konsumenten erfolgt oder ob die Vieltrinker unverändert, die Gelegenheitsrinker dafür deutlich reduziert konsumieren, ist oft nur unzureichend abzuschätzen (FEUERLEIN, NORSTRÖM, ROOTMAN und SMART, SPINATSCH, WESTERMAYER).

Mißbrauchsbedingte Folgeschäden sind unterschiedlich gut zu erfassen. Alkoholbedingte Unfälle sind leicht zu dokumentieren, vor allem solche im Straßenverkehr und im Betrieb. Allerdings werden diese Unfälle zu wenig systematisch auf mögliche Alkoholeinflüsse untersucht. Aufgrund der einheitlichen Krankenhausstatistik wäre es ebenfalls einfach, Alkoholmißbrauch und Folgeerkrankungen zu erfassen. In der Praxis liegt das Problem jedoch darin, einen Zusammenhang zwischen den beobachteten Erkrankungen und einem möglichen Alkoholmißbrauch herzustellen sowie der Vermeidung mißbrauchsbezogener Diagnosen durch Krankenhausärzte entgegenzuwirken.

Sehr schwierig ist die direkte Erfassung von krankheitsrelevantem Alkoholmißbrauch bzw. Alkoholabhängigkeit in Bevölkerungsumfragen. Grundsätzlich kommen dafür drei Vorgehensweisen in Frage: Erstens kann Alkoholmißbrauch in gesundheitsschädlicher Form durch die heute gängigen maximalen Trinkmengen pro Tag in Höhe von 20 Gramm für Frauen und 60 Gramm für Männer über epidemiologische Studien erfaßt werden.

Voraussetzung ist eine relativ präzise und außerdem wahrheitsgemäße Angabe der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge pro Zeiteinheit.

Für die Abschätzung des Anteils von Alkoholabhängigen gibt es außerdem die Möglichkeit, über geeignete Fragebogen bzw. Testverfahren (FEUERLEIN et al., 1977) die zentralen Symptome der Abhängigkeit wie Entzugserscheinungen, Steigerung der Trinkmenge, heimliches Trinken und morgendliche Entzugserscheinungen zu erfassen.

Schließlich können Experten durch persönliche Interviews der Probanden eine Alkoholabhängigkeit direkt einstufen.

Generell ist festzustellen, daß verschiedene finanzielle, praktische und methodische Probleme dazu führen, daß nur relativ wenige Angaben zur Epidemiologie der Alkoholabhängigkeit als einer Folge des mißbräuchlichen Konsums bekannt sind (B IERNACKI und WALDORF, 1981, MULDER und GARRETSEN, 1983, sowie für den Drogenbereich REUBAND, 1990).

Für die Bundesrepublik liegen derzeit folgende Untersuchungen vor, die bundesweit durchgeführt wurden: WIESER hat 1972 im Rahmen einer bundesweiten Repräsentativerhebung 616 Personen (Quotenverfahren) ab 16 Jahren interviewt.

FEUERLEIN führte 1974 eine vergleichbare bundesweite Studie an 1 952 Personen im Alter von 20—64 Jahren mit Hilfe von Interviews durch.

Das IJF Institut für Jugendforschung hat für die Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung in den Jahren 1973 bis 1990 in regelmäßigen Abständen sechs Repräsentativerhebungen (CFR-Random-Auswahlverfahren) durchgeführt. Interviewt wurden jeweils 1 500 bis 1 700 Jugendliche und junge Erwachsene im Altersbereich von zwölf bzw. 14 bis 25 Jahren (IJF, 1990).

Für das Bundesministerium für Gesundheit haben Infratest (1982, 1986) und das IFT-Institut für Therapie-forschung (1990) bundesweite Repräsentativerhebungen als schriftliche Befragung von zwölf- bis 24-/39jährigen durchgeführt (1990 auch für die neuen Bundesländer). Leider liegen für die Auswertungen 1982 nur ein Grundbericht (BMJFFG, 1983), für 1986 nur ein Tabellenband (Infratest, 1987) und für die Auswertung 1990 erst ein Grundbericht mit ersten Ergebnissen vor (SMON et al., 1991).

Neben den bundesweiten Studien gibt es verschiedene regionale Erhebungen (u.a. FCHTER et al. 1986) sowie Untersuchungen, in denen Alkoholmißbrauch lediglich ein Teilgebiet darstellen (HURRELMANN, 1989). Auch liegen Literaturübersichten zur Epidemiologie des Alkoholmißbrauchs vor (FEUERLEIN, 1989, TROJAN, WELZ, 1980).

In der Bundesrepublik Deutschland nahm der Pro-Kopf-Verbrauch von alkoholischen Getränken, umgerechnet auf reinen Alkohol, von 3,1 Liter im Jahr 1950 kontinuierlich auf 12,5 Liter im Jahr 1980 zu. Dann ging er auf ein seit einigen Jahren relativ konstantes Niveau von 11,8 Litern leicht zurück. Der Durch-

Schnittsverbrauch variiert aber erheblich zwischen einzelnen Personen bzw. Personengruppen in der Bevölkerung. Bereits eine Analyse nach Alter, Geschlecht sowie Wohnsitz (alte vs. neue Bundesländer) zeigt erhebliche Unterschiede.

Aus der neuesten Repräsentativerhebung für das Bundesministerium für Gesundheit aus dem Jahre 1990 (SIMON et al., 1991) werden u.a. die erheblichen Unterschiede in der Trinkfrequenz zwischen jüngeren und älteren Personen deutlich (Tabelle 21). Durchgängig auffällig ist die erheblich höhere Trinkfrequenz der Personen aus den neuen Bundesländern, die erstmals mit vergleichbaren Instrumenten befragt werden konnten. So liegt der (fast) tägliche Konsum von Bier bei Personen in der Altersgruppe von zwölf bis 24 den neuen Bundesländern dreimal so hoch wie in den alten Bundesländern. Teilweise noch deutlichere Unterschiede gibt es für Likör und Spirituosen.

Ähnlich deutlich sind die Unterschiede zwischen Männern und Frauen. Einen (fast) täglichen Konsum von Bier haben z.B. zwei Prozent der Frauen, aber 12,3 Prozent der Männer. Auch hier zeigen sich deutlich höhere Konsumfrequenzen bei den Männern und Frauen aus den neuen Bundesländern. Der Anteil der grundsätzlich alkoholabstinenten Personen liegt in den alten Bundesländern bei 10,9 Prozent, in den neuen bei 8,1 Prozent. Die deutlich höheren Trinkfrequenzen in den neuen Bundesländern drücken sich auch in den Einstellungen zum Alkoholkonsum aus. Für jeweils etwa doppelt so viel Personen in den neuen Bundesländern treffen z.B. folgende Aussagen genau zu: „Eine Party ohne Alkohol ist langweilig.“ (West: 9,5%, Ost: 20%), und: „Zu Hause sollte man immer alkoholische Getränke parat haben, um überraschendem Besuch etwas anbieten zu können.“ (West: 16,3%, Ost: 35,3%)

Im Vergleich zu den Repräsentativerhebungen 1982 und 1986 ging die Zahl regelmäßiger Trinker zurück. So ist z.B. der Anteil der (fast) täglichen Biertrinker in den alten Bundesländern von 6,3 Prozent 1986 auf 4,9 Prozent 1990 zurückgefallen.

Daten zum Alkoholmißbrauch bzw. zur Alkoholabhängigkeit liegen aus der Studie 1990 noch nicht vor. In der vergleichbaren Repräsentativerhebung 1986 ergibt sich aufgrund von zwei unterschiedlichen Indizes (Konsumindex: entweder täglich zumindest 60 Gramm reinen Alkohol oder zumindest 100 Gramm reinen

Tab. 21: Aktueller Alkoholkonsum nach Altersgruppen und nach regionaler Verteilung (N = 18845 alte Bundesländer; N = 2420 neue Bundesländer)

Alte Bundesländer								
	Bier		Wein		Likör		Spirituosen	
	12-24	25-39	12-24	25-39	12-24	25-39	12-24	25-39
Basis	8588	9875	8527	9812	8512	9679	8538	9764
Keine Angaben	1,6%	2,0 %	2,3 %	2,6 %	2,4%	3,9%	2,1%	3,1%
(Fast) täglich	3,8%	10,3%	0,3%	1,4%	0,1%	0,1%	0,1%	0,2%
Mehrmals in der Woche	16,3%	21,6%	3,4%	8,6%	0,6%	0,7%	1,0%	1,9%
Mehrmals im Monat	23,6%	27,1%	22,5%	30,9%	7,7%	5,5%	7,3%	10,9%
1x im Monat und seltener	22,3%	23,3%	45,6%	45,5%	36,8%	43,4%	27,5%	40,4%
Nie	34,1%	17,7%	28,3%	13,6%	54,8%	50,4%	64,1%	46,6%
Neue Bundesländer								
Basis	858	1244	844	1248	804	1184	839	1229
Keine Angaben	7,7%	8,5%	9,2%	8,2%	13,5%	13,0%	9,8 %	9,6 %
(Fast) täglich	11,5%	15,9%	0,8%	1,1%	0,3%	0,8%	0,4%	1,3%
Mehrmals in der Woche	13,2%	15,3%	4,8 %	5,9%	0,4%	1,0%	3,1%	4,1%
Mehrmals im Monat	20,0%	19,6%	34,9%	36,0%	11,9%	12,0%	14,5%	16,2%
1 x im Monat und seltener	19,0%	20,3%	40,1%	43,0%	40,1%	45,8%	30,3%	35,0%
Nie	36,3%	28,9%	19,4%	14,0%	47,3%	40,5%	51,6%	43,5%

Alkohol an mehreren Tagen der Woche; Gefährdungsindex nach FEUERLEIN: Folgeerscheinungen des Mißbrauchs auf körperlichem, seelischem und sozialem Gebiet) ein Anteil von etwa sechs Prozent (Konsumindex) bzw. fünf Prozent (Gefährdungsindex) Personen mit einem mißbräuchlichen Konsumverhalten in der Altersgruppe 18-29 Jahre. Bei den Männern liegen die vergleichbaren Werte bei elf bzw. ach Prozent für die Gesamtgruppe, in der Altersgruppe 21 bis 24 Jahre immerhin bei zwölf bzw. zehn Prozent. Rechnet man die Werte für Männer und Frauen in der Bevölkerung ab 18 Jahre hoch, so ergibt sich eine Zahl von 3,2 bis 3,5 Millionen Personen mit einem mißbräuchlichen Konsum alkoholischer Getränke für das Gebiet der erweiterten Bundesrepublik.

In der Repräsentativerhebung 1990 wurde nach einer Selbsteinschätzung der Abhängigkeit von verschiedenen Substanzen befragt. Demnach schätzen sich von den 18- bis 39jährigen 2,4 Prozent (West) bzw. 2,6 Prozent (Ost) als alkoholabhängig ein. Hochgerechnet auf die gesamte Erwachsenen-Bevölkerung wärer dies im Sinne einer sehr konservativen Schätzung (unterster Wert) zumindest 1,21 Millionen Personen in den alten Bundesländern sowie 0,33 Millionen in den neuen, insgesamt also etwa 1,55 Millionen.

Die Ergebnisse zum gesundheitsgefährdenden Alkoholkonsum aus den genannten Repräsentativerhebungen bestätigen die Daten aus einer Übersicht von FEUERLEIN, 1989. Demnach ist derzeit die beste Schätzung, daß vier bis sieben Prozent der Erwachsenen-Bevölkerung in der Bundesrepublik einen „pathologischen“ Alkoholkonsum haben. Das sind bezogen auf die alten und neuen Bundesländer etwa 2,5 bis 4,4 Millionen. Der Behandlungsbedarf für diese Gruppe von Personen ist unterschiedlich. Zwar sind nicht alle als alkoholabhängig anzunehmen, wohl aber als behandlungsbedürftig im Hinblick auf Folgeerkrankungen, oder eine beginnende bzw. bereits ausgeprägte Abhängigkeit.

Etwa 25 Prozent aller Arbeitsunfälle sind auf Alkohol zurückzuführen, Alkohol abhängige sind zweieinhalbmal häufiger krank als andere Mitarbeiter. In etwa 15 Prozent der Kündigungen spielt Alkohol eine Rolle (WÜNSCHMANN, 1990). Im Jahre 1990 wurde bei etwa 34 000 Unfällen mit Personenschaden oder zehn Prozent als Unfallursache Alkohol festgestellt. Etwa 46 000 Personen wurden verletzt, davon knapp 1 500 getötet. Trunkenheit spielte auch bei tödlichen Unfällen (19%), bei Unfällen mit Schwerverletzten (15%) und bei Unfällen mit Leichtverletzten (9%) eine erhebliche Rolle (SEPHAN, 1990).

Alkoholmißbrauch führt zu einer deutlichen Verminderung der Lebenserwartung mit einer Übersterblichkeit von 2 bis 2,5 bei den Männern und 3 bis 5 bei den Frauen. Diese Werte wurden allerdings überwiegend im Ausland erhoben. Es scheint so zu sein, daß eine mehrjährige Abstinenz die erhöhte Mortalität wieder auf normale Erwartungswerte zurückführt. Darüber hinaus haben Alkoholabhängige eine erhöhte Suizidrate sowie höhere Anteile von Krankheiten mit unmittelbarer Todesfolge, wie Leberzirrhose oder Krebserkrankungen der Verdauungswege (FEUERLEIN, 1989).

Alkoholmißbrauch läßt sich neben dem individuellen und sozialen Leid, den Krankheits- und Todesfolgen auch in monetär berechenbaren Folgen ausdrücken. In der Regel werden bei den sehr komplexen Berechnungsmodellen mehrere Kostenbereiche einbezogen, wie etwa Arbeitsproduktivität, Arbeitsunfälle, Behandlungskosten, Straßenunfälle, Kriminalität, vorzeitige Mortalität, Präventionsausgaben. In einer Übersicht (MORAWSKI et al., 1990) kommen die Autoren zu dem Ergebnis, daß aufgrund verschiedener, sehr sorgfältiger ökonomischer Analysen die mißbrauchsbezogenen sozialen Kosten in den USA 1971 bei 31 Milliarden Dollar lagen, 1983 bei 117 Milliarden und 1990 bei 136 Milliarden. Umgerechnet auf die erweiterte Bundesrepublik wäre dies ein Betrag von etwa 80 Milliarden Mark für 1990. Nimmt man eine ähnlich umfassende Studie aus einem mit der Bundesrepublik vergleichbaren Land wie die Schweiz, in der für 1985 2,3 Milliarden Schweizer Franken als mißbrauchsbezogene Kosten berechnet werden, so würde der vergleichbar Wert für die erweiterte Bundesrepublik heute bei etwa 50 Milliarden Mark liegen. Trotz aller methodischen und kulturellen Unterschiede zeigen die beiden Berechnungen, daß auch in der Bundesrepublik mit einer unvorstellbar hohen Summe für alkoholbezogene Folgeschäden zu rechnen ist. Die amerikanische Untersuchung kommt interessanterweise entgegen der landläufigen Erwartung zu dem Ergebnis, daß 1983 die mißbrauchsbezogenen Kosten durch illegalen Drogenkonsum nur halb so hoch waren wie diejenigen durch Alkoholkonsum.

Alkohol bleibt die Substanz mit dem höchsten Gefährdungsrisiko. Das Problem drückt sich in der hohen Zahl von Personen mit mißbräuchlichem Alkoholkonsum aus, der trotz aller methodischen Schwierigkeiten mit etwa vier bis sieben Prozent der Erwachsenen-Bevölkerung angegeben werden kann. Das Problem zeigt sich auch in Arbeitsunfällen, vorzeitigen Kündigungen, Krankheiten, Verkehrsunfällen und letzten Endes in hohen gesellschaftlichen Kosten.

Die Problemlage erfordert unmittelbares Handeln, u.a. im Bereich der Primärprävention, der Früherkennung und Frühbehandlung, vor allem im ambulanten Bereich, um mehr Personen zu einer Behandlung zu motivieren

Diesem deutlichen Bedarf steht ein erschreckendes Desinteresse der Öffentlichkeit und der Gesundheitspolitik gegenüber, das sich u.a. in einem desolaten Zustand der Maßnahmen zur Primärprävention ausdrückt.

Quelle: BÜHRINGER, G., SIMON, R., München, in: psycho 18 (3/1992)

Alkoholismus in der Bundesrepublik Deutschland:

Der Alkoholkonsum in Deutschland ist in den letzten 20 Jahren auf das Vierfache angestiegen, wodurch die BRD auf die 4. Stelle des Alkoholverbrauchs in der Welt gerückt ist. Immer mehr Frauen und Jugendliche (bereits 50% der weiblichen Jugendlichen) geraten in die Abhängigkeit von Alkohol. Die Alkoholtoleranz liegt bei Frauen wesentlich niedriger als bei Männern, deshalb werden sie schneller abhängig. Zur Zeit gibt es ca. 1,5 Millionen Alkoholiker in Deutschland. Der jährliche Pro-Kopf-Verbrauch reinen Alkohols liegt bei 13 Liter (!), das ergibt einen Tagesverbrauch von umgerechnet 71 g.

Die Deutschen geben jährlich 33 Milliarden Mark für Alkohol aus, was für den Staat eine Steuereinnahme von 5 Milliarden Mark bedeutet. Die Zahl der Alkoholkranken steigt allerdings ständig, da die Kinder das Trinkverhalten der Eltern imitieren und deren Trinkgewohnheiten übernehmen. Zwar trinken die Väter mit 83 % gegenüber 55% der Mütter häufiger Alkohol, aber das Alkoholverhalten der Mutter wird stärker nachgeahmt. Die wichtigsten Motive für den Alkoholkonsum sind:

1. Geltungssuche in der Gruppe der Gleichaltrigen,
2. Reizsuche und eine geringe emotionale Kontrolle,
3. die Verminderung psychischer Spannungen,
4. das Vorbild der Erwachsenenwelt, die den Alkoholismus toleriert oder sogar fördert,
5. eine kleinere Gruppe, vor allem Mädchen, trinkt aus Einsamkeit.

Wichtig sind die Zusammenhänge zwischen Alkohol-, Nikotin- und Drogenabusus:

1. Alkoholtrinkende Jugendliche rauchen auch erheblich mehr als abstinenten Jugendliche.
2. Auch rauschmittelkonsumierende Jugendliche trinken erheblich mehr Alkohol als andere.
3. Jugendliche, die nur Drogen probiert, dann den Drogenkonsum eingestellt haben, trinken vermehrt Alkohol. Es zeigen sich also Übergänge vom Drogenkonsum zum Alkoholmißbrauch.

Alkohol am Arbeitsplatz:

Nach Aussagen der Deutschen Hauptstelle für Suchtgefahren sind ca. 5% der Erwachsenen in Industrieunternehmen alkohol- oder medikamentenabhängig. Diese Zahl ist sicher eine konservative Schätzung an der unteren Grenze.

In den USA sollen von den rund 750 000 Piloten bis zu 75 000 Alkoholprobleme aufweisen. Flugmedizinische Tests zeigten, daß selbst geringe Alkoholkonzentrationen im Blut zu wesentlichen und oft gefährlichen Leistungsverschlechterungen der Piloten führen. Insbesondere die sensible feinmotorische Koordination, wie sie etwa bei einem Landeanflug erforderlich ist, wird frühzeitig gestört. So wundert es nicht, daß bei ca. 8% der zivilen Flugunfälle verschiedene Grade alkoholbedingter Leistungseinschränkung vorlagen. Typisch ist ein Fallbeispiel aus dem „Fliegermagazin“: Zwei junge Männer starben kürzlich, weil der Pilot mit 1,18 Promille Blutalkoholkonzentration in nur 50 bis 60 Meter Höhe riskante Flugmanöver durchführte. Nach dem Unfall fand man zudem heraus, daß er „vergessen“ hatte, sich anzuschallen!

Quelle: MAULEN, B., LASAR, M., MMW, 49, 52 (1990)

Zur Beantwortung der Frage, warum nur einige wenige Menschen Alkoholiker werden, werden folgende Hypothesen angegeben:

1. Die entscheidenden Metaboliten der biogenen Amine, die in der Peripherie gebildet werden, können beim Nichtalkoholiker die Blut-Hirn-Schranke nicht durchbrechen. Durch wiederholte Trinkexzesse können ultrastrukturelle Läsionen an der Blut-Hirn-Schranke entstehen, die es den Metaboliten ermöglichen, in die dopaminergen Regionen des Gehirns einzudringen.
2. Der Nichtalkoholiker kann auch in der Peripherie keine Metaboliten bilden, die sich weder in qualitativer noch in quantitativer Hinsicht als pathogen auswirken.
3. Der Alkoholiker ist genetisch mit einem neurochemischen Mechanismus ausgestattet, der im Gehirn die Selbstentstehung einer geringen Menge von pathogen wirkenden Metaboliten begünstigt. Diese

Produktion von Metaboliten wird durch die Anwesenheit von Alkohol verstärkt, der ja die Blut-Hirn-Schranke durchbrechen kann. Dadurch setzt sich ein autokatalytischer Prozeß in Gang, der zu einem *circulus vitiosus* führt.

4. Beim Alkoholiker werden die Metaboliten nicht in genügendem Ausmaß enzymatisch abgebaut. Die Metaboliten können deswegen leichter in das Gehirngewebe eindringen.
5. Zwar ist die Anwesenheit von derartigen Metaboliten bei allen menschlichen Individuen zu finden, die viel Alkohol trinken, aber die Wirksamkeit dieser Verbindungen hängt letztlich mit einer spezifischen Interaktion mit „endogenen Molekülen“, z.B. Monoaminen, beim Alkoholiker zusammen (F EUERLEIN, 1979).

Genetik:

Schon lange vermutete man eine genetische Fixierung des Alkoholismus. Nun ist es gelungen, ein Gen dingfest zu machen, das mit der Trunksucht assoziiert ist. Es ist das Gen für den Dopamin-D2-Rezeptor. Tierversuche hatten den Verdacht nahegelegt, daß dieser Rezeptor für Suchtverhalten von Bedeutung sein könnte. Nachdem das Gen für den humanen Rezeptor, das auf Chromosom 11 sitzt, kloniert worden war und damit als Sonde zum Durchmustern menschlicher DNA zur Verfügung stand, untersuchten Dr. Kenneth BLUM et al., San Antonio/Texas, Hirnproben von verstorbenen Alkoholikern und Nichttrinkern. Sie wollten mit Hilfe der Technik des *Restriktions-Fragment-Längen-Polymorphismus (RFLP)* herausfinden, ob das Gen in verschiedenen Formen (Allelen) vorliegt und ob bestimmte Varianten davon mit dem Alkoholkonsum in Zusammenhang stehen.

Sie zerlegten die DNA aus den Hirnproben mit verschiedenen Restriktionsenzymen in Bruchstücke und hybridisierten sie mit der radioaktiv markierten komplementären D2-Rezeptor-DNA. Nach Verdauen mit einem der Restriktionsenzyme ergaben sich im Southern Blot zwei verschiedene Muster: Bei einigen Proben war eine zusätzliche Bande zu sehen. Das Gen existiert offenbar in Form zweier Allele, A1 und A2. Dabei fand sich die Bande für A1 überdurchschnittlich häufig bei Alkoholikern (in 69%), bei Nichtsüchtigen dagegen relativ selten (in 20%). Umgekehrt fehlte A1 bei 80% der Nichttrinker, aber nur bei 11% der Abhängigen. Das galt auch für Frauen und Farbige.

Andere untersuchte Gene, beispielsweise für die Alkohol-Dehydrogenase, zeigten zwar Polymorphismus; dieser hatte aber keinen Bezug zur Trunksucht. Für eine Reihe weiterer Gene, die mit anderen psychischen Krankheiten in Zusammenhang stehen oder den Transmitter-Stoffwechsel beeinflussen, ließ sich kein Polymorphismus nachweisen.

BLUM et al. glauben, daß eine Anomalie im Bereich des Dopamin-D2-Rezeptor-Gens für den Alkoholismus (mit-) verantwortlich ist. Daß das A1-Allel nicht bei allen Trinkern gefunden wurde, könnte daran liegen, daß es verschiedene Formen von Alkoholismus gibt - darunter sicher auch solche ohne den Zwang der Gene zum Trinken (BLUM, K., 1990).

Befunde an Enkelsöhnen von Alkoholikern (3 x häufiger Alkoholiker als bei einer normalen Vergleichsgruppe) sprechen für eine dominante Vererbung. Töchter von Alkoholikern wiesen eine höhere Rate von Alkoholismus auf, als dem Erwartungswert in der Gesamtbevölkerung entspricht, gleichgültig ob sie adoptiert oder nicht adoptiert waren. Diese Alkoholismus-Rate der Alkoholiker-Töchter liegt aber weit unter der der Söhne von Alkoholikern (adoptierten oder nichtadoptierten, K AII, 1975).

In der ersten Zwillingsstudie an 174 männlichen Zwillingspaaren in Schweden, von denen mindestens einer bei der Alkoholkontrollbehörde verzeichnet war, wurden auch gleich die bisher höchsten Konkordanzwerte bezüglich Alkoholismus gefunden: 54% der eineiigen Zwillingspaare gegenüber 28% der zweieiigen Zwillingspaare waren konkordant, wobei sich die Zahlen sogar noch auf 71% bei eineiigen gegenüber 32% bei zweieiigen Zwillingspaaren erhöhten, wenn nur die stärksten Alkoholiker analysiert wurden (AMMANN).

1970 fanden WINKOUR et al. bei Familienuntersuchungen unter 507 Erbverwandten (Blutsverwandten) ersten Grades von 259 Alkoholikern in 30 bis 50 Prozent der Fälle ebenfalls Alkoholabhängigkeit. Andere Untersucher kamen zu ähnlichen Ergebnissen.

Gemeinsame Milieubedingungen wie gemeinsame Erbanlagen erforderten eine weitere Differenzierung. Deshalb wurden von demselben Arbeitskreis Untersuchungen an Halbgeschwistern Betroffener durchgeführt. Dabei stellten die Autoren fest, daß das Zusammenleben mit einem alkoholischen Pflegeeltern teil weit seltener mit einer Sucht verbunden war als die Abstammung von einem Süchtigen.

In weiteren Untersuchungen an 20 adoptierten Söhnen von Alkoholsüchtigen und deren 30 Brüdern, die im Haushalt des trinkenden Elternteils verblieben waren, zeigte sich trotz des ungünstigen häuslichen

Milieus keine erhöhte Rate an Trunksüchtigen. Auch hatten von 55 Männern, deren einer Elternteil trank - in 85 Prozent der Vater -, die jedoch in den ersten sechs Lebenswochen von ihren Eltern getrennt worden waren, eine signifikant höhere Alkoholgefährdungsrate als zwei Vergleichsgruppen adoptierter Kinder.

Bemerkenswert ist eine 1988 erschienene amerikanische Studie von Wissenschaftlern der Universität San Diego in Kalifornien. 30 Söhne, deren Väter zum Zeitpunkt der Zeugung Alkoholiker waren, wurden mit 30 Testpersonen verglichen. Es zeigte sich, daß die Kinder der Alkoholiker Alkohol doppelt so gut vertrugen und zudem unter Alkoholeinfluß ihre Bewegungen besser zu koordinieren verstanden als die Kontrollpersonen. Kinder von Alkoholikern reagieren also anders auf Alkohol als die Kinder von Nicht-trinkern. Zugleich wirkt die gleiche Alkoholmenge bei ihnen weniger intensiv, sie werden langsamer betrunken als andere.

Bei Zwillinguntersuchungen hat sich gezeigt, daß der Abbau einer bestimmten Alkoholmenge bei einziigen Zwillingen (EZ) deutlich ähnlicher ist ($r = + 0,89$) als bei zweieiigen Zwillingen (ZZ) ($r = + 0,37$). Zudem verhalten sich auch die Veränderungen im EEG, die bei verschiedenen Personen unter Alkoholeinwirkung sehr variabel sind, auch bei ZZ, bei EZ fast identisch. Wir wissen seit über 30 Jahren, daß der Alkohol auf das EEG im Sinne einer besseren Synchronisation wirkt, d.h., daß der Anteil von Alpha- und Beta-Wellen sowie die Amplituden aller Frequenzklassen nach Alkoholfuhr zunehmen. Die Mehrproduktion von Alpha-Wellen geht mit Gefühlen des Wohlbehagens und angenehmer Entspannung einher. So ist es nicht abwegig anzunehmen, daß Menschen mit Beta-Wellen-EEG besonders zum Alkoholgenuß neigen, während Personen mit einem an sich schon großen Anteil an Alpha-Wellen zu ihrem Wohlbefinden des Alkohols weniger bedürfen.

Auch Tiere können ganz offensichtlich süchtig werden. So finden sich unter Mäusen sowohl potentielle Alkoholiker als auch strikte Abstinenzler. In Tränkeversuchen bevorzugten C 57 BL-Mäuse bei freier Wahl hprozentigen Alkohol, während BALB/c-Mäuse und DBA/2-Mäuse stets reines alkoholfreies Wasser wählten. Es bestehen kaum Zweifel, daß die Verhaltensunterschiede zwischen den verschiedenen Inzuchtstämmen genetischer Natur sind. Bekannt ist auch, daß Ratten morphium süchtig gemacht werden können. Manche Kaninchen finden offensichtlich Geschmack an Nikotin.

Jedenfalls müssen wir feststellen, daß die Alkoholabhängigkeit u.a. stark biologisch-genetisch determiniert ist. Für die „Suchtforschung“ ganz allgemein sind die bisherigen Ergebnisse, was die Droge „Alkohol“ betrifft, vielleicht Anstöße auch für die Erforschung anderer Drogen und Drogenabhängigkeiten.

Quelle: JØRGENSEN, G.; ÄP, 98, 3085 (1988)

Perinatale oder frühkindliche Hirnschäden wertet man als mögliche Teilursache des Alkoholismus. Trinker weisen mehr Schädelanomalien auf als Kontrollgruppen. Ebenso soll die Nahrung eine Rolle spielen. Vitamin B₁Mangel, *quantitative* und *qualitative Mangelernährung* steigern im Tierversuch den Alkoholkonsum.

Recht:

§ 38 (UVV) *Unfallverhütungsvorschrift*
„Allgemeine Vorschriften“

Absatz 1:

„Versicherte dürfen sich durch Alkoholgenuß nicht in einen Zustand versetzen, durch den sie sich selbst oder andere gefährden können.“

Absatz 2:

„Versicherte, die infolge Alkoholgenußes oder anderer berauschender Mittel nicht mehr in der Lage sind, ihre Arbeit ohne Gefahr für sich oder andere auszuführen, dürfen mit Arbeiten nicht beschäftigt werden.“ Die Fürsorgepflicht des Arbeitgebers gebietet unter strafrechtlichen Konsequenzen, dafür zu sorgen, daß der Mitarbeiter sicher nach Hause kommt.“

Kasuistik:*1. Fall:*

D. R., * 3.3.64, m.

Aus einem ärztlichen Untersuchungsbericht:

Herr D. soll wohl gegen 4.00 Uhr nach einer telefonischen Mitteilung durch überlaute Musik aus den Fahrzeug aufgefallen sein und einen stark alkoholisierten Eindruck gemacht haben. Wohl ab 4.20 Uhr sei Herr D. von der Polizei angetroffen worden und habe eine lallende Sprechweise und einen unsicheren Gang aufgewiesen. Ein Nachtrunk könne nicht ausgeschlossen werden. In der Wohnung seien keine herumstehenden alkoholischen Getränke gesehen worden.

Nach dem Polizeibericht machte Herr D. keinerlei Angaben über eine Alkoholaufnahme.

Nach einem Verteidigerschriftsatz vom 16.8.1995 habe Herr D. vor dem Vorfall ab ca. 21.00 Uhr bis ca. 3.00 Uhr insgesamt ein Glas Prosecco und fünf bis sechs Pils, à 0,33 l, sowie Coca-Cola getrunken. Nach dem Vorfall habe er zunächst 4 cl Wodka, dann ein volles Wasserglas und noch ein volles Wasserglas Wodka getrunken, er müßte mindestens eine halbe Flasche Wodka getrunken haben.

Beurteilungsgrundlagen:

Blutentnahmen	1. Probe (6.33 Uhr), Mittelwert: 1,90 ‰ 2. Probe (6.53 Uhr), Mittelwert: 1,86 ‰
Untersuchungsort:	Landesuntersuchungsamt für das Gesundheitswesen Nordbayern, Regensburg (eingegangen 15.5.1995)
Körpergewicht:	82 kg
Nettokörpergewicht:	80 kg
Körperlänge:	174 cm
Verteilungsfaktor:	0,7
Reduz. Körpergewicht:	56 kg.

Beurteilung des in der Anlage beigefügten Ergebnisses der Begleitstoffanalysen der Blutproben:

Zunächst ergibt sich, daß Herr D. die festgestellten BAK-Werte zumindest weit überwiegend durch einen Nachtrunk von Wodka aufgebaut haben müßte. Wodka enthält getränkeartypisch und herstellungsbedingt kaum Begleitstoffe bzw. erweist sich teilweise als begleitstofffrei. Insofern dürften bei einem derart erheblichen Nachtrunk in den Blutproben auch keine relevanten Begleitstoffspiegel feststellbar sein.

Nachdem sich jedoch im vorliegenden Fall sehr deutliche Spiegel an n-Propanol sowie auch Methanol fanden, ist ein derartiges Trinkverhalten mit dem Ergebnis der Begleitstoffanalyse unvereinbar. Die erhobenen Befunde weisen angesichts höherer n-Propanol-Spiegel in erster Linie auf eine Aufnahme von Bier in großen Mengen hin, ferner hat es sich bei dem Nachweis deutlicher Methanolspiegel auch um eine langzeitige Alkoholaufnahme bzw. beständige Alkoholisierungsphase über zahlreiche Stunden vor den Blutentnahmen gehandelt.

B AK-Berechnung:

Ohne Nachtrunk:

Unterstellt man ein Trinkende gegen 3.00 Uhr sowie ein Resorptionsende gegen 4.30 Uhr, so ergibt sich nach Zurückrechnung mit einem niedrigen stündlichen Abbau von 0,10 ‰ und ausgehend vom Wert der ersten Blutentnahme eine Mindest-BAK von 2,10 ‰ um 4.30 Uhr. Diese 2,10 ‰ lagen als wirksame Mindest-BAK auch zum Vorfallszeitpunkt 4.05 Uhr vor.

Mit Nachtrunk:

Rein rechnerisch würde ein Nachtrunk einer halben Flasche Wodka (0,35 l, Hälfte einer 0,71 Flasche, mit 40 Vol.%, insgesamt 112 g Ethanol) nach Abzug eines sog. Resorptionsdefizits von 10% zu einer BAK von bis zu 1,8 ‰ führen. Nach Abzug verbliebe noch eine Mindest-BAK von 0,3 ‰ um 4.05 Uhr. Ein derartiges Trinkverhalten ist jedoch mit dem Ergebnis der Begleitstoffanalyse nicht vereinbar.

Ergebnis der Begleitstoffanalyse:

Zur Bestimmung der in den Blutproben neben Ethanol vorhandenen flüchtigen Bestandteile wurden diese am 7.9.1995 gaschromatographisch nach dem Head-space-Verfahren untersucht. Im stark hämolytischen

Serumüberstand nach Zentrifugation der Blutproben fanden sich folgende weitere flüchtige Bestandteile (in mg/l):

	1. Blutprobe	2. Blutprobe
Methanol	6,33	7,39
n-Propanol(pro-1)	0,96	0,99
iso-Butanol	0,10	0,09
Butanol-(2)	-	0,03
Methylethylketon	0,08	0,90
Butanol-(1)		
Ethylacetat	-	0,03
3-Methyl-1-Butanol		
2-Methyl-1-Butanol	-	0,03
Acetaldehyd	18,00	5,79
Aceton	3,35	4,00
iso-Propanol	0,38	0,86
Semmethanol (in ‰)	2,67	2,54
BAK nach Umrechnung ca.	2	1,9
BAKaus	1,90	1,86
Erstbestimmung.		

Literatur:

- ALTAMURA, A.C., MAURI, M.C., GIRARDI, T., PANETTA, B.: *Int. J. clin. Pharm. Res.* X(5): 293-298 (1990)
- ATHEN, D., HIPPIUS, H., MEYENDORF, R., RIEMER, Ch., STEINER, Ch.: Ein Vergleich der Wirksamkeit von Neuroleptika und Chlormethiazol bei der Behandlung des Alkoholdelirs. *Nervenarzt* 48: 528-532 (1977)
- BALLDIN, J., BERGGREN, U., ENGEL, J., ERIKSSON, M., HARD, E., SÖDERPALM, B.: *Alcohol clin. exp. Res.* 18: 1133-1136 (1994)
- BLUM, K. et al.: *J. Am. med. Ass.* 263: 2055 (1990)
- BÖCKER, F.M.: Trinkverhalten und Alkoholfolgekrankheiten. *Münch. med. Wschr.* 132: 387-390 (1990)
- BÖNING, J.: *Sucht* 40: 244-252 (1994)
- BORG, V.: *Acta psychiat. scand.* 68: 100-110 (1983)
- BRUNO, F.: *Psychopathology* 22 (Suppl. I): 49-59 (1989)
- BURISCH, M.: *Das Burnout-Syndrom — Theorie der inneren Erschöpfung.* Springer, Berlin-Heidelberg-New York (1989)
- CHARNESS, M.E.: *Molecular Mechanisms of Ethanol Intoxication, Tolerance, and Physical Dependence.* In MENDELSON, J.H., MELLO, N.K. (eds.): *Medical Diagnosis and Treatment of Alcoholism*; 155-199. McGraw Hill New York (1992)
- CUTSHALL, B.J.: The Saunders-Sutton Syndrome. An analysis of delirium tremens. *Quart. J. Stud. Alcohol* 26: 423-448 (1965)
- DAUNDERER, M.: pers. Mitt.
- DE SOLE, D., ARONSON, D., SINGER, P.: Suicide and role strain among physicians. Vortrag auf dem Kongreß der American Psychiatric Association, Detroit (1967)
- DITTMAR, G., LINCKE, H.O.: Therapie beim Alkoholdelir. *Dtsch. med. Wschr.* 112: 1947-1949 (1987)
- DITTMAR, G.: Das Alkoholdelir - Pathogenese und Therapie. *Med. Klin.* 12: 607-612 (1991)
- FEUERLEIN, W., DITTMER, F.: Wenn Alkohol zum Problem wird. TRIAS, Stuttgart (1989)
- FEUERLEIN, W., KÜFNER, H., HAF, C.F., RINGER, C., ANTONS, K.: *Kurzfragebogen für Alkoholgefährdete.* Beltz, Weinheim (1989)
- FEUERLEIN, W., KÜFNER, H., RINGER, C., ANTONS, K.: *Der Münchner Alkoholismustest (MALT) -Testmanual.* Beltz, Weinheim (1979)
- FEUERLEIN, W.: Akute und chronische Alkoholschäden einschließlich Entzugssymptome. In: ÖPF, H.Ch., POECK, K., SCHLIACK, H. (Hrsg.): *Neurologie in Praxis und Klinik, Bd. II.* Thieme, Stuttgart-New York (1981)
- FEUERLEIN, W.: Alkoholismus - Mißbrauch und Abhängigkeit. Thieme, Stuttgart (1989)
- FEUERLEIN, W.: Zur Prognose des Alkoholdelirs. *Nervenarzt* 30: 38 (1959)
- FINN, P.R., PIHL, R.O.: Men at high risk for alcoholism: The effect of alcohol on cardiovascular response to unavoidable shock. *J. Abn. Psychol.* 96: 230-236 (1987)

- FINN, P.R., ZEITOUNI, N.C., PIHL, R.O.: Effects of alcohol on psychophysiological hyperreactivity to nonaversive and aversive stimuli in men at high risk for alcoholism. *J. Abn. Psychol.* 99: 79-85 (1990)
- FINZEN, C., KRUSE, G.: Kombinationstherapie des Alkoholdeliriums mit Haloperidol und Clomethiazol. *Psychiat. Praxi* 7: 50-56 (1980)
- FISCH, H.U., OEHNINGER, I.D., PREISIG, R.: Was braucht der Alkoholiker von seinem Hausarzt? *Schweiz. med. Wschr.* 122:619-627(1992)
- FREZZA, M., DI PADOVA, C., POZZATO, G., TERPIN, M., BARAONA, E., LIEBER, C.S.: High blood alcohol levels in women: The role of decreased gastric alcohol dehydrogenase activity and firstpass metabolism. *N. Engl. J. Med.* 322: 95-99 (1990)
- FÜLLER, R.K., BRANCHEY, L., BRIGHTWELL, D.R. et al.: *J. Amer. med. Ass.* 256: 1449-1455 (1986)
- GIACOBINI, E., SALUM, I.: Treatment of delirium tremens. *Acta psychiat. scand.* 37: 198-208 (1961)
- GÜNTNER, A., MANN, K.: Der Einfluß chronischen Alkoholkonsums auf kognitive Funktionen des Gehirns. *Der Mediziner* 3,11: 16-19 (1994)
- HANSBROUGH, J.F., ZAPATA-SIRVENT, R.L., CARROLL, W.J., JOHNSON, R., SAUNDERS, C.E., BARTON, C.A.: Administration of intravenous alcohol for prevention of withdrawal in alcoholic burn patients. *Am. J. Surg.* 148: 266-269 (1984)
- HEMMINGSEN, R., KRAMP, P., RAFAELSEN, O.J.: Delirium tremens and related clinical states. *Acta psychiat. scand.* 59: 337-369 (1979)
- HEUZEROTH, L., GRÜNEKLEE, D.: Clonidin - eine Alternative in der Behandlung des Delirium tremens. *Med. Klin.* 83: 783-789 (1988)
- HOLZBACH, E., BÜHLER, K.E.: Die Behandlung des Delirium tremens mit Haldol. *Nervenarzt* 49: 405^*09 (1978)
- HORSTMANN, E. et al.: *selecta* 5: 160 (1990)
- HOSSFELD, D.: Todesfälle beim Alkoholdelirium unter Distranneurin-Medikation. *Med. Welt* 33: 1806-1808 (1969)
- JAFFE, J.H., KRANZLER, H.R., CIRAULO, D.A.: Drugs Used in the Treatment of Alcoholism. In: MANDLSON, J.J., MELLO, N.K. (eds.): *Medical Diagnosis and Treatment of Alcoholism*; 421-461. McGraw Hill, New York (1992)
- JELLINEK, E.M.: The disease concept of alcoholism. Yale University Press, New Haven (1960)
- KANZOW, W.Th.: Das alkoholische Delirium tremens. *Dtsch. Ärztebl.* 80: 43-^6 (1983)
- KORNHUBER, H.H.: Risikofaktoren und Prävention des Schlaganfalls. In: HUFFMANN, G., BRAUNE, H.-J., GRIEWEG, B. (Hrsg.): *Durchblutungsstörungen im Bereich des Nervensystems*. Einhorn, Reinbek (1993)
- KRAMP, P., RAFAELSEN, O.J.: Delirium tremens: a double-blind comparison of diazepam and barbitol treatment. *Acta psychiat. scand.* 58: 174-190 (1978)
- KRANZLER, H.R., DEL BOCA, F., KORNER, P., BROWN, J.: *J. Subst. Abuse Treatm.* (zit. nach Jaffe et al. 1992)
- LEVENSON, R. W., OYAMA, O.N., MEEK, P.S.: Greater reinforcement from alcohol for those at risk: Parental risk, personality risk, and sex. *J. Abn. Psychol.* 96: 242-253 (1987)
- LIEBER, C.S.: Alcohol Research and Treatment Center, Veterans Administration Medical Center, 130 W. Kingsbridge Rd., Bronx, NY 10468, USA
- LINEAWEAVER, C.: Massive doses of Midazolam-infusion for delirium tremens. *Crit. Care Med.* 17: 597 (1989)
- LUDERER, H.-J.: Stationäre Therapie Alkoholabhängiger: Methoden und Ergebnisse. *Nervenheilkunde* 12: 445^*50 (1993)
- MALKA, R., LOO, H., GANRY, H., SOUCHE, A., MAREY, C., KAMOUN, A.: *Brit. J. Psychiat.* 160: 66-71 (1992)
- MATAKAS, F., BERGER, H., KOESTER, H., LEGNARO: *Alkoholismus als Karriere*. Springer, Berlin-Heidelberg-New York (1984)
- MCMAHON, J., JONES, B.T.: The change process in alcoholics: client motivation and denial in the treatment of alcoholism within the context of contemporary nursing. *J. Adv. Nurs.* 17: 173-186 (1992)
- MEERT, T.F., JANSSEN, P.A.J.: *Drug Develop. Res.* 24: 235-249 (1991)
- METZ, G., NEBEL, B.: Clonidin beim schweren Alkoholentzugsdelir. *Fortschr. Med.* 101: 1260-1264 (1983)
- MILLER, W.R., BENEFIELD, R.G., TONIGAN, J.S.: Enhancing motivation for change in problem drinking: a controlled comparison of two therapist styles. *J. cons. clin. Psychol.* 61: 455^*461 (1993)
- MONTI, J.M., ALTERWAIN, P.A.: *Lancet* 337: 60 (1991)
- MORSE, R.M.: The definition of alcoholism. *J. Amer. med. Ass.* 268: 1012-1014 (1992)
- NARANJO, CA., BREMNER, K.E.: Evaluations of the Effects of Serotonin Uptake Inhibitors in Alcoholics: A review. In: NARANJO, CA., SELLERS, E.M. (eds.): *Novel pharmacological Interventions for Alcoholism*; 105-177. Springer, New York-Berlin (1992)
- NEWLIN, D.B., THOMSON, J.B.: Alcohol challenge with sons of alcoholics: A critical review and analysis. *Psychol. bull.* 108: 383^*02 (1990)
- O'MALLEY, S.S., JAFFE, A.J., CHANG, G., SCHOTTENFELD, R.S., MEYER, R.E., ROUNSAVILLE, B.: *Arch. gen. Psychiat.* 49: 881-887(1992)
- OLLAT, H., PARVEZ, H., PARVEZ, S.: *Neurochem. int.* 3: 275-300 (1988)
- PENTIKÄINEN, P.J., VALTONEN, V.V., MIETTINEN, T.A.: Deaths in connection with chlormethiazole therapy. *Int. J. clin. Pharmacol. Biopharm.* 14: 225-230 (1976)
- PETERS, D.H., FAULDS, D.: *Drugs* 47: 1010-1032 (1994)
- PHILLIPP, M., SYFFEDINIPUR, N., MARNEROS, A.: Epileptische Anfälle beim Delirium tremens. *Nervenarzt* 47: 192-197 (1976)

- ROBINSON, B.J., ROBINSON, G.M., MALNIG, T.J., JOHNSON, R.H.: Is Clonidine useful in the treatment of alcohol withdrawal? *Alcoholism NY* 13: 95-98 (1989)
- ROMMELSPACHER, H., SCHMIDT, L.G., HELMCHEN, H.: Pathobiochemie und Pharmakotherapie des Alkoholentzugssyndroms. *Nervenarzt* 62: 649-657 (1991)
- SASS, H., SOYKA, M., MANN, K., ZIEGLÄNSBERGER, W.: Relapse prevention by acamprosate: results from a placebo controlled study in alcohol dependence (in press)
- SAYETTE, M.A., BRESLIN, F., WILSON, T., ROSENBLUM, G.D.: Parental history of alcohol abuse and the effects of alcohol and expectations of intoxication on social stress. *J. Stud. Ale*55: 214-223 (1994)
- SCHNEIDER, R.: Die Suchtfibel. Rötger, München (1994)
- SCHUCHARDT, V., SCHWARZER, W.: Therapie des schweren Alkoholdelirs. *Intensivmed*. 28: 231-237 (1991)
- SCHULTE, W.: Mißbrauch und Sucht als therapeutisches Problem für den praktischen Arzt. In: FEINBRECHER, W., SOLMS: Sucht und Mißbrauch. II. Thieme, Stuttgart (1975)
- SCHULZ, W.: Die Images von Alkoholkonsumenten. In: ATONS, K., SCHULZ, W. (Hrsg.): Normales Trinken und Suchtentwicklung. Hogrefe, Göttingen (1976)
- SELLERS, E.M., TONEATTO, T., ROMACH, M.K., SOMER, G.R., SOBELL, L.C., SOBELL, M.B.: *Alcohol clin. exp. Res.* 18: 879-885 (1994)
- SHAW, G.K., MAJUMDAR, S.K., WALLER, S., MACGARVTE, J., DÜNN, G.: *Brit. J. Psychiat.* 150: 164-168 (1987)
- SOYKA, M., NABER, D.: *TW Neurologie Psychiatrie* 7: 213-221 (1993)
- SOYKA, M.: Anti-Craving-Substanzen in der Rückfallprophylaxe der Alkoholabhängigkeit. Sucht (im Druck)
- SOYKA, M.: Die Alkoholkrankheit - Diagnostik und Therapie. Chapman & Hall (im Druck)
- SOYKA, M.: *Nervenheilkunde* 14: 83-86 (1995)
- STEWART, S.H., FINN, P.R., PIHL, R.O.: The effects of alcohol on the cardiovascular stress response in men at high risk for alcoholism: A dose response study. *J. Stud. Ale*53: 499-506 (1992)
- STOLBERG-STOLBERG, H., Graf zu: *Therapiewoche* 32: 1397-1399 (1982)
- STREISSGUTH, A.P. et al.: Drinking during pregnancy decreases word attack and arithmetic scores on standardized tests: adolescent data from a population-based prospective study. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 18/2: 248—254 (1994)
- SWARTZ C.M., DREWS, V., CADORET, R.: Decreased epinephrine in familial alcoholism. *Arch. Gen. Psychiat.* 44: 938-941 (1987)
- VOLPICELLI, J.R., ALTERMAN, A.I., HAYASHIDA, M., O'BRIEN, C.P.: *Arch. gen. Psychiat.* 49: 876-880 (1992)
- WADSTEIN, J., MANHEM, P., NILSSON, L.H., MOBERG, R.N., HÖKFELDT, B.: Clonidine versus Clomethiazole in Alcohol withdrawal. *Acta psychiat. P. scand. (Suppl.)* 73: 145-148 (1986)
- WALLACE, P., CUTLER, S., HAINES, A.: Randomized control trial of general practionar Intervention in patients with excessive alcohol consumption. *Brit. med. J.* 297: 663-668 (1991)
- WALSH, D.C., HINGSON, R.W., MERRIGAN, D.M., LEVENSON, S.M., COFFMAN, G.A., HEEREN, T., CUPPLES, A. The impact of a physician's warning on recovery alter alcoholism treatment. *J. Amer. med. Ass.* 267: 663—667 (1992)
- WIESER, S.: Alkoholismus II: Psychiatrische und neurologische Komplikationen. *Fortschr. Neurol. Psychiat.* 33:362-400(1965)

Allobarbital

Synonyma:

5,5-Diallylbarbitursäure

Verwendung:

stark wirkendes Schlafmittel, verschreibungsfähiges Betäubungsmittel

Vorkommen:

Nur in Mischpräparaten.

Wirkungscharakter und Stoffwechselverhalten:

Wird in der Leber z.T. abgebaut, andererseits jedoch auch unverändert renal ausgeschieden.

Renale Clearance bei forcierter Diurese 17 ml/min

Abklingquote im Plasma 25–30%/die

Schlafmittelabhängigkeit

Toxizität:

LD ab 2 g – 65 mg/kg KG

Symptome:

Koma, Anisocarie, Atemdepression, Schock

Nachweis:

EMIT-Barbiturate im Magenspülwasser, Serum, Urin; Broughton im Serum, GC, HPLC.

Therapie:

Kohle-Pulvis (10 g) nach oraler Aufnahme; Magenspülung, Medizinalkohle, Natriumsulfat; Plasmaexpander im Schock; Natriumbikarbonat-Infusion zum Azidoseausgleich; alkalisierende forcierte Diurese; bei vitaler Bedrohung Hämo-perfusion, Hämodialyse; bei Niereninsuffizienz oder Schock Peritonealdialyse.

Bei Schlafmittelabhängigkeit kann der Entzug mit einem lebensbedrohlichen Entzugskampf beginnen, der nicht verhindert werden kann (nicht durch Ausschleichen, nicht durch Antiepileptika). Beim anschließenden Delir ist eine stationäre Beobachtung nötig, wegen Gefahr der Selbstbeschädigung und evtl. Selbstmordgefahr.

Dann Wiedererlernen einer regelmäßigen Schlafzeit ohne jegliche Chemikalien.

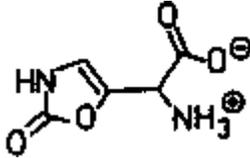
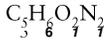
Viel Trinken (Obstsäfte) und Kohlehydrate (Zucker) zur Entgiftung. Amalgam-Antidot DMPS.

Literatur:

s. Barbiturate

Amanita muscaria

Chemische Formel:



Synonyma:

Amanita muscaria var. aureola Kalchbr.
Amanita muscaria var. formosa Gom. et Rab.

Vorkommen:

In Fliegenpilz, Pantherpilz.

Verwendung:

Als Halluzinogen roh gegessen oder durch Trinken des Wassers, in dem die Pilze eingeweicht waren.

Wirkungscharakter und Stoffwechselverhalten:

Die halluzinogene Wirkung tritt nach einer halben bis zwei Stunden ein. Rauschmittel.

Toxizität:

LD: 50 mg

Symptome und klinische Befunde:

1 bis 4 Pilze (5 bis 10 mg): Übelkeit, Schwindel, Stupor, Mydriasis, evtl. Euphorie, optische Halluzinationen, verändertes Raum- und Zeitgefühl.

5 bis 10 Pilze (10 bis 15 mg): Ataxie, muskuläre Zuckungen, Verwirrtheit, Erregungszustände, Tiefschlaf. Über 10 Pilze: Miosis, Brechdurchfall, tetanische Krämpfe, Schweißausbruch, Hypotonie, Bradykardie, Anurie, Lungenödem, Kreislaufversagen.

Nachweis:

Pilzsporenbestimmung

Therapie:

Sofort Magenspülung, Kohleinstillation, Schockprophylaxe (Plasmaexpander), elektrolythaltige Infusionen (Kaliumverlust bei Durchfällen!), forcierte Diurese.

Krämpfe: Valium® i.v.

Miosis: Versuch mit Atropin

Bei Rauschmitteln steht neben dem Wiederauftreten der Symptome, die zum Medikamentenmißbrauch führten (Kopfschmerzen, Depressionen) der psychische Zwang zur Wiederholung im Vordergrund. Ablenkung, Sport, Akupunktur und Verhaltenstherapie helfen.

Amfepramon

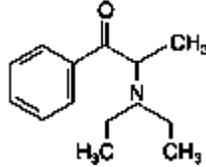
(→ Amphetamine)

Synonyme:

2-Diethylaminopropiophenon, 1-Phenyl-2-diethylamino-1-propanon, Diethylpropion, α -Benzoyl-triethylamin, 2-(Diethylamino)-1-phenyl-1-propanon

Chemische Formel:

$C_{17}H_{19}NO$
_{13 19}



Beschaffenheit:

Feines, weißliches, kristallines Pulver mit leicht bitterem Geschmack; Schmelzpunkt 175 °C; löslich in Wasser, Alkohol und Chloroform, unlöslich in Ether.
 Molekulargewicht: 205,30.

Vorkommen:

Regenon Kapseln, Temmler Pharma
 Regenon retard Retardkapseln, Temmler Pharma
 Tenuate Retard Retardtabletten, Artegodan

Verwendung:

Diethylpropion ist ein Sympathikomimetikum und wird als Appetitzügler verwendet; Mißbrauch als Stimulans, verschreibungsfähiges Betäubungsmittel.

Wirkungscharakter und Stoffwechselverhalten:

Diethylpropion wird aus dem Verdauungstrakt resorbiert und nach Metabolisierung im Urin ausgeschieden. Die Ketogruppe wird quantitativ reduziert; durch Desalkylierung am N-Atom kommt es zur Bildung von Ephedrin- und Pseudoephedrin-Derivaten, welche die Wirkung des Pharmakons auf das ZNS erklären. Mißbrauch von Diethylpropion als Stimulans hat eine Abhängigkeit vom Amphetamin-Typ zur Folge. Diethylpropion ist ein Amphetaminderivat und hat wie dieses anorexigene, zentral erregende und peripher sympathomimetische Wirkung, wobei zentrale Erregung und periphere Kreislaufwirkung bei therapeutischen Dosen keine große Rolle spielen.

Die Glukosekonzentration sinkt zu Beginn der Behandlung leicht, weshalb Diabetes mellitus keine Kontraindikation darstellt.

In hohen Dosen entwickelt Diethylpropion α - und β -sympathomimetische Wirkung, was zu erhöhtem peripheren Widerstand und zusätzlicher Herzbelastung führt.

An der Blase wird der Sphinkter kontrahiert, der M. detrusor erschlafft.

Toxizität:

Beobachtete kleinste Letaldosis (3jähriges Kind): 165 mg;
 beobachtete überlebte Maximaldosis: 1100 mg (Kind), 2250 mg (Erwachsener).
 LD₅₀ oral Maus 160 mg/kg

Symptome:

Unruhe, Angstgefühl, Harndrang, zentrale Erregung, psychische Alterationen, Tremor der Hände, zentrale und myogene Tachykardie, Blutdruckanstieg, Extrasystolie, Herzklopfen, Schlaflosigkeit, Fieber, illusionäre Verknüpfungen, optische und akustische Halluzinationen, Krämpfe, Hyperthermie, Herz- und Kreislaufkollaps, Atemlähmung.

Wirkungsverstärkung und Erhöhung des Mißbrauchspotentials durch hohe Dosen Coffein ist nicht sicher auszuschließen.

Nachweis:

Dünnschicht- und Papierchromatographie

UV-Absorptions-Spektrometrie

IR-Absorptions-Spektrometrie

Therapie:

Bei Überdosierung sofort Kohle-Pulvis, Klinikeinweisung unter Monitorkontrolle, Magenspülung, Kohle, Monitorkontrolle, Plasmaexpander.

Bei anticholinergem Wirkung Antidot Physostigmin (Anticholinum 2 mg, Wiederholung)

Bei Rauschmitteln steht neben dem Wiederauftreten der Symptome, die zum Medikamentenmißbrauch führten (Kopfschmerzen, Depressionen) der psychische Zwang zur Wiederholung im Vordergrund. Ablenkung, Sport, Akupunktur und Verhaltenstherapie helfen.

Amfetaminil (→ Amphetamine)

Synonym:

2-(a-Methylphenethylamino)-2-phenylacetonitril

Vorkommen:

AN 1@ Dragees, Krugmann

Verwendung:

Psychoanaleptikum, verschreibungsfähiges Betäubungsmittel.

Wirkungscharakter und Stoffwechselverhalten:

siehe Amphetamine.

Wirkungsverstärkung durch gleichzeitige Einnahme von Alkohol.

Wechselwirkung mit Insulin.

Kontraindikationen:

Mittelschwere bis schwere Hypertonie, Hyperthyreose, Engwinkelglaukom, vergrößerte Prostata mit Restharnbildung, Magersucht, Gilles-de-la-Tourette-Syndrom, Tachykardie, Arrhythmien, arterielle Verschlusskrankheit, schwere Angina pectoris, endogene Depression, agitierte Psychosen, Angsterkrankungen, Erkrankungen des schizophrenen Formenkreises, Zustand nach Schlaganfall, während oder bis zu 14 Tagen nach Einnahme von MAO-Hemmstoffen, Drogen-, Arzneimittel- oder Alkoholabusus, auch in der Anamnese, Phäochromozytom

Toxizität:

ED: 3-10 mg, schnelle Toleranzentwicklung, bei Drogenabhängigen bis täglich 2000 mg

Symptome:

Unruhe, Angstgefühl, Harndrang, zentrale Erregung, psychische Alterationen, Tremor der Hände, zentrale und myogene Tachykardie, Blutdruckanstieg, Extrasystolie, Herzklopfen, Schlaflosigkeit, Fieber, illusionäre Verkennungen, optische und akustische Halluzinationen, Krämpfe, Hyperthermie, Herz- und Kreislaufkollaps, Atemlähmung.

Therapie:

Bei Überdosierung sofort Kohle-Pulvis, Klinikeinweisung unter Monitorkontrolle, Magenspülung, Kohle, Monitorkontrolle, Plasmaexpander.

Bei Amphetaminenzug steht ein Dauerschlaf abgelöst von Heißhunger im Vordergrund. Schutz vor Selbstmordgefahr (Bezugsperson).

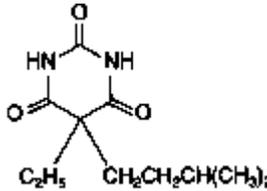
Amobarbital

(Barbiturate)

Synonyme:

Amylobarbital; 5-Aethyl-5-isopentyl-barbitursäure

Chemische Formel:



Vorkommen:

Nur in Mischpräparaten.

Verwendung:

Schlafmittel, Dosierung oral 15–200 mg, i.v. oder i.m. 65–500 mg pro Tag, verschreibungsfähiges Betäubungsmittel.

Wirkungscharakter und Stoffwechselverhalten:

Kurz- bis mittellang wirkendes Barbiturat, Halbwertszeit 15–40 Stunden: Wird in der Leber abgebaut. Hauptmetaboliten sind 3-Hydroxyamobarbital und N-Glycosylamobarbital, die 1/3 der narkotischen Wirkung von Amobarbital besitzen. 92% werden im Urin ausgeschieden. Der Rest im Stuhl (GROVE; TANG; KALOW; BALDEO).

Plasmaproteinbindung 59%. Plasmahalbwertszeit 30 Std.

Renale Ausscheidung 2–9 mg/h. Hohe Fettaffinität, Effektivität HD : PD : FD = 4 : 1 : 1

Toxizität:

therap. Dosis: Serum 1,8–8,7 mg/l (8–21 mg/l chron. Gebrauch)

tox. Dosis: Serum 43–66 mg/l

LD 1500 mg (40 mg/kg) oder 13–96 mg/l (GUPTA 1966)

Symptome:

Koma, Miosis (Anisocorie), Atemdepression, Schock, Herzrhythmusstörungen

Nachweis:

UV (GOLDBAUM 1948)

GC (STREET 1971)

Therapie:

Beatmung; Magenspülung, Kohle-Pulvis, Natriumsulfat; alkalisierende forcierte Diurese (Clearance 10–50 mg/Std.); Hämodialyse (Dialysance 100 ml/min); Hämo-perfusion (Komplikationen, Niereninsuff.); Plasmaexpander im Schock; Peritonealdialyse (nur bei Niereninsuffizienz und Schock sowie Möglichkeit einer Hämodialyse).

Bei Schlafmittelabhängigkeit kann der Entzug mit einem lebensbedrohlichen Entzugskampf beginnen, der nicht verhindert werden kann (nicht durch Ausschleichen, nicht durch Antiepileptika). Beim anschließenden Delir ist eine stationäre Beobachtung nötig, wegen Gefahr der Selbstbeschädigung und evtl. Selbstmordgefahr.

Dann Wiedererlernen einer regelmäßigen Schlafzeit ohne jegliche Chemikalien.

Viel Trinken (Obstsäfte) und Kohlehydrate (Zucker) zur Entgiftung. Amalgam-Antidot DMPS.

Amphetamine

Synonyme / Vertreter:

Amfepramon:

2-Diethylaminopropiophenon

Amfetaminil:

2-(a-Methylphenethylamino)-2-phenylacetonitril

Ephedrin:

(1R,2S)-2-Methylamino-1-phenylpropanol

Fenetyllin:

N-[β-(7-Theophyllinyl)-ethyl]amphetamin

Mefenorex:

N-(3-Chlorpropyl)-a-methyl-phenethylaminhydrochlorid

Metamfepramon:

2-Dimethylaminopropiophenon

Metamphetamin:

N,α-Dimethylphenethylamin

Methylphenidat:

Methyl-[α-phenyl-α-(2-piperidyl)acetat]

Norpseudoephedrin:

(1S,2S)-2-Amino-1-phenylpropanol

Im Drogenjargon benutzte Ausdrücke: Bennies, black and white, black birds, black bomber, blues, Captas, Christmas trees, Co-pilots, Dex, Dexies, Dixies, Dixis, drivers, French blue (blaue Amphetamin-Tabletten), girl, go fulls, meth, mother's little helpers, Pep pills, pepper cyper, Prelus, Purple hearts (mit Amobarbital), Speed, sweeties, truck driver, Ups, Uppers, Wake ups, West-coast- turnarounds.

Beschaffenheit:

Zu den chemischen und pharmakologischen Vorfahren der Amphetamine gehören Ephedrin (gehörte schon vor 5000 Jahren als Ma Huang „gelbes Adstringens“ aus Ephedra vulgaris zum chinesischen Arzneischatz), und die biogenen Katecholamine. Das gemeinsame chemische Grundgerüst ist Phenylethylemin. Mit dem Verlust der Hydroxylgruppen nimmt die periphere Wirkung ab, die zentrale Wirkung nimmt zu, da der Hydroxylrest die Polarität erhöht und dadurch der Durchgang durch die Blut-Hirn-Schranke gebremst ist. Da die zentralen Effekte für das Abhängigkeitspotential und somit für den Sucht-Mißbrauch maßgebend sind, zeichnen sich die hier genannten Amphetamine durch einen hydroxylfreien Sechsring aus.

Vorkommen:

Ephedrin aus Ephedra vulgaris.

Norpseudoephedrin als Kathin im Kathstrauch (Catha edulis Forsk) in SW-Arabien, Somalia und in der Ephedrapflanze und Maytenus krukoori besonders in Südamerika.

In der BRD ausnahmslos synthetischen Ursprungs; auch illegale Herstellung (Waschküchenlabors).

Präparate:

Amfepramon:

Regenon® Kapseln, Temmler Pharma

Regenon® retard Retardkapseln, Temmler Pharma
 Tenuate® Retard Retardkapseln, Artegodan

Amfetaminil:

AN 1® Dragees, Krugmann

Ephedrin:

Asthma 6-N-flüssig®, Hobein
 Ephepect® Pastillen, Bolder
 Equisil® Saft, Klein
 Fomagrippin N® Dragees, Michallik
 Hevertopect® Saft, Hevert
 Medigel® Gel, Medice
 Perdiphen® Dragees, Schwabe/Spitzner
 Pulmocordio forte® Saft, Hevert
 Rhinoguttac® pro infantibus SR Nasentropfen, Leyh
 Stipo® Nasenspray, Repha
 Vencipon® Dragees, Artesan
 Wick MediNait® Erkältungs-Saft für die Nacht (Wick Pharma)

Fenetyllin:

Captagon® Filmtabletten, Asta Medica

Metamfepramon:

Tempil® N Kapseln, Temmler Pharma

Metamphetamin:

Methylphenidat:

Medikinet® Tabletten, Medice
 Ritalin® Tabletten, Novartis Pharma

Norpseudoephedrin:

Antiadiposium X-112 S® Dragees, Hänseler
 Antiadiposium X-112 S® Lösung, Hänseler
 Fasupond® Dragees, Eu Rho Arznei
 Mirapront N® Kapseln, Mack, Illert.
 Vita-Schlanktropfen®, Schuck

Verwendung:

- Als Abmagerungsmittel, Kreislaufanaleptika, Psychoanaleptika, Weckamine, Dopingmittel, Narkoleptikum.

Indikationen:

Nicht als Dauermedikament (!), vorübergehend bei Leistungsschwäche in der Rekonvaleszenz, evtl. Narkolepsie und Hypersomnie.

Eine möglicherweise noch vertretbare Indikation für Amphetamine könnte die jugendliche Hyperkinesie mit Lernschwierigkeiten darstellen, bei der mit Amphetamin und Methylphenidat gewisse Erfolge erzielt wurden (SINGH, KOLATA). Diese Indikation war zuerst ein für USA spezifisches Problem, wird jetzt aber auch anderwärts aktuell.

- Als Rauschmittel: Schlucken in kleinen Dosen über den ganzen Tag verteilt oder Schlucken in großen Dosen auf einmal („Stöße“), oder die Tabletten werden in Wasser aufgelöst und nach primitiver Filterung

durch ein Wattestück intravenös injiziert („geschossen“, „gefixt“). Zur Leistungssteigerung (als „Wachbleibe- oder Durchhaltemittel“) Einzelkonsum in kleinen Mengen; zur Rauscherzeugung oft Gemeinschaftskonsum (10–40 und mehr Tabletten auf einmal). Mitunter Dauerkonsum bis zum Zusammenbruch („speed run“, „crash down“).

– Verschreibungsfähiges Betäubungsmittel.

Wirkungscharakter und Stoffwechselverhalten:

Oral gegebenes Amphetamin wird aufgrund der guten Lipidlöslichkeit nahezu vollständig aus dem Dünndarm resorbiert. Im Organismus wird es nicht gleichmäßig verteilt. Die geringste Konzentration findet sich im Plasma und überraschenderweise im Fettgewebe.

Nach Erreichen des Gleichgewichtes verläuft die Amphetaminkonzentration im Gehirn und im Plasma über mehrere Stunden parallel. Der Gehalt ist jedoch im Gehirn etwa 8mal höher. Amphetamin wird sowohl unverändert als auch nach Hydroxilyierung in der Leber konjugiert mit Glucuronsäure über die Niere ausgeschieden. Aus dem p-OH-Amphetamin kann in den synaptischen Vesikeln p-OH-Norephedrin gebildet werden. Mit steigendem pH des Urins wächst der metabolisierte Anteil. Die Halbwertszeit von Amphetamin beträgt 5–6 Stunden bei saurem Harn und 20–30 Stunden bei alkalischem Harn. Amfetaminil, Fenetyllin, Methylphenidat, Metamphetamin, Ephedrin und Norpseudoephedrin werden im Organismus teilweise zu Amphetamin umgewandelt oder ähnlich wie dieses inaktiviert.

Amphetamine sind indirekt wirkende Sympathomimetika. Sie wirken sowohl zentral als auch peripher über folgende Mechanismen: Sie fördern die agonistischen Wirkungen an Adrenozeptoren, v.a. durch Freisetzung von Noradrenalin aus den Speichervesikeln noradrenerger Neuronen (Verdrängung infolge ähnlicher chemischer Konstitution).

Sie hemmen die Wiederaufnahme von Noradrenalin in die präsynaptische Membran und den enzymatischen Abbau der Amine durch die Monoaminoxidase.

Bei wiederholter und langdauernder Applikation tritt in zunehmendem Maße ein Wirkungsverlust auf (Tachyphylaxie). Dieser kann mit einer Abnahme der Noradrenalin-Konzentration in den Speichervesikeln der noradrenergen Neurone erklärt werden und mit Aufnahme von weniger wirkungsvollen Amphetaminmetaboliten in die Speicher. Sie werden nach sympathischer Stimulierung freigesetzt und wirken, weil sie schwächer wirksam sind als Noradrenalin, als falsche Transmitter. Dies ist der Grund, daß indirekt wirkende Sympathomimetika bei längerdauernder Zufuhr paradoxerweise antisymphatotone Wirkung haben. Nach anfänglich nicht-medizinischem Gebrauch von Amphetamin in Tablettenform wird gewöhnlich rasch zur intravenösen Applikation übergegangen. Infolge der Entwicklung einer Toleranz, von der besonders die gesuchten zentralen Effekte betroffen sind, kann die Tagesmenge bald ein Mehrhundertfaches der Anfangsdosis erreichen. So kann es zu einer Situation kommen, in der ununterbrochen im Abstand weniger Stunden steigende Mengen injiziert werden. Nach etwa einer Woche ohne Schlaf, bei steigender Spannung und reduzierter Nahrungsaufnahme kommt es, im Zustand höchster Erschöpfung, zum plötzlichen totalen Zusammenbruch – „crash down“ – mit Aussetzen des Mittels, tiefem Schlaf und später Heißhunger. Fortbestehende Müdigkeit und Lethargie sind dann der Anstoß zu einem neuen „run“. Die während der Intoxikation gesteigerte psychische und motorische Aktivität kann sich in stundenlanger stereotyper Wiederholung sinnloser Tätigkeiten äußern. Oft entwickelt sich eine toxische paranoide Psychose mit von Halluzinationen geprägten und oft in Aggression umschlagenden Verfolgungsideen. Dabei kann ihr ursächlicher Zusammenhang mit der Intoxikation dem Betroffenen manchmal noch bewußt sein. In der Regel klärt sich die Psychose nach dem Entzug spontan.

– *Wirkungen auf das ZNS:*

Unter den sympathomimetischen Aminen gehören die Amphetamine als „Weckamine“ zu den stärksten Erregern des ZNS. Die Weckwirkung einer – individuell verschiedenen – oralen Gabe von 5–30 mg Amphetamin äußert sich in erhöhter Wachsamkeit und vermindertem Schlafbedürfnis; verstärktem Antrieb, Selbstvertrauen und Konzentrationsvermögen, Assoziations-, Sprach- und Bewegungsbeschleunigung; gehobener Stimmung, Selbstüberschätzung und Euphorie. Hohe Dosen können die Empfindungsschwelle für optische, akustische, taktile und Geruchsreize herabsetzen. Es folgen, besonders nach wiederholt hohen Dosen, Müdigkeit und psychische Depression. In Einzelfällen kann eine Depression der Erregung vorangehen, unter Umständen begleitet von Angst, Verwirrtheit, Agitation, Aggressivität. Der Dauergebrauch von Amphetaminen führt zu einer starken psychischen Abhängigkeit vom Ampheta-

mintyp sowie zur Toleranzbildung, die sich hauptsächlich gegen die zentralen Wirkungen richtet, es kann zu einer Steigerung bis zum Hundertfachen der therapeutischen Dosis und darüber kommen. Von Polytoxikomanen werden Amphetamine oft eingenommen, um sich am Morgen „aufzuputtschen“. Die anorektische Wirkung der Amphetamine wird einem dämpfenden Einfluß auf ein hypothalamisches Hungerzentrum zugeschrieben.

- *Wirkungen auf den Kreislauf:*

Periphere Vasokonstriktion; nach Aktivierung von α - und β -Rezeptoren steigen systolischer und in geringem Maß auch diastolischer Blutdruck, begleitet von reflektorischer Bradykardie, die bei wieder fallendem Druck in Tachykardie umschlägt. Nach hohen Dosen tritt gelegentlich eine Arrhythmie auf.

- *Wirkungen auf die Atmung:*

Frequenz und Volumen der Atmung werden erst bei höherer Dosierung erhöht. Bronchospasmodische Wirkung.

- *Weitere sympathomimetische Wirkungen:*

Mydriasis, Hyperthermie, Tonisierung glatter Muskulatur, z.B. des Blasensphinkters, gesteigerter Sexualtrieb.

- für die Behandlung einzelner hyperaktiver Kinder sind Stimulanzien geeignet, vor allem dann, wenn eine Störung der Aufmerksamkeit im Vordergrund steht. Die Behandlung mit Stimulanzien sollte jedoch nur in sorgfältig ausgewählten Fällen und mit niedriger Anfangsdosierung erfolgen. Bei Kindern unter fünf Jahren sollte eine solche Behandlung nicht in Betracht gezogen werden. Wenn ein Kind über mehr als sechs Monate behandelt werden muß, ist eine sorgfältige regelmäßige Kontrolle durch einen Spezialisten mit besonderen Kenntnissen auf diesem Gebiet, der außerdem über Möglichkeiten zur psychologischen Testuntersuchung verfügt, unabdingbar.

Die besten Ergebnisse scheinen in den Fällen erzielt zu werden, wo Stimulanzien zur Unterstützung anderer Behandlungsformen, wie Verhaltenstherapie und Durchführung von Erziehungsprogrammen, falls diese allein nicht ausreichen, eingesetzt werden. Bei Schulkindern sollten Stimulanzien nur dann verordnet werden, wenn sich das Syndrom als wirkliches Handikap für die Entwicklung des Kindes erweist und nichtmedikamentöse Maßnahmen erfolglos sind. Trotz Aggressivität, leichtere Verhaltensstörungen oder Schulversagen allein berechtigen nicht zur Anwendung von Stimulanzien (STAMK, 1986).

- Nehmen Frauen in den ersten Wochen der Gravidität Amphetamine ein, besteht für die Frucht die Gefahr, daß Herzmißbildungen und andere Malformationen auftreten: Spina bifida, Hydrozephalus, Transposition der großen Gefäße, Lippenspalten, Polydaktylien und weitere Gliederformitäten.

- Nach intravenösem Amphetaminabusus wurden Fälle schnell fortschreitender, tödlich verlaufender zerebraler Mukormykosis mit Abszeßbildung bei gleichzeitig vorhandener Immunschwäche (AIDS) beobachtet.

- Durch Phenylpropanolemin Nierenversagen, toxische Muskelschäden, Hypertonie und ZNS-Schäden (AMA News Release, 10.9.82).

Tab. 1: Interaktionen (ESTLER)

Stimulans	kann interferieren mit	Resultat	wahrscheinlich Ursache der Interferenz
Amphetamine z.B. Metamphetamin und seine Derivate	ansäuernde Pharmaka, z.B. Ammoniumchlorid Acetazolamid (z.B. Diamox®) Ascorbinsäure in hohen Dosen (z.B. Ceblon®)	Abschwächung der Wirkung der Weckamine	beschleunigte renale Ausscheidung der Weckamine infolge verminderter tubulärer Rückresorption bei erniedrigtem pH des Primärharns
	alkalisierende Pharmaka, z.B. Natriumbikarbonat Trispuffer (THAM, Tris)	Verstärkung der Weckamin-Wirkung	verzögerte renale Ausscheidung der Weckamine infolge vermehrter tubulärer Rückresorption in der Niere bei erhöhtem pH des Primärharns

Tab. 1: Fortsetzung

Stimulans	kann interferieren mit	Resultat	wahrscheinlich Ursache der Interferenz
	Sympathomimetika	Verstärkung der sympathomimetischen Wirkung beider Pharmakagruppen	Synergismus
	Dextropropoxyphen (z.B. Develin® retard)	Verstärkung der zentral erregenden Wirkung der Weckamine durch toxische Dosen von Propoxyphen, Krämpfe	
	Neuroleptika, z.B. Phenothiazine Reserpin	Abschwächung der zentral erregenden und sympathomimetischen Wirkung der Weckamine	Antagonismus; Blockierung von Dopamin- und sympathischen Alphaszeptoren, bzw. Katecholamin-Verarmung
Methylphenidat (Ritalin®)	Phenytoin (Epanutin, Citrullamon, Phenhydant, Thilophenynt), Zentropil	Verstärkung der Phenytoin-Wirkung	Hemmung von arzneimittelabbauenden Enzymen durch Methylphenidat

Toxizität:

ED: 3 bis 9 mg

Gewöhnliche nehmen ca. die 10fache Menge als Einzeldosis und bis zu 2000 mg und mehr pro Tag ein.

DL: Erwachsene: 10-20 mg/kg KG

Kinder: 5 mg/kg KG bei Nichtgewöhnten

Amfepramon:

Beobachtete kleinste Letaldosis (3jähriges Kind): 165 mg; beobachtete überlebte Maximaldosis: 1100 mg (Kind), 2250 mg (Erwachsener).

LD₅₀ oral Maus 160 mg/kg [RTECS]*Amfetaminil:*

Tagesdosis

ED 3-10 mg, schnelle Toleranzentwicklung, bei Drogenabhängigen bis tägl. 2000 mg

*Amphetamin:*TDL₀ oral Kind: 7500 mg/kgLDL₀ oral Ratte: 50 mg/kgLD₅₀ intraperitoneal Ratte: 125 mg/kg*Amphetamin-Cl:*LD₅₀ subkutan Maus: 12 mg/kg*Ephedrin:*LDL₀ unbestimmt Mann: 9 mg/kgLD₅₀ oral Ratte: 600 mg/kgLDL₀ intraperitoneal Ratte: 170 mg/kg*Fenetyllin-Hydrochlorid:*LD₅₀ oral Ratte: 100 mg/kgLD₅₀ oral Maus: 347 mg/kgLD₅₀ intravenös Maus: 55 mg/kg

Symptome und klinische Befunde:*Bei akuter Intoxikation:*

Mydriasis, Tachykardie, Hypertonie (mit Gefahr einer Hirnblutung, Hyperthermie, Brechreiz, extrem trockener Mund, motorische Unruhe, Tremor, Palpitationen, Kopfschmerzen, Nystagmus, Kreislaufzusammenbruch, Atemlähmung).

Bei chronischem Mißbrauch:

Psychisch: Anfangs gesteigerte Konzentrations- und Assoziationsfähigkeit, vermehrte Aktivität, Logorrhoe, Silbenstolpern, Bewegungstereotypien (Ulkus an Lippe und Zunge), gesteigerter Sexualtrieb (bei i.v. Injektionen kommt es zu einem „run“ mit einem „flash“, einer orgiastischen Euphorie mit dem Gefühl der Omnipotenz; danach treten Entzugssymptome auf), Aggressivität, Ideenflucht, verminderte Kritikfähigkeit, optische und akustische Halluzinationen, paranoide Psychose mit Beziehungswahn, Verfolgungswahn bei klarer Bewußtseinslage. Verwechslung möglich mit Halluzinationen beim Alkohol-Schlafmittelentzugsdelir. Dauer in der Regel eine Woche (solange auch positiver Giftnachweis). Abnorme Persönlichkeit, Instabilität, häufig mit Alkohol-, Schlafmittel- oder anderer Drogenabhängigkeit vergesellschaftet. Im Gegensatz zur alkoholbedingten Psychose, die erst nach langem exzessivem Alkoholgenuß auftritt, kann eine Amphetaminpsychose nach einer einmaligen großen Dosis auftreten.

Komplikationen bei chronischem Gebrauch:

Gewichtsverlust, nekrotisierende Angiitis, Hypertension, Nierenschädigung, Neuropathie, Lungenödem, Drogenabhängigkeit.

Psychische Symptomatik:

Nach Abklingen der erwünschten Wirkung überwacht, aufgedreht und müde zugleich; vermeintlich gesteigerte Einsichtsfülle; nervös, verstimmt, unruhig, fahrig, rastlos, gereizt bis aggressiv; Angstzustände; unproduktive Überaktivität, Konzentrationsabfall (verhängnisvoll bei Prüfungen, wenn der Zeitpunkt der Einnahme falsch gewählt wurde); herabgesetztes Urteilsvermögen, Kritiklosigkeit; Benommenheit; Redefluß, Selbstüberschätzung; Zwangslachen, Verwirrheitszustände, Ideenflucht; Depersonalisations- und Derealisationsgefühle; paranoide Ideen, illusionäre Verkennungen, akustische, haptische und vor allem optische Halluzinationen (Drogenpsychose).

Körperliche Symptomatik:

Nystagmus, Mydriasis; Mundtrockenheit; Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Magen-Darm-Krämpfe; Hypertonie (besonders Lungenkreislauf) und Blutdruckabfall; motorische Stereotypien; pulsierender Kopfschmerz; Schwitzen; Erhöhung der Körpertemperatur; Händezittern; Anstieg von Puls- und Atemfrequenz; Herzrhythmusstörungen u.a. Bei Überdosierung ernsthafte Herz- und Kreislaufstörungen mit Gefahr von Kollaps (Doping), Herzversagen oder Gehirnblutung.

Entziehungssymptome:

Apathisch-depressive Verstimmungen, Schlafstörungen, verstärkte Suizidalität u.a.

Das klinische Bild einer Amphetaminvergiftung erscheint als paranoide Psychose mit Beziehungsideen, Verfolgungswahn, visuellen und akustischen Halluzinationen bei klarer Bewußtseinslage.

Es gibt keine relevanten körperlichen Intoxikationszeichen für die Intoxikation mit Amphetaminen. Das psychische Bild kann u.U. nicht von akuter oder chronischer Paranoia unterschieden werden.

Das psychische Bild kann mit Halluzinationen beim Alkoholentzugsdelir verwechselt werden, wenn von einer Alkoholabhängigkeit nichts bekannt ist.

Patienten mit Amphetamin-Psychose genesen innerhalb einer Woche, es sei denn, es bestünde ein deutlicher Grund für die Fortdauer der Symptome wie z.B.: andauernde Fortdauer der Giftauusscheidung oder hysterische Verlängerung der Symptome.

Falls die Symptomatik noch nach Drogenfreiheit im Urin vorliegt, sollte man eine Schizophrenie vermuten. Der Drogennachweis ist zur Differentialdiagnose unerlässlich bei den geschilderten paranoiden Reaktionen, um Amphetaminintoxikation auch bei Patienten aufzudecken, die eine Abhängigkeit leugnen.

Eine große Zahl von Patienten mit Amphetaminpsychose wurden als Schizophrenie fehlagnostiziert und könnten mit Insulinschock therapiert worden sein, wobei die Anzahl der „Heilungen durch Insulin“ bei Schizophrenen erhöht wäre.

Die Rückfallquote ist hoch, entsprechend dem starken Rückfall in die Abhängigkeit.

Patienten, die eine Amphetamin-Psychose entwickeln, zeigen in hohem Maße eine abnorme Persönlichkeit und Instabilität sowie Alkoholismus und Abhängigkeit von anderen Drogen. Dies soll nicht heißen, daß nicht auch normal erscheinende und angepaßte Individuen diese Reaktion entwickeln könnten, oder daß die Abnormitäten, wenn vorhanden, oft so geartet sind, daß sie von den meisten Allgemeinmedizinern, Internisten und Chirurgen nicht diagnostiziert werden und deshalb keine Kontraindikation gesehen wird, das Präparat zu verschreiben.

Bei manchen Patienten besteht ein deutliches Selbstmordrisiko während des Entzuges.

Viele Patienten erhalten das Gift aus Inhalationsmitteln, die ohne Rezept erhältlich sind. Es steht zu hoffen, daß die gefundenen Beweise zu einem Verkaufsverbot solcher Mittel führen.

Spezifische Behandlung ist während der psychotischen Phase nicht indiziert. Weitere Behandlung sollte sich auf die Entwöhnung richten. Jeder Patient, der nach Aufnahme einer großen Amphetamindosis in klinische Behandlung kommt, sollte sofort stationär aufgenommen werden, da Patienten während der psychotischen Phase potentiell gefährlich sind.

Drogenfreiheitskontrollen sind ein wertvolles Hilfsmittel in der unterstützenden Therapie im Versuch, einen Rückfall zu vermeiden.

Bei der medizinischen Verschreibung von Amphetaminen ist Vorsicht geboten, besonders bei Klagen über Depression und Müdigkeit. Abhängigkeitsgefährdete Patienten sind nicht leicht zu diagnostizieren.

Amphetamin ist als echtes Halluzinogen zu betrachten, da bereits bei einer einzigen größeren Dosis Halluzinationen auftreten können.

Nachweis:

GC, DC, HPLC, Massenspektrometrie, UV-Absorption, IR-Absorption, Emit, TDX, Ria

Durch die Untersuchung einzelner Segmente von Haaren, Finger- und Zehennägeln kann auch ein lange zurückliegender Amphetaminmißbrauch festgestellt und zeitlich zumindest grob eingeordnet werden.

Therapie:

Akut:

Antidot Physostigmin bei anticholinergem Wirkung (JANOWSKY)

Bei Amphetaminentzug steht ein Dauerschlaf abgelöst von Heißhunger im Vordergrund. Schutz vor Selbstmordgefahr (Bezugsperson).

Entzug wegen Selbstmordgefahr (toxische Psychose durch Überdosierung!) möglichst auf geschlossener Station.

Falls nötig Sedierung mit Doxepin (selten nötig): maximal 10 Tage, saure Mineralwässer oder Obstsäfte zur Urinansäuerung.

Tagelanger Tiefschlaf, dann Freßsucht.

Bei Polytoxikomanie (meist!) initiale Diagnostik (Barbiturate, Benzodiazepine: Entzugsdelir kann hier erst am 10. Tag beginnen!), Therapie siehe Barbiturate.

Besonderheiten:

Eine gefährliche Blutdrucksteigerung kann auftreten, wenn der Abbau der freigesetzten Katecholamine durch Monoaminoxidase-Hemmstoffe, z.B. Tranylcypromin, verhindert wird.

Auslösung und längeres Bestehenbleiben einer Angstsymptomatik, ähnelt manchmal dem Bild einer Schizophrenie.

Anilin

Synonyma:

Amidobenzol, Aminobenzol, Anilinöl, Benzidam, Kyanol, Krystallin, Phenylamin

Chemische Formel:



Vorkommen:

Im Steinkohlenteer, Zigarettenrauch, in den Abwässern und der Abluft von anilinverarbeitenden Betrieben. Anilin wird in großen Mengen synthetisch hergestellt (IARC). Anilinvergiftungen kommen seit dem Beginn der technischen Herstellung vor über 100 Jahren bis heute vor allem beim gewerblichen Umgang vor. Anilin kann dabei durch Inhalation, Ingestion, aber auch durch Resorption über die Haut aufgenommen werden. Die Hautresorption spielt bei Vergiftungen durch frisch gefärbte Lederwaren oder frisch gestempelte Wäsche (Säuglinge) eine Rolle, wenn Anilin als Lösungsmittel für die Anilinfarben verwendet wurde. In der Vergangenheit kamen Vergiftungen auch bei der Verwendung von Anilin in der Therapie von Tuberkulose, Epilepsie und Psoriasis vor (Kiese).

Verwendung:

In großem Ausmaß als Zwischenprodukt bei der Herstellung von Chemikalien für die Gummiindustrie, von Kunststoffen (Isocyanate), Farbstoffen, Fotochemikalien, Pestiziden und Arzneimitteln. In der Forschung als Muttersubstanz der aromatischen Amine.

Beschaffenheit:

In reinem Zustand farblose, ölige Flüssigkeit mit charakteristischem Geruch, die sich an der Luft und im Licht braun färbt. Molekulargewicht 93,13, Schmelzpunkt-6,5° C, Siedepunkt 184 bis 186° C, Dampfdruck (20° C) 40 Pa, pKb 9,3. Löslich in den meisten organischen Lösungsmitteln, 1 g löst sich in 28,6 ml Wasser (IARC).

Wirkungscharakter:

Akute Erscheinungen werden vor allem in den Erythrozyten beobachtet. Dort kommt es zur Bildung von Methämoglobin, von Heinz-Körpern und zur Hämolyse. Daneben müssen auch andere Wirkungen, insbesondere am Zentralnervensystem und am Herzen, angenommen werden. Das zweiwertige Eisen im Hämoglobin wird auch normalerweise durch Sauerstoff oxidiert. Das dreiwertige Eisen enthaltende Methämoglobin wird jedoch durch eine NADH-abhängige Diaphorase ständig wieder reduziert, wahrscheinlich über die Reduktion von Cytochrom B₅, so daß der Methämoglobinspiegel im Blut ohne äußere Belastung bei 1 bis 2 % gehalten wird. Durch Methämoglobinbildner wird er erhöht. Im Falle des Anilins erzeugt ganz überwiegend in der Leber gebildetes Phenylhydroxylamin im Zuge einer Kooxidationsreaktion Methämoglobin und wird dabei selbst zu Nitrosobenzol oxidiert. Dieses kann durch eine NADPH-abhängige Diaphorase wieder reduziert werden. Auf diese Weise kann 1 mol Phenylhydroxylamin mehrere mol Methämoglobin erzeugen. Nitrosobenzol reagiert zu einem Teil aber auch mit der SH-Gruppe von Glutathion und wird über dieses Addukt zu Anilin reduziert (Eyer), zu einem anderen Teil reagiert es mit den SH-Gruppen im Hämoglobin und liefert ein beständiges Addukt in Form eines Sulfinsäureamids (Albrecht). Die Höhe des Methämoglobinspiegels resultiert danach im wesentlichen aus der Anflutungsgeschwindigkeit des Phenylhydroxylamins, dem Reduktionsvermögen der Erythrozyten und der Weiterreaktion von Nitrosobenzol.

Das dreiwertige Eisen im Methämoglobin vermag den Sauerstoff nicht mehr zu binden, dadurch kommt es zu einer Minderversorgung der Gewebe mit Sauerstoff. Damit lassen sich die meisten Vergiftungserscheinungen erklären. Die Aktivität der Diaphorase-NAD ist bei Säuglingen vorübergehend, bei bestimmten Erwachsenen kongenital erniedrigt. Beide sind deshalb besonders empfindlich. Ein weiterer vererbbarer Enzymmangel betrifft die Glucose-6-phosphat-dehydrogenase. Sie stellt die Reduktionsäquivalente für die Diaphorase-NADP im Erythrozyten zur Verfügung. Diese reduziert zwar Methämoglobin praktisch nicht, dafür aber oxidiertes Glutathion, und spielt deshalb als Schutz gegen oxidative Hämolyse eine besondere Rolle. Sie reduziert auch das bei der Therapie verwendete Methylenblau, das dann nichtenzymatisch Methämoglobin reduziert. Die Träger dieses Enzymmangels sind gegenüber der durch Anilin ausgelösten Hämolyse besonders empfindlich und können bei Vergiftungen nicht mit Methylenblau behandelt werden (Kiese, Doull). Bei den im Mikroskop als dunkle und mit der Zellmembran verbundene Ausfällungen erkennbaren Heinz-Körpern handelt es sich wahrscheinlich um denaturiertes Hämoglobin. Ihre Bildung beeinträchtigt Membranfunktionen und führt zum vorzeitigen Abbau der Erythrozyten.

Anilin wird nach oraler Aufnahme, aber auch über die Haut rasch resorbiert. Seine Metaboliten werden innerhalb von 24 bis 48 Stunden vorwiegend über die Nieren und fast vollständig ausgeschieden. Sie werden lediglich in der Bindung an Hämoglobin und infolge des Erythrozytenabbaus in der Milz festgehalten. Anilin unterliegt einem enterohepatischen Kreislauf (Irons). Der Hauptstoffwechselweg verläuft über Acetanilid zum N-Acetylaminophenol. Dieses wird bei Schaf und Schwein vor allem als Glucuronid (60 bzw. 66 % der Dosis), bei der Ratte als Sulfat (56 % der Dosis) ausgeschieden. Außerdem werden O-Konjugate von o- und p-Aminophenol (20 %), Acetanilid (3 %) und N-Acetylaminophenol (10 %) im Harn gefunden. Phenylhydroxylamin und Nitrosobenzol entstehen nur in geringer Menge und werden nicht ausgeschieden (Kao). Besonders deutliche Unterschiede im Metabolitenmuster werden beim Menschen zwischen starken und schwachen Acetylierern beobachtet. Bei letzteren soll sogar freies Anilin im Harn nachweisbar sein. Schwache Acetylierer sind besonders empfindlich.

Die bei Anilinarbeitern beobachteten Blasen Tumoren wurden früher als Anilinkrebs bezeichnet. Dieser wurde später mit dem Gehalt an anderen aromatischen Aminen erklärt. Die Frage nach der kreberzeugenden Wirkung von Anilin ist jedoch durch neuere Untersuchungen wieder aufgeworfen worden. Nach Verabfolgung von Anilinhydrochlorid an Ratten, die in einem Versuch als höchste Dosis 1600 ppm, in einem anderen Versuch 3000 und 6000 ppm im Futter über zwei Jahre erhalten haben, entstanden ganz überwiegend bei den männlichen Tieren Tumoren, vor allem Hämangiosarkome und Fibrosarkome in der Milz. Zusammen mit Befunden, wonach Anilin in Mäuse-, Ratten- und menschlichen Fibroblasten Sisterchromatid exchange verursacht (Parodi, Wilmer, Cunningham) und unter bestimmten Bedingungen bei Bakterien mutagen wirkt (Nagao), muß daraus auf ein kanzerogenes Potential der Verbindung geschlossen werden. Gleichartige hypoxische Erscheinungen treten auch bei der Kohlenmonoxidvergiftung auf (s. dort) und werden bei vielen anderen Methämoglobinbildnern beobachtet. Darunter sind direkt wirkende Substanzen, wie Nitrit und Chlorate, und indirekt wirkende, vor allem aromatische Amine und Nitroverbindungen. Der Mangel an Diaphorase-NAD und Glucose-6-phosphat-dehydrogenase verstärkt die Anilinwirkung, ebenso die Einnahme methämoglobinbildender Arzneimittel, wie Phenacetin und Sulfonamide. Bei leichten Vergiftungen reicht die körpereigene Reduktionskapazität aus. Methämoglobin wird mit 10%/Stunde reduziert. Bei oralen Vergiftungen ist jedoch mit Nachresorption zu rechnen. Nach Injektion von Redoxfarbstoffen meist dramatische Besserung der Methämoglobinspiegel und der Symptome.

Toxizität:

Kennzeichnend für die akute Toxizität ist die Bildung von Methämoglobin. Da es sich dabei um einen stoffwechselbedingten, reversiblen Vorgang handelt, ist die Höhe der Methämoglobinspiegel im Blut stark speziesabhängig und zeigt große individuelle Schwankungen. Bei Katzen erzeugen 24 mg/kg oral über 50 % Methämoglobin, bei Ratten sind 20 mg/kg praktisch unwirksam. Nach oraler Aufnahme von etwa 1 mg/kg werden beim Menschen 10 bis 15 % Methämoglobin beobachtet (Kiese, Jenkins). Gramm-Mengen sind letal. Der MAK-Wert liegt bei 8 mg/m³. Bei dieser Konzentration wird eine stündliche Aufnahme von 11 mg Anilin geschätzt, die beim Gesunden den Methämoglobinspiegel nicht erhöhen soll (Henschler).

Nachweis:

Dünnschichtchromatographisch, photometrisch, gaschromatographisch, hochdruckflüssigchromatogra-

phisch (IARC, Zozyla, Guenther). Die vom Menschen aufgenommene und metabolisierte Menge kann über die kovalente Bindung eines Metaboliten an Hämoglobin ermittelt werden (Albrecht).

Symptome:

Bei der akuten Vergiftung aufgrund der Methämoglobinbildung werden Lippen, Nase, Ohren, und Nägel blau (Blausucht). Nach zentraler Erregung (Anilinpips) bei stärkerer Vergiftung Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen und Schwindel (10-20 % Methämoglobin), Bewußtseins Einschränkung (20-30 %), Beschleunigung von Atem und Puls, Bewußtseinsschwund (30-40 %), Bewußtlosigkeit (40-60 %), Koma und innere Erstickung (>60 %). Bei Methämoglobinspiegeln von 5 bis 10 % ist der Visus gerade meßbar eingeschränkt. Bei der chronischen Anilinvergiftung werden häufig zunächst nur subjektive Beschwerden angegeben: Müdigkeit, Appetitmangel, allgemeine Magenbeschwerden, Schwäche, Schwindelgefühl, depressive Verstimmung. Erst im weiteren Verlauf kommt es dann zu hämolytischer Anämie, werden Heinz Körper beobachtet. Dabei muß der Methämoglobinspiegel nicht erhöht sein. Die anderen Schädigungen können davon unabhängig kumulieren (Henschler, Doull).

Therapie:

A 2 Seitenlage - Guedel-Tubus

Bewußtlose werden in *stabile Seitenlage* gebracht, wobei der Kopf tiefer als der Oberkörper liegen und dabei überstreckt werden sollte, damit nicht Erbrochenes oder der Zungengrund die Atemwege verlegen kann.

Bewußtlosen sollte möglichst ein (angefeuchteter) Guedel-Tubus in die Mundhöhle eingelegt werden, damit der zurückfallende Zungengrund die Atemwege nicht verlegen und zur Erstickung führen kann.

Beim Einlegen zeigt der Bogen des Tubus zunächst (konkav) auf den oberen Gaumenbogen und wird bei Erreichen des Zäpfchens gedreht, so daß er sich der Zunge anlegt.

A 3 Rettung aus Gasmilieus

Zur Rettung von bewußtlosen Vergifteten aus *gasverseuchten* oder verrauchten Räumen möglichst vorher Brandschutzkleidung (Wolle statt Kunststoff) und Atemschutzmaske anlegen und anseilen, die Sicherungen herausdrehen (Explosionsgefahr), sofort Fenster aufreißen oder einschlagen, kein Licht machen und den Vergifteten rasch aus dem Raum entfernen. Bei Bränden zum Schutz vor giftigem Rauch und zur besseren Orientierung mit dem Kopf nahe am Boden (30 cm) kriechen.

Bei Bergung aus *Gruben und Silos* unbedingt vorheriges Anlegen von schwerem Atemschutz beim Retter und anseilen.

Kontaminierte Kleidung sofort entfernen, Haut mit warmem Wasser duschen oder PEG 400 auftragen, Augen spülen.

B 1 Frischluft

Sofort Frischluft, besser mit Sauerstoff angereicherte Luft, zuführen.

B 2 Künstliche Beatmung

Bei Patienten mit blauen Lippen sofort mit der künstlichen Beatmung beginnen, am besten mit einem Beatmungsbeutel; nur im Notfall durch Mund-zu-Mund- oder Mund- zu-Nase-Beatmung. Der Retter vermeidet einen Kontakt mit der Ausatemluft des Vergifteten.

Die Beatmungsfrequenz beträgt bei Erwachsenen 15-10 mal pro Minute, bei Kindern 30mal pro Minute.

Am Ende des Beutels kann eine Sauerstoffleitung angeschlossen werden, falls mit sauerstoff-angereicherter Luft beatmet werden soll. Richtige Maskengröße wählen!

Der Arzt wird Bewußtlose *intubieren* und bei geblockter Manschette mit dem Atembeutel beatmen.

In der Klinik wird die Beatmung maschinell, z. B. mit PEEP durchgeführt.

C 1 Herz-Lungen-Wiederbelebung

Sowohl toxisch als auch anoxisch können Herzrhythmusstörungen auftreten. Bradykarde Herzrhythmusstörungen werden mit Atropin (G 6) oder Orciprenalin (G 2), tachykarde Herzrhythmusstörungen werden mit Lidocain (G 61) oder Phenytoin (G 71) therapiert.

Ein Herzstillstand liegt vor bei:

- plötzlicher Bewußtlosigkeit
- weiten, lichtstarrten Pupillen
- Fehlen des Pulses (am Hals oder in der Schenkelbeuge)
- Schnappatmung, dann Atemstillstand

Herzmassage und Beatmung werden von einem oder von zwei Helfern durchgeführt. Den Erfolg der Herzdruckmassage stellt man durch folgendes fest:

- tastbarer Puls
- Reagieren der Pupillen auf Licht
- Wiederauftreten spontaner Atembewegungen

Intratracheal oder i.v. Injektion von Adrenalin (G 56) bis 0,5 mg.

C 5 Hirnödemtherapie (anoxisch)

HES 10 % (G 70) „Trockenlegen“ bei der Infusionstherapie (niedriger ZVD), zusätzlich Triamcinolonacetonid (G 53) gegen das zytotoxische Hirnödem.

E 1 Haut

Bei *Verätzungen* sofort unter die lauwarme Dusche gehen oder ein Vollbad nehmen, in jedem Fall benetzte Kleider entfernen, sofort Wasser trinken. Benetzte Haut mit Wasser und Seife reinigen. Möglichst sollte Polyethylenglykol 400 (G 33) verwandt werden. **In keinem Fall** Benzin oder andere Lösungsmittel, die die Resorption des Giftes fördern könnten, verwenden! Das volle Ausmaß der Hautschäden kann erst nach Stunden sichtbar werden.

Nach Verätzungen Grad I und II Flumetason Schaum auftragen (G 31). Bei Verbrennungen ebenfalls sofort mit Kleidern in kaltes Wasser springen bzw. Extremitäten unter fließendes kaltes Wasser mindestens 15 (!) Minuten halten; dabei Kleider entfernen. Dann in Rettungsdecke (Aluminiumfolie, s. H 14) einwickeln und wie unter C 2 (Schocktherapie) angegeben verfahren. Viel trinken lassen; Volumina notieren, keine Hautcremes, -puder oder -salben auftragen, steril verbinden. Als Schmerzmittel kann Metamizol G 42 oder, nur durch den Arzt, Morphin (G 18) gegeben werden.

E 2 Augen

Mit beiden Händen das Auge weit aufhalten und ca. 10 Min. unter fließendem Wasser oder mit der Augenspülflasche oder mit einer Plastikspritzflasche, die mit Leitungswasser oder physiologischer Kochsalzlösung gefüllt ist oder mit Isogutt-Augenspülflasche (G 23) spülen.

Bei Schmerzen in das betroffene Auge zur Schmerzlinderung Chibro-Kerakain (G13) tropfen und anschließend zur Pufferung bei Säuren und Laugen mit Isogutt-Augenspülflasche (G 23) beide Augen spülen. Anschließend wird ein Deckverband (Taschentuch oder Halstuch) über das vergiftete Auge gelegt und der Verletzte möglichst bald zum Augenarzt geführt.

E 3 Erbrechen, **provoziertes**

Alternative für jegliche Art von Erbrechen ist die Gabe von Medizinalkohle, Kohle-Pulvis (G 25), die die Gifte im Magen sofort bindet (E 4).

Ein Erbrechen ist nicht angezeigt bei:

- Bewußtseinstrübung
- Atem- oder Kreislaufschwäche (vor Behandlung)
- bei Krampfenden oder fehlenden Würgereflexen (Bewußtlose)
- Ätzmitteln

Bei verschluckten Giften wird zunächst viel Flüssigkeit (jede Flüssigkeit außer Alkohol und Milch!) zu trinken gegeben (Kindern Himbeersaftwasser) und dann durch Reizung der Rachenhinterwand ein Erbrechen herbeigeführt. Keinesfalls sollte im Sitzen, sondern in Kopftieflage erbrochen werden.

Das Erbrechen wird so lange wiederholt (ca. 4-10 mal), bis das Erbrochene frei von Giftbeimengungen ist (d. h. kein Unterschied zwischen erbrochener und getrunkenener Flüssigkeit mehr feststellbar).

Das Erbrochene mit in die Klinik bringen.

E 4 Entgiftung verschluckter Gifte durch Kohle

Bei jeder Vergiftung durch geschluckte Gifte sollte - auch im Anschluß an ein Erbrechen oder eine Magenspülung - ein Fertigbecher Kohle-Pulvis (G 25) in Wasser aufgelöst getrunken werden. Kohle bindet das Gift, und es kann dann evtl. nach Gabe eines Abführmittels (Natriumsulfat; G 27) den Darm verlassen.

E 8 Magenspülung (Arzt)

Die sicherste und schonendste Art der Giftentfernung ist die Magenspülung. Da ein Arzt nur mit Unterstützung von 1-2 Helfern eine Magenspülung durchführen kann, ist wichtig, daß diese vorher wissen, wie diese durchgeführt wird.

Angezeigt ist die Magenspülung bei allen lebensgefährlichen Giftmengen, auch nach vorausgegangenem Erbrechen sowie bei allen Bewußtlosen (nach Intubation) ohne Zeitgrenze.

Bei *Krämpfen* sollte vorher als krampflösendes Medikament 1 Amp. Diazepam i.v. (s. G 60) injiziert werden. Bewußtlose können vorher intubiert werden. Eine Atem- und Kreislaufinsuffizienz sollte vorher behandelt werden (C 1,3).

Vor jeder Magenspülung unbedingt Atropin (0,001 g i.v. oder i.m., s. G 6) injizieren zur Vermeidung eines vagalen Reflexes (Herz-, Atemstillstand). Bei Hypotonie vorherige Infusion eines Plasma(ersatz)präparates (G 39), bei Azidose Infusion von Natriumbikarbonat (G 35). Asservierung der ersten Spülportion. Ca. 30 Liter Leitungswasser als Spülmittel. Instillation von Medizinalkohle (G 25) und Abführmittel (G 37).

E 12 Peritonealdialyse*Indikation*

- Forcierte Diurese zur Giftelimination nicht ausreichend oder zunehmende Verschlechterung des Krankheitsbildes trotz intensiver Therapie (wie forcierter Diurese).
- Undurchführbarkeit einer forcierter Diurese (z. B. bei Niereninsuffizienz).
- Undurchführbarkeit einer Hämodialyse-Hämoperfusion wegen eines Schocks, schlechter Gefäßverhältnisse, technischer-organisatorischer Schwierigkeiten oder Unmöglichkeit einer Heparinisierung.
- Massenvergiftungen , da auch unter primitiven Voraussetzungen möglich.

Kontraindikationen

- Verwachsungen nach Bauchoperationen
- Entzündliche Vorgänge im Bereich der Bauchorgane
- Schwerste Blutgerinnungsstörungen

Vorteile

1. Gerade zur Behandlung eines Schockzustandes geeignet (forcierte Diurese unmöglich, Dialyse beschränkt möglich), so daß nach Normalisierung des Kreislaufs eine Dialyse angeschlossen werden kann.
2. Geeignet zur Behandlung im Säuglingsalter.
3. Geringer technischer und personeller Aufwand.
4. Möglichkeit des Ausgleichs einer Hypothermie (z. B. bei Schlafmittelvergiftungen) und Störungen des Elektrolyt- und Säuren-Basen- Haushalts.
5. Schonende Giftelimination.

Nachteile

1. Langsame Giftelimination im Vergleich zur Dialyse.
2. Lange Behandlungsdauer (mindestens 4mal so lang wie mit der Dialyse).

E 13-E 14 Hämoperfusion - Hämodialyse

Bei Vergiftungen hat sich zur Giftelimination die Kombination von Hämodialyse und Hämoperfusion oft bewährt, da einerseits mit alleiniger Hämoperfusion kein genügender Elektrolyt-, Säuren-Basen-Haushalt-Ausgleich oder Volumenauffüllung zur Therapie eines Schocks möglich ist und andererseits die Hämoperfusion die Entgiftung bei vielen Giften sehr beschleunigt.

Indikation

- 1. Potentiell letale aufgenommene Giftmenge eines dialysablen Giftes
- 2. Bei gefährlichen Giftkonzentrationen Ineffizienz anderer Gifteliminationsmaßnahmen (z. B. forcierter Diurese) oder Auftreten schwerer Begleiterkrankungen (wie Pneumonie).
- 3. Wenn durch nephrotoxische Substanzen ein Nierenversagen eingetreten ist.

Voraussetzungen

1. Das Gift muß bekannt sein.
2. Das Gift muß dialysabel sein.
3. Zu Beginn der Dialyse soll eine gefährliche Blutkonzentration vorliegen, bei der durch die Dialyse ein signifikanter Abfall zu erwarten ist.
4. Es müssen geeignete Gefäßverhältnisse für eine Punktion bzw. einen Shunt vorliegen.
5. Es dürfen keine erheblichen Blutgerinnungsstörungen (Thrombozytopenie, Verbrauchskoagulopathie) vorliegen.

Bevorzugung der Hämodialyse bei:

1. Elektrolytungleichung
2. Ausgeprägter Azidose
3. Hypothermie
4. Gerinnungsstörungen
5. Akutem Nierenversagen

F 5 Spätschäden

Nachkontrolle der Leberwerte (Cholinesterase, Gamma GT, GPT, Quickwert, Blutgerinnungsfaktoren), der Nierenwerte (Kreatinin, Harnstoff, Kalium, Natrium, Phosphor), des Blutbildes, der Lungenfunktion des Röntgenbildes und des EEG's bei ZNS-Schäden drei bzw. 10 Tage nach einer Vergiftung, die zu möglichen Spätschäden führen kann.

Medikament

Dosierung

G 57	Toluidinblau (Köhler) Amp.10ml3%ig	2 mg/kg KG z. B. 5 ml i.v. (Seit 1.11.83 3%ig, vorher 4%ig!)
------	--	---

Literatur:

- ALBRECHT, W., NEUMANN, H.-G.: **Biomonitoring of aniline and nitrobenzene. Hemoglobin binding in rats and analysis of adducts**, Arch. Toxicol., im Druck.
- CASCIANO, A. D.: Acute methemoglobinemia due to aniline, J. med. Soc. New Jersey 49,141 (1952).
- Chemical Industry Institute of Toxicology: Final Report. 104-Week Chronic Toxicity Study in Rats, Aniline Chloride, Research Triangle Park, N.G./USA, 1982.
- UNNINGHAM, M. L., RINGROSE, P. S.: Benzo(a)-pyrene and aniline increase sister chromatid exchanges in cultured rat liver fibroblasts without addition of activating enzymes, Toxicol. Lett. 16, 235-239 (1983).
- DOULL, J., KLAASEN, C. D., AMDUR, M. D. (Hrsg.): Toxicology, the basic science of poisons. 2. Aufl., Macmillan, New York 1980.
- EYER, P., LIERHEIMER, E.: Biotransformation of nitrosobenzene in the red cell and the role of glutathione. Xenobiotica, 10, 517-526 (1980).
- GIULIANO, H.: Intoxicacao aguda por anilina tratada exsanguineo-transfusao e dialise peritoneal. Hospital 68, 1377 (1965)
- GUENTHNER, T. M., NEGISHI, M., NEBERT, N. W.: Separation of acetanilide and its hydroxylated metabolites and quantitative determination of acetanilide 4-hydroxylase activity by high-pressure liquid chromatography. Anal. Biochem. 96, 201 (1979).
- HENSCHLER, D. (Hrsg.): Anilin. In: Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, Verlag Chemie, Weinheim 1983.
- IARC-Monographs Vol. 4, Some aromatic amines, hydrazine and related substances, N-nitroso Compounds and miscellaneous alkylating agents. International Agency for Research on Cancer, Lyon 1974.
- IRONS, R. D., GROSS, E. A., WHITE, E. L.: Aniline: Evidence for an enterogastric cycle in the rat, Food Cosmet. Toxicol. 18, 393-397 (1980).
- JENKINS, F. P., ROBINSON, J. A., GELLATLY, J. B. M., SALMOND, G. W. A.: The no-effect dose of aniline in human subjects and a comparison of aniline toxicity in man and the rat, Food Cosmet. Toxicol. 10, 671-679 (1972).
- KAO, J., FAÜLKNER, J., BRIDGES, J. W.: Metabolism of aniline in rats, pigs and sheep, Drug Metab. Dispos. 6, 549-555 (1978).
- KIESE, M.: Methemoglobinemia: a comprehensive treatise. CRC-Press Inc., Cleveland 1974.
- LUBASH, G. D., PHILLIPS, R. E., SHIELDS, J. D., BONSNES, R. W.: Acute aniline poisoning treated by hemodialysis. Arch. intern. Med. 114, 530 (1964)

- NAGAO, M., YANAGI, T., HONDA, M., SEINO, Y., MATSUSHIMA, T., SUGIMURA, T.: Demonstration of mutagenicity of aniline and o-toluidine by norharman. Proc. Jpn. Acad., Ser. B, 53, 34-37 (1977).
- National Cancer Institute: Bioassay of aniline hydrochloride for possible carcinogenicity. NCI-Bioassay Report No 130, US DHEW, Bethesda, Md/USA, 1978.
- NEUMANN, H.-G.: Anilin. Dtsch. Apoth. Zeitg. 125/16, 807-808 (1985).
- PARODI, S., PALA, M., RUSSO, P., ZUNINO, A., BALBI, C., ALBINI, A., VALERIO, F., QMBERLE, M., SANTI, L.: DNA damage in liver, kidney, bone marrow and spleen of rats and mice treated with commercial and purified aniline as determined by alkaline elution assay and sisterchromatid exchange induction. Cancer Res. 42, 2277-2283 (1982).
- WILMER, J. L., KLIGERMAN, A.D., EREXSON, G. L.: Sisterchromatid exchange induction and cell cycle inhibition by aniline and its metabolites in human fibroblasts, Environm. Mutagen. 3, 627-638 (1981).
- ZOZULYA, A. P., MIKHAILOVA, L. I.: Photometric determination of aniline and m-chloraniline in waste waters of m-chloraniline production, Khim. Promst. 43, 511 (1967).

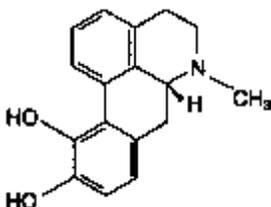
Apomorphin

Synonyme:

6aß-Aporphin-10, 11-diol; (6aR)-5,6,6a,7 Tetrahydro-6-methyl-4H dibenzo [de,g] chinolin-10, 11-diol

Chemische Formel:

$C_{17}H_{17}NO_2$
17 17 2



Beschaffenheit:

MG: 267,35

Apomorphin entsteht durch Einwirken anorganischer Säuren auf das Morphinmolekül und besitzt zwei phenolische Hydroxylgruppen am gleichen Benzolkern. Es handelt sich um ein farbloses oder grau-weißes, geruchloses Pulver, das unter Grün- und Schwarzfärbung der Lösungen sehr leicht oxidiert. Löslich in Wasser (1:50), in Alkohol (1:50); schlecht löslich in Chloroform und Ether.

Vorkommen:

Apomorphin-Teclapharm Injektionslösung, Teclapharm

Verwendung:

Opiat.

Als Emetikum und Sedativum bei tobenden Alkoholikern in einer Mischspritze mit Dihydroergotamin (1 mg) tief i.m. (Abbau von aggressiven Verhaltensweisen).

In Ausnahmefällen evtl. auch als Emetikum unmittelbar nach Aufnahme einer tödlichen, oral aufgenommenen anderen Giftmenge in einer Mischspritze mit Dihydroergotamin tief i.m. Hier muß sich jedoch eine baldige Magenspülung in der Klinik anschließen. Zur Behandlung einer giftbedingten und zusätzlich Apomorphin-bedingten Schocksymptomatik Anlegen einer Infusion mit Plasmaexpandern.

Rauschmittel.

Wirkungscharakter und Stoffwechselerhalten:

Eine orale Aufnahme von Apomorphin ist nicht sicher wirksam, da die Substanz zum Teil bei Resorption im Darmepithel inaktiviert wird und zum Teil durch Metabolisierung in der Leber („Firstpass-Effekt“) unwirksam gemacht wird.

Der übliche Applikationsweg ist die subkutane oder intramuskuläre Injektion.

Der Effekt von Apomorphin korreliert (im Tierversuch) mit der zerebralen Konzentration. Maximale zerebrale Konzentrationen findet man nach 10 bis 20 Minuten. Dann erfolgt ein rascher Konzentrationsabfall. Nach ca. 1 Stunde sind nur noch geringste Dosen intrazerebral nachweisbar.

Die Metabolisierung erfolgt hauptsächlich in der Leber durch Glukuronidierung. Ein Teil der Substanz kann auch durch die Katecholamin-o-Methyltransferase (COMT) im synaptischen Spalt direkt abgebaut werden.

In großen Dosen wirkt Apomorphin zentral erregend bzw. euphorisierend. In kleinen Dosen reizt es nur die „Trigger-Zone“ der medulla oblongata, von wo aus dann das Brechzentrum aktiviert wird. Spritzt man 5-10 mg subkutan, tritt nach einer kurzen Nausea im Laufe weniger Minuten das Erbrechen ein.

Apomorphin hat einen zentralnervösen, dopaminergen Wirkungsmechanismus. Das bedeutet, es beeinflusst die Steuerung der Muskelbewegungen von mentalen Funktionen und übt eine hemmende Funktion auf endokrine Zentren aus.

Die Substanz ist gleichzeitig ein Opiatabkömmling und hat sowohl agonistische Wirkungen zum Morphin (u.a. Übelkeit, Erbrechen, respiratorische Störungen) als auch antagonistische Effekte (u.a. Katecholamin-Synthese im Gehirn).

Entsprechend seinen Wirkungsmechanismen können Apomorphin-Effekte durch Dopamin-Antagonisten (Neuroleptika, Metoclopramid) aufgehoben werden. Die opiatähnlichen Wirkungen werden durch Naloxon antagonisiert.

Der emetische Effekt kann durch Zerstörung der sog. „Chemorezeptor-Triggerzone“ z.B. durch Neuroleptika blockiert werden. Apomorphin ruft eine aronsal-reaction im EEG hervor. Auftreten motorischer Stereotypen als Folge einer dopaminerg wirksamen Substanz. Ausgeprägter hypotensiver Effekt, der tierexperimentell Vasodilatation an A. renalis und mesenterica nachgewiesen wurde und ebenfalls als dopaminerge Stimulation interpretiert wurde. Eine periphere Vasodilatation an Haut und Muskulatur bei Menschen wurde beobachtet. Bei Versuchen an gesunden Studenten waren trotz kontinuierlicher Registrierung verschiedener Kreislauffunktionen abrupte hypotensive Krisen so wenig vorhersehbar, daß die Versuche abgebrochen werden mußten.

Apomorphin führt zur Provokation von Übelkeit und Erbrechen. Gleichzeitig kommt es aber auch zu deutlicher Blutdrucksenkung und Kollapsneigung sowie Bradykardie. Anstiege der Körpertemperatur und des Blutzuckers sind möglich. Klinisch wurde im Anschluß an die Injektion bei Alkoholintoxikationen mehrmals ein hypoglykämischer Schock beobachtet. Zentralnervöse Übererregbarkeit kann auftreten.

Toxizität:

LD₀ intravenös Ratte: 40 mg/kg

LD₅₀ intraperitoneal Maus: 160 mg/kg

LD₅₀ intravenös Maus: 56 mg/kg

Symptome und klinische Befunde:

Bei akuter Intoxikation:

Unaufhörliches Erbrechen, Mydriasis, Bradykardie, Hypoglykämie, Hypotonie, Schock, Cheyne-Stokes-Atmung, Krämpfe, Erregungszustände bis zum Koma, Euphorie, Ruhelosigkeit.

Bei chronischem Mißbrauch:

Obstipation, Marasmus, Impotenz, Amenorrhö.

Es kommt zu einem extremen Tonusverlust des Parasympathikus mit Blutdruckabfall und Bradykardie, penetranter Schlafstörung, ständiger Müdigkeit, Miosis, Gewichtsverlust bis zur Kachexie, Inappetenz, Obstipation, Impotenz-Frösteln, Zittern, Ataxie, undeutliche Sprache, trockene fahl-graue und gelbliche Haut, Haarausfall.

Auf psychischem Gebiet kommt es zu: Leistungsabfall, Affektlabilität, Stimmungsschwankungen, Antriebslerahmung.

Entzug:

Verlangen nach Drogen, Ängstlichkeit, Restlosigkeit, Gähnen, laufende Nase, Tränenfluß, Niesen, Schwitzen, Juckreiz, Zunahme der genannten Symptome, Mydriasis, Gänsehaut, Muskelzuckungen, heiße und kalte Schauer, Unruhe, Knochen- und Muskelschmerzen, Appetitlosigkeit. Zunahme der genannten Symptomatik, Hypertonie, Hyperthermie, Tachykardie, Tachypnoe, Schlaflosigkeit, Übelkeit. Zunahme der genannten Symptomatik, fiebriges Aussehen, Muskelkrämpfe, Diarrhoe, Erbrechen, Schock, Hyperglykämie, spontane Ejakulation oder Orgasmus, evtl. Tod durch Kreislaufversagen.

Nachweis:

DC, GC

Therapie:

Abruptes Absetzen, keine medikamentöse Therapie nötig. Verhaltenstherapie (Ablenken, neue Ziele setzen, Arbeit, Rückfallprophylaxe)

Lebenslanges Vermeiden aller psychotropen Substanzen.

Bei Rauschmitteln steht neben dem Wiederauftreten der Symptome, die zum Medikamentenmißbrauch führten (Kopfschmerzen, Depressionen) der psychische Zwang zur Wiederholung im Vordergrund.

Ablenkung, Sport, Akupunktur und Verhaltenstherapie helfen.

Besonderheiten:

Mit Ausnahme einer Gabe beim tobenden Alkoholiker in einer Mischspritze mit Dihydroergotamin tief i.m. gilt das medikamentöse Erbrechen mittels Apomorphin wegen seiner breiten Gefahrenpalette und seiner geringen Effizienz bei Medikamentenvergiftungen (Magen wird vorher nicht ausreichend gefüllt, Adsorbens Kohle kann erst sehrviel später gegeben werden) heute als obsolet. Der mögliche Volumenmangelschock trotz gleichzeitiger Gabe eines Kreislaufmittels und der anschließende Morphinschlaf können die ursprüngliche Vergiftungssymptomatik verschleiern.

Apomorphin wurde auch zur Bekämpfung von Suchtphänomenen in sog. „subemetischer“ Dosis (unter 1 mg) angewendet. Aber auch in dieser Dosierung kommt es zu erheblichen Nebenwirkungen: Schwindelgefühl, Schwächeanfälle, Schläfrigkeit, Hypotonie, Bradykardie, Verzögerung der Magenentleerung (BEIL).

Aufgrund dieser Nebenwirkungen ist ein Einsatz in der Therapie nicht erfolgt.

Alte Ampullen sind wirkungslos!

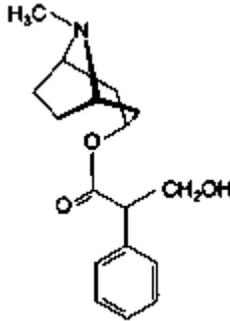
Atropin

Synonyme:

Atropa belladonna
 DL-Hyoscyamin, DL-Tropyltropat, Daturin, Atropisol
 3 α (1 α H,5 α H)-Tropanyl-(R,S)-tropat,
 β -Phenyl- γ -oxypropionsäure-tropylester
 3-Hydroxy-2-phenyl-propionsäure-3 α -(8-methyl-8-azabicyclo[3,2,1]octyl)-ester

Chemische Formel:

C₁₇H₂₃NO
 17 23 3



Beschaffenheit:

Atropin ist ein Tropinester der Tropasäure. Es enthält L- und D-Hyoscyamin zu gleichen Teilen und entsteht durch spontane Razemisierung von L-Hyoscyamin beim Aufarbeitungsprozess. L-Hyoscyamin ist peripher etwa zweifach und zentral 8- bis 50mal wirkungsstärker als die D-Form. Bitter schmeckende, in Wasser schwer, in Chloroform leicht lösliche Substanz, die in Prismen kristallisiert. Schmelzpunkt bei ca. 105 °C.
 MG: 289,4

Vorkommen:

Atropin ist ein Solanacee-Alkaloid und kommt in verschiedenen Nachtschattengewächsen wie z.B. Atropa belladonna (Tollkirsche), Datura stramonium (Stechapfel), Hyoscyamus niger (schwarzes Bilienkraut) und Mandragora atropa (Alraune) sowie in unreifer (grüner) Tomate oder Kartoffel vor.

Atropin 0,5%/1% Dispersa® Augentropfen, CIBA Vision
 Atropin 1% Dispersa® Augensalbe, CIBA Vision
 Atropin EDO® Augentropfen, Mann
 Atropinol® SI Augentropfen, Winzer
 Atropin-POS® 0,5%, 1% Augentropfen, Ursapharm
 Atropin-POS® 1% Augensalbe, Ursapharm
 Atropinsulfat 0,5 mg/5 ml/-1 mg/10 ml Min-I-Jet System Injektionslösung, B/Braun
 Atropinsulfat®-100 mg Injektionslösung, Köhler
 Atropinsulfat Braun® 0,5 mg Injektionslösung (B/Braun)
 Atropinum sulfuricum AWD® Tabletten, Arzneimittelwerk Dresden

Atropinum sulfuricum „Eifelfango“ Injektionslösung, Eifelfango
 Dysurgal N® Dragees, Galenika Hetterich
 Dysurgal N® Tropfen, Galenika Hetterich
 Noxenur S® Tropfen, Galenika Hetterich

Verwendung:

Als Parasympatholytikum und Anticholinergikum

Therapeutische Anwendung:

Atropin wird bei spastischen Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes, der Gallen- und der Harnwege verwendet. Weiterhin wird es zur Prämedikation bei Narkosen, als Mydriatikum und Zyklolphlegikum in der Augenheilkunde, in Form von Belladonna-Extrakten zur broncholytischen Therapie und bei Parkinsonismus und als Antidot bei Vergiftungen mit parasympathikomimetisch wirkenden Verbindungen eingesetzt.

Mißbrauch:

Von Jugendlichen wurden Asthmazigaretten bestimmungswidrig gekaut oder als Teeaufguß getrunken. Das in den Asthmazigaretten enthaltene Stechapfelkraut (Fol. stramonii) hat pro Zigarette einen Alkaloidgehalt von ca. 1,4 mg Hyoscyamin, das spontan und durch Wärmeeinwirkung in das Racemat Atropin übergeht.

Asthmazigaretten sind in der BRD nicht mehr im Handel. In der DDR wurden sie mit einem Gehalt an Stechapfelkraut von 0,435 g pro Zigarette von dem VEB Pharmazeutischen Werk in Halle/Saale hergestellt.

Aufgüsse atropinhaltiger Gewächse werden als Tee zur berauschenden Wirkung getrunken - genau so wie früher zum Hexensabbat.

Wirkungscharakter und Stoffwechselverhalten:

Atropin wird bei oraler Applikation und nach subkutaner Injektion schnell und vollständig resorbiert. Auch bei rektaler Verabreichung erfolgt eine gute Aufnahme. Von der Konjunktivalschleimhaut ist die Resorption verzögert. Bei intravenöser Injektion schließen sich nach einer sehr schnellen ersten Verteilungsphase ($t = 1$ min) zwei langsamere Phasen mit Eliminationshalbwertszeiten von 2-3 h sowie 12,5-38 h an. Atropin verteilt sich vorwiegend auf das Körperwasser. Im ZNS ist es in wirksamer Konzentration vorhanden. Wie alle Ester wird Atropin im Organismus schnell hydrolytisch gespalten und dann weiter metabolisiert. Ein Teil wird unverändert über die Niere ausgeschieden. Atropin gelangt in die Muttermilch und durchdringt die Plazentaschranke. Atropin ist ein kompetitiver Antagonist des Acetylcholins. Der Antagonismus betrifft normalerweise nur die Antimuscarinwirkung. In sehr hohen Dosen können auch nikotinähnliche ganglienblockierende und kurareähnliche muskelrelaxierende Effekte sowie zentralmotorische Wirkungen und psychische Erregungen vorkommen.

Tab. 1: Wirkungen und Nebenwirkungen von Atropin

Organe	Wirkungen	Konsequenzen
Speicheldrüsen	Hemmung der Sekretion	Mundtrockenheit, Durstgefühl, verschlechterte Prothesenhaftung
Schweißdrüsen	Hemmung der Sekretion	trockene Haut, Wärmestau, Hyperthermie
Magen	Verminderung der Sekretion von Salzsäure und Pepsin Senkung von Tonus u. Motilität	reduzierte Produktion von fermentreichem Magensaft, Verdauungsstörungen verzögerte Magenentleerung, Spasmyolyse (Beseitigung auch von Kardial- u. Pylorospasmus)
Pankreas	Hemmung der Sekretion	Verdauungsstörungen

Symptome und klinische Befunde:*Bei akuter Intoxikation:*

Kardinalsymptome: Rötung des Gesichts, Trockenheit der Schleimhäute, Tachykardie, Mydriasis. Ferner: Harnsperrung, Delirien, motorische Unruhe, Hyperpyrexie, Erschöpfung, Schlaf.

Therapie:*Akute Intoxikation:*

Zur Giftentfernung Magensonde einölen! Bei Krämpfen Diazepam, kurzwirkende Barbiturate i.v., Pheno-barbital. Bei positivem Physostigminetest Physostigminsalicylat, u. U. Atemhilfe. Bei Hyperpyrexie Kühlung durch nasse Tücher und Föngebläse.

Bei Psychopharmakaentzug:

Gegengift Physostigmin (1/2 Amp. i.m.), bei bedrohlichen tachykarden Herzrhythmusstörungen, Erregungszuständen, Angst bzw. Schlafstörungen, Depressionen und Selbstmordphantasien.

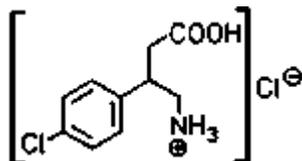
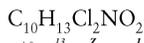
Viel körperliche Bewegung und täglich 2 Liter Flüssigkeit zur Entgiftung. Kohlehydratreiche Ernährung.

Baclofen

Synonyma:

γ-Amino-β-(4-chlorphenyl)-buttersäurehydrochlorid; 4-Amino-2-(p-chlorphenyl)-buttersäure-hydrochlorid, 4-Amino-3-(4-chlorphenyl)-Buttersäure

Chemische Formel:



Beschaffenheit:

MG: 250,14

Vorkommen:

Baclofen AWD® Tabletten, Arzneimittelwerk Dresden
 Baclofen-ratiopharm® Tabletten, ratiopharm
 LEBIC® Tabletten, Alpharma-ISIS
 Lioresal® Intrathecal Injektions-/Infusionslösung, Novartis Pharma / DuPont Pharma
 Lioresal® Tabletten, Novartis Pharma / DuPont Pharma

Verwendung:

Das Muskelrelaxans wird von Neurologen gegen Spastizität der Skelettmuskulatur als Folge von apoplektischen Insulten mit Paraplegie oder Paraparese und bei Rückenmarkserkrankungen wie Multiple Sklerose angewendet, um den Muskeltonus zu senken.

Wirkungscharakter und Stoffwechselverhalten:

Baclofen ist mit der gamma-Aminobuttersäure (GABA) chemisch verwandt. Diese Substanz wirkt als inhibitorisch wirkende Transmittersubstanz im ZNS und hemmt außerdem die mono- und polysynaptische Reflexleitung auf spinaler Ebene. Mitte der 70er Jahre wurden erfolgreiche Behandlungsversuche bei Schizophrenie beschrieben. Kontrollierte Studien bestätigten diese günstigen Effekte jedoch nicht.

Mit Baclofen zusammen benötigt man bedeutend geringere Alkoholmengen als gewöhnlich, um sich in einen Rauschzustand zu versetzen. Bei drei Patienten eines Provinzkrankenhauses in Schweden (Vasteras) wurde der eindeutige Mißbrauch von Baclofen nachverfolgt; er hatte zu Persönlichkeitsveränderungen geführt, die in zwei Fällen zur Verdachtsdiagnose einer manischen Psychose geführt hatten, und doch eindeutig auf den Baclofen-Mißbrauch zurückgingen.

Wechselwirkungen:

Mit anderen Muskelrelaxanzien oder zentralsedierenden Medikamenten: gegenseitige Wirkungsverstärkung, insbesondere bei gleichzeitigem Alkoholgenuß. Rauschmittel-Abhängigkeit.

Mit Antihypertensiva: verstärkte Blutdrucksenkung.

Toxizität:

LD₅₀ intraperitoneal Maus: 1200 mg/kg

Dosen bis 150 mg werden toleriert, ab 500 mg Krämpfe, Koma, eine Vergiftung mit 1500 mg wurde überlebt.

Symptome und klinische Befunde:

Baclofen vermag Euphorie zu erzeugen. Entzugssymptomatik, Halluzinationen und Verwirrtheit sowie Leberfunktionsstörungen gehören zu seinen anerkannten Störwirkungen. Drogenabhängige wenden Baclofen an, um sich in einen Rauschzustand zu versetzen.

Nachweis:

DC, GC

Therapie:

Nach Verschlucken Kohle-Pulvis (10 g) oral, evtl. Magenspülung. Beatmen. Bei anticholinergischer Wirkung Antidot Physostigmin (Anticholinum®). Kontrolle der Blutgerinnung und der Leberwerte. Nach drei Tagen Kontrolle der Nierenwerte.

Bei Rauschmitteln steht neben dem Wiederauftreten der Symptome, die zum Medikamentenmißbrauch führten (Kopfschmerzen, Depressionen) der psychische Zwang zur Wiederholung im Vordergrund. Ablenkung, Sport, Akupunktur und Verhaltenstherapie helfen.

Besonderheiten:

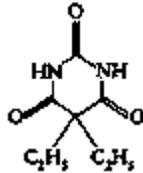
Das verschreibungspflichtige Medikament wird in Schweden auf dem Schwarzmarkt gehandelt. Man zahlt bis zu 40 Kronen (11,50 DM).

Barbital

Synonym:

5,5-Diethyl-barbitursäure

Chemische Formel:



Vorkommen:

Seit 1903 als Schlafmittel im Handel; z.Zt. keine deutschen Präparate, verschreibungsfähiges Betäubungsmittel.

Wirkungscharakter und Stoffwechselverhalten:

Halbwertszeit 2 Tage (bei Vergiftg.). 33% werden unverändert über den Urin ausgeschieden, Spuren werden auch noch nach 16 Tagen nach einer einmaligen Dosis im Urin gefunden.

Toxizität:

Letale Dosis 2 g (90 ml/l Serumkonz.), jedoch wurden 22 g mit Therapie überlebt (Serum 500 mg/l, Urin 240 mg/l, Yatizidis). Es wurden Serumkonzentrationen bis 1202 mg/l überlebt.

Symptome:

Koma, Miosis (Anisocorie), Atemdepression, Schock, Herzrhythmusstörungen.

Nachweis:

DC, GC, UV

Therapie:

Beatmung; Magenspülung, Kohle-Pulvis, Natriumsulfat; Hämodialyse, Hämoperfusion; alkalisierende forcierte Diurese; Plasmaexpander im Schock; weiter siehe Barbiturate.

Bei Schlafmittelabhängigkeit kann der Entzug mit einem lebensbedrohlichen Entzugskampf beginnen, der nicht verhindert werden kann (nicht durch Ausschleichen, nicht durch Antiepileptika). Beim anschließenden Delir ist eine stationäre Beobachtung nötig, wegen Gefahr der Selbstbeschädigung und evtl. Selbstmordgefahr.

Dann Wiedererlernen einer regelmäßigen Schlafzeit ohne jegliche Chemikalien.

Viel Trinken (Obstsäfte) und Kohlehydrate (Zucker) zur Entgiftung.

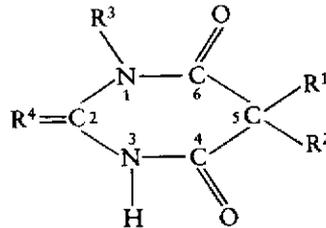
Amalgam-Antidot DMPS.

Barbiturate

Substanz:

Barbitursäure-Derivate

Chemische Formel:



Langwirkende:

Barbital (5,5-Diethyl-barbitursäure) Halbwertszeit 96 h

z. B. Eusedon® (Krewel), Nervo.opt® (Braun & Herberg), Quadro-Nox® (Asta), Somnifen® (Roche)

Brallobarbital

Cyclobarbital-Ca

Metharbital (Methyl-5,5-diethyl-barbitursäure)

Methylphenobarbital (5-Ethyl-1-methyl-5-methyl-barbitursäure)

z. B. Comital (Bayer)

Phenobarbital (5-Ethyl-5-phenylbarbitursäure) Halbwertszeit 37–96 h

z. B. Luminal® (Bayer) Tbl. à 0,1, Amp. à 0,2 g

Luminalletten® (Bayer) Tbl. à 15

PhenaemaI® (Woelm Pharma) Tbl. à 0,1/0,3 g

Phenaemaletten® (Woelm Pharma) Tbl. à 15 mg

Seda-Tablinen® (Sanorania) Tbl. à 15 mg

Kombinationspräparate:

Phenylmethylbarbitursäure

Desoxyphenobarbital (5-Phenyl-5-ethyl-hexahydro-pyrimidin-4,6-dion, Primidon s. dort)

z. B. Mylepsium Tbl. à 250 mg

Mittellangwirkende:

Allobarbital (5,5-Diallylbarbitursäure)

Kombinationspräparate: Cibalgin® (Ciba) Tbl., Supp. f. Erw., Supp. f. Kdr.

Neo-Nervisal® (Lappe) Drg.

Amylobarbital (Acidum 5-(3'-methyl-n-butyl)-5-äthyl-barbituricum)

Präparate: Stadadrom® (Stada) Zus.: 1 Tbl. enth.: Amobarbital 0,2 g

Kombinationspräparate: Dolo-Buscopan® (Boehringer-Ingelheim) Drg., Supp. u. a.

Amobarbital Halbwertszeit 12–42 h

z. B. Dolo-Buscopan® (Boehringer Ingelheim)

und in zahlreichen anderen Kombinationspräparaten

Aprobarbital Halbwertszeit 37 h

z. B. Allional® (Roche)

Mandrotrilan® forte (Henk)

Nervisal® (Lappe)

Resedorm® (Lappe)
 Somnifen® (Roche)
 Nervinum® (Stada)
Butabarbital Halbwertszeit 79 h (Secbutabarbitol)
 nicht identisch mit Butobarbital!

Synonyme:
 Secbutabarbitol
 Secumalum

Präp.: zur Zeit keine deutschen Präparate im Handel

Butalbital Halbwertszeit 30 Std.

Synonyme:

5-Allyl-5-isobutyl-barbitursäure
 z. B. Optalidon, -special (Sandoz)

Butobarbital

z. B. Amphiphyllin Butobarbital® (Karlspharma)

Brallobarbital

Acidum-5-allyl-5-(2'-bromallyl)-barbituricum
 z. B. Vesparax (UCB)

Crotarbital

Synonyme:

Acidum-5-ethyl-5-crotyl-barbituricum
 Ethylcrotylbarbitursäure
 5-Ethyl-5-(2-butenyl)-barbitursäure

z. B. Dolo-Adamon® (Asta)
 Melidorm® (Asta)

Cyclobarbital

Synonyme:

Acidum-5-ethyl-5-(1'-cyclohexenyl)-barbituricum
 Cyclobarbitone
 5-Ethyl-5-(1'-cyclohexenyl)-barbitursäure (IUP)
 Hexemalum
 Calcium-cyclohexenyl-ethyl-barbituricum
 Cyclobarbital-Calcium

z. B. Phanodorm® (Bayer) (Cyclobarbital-Calcium)
 Dormopan® (Bayropharm)
 Medinox® (Pfleger)
 Proponal® (Merckle)
 Tempidorm® (Roland)

Cyclopentobarbital

Synonyme:

Acidum-5-allyl-5-cyclopentenyl-barbituricum
 5-Allyl-5-(1-cyclopentenyl)-barbitursäure (IUP)
 Cyclopentenylallylbarbital
 Cyclopentenylallylbarbitursäure
 5-Cyclopentenyl-5-allyl-barbitursäure

z. B. Cyclopal (Siegfried) (Cyclopentenyl-allylbarbitursäure)

Heptabarbital Halbwertszeit 10 h

Synonyme:

Acidum-5-(1'-cycloheptenyl)-5-ethyl-barbituricum
 Hetpabarbitol
 Hetpabarbitone

z. B. Medomin® (Geigy)

Ircodenyli (Geigy)

Meliobal (Geigy)

Nealbarbital

Synonyme:

Acidum-5-allyl-5-neopentenyli-barbituricum

5-Allyl-neopentenyli-barbitursäure

5-Ethyl-neopentenyli-barbitursäure

Nealbarbitone

Neallymalum

Präp.:

zur Zeit keine deutschen Präparate im Handel

Pentobarbital Halbwertszeit 18-48 h

Synonyme:

Acidum-5-ethyl-5-(1'-methyl-n-butyl)-barbituricum

Äthylminalum

5-Ethyl-5-(1'-methyl-butyl)-barbitursäure (IUP)

Mebumalum

Mebubarbital

Pentobarbitone

Nembutal® (Abbott) (Pentobarbital-Natrium) Kps. à 50/100 mg*Neodorm*® (Minden) Tbl. à 0,1 g*Repocal*® (Pentobarbital in Form des Calciumsalzes) Tbl. à 0,1 g, Supp. à 0,05 g

in verschiedenen Kombinationspräparaten,

z. B. Dolomo® Nacht-Tabl. (Klinge)

Isoptin®S (Knoll)

Omca®-Nacht (Heyden)

Propallylonal

Synonyme:

Acidum isopropyl-bromallyli-barbituricum

Acidum-5-isopropyl-5-(2'-bromallyli)-barbituricum

5-(2-Bromallyli)-5-isopropyl-barbitursäure (IUP)

Ibomalum

Isopropyl-bromallyli-barbitursäure

5-Isopropyl-5-(2'-bromallyli)-barbitursäure

z. B. Noctal® (Cassella-Riedel) Tbl. à 0,2 g

*Quinalbital**Secobarbital*

Synonyme:

Acidum-5-allyl-5-(1'-methyl-n-butyl)-barbituricum

5-Allyl-5-(1'methyl-n-butyl)-barbitursäure (IUP)

Meballymalum

Quinalbarbitone sodium

Secobarbitalum Natriicum

z. B. Medinox® (Pfleger)

Tempidorm® (Roland)

Trisomnin® (Asche)

Vesparax® (UCB)

Optipyrin® (Pfleger)

Talbutal

Synonyme:

Acidum 5-allyl-(1'-methyl-n-propyl)-barbituricum

5-Allyl-5-(2'butyl)-barbitursäure

5-Allyl-(1'-methyl-propyl)-barbitursäure (IUP)

Vinbarbital

Synonyme:

Acidum 5-ethyl-5-(1'-methyl-1'-butenyl)-barbituricum
 5-Ethyl-5-(1'-methyl-1-butenyl)-barbitursäure (IUP)
 Butenemylum
 Vinbarbitone

Vinylbital Halbwertszeit 17–33 h

Synonyme:

Acidum 5-vinyl-5-(1'-methyl-n-butyl)-barbituricum
 Butyvinal
 5-(1-Methyl-butyl)-5-vinyl-barbitursäure (IUP)
 Vinylbitone
 5-Vinyl-5-(1'-methyl-n-butyl)-barbitursäure
 5-Vinyl-5-(2'-pentyl)-barbitursäure
 Vinyumalum

Speda® (Byk Gulden) Tbl. à 0,15 g

Kurzwirkende:

Handelsname	Evipan®-Natrium	Trapanal®	Brevimytal®-Natrium
pK _a -Wert:	8,2	7,4	8,4
Dosis bei Erw.:	300–500 mg	200–300 mg	50–120 mg
Konzentr. der Injektionslösung:	5–10 %	2,5–5 %	1–2 %
pH-Wert der Lösung:	10	10	10

Hexobarbital *Evipan*® (Bayer) Tbl. à 0,25 g, Amp. à 0,5/1 g

Evipan®-Natrium (Bayer), (Hexobarbital-Natrium)

Dormopan® (Bayrofarm)

Somnupan® (Merckle)

Methohexital

Breviantal (Lilly) Amp. à 0,1/0,5 g

Thiamylal

Thiopental

Trapanal (Byk Gulden) Amp. à 0,5, 1, 2, 5 g

Verwendung:

Sedativum (Bestandteil vieler antineuralgischer Mischpräparate)

Hypnotikum (Ein- und Durchschlafmittel)

Narkotikum (Kurznaarkose, Narkoseeinleitung)

funktioneller Antagonist bei Vergiftungen mit konvulsiv wirkenden Stoffen wie z. B. DDT, Strychnin,

Aminophenazon, Pentetrazol, Bemegrid

Antiepileptikum

Eigenschaften:

Je nach Substitution verändert sich die Resonanz des Ringsystems und damit die Polarität und Dissoziationskonstante (pK-Wert). Substituiert wird an

C₅: mit Zunahme der Länge des Alkylrestes

– Zunahme der Lipoidlöslichkeit

– Anwachsen der hypnotischen Potenz

– Abnahme der Wirkungsdauer

– verzweigte Ketten wirksamer und weniger toxisch

N₃: meist Methylierung

– Steigerung der Lipoidlöslichkeit

- Steigerung der hypnotischen Potenz
- bei längeren Alkylresten Abschwächung der hypnotischen Potenz

- O: an C₂ durch S substituiert
- höchste Lipoidlöslichkeit
 - sehr kurze Wirkungsdauer
 - hohe hypnotische Potenz

Die Barbiturat-Derivate bilden als schwache Säuren (pK_a-Wert: 7,3–8,4) mit starken Basen wasserlösliche Salze. Die wäßrigen Lösungen reagieren stark alkalisch (pH-Wert >11).

In Abhängigkeit von der chemischen Konstitution ist die nicht ionisierte Form der verschiedenen Derivate unterschiedlich lipophil.

Einführung eines aromatischen Restes bei C₅ (Phenobarbital), Verlängerung und Verzweigung eines aliphatischen Restes (Pentobarbital), Einführung starker gesättigter Aromate und/oder N-Methylierung (Hexobarbital) erhöhen den Grad der Lipidlöslichkeit.

Durch Austausch von Sauerstoff gegen Schwefel bei C₂ (Thiopental) wird die Lipophilie noch weiter gesteigert.

Mit zunehmender Lipidlöslichkeit ergibt sich:

1. nach i.v. Verabreichung rascherer Narkoseeintritt
2. nach oraler Gabe schnellere enterale Resorption
3. stärkere Albuminbindung im Plasma
4. kürzere Halbwertszeit und Wirkungsdauer
5. höhere Metabolisierungsrate.

Wirkungscharakter:

Eine gute Korrelation besteht zwischen dem Ausscheidungsmechanismus und der Wirkdauer. Kurz wirkende Barbiturate werden in der Leber abgebaut, die inaktiven Metaboliten über die Niere ausgeschieden. Für die mittellang und die lang wirkenden Barbiturate spielt die renale Elimination des aktiven Drogenanteils die entscheidende Rolle. Die Plasma-Protein-Bindung, die sowohl für die glomeruläre Filtration wie auch für die Dialysierbarkeit des Barbiturates eine entscheidende Größe ist, ist bei allen Barbituraten in unterschiedlichem Ausmaß vorhanden. Im allgemeinen sind die lang wirkenden weniger an Plasmaproteine gebunden und somit auch besser dialysierbar, als die kurz wirkenden Barbiturate. Weiters muß noch die aggravierende Wirkung zusätzlich zu den Barbituraten genossenen Alkohols betont werden. Die Komatiefe dieser Patienten ist oft tiefer, als es die gemessene Blut-Konzentration vermuten ließe.

Nach und nach setzt sich die Auffassung durch, daß die kurz wirkenden Barbiturate in geringeren Konzentrationen schwerere Komata mit größeren Komplikationen verursachen als die mittellang oder die lang wirkenden Barbiturate. Dies scheint mit den verschiedenen Abbau- und Ausscheidungsvorgängen, sowie mit der unterschiedlichen Fettlöslichkeit und Plasmaproteinbildung zusammenzuhängen.

Neurologische Defekte durch hohe Barbituratdosen sind noch nach fünfzehnminütigem Kreislaufstillstand reversibel. Neuronennekrosen sind seltener als ohne diese Ruhigstellung. Sie erreichen nicht annähernd die Schwere und das Ausmaß der irreversiblen Schäden, die sonst nach 15 Minuten Kreislaufstillstand registriert werden.

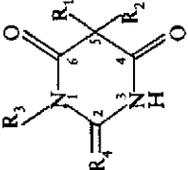
Verschiedentlich wurden auch schon beim Menschen höhere Barbituratdosen mit Beginn der künstlichen Zirkulation angewendet (30 mg pro Kilogramm Körpergewicht intravenös, maximal 2 Gramm bei einem Menschen von 70 Kilogramm Körpergewicht)

Die synaptische Impulsübertragung im ZNS wird gehemmt. In niedriger Dosierung sind nur die terminalen Afferenzen davon betroffen, im hohen Dosierbereich tritt auch postsynaptisch eine Blockade ein. Thalamus und aufsteigende Bahnen in der Formatio reticularis scheinen am empfindlichsten gegenüber diesem Effekt zu sein; aber auch die Impulsübertragung zu kortikalen Anteilen wird unterbrochen. Mit höheren Dosen wird die Gehirnrinde gelähmt.

Tiefe der hypnotisch-narkotischen Wirkung hängt von der Barbituratkonzentration im Gehirn ab.

Die Wirkungsdauer ist abhängig von der aufgenommenen Dosis, der Geschwindigkeit der metabolischen Inaktivierung, der Toleranzentwicklung des Patienten, der Geschwindigkeit der Elimination aus dem Körper und der nicht metabolisierten Barbiturate aus dem ZNS.

Strukturformeln, physiko-chemische und pharmakologische Eigenschaften einiger Barbitursäurederivate

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	pKa-Wert	Methylenchlorid/ Wasser-Verteilungs- koeffizient	Narkoseeintritt nach i. v. Gabe (min.)	Bindung an Plasmaalbumin (%)	Halbwertszeit	Wirkungsdauer einer ED (Std.)	Ausscheidung unver- ändert im Harn (%)
Barbital	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	H	0	7,8	1	28	5	4 Tage	12-24	70-90
Rhenobarbital	-C ₂ H ₅		H	0	7,3	3	12	20	3 Tage	10-18	30
Pentobarbital	-C ₂ H ₅	-CH-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃ CH ₃	H	0	8,0	39	0,1	35	15 Std.	3-8	10
Secobarbital	-CH ₂ -CH=CH ₂	-CH-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃ CH ₃	H	0	7,9	52	0,1	44	-	-	10
Hexobarbital	-CH ₃		-CH ₃	0	8,2	250	sofort	-	4 Std.	2-3	<5
Thiopental	-C ₂ H ₅	-CH-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃ CH ₃	H	S	7,4	580	sofort	65	-	-	~10

Wirkungsverstärkung:

Durch Äthanol, Morphin, narkotische Analeptika, Skopolamin, Antihistaminika, Neuroleptika, Psycho-sedativa.

Aggravierende Wirkung bei zusätzlichem Alkoholgenuß.

Nebenwirkungen:

- a. beim Einsatz als Sedativum und Hypnotikum:
Veränderungen der Erlebnisinhalte,
morgendliches Nachwirken „hang over“ mit Erschöpftsein, Schwindel und Benommenheit,
Hautreaktionen (Ödeme, Exantheme).
- b. beim Einsatz von Kurzernarkotika:
Atemdepression,
negative Inotropie: Frequenzanstieg, Abnahme des Herzminutenvolumens,
Excitationsstadium (Erregung der subkortikalen Zentren):
Reflexerregbarkeit erheblich gesteigert.
Anergie.

Gefahr der akuten Porphyrie durch Gabe von Barbituraten.

In 80–90 % der Fälle Porphyrie-Polyneuropathie.

Antagonismus gegen Antikoagulantien und Kontrazeptiva, außerdem gegen Antiepileptika, Analgetika u. a.

Bei ihrer Langzeitanwendung als Antikonvulsiva kann das HDL-Cholesterin, vor allem bei Frauen, ansteigen. Bei Kindern wurde sowohl über einen HDL- wie auch LDL-Anstieg berichtet. (Ludmann, Pavone)

Symptome bei Abusus:

1. psychovegetative Störungen:
 - a. gestörte Erlebnisfähigkeit (depressive Verstimmung, Ängstlichkeit, Verdrießlichkeit, vermehrte Reizbarkeit, Nachlassen geistiger Funktionen, innere Unruhe, Schwunglosigkeit)
 - b. gestörte Vasomotorik, Kollapsneigung
 - c. Müdigkeit, Schlaflosigkeit
 - d. Hyperhidrosis
 - e. Hyp- und Allästhesie
 - f. Kopfschmerzen
 - g. Verstärkung von Organstörungen (vor allem Myogelosen)
2. neurologische Symptome:
 - a. zerebellare Zeichen: Nystagmus, Schwindel, Tremor, Gangataxie, Ungeschicklichkeit, Dysarthrie
 - b. Schwinden der Bauchhautreflexe
 - c. Doppelbilder
 - d. Krampfanfälle
 - e. Parkinsonsymptomatik
3. episodische und chronische Funktionspsychosen (Delirien)
4. internistische und dermatologische Symptome: Leber, Niere, Exantheme

Entzugserscheinungen:**Prädelir:**

Schlaflosigkeit, Schweißausbrüche, Agitiertheit, flüchtige Halluzinationen, emotionale Labilität, Zittern, Unsicherheit beim Sprechen, Gehen und Hantieren.

Delir:

Bei kurzwirkenden Barbituraten Beginn nach 6 Tagen,

bei langwirkenden Barbituraten Beginn nach 10 Tagen.

Nur 15 % Delirien beim Entzug (nach etwa 5jährigem Abusus).

Symptome: positiver Rhombert, Desorientiertheit, optisch-akustische Halluzinationen, grober Tremor, Beschäftigungsdelir, Fieber, Schwitzen, flüchtige Augenmuskelparesen, Hemiparesen, Aphasie, Tobsucht, Tachykardie.

Intoxikationserscheinungen:

1. ZNS: Rinde → Thalamus → Formatio retikularis
Hemmung: Atemzentrum, Kreislaufzentrum.
Lähmung reversibel, wenn kein hypoxämischer Schaden.
2. Herz-Kreislauf: RR-Abfall, Herzminutenvolumen sinkt ← neg. inotrop. Lähmung der Herzmuskulatur nur in hohen toxischen Dosen.
3. Atmung: Laryngospasmus (besonders bei Kindern) zentrale Atemdepression.
4. Nieren: vor allem bei Schock – Oligurie – Anurie.
5. glatte Muskulatur: depressive Wirkung auf Magen-Darm-Kanal und ableitende Harnwege.
6. Leber: Enzyminduktion, direkte toxische Schädigung bei Vorschädigung der Leber.

Symptome:

1. ZNS-Depression → tiefes Koma, Hypothermie
regelmäßiges Reflexverhalten – reflexlos
EEG: Abflachung bis hin zur Nulllinie (Dialyseindikation, reversibel) ab 250 mg/l Blutkonzentration.
2. Pupillen: Miosis mit Lichtreaktion
Hypoxie – paralytische Mydriasis (eventuell auch als Folge eines Hirnödems) Anisocorie (Aufwachphase)
3. Atemdepression: tief – langsam → schnell – flach → Cheyne – Stoke – Atmung → Atemstillstand, Aspirationspneumonie.
4. Hypotonie → Schock:
– Hemmung des Vasomotorenzentrums, Hypovolämie
– direkte Hemmung der Gefäßmuskulatur
– direkt inotrop am Herzmuskel
– Hypoxie (Dekubitalgeschwüre) – Myoglobinurie – Anurie
EKG: Herzrhythmusstörungen, eventuell absolut arrhythmische Herzaktion bis Vorhofflimmern.

Nachweis:

Analytischer Barbituratnachweis im Harn und Blut:

1. EMIT(-ST)-Test

Barbiturate – EMIT-Kreuzreaktion

Kreuzreagenz	S.t. Urine	S.t. Serum	DAU	TOX
Amobarbital	<2.0 (N01A)	<15.0 (M04)	6.0 (R02)	6.5 (M01)
Aprobarbital	<1.0 (N01A)	<10.0 (M04)	2.0 (R02)	5.0 (M01)
Barbital	<5.0 (N01A)	<5.0 (M04)	10.0 (R02)	6.8 (M01)
Butabarbital	<1.0 (N01A)	<7.0 (M04)	3.2 (R02)	4.4 (M01)
Heptabarbital	<5.0	<5.0 (M04)	3.9 (R02)	6.6 (M01)
Pentobarbital	<1.0 (N01A)	<5.0 (M04)	3.3 (R02)	4.5 (M01)
Phenobarbital	<3.0 (N01A)	12–25 (M04)	1.65 (R02)	15.0 (M01)
Secbutabarbital	<1.0 (N01A)	7.0 (M04)	3.2 (R02)	4.4 (M01)
Secobarbital	0.3 (Calib)	3.0 (Calib)	2.0 (R02)	3.0 (M01)

2. Schnelltest nach Curry im Urin (> 50 mg/l)
3. Schnelltest nach SCHÜTZ im Magenspülwasser oder der mitgebrachten Giftprobe
4. Dünnschichtchromatografie (STAS – OTTO)
5. Gaschromatografie
6. quant. Nachweis nach BROUGHTON:

Reagenzien:

1. Puffergemisch PH 7,4:
0,971 g Di-na-hydrogen-phosphat-2-hydrat
+ 0,165 g K-di-hydrogen-phosphat werden in Aq. dest. ad 100 ml' gelöst
2. Chloroform p. a.
3. 0,45 n NaOH:
1,80 g NaOH p. a. werden in Aq. dest. ad 150 ml gelöst
4. 0,6 M-Borsäure-kaliumchlorid-LSG.:
3,710 g Borsäure p. a.
+ 4,473 g Kaliumchlorid werden in Aq. dest. ad 100 ml gelöst

Technik:

5 ml-biolog. Material mit ca. 5 ml Puffergemisch auf PH 7,4 einstellen und 3 x mit je 30 ml Chloroform durch schütteln extrahieren. Chloroformphasen vereinigen, 2 x mit je 5 ml Puffergemisch ausschütteln. Chloroformphasen filtrieren und im neuen Scheidetrichter mit 5 ml 0,45 n NaOH reextrahieren. Phasen trennen und wäßrige Phasen durch zentrifugieren klären. Zu jeweils 2,0 ml des Natronalkalischen Extraktes werden hinzugegeben und gemischt:

A.) 2,0 ml 0,45 n NaOH

B.) 2,0 ml H_3BO_3 -KCL-Lsg.

Von beiden Lsg. UV-Spektren gegen entsprechende Vergleichslösungen registrieren und hierbei Delta 260 exakt messen. Quant. Auswertung anhand einer selbst hergestellten Eichkurve = Unter Angabe der Bezugssubstanz. (z. B. 5,8 mg/100 ml Phenobarbitalgleichwert, falls Eichkurve mit Phenobarbital erstellt.)

Therapie:

1. Sicherung der vitalen Funktionen
 - a. Respiration
 - b. kardiovaskuläre Funktionen

bei leichter Vergiftung (Reaktion auf Schmerzreize):
O₂-Gabe, peripherer Venenzugang, alkalisierende Infusionsbehandlung (NaCl 0,5 + 100 mval Natriumbikarbonat),
Urinausscheidung 100 ml/h.

bei mittel-schwerer Vergiftung (keine Reaktion auf Schmerzreize, Schock und/oder Atemdepression):
Intubation, O₂ bzw. Beatmung, zentraler Venenzugang, alkalisierende Infusionsbehandlung (Plasmaexpander + 250 mval Natriumbikarbonat).
2. rasche Elimination:
 - Magenspülung; Kohle (ca. 10 g Pulvis) und Natriumsulfat (2 Eßlöffel) instillieren, 6 stdl. wiederholen.
 - hoher Darmeinlauf (bis Kohlestuhl erscheint) 12 stdl.

weitere Maßnahmen bei mittelschweren Vergiftungen:
- forcierte alkalisierende Diurese: Urin pH 7-8
500,0 Mannit 10 % 500 ml/h
(400 ml Urin/h: ausreichende Nierenfunktion)
- Dialyse (Hämoperfusion und Hämodialyse kombiniert, eventuell Peritonealdialyse im Schock).
- Dialysance 120-160 ml/min (Elimination 330 mg/Std)
Effektivität HD: FD = 9 : 1
3. Kontrolle von:
 - Säure - Basen - Haushalt
 - Urin pH-Kontrolle
 - Elektrolyte in Harn und Blut, Blut: Harnstoff, Kreatinin, CPK, GOT, GPT, Bilirubin, Quick, Gerinnungsfaktoren, Hb, Hk
 - EKG (Monitorüberwachung)
 - EEG
 - ZVD (mit Humanalbumin oder Plasmaexpander auf 7 cm H₂O anheben)
4. Dekubitusprophylaxe (Dekubitusmatratze, 2 stdl. umlagern)
5. Antibiotika (bei gesicherter Pneumonie)

6. Dopamin im Dauertropf (bei fortbestehender Hypotonie trotz Beatmung und Volumenzufuhr)
7. Heparinisierung (500 IE/h) bei protrahiertem Schock.
8. Cortison oder Dexamethason i.v. bei Verdacht auf ein Hirnödem (initial 8 mg, 4 stdl. 4 mg).

Postnatale Entzugssymptomatik

Antiepileptische Medikamente, während der Gravidität eingenommen, können beim Feten Mißbildungen hervorrufen, den Kalziummetabolismus stören und Abstinenzsymptome herbeiführen. Unruhe, Krämpfe, Fieber und Tachypnoe sind die unspezifischen Symptome bei diesen Neugeborenen.

Am dritten Lebenstag kann das Kind plötzlich Symptome bieten, die einem Narkotikaentzug entsprechen. Bei anfänglich hoher Phenobarbital-Konzentration im kindlichen Blut wird eine Normalisierung erst nach drei Wochen erreicht.

In diesem Zusammenhang wird darauf hingewiesen, daß wegen der Änderung des Metabolismus von Antiepileptika während der Gravidität eine kontinuierliche Kontrolle der Serumwerte unerlässlich ist. Als gute Prophylaxe hat sich ein Zusatz von Vitamin K und D und Folsäure, zusätzlich zur antiepileptischen Therapie, bewährt.

Fahrtüchtigkeit

Antiepileptika beeinträchtigen mehr oder weniger die Funktion des Zentralnervensystems. Es ist immer damit zu rechnen, daß ein mit Antiepileptika behandelter Patient beim Führen eines Kraftfahrzeuges versagt.

Stoffwechselverhalten:

Aufnahme:

Aufnahme und Verteilung eines Barbiturates werden beeinflusst durch den Grad seiner Ionisation, seiner Fettlöslichkeit und Proteinbindung (Albumin).

Verglichen mit den langwirkenden Barbituraten besteht bei den mittellangwirkenden Barbituraten: bessere Fettlöslichkeit (dadurch rascherer Wirkungseintritt),

höhere Eiweißbindung,

höhere Dissoziationskonstante (pK-Wert).

Oral applizierte Barbiturate, vor allem kurzwirkende, werden sehr schnell resorbiert (15–30 min.). Bei den langwirkenden Barbituraten kann die Resorption bis Stunden dauern.

Metabolismus:

Der enzymatische Abbau der Barbiturate erfolgt im endoplasmatischen Retikulum der Leberzelle.

1. Oxidierung an C₅: Oxidationsprodukte um ein Vielfaches hydrophiler, dadurch unwirksam und rasche renale Elimination.

2. Demethylierung } dann oft aktive Metaboliten

3. Desulfurierung }

4. Ringspaltung }

Bei den ultrakurz-kurzwirksamen Barbituraten erfolgt der Abbau in der Leber zu unwirksamen Metaboliten.

Barbital (wegen zu langer HWZ und der dadurch bedingten Kumulationsneigung nicht mehr im Handel) wird in der Leber nicht, Phenobarbital nur sehr langsam oxydiert.

Ausscheidung:

Vorwiegend renal.

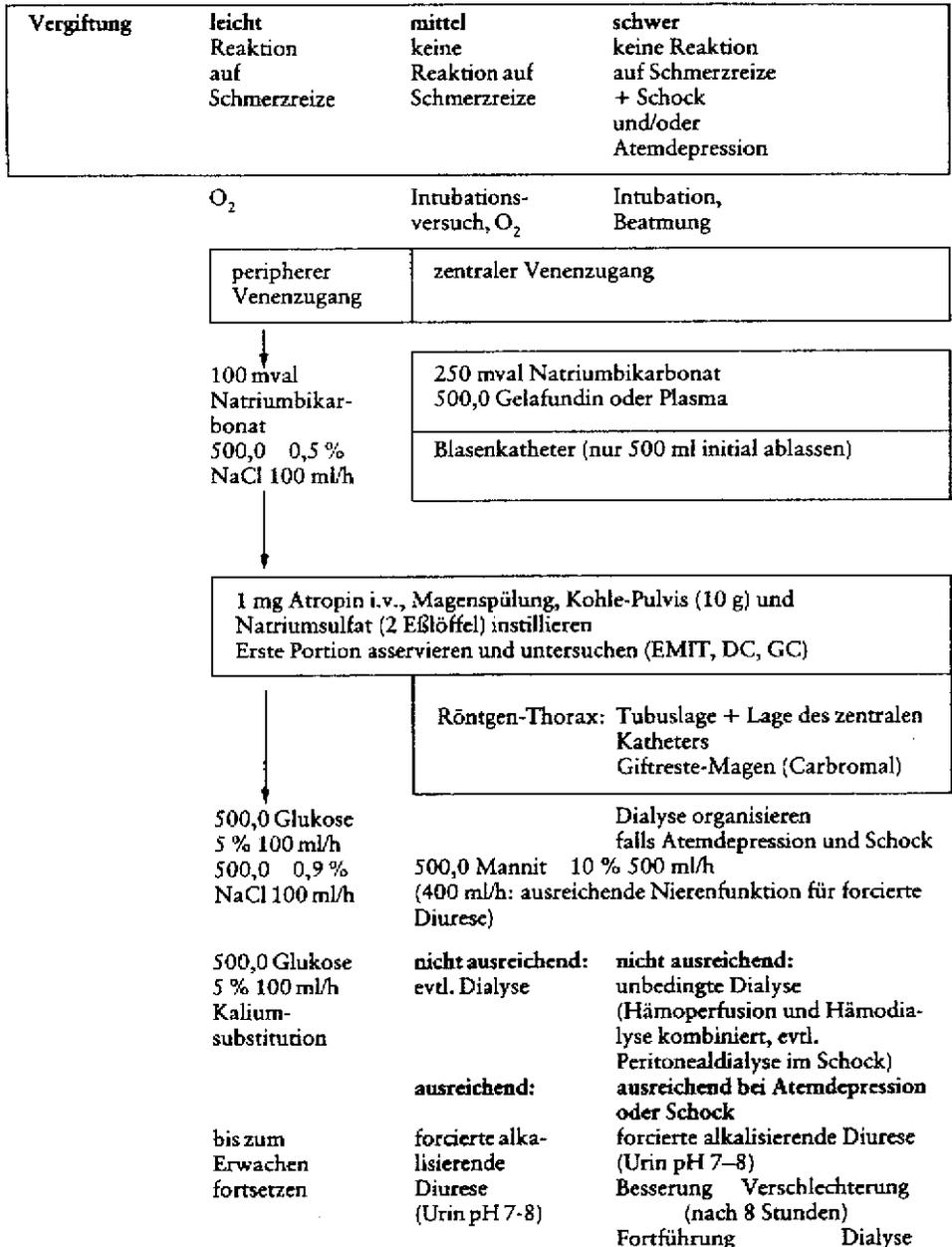
Clearance abhängig von:

1. Proteinbindung
2. passiver Rückresorption
3. Polarität der Substanz

Therapieschema: Schlafmittelvergiftung

Hausarzt: Atmung und Kreislauf stabilisieren: Atropin-Injektion (1 mg i.m.)

Klinik:



Vergiftung mittel schwer

6stündlich Kohle-Pulvis und Natriumsulfat über Magensonde bis zum Erwachen instillieren 12stündlich hohen Darmlauf bis zum Erscheinen eines Kohlestuhls
stündliche Urin-pH-Kontrolle
8stündlich Notfall-Labor-Bestimmung (Elektrolyte in Harn und Blut; Blut: Harnstoff, Kreatinin, CPK, GOT, GPT, Bili, Quick, Gerinnungsfaktoren, Hb, Hk)
Monitorüberwachung
stündlicher Lagewechsel zur Dekubitusprophylaxe

nur bei gesicherter Aspirationspneumonie (Röntgen)
Antibiotika (z. B. 3 x 0,5 g *Mefoxitin* i. v.)

protrahierter Schock: 500 IE <i>Heparin</i> /h
ZVD mit Humanalbumin oder Plasmaexpandern (Gelatine besser als Dextrane) auf 7 cm H ₂ O anheben

PEEP-Beatmung zur Prophylaxe bzw. Therapie einer
Schocklunge bei protrahiertem Schock oder massiver
Aspirationspneumonie

falls nach Beatmung und Volumenzufuhr immer noch
eine Hypotonie besteht:
Dopamin im Dauertropf

nach dem Erwachen bzw. Sinken der Giftkonzentration im Blut ZVD niedrig halten: um 0 cm H ₂ O (Verhinderung eines Hirnödems bzw. einer Schocklunge)
bei Verdacht auf ein Hirnödem Rheomacrodex-Infusionen, Volon A solubile 49 mg i. v.

vor und nach Extubation
Auxiloson-Spray (Glottisödem-Prophylaxe)

Stets (sozial-) psychiatrische Nachbetreuung!
Den Einsatz nicht abhängig machen von der Schwere der Vergiftung!

Literatur

- ALWALL, N., LINDGREN, P., LUNDERQUIST, A.: On the artificial kidney XX. Treatment of severe Phenobarbital poisoning in rabbits, by means of forced polyuria, exchange ultrafiltration and dialysis, and a preliminary report on dialytic treatment of barbiturate poisoning in patients. *Acta. med. cand.* 143, 299 (1952).
- ANTHONSEN, P., JARNUM, S., BRUN, C., THOMSEN, A. C.: Clinical experience with the Skeggs-Leonards type of artificial kidney. *Minerva Chir.* 13, 1503 (1958)
- ARMSTRONG, C., EDWARDS, K. D. G.: Multifactorial design for testing oral ion exchange resins charcoal and other factors in the treatment of aspirin poisoning in the rat. Efficacy of cholestyramine. *Med. J. Austr.* 1967 II, 301
- BAILEY, G. C.: Dialysis properties of therapeutic agents. In: Hampers C., Schupak E.: Long-term hemodialysis, p. 158 (Grune & Stratton/London-New York 1967)
- BALME, R. H., LLOYD-THOMAS, H. G., SHEAD, G. V.: Severe barbitone poisoning treated by haemodialysis. *Brit. med. J.* 1962 I, 231
- BARBOUR, B. H.: Peritoneal dialysis in the management of dialysable poisoning. *Clin. Res.* 8, 114 (1960)
- BERMAN, L. B., JEGHERS, H. J., SCHREINER, G. E., PALLOTTA, A. J.: Hemodialysis, an effective therapy for acute barbiturate poisoning. *J. amer. med. Ass.* 161, 820 (1956)
- BERMAN, L. B., VOGELSONG, P.: Removal rates for barbiturates using two types of peritoneal dialysis. *New Engl. J. Med.* 270, 77 (1964)
- BIRD, T. D., PLUM, F.: Recovery from barbiturate overdose coma with a prolonged isoelectric electroencephalogram. *Neurology, Minneap.* 18, 456 (1968)
- BLAKE, W.: Some effects of pentobarbital anesthesia on renal hemodynamics, water and electrolyte excretion in the dog. *Amer. J. Physiol.* 191, 393 (1957)
- BLAND, D. C., MCQUAID, A.: Successful treatment by hemodialysis of massive overdose of imipramine and sodiumamylal. *Clin. Trials.* J. 3, 425 (1966)
- BLOOMER, H. A.: Limited usefulness of alkaline diuresis peritoneal dialysis in pentobarbital intoxication. *New Engl. J. Med.* 272, 1309 (1965)
- BOEN, S. T.: Kinetics of peritoneal dialysis: A comparison with the artificial kidney. *Medicine* 40, 243 (1961)
- BOURNE, C. W.: The effect of albumin on the extraction of barbiturate by peritoneal dialysis. *Invest. Urol.* 2, 107 (1964)
- BRIUMAYER, H., LOENECKEN, S. J.: Die Eliminationsgeschwindigkeit von Barbiturat aus dem Blut akut intoxizierter Patienten. *Arch. int. Pharmacodyn.* 136, 137 (1962)
- BRODIE, B. B., MARK, L. C., PAPPER, E. M., LIEF, P. A., BERNSTEIN, E., ROVENSTINE, E. A.: The fate of thiopental in man and a method for its estimation in biological material. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 98, 95 (1950)
- BRODIE, B. B.: Physiological disposition and chemical fate of thiobarbiturates in body. *Fed. Proc.* 11, 632 (1952)
- BRODIE, B. B., BURNS, J. J., LESTER, C. M., LIEF, P. A., BERNSTEIN, E., PAPPER, E. M.: The fate of pentobarbital in man and dog and a method for its estimation in biological material. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 109, 26 (1953)
- BROWN, I. A., ANSELL, J. S., SCHIELE, B. C.: The use of hemodialysis in the treatment of barbiturate intoxication. *Minnesota Med.* 37, 650 (1954)
- BUNKER, N. V. D.: Artificial kidney in acute poisoning. *Brit. med. J.* 1959 II, 1402
- BUNN, H. F., LUBASH, G. D.: A controlled study of induced diuresis in barbiturate intoxication. *Ann. intern. Med.* 62, 246 (1965)
- BUSH, M. T., BUTLER, T. C., DICKINSON, H. L.: The metabolic fate of 5-(1-cyclohexen-1-yl)-5-dimethyl-barbituric acid (hexobarbital, Evipal) and of 5-(1-cyclohexen-1-yl)-5-methylbarbituric acid („nor-Evipal“). *J. Pharmacol. exp. Ther.* 108, 104 (1953)
- BUTLER, T. C., MAHAFFEE, G., WADDELL, W. J.: Phenobarbital: Studies of elimination, accumulation, tolerance, and dosage schedules. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 111, 425 (1954)
- CAMERON, J. S., READ, J. F., OGG, C. S., TOSELAND, P. A., BEWICK, M., ELLIS, F. G.: Accumulation of barbitone in patients on regular haemodialysis. *Lancet* 1970 I, 912
- CAMPION, D. S., NORTH, J. D. K.: Effect of protein binding of barbiturates on their rate of removal during peritoneal dialysis. *J. Lab. clin. Med.* 66, 549 (1965)
- CHANG, T. M. S.: Removal of endogenous and exogenous toxins by a microcapsulated absorbent. *Canad. J. Physiol. Pharmacol.* 47, 1043 (1969)
- CHANG, T. M. S., MALAVE, N.: The development and first clinical use of semipermeable microcapsules (artificial cells) as a compact artificial kidney. *Trans. Amer. Soc. artif. intern. Organs* 16, 141 (1970)
- CLOWES, G. H. A., KELTCH, A. K., KRAHL, M. E.: Extracellular and intracellular hydrogen ion concentration in relation to anesthetic effects of barbituric acid derivatives. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 68, 312 (1940)
- COHEN, H.: A clinical evaluation of peritoneal dialysis. *Canad. med. Ass. J.* 88, 932 (1963)
- COLLINS, J.: A case of self-poisoning with Carbrital. *Postgrad. med. J.* 46, 584 (1970)
- COOPER, J. R., BRODIE, B. B.: Enzymatic oxidation of pentobarbital and thiopental. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 120, 75 (1957)
- DEBODO, R. C., PRESCOTT, K. F.: The antidiuretic action of barbiturates (phenobarbital, amytal, pentobarbital) and the mechanism involved in this action. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 85, 222 (1945)

- DECKER, W. J., COMBS, H. F., TREUTING, J. J., BANEY, R. J.: Dialysis of drugs against activated charcoal. *Toxicol. appl. Pharmacol.* 18, 573 (1971)
- DEETJEN, P.: Tubulärer Transport schwacher und organischer Säuren und Basen. In: Ullrich und Hierholzer: Normale und pathologische Funktion des Nieren tubulus. (Hans Huber/Bern-Stuttgart, 1965)
- DEL GRECO, F., ARIEFF, A. J., SIMON, N. M.: Acute barbiturate and glutethimide intoxication: Management by hemodialysis and peritoneal dialysis. *Quart. Bull. Northw. Univ. Med. Sch.* 36, 306 (1962)
- DIENST, S. G., AUSTIN, W. H., RAND, P. W.: Hemodialysis in acute renal failure and drug intoxication. *J. Maine med. Ass.* 55, 238 (1961)
- DITTRICH, P.: Dialyseverfahren bei exogenen Vergiftungen. *Med. Klin.* 62, 542 (1967)
- DORR, F., GLOGNER, P.: XIII. Osmotische Diurese, Alkalitherapie und extrakorporale Hämodialyse in der Behandlung der schweren Schlafmittelintoxikation. *Med. Welt Nr. 15*, 755 (1965)
- DUTZ, H., ECKARDT, D., LACHHEIN, L., ALTHAUS, P., GERHARDT, W., HOUDA, W., JUNGMANN, K., KALLAS, W., KLIMFEL, L., KLINKMANN, H., LEMKE, E., MÜLLER, D., OTTO, U., PRECHT, K., ROHMANN, E., THIELER, H., TREDT, H. J., ZENKER, K.: Therapie akuter exogener Vergiftungen mit Hilfe von Häm- und Peritonealdialyse und Ergebnisse dieser Behandlung in der DDR von 1959-1968. *Dtsch. Gesundh. Wes.* 25, 1437 (1970)
- EDWARDS, K. D. G., WHITE, H. M.: Therapeutic uses of an artificial kidney. *Med. J. Austr.* 1, 417 (1959)
- EDWARDS, K. D. G.: Methods of extrarenal removal of drugs including the use of dialysis and ion exchange resins in barbiturate poisoning. *Postgrad. Bull.* 20, 89 (1964)
- EICHHOLTZ, F.: Lehrbuch der Pharmakologie. (Springer/Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1955)
- EL-BASSIOUNI, E. A., MATTOCKS, A. M.: Acceleration of peritoneal dialysis with minimal N-myristyl- β -amino-propionate. *J. pharm. Sci.* 62, 1314 (1973)
- ELIAKOW, H. E., FRENSDORF, A.: Artificial dialysis in a case of severe barbiturate poisoning. *Harefuah* 64, 255 (1963)
- FABRE, J., DEFREUDENREICH, J., DUCKERT, A., PITTON, J. S., RUDHARDT, M., VIRIEUX, C.: Influence of renal insufficiency on the excretion of chloroquine, phenobarbital, phenothiazines and methacycline. *Helv. med. Acta* 33, 307 (1966)
- FAZEKAS, J. F., GOLDBAUM, L. R., KOPpany, T., SHEA, J. G.: Study on the effect of overdoses of pentylenetetrazol and barbiturates combinations in human volunteers. *Amer. J. med. Sci.* 231, 531 (1956)
- FINE, R. N., STILES, Q., DEPALMA, J. R., DONNELL, G. N.: Hemodialysis in infants under 1 year of age for acute poisoning. *Amer. J. Dis. Child.* 116, 657 (1968)
- FREY, H. H., SÜDENDEY, F., KRAUSE, D.: Vergleichende Untersuchungen über Stoffwechsel, Ausscheidung und Nachweis von Schlafmitteln aus der Barbitursäure-Reihe. *Arzneimittelforsch.* 9, 294 (1959)
- GAULTIER, M., BISMUTH, C., KANFER, A.: Epuration extra-rénale en dehors de l'insuffisance rénale. *Rev. Prat., Paris* 19, 1359 (1969)
- GENEFKE, I. K., MANTZ, J. M., TEMPE, J. D.: THAM anvendt i behandlingen af barbitursyrecoma. *Ugeskr. Laeg.* 18, 760 (1968)
- GIOTTI, A., MAYNERT, E. W.: The renal clearance of barbital and the mechanism of its reabsorption. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 101, 296 (1951)
- GISMONDI, A., GABALLO, L.: Moderne vedute sulla rianimazione del barbiturismo acuto. *Acta Anesthesiol.* 21, 33 (1970)
- GOLDBAUM, L. R., SMITH, P. K.: The binding of barbiturates by human and bovine albumin. *Fed. Proc.* 7, 222 (1948)
- GOLDBAUM, L. R., SMITH, P. K.: The interaction of barbiturates with serum albumin and its possible relation to their disposition and pharmacological actions. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 111, 197 (1954)
- GOLDBAUM, L. R., FAZEKAS, J. F., KOPpany, T., SHEA, J.: Study of effect of overdoses of pentylene, tetrazole and barbiturate combinations in human subjects. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 113, 23 (1955)
- GOODMAN, L. S., GILMAN, A.: The pharmacological basis of therapeutics. (Macmillan/New York 1970)
- GOULDING, R.: Treatment of specific poisonings with hemoperfusion. *Arbeitsstg. „Hämo-perfusion bei der Behandlung von Vergiftungen“* (München, 12. Juni 1975)
- GRAHAM, J. D. P.: Ethanol and the absorption of barbiturate. *Toxicol. appl. Pharmacol.* 2, 14 (1960)
- GUMPert, N. F.: Criteria for the use of specific forms of therapy for barbiturate overdose. *Amer. J. Hosp. Pharmacy* 29, 428 (1972)
- HADDEN, J., JOHNSON, K., SMITH, S., PRICE, L., GIARDINA, E.: Acute barbiturate intoxication. *J. amer. med. Ass.* 209, 893 (1969)
- HAGSTAM, K.-E., LINDHOLM, T.: Treatment of exogenous poisoning with special regard to the need for artificial kidney in severe complicated cases. *Acta med. scand.* 175, 507 (1964)
- HAGSTAM, K.-E., LARSSON, L.-E., THYSELL, H.: Experimental studies on charcoal haemoperfusion in phenobarbital intoxication and uraemia, including histopathologic findings. *Acta med. scand.* 180, 593 (1966)
- HAUSCHILD, F.: Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie. (Thieme/Leipzig, 1960)
- HAWKINS, F. G.: Intermittent peritoneal dialysis in infants and small children. *Clin. Proc. Child. Hosp. (Wash.)* 21, 77 (1963)
- HENDERSON, L. W., MERRILL, J. P.: Treatment of barbiturate intoxication. *Ann. intern. Med.* 64, 876 (1966)
- HERMS, W.: Behandlungsmöglichkeiten exogener Vergiftungen mit der extrakorporalen Hämodialyse. *Dtsch. med. Wschr.* 91, 2007 (1966)

- HONEY, G. E., JACKSON, R. C.: Artificial respiration and an artificial kidney for severe barbiturate poisoning. *Brit. med. J.* 1959 II, 1134
- HUDSON, J. B., DENNIS, A. J., HOBBS, D. R., SUSSMAN, H. C.: Extended hemodialysis in short acting barbiturate poisoning: Case report. *Sth. med. J.* 62, 457 (1969)
- IBE, K., BENNHOLD, I., BURMEISTER, H., KESSEL, M.: Die extrakorporale Hämodialyse bei schweren Schlafmittelvergiftungen. *Berl. Med.* 16, 350 (1965)
- JACOBS, M. H.: Some aspects of cell permeability to weak electrolytes. *Cold Spr. Harb. Symp. Quant. Biol.* 8, 30 (1940)
- JETTER, W. W., MCLEAN, R.: Poisoning by the synergistic effect of phenobarbital and ethyl alcohol. *Arch. Path.* 36, 112 (1943)
- JØRGENSEN, H. E., WIETH, J. O.: Dialysable poisons: haemodialysis in the treatment of acute poisoning. *Lancet* 1963 I, 81
- KALLEN, R. J., ZALTZMAN, S., COE, F. L., METCOFF, J.: Hemodialysis in children: Technique, kinetic aspects related to varying body size, and application to salicylate intoxication, acute renal failure and some other disorders. *Medicine* 45, 1 (1966)
- KENNEDY, A. C., BRIGGS, J. D., YOUNG, N., LINDSAY, R. M., LUKE, R. G., CAMPBELL, D.: Successful treatment of three cases of very severe barbiturate poisoning. *Lancet* 1969 I, 995
- KESSEL, M., IBE, K., NEUHAUS, G., REMMER, H., WELLER, H.: Die extrakorporale Dialyse von Luminal. *Klin. Wschr.* 40, 580 (1962)
- KILLE, J. N., DUKES, D. C., BLAINAY, J. D.: Experience with the minicoil artificial kidney. *Lancet* 1964 II, 490
- KLINKMANN, H., HÜBEL, A., RÖHRING, A., SCHWARZ, F., TREDT, H. J., PRECHT, K.: Hämodialyse bei schweren Intoxikationen (Teil I). *Dtsch. Gesundheitswes.* 19, 60 (1964)
- KNOCHEL, J. P., CLAYTON, L. E., SMITH, W. L., BARRY, K. G.: Intraperitoneal THAM: An effective method to enhance phenobarbital removal during peritoneal dialysis. *Clin. Res.* 11, 246 (1963)
- KNOCHEL, J. P., CLAYTON, L. E., SMITH, W. L., BARRY, K. G.: Intraperitoneal THAM: An effective method to enhance phenobarbital removal during peritoneal dialysis. *J. Lab. clin. Med.* 64, 257 (1964)
- KNOCHEL, J. P., BARRY, K. G.: THAM dialysis: An experimental method to study diffusion of certain weak acids in vivo. II. Secobarbital. *J. Lab. clin. Med.* 65, 361 (1965)
- KRAHL, M. E.: The effect of variation in ionic strength and temperature on the apparent dissociation constants of 30 substituted barbituric acids. *J. Physical Chem.* 44, 449 (1940)
- KRONSCHWITZ, H.: Zur gleichzeitigen Anwendung von forcierter Diurese und Peritonealdialyse bei der Schlafmittelintoxikation. In: FREY, R., HALMAGYI, M., LANG, K., OETTEL, P.: *Vergiftungen*, S. 56 (Springer/Berlin-Heidelberg-New York, 1970)
- KUBICKI, St., BENNHOLD, I., KESSEL, M.: Elektroencephalographische Untersuchungen während extrakorporaler Dialyse bei akuten Schlafmittelintoxikationen. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* 72, 620 (1966)
- KUDLA, R. M., EL-BASSIOUNI, E. A., MATTOCKS, A. M.: Accelerated peritoneal dialysis of barbiturates, diphenylhydantoin, and salicylate. *J. pharm. Sci.* 60, 1065 (1971)
- KYLE, L. H., JEGHERS, H., WALSH, W. P., DOOLAN, P. D., WISHINSKY, H., PALOTTA, A.: The application of hemodialysis to the treatment of barbiturate poisoning. *J. clin. Invest.* 32, 364 (1953)
- LACKEY, R. W., BAILEY, H. A., GOIH, A.: The use of peritoneal lavage in treatment of experimental pentobarbital poisoning. *Texas Rep. Biol. Med.* 12, 110 (1954)
- LANDMANN, J., RIBEIRO, R. M., BEDRAN, Y., VIANNA, T., GENTILE, A.: Tratamento da intoxicação barbitúrica aguda. *Dialisa pelo rim artificial. Med. Cir. Farm. (Rio)*, No. 276, 121 (1959)
- LASH, R. F., BURDETTE, J. A., OZDIL, T.: Accidental profound hypothermia and barbiturate intoxication. *J. amer. med. Ass.* 201, 269 (1967)
- LASHER, J. D., LASHER, R. L., FRYCZYRSKI, T. P.: Pentobarbital poisoning: Recovery following hemodialysis. *Penn. Med. J.* 66, 17 (1963)
- LASSEN, N. A.: Treatment of severe acute barbiturate poisoning by forced diuresis and alkalisation of the urine. *Lancet* 1960 II, 338
- LAUFMAN, H.: Profund accidental hypothermia. *J. amer. med. Ass.* 147, 1201 (1951)
- LEE, H. A., AMES, A. C.: Haemodialysis in severe barbiturate poisoning. *Brit. med. J.* 1965 I, 1217
- LEE, H. A., SHARPSTONE, P.: Haemodialysis in paediatrics. *Acta paediat. scand.* 55, 529 (1966)
- LEONARDS, J. R., SUNSHINE, J.: *Fed. Proc.* V12, 237 (1953)
- LINTON, A. L., LUKE, R. G., SPEIRS, I., KENNEDY, A. C.: Forced diuresis and haemodialysis in severe barbiturate intoxication. *Lancet* 1964 I, 1008
- LINTON, A. L., LUKE, R. G., BRIGGS, J. D., KENNEDY, A. C.: Haemodialysis in the treatment of severe barbiturate intoxication. *Proc. Europ. Dial. Transpl. Ass.* IV, 293 (1967)
- LINTON, A. L., LUKE, R. G., BRIGGS, J. D.: Methods of forced diuresis and its application in barbiturate poisoning. *Lancet* 1967 II, 377
- LOCKET, S.: Haemodialysis in the treatment of acute poisoning. *Proc. roy. Soc. Med.* 63, 427 (1970)
- LOESER, W. D., FISHER, C. J., BOULIS, G.: Forty-three dialysis in a community hospital. *J. amer. med. Ass.* 192, 809 (1965)

- LOUS, P.: Plasma levels and urinary excretion of three barbituric acids after oral administration to man. *Acta pharmacol. (Kbh.)* 10, 147 (1954)
- LOUS, P.: Barbituric acid concentration in serum from patients with severe poisoning. *Acta pharmacol. (Kbh.)* 10, 261 (1954)
- LUBASH, G. D., FERRARI, M. J., SCHERR, L., RUBIN, A. L.: Sedative overdosage and the role of hemodialysis. *Arch. intern. Med.* 110, 884 (1962)
- LUDMAN, P. V.: *Acta Neurol. Scand.* 1979; 60: 52
- LUKEMEYER, G. T., SOPER, H. A.: The artificial kidney. *J. Indiana Med. Ass.* 49, 647 (1956)
- MAHER, J. F., SCHREINER, G. E.: Editorial review. The clinical dialysis of poisons. *Trans. Amer. Soc. Artif. intern. Organs* 9, 385 (1963)
- MAHER, J. F., SCHREINER, G. E.: Editorial review. The clinical dialysis of poisons. *Trans. Amer. Soc. Artif. intern. Organs* 11, 349 (1965)
- MAHER, J. F., SCHREINER, G. E.: Current status of dialysis of poisons and drugs. *Trans. Amer. Soc. Artif. intern. Organs* 15, 461 (1969)
- MANN, J. B., GINN, H. E., MATTER, B. J., SHINABERGER, J. H.: Clinical experience with lipid dialysate. *Clin. Res.* 16, 63 (1968)
- MANN, J. B., SANDBERG, D. H.: Therapy of sedative overdosage. *Pediat. Clin. N. Amer.* 17, 617 (1970)
- MANTZ, J.-M., TEMPE, J.-D., JAEGER, A., KURTZ, D., LOBSTEIN, A., MACK, G.: Silence électrique cérébral de vingt-quatre heures au cours d'une intoxication massive par 10 g de pentobarbital (Hémodialyse, guérison). *Presse méd.* 79, 1243 (1971)
- MARK, L. C.: Metabolism of barbiturates in man. *Clin. Pharmacol. Ther.* 4, 504 (1963)
- MATTOCKS, A. M., EL-BASSIOUNI, E. A.: Peritoneal dialysis. A Review. *J. pharm. Sci.* 60, 1767 (1971)
- MAWER, G. E., LEE, H. A.: Value of forced diuresis in acute barbiturate poisoning. *Brit. med. J.* 1968 II, 790
- MAXWELL, M. H., ROCKNEY, R. E., KLEEMAN, C. R., TWISS, M. R.: Peritoneal dialysis. I. Technique and applications. *J. amer. med. Ass.* 170, 917 (1959)
- MAYNERT, E. W., DAWSON, J. M.: Ethyl(3-hydroxy-1-methylbutyl) barbituric acids as metabolites of pentobarbital. *J. biol. Chem.* 195, 389 (1952)
- MELCHIOR, J. C., SVENSMARK, O., TROLLE, D.: Placental transfer of phenobarbitone in epileptic woman, and elimination in newborns. *Lancet* 1967 II, 860
- MENDELSON, M. M., KULAKOW, G. P.: The use of artificial kidney in barbiturate poisoning. *Klin. Med.* 42, 129 (1964)
- MILNE, M. D., SCRIBNER, B. H., CRAWFORD, M. A.: Non-ionic-diffusion and the excretion of weak acids and bases. *Amer. J. Med.* 24, 709 (1958)
- MILNE, M. D.: Potentiation of excretion of drugs. *Proc. roy. Soc. Med.* 57, 809 (1964)
- MILNE, M. D.: Influence of acid-base balance of efficacy and toxicity of drugs. *Proc. roy. Soc. Med.* 58, 961 (1965)
- MULLAN, D., PLATTS, M., RIDGWAY, B.: Barbiturate intoxication. *Lancet* 1965 I, 705
- MURPHY, K. J.: Pyrexia and raised serum-creatinine-phosphokinase after amylobarbitone. *Lancet* 1971 I, 758
- MYSCHETZKY, A., LASSEN, N. A.: Urea-induced, osmotic diuresis and alkalization of urine in acute barbiturate intoxication. *J. amer. med. Ass.* 185, 936 (1963)
- MYSCHETZKY, A.: Shortening of coma duration in narcotic poisoning. *Int. Anesth. Clin.* 4, 351 (1966)
- NAKAMOTO, S., KOLFF, W. J.: The artificial kidney for acute glutethimide (Doriden) and barbiturate poisoning. *Cleve. Clinic. Quart.* 27, 58 (1960)
- PAPPER, S., BELSKY, J. L., BLEIFER, K. H., SAXON, L., SMITH, W. P.: Effect of meperidine and secobarbital upon renal excretion of water and solute in man. *J. Lab. clin. Med.* 56, 727 (1960)
- PAVONE, L. et al.: *Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1982; 45: 81
- PENDER, J. C., BEEBE, R. T., GARRETT, J. J., KILEY, J. E.: Emergency treatment of barbiturate intoxication with hemodialysis. *Ann. intern. Med.* 46, 997 (1957)
- PITKÄJÄRVI, T., KOOTA, K., RUOSTEENOJA, R.: Myrkytyspotilaiden hoito. Kokemuksia tehohoidon osastosta. *Duodecim* 87, 733 (1971)
- PLAA, G. L., FUJIMOTO, J. M., HINE, C. H.: Intoxication from primidone due to its biotransformation to phenobarbital. *J. amer. med. Ass.* 168, 1769 (1958)
- POGLITSCH, H., ZEICHEN, R.: Über die Anwendung der extrakorporalen Hämodialyse bei akuten Schlafmittelvergiftungen. *Wien. med. Wschr.* 115, 308 (1965)
- QUELLHORST, E., SCHELER, F.: Die Behandlung von Vergiftungen mittels Ultrafiltrations-Peritonealdialyse. In: FREY, R., HALMÁGYI, M., LANG, K., OETTEL, P.: *Vergiftungen.* (Springer/Berlin, 1970)
- RALL, D. P., STABENAU, J. R., ZUBROD, C. G.: Distribution of drugs between blood and cerebrospinal fluid: general methodology and effect of pH gradients. *J. Pharmacol.* 125, 185 (1959)
- RAVENTOS, J.: The distribution in the body and metabolic fate of barbiturates. *J. Pharm. Pharmacol.* 6, 217 (1954)
- RECKNAGEL, R. O.: Carbon tetrachloride hepatotoxicity. *Pharmacol. Rev.* 19, 145 (1967)
- REED, C., DRIGGS, M. F., FOOTE, C. C.: Acute barbiturate intoxication: A study of 300 cases based on a physiologic system of classification of the severity of the intoxication. *Ann. intern. Med.* 37, 290 (1952)
- RENNER, E.: Die Hämodialyse bei exogenen Vergiftungen und Stoffwechselkrankheiten. *Internist* 6, 196 (1965)

- RICE, A. J., GRUHN, S. W., GIBSON, T. P., DELLE, M., DIBONA, G. F.: Effect of saline infusion on the renal excretion of secobarbital, glutethimide, meprobamate and chlordiazepoxide. *J. Lab. clin. Med.* 80, 56 (1972)
- REUTTER, F.: Zur akuten Schlafmittel-Vergiftung. *Internist* 2, 240 (1961)
- RICHARDS, R. K., TAYLOR, J. D.: Some factors influencing distribution, metabolism and action of barbiturates: A review. *Anesthesiology* 17, 414 (1956)
- ROHMANN, E., ZINN, D., KÜLZ, J.: Elektroenzephalographische Beobachtungen bei Vergiftungen im Kindesalter und deren therapeutischen Konsequenzen. *Kinderärztl. Praxis* 37, 209 (1969)
- ROQUEFEUIL, B., LEFEBVRE, F., KIENLEN, J., DUCAILLAR, J.: L'œdème aigu du poumon dans l'intoxication barbiturique. A propos de trois observations. *Poumon* 26, 971 (1970)
- RUEDY, J., CHERNECKI, W.: The use of a binding agent, polyvinylpyrrolidone, in the treatment of experimental barbiturate intoxication in rabbits. *Canad. J. Physiol. Pharmacol.* 46, 829 (1968)
- SCHREINER, G. E.: The role of hemodialysis (artificial kidney) in acute poisoning. *Arch. intern. Med.* 102, 896 (1958)
- SETTER, J. G., FREEMAN, R. B., MAHER, J. F., SCHREINER, G. E.: Factors influencing the dialysis of barbiturates. *Trans. Amer. Soc. Artif. intern. Organs* 10, 340 (1964)
- SETTER, J. G., MAHER, J. F., SCHREINER, G. E.: Barbiturate intoxication. Evaluation of therapy including dialysis in a large series selectively referred because of severity. *Arch. intern. Med.* 117, 224 (1966)
- SHINABERGER, J. H., MANN, J. B., MATTER, B. J., GINN, H. E.: Clinical experience with lipid dialysate. *Amer. Soc. Nephrol.* 1967 (Los Angeles) (Abstr.), p. 61
- SHONLE, H. A., KELTCH, A. K., KEMPF, G. F., SWANSON, E. E.: The question of elimination of barbituric acid derivatives in the urine with special reference to iso-amyl ethyl barbituric acid (sodium amytal) and 1-methyl-butyl ethyl barbituric acid (pento-barbital sodium). *J. Pharmacol. exp. Ther.* 49, 393 (1933)
- SMITH, W. W., BERGEN, W., CONDON, J. F.: The use of the artificial kidney in the community hospital. *Ohio Med. J.* 52, 1202 (1963)
- SODI, A., RIZZO, M., DURVAL, A.: Considerazioni, sull'impiego dell'emodialisi extracorporea nel trattamento dell'intossicazione da Barbiturici. *Minerva med.* 58, 2093 (1967)
- SOEHIRING, K.: Zur Pharmakodynamik der Schlafmittel. *Med. Welt* Nr. 19, 1094 (1963)
- STOLZER, R.: Veränderungen des Hirnstrombildes unter extrakorporaler Dialyse. Inaug.-Diss., Freie Universität Berlin 1963
- SUNSHINE, I., LEONARDS, J. R.: Use of artificial kidney for removal of barbiturates in dogs. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 86, 638 (1954)
- SWALES, J. D.: Sodium uptake in peritoneal dialysis. *Brit. med. J.* 1967 III, 345
- SPANN, W.: Tödliche Noctal-Vergiftung bei einem Kleinkinde. *Arch. Toxikol.* 15, 314 (1954/55)
- TAVES, D. R., TERRY, R., SMITH, F. A., GARDNER, D. E.: Use of fluoridated water in long-term hemodialysis. *Arch. intern. Med.* 115, 167 (1965)
- TERPLAN, M., UNGER, A. M.: Survival following massive barbiturate ingestion. *J. amer. med. Ass.* 198, 322 (1966)
- TESSLER, A. N., MORALES, P. A., HOTCHKISS, R. S.: Indications for artificial dialysis. *N. Y. St. J. Med.* 62, 1792 (1962)
- TRAUTMANN, A.: Die Dialyse von Arzneimitteln und Giften (Teil 1). *Med. Klin.* 67, 1410 (1972)
- UNGER, A. M., BECKER, E. L.: The artificial kidney. The clinical use of hemodialysis. *Virginia Med. Monthly* 84, 66 (1957)
- USSING, H. H., ANDERSEN, R.: The relation between solvent drag and active transport of ions. *Proc. 3rd internat. Congr. Biochem., Brussels 1955*, p. 434
- VALENTINE, P. A.: A case of barbiturate poisoning complicated by hypothermia and treated with haemodialysis. *Med. J. Austr.* 2, 789 (1962)
- VALTIN, H.: Peritoneal dialysis. *Lancet* 1963 II, 1284
- VESTERHUS, P., JOHANNESSEN, S. J.: Neonatale Abstinenzsyndrome bei Kindern, deren Mütter in der Schwangerschaft antiepileptisch behandelt werden. *Tudsskr. Nor Laegeforen.* 98 (1978) 1435–1436
- WADDELL, W. J., BUTLER, T. C.: The distribution and excretion of phenobarbital. *J. clin. Invest.* 36, 1217 (1957)
- WEINER, I. M., MUDGE, G. H.: Renal tubular mechanism for excretion of organic acids and bases. *Amer. J. Med.* 36, 743 (1964)
- WETZELS, E., DITTRICH, P., GURLAND, H.-J., KESSEL, M., MASSINI, M.-A.: Hämodialyse und Peritonealdialyse, p. 359 (Springer/Berlin-Heidelberg-New York, 1969)
- WHITING, E. G., BARRETT, O., INMON, T. W.: Treatment of barbiturate poisoning. The use of peritoneal dialysis. *Calif. Med.* 102, 367 (1965)
- WIETH, J. O., FUNDER, J., BRUN, C.: Dialyzable poisons: In vitro efficacy of a modified Skeggs-Leonards hemodialyzer with a comparison to clinical results. *J. Lab. clin. Med.* 64, 60 (1964)
- WIETH, J. O.: Hemodialysis in barbiturate poisoning. *Intern. Anesth. clin.* 359 (1966)
- WIRTH, W., HECHT, G., GLOXHUBER, C.: *Toxikologie-Fibel* (Thieme/Stuttgart, 1971)
- WRIGHT, J. T.: The value of barbiturate estimations in the diagnosis and treatment of barbiturate intoxication. *Quart. J. Med.* 24, 95 (1955)
- YAROSLAVSKII, A., FIRSOV, N. N., KOLDAEV, A. A.: Experimental determination of the effectiveness of hemodialysis of certain drugs and toxins. *Byull. Eksp. Biol. Med.* 71, 38 (1971)
- YATZIDIS, H., OREOFILOS, D., TRIANTAPHYLIDIS, D., VOUDICLARI, S., TSAPARAS, N., GAVRAS, C., STAVROULAKI, A.:

Treatment of severe barbiturate poisoning. *Lancet* 1965 II, 216

YATZIDIS, H.: The use of ion exchange resins and charcoal in acute barbiturate poisoning. In: (Matthew H., ed). *Acute barbiturate poisoning*. Excerpta Medica, Amsterdam 1971

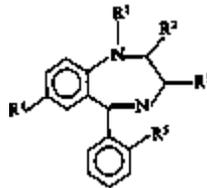
YATZIDIS, H., OREOPOULOS, D., TRIANTAPHYLIDIS, D., VOUDICLARI, S., TSAPARAS, N., GAVRAS, C., STAVROULAKI, A.: Treatment of severe barbiturate poisoning. *Lancet* II, 216 (1965)

Benzodiazepinderivate

Vertreter und Synonyme:

Bromazepam:	7-Brom-5-(2-pyridyl)-1H-1,4 benzodiazepin-2(3H)-on
Chlordiazepoxid:	7-Chlor-2-methylamino-5-phenyl-3H-1,4- benzodiazepin-4-oxid
Clobazam:	7-Chlor-1-methyl-5-phenyl-1 H-1,5-benzodiazepin-2,4(3H,5H)-dion
Clonazepam:	5-(4-Chlorphenyl)-7-nitro-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)- on
Clotiazepam:	5-(2-Chlorphenyl)-7-ethyl-1-methyl-1 H-thieno[2,3-e][1,4]diazepin-2(3H)-on
Diazepam:	7-Chlor-1,3-dihydro-1-methyl-5phenyl-2H-1,4-benzodiazepin 2
Dikaliumchlorazepat:	7-Chlor-2,3-dihydro-2,2-dihydroxy-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin-3-carbon-säure, Dikaliumsalz
Flunitrazepam:	5-(2-Fluorphenyl)-1-methyl-7-nitro-1H-1,4- benzodiazepin-2(3H)-on
Flurazepam:	7-Chlor-1-2-(diethylamino)ethyl-5-(2-fluorphenyl)1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on
Lorazepam:	7-Chlor-5-(2-chlorphenyl-3-hydroxy-1H-1,4-benzodiazepin- 2(3H)-on
Lormetazepam:	(RS)-7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)-3-hydroxy-1-methyl-1 H- 1,4-benzodiazepin-2(3H)-on
Medazepam:	7-Chlor-2,3-dihydro-1-methyl-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin
Nitrazepam:	1,3-Dihydro-7-nitro-5-phenyl-2H-1,4 benzodiazepin-2-on
Opipramol:	2-{4-[3-(5H-Dibenz[b,f]azepin-5-yl)propyl]-1-piperazinyl} ethanol
Oxazepam:	7-Chlor-1,3-dihydro-3-hydroxy-5-phenyl-2H-1,4- benzodiazepin-2-on
Prazepam:	7-Chlor-1-(cyclopropylmethyl)-5-phenyl-1H-1,4- benzodiazepin-2(3H)-on
Temazepam:	7-Chlor-3-hydroxy-1-methyl-5-phenyl-1 H- 1,4-benzodiazepin-2(3H)-on
Tetraazepam:	7-Chlor-5-(1-cyclohexenyl)-1-methyl-1 H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on
Triazolam:	8-Chlor-6-(2-chlorphenyl)-1-methyl-4H-1,2,4-triazolo[4,3-a][1,4]benzodia- zepin

Chemische Formel:



Beschaffenheit:

2-Keto-Abkömmlinge: Diazepam-Prototyp der Benzodiazepine der 2-Keto- Kategorie

3-Hydroxy-Abkömmlinge: Prototyp-Oxazepam

7-Nitro-Abkömmlinge: Prototyp-Clonazepam

Chlordiazepoxid: strukturell einzigartig, weist einen 2-Methyl-Amino- und einen 5-Nitro-Substituenten auf.

Vorkommen:

Bromazepam:

Bromaz 6-1A Pharma Tabletten, 1A Pharma

Bromazaniol® 3/6 Tabletten, Hexal/Neuro Hexal

bromazepam® 6 von ct Tabletten, ct-Arzneimittel

Bromazepam 6 Heumann Tabletten, Heumann

Bromazepam AL 6 Tabletten, Aliud Pharma

Bromazepam beta 6 Tabletten, betapharm

Bromazepam-neuraxpharm® 6 Tabletten, neuraxpharm

III—3.3 Benzodiazepinderivate

durazanyl® 6 Tabletten, Merck dura
Gityl® 6 Tabletten, Krewel Meuselbach
Lexostad® 6 Tabletten, Stada
Bromazepam-ratiopharm 6 mg Tabletten, ratiopharm
Lexotanil® 6 Tabletten, Roche
neo OPT® Tabletten, Optimed
Normoc® Tabletten, Merckle

Chlordiazepoxid:

Multum® 5/- 10/-25 Tabletten, Rosen Pharma
Radepur® 10 Dragees, Arzneimittelwerk Dresden
Librium Tabs Filmtabletten, ICN

Clobazam:

Frisium® 10/20 Tabs Tabletten, Aventis Pharma

Clonazepam:

Antelepsin® 0,25/-1 Tabletten, Desitin
Rivotril® Injektionslösung und Verdünnungsmittel, Roche
Rivotril® Lösung, Roche
Rivotril® Tabletten 0,5 mg/2 mg, Roche

Clotiazepam:

Diazep 5 mg/10 mg AbZ Tabletten, Ampullen Injektionslsg., Tropfen, AbZ Pharma

Diazepam:

diazep 2/5/10 von ct Tabletten, ct-Arzneimittel
Diazepam 5 Stada® 7-10 Stada Tabletten, Stada
Diazepam Desitin® Injektionslösung 10 mg, Desitin
Diazepam Desitin® rectal tube 5 mg/10 mg Lösung, Desitin
Diazepam®-Lipuro Emulsion zur Injektion, B/Braun
Diazepam-ratiopharm® 5/-10 Zäpfchen, ratiopharm
Diazepam-ratiopharm® Injektionslösung, ratiopharm
Diazepam-ratiopharm® Tabletten, ratiopharm
Diazepam-ratiopharm® Tropfen, ratiopharm
diazep von ct Ampullen Injektionslösung, ct-Arzneimittel
Faustan® 5 Tabletten, Arzneimittelwerk Dresden/Temmler Pharma
Faustan® Injektionslösung, Arzneimittelwerk Dresden/Temmler Pharma
Faustan® Suppositorien, Arzneimittelwerk Dresden/Temmler Pharma
Lamra® 10 mg Tabletten, Merckle
Stesolid® Emulsion zur Injektion 5 mg/ml, DUMEX
Stesolid® Rectal Tube 5 mg/10 mg, DUMEX
Tranquase® 5/-10 Tabletten, Azupharma
Valiquid® 0,3 Tropfen, Roche
Valium® 2/5/10 Roche Tabletten, Roche
Valium® 10 Roche Injektionslösung, Roche
Valium® MM Roche Injektionslösung, Roche
Valocordin-Diazepam Tropfen, Krewel Meuselbach

Dikaliumclorazepat:

Tranxilium® 5/10/20 Kapsel, Sanofi Synthelabo
Tranxilium® 50 Filmtabletten, Sanofi Synthelabo

Tranxilium® Injizierbar 50 mg/100 mg Trockensubstanz und Lösungsmittel zur i.v. und i.m. Injektion, Sanofi Synthelabo
 Tranxilium® Tabs Filmtabletten, Sanofi Synthelabo

Flunitrazepam:

Fluni 1-1A Pharma Tabletten, 1A Pharma
 Flunimerck® 1 mg Tabletten, Merck dura
 Fluninoc® 1 Tabletten, Hexal/Neuro Hexal
 Flunitrazepam-neuraxpharm® 1 Tabletten, neuraxpharm
 Flunitrazepam-ratiopharm® 1 Tabletten, ratiopharm
 Flunitrazepam-TEVA Tabletten, TEVA Generics
 Rohypnol® 1 Filmtabletten, Roche
 Rohypnol® Lösung + Verdünnungsmittel, Roche

Flurazepam:

Dalmdorm® Lacktabletten, ICN
 Flurazepam® 15/30 Riker Kapseln, 3M Medica
 Staurodorm® Neu Tabletten, Dologiet

Lorazepam:

duralozam® 1,0/2,5 Tabletten, Merck dura
 Laubeel® 1,0/2,5 Tabletten, Desitin
 Lorazepam-neuraxpharm® 1/-2,5 Tabletten, neuraxpharm
 Lorazepam-ratiopharm 1/2,5 Tabletten, ratiopharm
 Somagerol® 1,0/2,5 Tabletten, Riemser
 Tavor® 0,5/1,0/2,5 Tabletten, Wyeth
 Tavor® 1,0/-2,5 Expidel lyophilisierte Plättchen, Wyeth
 Tavor® pro injectione 2 mg Lösung zur i.m. Injektion und i.v. Injektion/Infusion nach Verdünnung, Wyeth
 Tavor® Tabs 2,0 Tabletten, Wyeth
 Tolid® 1,0/2,5 Tabletten, Dologiet

Lormetazepam:

Ergocalm 1,0 Tabletten, Teofarma
 Ergocalm 2,0 Tabs Tabletten, Teofarma
 Loretam 0,5/-1,0/-2,0 Weichgelatine kapseln, ICN
 Lormetazepam AL 1/2 Tabletten, Aliud Pharma
 Lormetazepam-ratiopharm 0,5/1,0/2,0 Tabletten, ratiopharm
 Lormetazepam-TEVA 1/2 Tabletten, TEVA Generics
 Noctamid -0,5/-1/-2 Tabletten, Schering/Asche

Medazepam:

Medazepam AWD Tabletten, Arzneimittelwerk Dresden/Temmler Pharma
 Rudotel Tabletten, OPW

Nitrazepam:

Dormalon Nitrazepam Tabletten, Pharma Wernigerode
 Dormalon Nitrazepam Tropfen, Pharma Wernigerode
 DORMO-PUREN Tabletten, Alpharma-Isis
 Eatan N Tabletten, Desitin
 imeson Tabletten, Taurus Pharma
 Mogadan Tabletten, ICN
 nitrazep 5 von ct Tabletten, ct-Arzneimittel

III—3.3 Benzodiazepinderivate

Nitrazepam AL 5/-10 Tabletten, Aliud Pharma
Nitrazepam-neuraxpharm 5/-10 Tabletten, neuraxpharm
Novanox/-forte Tabletten, Pfleger
Radedorm 5 Tabletten, Arzneimittelwerk Dresden

Opipramol:

Insidon Dragees, Novartis Pharma

Oxazepam:

Adumbran forte Tabletten, Boehringer Ingelheim
Adumbran Tabletten, Boehringer Ingelheim
Azutranquil Tabletten, Azupharma
durazepam/forte Tabletten, Merck dura
Mirfudorm 10 Tabletten, Merckle
Noctazepam Tabletten, Hexal/Neuro Hexal
oxa 10/-50 von ct Tabletten, ct-Arzneimittel
Oxazepam 10 Stada Tabletten, Stada
Oxazepam AL 10 Tabletten, Aliud Pharma
Oxazepam-neuraxpharm 10 Tabletten, neuraxpharm
Oxazepam-neuraxpharm 50 Tabletten, neuraxpharm
Oxazepam-ratiopharm 10/50 Tabletten, ratiopharm
Oxazepam retard-ratiopharm 30 Retardkapsel, ratiopharm
Praxiten /-10/-forte Tabletten, Teofarma
Sigacalm forte Tabletten, Dumex
Sigacalm Tabletten, Dumex
Uskan 10/-20 Tabletten, Desitin

Prazepam:

Demetrin Tabletten, Parke-Davis
Mono Demetrin Tabletten, Parke-Davis

Temazepam:

Norkotral Tema Kapseln, Desitin
Planum/-mite Kapseln, Pharmacia
Pronervon T 10 / T 20 Kapseln, Scheffler
Remestan / -mite Kapseln, ICN
temazep 10/-20 von ct Kapseln, ct-Arzneimittel

Tetrazepam:

Mobiforton Filmtabletten, Sanofi Synthelabo
Musapam Tabletten, Krewel Meuselbach
Musaril Filmtabletten, Sanofi Synthelabo
Musaril primo Filmtabletten, Sanofi Synthelabo
Muskelat Tabletten, Azupharma
Myospasmas Tabletten, TAD Pharma
Rilex Tabletten, Lindopharm
Tethexal Filmtabletten, Hexal
Tetramdura Filmtabletten, Merck dura
Tetra-saar Tabletten, Chephasaar
Tetrazepam-ratiopharm Filmtabletten, ratiopharm
tetrazep von ct Tabletten, ct-Arzneimittel
Tetrazep-1A Pharma Tabletten, 1A Pharma

Tetrazepam 50 mg AbZ Filmtabletten, AbZ-Pharma
 Tetrazepam 50 Heumann Tabletten, Heumann
 Tetrazepam AL 50 Tabletten, Aliud Pharma
 Tetrazepam beta Tabletten, betapharm
 Tetrazepam-neuraxpharm Tabletten, neuraxpharm
 Tetrazepam Stada Filmtabletten, Stada
 Tetrazepam-TEVA Filmtabletten, TEVA Generics

Verwendung:

Therapeutische Anwendung:

Zur Therapie von Schlafstörungen
 Zur anxiolytischen Therapie
 Zur Therapie des Status epilepticus und akuter Enzugssyndrome
 Zur Narkoseprämedikation

Mißbrauch:

Meist Schlucken in kleinen Dosen zur Beruhigung; Konsum zur Selbstbehandlung bei Mißbrauch von Stimulanzien und anderen Drogen, auch i.v., verschreibungsfähiges Betäubungsmittel

Wirkungscharakter und Stoffwechselverhalten:

Benzodiazepine werden gut und schnell resorbiert. Die höchste Serumkonzentration ist 1-2h (Diazepam 4 h) nach oraler Gabe erreicht. Eine Einteilung der Benzodiazepine nach dem pharmakokinetischen Parameter der Eliminationshalbwertszeit bietet sich an in

- langwirkende Benzodiazepine: Halbwertszeit 24 h, z.B. Chlordiazepoxid, Diazepam, Dikaliumchlorazepat, Prazepam
- mittellangwirkende Benzodiazepine: Halbwertszeit 6-24 h, z.B. Bromazepam, Lorazepam, Oxazepam, Nitrazepam, Flunitrazepam
- kurzwirkende Benzodiazepine: Halbwertszeit 2-5 h, z.B. Midazolam, Triazolam.

Das Ausmaß der Bindung an Plasmaalbumin variiert in Abhängigkeit von der Lipidlöslichkeit der Derivate. Je lipophiler das Benzodiazepin, desto größer das Verteilungsvolumen, desto umfangreicher wird die Substanz in das periphere Fettgewebe »wegdiffundieren«. Diazepam ist von allen Benzodiazepamderivaten die lipophilste Substanz und weist deshalb ein großes Verteilungsvolumen auf. Durch die raschen Verteilungsvorgänge mit entsprechendem Konzentrationsabfall am Rezeptor ließe sich möglicherweise das Diazepamparadoxon erklären: relativ kurze Wirkdauer nach Einmalgabe trotz längerer Halbwertszeit. Somit bestimmen überwiegend die Verteilungsvorgänge die Wirkdauer und nicht so sehr die Eliminationsvorgänge.

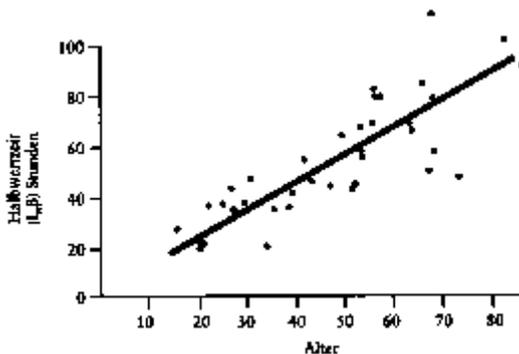


Abb. 1: Korrelation zwischen der Plasmahalbwertszeit und dem Lebensalter eines Patienten. Hier am Beispiel der Einnahme von Diazepam.

Die metabolische Inaktivierung erfolgt im endoplasmatischen Retikulum in der Leber.

Zahlreiche Benzodiazepine werden oxidativ (insbesondere N-Demethylierung oder Hydroxylierung) abgebaut. Häufig führt der Oxidationsprozeß zu pharmakologisch aktiven Substanzen. Dies wird besonders deutlich beim Chlordiazepoxid, das wenigstens zwei, und beim Diazepam, das im wesentlichen einen aktiven Metaboliten (Desmethyldiazepam) aufweist. Zwei Benzodiazepine – Chlorazepat und Prazepam – sind »Vorläufer« der eigentlich wirksamen Substanz: Sie werden überwiegend, wenn nicht gar vollständig, zu Desmethyldiazepam umgewandelt, bevor sie den großen Kreislauf erreichen. Ebenso ist Flurazepam ein »Vorläufer« der eigentlich wirksamen Substanz Alkylflurazepam. Innerhalb dieser Gruppe schwanken die Eliminationshalbwertszeiten erheblich. Außerdem ist zu beachten, daß die oxidativen Abbauewege durch Faktoren wie Alter, Lebererkrankungen und Gabe von oxidationsfördernden und -hemmenden Arzneimitteln beeinflusst werden.

Benzodiazepine, deren metabolischer Abbau durch Konjugation erfolgt, weisen keine aktiven Metabolite auf. Die klinische Wirkung ist also an die Ausgangssubstanz gebunden. Die Eliminationshalbwertszeiten liegen im kurzen bis mittellangen Bereich.

7-Nitro-Derivate (z.B. Nitrazepam, Clonazepam) werden zu 7-Amino-Abkömmlingen abgebaut. Anschließend erfolgt eine Acetylierung zu 7-Acetamido-Analogen. Beide Metaboliten sind pharmakologisch inaktiv. Die Elimination von Flunitrazepam ist komplizierter, da diese Substanz gleichzeitig durch oxidative Stickstoff-Demethylierung zu Desmethyl-Flunitrazepam und durch Nitro-Reduktion metabolisiert wird. Alle pharmakologischen und klinischen Wirkungen der Benzodiazepinderivate werden an einem für diese Substanzen spezifischen Rezeptorkomplex ausgelöst. Eine Aktivierung des Rezeptors durch Benzodiazepine hat nun keinen eigenen Effekt auf die neuronale Aktivität, sondern bewirkt nur eine Verstärkung GABAerger inhibitorischer Impulse, ausgelöst durch eine Freisetzung des inhibitorischen Transmitters GABA-Rezeptor des gehemmten Neurons. Die molekularbiologischen Verhältnisse ähneln denen der Opiatrezeptoren; es sind zwar noch keine endogenen Liganden identifiziert, es gibt aber bereits kompetitive Benzodiazepin-Antagonisten.

Die Benzodiazepine unterscheiden sich deutlich in ihrer Affinität zu dem Rezeptor, was für die jeweilige Dosis der einzelnen Substanzen eine Rolle spielt, für die klinische Anwendung ist ein Vor- oder Nachteil hoher oder niedriger Rezeptoraffinität nicht bekannt.

Die neuropharmakologischen Eigenschaften der Benzodiazepine sind sehr ähnlich. Sie wirken grundsätzlich in steigender Dosierung angstlösend, sedativ-schlaffördernd, antikonvulsiv und muskelrelaxierend. Für die entsprechenden sedativen und anxiolytischen Effekte während der Applikation und für das Anhalten der Wirkung nach Beendigung der Therapie ist das Ausmaß der Benzodiazepinakkumulation verantwortlich. Bei Benzodiazepinen kurzer Halbwertszeit ist die Akkumulation gering, es dürfen keine kumulativen Sedierungseffekte auftreten; es kann aber durch die rasche Elimination der aktiv wirksamen Substanzen nach der letzten Dosis ein Rebound-Phänomen ausgelöst werden, das von folgenden Symptomen begleitet wird: Angstzustände, Schwindel, Schwächegefühl, vorübergehende Schlafstörungen. Bei Benzodiazepinen mit langer Halbwertszeit erfolgt die Akkumulation langsamer und ausgiebig. Es kann zu kumulativ sedativen Wirkungen kommen, zu »Hang over«-Effekten, die sich in Schläfrigkeit, Verschlechterung von intellektuellen und motorischen Leistungen sowie verlängerter Reaktionszeit äußern. Es ist aber zu bedenken, daß partielle oder vollständige Adaptations- und Toleranzphänomene zum Tragen kommen, die eine eventuelle Übersedation ausgleichen können.

Sowohl bei der akuten wie auch bei der Langzeitbehandlung mit Benzodiazepinen sind die Übergänge von medizinisch indiziert hin bis zum iatrogenen Mißbrauch fließend. Nicht nur die angeblich »zu Mißbrauch und Suchtverhalten disponierte Risikopersonlichkeit«, sondern auch der eigentlich ungefährtete »Entlastungskonsument« kann ganz unauffällig in eine psychophysische Gewöhnung geraten.

Der klassische Mißbrauch von Benzodiazepinen, also die Einnahme von Benzodiazepinen wegen zusätzlicher psychotroper Effekte, z.B. im Sinne von Euphorisierung, kommt zwar vor, ist aber nicht sehr häufig. Dies gilt allerdings nur für den isolierten Benzodiazepinmißbrauch (primärer Benzodiazepinmißbrauch). Beim kombinierten Medikamentenabusus oder bei Alkoholikern treten solche zusätzlichen Wirkungen offensichtlich häufiger auf, und die Kombination von Benzodiazepinen mit anderen Medikamenten und vor allen Dingen mit Alkohol ist relativ häufig (sekundärer Benzodiazepinmißbrauch). Diese Patienten sind primär meist nicht benzodiazepinabhängig, sondern abhängig von Alkohol oder anderen Medikamenten, z.B. Barbituraten.



Abb. 2: Vorteile und Nachteile der Wahl von Benzodiazepinen kurzer Eliminationshalbwertszeit für die Indikation Schlafstörungen und deren Verschiebung beim Ausweichen auf Benzodiazepine mit längerer Verweildauer im Organismus

Große Eliminationshalbwertszeit – Entzugssymptome erst nach einigen Tagen*

Auch Patienten, die über längere Zeit nur mit therapeutischen Dosen von Benzodiazepinen behandelt wurden, können beim abrupten Absetzen der Therapie mit somatischen Entzugssymptomen reagieren. Da das Auftreten solcher Entzugssymptome mit dem Absinken der jeweiligen Plasmaspiegel korreliert ist, können solche Entzugssymptome bei Benzodiazepinderivaten mit sehr langen Eliminationshalbwertszeiten (z.B. Diazepam) mit einer Latenz von einigen Tagen auftreten, woran im Einzelfall bei der diagnostischen Abklärung einer solchen Symptomatik gedacht werden muß.

Während die Eliminationshalbwertszeit sonst für die meisten Indikationen der Benzodiazepine keine direkte Bedeutung hat und sich, wie schon erwähnt, nur in unterschiedlichen Tagesdosen und unterschiedlichen Dosierungsintervallen niederschlägt, wissen wir heute, daß die Eliminationshalbwertszeit bei der Auswahl einzelner Benzodiazepinderivate als Hypnotika eine wichtige Rolle spielen kann. Es gibt heute viele Hinweise dafür, daß bei einem Teil der Patienten die hypnotische Wirkung der Benzodiazepine nach einiger Zeit so weit nachgelassen hat, daß der Patient Benzodiazepine eigentlich nur noch deshalb nimmt, um die durch ein Absetzen der Substanzen bedingte Rebound-Schlaflosigkeit zu bekämpfen.

Darüber hinaus gibt es Hinweise, daß es unter langfristiger Therapie mit Benzodiazepinhypnotika sogar zu einer Verschlechterung der Schlaflosigkeit unter den Ausgangszustand kommen kann.

Die zehn Gebote der Benzodiazepin-Verordnung*

- 1) sorgfältige Indikationsstellung (nur in Ausnahmesituationen bzw. wenn das ärztliche Gespräch nicht ausreicht)
- 2) keine Verschreibung bei Abhängigkeitsanamnese
- 3) kleinste Packungseinheit verordnen
- 4) möglichst niedrige Dosis verordnen
- 5) von Beginn an Therapieende festlegen
- 6) möglichst bald Dosis schrittweise reduzieren
- 7) Dosis- und Indikations-Richtlinien strikt beachten
- 8) Aufklärung des Patienten über Nichtweitergabe des Medikaments
- 9) Abhängigkeitsfälle an Arzneimittelkommission melden
- 10) Benzodiazepinrezepte eigenhändig ausfertigen

Oswald riet zu Substanzen mit einer HWZ von acht bis zehn Stunden. Noch längere Eliminationszeiten hätten wiederum ein zu großes Kumulationsrisiko und seien nur für wenige Indikationen sinnvoll.

* Quelle: Müller, W.G.; Dt. Apoth. Ztg., 18/1991, S. 885-889

* Quelle: Ärztl. Prax. Nr. 61 (1989), S. 2102

Neben diesen Begriffen der primären und sekundärer Abhängigkeit kann man hinsichtlich der Entstehungsbedingungen, der Erscheinungsformen, des Verlaufs und der Prognose zwei weitere Abhängigkeitsgruppen am Benzodiazepinbeispiel unterscheiden:

1. Die relativ seltene Hochdosis-Abhängigkeit, charakterisiert durch die mißbräuchliche Einnahme therapeutisch unüblicher, exzessiver Dosen bei meist bestehender Polytoxikomanie und primärer Abhängigkeitsdisposition, ausgeprägtem Neurotizismus, sozialer Desintegration und eher schlechter Prognose.
2. Die wesentlich häufigere Niedrigdosis-Abhängigkeit, charakterisiert durch Absetzschwierigkeiten infolge des Auftretens von Rebound-Phänomenen (es können auch Entzugssymptome wie Ohrensausen, unwillkürliche Bewegungen, Parästhesien und Wahrnehmungsstörungen vorkommen) nach Langzeittherapie und durchaus ambulanzüblichen Dosen, Symptomfreiheit bei Weiterführung der Therapie, daraus resultierende mangelnde spontane Bereitschaft des Patienten, auf die Einnahme zu verzichten, in aller Regel dennoch erhaltene Einsicht und Motivierbarkeit zu einer Beendigung der Therapie und gute Prognose.
Die Wirkung zahlreicher Pharmaka, speziell Alkohol, Hypnotika, aber auch Analgetika und Stimulanzien wird durch Benzodiazepine verstärkt.

Benzodiazepine verstärken den hemmenden Effekt von γ -aminobuttersäure auf Nervenzellen

Die Benzodiazepine wirken im zentralen Nervensystem (und nur dort wirken sie) über einen Angriff an für diese Substanzen spezifischen Haftstellen. Diese Benzodiazepinrezeptoren sind Teil einer multifunktionalen Einheit, die postsynaptisch innerhalb von Synapsen lokalisiert ist, an denen der inhibitorische Neurotransmitter 8-aminobuttersäure (GABA) freigesetzt wird.

Über eine Bindung an den Benzodiazepinrezeptor fascillieren Benzodiazepine den hemmenden Effekt von GABA auf Nervenzellen. Benzodiazepine verstärken damit die Effektivität des wichtigsten Bremsmechanismus unseres zentralen Nervensystems, nämlich die GABAerge Neurotransmission.

Rezeptoraffinität der Benzodiazepine unterschiedlich

Auf dieser Ebene wirken alle bis heute bei uns im Handel befindlichen Benzodiazepinderivate qualitativ gleich. Sie unterscheiden sich allerdings sehr deutlich im Hinblick auf die Affinität, mit der sie an den Benzodiazepinrezeptor binden. Das heißt, vom einen Derivat wird nur eine sehr geringe Konzentration benötigt, um ein gewisses Ausmaß an Rezeptorbesetzung zu erreichen, während man von der anderen Verbindung eine wesentlich höhere Konzentration benötigt, um das gleiche Ausmaß zu erreichen.

Diese unterschiedliche Affinität zum Benzodiazepinrezeptor schlägt sich sehr deutlich in der unterschiedlichen täglichen Dosis nieder, die man von den einzelnen Benzodiazepinderivaten zum Erreichen einer bestimmten Wirkung benötigt. Mit Ausnahme dieser direkten Korrelation zur benötigten Dosis ist es pharmakologisch irrelevant, ob ein bestimmtes Benzodiazepinderivat eine hohe oder eine niedrige Affinität zum Rezeptor aufweist. Werbestrategien, die entweder eine besonders hohe oder eine besonders niedrige Affinität zum Benzodiazepinrezeptor als besonders wertvoll herausstellen, entbehren jeder wissenschaftlichen Grundlage.

Hinweise auf eine Abhängigkeit können aus einem auffälligen Umgang der Patienten mit Benzodiazepinen gewonnen werden (z.B. Rezeptwiederholungen; telefonisches Erbitten von Rezepten; Schicken von Verwandten oder Bekannten; vage Beschwerden neuer Patienten, die auf der Verschreibung bestehen; gleichzeitiges Verschreiben durch mehrere Ärzte; ständige Mitführung der Tabletten, Vorratswirtschaft). Neben der psychischen Abhängigkeit in Form einer Fixierung auf oder sogar Gier nach dem gewünschten Mittel lassen sich vielfach Hinweise auf das Bestehen einer körperlichen Abhängigkeit finden. Darauf deuten chronische Intoxikationen (z.B. Stürze, Gang- oder Sprachstörungen, Wesensänderung), eine Toleranzentwicklung bezüglich der Dosis und Entzugserscheinungen hin. Milde Entzugserscheinungen z.B. Angst, Unruhe, Schlafstörungen, Tremor, Schwitzen, Tachykardie treten unter Bedingung abrupten Absetzens immerhin bei ca. 50 % der Patienten auf. Schwere Entzugserscheinungen wie charakteristische perzeptuelle Störungen bis hin zu Entzugspsychosen (Delir, Halluzinationen) und cerebralen Krampfanfällen sollen entsprechend bei ca. 10-20 % der Patienten vorkommen.

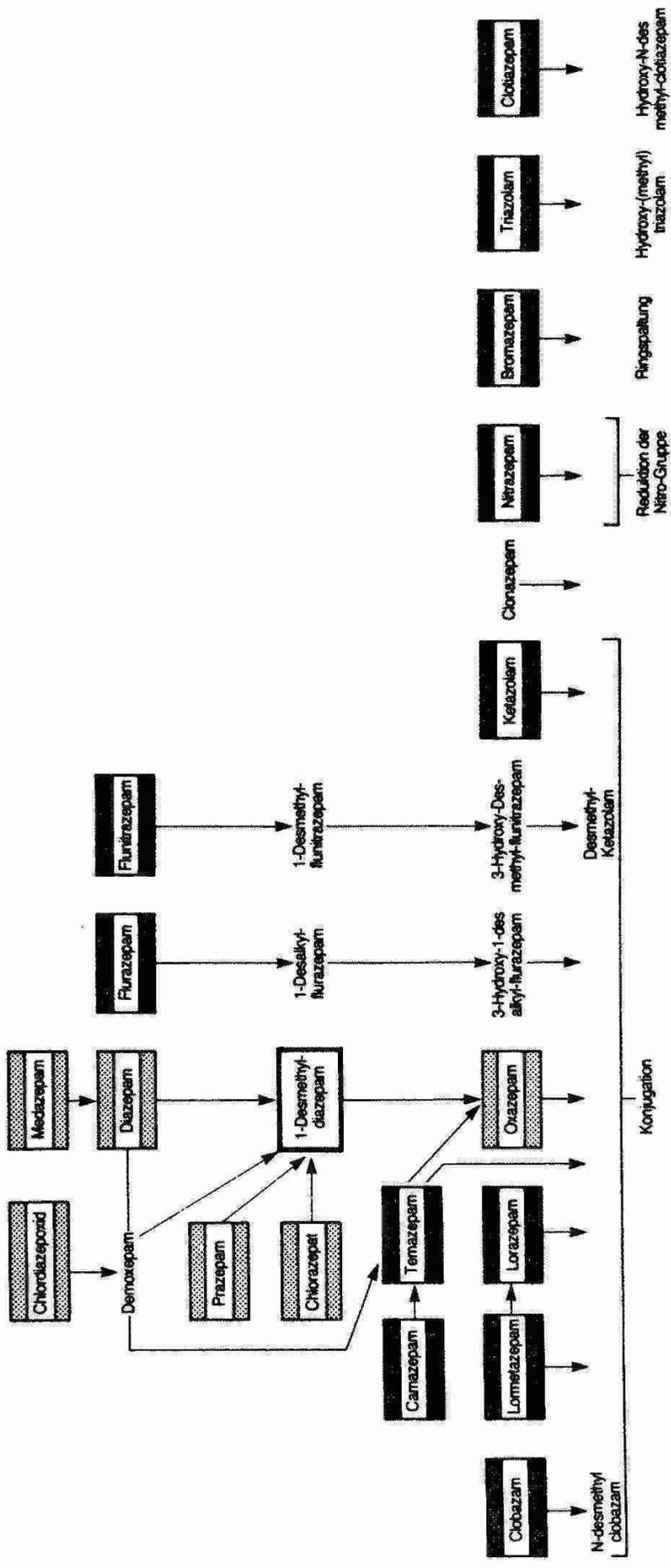


Abb. 3: Metabolismus-Übersicht (LAUX)

Tabelle 1: Die pharmakologischen Eigenschaften der Benzodiazepine als Grundlage ihrer therapeutischen Einsatzmöglichkeiten, aber auch als Grundlage der wichtigen unerwünschten Wirkungen. Alle hier beschriebenen Wirkungen und Nebenwirkungen werden über einen Angriff an zentralen Benzodiazepinrezeptoren ausgelöst und können daher durch einen Benzodiazepinrezeptorantagonisten (z.B. Flumazenil) terminiert werden.

Pharmakologische Eigenschaften	Therapeutischer Einsatz	Unerwünschte Wirkungen
Sedativ, hypnotisch	Schlafstörungen Prämedikation in der Anästhesie	- Tagessedation - Schläfrigkeit Eingeschränkte Aufmerksamkeit
Antikonvulsiv	Zentral ausgelöste Krampfstände Epilepsie	
Amnestisch	Verschiedene Anwendungen in der Anästhesie	- Amnesie (anterograd), z.B. bei der Anwendung als Hypnotikum
Zentral muskelrelaxierend	Zentrale Spastik Muskelverspannungen Tetanus	- Muskelschwäche, Ataxie - Gangstörungen - Atemdepression
Anxiolytisch	Angst- und Spannungszustände verschiedene Genese	- Gleichgültigkeit - Realitätsflucht Affektabflachung

Wechselwirkungen:

Gegenseitige Wirkungsverstärkung mit zentralwirksamen Pharmaka und Alkohol. Wirkungsverstärkung von Muskelrelaxanzien, Analgetika und Lachgas.

Durch Cimetidin kann die Wirkung bestimmter Benzodiazepine durch verzögerten Abbau verstärkt und verlängert werden. Wechselwirkungen mit zentral wirkenden Antihypertonika, Betablockern und Antikoagulanzen möglich.

Toxizität:

Flunitrazepam (Rohypnol®) ist sehr toxisch (Todesfälle).

Potenzierung von Alkohol.

Entstehung einer Abhängigkeit weniger abhängig von der Halbwertszeit als von der persönlichen Disposition (Alkoholismus, endogene Dopaminkonzentration).

Benzodiazepine allein sind als Mittel zum Suizid extrem selten (Dosiserhöhung bewirkt i.d.R. nur eine Wirkungsverlängerung).

Bromazepam:

LD_{50} oral Ratte: 3 050 $\frac{mg}{kg}$
er er

LD_{50} oral Maus: 2 350 $\frac{mg}{kg}$
er er

LD_{50} intraperitoneal Maus: 550 $\frac{mg}{kg}$
er er

Chlorazepat:

LD_{50} oral Maus: 700 $\frac{mg}{kg}$
er er

LD_{50} intraperitoneal Maus: 290 $\frac{mg}{kg}$
er er

Chlordiazepoxid:

TDL_0 oral Frau: 4 $\frac{mg}{kg}$

LD_{50} oral Ratte: 548 $\frac{mg}{kg}$
er er

LD_{50} intravenös Ratte: 165 $\frac{mg}{kg}$
er er

Clonazepam:

TDL_0 oral Maus: 3 300 $\frac{\mu g}{kg}$
er

*Diazepam:*TDL₀ intravenös Kind: 150 µg/kgTDL₀ oral Mann: 143 µg/kgLD₅₀ oral Ratte: 710 mg/kg*Flunitrazepam:*LD₅₀ oral Ratte: 485 mg/kg*Flurazepam:*TDL₀ oral Mensch: 430 g/kgLD₅₀ oral Ratte: 1 300 mg/kg*Lorazepam:*TDL₀ oral Kind: 71 µg/kgLD₅₀ oral Ratte: 4 500 mg/kgLD₅₀ oral Maus: 1 810 mg/kg*Nitrazepam:*LD₅₀ oral Ratte: 825 mg/kgLD₅₀ intraperitoneal Ratte: 733 mg/kgLD₅₀ oral Maus: 1 800 mg/kg*Oxazepam:*TDL₀ oral Kind: 8 mg/kgTDL₀ oral Maus: 16 mg/kgLD₅₀ oral Maus: 525 mg/kg*Prazepam:*LD₅₀ intraperitoneal Maus: 1 020 mg/kg**Symptome und klinische Befunde:***hang-over:*

Je nach den pharmakokinetischen Eigenschaften des gewählten Präparates und der Disposition des Patienten (z.B. Alter, Leberzirrhose) kann am Tag noch eine mehr oder weniger ausgeprägte sedierende oder anxiolytische Wirkung des Präparates bestehen. Diese kann therapeutisch nutzbar oder für den täglichen Ablauf des Patienten störend sein.

Rebound-Schlaflosigkeit:

Nach kurzfristiger, unter Umständen sogar nur einmaliger Behandlung, vor allem aber nach monatelanger oder jahrelanger Gabe von Benzodiazepinen sind nach Absetzen der Präparate nach Tagen bis Wochen sehr starke Schlafstörungen im Sinne von hyposomnischen Syndromen zu beobachten. Diese verführen den Patienten immer wieder zur Einnahme von Schlafmitteln.

Dosissteigerung:

Nach 3-6 Wochen ist auch bei Benzodiazepinen eine Wirkungsabnahme zu beobachten, die häufig zur Steigerung der Dosis führt.

Mißbrauch:

Von der Dosissteigerung bis zur mißbräuchlichen Verwendung bestehen fließende Übergänge.

Abhängigkeit:

Entzugssymptome körperlicher, vor allem psychischer Art werden beschrieben. Sie reichen von deliranten bis zu paranoid-halluzinatorischen Symptomen bzw. zu Entzugskrampfanfällen. Schon geringe Dosen können ohne Dosissteigerung zur Abhängigkeit führen (Niedrigdosis-Abhängigkeit).

Polytoxikomanie:

Benzodiazepine werden oft im Zusammenhang mit anderen Suchtmitteln, vor allem aber mit Alkohol angewandt, insbesondere bei allen Drogenabhängigen, Fixern.

Neurologische und psychische Symptome:

Hier ist vor allem auf die anterograde Amnesie hinzuweisen; die Patienten haben am nächsten Tag keine Erinnerung mehr an den Zeitraum zwischen Tabletteneinnahme und Einschlafen. Deswegen sollten Benzodiazepine nur unmittelbar vor dem Einschlafen eingenommen werden.

- Bei akuter Intoxikation: Schläfrigkeit, Muskelhypotonie (Zurückfallen des Zungengrundes kann zur Erstickung führen!), Schwindel, Ataxie, verwaschene Sprache, Schock, Atemdepression, Atemstillstand.
- Chronischer Gebrauch: Die Abhängigkeit äußert sich im Auftreten von Entzugserscheinungen: ca. 10 Tage nach dem Absetzen können folgende Symptome auftreten:
Rebound: Angst, Schlafstörungen
Leichte Syndrome: Tremor, Tachykardie, Schwitzen
Spezifische Syndrome: sensorische Perzeptionsstörungen, Depersonalisation, Derealisation, Fahrigkeit, Zerstretheit
Schwere Syndrome: Delir, Anfälle, Psychosen, epileptiforme Krämpfe. Sie dauern 2-4 Wochen an. Säuglinge hochgradig Benzodiazepin-abhängiger Mütter (Benzodiazepine) gehen in beträchtlichem Ausmaß in den fötalen Kreislauf und die Mutermilch über) können ein sogenanntes »floppy infant«-Syndrom (Muskelrelaxation und Hypotonie, Atem- und Saugstörungen, Hypothermie) entwickeln, ebenso sind ausgeprägte vegetative Entzugssymptome (Tremor, Hyperreflexie, Durchfall, Erbrechen, Tachypnoe) bei plötzlichem Absetzen beobachtet worden.

Im Vordergrund der somatischen Entzugsbeschwerden stehen Schlafstörungen (100 %), Schwitzen (95 %), Tremor (90 %), Kopfschmerzen und Herzklopfen (75 %) sowie Schwindelgefühle (60 %) und abdominale Beschwerden (ca. 50 %).

Bei den **psychischen Entzugssymptomen** fallen besonders die **Agitiertheit** (95 %), **depressive Verstimmung** (80 %), **Konzentrationsstörungen** (80 %), **Gedächtnisstörungen** (50 %) und **Angstgefühle** (70 %) bis hin zu **panikartigen Ängsten** (30 %) ins Gewicht.

*Benzodiazepin-Mißbrauch und -Abhängigkeit: Definition**

Auf der Grundlage des Klassifikationssystems DSM-III-R der American Psychiatric Association ist ein *Benzodiazepin-Mißbrauch* anzunehmen, wenn folgende Faktoren gegeben sind: – Unfähigkeit, die Dosis zu reduzieren oder abzusetzen; Intoxikation am Tage: häufige Anwendung eines Äquivalents von 60 mg Secobarbital oder mehr bzw. 60 mg Diazepam oder mehr: Amnesien für Ereignisse während der Intoxikation;

- Einschränkung der sozialen und beruflichen Anpassung durch die Substanzenanwendung (z.B. Streit, Verlust der Freunde, Fortbleiben von der Arbeit, Verlust der Anstellung) oder strafrechtliche Schwierigkeiten (außer einmaliger Haft wegen Besitz, Erwerb oder Verkauf der Substanz);
- Dauer der Störung mindestens einen Monat.
Von einer *Benzodiazepin-Abhängigkeit* darf laut DSM-III-R erst gesprochen werden, wenn es:
- zu einer Toleranzentwicklung gekommen ist, d. h. ein Bedürfnis nach wesentlich gesteigerten Substanzmengen besteht, um die gewünschte Wirkung zu erreichen, oder wenn diese Substanzen bei regelmäßigem Gebrauch der gleichen Menge vermindert wirken;
- Entzugssymptome nach Absetzen oder Dosisreduktion aufgetreten sind.
Ging man früher noch davon aus, daß nur hohe Benzodiazepin-Dosen zur Abhängigkeit führen können,

* Quelle: SOYKA M.; Nervenarzt, 59 (1988), S. 744-748

weiß man heute, daß eine derartige Entwicklung bereits in niedrigen oder therapeutischen Dosen möglich ist. PETURSSON u. LADER prägten den Begriff *low dose dependency* oder *normal dose dependency*. Die Niedrig- oder Normaldosisabhängigkeit verläuft oft bis zu mehreren Jahrzehnten lang ohne Progressionstendenz. Übergänge zu einer Hochdosisabhängigkeit sind möglich.

Nachweis:

GC, HPLC, Spektrofluorimetrie, RIA, Emit

Diagnostik einer Abhängigkeit mit dem spezifischen Benzodiazepin-Antagonisten Flumazenil (Anexate®, 0,3-1 mg i.v.)

Therapie:

Spricht ein schwer sedierter oder komatöser Patient mit einer Medikamentenvergiftung nicht innerhalb von etwa 40 Sekunden auf den Benzodiazepinantagonisten Flumazenil an, sind auch andere Drogen als Benzodiazepine an dem klinischen Bild beteiligt.

Schnellentzug

In unserer toxikologischen Praxis hat sich in über 200 Fällen eine Schnellentgiftung mit dem Benzodiazepin-antagonisten Flumazenil (Anexate®) bewährt.

Nach ausführlicher Aufklärung über die Symptome eines Benzodiazepinentzugs [Unruhe, Angst, Schlafstörungen] enthält der Patient 0,5 mg (1/4 Ampulle) Anexate® langsam intravenös. Die gleiche Dosis wird bei Bedarf am nächsten Tag, nach 8 Tagen und nach 3 Wochen wiederholt.

Außer Verhaltenstherapie (s. Alkoholentzug) wird keine Therapie, insbesondere kein Medikament erforderlich.

Abruptes Absetzen (nur in 5 % der schwersten Fälle Auftreten eines Entzugsdeliris).

Bei Entzugskrämpfen Phenytoin i.v. (2 x tgl. 3 Tage) oder besser Physostigmin i.v.

Bei Entzugsdelir Physostigmin (Anticholinium 2 mg, wiederholen) oder besser Flumazenil. Psychotherapie zur Entwöhnung wie beim chronischen Alkoholismus (Verhaltenstherapie in Gruppen, Autogenes Training, Sport)

Strikte Alkoholkarenz.

Schrittweiser Entzug für Ängstliche:

CLARK* ersetzt die Tabletten durch ein Diazepamelixier (5 ml enthalten 2 mg Diazepam). Dieses Elixier wird in eine 300 bis 500 ml große Flasche gefüllt. Aus dieser Flasche entnimmt der Patient seine Diazepamdosen. Jedesmal, wenn er seine Dosis entnommen hat, füllt er die gleiche Menge Wasser nach. Um Kristallisation zu vermeiden, muß anschließend die Flasche kräftig geschüttelt werden.

Auf diese Weise wird die Lösung immer stärker verdünnt. Da der Patient aber immer nur die gleiche Menge Lösung entnehmen darf, erhält er immer weniger Wirkstoff. Nach der Erfahrung von Dr. Clark hören die Patienten mit der Diazepameinnahme auf, sobald die Konzentration der Lösung bei 0,4 mg pro 5 ml angelangt ist. Bis zur Entwöhnung dauert es im Mittel 60 bis 90 Tage. Dr. Clark hat das Verfahren bisher bei 30 Patienten, die 25 bis 45 mg Tagesdosen Benzodiazepine 2 bis 7 Jahre genommen hatten, ausprobiert. In allen Fällen konnte er damit die Tablettensucht erfolgreich, d.h. ohne Nebenwirkungen, angehen.

Bei leichten Entzugssyndromen besteht die Möglichkeit, die Ausgangsdosis erneut zu verabreichen und die angestrebte Dosisreduktion langsamer vorzunehmen. In manchen Fällen kann die Dosis unverändert fortgeführt werden, da die Absetzerscheinungen für die Betroffenen erträglich sind. Eine weitere Dosisreduktion sollte dann erst später erfolgen. Hier sind aber verstärkte stützende Gespräche und unter Umständen Entspannungsverfahren sowie physikalische Maßnahmen hilfreich. Bei leichten Benzodiazepin-Entzugssyndromen können niederpotente Neuroleptika, das Antidepressivum Doxepin oder vereinzelt Beta-blocker, wie z.B. Ptropanolol, ebenfalls Absetzerscheinungen mildern. Bei schweren Benzodiazepin-Entzugssyndromen ist es sinnvoll, Clomethiazol zu verordnen, um es nach Abklingen der Entzugssymptomatik langsam abzusetzen. Eine längerfristige, die akute Entzugsbehandlung überdauernde Clomethiazol-Therapie ist wegen der substanzeigenen suchterzeugenden Wirkung kontraindiziert. In schwersten Delirien wird man neben den selbstverständlichen intensivmedizinischen Maßnahmen (Überwachen von Puls, Blutdruck, Elektrolyt-Haushalt und Nierenwerten, Flüssigkeitszufuhr etc.) intravenös mit Diazepam -

* Quelle: Clark, W.J.C.; Lancet, 8669/1989 986-987

ggf. in Kombination mit Haloperidol - behandeln. Später erfolgt wiederum die Umstellung auf orale Verabreichung und die sehr langsame Dosisminderung.

Häufigste Entzugssymptome sind: Schlafstörungen, Agitiertheit, Konzentrationsstörungen

Lange Zeit wurde das Abhängigkeitspotential der Tranquillanzien unterschätzt. Doch in den letzten Jahren häufen sich Berichte über teils schwere Entzugssymptome nach abruptem Absetzen von Benzodiazepinen, sofern diese über längere Zeit genommen wurden. Eine Untersuchung an der Psychiatrischen Klinik der Universität München zeigt: Auch bei schrittweisem Absetzen treten Entzugsserscheinungen auf, wobei Patienten mit High-Dose-Dependence schwerere Symptome haben als Patienten mit Low-Dose-Dependence. Der Entzug kann aber Schritt für Schritt durchgehalten werden.

Bei den 20 untersuchten Patienten wurde die Medikation in jeweils fünftägigen Abständen auf 50 Prozent, 25 Prozent und 12 Prozent der Ausgangsdosis reduziert und schließlich ganz abgesetzt. Bei 7 der Patienten lag eine High- Dose-Dependence mit einer Einnahme von mehr als 30 mg Diazepam-Äquivalent vor (im Mittel 80 mg); die übrigen waren von therapeutischen Dosen abhängig (im Mittel 20 mg/d).

Alle Patienten beendeten die Entzugsbehandlung.

Wie bei anderen Suchterkrankungen ist auch hier eine weitere stationäre oder ambulante Betreuung der Patienten erforderlich.

Neben Patienten mit einer weiteren Suchterkrankung (Alkohol) handelt es sich vorwiegend um neurotische und psychosomatische, mit chronischen Schlafstörungen und Ängsten behaftete Patienten, die einen Medikamentenmißbrauch betreiben. Gerade bei diesen Patienten muß die Indikation zur Verordnung von Benzodiazepinen gut überdacht werden. Der wachsenden Anzahl von Patienten mit einer Benzodiazepin-abhängigkeit wurde an der Nervenlinik der Universität München mittlerweile durch die Einrichtung einer speziellen Suchtambulanz Rechnung getragen.*

*Frühere Benzodiazepin Ausschleich-Therapie***

Behandlungen mit Benzodiazepinen werden vielfach nicht rechtzeitig beendet. So ist nur wenig bekannt, daß bereits nach 4-6wöchiger Einnahme Abhängigkeitssymptome auftreten können. Andererseits sind häufig ältere Patienten betroffen, die langjährig Benzodiazepine in kleinen Dosen einnehmen, ohne daß es zu Dosissteigerung, anderen Nebenwirkungen oder einer Charakterveränderung kommt. Zwar erscheint es beim gegenwärtigen Kenntnisstand um die Risiken als nicht begründet, Langzeitpatienten in ein Entzugsprogramm zu zwingen, wenn diese nicht kooperieren wollen. In der Regel soll aber der Arzt die Motivation der Patienten fördern, bei bestehender Abhängigkeit einen Entzug durchzuführen.

Die Indikation zur stationären Entzugsbehandlung ist gegeben bei gescheiterten ambulanten Entzugsversuchen in der Vorgeschichte oder wenn diese vital bedrohlich verliefen. Ferner ist eine Krankenhausbehandlung von Vorteil, wenn hohe Dosierungen eingenommen wurden, die Einnahme über viele Jahre ging, eine Polytoxikomanie vorliegt oder das soziale Netz fehlt.

Vorgehensweise beim ambulanten Entzug:

a) Grundsätzlich sollte schrittweise ausgeschlichen werden, um zu erwartende Entzugsserscheinungen abzuschwächen. Über die Art der Entzugsserscheinungen soll der Patient informiert werden.

b) Die Zeitdauer der Entzugsbehandlung ist individuell zu wählen. Sie kann zwischen 10 Tagen bei einem jungen, hochmotivierten Mann und einem Jahr bei einer hochbetagten Patientin liegen.

c) Das Reduktionsschema ist ebenfalls individuell anzupassen, und zwar in der Weise, daß die jeweilige Dosis an den noch erträglichen Entzugsserscheinungen »heruntertitriert« wird. Bei höheren Dosen kann man in der Regel mit größeren Reduktionsschritten beginnen (z.B. tägl. 1/2 Tabl. des eingenommenen Benzodiazepins weniger). Bei einer täglichen Einnahme von 2 Tabletten kann innerhalb von 4 Wochen auf 1 Tablette pro Tag reduziert werden. Der Schritt von 1 Tablette auf 1/2 Tablette kann ebenfalls 4 Wochen benötigen. Danach sollen Tage, an denen 1/2 Tabletten eingenommen werden, mit tablettenfreien Tagen abwechseln; schließlich sollen die tablettenfreien Tage immer häufiger werden. Erfahrungsgemäß fällt der Verzicht auf die letzte 1/2 oder 1/4 Tablette besonders schwer.

d) Eine Substitution mit langwirksamen Präparaten kann notwendig werden, um quälende Entzugsserscheinungen weiter abzumildern. Dabei sind kurzwirksame oder hochpotente (Halcion®, Rohypnol®,

* Quelle: SOYKA M. et. al.: Entzugssphänomene bei schrittweisem Benzodiazepinentzug. Nervenarzt 59 (1988), 744-748

** Quelle: SCHMIDT L.G.: Arzneither. 7, 1988, 78-79.

Tavor®, Lexotanil®) durch langwirksame Präparate (z.B. Valium®, Demetrin®, Tranxilium®) auszutauschen. Dabei sind Äquivalenzdosen zu beachten (0,5 mg Halcion®, 1 mg Rohypnol®, 2 mg Tavor®, 6 mg Bromazepam® entsprechen ca. 10 mg Valium®). Nimmt ein Patient gleichzeitig mehrere Benzodiazepine, sollen zuerst die kurzwirksamen oder hochpotenten Präparate abgesetzt werden.

e) Die Begleittherapie besteht in der Gewährung besonderer ärztlicher Zuwendung in dieser Zeit. Es können tägliche Gespräche notwendig werden, in deren Rahmen auch die jeweilige Zuteilung der Medikation erfolgen kann. Überbrückend kann bei vegetativen Symptomen Dociton® (10-40 mg), bei Schlafstörungen Neurocil® (12,5-50 mg) und bei Angst-, Unruhe- oder Depressionszuständen Aponal® oder Sinquan® (25-75 mg) pro Tag eingesetzt werden.

Heutige Entzugstherapie:

Bei Benzodiazepinabhängigkeit sofortiger Expositionsstopp. Jeden zweiten Tag Gegengift Flumazenil (0,1 mg Anexate i.m.), danach Fortsetzung in kleinsten Dosen, wenn die Entzugserscheinungen wieder auftreten (Angst, Halluzinationen). Die quälende Schlaflosigkeit als Entzugssymptom kann bis zu 6 Monaten dauern; verhaltenstherapeutische Empfehlungen (Wasseranwendungen, aufstehen, ablenken, keinerlei Chemie), Amalgamentgiftung mit DMPS.

Besonderheiten:

In Zuhälterkreisen wird in Alkoholika aufgelöstes Lexotanil® als k.o.-Tropfen verwendet.

Statistik:

Zum Zeitpunkt* als sich Benzodiazepinverordnungen auf einem Höhepunkt befanden, wurde in einer repräsentativen Untersuchung, nämlich der Münchner Blutdruck-Studie I (1980/81), festgestellt, daß im Mittel 6,6 Prozent der 30- bis 69jährigen Befragten in der letzten Woche vor der Befragung zumindest einmal einen Tranquilizer eingenommen hatten. Etwa die Hälfte davon gab an, dies regelmäßig zu tun. Bei der Wiederholungsuntersuchung ein Jahr später hatten jedoch nur acht Prozent von dieser letzteren Gruppe eine regelmäßige Einnahme angegeben. Wie häufig bei diesen sechs von über 2 000 Probanden eine nichtinduzierte Verordnung oder Abhängigkeit bestand, ist nicht bekannt (Europ. J. Clin. Pharmacol. 32, 1987, 43).

Kasuistik:

Erst heute bin ich wieder im Besitz meiner geistigen Kräfte, ich schreibe Ihnen, Herr Rechtsanwalt, folgendes:

1973 überwies mich mein damaliger Hausarzt A. zu einer nervenärztlichen Behandlung zu Frau Dr. X. Frau Dr. X verschrieb mir während der Behandlungsdauer von 1 1/2 Jahren in Folge das Präparat Valium. Anschließend überwies sie mich zurück an Herrn Dr. A. Mein nervlicher Zustand hatte sich nicht gebessert.

Mein Hausarzt Herr A. verschrieb mir Valium weiter. Ca. 1976 Beginn mit Tavor, Librium, Lexotanil, dann zusätzlich Psyton. Von 1976 an war ich Psychopharmaka-abhängig, 1978 nahm ich eine Geschäftsführung an. Die erste Zeit konnte ich der Verantwortung dieser Tätigkeit gerecht werden. Nach ca. 1 Jahr, es stellte sich starke Vergeblichkeit, großer Persönlichkeitsverlust, starke Ängste, Desinteresse und teilweise Verwirrtheit ein, entließ man mich als Geschäftsführer. Ich arbeitete als Verkäufer weiter. Mein Chef schloß am Anfang meiner Tätigkeit eine Lebensversicherung in Höhe von DM 200 000,- ab, er war in der Hoffnung und dem Glauben, endlich die richtige Kraft gefunden zu haben.

Nur unter größter körperlicher und geistiger Anstrengung konnte ich meine Arbeit verrichten, 1982 drängte er mich, doch endlich zu kündigen.

In dieser Zeit konnte ich weder eine Zeitung lesen noch fernsehen. Ich war in einem ständigen Tablettenrausch. Ich bewegte mich immer am Rande einer Ohnmacht. Mein Tablettenkonsum hatte wöchentlich die 100 überschritten. Ich bekam von Herrn Dr. A. Tavor 2,5 und Psyton verschrieben.

Oft mußte ich meine Fahrt von der Arbeit nach Hause auf einem Waldweg unterbrechen. Ich schlief dann 4 Stunden im Wagen. Ich hatte keine Kraft, in einem Stück die 35 km durchzufahren. Mein Gewicht betrug damals ca. 67 kg bei einer Körpergröße von 1,87 m.

* Müller-Oerlinghausen, B.; Deut. Ärztebl., 10/1989, 52

Wahnsinnige Kopfschmerzen, Bauchschmerzen und offene Unterschenkel plagten mich. Nach langem fand ich einen Beinspezialisten, der mir die Beine heilen konnte. Privatkosten DM 3 000,-. Vorher überwies mich Dr. A. zu einer Venenoperation. Von dort wurde ich wieder nach Hause geschickt. Man konnte die offenen Beine ja nicht operieren.

1981/82 konnte man beide Beine dann operieren. Vor der Operation erlitt ich in der Klinik einen Herzstillstand.

In der Zeit konnte ich Gut und Böse nicht mehr unterscheiden. Meine liebe Frau und meine beiden Kinder litten stark. Ich gab viel Geld mit vollen Händen aus, machte hohe Schulden. Ich hatte jegliches Maß verloren. Ich war total hilflos in allem geworden. Ich war hochgradig süchtig.

Ich bin seit 1960 verheiratet. Ich konnte all die Jahre meine Kinder erziehen und sah sie wachsen. Ab 1980 war ich impotent.

Herr Dr. A. unterschrieb weiter meine Rezepte, ein Anruf bei der Sprechstundenhilfe genügte.

1979 1. schwerer Autounfall. Ich zeigte keine Reaktion bei glatter Straße. 1981 2. Autounfall, beide mit Totalschaden. Ich blieb unverletzt. 1982 wechselte ich dann die Arbeitsstelle. Ich war damals froh, überhaupt eine Anstellung gefunden zu haben. Ich hatte schon früher mal dort gearbeitet. Er war damals sehr zufrieden mit mir und hoffte abermals auf gute Zusammenarbeit. Gehalt DM 4 500,-. Nach kurzer Zeit strich er mir meine Umsatzprovision von DM 500,- sowie die vereinbarten 2 % vom Mehrumsatz. Außerdem stellte er einen neuen Geschäftsführer ein. Ich fristete dann mein Dasein als Verkäufer bis 1985. Ich war nicht mehr in der Lage, ein vernünftiges Verkaufsgespräch zu führen, geschweige denn etwas zu verkaufen.

1983 bei einer Verkehrskontrolle hätte ich beinahe einen Verkehrspolizisten überfahren. 3 950,- DM Geldstrafe und 11 Monate Führerscheinentzug waren die Folge.

Als ich dann 1985 im Frühjahr vor dem Selbstmord stand, geistig total verwirrt, Körpergewicht nur noch 61 kg, seelisch total am Ende, erkannte Dr. B., der als Kunde bei mir war, sofort meinen Zustand.

Und er half mir. Ich ging auf Entzug zu ihm. Mein Tablettenkonsum hatte ca. 600 Tabletten im Monat erreicht.

Nach 4wöchiger Entgiftung (während meines Jahresurlaubs) setzten starke Entzugserscheinungen ein. Nach fast 6monatiger Behandlung, die Behandlung war praktisch schon abgeschlossen, bekam ich wieder starke Ängste, Ängste vor meiner Frau. Auch verliebte ich mich in eine Mitpatientin. Verkehr war bei einem Versuch unmöglich. Man überwies mich in die Nervenheilanstalt, zwangsweise. Am 2. 4.86 wurde ich entlassen. Ich kehrte nach Hause zurück.

Mein Arbeitgeber stellte mich als Verkäufer mit einem Gehalt von DM 3 000,- brutto wieder ein in dem Glauben und der Hoffnung, ich sei wieder gesund. Ich war zwar körperlich wieder gesund, aber mein Geist und meine Seele waren noch schwer krank. Mein Arbeitgeber sah, daß ich gedankenverloren im Raum stand und schwer verkaufen konnte. Er strich wiederum mein Gehalt um DM 500,-. Ich durfte schließlich bis zum 1.12.86 bei ihm bleiben, danach lösten wir unser Arbeitsverhältnis aus gesundheitlichen Gründen beidseits. Nun war ich arbeitslos! Seit meiner Entlassung aus der Klinik bin ich in ständiger nervenärztlicher Behandlung.

1987 hatte ich eine schwere Psychose. Mein derzeit behandelnder Arzt ist Dr. B. Nach wie vor leide ich heute unter einem starken Summton im Kopf, Nervenkopfschmerz. Bei leichten Streßzuständen leichte Verkrampfung des Gehirns. Behandelt wurde ich mit Neurocil, Lithium wurde jetzt abgesetzt, Akineton. Es ist heute nicht abzusehen, bis wann ich wieder völlig gesund bin. Seit 1 1/4 Jahren arbeite ich als Verkäufer und befinde mich noch in der Probezeit. Gehalt DM 3 500,-.

Ich komme nicht umhin, Herrn Dr. A. der schweren fahrlässigen Körperverletzung zu beschuldigen. Mein Forderung: DM 50 000,- für Verdienstaustausch und Schmerzensgeld für mich sowie für meine liebe Frau, da ich seit Jahren keinen ehelichen Verkehr mehr haben kann.

P.S. Auf meine Frage, ob dieses Tavor abhängig machte, versicherte mir Herr Dr. A. »auf keinen Fall«.

Als ich Herrn Dr. A. 1985 um eine Überweisung in das Krankenhaus T. bat, bekam er einen Wutanfall und schrie mich an, es könne ihn seine Praxis kosten. Erst da bemerkte ich meine Abhängigkeit.

Biperiden

Synonym:

1-(Norborn-5-en-2-yl)-1-phenyl-3-piperidino-1-propanol

Vorkommen:

Akineton Ampullen Injektionslösung, Knoll Deutschland
Akineton retard Retardtabletten, Knoll Deutschland
Akineton Tabletten, Knoll Deutschland
biperiden 2 von ct Tabletten, ct-Arzneimittel
Biperiden-neuraxpharm 2/-4 Tabletten, neuraxpharm
Biperiden-ratiopharm Tabletten, ratiopharm
Biperiden-TEVA 2 mg Tabletten, TEVA Generics
Norakin N Tabletten, Hexal/Neuro Hexal

Wirkungscharakter:

Biperiden ist ein Derivat von Trihexyphenidyl (Piperidin-Derivat mit tertiärer Aminstruktur, gute Passage der Blut-Hirn-Schranke). Durch die zentrale anticholinerge Wirkung schwächt es die Symptome des Parkinsonismus ab. Die peripheren anticholinergen Wirkungen sind im Vergleich zu Atropin geringer ausgeprägt.

Dosierung: 1–2 mg 2–4 mal/die.

1 mg Biperiden entspricht in den Wirkungen auf den Nikotinrezeptor 6 mg Atropin bzw. 5 mg Trihexyphenidyl.

Eine gefahrlose Anwendung während der Schwangerschaft und Stillperiode ist nicht erwiesen.

Symptome:

Mundtrockenheit, Sehstörungen, Koordinationsstörungen, Euphorie (Gefahr der Abhängigkeit!), Schock, Herzrhythmusstörungen, Atemdepression, Hämaturie, Abnahme der Urinmenge.
Abhängigkeit vom Amphetamintyp

Therapie:

Bei Amphetaminentzug steht ein Dauerschlaf abgelöst von Heißhunger im Vordergrund. Schutz vor Selbstmordgefahr (Bezugsperson).

Bisacodyl

Synonym:

4,4'-(2-Pyridylmethylen)-diphenyldiacetat

Vorkommen:

Agarolekten 5 mg magensaftresistente Tabletten, Warner-Lambert
 Bekunis Bisacodyl Dragees, roha
 Bisco-Zitron magensaftresistente Dragees, Biscova
 Darmol Bisacodyl-Dragees, Omegin
 Drix N Bisacodyl-Dragees, Hermes
 Dulcolax Dragees, Boehringer Ingelheim
 Dulcolax Suppositorien, Boehringer Ingelheim
 Laxagetten Abführtabletten Lacktabletten, ct-Arzneimittel
 Laxanin N Bisacodyl-Dragees 5 mg, Schwarzhaupt
 Laxans-ratiopharm Lacktabletten, ratiopharm
 Laxans-ratiopharm Suppositorien, ratiopharm
 Laxbene N Lacktabletten, Merckle
 Laxbene Suppositorien, Merckle
 Laxoberal Bisa Abführdragees, Boehringer Ingelheim
 Laxysat Bürger magensaftresistente Dragees, Ysatisfabrik
 Marienbader Pillen N magensaftresistente Dragees, Riemser
 Mediolax Medice Filmtabletten, Medice
 Pylilax magensaftresistente Abführdragees, Berlin-Chemie
 Pylilax Zäpfchen, Berlin-Chemie
 Stadalax Dragees, Stada
 Tirgon Tabletten, Woelm Pharma
 Vinco Abführ-Perlen Bisacodyl-Dragees 5 mg, OTW

Verwendung:

Abführmittel

Pharmakokinetik:

Bisacodyl wird im Darm zu bis-(p-hydroxyphenyl)-pyridyl-2-methan hydrolysiert. Diese Substanz ist für die laxierende Wirkung verantwortlich. Sie wird vorwiegend mit den Faeces ausgeschieden, nur ein kleiner Anteil (bis 5%) wird resorbiert und als Gluturonid im Urin ausgeschieden.

Wirkungseintritt nach p.o. Gabe innerhalb von 6–8 h (– 12 h) nach rectaler Gabe innerhalb von 15–60 min.

Rectal wird Bisacodyl nicht nennenswert resorbiert.

Wirkungscharakter und Toxizität:

Es wirkt vorwiegend am Dickdarm. Es hemmt die Resorption von Flüssigkeit und Elektrolyten aus dem Darmlumen und begünstigt andererseits den Einstrom von Elektrolyten und Wasser aus der Blutbahn in das Darmlumen.

Die Vermehrung von Wasser und Elektrolyten führt zur Faecesaufweichung und zur Anregung der Peristaltik.

Dosierung: 5–10 mg oral (0,3 mg/kg), rectal 10 mg (Kinder bis 2 Jhr. 5 mg). Bei Überdosierung Gefahr der Hyperkaliämie und Dehydratation bei Kleinkindern bereits ab 15–20 mg toxische Erscheinungen!

Leichtes Krampfgift.

Symptome:

meist relativ rasch einsetzendes Erbrechen, das mehrere Stunden anhalten kann. Diarrhoe, kolikartige Bauchschmerzen, Hypokaliämie, Exsiccose, Proktitis.

Bei Abhängigkeit von diesem Krampfgift genügt im Entzug in der Regel eine verhaltenstherapeutische Empfehlung zur Normalisierung der Lebensführung, Abbau von Extrembelastung, gesunde Ernährung, viel Trinken (Obstsäfte), viel Schlafen, Amalgamentgiftung mit DMPS.

Nachweis:

Dünnschichtchromatografie

Gaschromatografie

Therapie:

Magenentleerung (bei größeren Mengen d. h. mehr als 10 Drg. auch noch bis zu 3–4 h nach Ingestion) bei häufigen Durchfällen u. Erbrechen: vermehrtes Flüssigkeitsangebot mit Elektrolyten (z. B. Oralpädon) bei unstillbarem Erbrechen Infusionstherapie

Cave: Hypokaliämie bei digitalisierten Patienten.

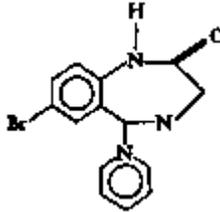
Bromazepam

(→ Benzodiazepinderivate)

Synonym:

7-Brom-5-(2-pyridyl)-1H-1,4benzodiazepin-2(3H)-on

Chemische Formel:



Vorkommen:

Bromazepam 6-1A Pharma Tabletten, 1A Pharma
 Bromazepam 3/6 Tabletten, Hexal/Neuro Hexal
 Bromazepam 6 von ct Tabletten, ct-Arzneimittel
 Bromazepam 6 Heumann Tabletten, Heumann
 Bromazepam AL 6 Tabletten, Aliud Pharma
 Bromazepam beta 6 Tabletten, betapharm
 Bromazepam-ratiopharm 6 mg Tabletten, ratiopharm
 Bromazepam-neuraxpharm 6 Tabletten, neuraxpharm
 durazepam 6 Tabletten, Merck dura
 Gityl® 6 Tabletten, Krewel Meuselbach
 Lexostad® 6 Tabletten, Stada
 Lexotanil® 6 Tabletten, Roche
 neo OPT® Tabletten, Optimed
 Normoc® Tabletten, Merckle

Verwendung:

Tranquilizer, Angst, Spannung, Unruhe, Schlaflosigkeit, Stimmungsbeeinträchtigung und Antriebsstörungen bei nervösen Reiz-, Überforderungs- und Erschöpfungszuständen, verschreibungsfähiges Betäubungsmittel.

Wirkungscharakter und Stoffwechselverhalten:

Eiweißbindung 70 %. Metabolisierung durch Hydroxylierung und Glukuronidierung. Halbwertszeit 8-19 Std. Keine aktiven Metaboliten (3-Hydroxybromazepam).
 2 % werden unverändert über den Urin in 72 Std. ausgeschieden. Clearance 30-50 ml/min. Von allen Benzodiazepinen größtes Abhängigkeitsrisiko (nicht dosisabhängig).
 Benzodiazepinabhängigkeit.

Symptome:

Schläfrigkeit, Atemdepression, Muskeler schlaffung.
 Bei Absetzen nach chronischem Gebrauch nach 10 Tagen:
 Halluzinationen möglich, Schweißausbrüche, innere Unruhe, Tremor, Schlaflosigkeit, Depression, Suizidgefahr.

Nachweis:

DC
GC

Therapie:

Kohle-Pulvis, Magenspülung, evtl. Antidot Physostigmin (Anticholinum®) bei akuter Intoxikation und anticholinergem Symptomatik bzw. bei Entzugssymptomatik (2 mg i.m.).

Bei Benzodiazepinabhängigkeit sofortiger Expositionsstopp. Jeden zweiten Tag Gegengift Flumazenil (0,1 mg Anexate i.m.), danach Fortsetzung in kleinsten Dosen, wenn die Entzugerscheinungen wieder auftreten (Angst, Halluzinationen). Die quälende Schlaflosigkeit als Entzugssymptom kann bis zu 6 Monaten dauern; verhaltenstherapeutische Empfehlungen (Wasseranwendungen, aufstehen, ablenken, keinerlei Chemie), Amalgamentgiftung mit DMPS.

Kasuistik:*1. Fall:**

H.Z., geb. 10.4.26, w.

Diagnosen:

1. Lexotanil-Intoxikation mit initialer Atemdepression und vorübergehender Notwendigkeit einer maschinellen Beatmung.
2. Nach Extubation Stridor als Folge von Larynxödem mit Notwendigkeit einer Tracheotomie.

Verlauf und Therapie:

Die Patientin wurde bewußtlos in Erbrochenem liegend aufgefunden. Dabei war sie zuletzt 48 Stunden vor diesem Ereignis gesehen worden. Bei Eintreffen des Notarztes war Frau Z. komatös. Aufgrund der vorhandenen Tablettenschachtel muß die Patientin ca. 50-70 Tabletten Lexotanil eingenommen haben, wahrscheinlich reaktiv, nach Tod des Ehemannes vor 4 Wochen.

Eine Untersuchung von Magensaft und Urin erbrachte noch Nachweis von Lexotanil im Magen und Urin, im Serum fanden sich noch 0,75 mg/l Lexotanil.

Da die Patientin weiterhin komatös war, erhielt sie von uns Anexate. Durch die Gabe von 1 Ampulle Anexate konnte die Patientin die Augen öffnen und Spontanbewegungen mit den Beinen und dem rechten Arm ausführen. Zusätzlich waren danach die Muskeleigenreflexe auslösbar ohne Nachweis von pathologischen Reflexen. Wir versuchten durch die zusätzliche Gabe einer weiteren Ampulle das Bewußtsein und die Ansprechbarkeit weiter aufzuhellen. Dies gelang nicht. Die Wirkung des Anexate hielt kurzfristig über 15 Minuten an mit erneut tiefkomatösem Zustand ohne Auslösbarkeit von Fluchtreflexen nach 30 Minuten. Daraufhin erhielt die Patientin Physostigmin.

Nach einer Ampulle Physostigmin hatte die Patientin wieder die Augen offen, zeigte Spontanbewegungen. Die Wirkung von Physostigmin hielt ca. 1 Stunde nach der i.v.-Injektion an, so daß die Wirkung von Physostigmin eine halbe Stunde länger anhielt als von Anexate.

Nach der dritten Ampulle Physostigmin i.v. war eine weitere Gabe nicht erforderlich, da die Patientin danach im Hinblick auf die neurologische Symptomatik und Herzkreislauf stabil war und nicht mehr in einen erneut komatösen Zustand verfiel.

Wegen eines Larynxödems mußte eine Tracheostomie durchgeführt werden. Die Patientin ist jetzt voll bewußtseinsklar. Es ist möglich mit ihr schriftlich normal zu kommunizieren. Neurologische Ausfälle bestehen nicht mehr.

2. Fall:

Aus einem toxikologischen Gutachten:

Auf Ihren schriftlichen Auftrag vom 2.3.1989 zur Frage einer Persönlichkeitsveränderung, die zu einer Testamentsumkehr führte, bei einer Mandantin, die zuletzt täglich 2 Tbl. Lexotanil einnahm, nehme ich wie folgt Stellung:

Lexotanil®, Wirkstoff Bromazepam, enthält pro Tablette 6 mg, Halbwertszeit 8-19 Std., 2 % werden

* Priv. Doz. Dr. Röhl, Chefarzt Klinik Bad Soden

innerhalb von 72 Stunden unverändert über den Urin ausgeschieden. Von allen Benzodiazepinen größtes Abhängigkeitsrisiko, nicht dosisabhängig.

Wir kennen Abhängigkeitsfälle mit 1/4 Tablette (Bruchrille), wobei einmal täglich eingenommen wurde. Bei Absetzen schwere Entzugsdelirien mit Wahnvorstellungen, Selbstmordgefahr, Schweißausbrüchen, Angst, monatelange Schlafstörungen. Erst nach einem halben Jahr besserten sich die Beschwerden ohne Therapie. Ein Jurist verweigerte bis heute die Bezahlung der Behandlungskosten im Entzug, weil er nicht im Vorhinein über die lange Leidenszeit aufgeklärt wurde; außerdem klagte er den Kardiologen an, der ihm (täglich 1/4 Tabl.) Lexotanil wegen nervöser Herzrhythmusstörungen verschrieben hatte.

Im Entzug, d. h. Absetzversuch des Patienten, der spontan immer wieder unternommen wird, um sich aus der Fessel der Abhängigkeit mit Entscheidungsunfähigkeit zu lösen, kann es zu massiven Depersonalitätserscheinungen mit unbegründeten Angstzuständen kommen. Der Patient ist sicher nicht testierfähig.

Brotizolam

(→ Benzodiazepinderivate)

Synonym:

2-Brom-4-(2-chlorphenyl)-9-methyl-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin

Vorkommen:

Lendormin®, Boehringer Ingelheim

Verwendung:

Sedativum

Wirkungscharakter und Stoffwechselverhalten:

Benzodiazepinderivat.

Brotizolam ist wie Clotiazepam ein Thienodiazepin-Derivat. Der Metabolismus beim Menschen ist bisher nicht vollständig untersucht; vorläufige Ergebnisse lassen jedoch darauf schließen, daß ein oder mehrere Oxydationsreaktionen in Frage kommen. Nicht konjugierte metabolische Produkte erscheinen im Plasma jedoch nicht in höheren Konzentrationen.

Erste Untersuchungen mit Brotizolam lassen darauf schließen, daß die Halbwertszeit zwischen 2 und 7 Stunden liegt. Die Kinetik verhält sich dosisunabhängig.

Benzodiazepin-Abhängigkeit.

Symptome:

ZNS:

Benommenheit, Schwindelgefühl, Koordinationsstörungen; Somnolenz und andere Zeichen zentraler Dämpfung (Atemdepression). Kopfschmerzen, Sehstörungen, Geschmacksalterationen; Amnesie; selten Verhaltensstörungen wie depressive Stimmungslage, plötzlich aggressive Anwandlungen, Verwirrung und suizidale Neigungen.

gastrointestinal:

Oberbauchbeschwerden, Diarrhoe

allergisch:

Pruritus, Urtikaria

Nachweis:

Chromatographisch weist Brotizolam ähnliche Eigenschaften wie Alprazolam und Triazolam auf und kann deswegen gaschromatographisch mit Elektronen-Einfangdetektor gut bestimmt werden.

Therapie:

Primäre Giftentfernung durch Kohle-Pulvis-Gabe oder Magenspülung, Gabe von Medizinalkohle und Glaubersalz; Freihalten der Atemwege und ggf. künstliche Beatmung; intravenöse Flüssigkeitszufuhr. In weniger schweren Fällen unter engmaschiger Kontrolle der Vitalfunktionen ausschlafen lassen.

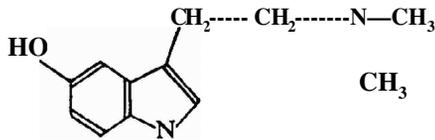
Bei Benzodiazepinabhängigkeit sofortiger Expositionsstop. Jeden zweiten Tag Gegengift Flumazenil (0,1 mg Anexate i.m.), danach Fortsetzung in kleinsten Dosen, wenn die Entzugsscheinungen wieder auftreten (Angst, Halluzinationen). Die quälende Schlaflosigkeit als Entzugssymptom kann bis zu 6 Monaten dauern; verhaltenstherapeutische Empfehlungen (Wasseranwendungen, aufstehen, ablenken, keinerlei Chemie), Amalgamentgiftung mit DMPS.

Bufotenin

Synonyma:

5-Hydroxy-3(β-dimethylaminoethyl)-indol, 5-Hydroxy-N,N-dimethyltryptamin

Formel:



wird aus dem Hautsekret von Kröten und aus dem Samen verschiedener Leguminosen isoliert. Gehört zur Gruppe der psychotoxischen Tryptaminderivate.

Beschaffenheit:

kristalline Substanz mit einem Schmelzpunkt zwischen 146° C und 147° C.

Molekulargewicht: 203,26 g/mol.

Verwendung:

als Kampfstoff wegen der kurzen Wirkdauer ungeeignet.

Stoffwechselverhalten:

Ist per os unwirksam, weil es im Magendarmtrakt desaminiert wird.

Wirkungscharakter:

nicht genau geklärt; hemmt vermutlich die 5-Hydroxytryptamin-Autorezeptoren der Neuronen und verringert den 5-Hydroxytryptamin-Umsatz.

Toxizität:

PD = < 100-500 ng/kg

LD₅₀ (Mensch) = 16 mg; t, = 20 Min.

W_{max} = nach 2 Std.

ICT₅₀: 3,0 mg • min/l

Symptome:

Halluzinationen wie bei LSD setzen schnell ein, halten jedoch nur Minuten an.

Nachweis:

DC

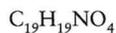
Therapie:

Kohle-Pulvis®-Gabe (10 g oral) (Fa. Köhler). Aponal® oder Diazepam (Valium®) i.v. oder i.m. bei Erregung. Evtl. Atem- und Kreislaufhilfe.

Literatur:

- FRANKE, S.: Lehrbuch der Militärchemie, Bd. 1. Berlin, Militärverlag der DDR (VEB), 1977
HELM, U.: Psychokampfstoffe. Walhalla und Practoria-Verlag, Regensburg/München, 1964
HELM, U., WEGER, N.: Grundzüge der Wehrtoxikologie. Wehrmedizin, Rebentisch, U.S.-Verlag, München, 1980
JACOBSEN, U.: Chemische Kampfstoffe. Geo-Verlag, Bonn, 1969
LOHS, K.-H.: Synthetische Gifte. 4. Auflage, Militärverlag der DDR (VEB), Berlin, 1974
SCHULZE, H.: ABC-Abwehr, chemische Sabotagegifte. Z. Zivilschutz, Heft 7/8, 1965
WALLENFELS, K., BRTEL, W.: Zivile Kampfstoffe. BMI-Schutzkommission, Bonn, 1973

Bulbocapnin

Chemische Formel:**Beschaffenheit:**

Molekulargewicht 325,35; löslich in Ethanol, Chloroform und Ether, unlöslich in Wasser

Vorkommen:

In den Knollen des hohlen Lerchensporns.

Verwendung:

Als Halluzinogen. Rauschmittel-Abhängigkeit.

Toxizität:

LD: 0,2 g/kg KG

D-Form LD₅₀ (Maus): 195 mg/kg (subcutan)

Symptome und klinische Befunde:

Mydriasis, Brechreiz, Schwindel, Erregung, optische Halluzinationen, Trance, Furchtlosigkeit, Anästhesie, Euphorie, Halluzinationen (wie LSD), Katalepsie, Katatonie, tonisch-klonische Krämpfe, Atemlähmung.

Therapie:

Giftelimination durch Erbrechen oder Magenspülung, sedieren mit Doxepin, bei Krämpfen Diazepam, evtl. Schocktherapie, Beatmung.

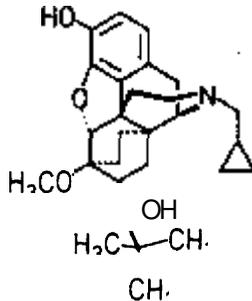
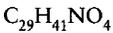
Bei Rauschmittel steht neben dem Wiederauftreten der Symptome, die zum Medikamentenmißbrauch führten (Kopfschmerzen, Depressionen) der psychische Zwang zur Wiederholung im Vordergrund. Ablenkung, Sport, Akupunktur und Verhaltenstherapie helfen.

Buprenorphin (→ Morphin)

Synonyma:

17-Cyclopropylmethyl-7 α -(2-(S)-3,3-dimethyl-2-hydroxy-but-2-yl)-4/5 α -epoxy-6,14 α -ethano-3-hydroxy-6 β -methoxy-morphinan; N-Cyclopropylmethyl-7 α -(1-(S)-1-hydroxy-1,2,2-trimethylpropyl)-6,14-endo-ethano-6,7,8,14-tetra-hydronor oripavin

Chemische Formel:



Beschaffenheit:

Weißes kristallines Pulver, schwach basische Reaktion; mäßig löslich in Wasser; MG: 467,33; Schmelzpunkt 209° C.

Vorkommen:

Temgesic® forte sublingual Sublingualtableten, Boehringer, Mannheim
 Temgesic® Injektionslösung, Boehringer Mannheim
 Temgesic® sublingual Sublingualtableten, Boehringer Mannheim

Verwendung:

Starkes Analgetikum; Mißbrauch durch Drogenabhängige vom Morphinotyp.

Wirkungscharakter und Stoffwechselverhalten:

1980 neu eingeführtes, stark wirkendes **Opiat-Analgetikum**, das aus dem halbsynthetischen Thebainderivat Oripavin weiterentwickelt wurde. Die analgetische Wirkung beruht auf der Interaktion mit spezifischen Opiatrezeptoren im ZNS, die relativ lange Wirkungsdauer von 6–8 Stunden auf einer hohen Rezeptoraffinität. Die analgetische Potenz ist 25-50 mal so hoch wie von Morphin; 0,3 mg entsprechen ca. 12 mg Morphin. Neben der morphinähnlichen agonistischen Wirkung besitzt B. auch ausgeprägte morphinantagonistische Eigenschaften, d. h., bei einem Einsatz nach Opiaten hebt es deren Wirkungen und Nebenwirkungen auf, aber die Analgesie bleibt.

Die therapeutische Breite ist groß; 10-20fache Überdosierung wird ohne wesentliche Nebenwirkungen vertragen.

Herz-Kreislauf-Wirkung: Blutdruck und Herzfrequenz sinken um etwa 10-15%.

Die Atemdepression entspricht der von äquianalgetischen Morphindosen (relative Stärke 44 : 1).

Ferner wirkt B. antitussiv und antidiuretisch; der Tonus der glatten Muskulatur (außer der von Blutgefäßen) kann gesteigert werden.

In terferenzen:

Die Wirkung von Analgetika, zentral dämpfenden und atemdepressiv wirkenden Pharmaka und von Alkohol kann verstärkt werden. Bei chronischem Gebrauch und bei Drogenabhängigen führt es zu Entzugssymptomen beim Absetzen.

Stoffwechselferhalten

Aufnahme:

Bei parenteraler Verabreichung von 0,3 mg B. werden maximale mittlere Plasmakonzentrationen von 1,5 mg/ml erreicht. Die Plasmaproteinbindung (hauptsächlich alpha- und beta-Globuline) beträgt 96%.

Meta bolismus:

Buprenorphin wird in der Leber N-dealkyliert und O- und/oder N-glukuronidiert.

Ausscheidung:

Innerhalb von 7 Tagen wird B. zu 71 % mit den Faeces (hauptsächlich unverändertes Buprenorphin) und zu 28 % renal (Glukuronid-Konjugate) ausgeschieden. Die langsame fäkale Ausscheidung verweist auf einen enterohepatischen Zyklus.

Tachyphylaxie, d.h. schnelle Gewöhnung mit Dosissteigerung.

Toxizität:

LD ₅₀ Maus	i.v.	24–29 mg/kg
	i.p.	90-97 mg/kg
	oral	260 mg/kg
LD ₅₀ Ratte	i.v.	31–38 mg/kg
	i.p.	197-207 mg/kg
	oral	über 600 mg/kg

Der Tod tritt meistens nach 24 Stunden infolge der Atemdepression ein.

Chronische Toxizität:

Bei intramuskulärer Applikation von bis zu 5 mg/kg/d über 6 Monate traten außer dosisabhängiger Verminderung des Körpergewichts und lokalen Nekrosen am Injektionsort keine Effekte auf.

Gewöhnungspotential:

Die Abhängigkeit erzeugende Kapazität von Buprenorphin (3,5 mg/kg) ist geringer als die von 40 mg/kg Pentazocin. Beim Menschen treten nach 8 mg Buprenorphin über 40-50 Tagen nur milde Abstinenzerscheinungen auf.

Vergiftungen sind bisher beim Menschen nicht bekannt geworden.

Symptome und klinische Befunde:

ZNS:

Sedierung, Schläfrigkeit; Übelkeit, Erbrechen, Schwindel; Atemdepression; Stimmungsaufhellung

Herz-Kreislauf:

Bradykardie, Blutdruckabfall

Nachweis:

Dünnschichtchromatographie (qualitativ)

Gaschromatographie (quantitativ)

Therapie:

Akut:

Bei schweren Atemdepressionen künstliche Beatmung. Morphin-Antagonisten wie Levallorphan und

Nalorphin sind als Antidot nicht, Naloxon (Narcanti®, Winthrop) nur teilweise geeignet. Medizinalkohle vierstündlich zur Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs.

Chronisch:

Entwöhnung wie Heroin.

Beim Opiatentzug hilft in schweren Fällen die Injektion des Antidot Naloxon (Naranti) in kleinen Dosen, täglich wiederholt (z.B. 0,01 mg/kg).

Zudem sollte der Patient viel schlafen, bei Bedarf Rohrzucker essen und viel trinken (Obstsäfte).

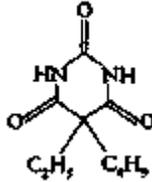
Butobarbital

(Barbiturate)

Synonym:

5-Ethyl-5-n-butylbarbitursäure, Butethal

Chemische Formel:



Vorkommen:

Seit 1931 im Handel, verschreibungsfähiges Betäubungsmittel

Wirkungscharakter und Stoffwechselverhalten:

Mittellang wirksames Schlafmittel. Halbwertszeit 33–41 Std. Bei chronischem Gebrauch Verminderung der Halbwertszeit um 25 % durch Enzyminduktion. 54 % werden im Urin innerhalb von 9 Tagen unverändert ausgeschieden, 27 % hydroxyliert, 14 % oxydiert (GILBERT 1974).
Barbiturat-Abhängigkeit.

Toxizität:

Therapeutische Dosis: 2,9–4,1 mg/l;

Toxische Dosis: 50 mg/l;

Letale Dosis: 100 mg/l

Symptome:

Koma, Atemdepression, Schock (s. Barbiturate)

Nachweis:

DC, GC

Therapie:

Kohle-Pulvis (10 g) nach oraler Aufnahme

Magenspülung, Medizinalkohle, Natriumsulfat

Plasmaexpander im Schock

Natriumbikarbonat-Infusion zum Azidoseausgleich

Alkalisierende forcierte Diurese

Bei vitaler Bedrohung Hämo-perfusion, Hämodialyse

Bei Niereninsuffizienz oder Schock Peritonealdialyse

Entwöhnung, siehe Barbiturate

Bei Schlafmittelabhängigkeit kann der Entzug mit einem lebensbedrohlichen Entzugskrampf beginnen, der nicht verhindert werden kann (nicht durch Ausschleichen, nicht durch Antiepileptika). Beim anschließenden Delir ist eine stationäre Beobachtung nötig, wegen Gefahr der Selbstbeschädigung und evtl. Selbstmordgefahr.

Dann Wiedererlernen einer regelmäßigen Schlafzeit ohne jegliche Chemikalien.
Viel Trinken (Obstsäfte) und Kohlehydrate (Zucker) zur Entgiftung. Amalgam-Antidot CMPS.

Camazepam

Synonym:

7-Chlor-1,3-dihydro-3-hydroxy-1-methyl-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-on-dimethylcarbamat

Verwendung:

Psychische Dysregulationen und psychisch bedingte Überforderungssymptome, wie Unruhe, Erregung, gesteigerte Reizbarkeit, Stimmungs labilität und Angstzustände, psychosomatische Störungen.

Dosierung: Erwachsene: 20–60 mg pro Tag, verschreibungsfähiges Betäubungsmittel.

Wirkungscharakter:

Lipophil, hohe und stabile Eiweißbindung.

Indikationen:

Angst- und Spannungszustände, Erregung und Unruhe, Stimmungs labilität, Schlafstörungen, funktionelle Organbeschwerden, psychosomatische Störungen, Epilepsie.

Metabolismus:

Schnelle Resorption aus dem Interstinum.

Wird in der Leber hydroxyliert und demethyliert. Einige Metabolite sind pharmakologisch noch aktiv und haben ähnliche Wirkungen wie die Ausgangssubstanz, werden aber in der Regel weitaus langsamer eliminiert. Keine aktiven Metaboliten.

Keine oder nur minimal ausgeprägte antagonistische Wirkung gegenüber Apomorphin und Histamin (im Gegensatz zu den Neuroleptika).

Einfluss auf die zentral cholinerge Reizübertragung (anticholinergische Wirkung) wahrscheinlich.

Nebenwirkungen:

Muskelrelaxation, Schwindel, Appetitzunahme, Abnahme der Libido, Menstruationsstörungen, geringe Atem- und Kreislaufdepression.

Selten anticholinergische Symptome wie Harnretention, Obstipation und Mundtrockenheit. Bei chronischem Missbrauch Abhängigkeit vom Schlafmitteltyp (oft in Kombination mit chronischem Alkoholismus). Abhängigkeitsentstehung dosisunabhängig.

Wechselwirkungen:

Bei Kombination mit zentraldämpfenden Pharmaka und Alkohol gegenseitige Wirkungsverstärkung. Toxische Dosis zwischen 30 mg und 150 mg/die.

Abhängigkeit vom Benzodiazepintyp.

Symptome:

- Bewusstseinsstörungen (Benommenheit, Somnolenz, Schlaf, Bewusstlosigkeit, Koma)
- psychische Störungen (Erregung, Verwirrung, Amnesie, Schlaflosigkeit, Dysphorie und Euphorie, Halluzinationen)
- neuromuskuläre Störungen (Muskelhypotonie, Ataxie, Hyporeflexie, Sprachstörungen: Dysarthrie, verwaschene Sprache, Dysphasie)
- kardiovaskuläre Störungen (Hypotonie, Tachykardie, Bradykardie bei schweren ZNS-Depressionen)
- selten Atemdepressionen
- Mydriasis
- Nausea, Erbrechen
- 10 Tage nach Absetzen bei chronischem Missbrauch Einsetzen eines Entzugsdelirs mit Agitation, Schweißausbrüchen, optischen und akustischen Halluzinationen.

Nachweis:

qual. Dünnschichtchromatografie oder EMIT Benzodiazepine
quant. Gaschromatografie, photometrisch n. Frings und Cohen

Therapie:

- primäre Giftelimination: Kohle-Pulvis-Gabe, Magenspülung, Kohle, Glaubersalz
- bei anticholinerger Symptomatik: Physostigminsalizylat als Antidot, gut wirksam beim Entzugsdelir
Magenspülung, Kohle, Natriumsulfat.

Keine forcierte Diurese! Minimale Giftelimination durch eine Hämoperfusion.

Beatmen!

Bei Benzodiazepinabhängigkeit sofortiger Expositionsstop. Jeden zweiten Tag Gegengift Flumazenil (0,1 mg Anexate i.m.), danach Fortsetzung in kleinsten Dosen, wenn die Entzugserscheinungen wieder auftreten (Angst, Halluzinationen).

Die quälende Schlaflosigkeit als Entzugssymptom kann bis zu 6 Monaten dauern; verhaltenstherapeutische Empfehlungen (Wasseranwendungen, aufstehen, ablenken, keinerlei Chemie), Amalgamentgiftung mit DMPS.

Besonderheiten:

Infolge einer langen Halbwertszeit kann die Wirkung einer am Abend zuvor eingenommenen Tablette am nächsten Tag eventuell noch nicht abgeklungen sein.

Für Verkehrsteilnehmer ist es wichtig, am Tage keine sedierenden Medikamente einzunehmen, die zu einer Beeinträchtigung der Leistungsfähigkeit führen.

Es ist ferner wichtig, mit der Nachwirkung eines am Abend oder gar erst spät in der Nacht eingenommenen Schlafmittels zu rechnen.

Campher

Synonyma:

DL-2-Bornanon; 1,7,7-Trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-on

Beschaffenheit:

Farblose, durchsichtige Kristalle oder Pulver mit durchdringendem, charakteristischem aromatischem Geruch und scharfem aromatischem Geschmack; gut löslich in Alkohol und fetten Ölen, schlecht in Wasser; MG = 152,2; kalt aufbewahren!

Handelspräparate:

Li-iL:

Camphoderm

Scheffler:

Mulmicor

Riemser:

Pectocor

Rheunervol

Wirkungscharakter:

Zentrales Analeptikum, Stimulation des Atem- und Vasomotorenzentrums, Excitans der Großhirnrinde; erregend auf Uterusmuskulatur, lähmend auf Muskulatur von Darm, Gallenblase, Bronchien und Arterien; lokalanästhetisch; in hohen Dosen Krampfgift!

Stoffwechselverhalten:

Campher wird über Schleimhäute und durch Inhalation resorbiert! Gute Depotwirkung im Gewebe, aber unsichere Resorptionsquote.

Metabolismus:

Campher wird schnell in der Leber abgebaut durch Oxidation und Glucuronidierung.

Indikationen:

Schmerzhafte rheumatische Gelenk- und Weichteilerkrankungen sowie bei Schmerzen nach übermäßiger Belastung des Bewegungsapparates. Sportverletzungen, Einreibung und Badezusatz bei katarrhalischen Erkrankungen der Luftwege.

Kontraindikationen:

Geschädigte Haut.

Toxizität:

10–20 g oral führen zu schweren Vergiftungen, 6 g s.c. sind tödlich, bei Kindern kann schon 1 g tödlich wirken!

Nebenwirkungen:

Kontaktexzem

Symptome bei Überdosierung:

Vergiftungen entstehen häufig nach Einnahme von Campheröl oder campherhaltiger Salbe oder durch Einreiben der Nasenschleimhäute bei Kindern!

Übelkeit, Erbrechen, Koliken

Kopfschmerz, Schwindel, Rauschzustand ähnlich dem Alkoholrausch mit Sinnestäuschungen und Wahnideen (Delirium)

Epileptische Krämpfe, Lähmungen, Atemnot, Atemluft mit charakteristischem aromatischem Geruch

Anurie

Nachweis:

UV-Spektrometrie, GC

Therapie:

Magenspülung, Paraffinöl, Na_2SO_4 , Kohle-Pulvis

keine Fette oder Öle! (wirken resorptionsfördernd)

Diazepam bei Krämpfen

bei Schock Plasmaexpander, Azidoseausgleich mit Natriumbikarbonat

Beatmung

bei Anurie Hämodialyse

Hämoperfusion mit Kohle

Cannabis

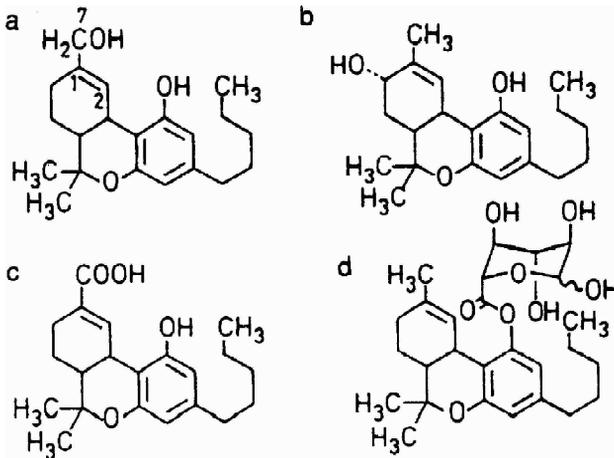
Synonyma:

- y-Hydroxy-Ai-THC
- Öa-Hydroxy-A[^]THC
- A[^]THC[^]-säure
- A[^]THC-Glucuronat

Haschisch, Marihuana, Tetrahydrocannabinole. Im Szenenjargon: Bar (fester Marihuana-Block, bestehend aus Marihuana, Zucker, Cola), bensch (in der arabischen Sprache gebräuchliche Bezeichnung für Haschisch), Bhang (arabische Bezeichnung für Haschisch, auch für Haschisch-Zubereitungen und Verarbeitungen), brock (1 kg gepreßtes Haschisch), brown, brown stuff, Canape (italienische Bezeichnung), Charas, chauvre indian (französische Bezeichnung), Chicago grün (Marihuana grüngefärbt), Churrus (indische Bezeichnung), Dagga (mittelafrikanische Bezeichnung), dinky dows (Marihuana-Zigaretten), dope, gage, gandscha (indischer Hanf), Ganja (indische Bezeichnung), gate, Gras, Grass, greenstuff, griffs, Hasch, hash, Hay (minderwertiges Marihuana), hemp, Heu, key, Kif (nordafrikanische Bezeichnung) Kiff, khiff, Lady, Mary jane, Machona, Maconha (südamerikanische Bezeichnung), manicure (hochwertiges Marihuana), Marie-Johanna, matchbox (auf der Straße gehandelte Menge von Marihuana, für ca. 6 Zigaretten ausreichend), Mexican brown (reines Marihuana aus Mexiko), muggles (Marihuana-Zigaretten), Mussolini (stark wirkende Haschisch-Sorten), Panama red (Marihuana aus Mittelamerika), piece, pot, pott, Reefer (Haschisch-Zigarette), Sahara Nr. 1 (geringwertiges Haschisch), shit, splim, stick, Stoff, sweet lucy, tea, Texas tea, weed.

Chemische Formel:

- y-Hydroxy-A[^]THC
- Öa-Hydroxy-A[^]THC
- A[^]THC[^]-säure
- A[^]THC-Glucuronat



Beschaffenheit:

Die in den einzelnen Zubereitungen in wechselnden Mengen enthaltenen Inhaltsstoffe werden als Cannabinoide bezeichnet, deren Bildung in der Pflanze weitgehend beeinflusst wird von Klima und Wachstums-

bedingungen. (3R,4R-)-Tetrahydrocannabinol (-THC) ist der Hauptträger der psychotropen Wirkung. - Tetrahydrocannabinol (-THC) ist ebenfalls psychotrop, entsteht aber erst bei der Lagerung von Haschisch als Artefakt. Cannabidiol (CBD) kann als Vorstufe von -THC betrachtet werden, und Cannabinol (CBN) ist das endgültige Oxydationsprodukt von - und -THC. Sein Gehalt nimmt bei der Alterung der Droge zu, der THC-Gehalt sinkt. CBD und CBN sind psychisch inaktiv. Neben diesen vier Hauptkomponenten enthält Haschisch etwa 30 weitere, chemisch ähnlich gebaute Cannabinoide, eine Reihe von Zuckern, Flavoiden und Alkaloiden, die nur in geringen Mengen vorkommen und für die psychotrope Wirkung der Droge bedeutungslos sind. Die vorstehend genannten Cannabinoide sind praktisch wasserunlöslich, sehr leicht löslich in unpolaren Lösungsmitteln (AL., A., Chlf., Ac, Egeste) sind die Cannabinoide ebenfalls gut löslich. Schmelzpunkt-Bestimmungen sind kaum möglich, da die vorgenannten Hauptwirkstoffe nie völlig rein aus Haschisch isoliert werden können.

Vorkommen:

Verarbeitungen der Hanfpflanze (heimisch in Südindien: Cannabis sativa/indica), die auf verschiedenen Stengeln weibliche und männliche Blüten trägt; bei den weiblichen Blüten bilden sich zur Zeit der Blüte Drüsenhaare, die ein Harz mit dem Wirkstoff Cannabidiol absondern. (Auch die männlichen Pflanzen produzieren das Harz, aber nur in sehr geringer Menge.)

Anbau in jeder gemäßigten bis heißen Zone möglich.

In Amerika als Marihuana:

Blätter, obere Abschnitte der Blüten, Stengel, Samen, grob zerkleinert (»flower top«),

Spitzenerzeugnis:

Sinsemilla; »Thaisticks«.

In Asien und Afrika als Haschisch:

Verpreßtes Cannabis-Harz in Platten, als Pulver, Haschisch-Öl; 7-10 mal so stark wie Marihuana (mit Alkohol oder Benzin hergestellter Haschischextrakt, der bis zu 80% A 1-THC enthält, Haschischöl kann in nichtwäßriger Lösung als injizierbare Substanz dienen).

Haschischarten:

Starke und milde Sorten; je Anbaugesbiet erhebliche Unterschiede im Wirkstoffgehalt (3-35%)

Marihuanaarten:

„Kongo-Gras“, „Kenia-Gras“, „Acapulco Gold“

Mexiko. Schwächere Wirkung als Haschisch.

Tab. 1: Cannabis-Arten

Name	Herkunft	Verpackung/Bemerkungen
Grüner Türke bzw. heller	Hochland der Türkei Nordafrika, Kolumbien	in Klarsichtfolien; Farbe: grünlich-grau (wie getr. Minze)
Roter Libanese	Libanon-Gebirge	in flachgepreßten Leinenbeuteln; Farbe: rötlichbraun; Harzgehalt doppelt wie Grüner Türke
Schwarzer Afghane	Indien, Pakistan, Afghanistan	nicht festgelegt; Farbe: schwarz (schwarz-braun) Harzgehalt vierfach wie Grüner Türke
Schimmel-Afghane bzw. dunkelbrauner Pakistani	wie vor	wie vor; Farbe: grau-schwarz-braun, durch toxikologischen Schimmelpilz

Verwendung:

Rauchen in reiner Form oder vermischt in Zigaretten (Joint) oder in einer besonderen Pfeife;
Über den Magen-Darm-Trakt: Kauen, Zubereitung als Tee, Zusatz zu Getränken und Speisen (Haschisch-Gebäck-Konfekt).

Selten trotz Wasserunlöslichkeit i.v.-Applikation. Meistens wird die Substanz in Gemeinschaft aufgenommen.

Zur therapeutischen Anwendung werden derzeit die Wirkungen der Canabinoide klinisch geprüft: Antiemetische Wirkung bei Zytostatika-induziertem Erbrechen, analgetische, antispastische und antikonvulsive Wirkung sowie die Senkung des Augeninnendruckes bei Glaukom. Das Ziel der Cannabinoid-Forschung ist die Abtrennung spezifischer pharmakologischer Wirkungen vom unerwünschten psychotropen Effekten.

Anbau von Hanfpflanzen zur Fasergewinnung.

Marih uanaarten:

»Kongo-Gras«, »Kenia-Gras«, »Acapulco Gold«

Mexiko. Schwächere Wirkung als Haschisch.

Wirkungscharakter und Stoffwechselverhalten:

Beim Rauchen tritt der Rausch nach wenigen Minuten ein; Plasma-Maximum nach 10-30 Min., Wirkdauer ca. 2-3 Stunden (je nach Dosis aber auch bis zu 12 Stunden). Per os eingenommen Latenz zwischen V_z und 2 Stunden möglich; Wirkdauer ca. 3-5 Stunden. Um einen gleichartigen Rauschzustand zu erzielen, ist bei oraler Aufnahme die benötigte Cannabismenge ca. 2-3mal höher als beim Rauchen.

THC ist nahezu wasserunlöslich und kann nicht in unveränderter Form ausgeschieden werden. Die Substanz wird in der Leber (und in anderen Geweben) mono- oder dihydroxyliert, zu THC-Säuren oxidiert und mit Glucuronsäure konjugiert. Der lipophile Charakter von THC führt zu einer Akkumulation im Organismus. THC verschwindet nach anfänglich hohen Konzentrationen rasch aus dem Plasma und sammelt sich in Lunge, Leber und Milz und schließlich in den Fettgeweben, aus denen es langsam wieder abgegeben wird. Diese letzte Phase hat eine Halbwertszeit von 7 Tagen. Ungefähr 80% einer THC-Dosis werden innerhalb von 5 Tagen diminiert, und zwar zu 80% mit den Faeces, der Rest mit dem Urin.

Der Mechanismus der psychotropen Wirkung der Droge ist noch unbekannt. Gegenwärtig werden 2 Hypothesen diskutiert:

Die Membranhypothese:

Nach ihr geht das lipophile A¹-THC in der Lipidphase des Neurolemms in Lösung und verändert deren Fluidität und Permeabilität, ein Effekt, der der allgemeinen Theorie der Narkose entspricht.

Die Rezeptortheorie:

Wechselwirkung mit einem spezifischen neuronalen THC-Rezeptor.

Die psychischen Wirkungen bei einmaligem Konsum von Haschisch zeigen i.d.R. einen typischen Rauschverlauf:

1. Gehobene Stimmung, Heiterkeit, Euphorie
2. Verminderter Antrieb, Passivität, Apathie, Lethargie
3. Denkstörungen: bruchstückhaftes Denken, Herabsetzung der gedanklichen Speichermöglichkeit, Verlust der Erlebniskontinuität, Ordnung nach assoziativen Gesichtspunkten, ideeflüchtiges Denken
4. Störungen der Konzentration und der Aufmerksamkeit: erhöhte Ablenkbarkeit, abnorme Reizoffenheit (Störungen des Kurzzeitgedächtnisses)
5. Abnorme Fokussierung der Wahrnehmung: Ausrichtung auf irrelevante Nebenreize
6. Pathologische Wahrnehmungsstörungen: Illusionen, Pseudohalluzinationen, Synästhesien
7. Gedächtnis- und Erinnerungsstörungen (Langzeitgedächtnis)
8. Körperschemastörungen
9. Kritischschwäche (erhöhte Risikobereitschaft)
10. Störungen der Psychomotorik: Verändertes Ausdrucksverhalten (Mimik, Gestik)

Körperliche Wirkungen bei einmaligem Konsum von Haschisch:

Gesteigerte Herzfrequenz,» Herzklopfen «	Übelkeit
Gesteigerter Blutdruck	Brechreiz/Erbrechen
Vermehrter Hunger/Appetit	Mydriasis
Vermehrter Durst	Reflexsteigerung
Schläfrigkeit/Müdigkeit	Parästhesien
Kalte Akren	Tremor
Kopfschmerz	Ataxie

Meist treten jedoch bei cannabisungewohnten Personen beim ersten Konsum keinerlei Drogenwirkungen auf, weil es zunächst nur zu einer sehr langsamen Umsetzung des zugeführten THC im Organismus kommt. Erst bei mehrfachem Konsum sind die Leberzellen imstande, in nennenswertem Ausmaß und in der erforderlichen kurzen Zeit diejenigen Stoffwechselprozesse zu unterhalten, die erforderlich sind, um die Voraussetzungen einer psychotropen Wirkung herbeizuführen.

Bei Dauerkonsum von Cannabis kann eine Abhängigkeit vom Cannabistyp entstehen:

psychische Abhängigkeit, geringe Tendenz zur Dosissteigerung, Toleranzbildung gegen die wesentlichen Wirkungen der Droge.

Weitere psychische Wirkung:

euphorisch gehobene Stimmungslage. Allgemeine Antriebsverminderung (Mangel an Initiative, Spontaneität, Interesse). Störungen des Kurzzeit- und des Langzeitgedächtnisses (Konzentrations- und Gedächtnisstörungen).

Kritikschwäche, Scheintiefsinn. Einstellungs- und Handlungsveränderungen (»Wesensänderung«) in Richtung vermehrter Selbstzuwendung, Selbstbeobachtung und Selbstbeschäftigung (Rückzug auf die eigene Person). Mangel an sozialem Interesse, Abwendung von Leistungsverpflichtungen.

Körperliche Wirkungen bei Dauerkonsum von Haschisch:

Lungen- und Bronchialerkrankungen,
 Herz-Kreislauf-Störungen
 Veränderungen am Immunsystem
 Leberschäden
 EEG-Veränderungen als Ausdruck von Hirnfunktionsstörungen
 Endokrine Störungen
 Sexuelle Störungen
 Auswirkungen auf Schwangerschaft, Geburt und Neugeborene
 Hirnschäden
 Chromosomenveränderungen
 Pharyngitis
 Konjunktivitis
 Bronchitis
 Schläfrigkeit/Müdigkeit
 Parästhesien
 Ataxie

Von den tatsächlichen Wirkungen bei Dauerkonsum sollte man sogenannte Pseudowirkungen trennen (subjektiv vorhanden, indessen objektiv nicht nachprüfbar Wirkungen):

Bewußtseinsweiterung:

Erhöhte geistige Produktivität, erhöhte künstlerische Kreativität
 Anders nicht erlebbare Erkenntnis- und Erfahrungsbereicherung
 Erhöhte (rationale) Reflexionsfähigkeit, besondere Klarheit des Denkens und Erlebens
 Politische Solidarisierungseffekte
 Emanzipatorische Effekte (»Haschisch befreit«)
 Die Wirkung der Substanz ist dosisabhängig. Wegen der praktisch kaum möglichen exakten Dosierung der

Substanz kommt es zu einem weiten Spektrum unterschiedlicher Cannabiswirkungen. Offensichtlich sind daran auch schwer meßbare individuelle Faktoren beteiligt.

Eine relativ konstante Wirkung der Substanz ist die charakteristische Stimmungsveränderung. Es kommt zu einer gehobenen Stimmungslage, die in Richtung grundloser Heiterkeit und innerer Gelassenheit, allgemeiner Fröhlichkeit und Albernheit geht. Das Gefühl der Erfüllung, Freude und Zufriedenheit tritt hinzu. Dazwischen können leise Angst-, Scham- oder auch Schuldgefühle auftauchen, die sich mit den positiv besetzten Empfindungen eigentümlich durchmischen können. Diese ungewöhnliche Kombination entgegengesetzter Empfindungen wird von Cannabiskonsumenten vielfach als unbeschreiblich bezeichnet. Im Laufe des Rausches kann die ursprünglich gehobene Stimmung in Müdigkeit und Teilnahmslosigkeit übergehen. Die Stimmung wird indifferent. Unlustbetonte Grübeleien können den ausklingenden Rausch begleiten. Während des Rausches kann es auch zu plötzlichen uneinfühlbaren Stimmungsumschwüngen kommen.

Eine zweite Wirkung des Haschischs besteht in einer charakteristischen Antriebsverminderung. Die Konsumenten werden passiv, sie verlieren ihre Spontaneität, sie geben sich ihren veränderten Wahrnehmungen hin, machen scheinheftige Bemerkungen, widmen ihre Aufmerksamkeit ganz Ausschnitten der Umgebung, etwa der Musik, und erschöpfen sich im passiven Konsum des Angebotenen, ohne selbst aktiv ins Geschehen einzugreifen. Die Antriebsschwäche hält während der gesamten Wirkdauer der eingenommenen Cannabismenge an. Vielfach reicht sie aber auch darüber hinaus. Dieser Umstand ist vielfach Triebfeder zum Konsum anregender, ihrerseits abhängig machender Substanzen, etwa von Weckmitteln.

Eine dritte wesentliche Cannabiswirkung ist die Störung der Denkabläufe; das Denken verliert seinen inneren Zusammenhang, aber auch seine zeitliche und vom Sinn her vorgegebene Kontinuität. Es kommt zum Gedankenabreißen und zu bruchstückhaften Denkabläufen bei gleichzeitiger Herabsetzung der gedanklichen Speicherfähigkeit. Ungewollte Gedanken treten auf. Dabei empfinden die Konsumenten selbst ihr Denken als besonders klar, präzise und originell. Die Wirklichkeit stimmt damit vielfach allerdings nicht überein. Oft kommt es zur Verknüpfung verschiedener Erlebnisqualitäten, wie sie bei Geistesgesunden nicht zu beobachten ist. So kann etwa die Musik zu visuellen Vorstellungen führen, optische Eindrücke können mit Gerüchen kombiniert werden u. ä. Während des Haschischrausches nimmt die Fähigkeit zur Verbalisierung des Erlebten ab.

Neben Stimmungsveränderungen, Antriebsverminderung und Störungen der Denkabläufe kommt es viertens auch zu Störungen der Wahrnehmung, der Konzentration und der Aufmerksamkeit. Sie lassen sich anhand von psychologischen Testuntersuchungen einwandfrei objektivieren. Sowohl die zeitliche als auch die räumliche Wahrnehmung erleidet Verzerrungen. Die Aufmerksamkeit wird auf irrelevante Nebenreize gerichtet, so daß die Dinge der Umgebung einen neuen Erlebnischarakter annehmen können. Fünftens wird die Fähigkeit zu kritisch abwägender Betrachtung sowohl der eigenen Situation als auch der eigenen Leistungsfähigkeit beeinträchtigt. In diesem Zusammenhang ist von Kritikschwäche zu sprechen. Vermeintliche Leistungssteigerungen im Cannabisrausch lassen sich nicht objektivieren. Die künstlerische Produktivität und die Kreativität werden nicht positiv beeinflusst. Dies haben entsprechende Untersuchungen ergeben. Die Risikobereitschaft wird im Cannabisrausch dagegen erhöht, wie das auch in gewissen Stadien des Alkoholrausches der Fall ist.

Zu einem wertverbaren Erfahrungszuwachs oder einer meßbaren Erkenntnisbereicherung kommt es sechstens im Haschischrausch nicht. Vielfach ist ja in diesem Zusammenhang von Bewußtseinsverweigerung gesprochen worden. Damit meinen die Konsumenten das Gefühl, als ob sich ihnen die Sinnzusammenhänge des Lebens und der Welt plötzlich wie beim Blick in den Spiegel öffneten. Diesem Gefühl steht aber kein greifbarer Inhalt gegenüber. Zu tatsächlichen neuen Einsichten kommt es nicht. Praktikable Erkenntnisse verhaltensbestimmenden Gehalts kommen nicht zustande. Aus den Erlebnissen im Cannabisrausch kann kein verwertbarer oder auch nur praxisbezogener Schluß gezogen werden. Der Cannabisrausch mag eine momentan entlastende Funktion haben, kann aber sicher keine erkenntnis- oder erfahrungsfördernde Rolle spielen. Die Erfahrungen im Cannabisrausch bleiben bei den Konsumenten ohne Auswirkung auf ihren Lebensalltag. Im Konflikt- oder Problemfall sind sie als Hilfsmittel nicht mobilisierbar.

Neben Veränderungen der Grundeinstellung gegenüber Problemen und Anforderungen des Alltags führt der Dauerkonsum von Cannabis bei manchen Konsumenten auch zur Deformation ihrer Persönlichkeitsstruktur. Wir wissen bislang nicht, ob solche Veränderungen reversibel sind, und ggf. in welchem Umfang dies möglich ist. Hirnorganische Veränderungen wurden bei Cannabiskonsumenten indessen bislang nicht beobachtet.

Störungen des Denkens, der Wahrnehmung, der Merkfähigkeit:

Bei Cannabiskonsumenten finden wir objektivierbare Leistungseinbußen nicht nur im Cannabisrausch, sondern auch beim chronischen Konsum der Droge. Die Fähigkeit zu differenzierendem Denken und Urteilen ist in beiden Fällen reduziert. Dem Gefühl erhöhter Leistungsfähigkeit geht ein objektiver Verfall derselben parallel. Scheintiefsinn tritt an die Stelle logisch geordneten schlußfolgernden Denkens. Erleuchtungserlebnisse ersetzen rational zustandegekommene Einsichten. Besonders psychische Sorgfaltleistungen sind am stärksten von solchen Einschränkungen betroffen. Das Kurzzeitgedächtnis und die zeitliche Wahrnehmung werden verändert. Zeitgitterstörungen treten hinzu. Insgesamt wird die psychische Leistungsfähigkeit deutlich vermindert.

Umsteigeeffekt, Cannabis als Einstiegsdroge: Von Cannabisprobierern stellen die meisten den Konsum der Droge spontan wieder ein, ohne daß es zur Eröffnung einer Drogenkarriere kommt. Befragt man aber Heroinsüchtige bzw. Mehrfachabhängige, so stellt sich in der Mehrzahl der Fälle heraus, daß am Anfang ihr Drogenkarriere das Haschisch stand, wenn es auch vielfach nur kurzzeitig und sporadisch benutzt wurde. Sind wir danach berechtigt, das Cannabis eine Einstiegsdroge zu nennen?

Nach allen bisher vorliegenden Untersuchungsergebnissen scheint es unstrittig, daß längerdauernder Konsum einer zentral wirksamen Substanz von der Art des Haschischs gewohnheitsbildend wirkt und abhängige Verhaltensweisen bahnt und festigt.

Cannabiskonsum verstärkt ein auf Manipulation der eigenen Befindlichkeit und auf Ausweichen vor den Belastungen des Alltags gerichtetes Verhalten, besonders bei jungen, unzureichend stabilisierten Menschen. Der Wunsch nach Verstärkung der Wirkung des Haschischs und die im Verlauf als nachlassen empfundene Wirkung dieses Stoffes führen die Konsumenten auf die Suche nach stärker wirkender Substanzen. Als solche erweisen sich zunächst Halluzinogene, später Weckmittel, schließlich Opiate. Die Dosissteigerung allein reicht bei Haschisch nur kurze Zeit aus, um die Wirkung weiter zu steigern. An seine Stelle müssen vielmehr neue Substanzen mit stärkeren substanzengeigen Wirkungsspektren treten. Durch den Dauerkonsum von Haschisch wird eine Disposition für eine spätere Opiatsucht geschaffen. Sicher müssen zur Eröffnung einer Drogenkarriere in Richtung Opiatsucht noch individuelle und möglicherweise weitere Faktoren treten, die wir nicht genau kennen. Es steht aber fest, daß Cannabis den Weg zum Heroi ebnet und wahrscheinlich in vielen Fällen ohne Cannabiskonsum kein Heroinkonsum zustande käme. Aus dem Umgang mit Opiatsüchtigen bestätigt sich dieser Zusammenhang täglich. Dabei soll hier außer Betracht bleiben, ob es noch andere, vergleichbar wirksame Einstiegsdrogen gibt.

Atypische Rauschverläufe, pathologischer Cannabis-Rausch:

Anhand der unsicheren Dosierbarkeit des Haschischs ist die Wirkung einer konsumierten Einzeldosis nur schwer kalkulierbar. Unter verschiedenartigen Begleitumständen ist bei verschiedenen Personen mit unterschiedlichen Rauschverläufen zu rechnen. Da die Ausgangssituation des Konsumenten beim Konsum einer Einzeldosis Haschischs eine Grundlage des Rauscherlebens ist, kann z. B. eine — vom Konsumenten u. U gar nicht realisierte - depressive Verstimmung, eine situativ bedingte Niedergeschlagenheit oder ein vorangegangenes Mißerfolgserebnis den Cannabisrausch negativ beeinflussen. Die Umgebung während des Cannabiskonsums und des Cannabisrausches sowie das Verhalten eventuell mitkonsumierender Personen können ebenfalls den Rauschverlauf entscheidend mitbeeinflussen. Ist der Rausch einmal in Gang gekommen, so ist er durch den Berauschten nur schwer steuerbar. Hierdurch entstehen Risiken für den Konsumenten, die er vorher nur schwer abschätzen kann.

Schließlich können jederzeit atypische Rauschverläufe (sogenannte »bad trips«) auftreten. Horror- und Panikerlebnisse, Angst und Entsetzen, depressive Verstimmung und Neigung zu unvorhersehbarem Fehlverhalten beherrschen dann das Bild. Die Cannabiskonsumenten sind während eines solchen Zustandes vielfach hochgradig gefährdet. In Einzelfällen kommen solche Bilder in der Klinik zur Beobachtung. Vielfach ist die Suizidgefahr dabei erhöht. Die Realität wird verzerrt und angstgefärbt wahrgenommen. Aus diesem Grunde ist auch mit aggressiven Fehlverhaltensweisen gegen die Umgebung zu rechnen. In solchen Fällen muß gezielte psychiatrische Behandlung einsetzen, um den Rausch bzw. die Vergiftung zu beherrschen. Deshalb stellen gerade die atypischen Rauschverläufe, mit denen im Grunde jederzeit gerechnet werden muß, ein wesentliches Gefährdungsmoment des Cannabiskonsums dar.

Nachrausch (»flash back«):

Unter einem Nachrausch verstehen wir das Auftreten von subjektiv erlebten Zustandsbildern, wie sie sonst nur im Rausch beobachtet werden können, ohne daß hier allerdings erneut Haschisch zugeführt worden

wäre. Solche Nachräusche können noch etwa 6 Monate nach der letzten Drogeneinnahme auftreten. In manchen Fällen können sie noch später vielfach ohne ersichtlichen Anlaß wieder auftauchen. Wir erklären uns das Zustandekommen solcher Zustandsbilder dadurch, daß es durch den früher andauernden Konsum der Droge zu einer Bahnung abnormer Wahrnehmungsmuster auf bestimmte Nervenzellverbindungen im Gehirn gekommen ist. Der genaue Entstehungsmechanismus von Nachräuschen ist bis heute allerdings nicht bekannt. Das plötzliche unvorhersehbare Eintreten solcher Wahrnehmungs- und Erlebnisstörungen birgt erhebliche Gefährdungsmomente für den Konsumenten, u. U. auch für seine Umgebung.

Schwere Cannabis-Intoxikation:

Werden große Mengen Cannabis (beim Haschischrauchen 200 bis 250 µg Delta-9-THC/kg) konsumiert, können Desorientiertheit, verworrenes Denken, Depersonalisations- und Derealisationserleben, optische und akustische Halluzinationen auftreten. Die Konsumenten fühlen sich häufig erschöpft und sind als Folge der Intoxikation dysarthrisch und ataktisch. Die schwere Cannabis-Intoxikation ist im Gegensatz zum pathologischen Rausch rein toxisch bedingt, klingt mit nachlassender Drogenwirkung in der Regel innerhalb von drei bis vier Stunden ab und endet mit Sedierung und Schlaf. Ob Erkrankungen, wie z.B. Leberfunktionsstörungen, die sonst rasche Metabolisierung des Delta-9-THC verzögern und damit längerdauernde Intoxikationen verursachen können, ist unklar. Die meisten Konsumenten sind in der Lage, den Grad der Intoxikation über die Geschwindigkeit, mit der Haschisch oder Marihuana geraucht wird, recht gut zu steuern. Eine solche Steuerungsmöglichkeit entfällt allerdings bei oraler Cannabis-Aufnahme. Bei der schweren Intoxikation ist ein beruhigendes Gespräch meist hilfreich, nur selten (hochgradige Angst oder Unruhe) ist eine Sedierung mit Diazepam (5-10 mg oral, i.m. oder langsam i.v.) erforderlich. Patienten mit schweren Cannabis-Intoxikationen sollten bis zum Abklingen der Symptomatik unter Beobachtung bleiben; die Einweisung in eine psychiatrische Klinik ist nicht indiziert.

Psychosen:

Akute Cannabis-Psychose:

Die Einteilung der längerdauernden psychotischen Reaktionen nach Cannabis-Konsum wird im Gegensatz zur Einteilung der Rauschzustände kontrovers diskutiert. Als akute Cannabis-Pychosen werden alle psychotischen Zustandsbilder bezeichnet, die nach Cannabis-Konsum aufgetreten sind, aber bis zu 14 Tagen nach Abklingen des Rausches bestehen bleiben. Bei diesen Patienten ist zur differentialdiagnostischen Abgrenzung von endogenen, organischen oder exogenen Psychosen eine gründliche psychiatrische Anamnese und Untersuchung erforderlich. Deshalb sollte bei diesen Patienten frühzeitig eine psychiatrische Mitbetreuung eingeleitet werden. Wenn sich nach wenigen Tagen keine spontane Besserung einstellt, kann wegen des im Einzelfall nicht vorhersagbaren Verlaufs eine Neuroleptika-Behandlung (z. B. mit 5—10 mg Haloperidol) begonnen werden.

Ob die akuten Cannabis-Pychosen ein eigenständiges Krankheitsbild sind und welche Rolle der Cannabis-Mißbrauch dabei spielt, ist umstritten. Die Meinungen reichen von der Auffassung, diese Patienten seien endogen psychotisch und betrieben einen sekundären Cannabis-Abusus, bis hin zu der Annahme, akute Cannabis-Pychosen seien durch psychiatrische Überversorgung pathologischer Intoxikationen und eine dadurch bedingte Symptomfixierung iatrogen hervorgerufen. Von Schizophrenien sollen sich akute Cannabis-Pychosen durch Zunahme des Konsums kurz vor Beginn der Symptomatik, fehlende hereditäre Belastung mit endogenen Psychosen, fehlende prämorbid auffälligkeiten und einen akuten Beginn, typischerweise mit manifomer Symptomatik (Größenideen), unterscheiden. Zur Beurteilung des Einzelfalls sind diese Merkmale kaum hilfreich.

Subakute und chronische Cannabis-Pychosen:

Berichte über subakute und chronische Cannabis-Pychosen („Haschischpsychosen“) stammen überwiegend aus Nordafrika und Indien. Diese Psychosen sollen nach langdauerndem, schweren Cannabis-Mißbrauch auftreten und gekennzeichnet sein durch zeitliche und räumliche Orientierungsstörungen, Konzentrations-, Auffassungs-, und Gedächtnisstörungen, konkretistisches Denken, Größen- und Verfolgungswahn, Halluzinationen sowie Lethargie mit autistischem Rückzug im Wechsel mit Erregung und Aggressivität.

Cannabis und Schizophrenie:

Unabhängig von nosologischen Problemen ist das Zusammentreffen von psychotischer Erkrankung und Cannabis-Mißbrauch ein bei jungen Patienten häufiges, aber noch wenig verstandenes Phänomen in der

klinischen Psychiatrie. Denkbar wäre, daß der Cannabis-Konsum zufällig mit einer schizophrenen Psychose koinzidiert, daß er einen Selbstbehandlungsversuch bei beginnender oder manifesten schizophrenen Symptomen darstellt oder daß er bei bestehender Vulnerabilität ein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten einer Schizophrenie ist. Die vorliegenden Forschungsergebnisse lassen keine eindeutige Beantwortung dieser Frage zu. Die Befunde, daß Cannabiskonsumenten häufiger und früher als Nichtkonsumenten an einer Schizophrenie erkranken und daß sie prämorbid unauffälliger als die Nichtkonsumenten sind, deuten in die Richtung, daß ein Cannabis-Mißbrauch als Risikofaktor für die Entwicklung einer Schizophrenie aufgefaßt werden könnte. Außer Zweifel ist aber, daß *erneuter* Cannabis-Konsum bei remittierten Schizophrenen floride Symptome hervorrufen kann. Allein diese Tatsache sollte ausreichen, allen schizophrenen Erkrankten dringend vom Cannabis-Gebrauch abzuraten.

Residualsyndrome:

Nach langjährigem Cannabis-Konsum wurde ein Symptomkomplex aus Antriebs- und Interessenverlust, Abnahme oder Verlust sozialer Strebungen, persönlicher Beziehungen und sexueller Interessen, affektiver Abstumpfung und Beeinträchtigung intellektueller Funktionen beschrieben. Ob dieses, als *Amotivations-syndrom* bezeichnete Zustandsbild, das bei einigen Cannabis-Konsumenten zu beobachten ist, allein auf den Cannabis-Konsum zurückzuführen ist oder ob nicht vorbestehende hirnanorganische Schäden oder kulturelle Einflüsse eine wesentliche Rolle bei der Entstehung spielen, ist ebenso wie die Frage der Reversibilität ungeklärt.

Zu den Residualsyndromen zählen auch *Nachrauschphänomene*[^] sog. Flash-backs, in denen Rauscherlebnisse auftreten, ohne daß die Droge erneut konsumiert wurde. Manche Konsumenten sollen Flash-backs sogar willentlich hervorrufen können. Diese Phänomene sind bei Personen, die ausschließlich Cannabis konsumieren, selten und als harmlos zu betrachten. Eine Therapie ist nicht erforderlich.

Organschäden:

Chronischer Cannabiskonsum kann Lungenschäden herbeiführen, da der Teergehalt der Substanz bei Rauchen weitaus höher als der von Tabak ist. Dies ist das Ergebnis neuerer Untersuchungen. Darüber hinaus haben sich andere Organschäden bei Haschischkonsumenten bislang nicht sicher nachweisen lassen. Berichte über Veränderungen im Hormonhaushalt, im Enzym- und Immunsystem und am genetischen Material des Menschen haben Nachprüfungen bis heute nicht standgehalten. Dies gilt auch für Berichte über Hirnschäden durch Cannabiskonsum, die wir bisher nur aus orientalischen Ländern haben. Trotzdem bleiben Verdachtsmomente in dieser Richtung weiter im Raum stehen, die noch vollständig entkräftet werden müssen. Hierzu werden allerdings längere Erfahrungen aus dem Umgang mit dieser Substanz erforderlich sein.

Zusammenfassung: Die vorstehenden acht Gefährdungsmomente lassen es nicht zu, vom Haschisch als von einer harmlosen Droge zu sprechen. Wenn wir die Vorschriften des Arzneimittelgesetzes zugrunde legen, dann dürfen nur unbedenkliche Substanzen überhaupt als Arzneimittel zugelassen werden (TÄSCHNER, 1981).

Interaktion:

Es kann zu starken Wechselwirkungen zwischen THC und zufällig im Organismus vorhandenen Medikamenten kommen, etwa dem in vielen Schmerz- und fiebersenkenden Mitteln enthaltenen Aminopyrin. Diese Interaktionen des THC mit anderen Substanzen sind noch weitgehend unaufgeklärt.

Toxizität:

TDL₀ oral Mensch: 60 mg/kg (20 Tage)

LD₅₀ oral Ratte: 1380 mg/kg

TDL₀ intraperitoneal Ratte 25 mg/kg

ED: 5-15 mg

Die akute Letaldosis bei oraler Verabreichung liegt bei der Maus bei 0,5 g/kg, bei der Ratte bei 0,67 g/kg. Die akute Toxizität ist relativ gering, d. h., der Abstand zwischen der rauscherzeugenden und der toxischen Dosis scheint groß zu sein. Dies trifft auf die pflanzlichen Formen der Droge zu. Gefährlicher ist der Konsum von »Haschisch-Öl«, weil wesentlich höhere Dosierungen möglich sind.

Symptome und klinische Befunde:*Akute Intoxikation:*

Tachykardie, Konjunktivitis, evtl. Mydriasis, Uvulaödem, Hungergefühl, Hypothermie, Brennen im Hals, Reizhusten, Tränenfluß, Kopfschmerzen, Hypotomie, Analgesie, Katalepsie, Brechreiz, Koordinationsstörungen, Atemdepression, Schock.

Psychisch: Inhaltloses Glücksempfinden, Gefühl des Schwebens, Logorrhoe, Bewegungslust, träge Reaktion, Lachsalven, Tränenausbrüche, innere Unruhe, Angst, Einengung der Wahrnehmungsfähigkeit auf ein Detail, verändertes Raum- und Zeitgefühl, Entfremdungsgefühle, Abnahme der Kritikfähigkeit, paranoid-halluzinatorisches Syndrom, bei hoher Dosierung (0,5 bis 1 g) Verlust der Selbstbeherrschung (Auto- oder Fremdaggression), Rausch, kein Kater, volle Erinnerung an alle Vorgänge während des Rauchens. Die psychischen Symptome sind sehr stark gefärbt von der Persönlichkeit und gegenwärtigen Stimmungslage des Konsumenten.

Chronischer Gebrauch:

Bronchitis, (eitrige) Entzündungen im Mund-Rachen-Bereich, Leberschaden, kolikartige Oberbauchbeschwerden, migräneartige Kopfschmerzen, Herzrhythmusstörungen, Sensibilitätsstörungen.

Entzug:

Dysphorie (nur bei langem, chronischem Mißbrauch), keine körperlichen Entzugssymptome.

Nachweis:

1. Pharmakognostischer Nachweis
2. Duguenois-Levin-Test
3. Reaktion nach Beam
4. Reaktion nach Ghamrawy
5. Echtblausalz B-Test
6. Probe nach Caldas 1970

Quantitative Nachweise:

PC, DC, GC, UV-Spektralphotometrie, Infrarotspektralphotometrie, Massenspektrometrie, NMR (Kernresonanz-Spektrometrie), Quantitative Cannabinol-Bestimmung im Urin auf fluoreszenzoptischem Wege RIA, Emit, TDX: hier kann die Nachweisgrenze auf 5-10 pg/ml gesenkt und damit bei Nichtusern der Nachweis bis zum 73. Tag nach Haschischrauchen erfolgen.

Durch eine Haaranalyse kann ein Haschisch/Cannabis-Mißbrauch drei Monate und länger ausgeschlossen werden (rechtsmedizinische Indikation, Führerscheinentzug).

Therapie:

Bei Erregung Sedieren, z. B. Doxepin (50 mg oral oder 2 Ampullen i.m.)
Verhaltenstherapie mit Ablenkung und Belastung, Entspannungstraining (Autogenes Training), Sport.

Besonderheiten:

Aufklärung über die lange Nachweis- bzw. Wirkungszeit der Droge, in der sich der soziale Abstieg ereignet.

Recht:

Nach dem Gebrauch von Speiseölen und selbst Shampoos auf Hanfbasis kann im Blut Tetrahydrocannabinol (THC) nachgewiesen werden.

Durch diesen Umstand können Benutzer solcher hanföhlhaltigen Produkte bei Verkehrskontrollen in den Verdacht kommen, Drogen konsumiert zu haben.

Verkauf von Haschisch über Apotheken:

Fragestunde Plenarprotokoll vom 4.12.96, Geschäftsbereich BMG:

(Antwort der Pari. Staatssekretärin Dr. Sabine Bergmann-Pohl auf die Frage des Abgeordneten Dietrich Austermann (CDU/CSU))

Wie reagiert die Bundesregierung auf den beabsichtigten Verkauf von Haschisch über Apotheken als Modellvorhaben - wie von der Schleswig-Holsteinischen Landesregierung beabsichtigt - im Hinblick auf einen möglichen Verstoß gegen das Betäubungsmittelgesetz oder andere Vorschriften, und sind ähnliche Bemühungen hinsichtlich eines Verkaufs von Haschisch aus anderen Bundesländern oder seitens anderer Landesregierungen bekannt?

Die Ankündigung des freien Verkaufs von Haschisch und Marihuana über die Apotheken ist nach Auffassung der Bundesregierung eine Verharmlosung und Täuschung über die Risiken von Haschisch und Marihuana, deren nichtmedizinischer Gebrauch als Rauschmittel nachweislich gesundheitsschädlich ist.

Eine Legalisierung wird die Bundesregierung nicht zulassen. Die Gesundheitsschädlichkeit von Haschisch, insbesondere beim Dauerkonsum, hat das Bundesverfassungsgericht in seinem sog. Haschischbeschuß vom März 1994 nach eingehender Prüfung der aktuellen Cannabisliteratur festgestellt. An dieser Bewertung wird in der Rechtsprechung festgehalten (vgl. OLG Düsseldorf, Urt. vom 11. April 1995; BGH, Beschluß vom 20. Dezember 1995).

Im Hinblick auf die Gesundheitsrisiken von Haschisch hat das Bundesverfassungsgericht bestätigt, daß die Verbote und Strafvorschriften für Haschisch und Marihuana mit dem Grundgesetz vereinbar sind. Die Bundesregierung hat daher ebenso wie jede Landesregierung die Pflicht, den notwendigen Gesundheitsschutz bei Haschisch und Marihuana auch weiterhin sicherzustellen. Hierzu ist zum einen das Angebot an Drogen durch die Anwendung des Betäubungsmittelgesetzes soweit wie möglich zu beschränken. Zum anderen müssen mögliche Konsumenten durch Verbote, Aufklärung, Vorbeugung und Hilfe vom Drogenkonsum abgehalten werden.

Fragestunde Plenarprotokoll vom 4.12.96, Geschäftsbereich BMG:

(Antwort der Pari. Staatssekretärin Dr. Sabine Bergmann-Pohl auf die Fragen des Abgeordneten Michael von Schmude (CDU/CSU))

Wie steht die Bundesregierung dazu, den Verkauf von Haschisch und Marihuana über Apotheken zu betreiben? Reichen die bisherigen gesetzlichen Maßnahmen aus, um eine Quasi-Legalisierung von Haschisch und Marihuana zu unterbinden, und ist die Bundesregierung unter Umständen bereit zu prüfen ob künftig auch eine Begünstigung beim Handel mit Haschisch und Marihuana unter Strafe gestellt werden kann?

Nach dem Betäubungsmittelgesetz ist der unerlaubte Verkehr mit Haschisch und Marihuana unter Strafe gestellt. Die Strafvorschriften sollen nach dem Willen des Gesetzgebers zusammen mit den Maßnahmen der Aufklärung Vorbeugung und Hilfe den Schutz der Bevölkerung vor Drogenmißbrauch und Abhängigkeit gewährleisten. Die Bundesregierung hält die Aufrechterhaltung dieses Schutzes für erforderlich und lehnt daher eine Aufweichung, z.B. den Verkauf von Haschisch und Marihuana über Apotheken ab.

Zu einer Quasi-Legalisierung von Haschisch und Marihuana oder zu einer strafflosen Begünstigung beim Handel mit Haschisch und Marihuana kann es aufgrund der bestehenden umfassenden Verbote und Strafvorschriften nicht kommen.

Das Gesetz gebietet ausdrücklich, wenn es nicht mit dem Zweck des Betäubungsmittelgesetzes vereinbar ist, den Mißbrauch von Betäubungsmitteln soweit wie möglich auszuschließen.

Die Bundesregierung sieht keinen Prüfungsbedarf für eine Verschärfung der einschlägigen Strafvorschriften.

Literatur:

- ABDULLA, A.: Cannabis indica als Volksseuche in Ägypten. Schweiz. Med. Wochenschr. 83,541-543 (1953)
 ABEL, E.L.: Marihuana and memory: acquisition or retrieval? Science 173 (1971), 1038-1040
 ABEL, E.L.: The Scientific Study of Marihuana. Nelson-Hall Publisher, Chicago 1978
 ABRUZZI, W.: Drug-induced psychoses... or schizophrenia? Amer. J. Psychoanal. 35 (1975) 329-342
 AGURELL, S., GUSTAFSON, B., HOLMSTEDT, B.: Quantitation of A¹tetrahydrocannabinol in plasma from cannabis smokers. J. Pharm. Pharmac. 25: 554-558, 1973
 ANDREASSON, S. et al: Cannabis and schizophrenia. Lancet 1483-1486 (1987)
 ARZNEIMITTELGESETZ»Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln«) Govi-Verlag, Frankfurt am Main 1976

- BACHMANN, E.W., HOFMANN, A.A., WASER, P.G.: Identification of Δ^9 -tetrahydrocannabinol in human plasma by gas chromatography. *J. Chrom.* 178: 320-323, 1979
- BADER, A.: Halluzinogene Drogen und künstlerische Kreativität. *Confin. psychiat.* 16 (1973), 159-176
- BATTEGAY, R. et al.: Zur Drogenabhängigkeit vom Typ Cannabis. *Schweiz. Med. Wschr.*, 99, Nr. 27966 (1969)
- BINDER, M.A.: Haschisch und Marihuana. D.Ä., Was der Arzt über Cannabinoide wissen sollte, 4,117-126 (1981)
- BOROFFKA, A.: Cannabis und Psychiatrie. *Suchtgefahren* 24, 28-37 (1978)
- BRAUDE, M., SZARA, S. (Eds.): *Pharmacology of Marihuana*. 2 Bände, Raven Press, New York 1976
- BREAKEY, W.R. et al.: Hallucinogenic drugs as precipitants of schizophrenia. *Psychol. Med.* 4 (1974) 255-261
- BROMBERG, W.: Marihuana intoxication. *Amer. J. Psychiat.* 91 (1934), 303-330
- BRONB.: Drogenpsychosen. In: Kisker, K.P., Lauter, H., Meyer, J.E., Müller, C., Strömgen, E. (Hrsg.): *Psychiatrie der Gegenwart*, Band 3 (Abhängigkeit und Sucht), S. 345-358. Springer, Berlin - Heidelberg - New York - London - Paris - Tokyo 1987
- BRON, B.: Drogeninduzierte Intoxikationen und Psychosen. *Fortsch. Med.*, 5,94-96 (1987)
- CARLIN, A.S., POST, R.D.: Patterns of Drug Use Among Marihuana Smokers. *J. Amer. med. Ass.* 218 (1971), 867-868
- CARLIN, A.S. et al.: Social facilitation of Marihuana intoxication. *J. abnorm. Psychol.* 80 (1972), 132-140
- CHORPA, G.S., SMITH, J.W.: Psychotic reactions following cannabis use in East Indians. *Arch. gen. Psychiat.* 30 (1974) 24-27
- CHRISTIANI, E.: Über Cannabis. *Sozl.-Holst. Ärztbl.*, 23,255 (1970)
- CHRISTIANI, E., STÜBING, G.: *Drogenmißbrauch und Drogenabhängigkeit*. 3. Auflage. Deutscher Ärzte-Verlag, Löwenich 1977
- O'CONNOR, J.E., REJENT, T.A.: EMITcannabinoid assay: confirmation by RIA and GC/MS. *J. Anal. Tox.* 6: 168-172 1981
- COOK, C.E., HAWES, M.L., AMERSON, E.W.: Radioimmunoassay of Δ^9 -tetrahydrocannabinol. In: *Cannabinoid Assays in Humans* (Willette R. E., ed.), National Institute on Drug Abuse, Research Monograph #7, Rockville Maryland, 1976, pp. 15-27
- COPER, H., HIPPIUS, H.: Mißbrauch von Haschisch (Marihuana). *DÄB*, 21,1618 (1970)
- CRAWFORD, W.J., MERRITT, J.C.: Effects of tetrahydrocannabinol on arterial and intraocular hypertension. *Int. J. of Clin. Pharm. a. Biopharm.*, 5,191-196 (1979)
- DACKIS, CA. et al.: Persistence of urinary marijuana levels after supervised abstinence. *Am J Psychiatry* 139, 1196 1198,1982
- DARLEY, C.F., TINKLENBERG, J.R., HOLLISTER, T.E., ATKINSON, R.C.: Marihuana and retrieval from short term memory. *Psychopharmacol. (Berl.)* 29 (1973), 231-238
- DOKUMENTATION »Cannabis heute«. Eine Literaturzusammenstellung. Hrsg.: Institut für Dokumentation und Information über Sozialmedizin und öffentliches Gesundheitswesen. Bielefeld 1979
- DORNBUSCH, R.L., FINK, M., FREEDMAN, A.M.: Marihuana, memory and perception. *Amer. J. Psychiat.* 128 (1971), 194-198
- EDITORIAL: »Genetisches Roulette« mit Haschisch. *Prax. Kurier* 1974, 26
- ELLIS, G.M. Jr. et al.: Excretion patterns of cannabinoid metabolites after last use in a group of chronic users. *Cl Pharmacol Therap.* 38,572-578 (1985)
- FENIMORE, D.C., FREEMAN, R.R., LOY, P.R.: Determination of Δ^9 -tetrahydrocannabinol in blood by electron capture gas chromatography. *Anal. Chem.* 45: 2331-2335, 1973
- FEUERLEIN, W. (Hrsg.): *Cannabis heute - Bestandsaufnahme zum Haschischproblem*. Akadem. Verlagsgesellschaft, Wiesbaden 1980
- FOLTZ, R.L., CLARKE, P.A., Hidy, B.J.: Quantitation of Δ^9 -tetrahydrocannabinol and Δ^9 -nor- Δ^9 -tetrahydrocannabinol-9-carboxylic acid in body fluids by GC/CI-MS. In *Cannabinoid Analysis in Physiological Fluids* (Vinson ed.), American Chemical Society, Washington, D.C, 1979, pp. 59-71
- FORREST, L.S., GREEN, D.E., ROSE, S.D. et al.: Fluorescent-labeled cannabinoids. *Res. Comm. Chem. Path. Pharm.* 2: 787-792, 1971
- FRANKE, M.: Freier Rauch für freie Bürger? *Jugendwohl* 61 (1980), 276-281
- FREDERICK, D.L. et al.: Comparison of six cannabinoid metabolite assays. *J Anal Toxicol*, 9, 116-120 (1985)
- GARRETT, E.R., HUNT, C.A.: Picogram analysis of tetrahydrocannabinol and application to biological fluids. *J. Pharm. Sei.* 62: 1211-1214, 1973
- GARRETT, E.R., HUNT, C.A.: Separation and analysis of Δ^9 -tetrahydrocannabinol in biological fluids by high-pressure liquid chromatography and GLC. *J. Pharm. Sei.* 66: 20-26, 1977
- GOENECHEA, S., DIECKHÖFER, K.: Zur Toxizität von Cannabis. *Med. Welt* 23, 779-782; 1148-1151 (1972)
- GOSTOMZYK, J.G., GEWECKE, G., EISELE, G.: Vergleichende Untersuchungen zur Verkehrstauglichkeit nach Haschischkonsum und nach einer Kurznaarkose. *Med. Welt (Stuttg.)* 22 (1971), 1785
- GOSTOMZYK, J.G., PARADE, P., GEWECKE, H.: Rauschmittelgenuß und Leistungsfähigkeit (Untersuchungen zur Energiebildung unter Haschisch). *Z. Rechtsmed.* 73 (1973), 131-136
- GRINSPOON, L., BAKALAR, J.: Substance Use Disorders. In: Nicholi, A.M. (Hrsg.): *The new Harvard guide to psychiatry*; pp. 418-433, Harvard University Press, Cambridge - London 1988

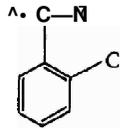
- GROSS, S.J., SOARES, J.R.: Separate radioimmune measurements of body fluid Δ^9 -THC and Δ^9 -nor-9-carboxy- Δ^9 -THC. In *Cannabinoid Assays in Humans* (Willette R.E., ed.), National Institute on Drug Abuse, Research Monograph -i-7, Rockville, Maryland, 1976, pp. 10-14
- HAAN, J.: Drogenabhängigkeit. *Med. Mo. Pharm.*, 5,129-130 (1981)
- HAAN, J., BINDER, M.: Psychotrope Drogen: Halluzinoge und Psychostimulation. *Intern. Welt*, 5,153-160 (1980)
- HARRIS, L.S., DEWEY, W.L., RADZAN, R.K.: Cannabis - its chemistry, pharmacology and toxicology. In: Martin, W.R. (Hrsg.): *Drug addiction*, Bd. II (Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Band 45/11). Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1977
- HECKMANN, W.: Don't legalize it! In: *Kommunalpolitische Beiträge*, 1979
- HEIM, M.E.: Cannabis und Cannabinoide. *Fortschr. Med.*, 9,343-346 (1982)
- HEINEMANN, C.: Nachlassende Wirkung initialer Rauscherlebnisse und Dosissteigerung beim Haschischkonsum. *Med. Klin.* 68 (1973), 826-830
- HEINEMANN, C.: Klinisch beobachtete Folgeerscheinungen nach Haschischkonsum. *Med. Klin. (Munich)* 66,1648-1653 (1971)
- HOLLISTER, L.E.: Cannabis- 1988. *Actapsychiat. scand.* 78/Suppl. 345 (1988) 108-118
- HOLLISTER, L.E., GILLESPIE, H.K., OHLSSON, A.: Do plasma concentrations of Δ^9 -tetrahydrocannabinol reflect the degree of intoxication? *J. Clin. Pharm.* 21: 171S-177S, 1981
- HUNT, CA., JONES, R.T.: Tolerance and disposition of tetrahydrocannabinol in man. *J. Pharm. Exp. Ther.* 215: 35-44,1980
- JONES, D.W. et al.: Drug population in one thousand geographically distributed urine specimens. *J. Anal Toxicol* 9, 125-129 (1985)
- KANTER, S.L., HOLLISTER, L.E.: Marihuana metabolites in urine of man. *Res. Comm. Chem. Path. Pharm.* 17: 421-431,1977
- KEELER, M.H.: Adverse reactions to marihuana. *Amer. J. Psychiat.* 124 (1967) 674-677
- KIELHOLZ, P., LADEWIG, D.: Über Drogenabhängigkeit bei Jugendlichen mit besonderer Berücksichtigung des Haschischrauchens. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 95,101-105 (1970)
- KOGAN, M.J. et al.: Detection of marijuana metabolite Δ^9 -tetrahydrocannabinol-9-carboxylic acid in human urine by bonded-phase adsorption and thin-layer chromatography. In: *Journal of Chromatography*, 30, 441-443 (1984)
- LAW, B.: Cases of cannabis abuse detected by analysis of body fluids. *J. For. Sci. Soc.* 21: 31-39,1981
- LEMBERGER, L., WEISS, J.L., WATANABE, A.M.: Δ^9 -tetrahydrocannabinol. *New Eng. J. Med.* 286: 685-688,1972
- LEMBERGER, L., RUBIN, A.: The physiologic disposition of marihuana in man. *Life Sci.* 17: 1637-1642,1975
- MARGOLIS, J., CLORFENE, R.: *Der Grassgarten - Das offizielle Handbuch für Marijuanafreunde*. Volksverlag, Linden 1979
- MARIJUANA AND HEALTH: A Report to the Congress. *Amer. J. Psychiat.* 128 (1971), 189-193
- MASON, A.P., MCBAY, A.J.: Cannabis: Pharmacology and interpretation of effects. *J. forens. Sci.* 30,615-631 (1985)
- MCCULLUM, N.K., CAIRNS, E.R., FERRY, D.G., WONG, R.J.: A simple gas Chromatographic method for routine Δ^9 -tetrahydrocannabinol analyses of blood and brain. *J. Anal. Tox.* 2: 89-93,1978
- MCCULLUM, N.K., SHAW, S.M.: Chromatographic analysis for Δ^9 -tetrahydrocannabinol in blood and brain. *J. Anal. Tox.* 5: 148-149,1981
- MCGLOTHLIN, W.H., WEST, L.J.: The marihuana problem: an overview. *Amer. J. Psychiat.* 125 (1968) 370-378
- MELGES, F.T., TINKLENBERG, J.R., HOLLISTER, L.E., GILLESPIE, H.K.: Temporal disintegration and depersonalization during Marihuana intoxication. *Arch. gen. Psychiat.* 23 (1970), 204—210
- MELGES, F.T., TINKLENBERG, J.R., HOLLISTER, L.E., GILLESPIE, H.K.: Marihuana and the Temporal Span of Awareness. *Arch. gen. Psychiat.* 24 (1971), 564-567
- MENDELSON, J.H., ROSSI, A.M., MEYER, R.E. (Eds.): *The Use of Marihuana - A psychological and physiological inquiry*. Plenum Press, New York - London 1974
- MIKES, F., WASER, P.G.: Marihuana components: effects of smoking on Δ^9 -tetrahydrocannabinol and cannabidiol. *Science* 172: 1158-1159,1971
- MUNZINGER, M.: Vergiftungen durch Rauschmittel. Opiate, Halluzinogene, Weckamine. *Notfallmed.*, 4, 650-65 (1978)
- NAHAS, G.G.: Cannabis: toxicological properties and epidemiological aspects. *Med. J. Aust.* 145 (1986) 82-87
- NAHAS, G.G.: *Marihuana - Deceptive Weed*. Raven Press, New York 1975
- NAHAS, G.G.: *Keep off the Grass*. Pergamon Press, Oxford-New York-Toronto-Sydney-Paris-Frankfurt 1979
- NAHAS, G.G., PATON, W.D.M. (Hrsg.): *Marihuana: Biological Effects*. Pergamon Press, Oxford - New York - Toronto - Sydney - Paris - Frankfurt 1979
- NEGRETE, J.C.: Psychological adverse effects of cannabis smoking: a tentative Classification. *Can. med. Assoc. J.* 108 (1973) 195-202
- NEGRETE, J.C. et al.: Cannabis affects the severity of Schizophrenie Symptoms: results of a clinical survey. *Psych Med.* 16(1986)515-520
- PAYNE, R.J., BRAND, St.N.: The toxicity of intravenously used marihuana. *J. Am. Med. Assoc.* 233,351-354 (1975)
- PEEL, H.W., PERRIGO, B.J.: Detection of cannabinoids in blood using E MIT. *J. Anal. Tox.* 5: 165-167, 1981

- PEREZ-REYES, M., TIMMONS, M.C., LIPTON, M.A.: A comparison of the pharmacological activity of Δ^9 -tetrahydrocannabinol and its monohydroxylated metabolites in man. *Experientia* 29: 1009-1010, 1973
- PEREZ-REYES, M., OWENS, S.M., DI GIUSEPPE, S.: The clinical pharmacology and dynamics of marijuana cigarette smoking. *J. Clin. Pharm.* 21: 201S-207S, 1981
- PIRL, L.N., PAPA, V.M., SPIKES, J.J.: The detection of delta 9-tetrahydrocannabinol in postmortem blood samples. *J. Anal. Tox.* 3: 129-132, 1979
- ROSENFELD, J.J., BOWINS, B., ROBERTS, J.: Mass fragmentographic assay for Δ^9 -tetrahydrocannabinol in plasma. *Anal. Chem.* 46: 2232-2233, 1974
- SECRETARY OF HEALTH, EDUCATION AND WELFARE (Ed.): Marijuana and Health. Fourth Report to the U.S. Congress, Washington 1974
- SECRETARY OF HEALTH, EDUCATION AND WELFARE (Ed.): Marijuana and Health. Fifth annual Report to the U.S. Congress. Washington 1975
- SECRETARY OF HEALTH, EDUCATION AND WELFARE (Ed.): Sixth annual Report to the U.S. Congress. Washington 1976
- SECRETARY OF HEALTH, EDUCATION AND WELFARE (Ed.): Marijuana and Health. Seventh annual Report to the U.S. Congress. Washington 1977
- SECRETARY OF HEALTH, EDUCATION AND WELFARE (Ed.): Marijuana and Health. Eighth Report to the U.S. Congress. Washington 1980
- STEFANIS, C., DORNBUSH, R., FINK, M.: Hashish - Studies of Long-Term Use. Raven Press, New York 1977
- SWATEK, R.: Marijuana use: Persistence and urinary elimination. *J. Substance Abuse Treatment*, 1, 265-270 (1984)
- TÄSCHNER, K.-L.: Zur Psychopathologie und Differentialdiagnose sogenannter Cannabispsychosen. *Fortschr. Neurol. Psychiat.* 51 (1983) 235-248
- TÄSCHNER, K.-L.: Klinik der Rauschdrogen. In: KSKER, K.P., LAUTER, H., MEYER, J.E., MÜLLER, C., STRÖMGREN, E. (Hrsg.): *Psychiatrie der Gegenwart*, Band 3 (Abhängigkeit und Sucht), S. 307-344. Springer, Berlin - Heidelberg - New York - London — Paris - Tokyo 1987
- TÄSCHNER, K.-L.: Haschisch? Nein danke. *Dia*, 3, 21-31 (1982)
- TÄSCHNER, K.-L.: Das Cannabis-Problem. Akademische Verlagsgesellschaft, Wiesbaden 1979
- TÄSCHNER, K.-L.: Rausch und Psychose. Kohlhammer Verlag, Stuttgart 1980
- TÄSCHNER, K.-L.: Haschisch für alle? *Hess. Ärztbl.* 41 (1980), 669-682
- TÄSCHNER, K.-L.: Haschisch - Traum und Wirklichkeit. Akademische Verlagsgesellschaft, Wiesbaden 1981
- TÄSCHNER, K.-L.: Das Haschischproblem aus klinischer Sicht. *Dtsch. Ärztbl.* 78 (1981), 126-129
- TÄSCHNER, K.-L., WANKE, K.: Drogenabhängigkeit bei Jugendlichen. *Med. Klin.* 67 (1972), 515-520
- TÄSCHNER, K.-L.: Das Cannabisproblem — Kann man Haschisch zum Konsum freigeben? *XL Medicinale*, Iserlohn, 1981
- TASHKIN, D.P.: Marijuana ~ Bronchitis. *Am. Rev. Resp. Dis.* 135, 209, 1987
- TASHKIN, D.P., SHAPIRO, B.J., FRANK, I.M.: Acute pulmonary physiological effects of smoked marijuana and oral Δ^9 -THC in healthy young men. *N. Engl. J. Med.* 289 (1973), 336-341
- TEALE, J.D., FOREMAN, E.J., KING, L.J., MARKS, V.: Radioimmunoassay of cannabinoids in blood and urine. *Lancet* 1974/11, 553-555
- TEALE, J.D., FORMAN, E.J., KING, L.J.: The development of a radioimmunoassay for cannabinoids in blood and urine. *J. Pharm. Pharmacol.* 27: 465-472, 1975
- TEALE, J.D., CLOUGH, J.M., KING, L.J.: The incidence of cannabinoids in fatally injured drivers: an investigation by radioimmunoassay and high pressure liquid chromatography. *J. For. Sci. Soc.* 17: 177—183, 1977
- TENNANT, F.S., GROESBECK, C.J.: Psychiatric effects of hashish. *Arch. gen. Psychiat.* 27 (1972) 133-136
- TEWARI, S.N., SHARMA, J.D.: Detection of delta-9-tetrahydrocannabinol in the organs of a suspected case of cannabis poisoning. *Tox. Letters* 5: 279-281, 1980
- THORNICROFT, G.: Cannabis and psychosis. *Brit. J. Psychiat.* 157 (1990) 25-33
- TREFFERT, D.A.: Marijuana use in schizophrenia: a clear hazard. *Amer. J. Psychiat.* 135 (1978) 1213-1215
- TUNVING, K.: Psychiatric effects of cannabis use. *Acta psychiat. scand.* 72 (1985) 209-217
- VACHON, L., MIKUS, P., MORRISSEY, W., FITZGERALD, M., GAENSLER, E.: Bronchial effect of marijuana smoke in asthma. In: Braude, M. and S. Szara (Eds.): *Pharmacology of Marijuana*. Raven Press, New York 1976
- VEREBEY KETAL: One hundred Emit positiv cannabinoid Urine samples confirmed by BPA/TIC, RIA, and GC/MS. (Abstract) *J Anal Toxicol*, 10, 79 (1986)
- WAGGON, B.: Haschisch - Konsum und Wirkung. Springer Verlag, Berlin - Heidelberg - New York 1974
- WANKE, K., TÄSCHNER, K.-L., HÜNNEKENS, H.: *Soziale Dienste für Suchtkranke und delinquente Kinder und Jugendliche*. Eichholz Verlag, Bonn 1976
- WEIL, T.A.: Adverse reactions to marijuana. *New Engl. J. Med.* 282 (1970) 997-1000
- WELLER, R.A., HALIKAS, J.A.: Marijuana use and Psychiatric illness: a follow-up study. *Amer. J. Psychiat.* 142 (1985) 848-850
- WILLETTE, R.E.: Interpreting cannabinoid assay results. *Sva Monitor*, 4 (1), 1-6, Winter (1986)

Clotiazepam

(—»Benzodiazepinderivate)

Chemische Formel:



Vorkommen:

Trecalmo® Tabletten, Bayer
Trecalmo® Tabs, Bayer

Wirkungscharakter und Stoffwechselverhalten:

Benzodiazepinderivat. Halbwertszeit 5-6 Std. (OCHS 1985) Thieno-Diazepin. Rasche Resorption: maximale Plasmakonzentrationen nach 30-60 Minuten. Es wird demethyliert und hydroxyliert, wodurch Desmethyl- und Hydroxy-Derivate entstehen, die pharmakologisch aktiv sind. Hauptausscheidung über die Leber. Geringe Konzentration im ZNS. Deutlich weniger sedierend als Diazepam, jedoch schlaffördernd. Keine muskelrelaxierende Wirkung, antikonvulsiv.

Die Proteinbindung ist hoch, mit einer freien Fraktion im Plasma von weniger als 1 %. Die gleichzeitige Einnahme von INH, Cimetidin, oralen Antikonceptiva oder Alkohol beeinflusst die Kinetik dieser Substanz nicht (OCHS, 1985). Untersuchungen unter Dauertherapie wurden bisher nicht durchgeführt.

Nebenwirkungen:

Muskelrelaxation, Schwindel, bei Langzeittherapie in hohen Dosen Artikulationsstörungen. Paradoxe Reaktionen, Abhängigkeitsgefahr bei Langzeitmedikation in höherer Dosierung. Trecalmo Tabletten enthalten den Farbstoff Tartrazin, der bei Personen, die dagegen besonders empfindlich sind, allergieartige Reaktionen verursachen kann.

Interaktionen:

Gegenseitige Wirkungsverstärkung durch Alkohol, Schlaf-, Beruhigungs-, Anregungs- und zentral dämpfende Mittel.

Symptome:

Schwindel, Müdigkeit, Hypotonie, Atemdepression.

Nachweis:

DC, GC (ARENDE, 1982)

Therapie:

Kohle-Pulvis (10 g) nach oraler Aufnahme; Magenspülung, Kohle, Natriumsulfat; Plasmaexpander im Schock, Natriumbikarbonat-Infusion zum Azidoseausgleich; evtl. Antidot Ro 15-1788 (0,3 mg-1 mg i.V.).

Literatur:

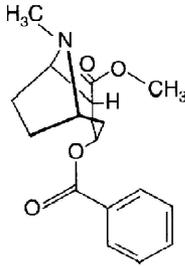
ARENDE, R., OCHS, H. R., GREENBLATT, D. J.: Arzneimittel-Forsch. 32: 453-455 (1982).

LAUX, G.: Neue Benzodiazepin-Tranquilizer. Z. Allg. Med. 58: 813-820 (1982).

OCHS, H. R., GREENBLATT, D. J., VERBURG-OCHS, B., HARMATZ, J. S., GREHL, H.: Clotiazepam disposition: Influence of age, sex, oral contraceptives, Cimetidine, isoniazid and ethanol. Europ. J. Clin. Pharmacol (1985).

Cocain

Chemische Formel:



Synonyma:

2β-Carbomethoxy-3β-benzoytropan; Corin
3-Tropanylbenzoat-2-carbonsäuremethylester, 2-Carbomethoxy-3β-hydroxy-1αH,5αH-tropanbenzoat;
Benzoessäure-[3β-(2β-Carbomethoxy-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octyl)]-ester

Erytroxin

Als Trivialbezeichnungen in der Szene:

Bernice, C. Candy, Charly, Coco, Coke, Corrine, Dana blanca, Leck (eine kleine Prise Cocain), falke, gold dust, Koks, lady, Schnee, schoolboy, show, snow, star dust, Supernose, the pimps drug, the rieh mens drug, weißer Schnee, white stuff.

Beschaffenheit:

MG: 303,39

Extrakt aus den Blättern des Cocastrauches (Erythroxyton coca).

Cocain ist ein Ester des Ekgonins, dessen Säuregruppe mit Methylalkohol und dessen alkoholische OH-Gruppe mit Benzoessäure verestert ist. Ekgonin ist ein Derivat von Tropan-3-β-ol, während die Alkaloide der Solanaceae (z.B. Belladonna-Arten, Bilsenkraut, Stechapfel, Mandragora usw.) Derivate des stereoisomeren Tropan-3-α-ols sind.

Färb- und geruchlose, transparente Kristalle oder weißer, kristalliner Puder, bitterer Geschmack. Blätter des Cocastrauches, getrocknet.

Von Cocain gibt es im wesentlichen nur zwei Herstellungsarten. Nachdem NEMANN 1859/60 die Reindarstellung der Substanz gelungen war, erfolgte 1923 durch WLLSTÄTTER die Totalsynthese. Heutzutage wird jedoch das für pharmazeutische Zwecke benötigte Cocain nicht synthetisch, sondern durch Extraktion aus Pflanzenmaterial hergestellt.

Das Cocain, das illegal im Handel ist, wird zum Hauptteil bereits im Ursprungsland durch Extraktion aus den Cocablättern gewonnen.

Auf dem Schwarzmarkt weist das Cocain oft einen Wirkstoffgehalt von 80-95% auf. Jedoch gilt hier die Regel, daß der Reinheitsgrad mit steigender Nähe zum Verbraucher abnimmt. Zur Streckung der Menge werden vor allem Zuckerarten (Milch- und Traubenzucker), Prokain, Coffein, Amphetamine und Chinin verwendet. Auch der Verschnitt von Cocain mit Natriumbicarbonat »Crack« wurde bereits vielerorts nachgewiesen.

Crack« - ein Cocainderivat

Wann genau »Crack« zum ersten Mal hergestellt wurde, ist nicht genau bekannt. Man vermutet jedoch, daß die Droge zum ersten Mal 1983 als eine Zufallsentdeckung eines Dealers auf den Bahamas und kurze

Zeit später in Los Angeles auftrat. Von dort aus fand sie schnell Verbreitung über ganz Amerika und langsam greift ihr Einflußbereich auch auf andere Länder über.

»Crack« wird mit Natriumbicarbonat (Backpulver), Wasser und Cocain ohne großen technischen Aufwand zu kleinen Klümpchen verbacken. Aus einem Gramm Cocain können etwa sechs Portionen »Crack« hergestellt werden.

Die schnelle Ausbreitung der »Crack«-Abhängigkeit in den USA hat viele Gründe. Zum einen ist diese Droge mit dem Preis von etwa 10 \$ für eine Ration relativ billig. Dadurch wird »Crack« auch für solche Gruppen erschwinglich, denen Cocain wegen des hohen Preises bisher nicht zugänglich war. Zum zweiten ist »Crack« sehr unauffällig in der Öffentlichkeit zu konsumieren. Es wird in einer Pfeife geraucht und ist im Gegensatz zu Haschisch absolut geruchlos. Hier findet man auch die Bedeutung des Namens »Crack«, er rührt von dem knackenden Geräusch her, mit dem die Substanz nach ihrem Entzünden in der Pfeife abbrennt. »Crack« ist außerdem eine in Sekundenschnelle wirkende Droge.

Vorkommen:

Die Kokapflanze (Aimara: Khoka = der Baum) ist ein pyramidenförmiger Strauch von bis zu fünf Meter Höhe, der jedoch in Kulturen aus Ertragsgründen und um die Ernte zu erleichtern auf einer Höhe unter drei Metern gehalten wird.

Von den zweihundert bekannten Arten dieser Pflanze sind nur zwei für die Gewinnung von Kokablättern und Cocain von Bedeutung: *Erythroxylon coca* und *Erythroxylon novogranatense*.

Der Ertrag dieser Pflanze besteht aus ovalförmigen 6 cm langen und 3 cm breiten Blättern, die im Frischzustand eine dunkelgrüne Farbe besitzen. Diese Blätter haben stachelspitze Enden, sind kurzstielig und glattrandig. Zwei bogenförmige Streifen von der Spitze bis zur Basis auf beiden Seiten der Blätter lassen den Eindruck entstehen, als würde auf jedem Blatt noch ein weiteres Blatt kleben. Im getrockneten Zustand erinnern diese Blätter an Lorbeerblätter und haben einen stark aromatischen Geruch, der von ätherischen ölen stammt.

Die traditionellen Anbaugebiete der Kokapflanze sind *die* zwischen 600 und 1.000 Meter hoch gelegenen Gebirgslandschaften von Peru und Bolivien. Dort findet die Pflanze vor allem an den geschützten Ostabhängen der Anden optimale Lebensbedingungen. Anbauversuche in anderen süd- und mittelamerikanischen Ländern (Kalifornien, Brasilien, Mexico usw.) brachten nicht die Bedeutung einer wirtschaftlichen Nutzpflanze.

Warum Kokapflanzen in ihren Blättern Kokain produzieren, haben amerikanische Neurologen entdeckt: Die Substanz wirkt giftig auf Insektenlarven, die sich von dem Grün ernähren (*Proceedings of the National Academy of Sciences*, Bd. 90, S. 9645, 1993). Schon vor einiger Zeit hatten Forscher festgestellt, daß Kokasträucher selten von Schädlingen befallen werden. Daraufhin untersuchte die amerikanische Arbeitsgruppe die Wirkung von mit Kokain besprühten Blättern auf Insektenlarven. Die Tiere zeigten deutliche „Verhaltensauffälligkeiten“-sie zitterten und krümmten sich, die auf eine Vergiftung deuteten. Die Wissenschaftler vermuten, daß Kokain in den Stoffwechsel des Octopamins eingreift, welches als Botenstoff der Nerven Bewegungen und Verhalten der Insektenlarven steuert.

Auch beim Menschen beruht die Rauschwirkung darauf, daß die Funktion eines Botenstoffes, des Dopamins, gestört wird. Nach Ansicht der Forscher ist der Rausch daher ein Nebeneffekt der insektiziden Wirkung des Kokains. (SZ 2.12.93)

In den südamerikanischen Anbaugebieten werden im wesentlichen zwei Trockenmethoden praktiziert.

Bei der einen Art werden die Blätter in der Sonne ausgebreitet und unter häufigem Wenden getrocknet. Je schneller dies geschieht, möglichst in wenigen Stunden, um so teurer und besser wird die Ware. Diese Blätter nennt man »Coca del día« (an einem Tag getrocknet) oder »Cacha« (grüne Blätter), was auf den Erhalt der grünen Farbe zurückgeht.

Bei der anderen Trockenmethode werden die Blätter einem Gärungsprozeß ausgesetzt, indem man sie beim Antrocknen immer wieder anfeuchtet. Danach werden die Blätter in einem Schuppen aufgeschüttet und mit Wolltüchern abgedeckt. Diese Blätter heißen »Coca picada«.

Aus 300 Gramm frischen Blättern entstehen etwa 130 Gramm Trockenblätter, deren Haltbarkeit mehrere Jahre betragen kann. Normalerweise werden die Blätter jedoch bald konsumiert oder zu Cocain weiterverarbeitet, da der Alkaloidgehalt schon nach wenigen Monaten abnimmt.

Verwendung:

- Als Lokalanästhetikum am Auge (wenn Mydriasis erwünscht; 1-4%ige Lösungen, manchmal mit Homatropin kombiniert) und in der Nase (Schleimhautanästhesie).

1879 wurde von dem Wissenschaftler A NREP zum ersten Mal auf die mögliche medizinische Anwendung hingewiesen, nachdem er dessen lokalbetäubende Wirkung festgestellt hatte. 1884 wurde das Cocain dann von KOLLER in die Augen Chirurgie und von JELLINEK als Lokalanästhetikum im Hals-Nasen-Rachen-Raum eingeführt. Vor allem seitdem die Gefährlichkeit des Cocains in bezug auf seine abhängigkeitserzeugende Wirkung bekannt ist, wurde sein Einsatz in der Medizin erheblich eingeschränkt. Heute liegen seine hauptsächlichlichen Einsätze im Hals-Nasen-Ohren-Bereich, wo eine lokale Betäubung und eine Gefäßverengung mit daraus resultierender Blutleere benötigt werden. Bisher konnten diese beiden Wirkungen bei keinem synthetisch hergestellten Mittel vereint werden. In Amerika wird Cocain vor allem in der plastischen Chirurgie verwendet (etwa in 80% aller Operationen). Bei einer Befragung von 741 Chirurgen über 93.000 Operationen konnte kein einziger Fall ermittelt werden, in dem es durch Cocain zu Todesfällen oder körperlichen Schäden gekommen war.

- Als Rauschmittel: Meist parenterale Applikation bei Drogensüchtigen (als wäßrige Lösung subkutan oder i.v. manchmal zusammen mit einem Opiat (»Speedball«) oder nasale Aufnahme (Schnupfen als Pulver, »koksen«); auch oraler Gebrauch (Einreiben in das Zahnfleisch, Trinken von Kokawein, Kauen von Kokapaste, Kauen von Kokablättern) ist möglich und Inhalation des Rauchs in Form der freien Base. Etwa 60% (lt. Untersuchungen von PHILLIPS und WYNE, 1976) aller Cocainsüchtigen bevorzugen das Schnupfen (»koksen«) des Stoffes. Diese Einnahmeform gilt als weniger gefährlich als z.B. Injektionen und bietet gleichzeitig eine länger anhaltende Wirkung. Zur Ausrüstung des Abhängigen gehört eine Art Saugrohr, das z.B. ein Strohhalme, ein zusammengerolltes Zigarettenpapier oder ein Glasröhrchen sein kann. Viele reiche »Kokser« verwenden Banknoten oder vergoldete Strohhalme, was vor allem darauf beruht, daß Cocain als eine Droge der »High Society« gilt. Ferner wird eine Schnupf dose und ein Meßlöffel benötigt, mit dem die benötigte Menge Cocain abgemessen wird und dann auf einer glatten Fläche zu sogenannten »Straßen« gezogen wird. Danach wird das Saugrohr in das eine Nasenloch eingeführt und während das andere zugehalten wird, wird das Cocain in einem Atemzug inhaliert. Um es in die obere Nasenhöhle an die Schleimhäute zu bringen, bedarf es einiger Übung.

Wesentlich weniger Konsumenten (ca. 20%) bevorzugen es, das Cocain zu spritzen (intravenös oder subkutan). Bei dieser Art des Konsums kommt es zu einer stärkeren Drogenwirkung, die meist nach bereits 15 Minuten wieder abklingt.

Praktisch unbedeutend in europäischen Ländern ist das Rauchen von Cocain. Diese Form wird meistens in südamerikanischen Ländern durchgeführt, wobei das Cocain mit normalem Tabak gemischt wird. Der Wissenschaftler NOYA hat 1979 solche Abhängigen in Bolivien untersucht und hat zu den übrigen cocainbedingten Krankheiten starke Verfolgungssängste und vermehrt auftretende Magen-Darm-Störungen festgestellt. Viele Untersuchte gaben an, daß ein bestimmtes Getränk aus Zitronensaft und Zuckerwasser vor allem die Verfolgungssängste unterbinden würde, was aber wissenschaftlich nicht nachgewiesen werden konnte.

Im Gegensatz zu früher ist auch die orale Konsumform des Cocains heutzutage praktisch unbedeutend (ca. 4% der Abhängigen).

Häufig Kombination mit anderen Drogen (Heroin, LSD, Cocain-Cocktail: »Frisco speed ball«, »Crack«, »free-base« aus Cocain, Alkohol und Backpulver)

Im übrigen ist im Coca Cola kein Cocain enthalten, da vor der Herstellung des Cocaextraktes den Blättern mit einem Lösungsmittel das Cocain entzogen wurde.

Wirkungscharakter und Stoffwechselverhalten:

»Der Wirkungsmechanismus des Cocain im Zentralnervensystem ist noch nicht restlos aufgeklärt. Es scheint aber über eine direkte Wirkung auf die Katecholaminspeicher des Gehirns einen dopaminergen, zentral stimulierenden Effekt zu entfalten, indem es zum einen die Noradrenalin-speicherung blockiert, zum anderen die Noradrenalinabgabe durch die sympathischen Nervenendigungen fördert. Cocain führt weiter zu einem verminderten Anfall von Serotonin an den Nervenendigungen durch Blockierungsvorgänge. Cocain hat in seiner Wirkung Ähnlichkeit mit manchen antidepressiv wirksamen Substanzen, z.B. Desipramin. Umgekehrt hebt Cocain die Wirkung antipsychotischer Medikamente mit antidopaminergem

Effekt (z.B. Haloperidol) auf. Damit dürfte dem Cocain auch ein psychotogener Effekt innewohnen (TÄSCHNER, 1980).« (Nach TÄSCHNER und RICHTBERG, 1988. Koka und Cocain, S. 205)

Die Aufnahme im Körper:

Die schnellste und stärkste Aufnahme im Körper kommt durch intravenöse Injektion von Cocain zustande. Bei intramuskulärer oder subkutaner Injektion begrenzt der Effekt der Vasokonstriktion die Aufnahme und Ansammlung von Cocain in der Blutbahn. Wird Cocain über Schleimhäute aufgenommen, liegt die maximale Aufnahmekonzentration bei 30 bis 50% der durch intravenöse Injektion erreichten. Hierbei ist es wiederum wichtig, zwischen Rachenschleimhaut und der Oberfläche der Luftröhre, bei der die Resorption stärker ist, zu unterscheiden. Eine intakte Schleimhaut der Harnblase ist cocainundurchlässig. Ist sie jedoch entzündet, kommt es bei der lokalen Anwendung von Cocain zur Resorption. Das ist auch der Grund dafür, warum früher bei Operationen in diesem Bereich manchmal bei Anwendung von Cocain als Anästhetikum Vergiftungen auftraten. Die Aufnahme von Cocain über die Schleimhäute hängt nicht von der Konzentration, sondern von der absoluten Menge ab. Wie auch bei dem Vergleich zwischen Cocain-süchtigen und Cocakauern zu sehen ist, ist eine Aufnahme von Cocain über den Magen-Darm-Trakt zwar möglich, aber begrenzt, da das saure Milieu im Magen zu einer hydrolytischen Spaltung führt. Cocain verschwindet relativ schnell wieder aus den Körperflüssigkeiten und wandert dann bevorzugt in die Milz, die Leber und die Nieren ab. Bei Versuchstieren wurden auch hohe Konzentrationen im Gehirn gefunden.

Cocain im Stoffwechsel:

Zum Stoffwechsel des Cocains im Organismus gibt es nur wenige Untersuchungen, trotzdem kann von allem aufgrund von Tierversuchen davon ausgegangen werden, daß es beim Cocain relativ schnell, wie auch bei Heroin, zu hohen Plasmakonzentrationen kommt. Bei Ratten wurde festgestellt, daß die Halbwertszeit von Cocain bei einer einmaligen Zufuhr im Plasma fünf Stunden beträgt. Bei chronischer Zufuhr sinkt sie dann auf 2,9 Stunden ab, was von einer Toleranzbildung gegenüber der Droge herrührt. Cocain wird überwiegend über Harn und Stuhl ausgeschieden (70 bis 87,5%), wobei die Werte bei der chronischen Zufuhr steigen. Ferner kommt es zu einer Ausscheidung von Benzoyllegonin (11,6 bis 14,5%), Benzoylnoregonin (0,4 bis 0,7%), Ekgonin (1,4 bis 2%) und Ekgoninmethylester (0,6 bis 8,7%). Bei Versuchen mit Hunden konnten im allgemeinen übereinstimmende Ergebnisse mit den Rattenversuchen erzielt werden. Jedoch war die Halbwertszeit im Gehirn nur etwa 1,5 Stunden lang. Mit der toxischer Wirkung des Rauschgifts ist insbesondere bei Injektionen zu rechnen, wobei die Empfindlichkeit gegen diese mit der Zeit ansteigt.

Die körperliche Wirkung des Cocains bei Zufuhr einzelner Dosen:

Bei Zufuhr kleinerer Dosen Cocains werden vor allem die Geschmacksknospen auf der Zunge betäubt was zu einem tauben Gefühl in der Nase und am Gaumen führt. Die Atmung wird beschleunigt, der Puls und die Körpertemperatur erhöht, die Blutgefäße verengt und die Pupillen vergrößert. Auch kommt es zu einer Erhöhung des Blutzuckerspiegels des Muskeltonus und der Stoffwechsel wird angeregt. Größere Dosen Cocain führen jedoch schnell zu Kopfschmerzen, erhöhtem, aber sehr schwachem Puls, zu kalten Schweißausbrüchen, Zittern, Atemstörungen und Schwindel, was schließlich in starken Krämpfen und Bewußtlosigkeit und dem evtl. Tod des Betroffenen endet.

Cocain im Herz-Kreislauf-System:

Der Wissenschaftler RESNICK und seine Mitarbeiter fanden bei ihren Versuchen 1979 heraus, daß die Gabe von 25 mg Cocain (geschnupft) nur eine minimale Veränderung des Herzschlags bewirkte. Erst ab einer Gabe von 100 mg Cocain konnte eine deutliche Beschleunigung des Herzschlags festgestellt werden. Interessant ist hierbei, daß eine intravenöse Verabreichung von etwa 10 bis 25 mg den gleichen Anstieg der Herzfrequenz auslöst. HSHMAN ebenso wie POST kamen 1976 zu dem Ergebnis, daß bei einer Gabe von 10 mg Cocain (intravenös) der Pulsschlag von 74 auf 100 Schläge pro Minute anstieg. Die Erhöhung der Pulsfrequenz setzte nach etwa drei Minuten ein. Der Höhepunkt konnte etwa zehn Minuten nach der Einnahme des Cocains festgestellt werden, 46 Minuten später wurde der Ausgangswert durchschnittlich wieder erreicht. Geht man von EKG-Untersuchungen aus, so verbreitet sich der QRS-Komplex, was von einer verlängerten Überleitungszeit am Herzen kommt. Auch die PR- und die QT-Abstände verlängern sich

im EKG (MOE und ABILDSKOV, 1971). Rhythmusstörungen scheinen nur selten vorzukommen, solange die Anwendung im therapeutisch-klinischen Bereich liegt (VAN DYKE, 1977).

Cocain führt in kleinen Mengen zu einer Verengung der Blutgefäße (Vasokonstriktion), in großen Mengen angewendet bewirkt es genau das Gegenteil (Vasodilatation). In seiner Wirkung spricht Cocain jedoch nicht direkt auf das Blutgefäß an, sondern es reizt die sympathischen (adrenergen) Nervenenden, die an der Gefäßwand sitzen (VAN DYKE, 1977). Ferner wirkt Cocain auch noch auf Zentren im Gehirn, die für die Kreislaufregulation verantwortlich sind (CALDWELL, 1976). Kleinere Mengen Cocain haben vor allem im Tierversuch eine Blutdruckerhöhung gezeigt, die parallel zur Konzentration des Noradrenalins im Körper steht. Nur besonders hohe Dosen führen zu einer Vasodilatation und damit zu Blutdruckabfall und späterem Kreislaufzusammenbruch oder Tod durch Kreislaufversagen. Wie bei der Herzfrequenz ist auch der Höhepunkt des Blutdruckanstieges etwa 10 Minuten nach Einnahme des Cocains festzustellen. Die Erhöhung liegt etwa bei 10 bis 15%, abgesehen von individuellen Schwankungen ist die Wirkung bei geschnupftem oder gespritztem Cocain gleich (P OST, 1974; FISHMAN, 1976; VAN DYKE, 1977).

Andere Körperfunktionen:

Im Tierversuch wie auch beim Menschen führt Cocain zu einem Anstieg der Körpertemperatur. In niedrigen Dosen wird dieses künstliche Fieber als Hitzegefühl registriert. Je weiter die Dosis jedoch ansteigt, wird das Fieber von einem Kältegefühl begleitet. Für dieses Phänomen gibt es zwei Hauptursachen. Zum einen wird das Wärmeregulationszentrum im Hypothalamus direkt angesprochen, zum anderen kommt es durch die Verengung der Blutgefäße zu einem Wärmeanstieg. Die erhöhte Bewegungsaktivität und Muskeltätigkeit hat mit der Erhöhung der Temperatur nichts zu tun, da auch bewegungslos gehaltene Versuchstiere Fieber zeigten (MARSHALL und BARBOUR, 1931).

Bei lokaler Anwendung am Auge führt Cocain zu einer Erweiterung der Pupille (Mydriasis), was auf der Sensibilisierung des sympathischen Nervensystems beruht (SCHULTZ, 1898; GOLD, 1924). Früher hat man diesen Effekt als Lähmung der Muskulatur der Iris gedeutet. Diesen Effekt hat man sich bei der Augen-chirurgie zunutze gemacht.

Bei der Einnahme von Cocain kommt es zunächst zu einer starken Erhöhung der Atemtätigkeit. Die Lungenfunktion fällt jedoch auch schnell unter ihren Ausgangswert ab. Bei mehrmaligem Gebrauch von Cocain läßt dessen Wirkung auf die Atemtätigkeit ebenso wie auf den Herzschlag signifikant nach. Wird zuviel Cocain zugeführt, kommt es zu einer Lähmung der Zentren im Gehirn, die für die Regulation der Atemtätigkeit zuständig sind.

Auch wenn die Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit bis heute nicht sicher nachgewiesen werden konnte, so wird sie durch die Droge jedoch auf jeden Fall erleichtert. Dabei spielt sicher die euphorisierende Wirkung ebenso wie der hungerunterdrückende Effekt und die Verdrängung von Erschöpfungs- und Ermüdungsgefühlen eine Rolle.

Bis heute wurde kein Fall bekannt, bei dem es nach Cocaineinnahme zu allergischen Reaktionen kam. Bei allen plötzlichen Todesfällen, die zunächst als allergische Reaktionen gedeutet wurden, konnte später festgestellt werden, daß die Personen an einer Vergiftung gestorben waren.

Zu Forschungszwecken wurde 1920 bei einer Versuchsperson eine Cocainvergiftung erzeugt. Nach drei bis vier Minuten zeigte sich ein beschleunigter Puls, schnelle Atmung und zunehmende Erregung. Bis auf die Erregung, die sich über Stunden hinweg, verschwanden die Symptome nach ca. 30 Minuten. Seelische Erscheinungen waren eine rauschartige Benommenheit (5. bis 7. Minute) und Euphorie, die nach ca. 30 Minuten durch einen Stimmungsumschwung zu Depressionen und Unzufriedenheit führte. Auch traten Sinnestäuschungen auf, wie z.B. Verfolgungswahn. Es dauerte etwa 12 Stunden, bis der Organismus das ungewohnte Gift verarbeitet hatte. (MAYER-GROSS, 1920).

Die psychische Wirkung des Cocains bei Zufuhr einzelner Dosen - der Cocainrausch:

Wesentlich stärker als die körperliche Wirkung sind die psychischen Auswirkungen bei der Einnahme von Cocain. Beim entstehenden Rausch handelt es sich um einen Zustand unmittelbarer Drogeneinwirkung. Er ist also sozusagen die Antwort des Organismus auf die Zufuhr von Cocain, es ist charakteristisch für ihn, daß seine Stärke dosisabhängig ist und mit dem Abbau des Cocains abklingt. Zum Rausch gehört im wesentlichen die Bewußtseinsstörung. Die Sinneseindrücke werden nicht mehr kritisch geordnet, oft bleibt der Konsument an unwichtigen Details hängen. Ein Cocainrausch, solange er typisch verläuft, zeigt regelmäßige Züge. Zu Beginn steht das euphorische Stadium, das von positiven Eindrücken geprägt ist. Dann

folgt das Rauschstadium, in dem die positiven Gefühle langsam ins Gegenteil umschlagen und im letzten, dem depressiven Stadium enden. Bei einem atypischen Cocainrausch wird vor allem das euphorische Stadium übersprungen und der Betroffene erlebt hauptsächlich Angst, Panik und Schrecken.

Das euphorische Stadium:

»Wenn das Cocain wirkt, hat man alles, was man braucht. Es fehlt einem gar nichts mehr. Man ist glücklich. Alles, was einen bedrückt hat, ist wie weggefliegen. Das kann man vergessen, nein, man hat es schon vergessen. Es ist einfach uninteressant. Nichts macht einem was aus. Man schwätzt und redet und kann mit jedem auskommen. Man merkt gar nicht, wie die Zeit vergeht, es ist einfach sagenhaft. Am besten wäre es, wenn der Zustand nie vergehen würde. (...)« (Ein Patient, 29 Jahre, von Priv.-Doz. Dr. med. KURL-LUDWIG TÄSCHNER).

In diesem Zitat kommt am besten ein wichtiger Aspekt der Euphorie zutage, die gehobene Stimmung, verbunden mit einem Zustand unendlichen Glücks und Wohlbefinden. Alle Ängste und Befürchtungen treten aus dem Bewußtsein zurück. Das Selbstwertgefühl des Konsumenten steigt, er wird mutig und traut sich Dinge zu, die er früher nie gewagt hatte.

Ein Grund, warum gerade Cocain zu einer »Modedroge« geworden ist, ist seine starke antriebs- und leistungssteigernde Wirkung. Cocain vermag die Menschen auf eine Weise zu beflügeln und voranzutreiben, die sie vorher nie gekannt hatten. Ein Nachteil dieser Wirkung ist jedoch, daß der Betroffene oftmals seinen beschleunigten Denkvorgängen nicht folgen kann, das heißt, er kann nicht so schnell sprechen, wie er denkt. Vieles, was er spricht, gibt deshalb nur teilweise das wieder, was er denkt.

»Während meine Feder ungeduldig und nicht schnell genug auf dem Papier lief, war ich nicht imstande, neue Ideen zu fassen noch eine Arbeit zur Form zu bringen von nur einigem Wert, die in Einklang mit meinem außergewöhnlichen Geisteszustand stand.« (M ANTEGAZZA, 1924).

Bei Gebrauch einer kleinen Dosis Cocain kann sich der antriebssteigernde Effekt so in Grenzen halten, da er zu einem leistungssteigernden umgewandelt werden kann. Eine Nacht lang kann ohne weiteres durchgearbeitet werden, ohne daß die Qualität der Arbeit merklich sinkt. Zu solchen Einbußen kommt es erst im Verlauf einer eintretenden Abhängigkeit.

Bei Gebrauch von Cocain verändert sich auch das Kontaktverhalten der Abhängigen. Im Gegensatz zu Heroin wird Cocain eigentlich immer in einem Kreis von Freunden eingenommen. Unter Cocaineinfluß verliert der Mensch seine innere Scheu und er kann Hemmungen überwinden, auch findet er schnell Gesprächsthemen, hat viele Ideen und wirkt auf seine Umwelt sprudelnd und anregend. Gerade mit diesem Wegfall von Distanz fallen auch oft Schranken in der Sexualität, die ohne Cocain nie überwunden werden könnten. Vor allem am Anfang der Cocainsucht zeigt sich eine starke sexuelle Stimulierung (HOLLISTER, 1975; DERMANGE, 1978). Der Eintritt des Orgasmus wird beim Sexualakt stark verzögert, aber nicht aufgehoben.

Anzumerken wäre hierzu auch noch, daß sich in Tierversuchen gezeigt hat, daß die betreffenden Tiere bei einer Gabe von 0,1 bis 1,0 mg Cocain pro Kilogramm Körpergewicht ihre Aggressivität gesteigert haben. Beim Menschen gibt es jedoch bis jetzt noch kein vergleichbares Untersuchungsergebnis. Die Wissenschaftler BYCK und VAN DYKE schlossen sich 1977 der Meinung der Tierforscher an, daß auch beim Menschen die Aggressivität gesteigert wird, konnten jedoch keine Beweise dafür vorweisen.

Das Rauschstadium:

Das euphorische Stadium geht abhängig von Dosis und individueller Situation des Abhängigen innerhalb von Minuten bis Stunden in das Rauschstadium über. Immer mehr treten nun die positiven Erlebnisse in den Hintergrund und ein paranoid-halluzinatorisches Bild entsteht. Der Süchtige sieht sich nun von allen Seiten bedroht. Er entwickelt Ängste und eine innere Unruhe und steht mit der Realität nur noch lose in Zusammenhang. In diesem Stadium treten nun oft starke Halluzinationen auf. Der sich im Cocainrausch Befindende hat oft das Gefühl, Personen zu sehen oder zu hören, die in Wirklichkeit nicht vorhanden sind. In vielen Fällen haben sie auch das Gefühl, Objekte auf oder unter der Haut zu fühlen, oder bei Berührungen tritt das Gefühl auf, die Haut werde abgezogen. Oftmals glaubt sich der Berauschte auch von allen Seiten beobachtet und bezieht Ereignisse auf sich, die gar nichts mit ihm zu tun haben. Das Ich-bezogene Denken steht ganz im Vordergrund.

Das depressive Stadium:

Im letzten Stadium des Cocainrauschs kommt es zu einem raschen Antriebsverlust, zu Ermüdung und Depressionen. Zu diesem Zeitpunkt entstehen oft Schuldgefühle und das Bedürfnis und der Drang, erneut Cocain zu konsumieren, steigt. Ist es dem Betroffenen aus finanziellen Gründen nicht möglich, sich sofort

neues Cocain zu beschaffen, entsteht hier oft Drogenbeschaffungskriminalität. Aus diesem Grund sind Cocainabhängige im depressiven Stadium stark suizidgefährdet, da ihre Gedanken nur um die Suchtmittelbeschaffung kreisen.

Die körperliche Wirkung des Cocains bei chronischer Zufuhr:

Eine der ersten Veränderungen bei chronischem Cocainschnupfen ist die sogenannte »Koksnase«. Sie entsteht durch eine Schädigung der Schleimhaut in der Nase, die im allgemeinen aber nicht wahrgenommen wird, da Cocain betäubend wirkt. Nach dieser Reizung kommt es bald zu einer Geschwürsbildung, die im allgemeinen nicht abheilen kann, da es immer wieder zu erneutem Cocainkonsum kommt. In knorpeligen Teil der Nase kommt es oft zu Perforationen, die am Ende ein Einsinken des Profils des Nasenrückens hervorrufen. Bei einer Untersuchung von NATANSOHN (1921) wurden 86 Cocainschnupfer untersucht, wobei 78 von ihnen Perforationen aufwiesen. Fünf von ihnen wiesen eine Geschwürsbildung in der Nasenschleimhaut auf und bei sieben war bereits der Nasenrücken eingesunken. Alle litten ständig an einer starken Atembehinderung.

Es war auffällig, daß bei einer Untersuchung von MARKS und CHAPPEL (1976) von 89 untersuchten Cocain- und Heroinkonsumenten alle eine Leberveränderung in Richtung einer fettigen Degeneration des Organs aufwiesen. Sechs Patienten hatten eine Gelbsucht und bei allen war eine Reihe von Leberenzymwerten (SGOT, SGPT, alkalische Phosphatase) erhöht. Es gibt noch keine genauen Untersuchungen dafür, daß diese Krankheiten nach Aufgabe des Cocainkonsums rückbildungsfähig sind. So wie es bei einer einmaligen Einnahme von Cocain zu einer akuten Vergiftung kommt, kommt es bei chronischer Einnahme zu einer chronischen Vergiftung. Aus dieser Vergiftung heraus kommt es, vor allem wenn Cocain intravenös gespritzt wird, oft zu epileptischen Krampfanfällen.

Wie auch die Kokablätter unterdrückt Cocain das Hunger- und Durstgefühl und macht so gleichgültig gegenüber den banalsten Gegebenheiten. Deshalb sind Cocainabhängige im allgemeinen stark abgemagert, ungefähr 10 bis 14 kg Gewichtsverlust bei einem vorher normalgewichtigen Menschen. Weiterhin bedingt die Abhängigkeit auch eine starke körperliche Verwahrlosung. Die Körperpflege wird völlig vernachlässigt. Es zeigt sich Zahnverfall, ungepflegtes Haar, der Süchtige zeigt eine schmutzige Erscheinung. Daneben kommt es auch oft zu einem Läuse- oder Krätzmilbenbefall. Abhängige, die das Cocain spritzen, haben häufig schlecht heilende Geschwüre. Auch bei ihrer Kleidung kommt es zu Desinteresse. Oft wird auch festgestellt, daß durch die Verwahrlosung auch die allgemeine Abwehrfähigkeit des Organismus abnimmt, wobei auch leichte Infektionskrankheiten fatale Folgen haben können.

Wenn Sklerodermie-Kranke Cocain schnupfen, kann das besonders fatale Folgen haben: Der sympathomimetische Effekt des Cocains kann bei diesen Patienten offenbar ein akutes Nierenversagen induzieren. Anlaß für diese Annahme ist die Krankengeschichte einer 33jährigen, bei der im Januar 1991 im Metro-Health Medical Center, Cleveland/USA, eine Sklerodermie mit typischen Hautindurationen, Raynaud-Phänomenen und ösophagealer Dysfunktion diagnostiziert wurde. Zwei Monate später mußte die Patientin wegen extremer Kurzatmigkeit bei Blutdruckwerten von 230/150 mm Hg erneut ins Krankenhaus. Wie sich herausstellte, hatte sie wenige Stunden vor Beginn der Atembeschwerden Cocain geschnupft.

Ihr Zustand verschlechterte sich, das Serum-Kreatinin stieg bis auf Werte von 708 $\mu\text{mol/l}$. Trotz der Behandlung mit Enalapril und später Prostaglandin E mußte nach drei Wochen bei sich weiter verschlechternder Nierenfunktion dialysiert werden. Unter dieser Therapie wurde die Patientin im Laufe von vier Wochen ohne weitere Medikation normotensiv. Das Serum-Kreatinin ging auf 1,77 $\mu\text{mol/l}$ zurück - die Dialyse konnte abgesetzt werden.

Die amerikanischen Kliniker weisen darauf hin, daß bei Sklerodermie eine ungewöhnliche Gefäßreaktivität - auch der Nierengefäße - besteht. Vasokonstriktische Faktoren, zu denen der Genuß von Cocain gehört, spielen offensichtlich eine entscheidende Rolle bei einer renalen Krise von Sklerodermikern. (M. LAM et al.: N. Engl. J. Med. 326 [1992] 1435)

Cocainmißbrauch schwangerer Frauen verringert deutlich das Geburtsgewicht, erhöht die Rate an Totgeburten im Zusammenhang mit Plazentaablösungen und ist auch mit einer gesteigerten Rate von kongenitalen Mißbildungen verbunden. Wahrscheinlich wird durch Vasokonstriktion, plötzlichen Hochdruck oder Herzarrhythmien die Blutversorgung des fetalen Gewebes unterbrochen, wenn Frauen Cocain nehmen. Cocainaufnahme ist auch durch die Muttermilch möglich (Symptome beim Baby: Erbrechen und Durchfall). Da die Kinder cocainabhängiger Männer häufig Fehlentwicklungen zeigen, wurde in einer Studie untersucht, ob Cocain mit menschlichen Spermien Interaktionen eingeht. Dabei konnte eine spezifische Bindung des Rauschgiftes an Samenzellen nachgewiesen werden.

Spermien von Säugetieren können fremde Substanzen, wie virale DNS oder Arzneistoffe, binden. Cocain seinerseits bindet sich an die Zellen verschiedener Organe, jedoch gibt es über irgendwelche Interaktionen mit menschlichen Spermien keine Berichte. Die erhöhte Mißbildungsrate, die bei Kindern cocainabhängiger Männer auftritt, legt den Schluß nahe, daß Cocain das männliche Genitalsystem oder auch die Spermien direkt beeinflusst. Allerdings könnte ein Spermium auch bei der Befruchtung Cocain in die Eizelle einschleusen und somit die normale Embryonalentwicklung stören.

Um dies zu untersuchen, wurden männliche Spermien mit tritiummarkiertem Cocain inkubiert. Die Bindungsrate war bei einer Inkubationszeit von 20 Minuten und einer Temperatur von 23°C am höchsten. Eine längere Inkubationszeit führte wieder zu einer Abnahme an gebundenem Cocain. Auf den Samenzellen scheinen dabei spezifische Bindungsstellen für die Droge vorhanden zu sein. Selbst bei Cocainkonzentrationen bis zu 670 $\mu\text{mol/l}$ und langen Inkubationszeiten war die Beweglichkeit und Lebensfähigkeit der Spermien nicht beeinträchtigt. Dieser Befund schließt aus, daß Cocain die Spermien direkt in ihrer Funktion schädigt. Ein Süchtiger nimmt pro Dosis etwa 16 mg Cocain zu sich, womit im Gehirn Konzentrationen bis 0,8 $\mu\text{mol/l}$ und Plasmakonzentrationen von 1,5 bis 3,0 fmol/l erreicht werden. Somit sind die in der Studie verwendeten Cocainmengen durchaus als realistisch anzusehen.

Ob Cocain im Samen von Cocainkonsumenten vorkommt, ist nicht bekannt. Methadon dagegen konnte in der Samenflüssigkeit in 1,8fach höherer Konzentration als im Plasma nachgewiesen werden. Falls für Cocain ein entsprechender Ausscheidungsweg besteht, könnte es sich an die Spermien binden und bei der Befruchtung in die Eizelle eingeschleust werden. Dadurch kann schon in einem sehr frühen Stadium, nämlich schon vor der Einnistung in die Gebärmutterschleimhaut, eine Embryopathie verursacht werden. (GRIEB, G.; Dt. Apoth. Ztg., 12 [1992], 578)

Wer bisher glaubte, nur massive Dosen Cocain würden schwerwiegende kardiale Komplikationen hervorrufen, der muß sich nun eines Besseren belehren lassen. Wie DR. SAURABH K. CHOKSHI, Tufts University School of Medicine, Boston, auf dem Meeting »New Strategies in Cardiology« 1989 betonte, können selbst scheinbar »harmlose« Koxsmengen lebensgefährlich werden. Das gilt auch für Personen mit organisch gesundem Herzen und für solche, die ihre allererste Bekanntschaft mit der Droge machen.

DR. CHOKSHI berichtet über 2 Fälle von Wolff-Parkinson-White-Syndrom, zu dem es im Zusammenhang mit dem Schnupfen kleiner Cocainosen gekommen war. Diese hatten offenbar elektrophysiologisch stille akzessorische Leitungsbahnen demaskiert und lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen ausgelöst. Neben den Rhythmusstörungen sind aber auch Fälle von Myokarditis, Kardiomyopathie und sogar Myokardinfarkte im Zusammenhang mit Cocainmißbrauch beobachtet worden. In der englischsprachigen Literatur wurden bisher allein 58 Infarkte der Droge angelastet. 12% der ausnahmslos jungen Patienten starben daran. Als mögliche Ursachen für einen cocainbedingten Infarkt kommen, so DR. CHOKSHI, mehrere Möglichkeiten in Frage. Zum einen kann das Cocain eine Vasokonstriktion und eine Tachykardie hervorrufen und auf diesem Wege bei vorgeschädigten Koronararterien ein Sauerstoffdefizit des Herzens verursachen. Zum anderen werden bei ansonsten gesunden Koronarien ein cocaininduzierter Koronarspasmus, aber auch eine durch die Droge ausgelöste Koagulopathie vermutet. (Med. Trib., 27 [1989] 25)

Die psychische Wirkung des Cocains bei chronischer Zufuhr:

Die Depravation:

Bei chronischem Cocainkonsum kommt es bald zu einer Umformung der Persönlichkeit, die wahrscheinlich eine hirnanorganische Grundlage hat. Der Betroffene kennt bald kein anderes Interesse mehr als den Erwerb und den Konsum der Droge. Er verliert jegliches Interesse an seiner eigenen Person und Gesundheit, an beruflichen Dingen und seiner Familie. Die einzige ihm wichtige Zukunft ist der Zeitraum bis zur nächsten Einnahme der Droge. Am Ende steht der soziale Abstieg, der sich durch Bedenkenlosigkeit gegenüber anderen Menschen und Kriminalität auswirkt.

Halluzinationen:

Je länger der Cocainkonsum andauert, desto stärker treten bei den Betroffenen Halluzinationen verschiedenster Art auf. Der Wissenschaftler SIEGEL betonte 1978, daß Halluzinationen vor allem in der Zeit auftreten, in der besonders hohe Dosen Cocain eingenommen werden. Sie sind also nicht als Entzugszeichen zu werten. Allerdings kann es nach Absetzen der Droge noch zu kurzzeitigen Halluzinationen kommen (»Flashbacks«), die auf die Restbestände des Cocains in den Organen zurückzuführen sind.

Taktile Halluzinationen sind die Wahrnehmung von vermeintlich realen Objekten unter oder auf der Haut, wie z.B. Glassplitter, Sand, aber auch Würmer oder andere Kleintierchen. Daraus entsteht ein starker Juckreiz, der oft zu schweren Hautverletzungen führt. Für die Ärzte sind diese Hautveränderungen häufig das erste offensichtliche Zeichen einer Cocainabhängigkeit.

Von den 85 von SIEGEL untersuchten Abhängigen zeigten 13 optische Halluzinationen. Sie sahen am Rande des Gesichtsfeldes sich bewegende Objekte oder Personen. Es wurde ihnen jedoch sehr bald klar, daß dies Objekte nicht real waren, und deshalb blieben Reaktionen darauf aus. Bei geschlossenen Augen konnten die Personen sogenannte »snow Ughts« wahrnehmen. Sie wurden mit dem reflektierten Sonnenlicht auf Schnee verglichen. Auch geometrische Figuren wurden wahrgenommen. Daneben gibt es auch ein sogenanntes Doppelt- oder Vielfachsehen (Polyopsie), Verzerrungen von Dimensionen (Dysmorphopsie) und verkleinertes und vergrößertes Sehen (Mikropsie und Makropsie).

Neun Patienten von SIEGEL hatten Wahrnehmungen von nicht vorhandenen Gerüchen und Geschmackshalluzinationen, die von der Schädigung der Nasenschleimhaut hervorgerufen wurden. Selten wurden auch Gehörshalluzinationen, vor allem Stimmen und Geflüster, festgestellt, die vor allem dann auftraten, wenn der Konsument alleine war.

Antriebsstörungen und Konzentrationsschwächen:

Während der chronischen Cocainsucht entstehen erhebliche Störungen im Antrieb bei dem Konsumenten. Dies macht sich vor allem in Nervosität, Unruhe und Unzufriedenheit bemerkbar. Der Betroffene ist mit nichts mehr zufrieden, braucht ständig Hektik und Bewegung und hält es nirgendwo länger aus. Alle möglichen Unternehmungen werden begonnen, aber nicht zu Ende gebracht. Die einzige Handlung, bei der der Antrieb nicht gestört ist, sondern eher verstärkt, ist die Suche und der Drang nach neuem Cocain. Ebenfalls zu den Auswirkungen einer Cocainsucht gehört eine starke Konzentrationsschwäche. Dem Süchtigen fällt es schwer, einen Gegenstand geordnet und ausdauernd zu betrachten. Seine Wahrnehmungen werden unbeständig und sein Denken verliert den Zusammenhang. Daher rührt auch seine bruchstückhafte, ungenaue Sprache (ideenflüchtiges Denken). Sie resultiert aus der starken inneren Unruhe und hohen Ablenkbarkeit durch Außenreize bei den Betroffenen.

Sexualität:

Obwohl im Cocainrausch die Substanz stark sexuell anregend wirkt, nimmt diese Wirkung im Laufe der chronischen Abhängigkeit ab. Libido und Potenz kommen zum Erliegen, obwohl in ganz seltenen Fällen auch beobachtet wurde, daß es zu einer Abänderung des Sexualtriebs von heterophiler in homophile Richtung kam. Ob hierbei jedoch ein Zusammenhang zwischen der Sucht und der Veränderung in der Sexualität besteht, wurde noch nicht wissenschaftlich erwiesen.

Crack:

Im Gegensatz zu reinem Cocain, das seine Wirkung erst nach einigen Minuten entfaltet, wirkt der »Crack«-Rausch schon nach wenigen Sekunden auf die Nervenzellen im Gehirn ein. Bereits Erstkonsumenten werden im Gegensatz zu allen anderen Drogen zu Dauerabhängigen, da »Crack« sehr schnell süchtig macht.

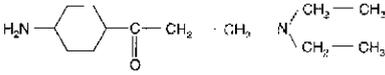
Die Wirkung von »Crack« entspricht weitgehend der von Cocain. Nur die Erscheinungen sind unkontrollierbarer. Zu Beginn erlebt der Süchtige ein etwa 20 Minuten anhaltendes Gefühl von Euphorie, der danach eintretende Zustand ist genau das Gegenteil des eigentlich erstrebten Gefühls: innere Leere und langanhaltende Depressionen. Der Wunsch nach Wiederherstellung des erlebten Hochgefühls läßt die Anzahl der Trips oft auf 20 bis 30 täglich steigen. Die Betroffenen leiden unter Halluzinationen, Depressionen, wahnhaften Angstgefühlen, Schlafstörungen und körperlicher Auszehrung. Nach einiger Zeit sind sie nicht einmal mehr in der Lage, diese Symptome durch das »Crack«-Rauchen zu überdecken.

Ähnlich wirkende Stoffe:

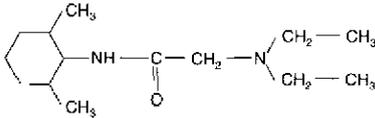
Aufgrund der gesundheitsabträglichen Wirkung von Cocain begann eine Suche nach Substanzen, die die gleichen therapeutischen Eigenschaften ohne die negativen Nebenwirkungen beinhalten. In diesem Zusammenhang wurde vor allem das Procain hergestellt. Es wirkt kurzfristig und wird durch Injektion dem Körper zugeführt. Ein anderes Mittel dieser Gruppe ist das Lidocain, das im Gegensatz zu Procain länger wirkt und auch als Oberflächenanästhetikum eingesetzt werden kann. Weitere cocainähnliche

Substanzen sind das Tetracain, Mepivacain und das Carticain, die alle mehr oder weniger betäubend wirken.

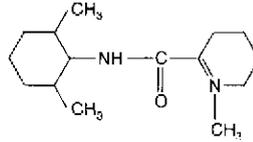
Strukturformeln cocainähnlich wirkender Stoffe:



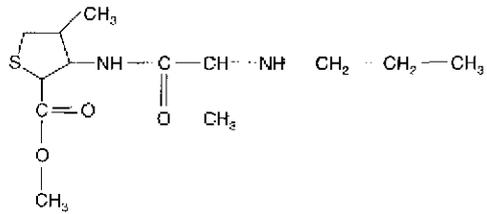
Procain



Lidocain



Mepivacain



Carticain

Toxizität:

LD₅₀ oral Mann: 73,53 µg/kg
 TD₀₁ oral Mensch: 714 mg/kg
 LD₅₀ oral Maus: 99 mg/kg

Übliche Dosis: 0,8–1,6 g
 ED: 0,1 g
 LD: ab 0,2 g parenteral, per os ab 1–2 g
 Bei Abhängigkeit Dosissteigerung auf das ca. 100fache möglich!

Symptome und klinische Befunde:

Bei akuter Intoxikation:

Im Gegensatz zu Stropinderivaten keine rote, trockene Haut und Schleimhäute, keine Akommodationslähmung.

Tachykardie, Mydriasis, Exophthalmus, Blässe, verstärkte Peristaltik, Hyperthermie, Lähmung der sensiblen und motorischen Nerven, Koordinationsstörungen, epileptiforme Krämpfe, Hypertonie, Atemlähmung, Schock, Herzversagen, Anaphylaktischer Schock.

Psychisch:

Erregung, Unruhe, Bewegungsdrang, Überheblichkeit, Logorrhoe, Aggression, Angst; nach etwa einer Stunde: Kater, Depression, Suizidalität, optische Halluzinationen (Tierchen), unterdrücktes Hungergefühl.

Die klinische Diagnose der Cocain-Intoxikation kann schwierig, die klare Abgrenzung zu anderen Ursachen primär völlig unmöglich sein. Das klinische Bild der akuten Vergiftung ist recht variabel und wird nicht zuletzt durch die Häufigkeit und den Umfang des Cocain-Konsums des einzelnen geprägt (Enzyminduktion). Praktisch von Bedeutung ist unter Umständen die Überlagerung der Wirkung mehrerer Substanzen mit zentral-nervöser Wirkung (z.B. Heroin, Alkohol, Sedativa).

Typisch ist die schon oft initial deutlich erhöhte Körpertemperatur.

Differentialdiagnostisch abzugrenzen ist das anticholinerge Syndrom – z.B. durch trizyklische Antidepressiva, welche ebenfalls Erregungszustände bis hin zu Bewußtseinsstörungen mit Tachykardie und weiten Pupillen sowie Hyperpyrexie erzeugen. Bei der Cocain-Intoxikation fehlt jedoch die anticholinerge Wirkung (keine Mundtrockenheit und keine Darmparalyse). Die Patienten schwitzen sogar meist stark

und haben gesteigerte Darmgeräusche. Typisch für die Cocainintoxikation ist der kurze Verlauf, in dem Zustände tiefer Bewußtlosigkeit über länger als ein bis zwei Stunden selten sind.

Bei höheren Dosen kommt es zu Unruhezuständen, Zittern, Mydriasis (differentialdiagnostische Abgrenzung zur Heroing Vergiftung) und Einschränkungen der Wahrnehmungsfähigkeit. Dabei treten Halluzinationen verschiedenen Charakters auf. Derartige Zustände halten meist nur kurz an (differentialdiagnostische Abgrenzung zur akuten endogenen Psychose). Später kommt es zu Bewußlosigkeit und Koma. Der Patient hat gesteigerte Reflexe und ist wie in der hier geschilderten Situation »krampfbereit«.

Eine Identifikation der Vergiftung kann anhand der Urinuntersuchung (Nachweis des Hauptmetaboliten Benzoylcegonin) gelingen und hätte bei unserem Patienten vorgenommen werden sollen. (MMW, 37, S. 47-48 [1991])

Tab. 1: Differentialdiagnose der Cocain-Intoxikation

Differentialdiagnose	Unterscheidungsmerkmale
Amphetamin-Intoxikation	Abgrenzung schwierig, längere Halbwertszeit
Cannabis-Halluzinogene	geringere kardiozirkulatorische Veränderungen, Normotonie
zentrales anticholinerges Syndrom (zum Beispiel trizyklische Antidepressiva)	trockener Mund, Darmparalyse
Heroin-Intoxikation	Miosis, Hypothermie, Atemdepression, Injektionsmarken
endogene Psychose	Abgrenzung initial oft nicht möglich, zeitlich längerer Verlauf
Mischintoxikationen (Ärztl.Prax.,57[1990],6)	Abgrenzung schwierig

Bei chronischer Intoxikation:

Herzklopfen, Ohnmachtsanfälle, Schlaflosigkeit, Lungenschäden, Pneumomediastinum, Pneumoperikard, sexuelle Störungen, Verlust des Geruchsinnes, Atrophie der Nasenschleimhaut, Nekrose und Perforation des Nasenseptums, leichenartige Gesichtsfarbe, Abnahme von Gedächtnis und Willenskraft, Euphorie, Dysphorie, Depression, paranoide Psychose, körperlicher und geistiger Verfall.

Entzug:

Delirium mit Angst, Schlaflosigkeit, Tachykardie, Dyspnoe, Apathie, Gewichtsabnahme (Erbrechen, Durchfälle)

Nachweis:

Seitdem es in den letzten Jahren zu einer starken Zunahme der Cocainsüchtigen kam, ist es immer häufiger nötig, teils zur Beweissicherung, teils für Notfallbehandlungen, Cocain in Körperflüssigkeiten nachzuweisen.

Als die sicherste Methode gilt die Massenspektrometrie, wobei die Cocainmoleküle unter Elektronenbeschuß charakteristisch zerfallen. Dieses Verfahren ist aber relativ aufwendig und für eine routinemäßige Durchführung nicht geeignet.

Gerne wird Cocain im Harn nachgewiesen. Dazu wird der Urin mit Salzsäure angesäuert, neutralisiert und bis zu seiner Gelbfärbung mit Uranylazetat versetzt. Nachdem man diese Mischung mit Äther ausgeschüttelt hat, fällt man in mehreren Schritten mit Molybdänphosphatreagens aus. Mit dieser Methode kann Cocain in einer Menge bis zu 100 µg/l nachgewiesen werden. Allerdings ist der Nachweis nur wenige Stunden nach der Einnahme des Cocains möglich.

Auch die Papier- und Dünnschichtchromatographie sind grundsätzlich geeignet, Cocain nachzuweisen. Allerdings sind sie ebenfalls sehr aufwendig und eine gewisse Erfahrung des Testers ist unbedingt erforderlich.

Um Cocain aus Körperflüssigkeiten heraus nachzuweisen, wird vor allem die EMIT-Methode (eine enzymatisch-immunologische Methode) verwendet. Mit diesem Nachweis können auch beliebige andere Substanzen wie Opiate, Amphetamine und Barbiturate festgestellt werden. Ein großer Vorteil liegt beim

EMIT-Verfahren darin, daß praktisch keine Interferenzen zwischen den Rauschmitteln auftreten und so eine hohe Nachweispezifität gewährleistet ist.

Chemische Nachweisreaktionen sind z.B. Pikrinsäure, die unter Verbindung mit Cocain ebenso wie Kaliumpermanganat zu Kristallbildung führt. Bei der vitalischen Probe wird Cocain mit Schwefelsäure erhitzt. Setzt man nun Kaliumjodat zu, färbt sich die Mischung grün und nach einiger Zeit rot-violett. Auch bei der martinschen Probe bildet Cocain in Wasser mit einer Lösung aus Bleijodid und Jodkalium typische kleine Kristalle.

Therapie:

Akut:

Künstliche Beatmung, eventuell Intubation nach Diazepam oder Kurare

Plasma (expander) im Schock, evtl. anaphylaktischer Schock

Magenspülung, Medizinalkohol

Bei Halluzinationen Antidot Physostigmin (Anticholinum® 2 mg i.m.), Wiederholung bei Bedarf.

Bei Entzug wegen Selbstmordgefahr überwachen (eventuell geschlossene Station), Doxepin (50-200 mg oral)

Bei Hirnödem Haes 10% und Corticoide.

Der Schwerpunkt der Ersttherapie gilt der Vermeidung hypoxischer Komplikationen durch Unterbrechung zerebraler Krämpfe, der Beseitigung einer Ateminsuffizienz und der Schaffung stabiler Kreislaufverhältnisse. Typisch sind im Verlauf zunächst gesteigerte, später deprimierte Atmung, initialer Blutdruckanstieg und Tachykardie sowie ventrikuläre Extrasystolen (eventuell bis hin zum Kammerflimmern). Durch die Erhöhung des myokardialen Sauerstoffverbrauches können auch bei anscheinend nicht disponierten Personen Symptome der koronaren Herzerkrankung ausgelöst werden.

Die Behandlung ist primär rein symptomatisch auf die Sicherung der Vitalfunktionen und die Vermeidung von Komplikationen ausgerichtet. Beobachtung der Atmung, Puls- und Blutdrucküberwachung sowie EKG-Monitoring bilden die Grundlage der Behandlung außerhalb der Klinik. Sinustachykardie und ventrikuläre Extrasystolie sprechen wegen ihrer Genese besonders gut auf Sympathikolytika an. Die Gabe von 1 mg Propranolol alle 5 min. i.v. bis zur Beseitigung der Störung oder bis zum Erreichen einer Maximaldosis von 0,1 mg/kg KG wird vielfach empfohlen. Dabei bleibt die durch Cocain ebenfalls bewirkte Alpharezeptoren-Stimulation mit zum Teil krisenhaften Blutdruckanstiegen unbeeinflusst. Dies begründet die Empfehlung einer kombinierten Alpha- und Betablockade z.B. mit Labetalol. Die praktischen Erfahrungen hiermit sind bisher aber gering.

Psychotische Zustände werden durch Benzodiazepine deutlich besser beeinflusst als durch Butyrophenone und Phenothiazine, die außerdem die Krampfschwelle vermindern. Die fraktionierte Gabe von Diazepam gilt deshalb als Therapie der Wahl bei Cocain-induzierten Erregungszuständen und bei Krämpfen.

Die Körpertemperatur sollte regelmäßig gemessen werden, da hypertherme Zustände, analog dem Hitzschlag, Krämpfe induzieren können. Die Kühlungsbehandlung erfolgt ausschließlich extern. Phenothiazine sind kontraindiziert (MMW, 37 [1991], S. 48).

Schon in frühen Berichten über toxische Wirkungen des Cocains (MATTISON, 1891) wurde darauf hingewiesen, daß der Tod von verschiedenen Menschen auch bei verschieden hohen Dosen von Cocain eintritt, was auf deren unterschiedlichen Stoffwechsel und körperlichen Zustand zurückzuführen ist. Er referierte über Todesfälle bzw. Vergiftungen, in denen Konzentrationen zwischen 60 und 1.000 mg Cocain zugeführt wurden. Bei einigen Patienten konnten bereits bei 60 bis 100 mg schwerste Vergiftungen festgestellt werden, wobei andere wiederum die Höchstmenge relativ gut zu vertragen schienen. Obwohl im allgemeinen sehr niedrige statistische Werte über Cocain-Todesfälle existieren, sollte man sich dadurch nicht in die Irre führen lassen. Viele Cocainabhängige nehmen auch Opiate oder Barbiturate etc. zu sich, worauf dann anschließend die Todesfälle gerne zurückgeführt werden. Konsumenten, die eine Cocainvergiftung überlebt haben, schilderten, daß sie sich in einem Zustand der »Agonie« befunden hatten. Vor allem das starke Herzrasen vermittelte ihnen den Eindruck ihres nahen Todes. Weiter traten Schwindel, Schweißausbrüche, Herzklopfen, Beklemmungszustände (ähnlich der Angina pectoris) und Atemstörungen ein.

GRINSPOON berichtete 1976 über eine 22jährige Amerikanerin, der bei einer Spiegelung der Atemwege versehentlich eine 10- statt einer 1%igen Cocainlösung verabreicht wurde. Nach einem Herzstillstand wurde sie zwar wiederbelebt, behielt aber einen schweren Gehirnschaden, der ihr bei einem Prozeß die Rekordentschädigung von über 2 Mio. US-Dollar einbrachte. Solche Fälle von Vergiftungen sind jedoch

vor allem in der heutigen Zeit sehr selten geworden, da Cocain, abgesehen von der plastischen Chirurgie, nur noch sehr selten verwendet wird. Vergiftungen entstehen viel eher in Fällen, wo es zum Schmuggeln in kleinen Päckchen verschluckt wird. So berichtete SUAREZ 1977 über drei Fälle von Schmugglern, die das Cocain in Kondome einfüllten, die sie verschlossen und dann verschluckten. Normalerweise würden die Kondome nach einiger Zeit auf natürlichem Wege wieder ausgeschieden. Zwei der Schmuggler wurden jedoch später tot aufgefunden, wobei die Autopsie ergab, daß bei dem einen eines der 53 Kondome im Dünndarm gerissen war. Bei dem anderen fand man 75 Päckchen Cocain im Magen-Darm-Trakt, von denen acht aufgeplatzt waren. Im dritten Fall wurde der Patient mit Vergiftungserscheinungen in ein Krankenhaus eingeliefert, wo zuerst versucht wurde, die Cocainpakete durch Abführmittel auszuscheiden. Als dieser Versuch mißlang, wagten die Ärzte, trotz des schlechten Zustandes des Patienten, einen Eingriff und entfernten das Cocain auf diese Weise.

Besonderheiten:

Besonders gefährdet sind Personen mit Pseudocholinesterasemangel, da dieses Enzym essentiell für die Verstoffwechslung von Cocain ist.

Lebenslänglich Vorsicht bei Alkohol und Sedativa wegen Gefahr der Suchtverlagerung!

Ursachen für die Entstehung der Abhängigkeit:

Am häufigsten anzutreffen ist eine Drogenabhängigkeit bei Jugendlichen, die besonders leicht dem Rauschgift verfallen. Sei es zum einen, weil sie von Freunden dazu animiert wurden und aus Gruppenbewußtsein mitgemacht haben, sei es zum anderen der Wunsch nach Flucht vor Problemen mit ihrer Umwelt. Oft werden ihnen auch Drogen in versteckter Form angeboten, z.B. LSD auf Bonbons. Teilweise geht der Drogenkonsum auch darauf zurück, daß sich der Betreffende eine Leistungssteigerung verspricht, z.B. Aufputschmittel.

Der Verlauf und die Behandlung der Abhängigkeit:

Ist der Betreffende durch leichte Drogen, wie z.B. Haschisch, Konsument geworden, gerät er über kurz oder lang auch an stärkere Stoffe, die ihn geistig und körperlich bald beherrschen. Sein weiteres Leben wird dann nur noch von seiner seelischen und körperlichen Abhängigkeit bestimmt. Oft bringt die Sucht auch sehr bald kriminalistische Aktivitäten mit sich, da der Tagesbedarf der Droge rasch ansteigt. Erst wenn der Abhängige eine innere Bereitschaft zum Entzug und zur Entwöhnung hat, ist es möglich, die Sucht zu behandeln. Nach der körperlichen Entgiftung beginnt der problematischere Teil, die psychische Entwöhnung. Sie wird meist über mehrere Monate in stationären Einrichtungen vorgenommen. Ihr wichtigstes Ziel ist es, die soziale Selbständigkeit des Betroffenen wiederherzustellen, er soll wieder aus eigener Entscheidung und Verantwortung heraus handeln können.

Beispiele:

Lisa B., 15 Jahre, Schülerin.

Lisa hatte mit 14 Jahren zum ersten Mal durch ihren Freundeskreis Kontakt zu Haschisch. Bedingt durch Schwierigkeiten mit ihrem Stiefvater und ihrer Mutter zog ihre ältere Schwester von zuhause aus. Sämtliche Familienstreitigkeiten blieben nun an Lisa hängen, dazu kam noch ein großer Leistungsdruck durch die Mutter, die von ihrer Tochter beste Tennisleistungen erwartete. Schließlich wurde Lisa von einem Freund Cocain angeboten, mit der Bemerkung, es würde über alle Probleme hinweghelfen. Im Laufe der Zeit nahm sie in immer kleineren Abständen Cocain ein, da sie eine Leistungssteigerung verspürte. Als diese schließlich ausblieb, war es ihr nicht möglich, das Cocain abzusetzen. Nachdem eine Entwöhnung durchgeführt wurde, kam sie in ihren alten Freundeskreis zurück und nahm auch den Cocainkonsum wieder auf.

E.R., 23 Jahre, Zeichner.

Die Mutter des Betroffenen wurde als übernervös eingestuft, der Vater war ein starker Trinker und er selbst wurde als scheu und furchtsam beschrieben. Als E.R. während einer Krankenhausbehandlung morphium-süchtig wurde, hatte er den Wunsch, auch Cocain zu probieren. Er fing an, täglich etwa ein halbes Gramm zu schnupfen, was ihm eine »kolossale Anregung« verschaffte. Er verfaßte Gedichte und Abhandlungen über das »zweite Ich«. Bereits nach kurzer Zeit bestanden starke Verfolgungsjagste. Als er nach etwa drei

Monaten bei einer Tagesdosis von etwa zwei Gramm angekommen war, wurde er nach einem Zusammenbruch in ein Krankenhaus eingeliefert, mußte aber nach acht Wochen als ungeheilt entlassen werden.

T.H., 33 Jahre, Pfleger.

Sein Vater war alkoholabhängig, er selbst galt als geistig stabil und als guter Schüler. Er wurde Pfleger in einem kleinen Sanatorium und spritzte sich dort erst aus Neugier, später um Übermüdungen zu überwinden, eine Mischung aus Morphin und Cocain. Erst nach drei Jahren wurde er abhängig und ba darauf Cocainhändler. Aus seiner ersten Entziehung in einem Privatsanatorium konnte er flüchten, wurde aber kurz darauf in eine Irrenanstalt zum erneuten Entzug eingeliefert. Nach neun Monaten wurde er bereits am Tag der Entlassung wieder rückfällig.

Literatur:

- AMBRE, J., FISHMAN, M., RUO, T.: Urinary excretion of ecgonine methyl ester, a major metabolite of cocaine in humans. *J Anal Tox* 8, 23-5 (1984)
- BARNETT, G., HAWKS, R., RESNICK, R.: Cocaine pharmacokinetic in humans. *J. Ethnopharm*, 3, 353-366 (1981)
- Bayerisches Staatsministerium für Arbeit und Sozialordnung (Hrsg.) Drogenreport: Ein Bericht über Gründe, Mißbrauch, Wirkung, Folgen. München, 6. Auflage (1986)
- BEDNARCZYK, L.R., GRESSMANN, E.A., WYMER, R.L.: Two cocaine-induced fatalities. *J. Anal. Tox.*, 4, 263-265 (1980)
- BEYER, K.-H., MARTZ, S.: Cocainnachweis im Urin. *D. Apot. Z.*, 41, 2037-2039 (1987)
- BINGOL, N., FUCHS, M., DIAZ, V.: Teratogenicity of cocaine in humans. *J. Pediatr.*, 110, 93-96 (1987)
- CAPLAN, Y.H.: Analytical techniques. In: GAVEY R.H., BASELT R.C., eds. *Introduction to forensic toxicology*. Davis, CA.: Biomedical Publications 161 (1981)
- COPER, H.: Cocain and Cocainismus. *D. Ä.*, 5, 173-180 (1981)
- CREGLER, L.L., MARK, H.L.: Medical Complication of Cocaine Abuse. *N. Engl. J. Vol.* 315 (1986)
- Deutsche Hauptstelle gegen die Suchtgefahren (Hrsg.). *Drogenabhängigkeit - Eine Information für Ärzte*. Hamm (1988)
- DIMAIO, V.J.M., GARRIOTT, J.C.: Four deaths due to intravenous injection of cocaine. *For. Sci. Int.*, 12, 119—125 (1978)
- DOGOLOFF, L.I., ANGAROLA, R.T.: Urine testing in the workplace. Rockville, M.D.: The American Council for Drug Education 20 (1985)
- FINKLE, B.S., MCCLOSKEY, K.L.: The forensic toxicology of Cocaine (1971-1976). *J. For. Sci.*, 23, 173-189 (1978)
- GAY, CR.: Clinical management of acute and chronic cocaine poisoning. *Ann. Emerg. Med.* 11, 562 (1982)
- GERKIN, jr., R.D.: Cocaine. In: TINTINALLI, J.E., KROME, R.L., Ruiz, E.: *Emergency Medicine. A comprehensive study guide*. McGraw-Hill Book Company, New York (1988)
- GOLDFRANK, L.R., LEWIN, N., WEISMAN, R.S.: *Toxicological emergencies*, 2nd Edition. New York, NY: Appleton-Century-Croft, 179-88 (1982)
- GRINSPON, L., BAHALAR, J.B.: Adverse effects of cocaine. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 362, 125 (1981)
- HOLMSTEDT, B., LINDGREN, J., RIVIER, L., PLOWMAN, T.: Cocaine in blood of coca chewers. *J. Ethnopharm.*, 1, 69-78 (1979)
- JAFFE, J.H.: Drug addiction and drug abuse. In: Goodman and Gilman's: *The pharmacological basis of therapeutics*; 8th ed.; Pergamon Press, New York (1985)
- JAFFE, J., PETERSEN, R., HODGSON, R.: *Sucht und Abhängigkeit - Flucht aus dem Alltag*. Weinheim und Basel, Beltz Verlag (1981)
- JATLOW, P.I., VAN DYKE, C., BARASH, P., BYCK, R.: Measurement of benzoylecgonine und cocaine in urine, Separation of various cocaine metabolites using reversed-phase high-performance liquid chromatography. *J Chromatog* 15 115-21 (1978)
- JAVAI, J.I., FISHMAN, M.W., SCHUSTER, CR., et al.: Cocaine plasma concentrations: reaction to physiological and subjective effects in humans. *Science* 202, 227-228 (1978)
- JINDAL, S.P., LUTZ, T., VESTERGAARD, P.: Mass spectrometric determination of cocaine and its biologically active metabolite, norcocaine, in human urine. *Biomed. Mass. Spec.* 5, 65^663 (1978)
- KEUP, W., WEIDIG, W.: Erste Meldungen über »Crack«-Mißbrauch in der Bundesrepublik. In: *Suchtgefahren*, 32 Jahrgang, Dez. Heft 6. Hamburg, Neuland-Verlagsgesellschaft mbH (1986)
- KOSSOWSKY, W.A., LYON, A.F., CHOV, S.: Cocaine and ischemic heart disease. *Pract. Cardiol.* 12, 375 (1986)
- LOCKOT, R.: Opiatabhängige in der ärztlichen Praxis. *Z. Allg. Med.* 55, 1852-1858 (1979)
- LUDEWIG, R., LOHS, K.: *Akute Vergiftungen*; 7. erw., neubearb. Aufl. VEB Gustav Fischer Verlag, Jena (1988)
- LUNDBERG, G.D., GARRIOTT, J.C. REYNOLDS, P.C., et al.: Cocaine-related death. *J. For. Sci.*, 22, 402-408 (1977)
- LUTZ, F.U.: *Medizinisch-Forensische Analyse von tödlichen und nicht tödlichen Zwischenfällen nach ärztlicher Anwendung von Lokalanästhesie*, Inaugural-Dissertation, Juris Druck + Verlag Zürich (1970)
- MCCARRON, M.M., WOOD, J.D.: The cocaine body packer Syndrome. *Diagnosis and treatment*. *J. Amer. med. Ass.* 150, 417 (1983)

- MCMULLEN, M.J.: Poisons - Stimulants. In: ROSEN, P., BAKER, F.J., BARKIN, R.M., BRAEN, G.R., DAILEY, R.H., LEVY, R.C.: Emergency Medicine. Concepts and clinical practice; 2nd ed.; The C.V. Mosby Company, St. Louis (1988)
Medical letter: »Crack«. Med. Letter Drug Ther. 18, 69 (1986)
- [MF.NDELSON](#), J.H., MELLO, N.K.: Commonly abused drugs. In: Petersdorf et al: Harrison's Principles of Internal Medicine; 10th ed.; McGraw-Hill Book Company, New York (1983)
- MULE, S.J., JUKOFSKY, D., KOGAN, M., et al.: Evaluation of radioimmunoassay for benzoylgonine (a cocaine metabolite) in human urine. Clin. Chem., 23, 796-801 (1977)
- MUTSCHLER, E.: Arzneimittelwirkungen; 5. völlig neu bearb. Aufl.; Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart (1986)
- NIESCHULZ, O.: Kokainismus und Kokainismus. Münch. Med. Wochenschr. 111, 2276-2284 (1969)
- PRICE, K.R.: Fatal cocaine poisoning. J. For. Sei. Soc, 14, 329-333 (1974)
- STEWART, DJ., INABA, I., LUCASSEN, M., KALOW, W.: Cocaine metabolism: cocaine and norcocaine hydrolysis by liver and serum esterases. Clin. Pharm. Ther., 25, 464-468 (1979)
- STINE, R.J., MARCUS, R.H.: Toxicologic emergencies. In: A practical approach to emergency medicine. Little, Brown and Company. Boston (1987)
- SUNSHINE, I.: Methodology for analytical toxicology. Boca Raton, FL: CRC Press, Inc 393 (1975)
- TÄSCHNER, K.-L., BORT, G.: Kokainmißbrauch - eine unterschätzte Gefahr? In: Suchtgefahren, 33. Jahrgang, Okt. Heft 5. Hamburg, Neuland-Verlagsgesellschaft mbH (1987)
- TÄSCHNER, K.-L., RICHTBERG, W.: Koka und Kokain - Konsum und Wirkung. Köln, Deutscher Ärzte-Verlag, 2. erweiterte Auflage (1988)
- VALENTOUR, J.C., AGGARWAL, V., MCGREE, M.P., GOZA, S.W.: Cocaine and benzoylgonine determinations in post-mortem samples by gas chromatography. J. Anal. Tox., 2, 134-137 (1978)
- VAN DYKE, C, BYCK, R., BARASH, P., JATLOW, P.: Urinary excretion of immunologically reactive metabolites after intranasal administration of cocaine, as followed by enzyme immunoassay. Clin Chem 23; 241-4 (1977)
- VAN DYKE, C, JATLOW, P., UNGERER, J. et al.: Oral cocaine: plasma concentrations and central effects. Science, 200, 211-213(1978)
- VÖLGER, G. (Hrsg.): Rausch und Realität - Drogen im Kulturvergleich 1. Köln, Bachem-Druck (1981)
- VOGLER, G. (Hrsg.): Rausch und Realität - Drogen im Kulturvergleich 2. Köln, Bachem-Druck (1981)
- WETLI, C.V., WRIGHT, R.K.: Death caused by recreational cocaine use. J. Amer. med. Assoc, 241, 2519-2522 (1979)
- WILKINSON, P., VAN DYKE, C, JATLOW, P. et al.: Intranasal and oral cocaine kinetics. Clin. Pharm. Ther., 27, 386-394 (1980)

CODEIN

Name:

Codein

Synonyma:

Kodein

Codeinum

Methylmorphin

Morphinmethylläther

Morphin-e-methylläther

7,8-Didehydro-4,5a-epoxy-3-methoxy-17-methylmorphinan-6a-ol

Strukturformel:**Summenformel:** $C_{18}H_{21}NO_3$ **Molekulargewicht:** 299,36**Beschaffenheit**

Codein, der Methylläther des Morphins, ist ein feines weißes Pulver mit kristalliner Struktur (Oktaeder);

Schmelzpunkt 154-156 °C; in Alkohol und Äther ziemlich leicht, in kaltem Wasser ziemlich schwer (1:100) löslich. Die wässrige Lösung reagiert alkalisch (pKa = 6,0) und schmeckt bitter.

Codein bildet mit Säuren neutral reagierende, in Wasser leicht lösliche Salze, von denen in der Medizin am häufigsten Codeinphosphat (Codeinum phosphoricum; $C_{18}H_{21}NO_3 \cdot H_3PO_4 \cdot 1,5 H_2O$) verwendet wird, ein weißes Kristallpulver, das sich in der vierfachen Wassermenge mit schwach saurer Reaktion löst.

Verwendung

Codein besitzt analgetische, antitussive, narkotische und spasmogene Wirksamkeit und ist in allen diesen Bereichen schwächer wirksam als Morphin.

Codein gelangt als Codein-Phosphat (Codeini phosphas), als Codein-Hydrochlorid (Codeinum hydrochloricum) oder als Codein-Nicotinat (Nicocodein,INN) zur Anwendung.

Handelspräparate:

- Codeinum phosphoricum Compretten "MBK": Phosphat (Cascan)
- Codeinum phosph. Tab. Hageda: Phosphat (Hageda)
- Codeinum phosph. Tab. Woelm: Phosphat (Woelm)
- Codicept® (Sanol)
- Codiperiussin®: geb. an Polystryroldivinylbenzolsulfonsäure (Taeschner)
- Tricodein Solco: Phosphat (Solco)
- Analgeticum Compretten®: Phosphat (Cascan)
- Andralgin®: Phosphat (Chemipharm)
- Anti-Opt®,-N: Phosphat (Braun & Herberg)
- Astapect® Kodein (Asta)
- Azur® comp.: Phosphat (Steiner & Co. Deutsche Arzneimittel-Gesellschaft)
- Baldicap® mit Codein: Phosphat (Giulini)
- Baralgin® comp.: Phosphat (Albert-Roussel)
- Benadryl® Hustenkaps., -Hustentrpf. mit Codein, -Expect. mit Codein: Phosphat (Parke, Davis)
- Bersicaran® : Phosphat (Janssen)
- Bisolvomed® mit Codein: Phosphat (Thomae)
- Bisolvon-Gribletten®, -K: Phosphat (Thomae)
- Bomapect forte: Phosphat i.h.V. (Hevert)
- Bronchicum® Tropfen mit Codein: Phosphat (Nattermann)
- Bronchovalun®: HCL (Dr. Auf dem Kampe)
- Cibalen®, -Kl., -S: Phosphat (Ciba)
- Codein-Thymodrosin® (Gimborn)
- Codeo Petrin®: Phosphat (Petri)
- Codicaps®, -Saft,-Saft K (Dr. Thiemann)
- Codipront® Kaps., Saft: anhydricum geb. an Ionenaustauscher (Mack)
- Codipront® cum Expectorans: anhydricum geb. an Ionenaustauscher (Mack)
- Codyl® Sirup, -c. expectorans: HCL (Dt. Abbott; Vertr.: Boehringer, Ingelheim)
- Contraneural, N: Phosphat (Pfleger)
- Contrapect® : Phosphat (Krewel-Werke)
- Crevotuss c. Codein: Phosphat (Crevo-chem)
- Dicton® retard Kaps., -retard 30: anhydricum geb. an Ionenaustauscher (Dolorgiet)
- Dicton® retard Saft: geb. an Ionenaustauscher (Dolorgiet)
- Discusregan® forte: Phosphat (Pharmawerk Schmiden)
- Dolo-Adamon® Darg., Suppos.: Phosphat (Asta)

Dolo-Buscopan®: Phosphat (Boehringer, Ingelheim)
Dolo-Eupaco®: Phosphat (Cascan)
Dolofugin®: Phosphat (Sanol)
Dolomo®: Phosphat (Klinge)
Dolo Visano: Phosphat (Dr. Kade)
Dolviran: Phosphat (Bayer)
Epidosin comp.: Phosphat (Kali-Chemie)
Ergo-Lonarid: Phosphat (Boehringer, Ingelheim)
Eucalyptine Le Brun Sirup (Le Brun, Paris; Vertr.: Chemipharm)
Eucalyptine Le Brun Gluten-Kapseln (Le Brun, Paris; Vertr.: Chemipharm)
Exneutral: Phosphat (Sagitta)
Expectal Sirup, Tropfen (Troponwerke)
Expectorans-Solucampher; Kampfersulfonat (Delalande)
Expectussin Tropfen mit Codein: Phosphat (AG für med. Produkte)
Fenipectum: Phosphat (Zyma-Blaes)
Fensum Kindersupp., -Tabl. c. Codein: Phosphat (Merckle)
Fortalidon: Phosphat (Sandoz)
Gehamint m. Codein: Phosphat (Stada)
Gelonida: Phosphat (Gödecke)
Gentarol: Phosphat (UCB)
Guakalin c. Codein: Base (Stada)
Guakalin Tropfen mit Codein: Base (Stada)
Ichtho-Spasmin: Phosphat (Ichthyol-Ges.)
Ipalat c. Codein Sirup: Phosphat (Pfleger)
Ipalat c. Codein Tropfen (Pfleger)
Ipesandrin N: Phosphat (Sandoz)
Ircoderyl: Phosphat (Ciba-Geigy)
Kassiodon (Nacht-Dragees): Phosphat (Klinger)
Linctified: Phosphat (Dt. Wellcome)
Lonarid: Phosphat (Boehringer, Ingelheim)
Longtussin duplex: sicc. (Taeschner)
Makathorin F: Phosphat (Makara)
Marament Dragees: Phosphat (Dr. Wider)
Mega-Dolor "Lorenz": Phosphat (Lorenz)
Melrosum mit Codein: Phosphat (Nattermann)
Migraeflux: Phosphat, orange Tabl. + grüne Tabl. (Hennig, Flörsheim)
Migraeflux-orange: Phosphat (Hennig, Flörsheim)
Migräne-Dolviran (Bayer)
Migralave; Phosphat (Temmler)
Mintusin c. Codein Trpf.: Phosphat (Braun & Herberg)
Miophen: Phosphat (Robugen)

Mirfusot Hustensirup mit Codein, -Hustentrpf. mit Codein: Phosphat (Merckle)
 Muskel-Trancopal cum Codeino: Phosphat (Winthrop)
 Neo-Dodion: Kampfersulfonat (Saarstickstoff-Fatol)
 Neo-Siran m. Codein: Phosphat (Temmler)
 Neuralgica-Tablinen: Phosphat (Sanorania)
 Neuramag: Phosphat (Tempelhof)
 Novacetol: HCl (Ortscheit)
 Optipect Trpf. mit Codein (Dr. Thiemann)
 Optipect Sirup mit Codein: Phosphat (Dr. Thiemann)
 Optipyrin: Phosphat (Dr. Pfleger)
 Pectamed m. Codein: HCl (Merck)
 Pectinfant: Phosphat (Dr. Rentschier)
 Pectolitan Tropfen m. Codein (Kettelhack Riker)
 Perussin Sirup m. codein, Konzentrat: Phosphat (Taeschner)
 Pluscillin -A: Phosphat (Bayropharm)
 Polyneurol: Phosphat (Polymedia)
 Ponopasin Supp., Tabl.: Phosphat (Roland)
 Praecipect mit Codein Sirup,—Tropfen: Phosphat (Molimin)
 Praecimed: Phosphat (Molimin)
 Primotussan mit Codein: Phosphat (Galenika Dr. Hetterich)
 Pro-Pecton c. Codein: Phosphat (Produpharm)
 Puraeton Hustensaft m. Codein: Phosphat (Dolorgiet)
 Pyraforte-Rectiole: HCl (Dentinol)
 Resyl mit Codein: Phosphat (Ciba)
 Ribbeck Sirup c. Codein, -Trpf.: Phosphat (Ribbeck)
 Rukebon-C: Phosphat (Kettelhack Riker)
 Salicodein ret.: Phosphat (Asche)
 Silibronchin: Phosphat (Steigerwald)
 Soledum Saft mit Codein, -Tropfen mit Codein: Phosphat (Soledum)
 Spasmalfher Drag., Suppos.: Phosphat (Dt. Abbott; Vertr.: Boehringer, Ingelheim)
 Spasmo-Cibalgin comp.: Phosphat (Ciba)
 Spasmo-Dolviran (Bayer)
 Spasmo-Gentarol: Phosphat (Bayer)
 Spasmo-Gentil: Phosphat (Spitzner)
 Thymusyl mit Codein: Base (Stada)
 Tolusot Tropfen c. Codein: Phosphat (Heumann)
 Toximer Supp., -Tabl.: Phosphat (Merckle)
 Treupel , -N: Phosphat (Homburg)
 Tricodein-Expektorans Sirup: Phosphat (Solco)
 Tussa-Gujaphenyl: Phosphat (Galactina)

Tussaval Hustensaft: Phosphat (Dr. Thilo)
 Tussipect mit Codein: Phosphat (Beiersdorf)
 Tussoretard: Phosphat (Klinge)
 Ultratussin: sicc. (Taeschner)
 Veralgit c. Codein: Phosphat (Krewel)

Dosierung:

Es sollte jeweils die kleinste wirksame Dosis so selten als möglich gegeben werden, um die Gefahr der Toleranzentwicklung und der physischen Abhängigkeit möglichst klein zu halten. Die Verabreichung von Codeinpräparaten an Kinder sollte vermieden werden.

Durchschnittliche Einzeldosis 0,5-1 mg/kg KG

Erwachsene:

als Analgetikum 15-60 mg alle 4-6 h
 (p.o., i.m., s.c.)

als Antitussivum o. Antidiarrhoikum
 5-15 (-30) mg alle 4-6 h

Kinder:

als Analgetikum 0,5 mg/kg KG 4-6 mal tgl.
 als Antitussivum 0,2-0,3 mg/kg KG alle 6-8 h

Bei Niereninsuffizienz ist keine Dosisreduzierung erforderlich. Bei sehr jungen und sehr alten Patienten sollte die Dosis reduziert werden.

Umrechnung von Codeinsalzen im Verhältnis zur reinen Codeinbase

1 mg wasserfreie Codeinbase = 1,0601 mg Codeinbase mit 1 H₂O
 oder
 1,2422 mg Codeinhydrochlorid mit 2
 oder
 1,1637 mg wasserfreies Codeinsulfat
 oder
 1,3141 mg Codeinsulfat mit 5 H₂O
 oder
 1,3274 mg wasserfreies Codeinphosphat
 oder 1,4175 mg Codeinphosphat mit
 1 1/2 H₂O

1 g wasserfreie Base = 0,9531 g Morphin

Toxizität:

Codein ist eine Base. Es wird nach peroraler Gabe gut resorbiert. Maximale Plasmaspiegel werden in 1-2 h erreicht. Die Plasmaproteinbindung beträgt 7%.

Codein wird in der Leber metabolisiert und so langsam zu Morphin demethyliert, daß bei normaler Anwendung in therapeutischen Dosen keine Morphin-Wirkungen auftreten. Daneben bildet sich Noreodein.

Insgesamt werden ca. 70% einer Einzeldosis unverändert, ca. 10% als Gesamtmorphin (frei und konjugiert) sowie ca. 9% Noreodein und ca. 4% Normorphin im Urin ausgeschieden. Geringe Menge erscheinen in der Faeces.

Die Plasmahalbwertszeit beträgt 3-4 h, bei Überdosierung 6 h. Bei akuten Lebererkrankungen ist sie verlängert.

Die Wirkung und auch erste Intoxikationssymptome treten bereits (15)-30-45 Min. nach Applikation ein (auch bei Depotpräparaten). Das Wirkungsmaximum ist im Regelfall nach 1-2 h erreicht. Die Wirkungsdauer beträgt 4-6 h.

Codein ist plazentagängig und kann möglicherweise nach langdauernder Anwendung in hohen Dosen während der Schwangerschaft beim Neugeborenen zu einem Entzugssyndrom führen. Codein erscheint in der Muttermilch, allerdings bewirkten therapeutische Dosen während der Stillperiode bisher keine toxischen Symptome beim Säugling.

Langdauernde Einnahme hoher Dosen kann auch bei Codein zu physischer und psychischer Abhängigkeit vom Morphintyp führen.

Codein ist aber auch in hohen Dosen nicht so wirksam wie eine Standarddosis Morphin. Hohe Codeindosen (> 60 mg als ED) führen eher zu einer Zunahme der Wirkungsdauer als der Wirkungsstärke.

Für Erwachsene liegt die Letaldosis bei ca. 0,5-1 g
mögliche LD für Kinder: ab 5 mg/kg KG

Orale Letaldosis (LD₅₀) bei verschiedenen Tierspezies: 237-640 mg/kg KG. Die Infusion von 660 mg während 11h hat bei Versuchspersonen keine bedrohlichen Symptome hervorgerufen.

Symptome:

Somnolenz, Erytheme, Urtikaria, Pruritus, Eosinophilie, Quincke-Ödem, Dermatitis exfoliativa, Schwindel, Miosis, Brechreiz, Erbrechen, Magenschmerzen, Durst, Obstipation (schon bei therapeutischen Dosen), Atemdepression, Hypothermie, Ataxie, Kopfschmerzen.

Bei Kindern können auch Krampfanfälle (Konvulsionen, Streckkrämpfe) und ante finem Cheyne-Stokes'sche Atmung auftreten.

In extremen Fällen geht die Somnolenz in Erregung über, die Pupillen werden weit und lichtstarr, die Atmung flach und unregelmäßig. Man beobachtet Cyanose, Areflexie, Bradykardie, Hypothermie, Sphincterspasmus "stilles Abdomen", Koma. Unter Atemlähmung tritt der Tod ein.

Nachweis:

- a) UV-Absorptions-Spektrometrie
- b) IR-Absorptions-Spektrometrie
- c) Papier-, Dünnschicht- oder Gaschromatographie
- d) Farbtests:
 - Schwefelsäure-Formaldehyd-Test
 - Ammonium-Molybdat-Test
 - Ammonium-Vanadat-Test

Behandlung:

- a) Bei peroralen Dosen unter 2 mg/kg KG keine Magenentleerung
- b) Bei Dosen von 2 - 5 mg/kg KG Magenentleerung bis ca. 90 min. nach Ingestion,
- c) Bei Dosen über 5 mg/kg KG Magenentleerung auch noch nach mehreren Stunden
- d) In allen Fällen Gabe von Kohlekompressen (50 Stück) und Natrium sulfuricum (2 Eßl.), Wiederholung alle 6 Stunden
- e) Levallorphan oder besser Naloxonhydrochlorid nur bei manifester Atemdepression!
- 0 Bei Dosen über 2 mg/kg KG und klin. Symptomatik Überwachung der Atmung in Reanimationsbereitschaft bis zum Abklingen aller Symptome, bei Fehlen von Symptomen mindestens während der ersten 6 Stunden nach Ingestion.

Coffein

Chemische Formel:**CK****Synonyma:**

1,3,7-Trimethyl-2,6-dioxopurin, Koffein, Kaffein, Caffein, Guaranin, Thein, 1-Methyltheobromin, 7-Methyltheophyllin, 1,3,7-Trimethylxanthin

Bechaffenheit:

1-3-7-Trimethylxanthin, weiß-kristallines, geruchloses Pulver von bitterem Geschmack, löslich in Wasser, Ethanol, Aceton, Chloroform; leicht löslich in Pyrrol, Tetrahydrofuran. Seine Lösungen reagieren neutral und schmecken schwach bitter.

MG: 194,19

Schmelzpunkt: 238° C, sublimiert bei 78° C

Vorkommen:

Kaffeestrauch (*Coffea arabica* und andere Arten), in Abessinien einheimisch; wird überall in den Tropen kultiviert und enthält in den Samen (»Kaffeebohnen«) durchschnittlich 1-2% Coffein. Teestrauch (*Thea sinensis*), in Ostasien einheimisch, enthält in den Blättern ca. 2-5% der Purinbase; im brasilianischen Mate, von *Hex paraguariensis*, finden sich ähnliche Mengen.

Cola acuminata, in Afrika einheimisch, enthält in den Samen (»Kokanüsse«) ca. 2% Coffein. *Theobroma Cacao* enthält in den Samen (Semen Cacao) 0,05-0,48% Coffein.

Paullinia sorbilis, Guaranapaste oder -samen, Brasilien, enthält ca. 6% Coffein.

Präparate:

autonic 200 Coffein-Tabletten 200 mg, Acusan
Coffeinum N 0,2 g Tabletten, Merck
Coffeinum purum Tabletten, Berlin-Chemie
Percoffedrinol N Tabletten, Passauer

Verwendung:**Als Genußmittel:**

Trinken von Kaffee, Tee, Coca-Cola. Eine Tasse Kaffee enthält je nach Stärke der Zubereitung 50,100 bis 150 mg Coffein; eine Tasse Tee durchschnittlich 50 mg Coffein. In dem Erfrischungsgetränk »Coca-Cola« finden sich ca. 25 mg in der 200-ml-Flasche.

Als Rauschmittel:

Von Jugendlichen werden Mokka, Tee, Coca-Cola sowie Stärkungsmittel, wie Aktivanad, gespritzt, 50 bis 70 g Pulverkaffee gegessen.

Zur therapeutischen Anwendung:

Bei Herz- und Kreislaufstörungen,

Bei Hirndurchblutungsstörungen: Hier müssen zwei verschiedene Indikationsgebiete unterschieden werden.

1. Die therapeutische Anwendung der zerebral vaskulär tonussteigernden Wirkung bei akut auftretenden, auf Vasodilatation und verstärkter Pulsation beruhenden Kopfschmerzen, vor allem im Schmerzstadium der Migräne. Hier wird Coffein vorwiegend in Kombination mit einem weiteren zerebral konstriktorisch wirkenden Pharmakon verwendet (z.B. Cafergot, 0,1 g Coffein + 1 mg Ergotamintartrat). Möglicherweise ist diese Wirkungskomponente des Coffeins neben der zentral erregenden Wirkung für den Kombinationseffekt von Coffein in analgetischen Mischungen von Bedeutung.
2. Die therapeutische Nutzung der Rückwirkung einer Steigerung der Herzauswurfleistung auf die Hirndurchblutung bei Vorliegen einer Zerebralsklerose mit weitgehendem Verlust einer autoregulativen Durchblutungsanpassung. Coffein ist daher in zahlreichen geriatrischen Kombinationspräparaten enthalten, wobei den zentral erregenden Wirkungen eine zusätzliche therapeutische Funktion bei der Behebung von durchblutungsbedingten Konzentrations- und Gedächtnisschwächen zukommt.

Wirkungscharakter und Stoffwechselverhalten:

Coffein wird im Gastrointestinaltrakt und parenteral rasch resorbiert, in alle Gewebe verteilt und verschieden stark (ca. 60%) an Proteine gebunden. Es wird im Organismus teilweise demethyliert und oxidiert und schließlich entweder als Monomethylxanthine oder als Methylharnsäure ausgeschieden. Nur etwa 10% werden renal unverändert eliminiert.

Coffein greift in mehrere molekulare Zellvorgänge ein: Es hat eine adenosin antagonistische Wirkung durch kompetitive Hemmung adenosinerner Rezeptoren, die vor allem im Gehirn bei der Einregulierung der Durchblutung und als Hemmstoffe der Freisetzung erregender Transmitter, ferner in der Autoregulation der Herzdurchblutung sowie bei der Steuerung der peripheren Noradrenalinfreisetzung (Hemmung) und der hormonsensitiven Lipase (Hemmung) eine Rolle spielen. Coffein hemmt in hohen Konzentrationen die für den Abbau von cAMP verantwortliche intrazelluläre Phosphodiesterase. Es hat indirekte und direkte Wirkungen auf den transmembralen Ca-Ioneneinstrom und die Freisetzung aus bzw. Rückbindung von Ca-Ionen in intrazelluläre Speicher.

Bei den erregenden Wirkungen auf das Zentralnervensystem sind zunächst die Rindengebiete, erst bei höherer Dosierung die Medulla oblongata, bei toxischen Dosen das Rückenmark betroffen. 1-2 Tassen Mokka-Kaffee, 2—4 Tassen Tee oder 1—1,5 l Coca-Cola führen zu einer deutlichen Beeinflussung psychischer Grundfunktionen wie Antrieb und Stimmung. Die Willkürmotorik ist gesteigert, das psychische Tempo ist beschleunigt, die Reaktionszeiten verkürzt (Assoziationsbahnung). Die Stimmungslage kann bei lebhafter psychomotorischer Resonanz (gesteigerte Atmung) bis zu ausgesprochener Euphorie angehoben werden. Der Lernprozess ist erleichtert. Intensität und Dauer der Wirkungen hängen erstens von der Ausgangslage ab; sie sind bei Ermüdung und Schläfrigkeit stärker ausgeprägt (Antiermüdungs- bzw. anti-hypnotischer Effekt), können jedoch bei starker Ausgangserregung des ZNS kaum nachgewiesen werden. Die Wirkungen sind zweitens toleranzabhängig und treten bei täglicher Mehrfachbelastung wesentlich schwächer als bei gelegentlicher Zufuhr auf. Medulläre Wirkungen werden bei Coffein vor allem nach parenteraler Darreichung (0,15-0,25 g) beobachtet und führen zur Stimulierung des Atemzentrums, der pressorischen Kreislaufzentren und der Vaguskerne, wobei die Reizschwelle gegenüber CO₂ bzw. intrazellulären H-Ionen herabgesetzt wird. Die Wirkung ist besonders stark bei Schädigung des Atemzentrums und unter der atemdepressiven Wirkung von Opiaten ausgeprägt. Rückenmarkswirkungen treten nur nach hohen Dosen (5-10 g) auf.

Durch den Konsum koffeinhaltiger Getränke wie Kaffee oder Tee kann offenbar das kognitive Leistungsvermögen dosisabhängig gesteigert werden. Über 7400 Erwachsene wurden hierbei zum Kaffee- und Teekonsum befragt. Bei den Interviewten wurden außerdem kognitive Leistungen wie Reaktionsvermögen, Gedächtnisleistung und visuelles Raumerfassungsvermögen geprüft.

Je höher der Kaffee Konsum war, desto besser waren die Testergebnisse, und zwar unabhängig von anderen Faktoren, die die kognitive Leistung möglicherweise beeinflussen wie Bildungsgrad, Alkohol- und Nikotinkonsum sowie Einnahme von Arzneimitteln. So schnitten Personen, die mehr als sechs Tassen pro Tag

tranken, beim Reaktionstest um sechs Prozent besser ab als Kaffee-Abstinenzler; ein ähnlicher Leistungszuwachs war hinsichtlich der übrigen Parameter erkennbar.

Die Ergebnisse wurden vom Lebensalter der Probanden beeinflusst. Hinsichtlich des Reaktionsvermögens und der Gedächtnisleistung macht sich der günstige Einfluß von Kaffee bei älteren Personen stärker bemerkbar als bei jüngeren. JARVIS vermutet, daß ältere Menschen für die anregende Wirkung von Koffein empfänglicher sind.

Fraglich ist jedoch, ob Koffein die kognitive Leistungsfähigkeit direkt beeinflusst oder nur als genereller Muntermacher wirkt. Jedenfalls scheint Koffein auch nach langjähriger Einnahme diese Wirkung nicht zu verlieren. Bei den Teetrinkern wurde das kognitive Leistungsvermögen zwar auch gesteigert, jedoch war die Wirkung hier schwächer als bei den Kaffeetrinkern. *Dies liegt* vermutlich daran, daß Tee weniger Koffein enthält als Kaffee. (Quelle: Ärzte Z. 21.7.93)

Coffein wirkt auf das Herz positiv ino-, chrono- und dromotrop, wobei die positiv inotrope Wirkung auch von Stoffwechselwirkungen (Lipolyse, Glycogenolyse und Ansteigen des myokardialen Glucose-6-Phosphat-Gehaltes) begleitet wird. Es hat relaxierende Wirkungen auf die glatte Muskulatur der Gefäße und Bronchien (im Gegensatz zur Wirkung im Bereich anderer Gefäßgebiete erhöht Coffein den zerebralen Gefäßwiderstand). Der Konsum von mehr als 6 Tassen Kaffee am Tag erhöht das Risiko, an koronare Herzerkrankung zu sterben. Diuretische Effekte sowie erregende Wirkungen auf verschiedene Sekretionsvorgänge (HCL-Sekretion im Magen, Katecholaminfreisetzung aus der Nebenniere).

Bei Dosierung über 200 mg können Muskelzittern, Kopfschmerzen und Reizbarkeit auftreten.

Kaffeekonsum erhöht den Cholesterinspiegel bei Männern:

Aus mehreren internationalen epidemiologischen Studien der letzten Jahre wurde bekannt, daß der Konsum von nicht gefiltertem, sondern gebrühtem Kaffee den Cholesterinspiegel im Blut erheblich steigen lassen kann.

Kaffeetrinken wurde dabei als Einflußfaktor für einen erhöhten Serumcholesterinspiegel bei Männern gefunden: Starker Kaffeekonsum, mangelnde sportliche Betätigung und eine hohe Körperfettmasse führen bei jungen Männern zwischen 18 und 24 Jahren zu nennenswert höherem Cholesterinspiegel. Dies geht aus einer epidemiologischen Studie an ca. 800 Personen hervor, davon 184 junge Männer, die das Bundesgesundheitsamt zusammen mit der Universität Heidelberg durchgeführt hat. Das Ergebnis ist vor allem insofern überraschend, als Kaffeekonsum stärker als bisher angenommen zum Anstieg der Cholesterinwerte im Blut führt. Pro täglich getrunkenen Tasse Kaffee hat das Bundesgesundheitsamt bei jungen Männern im Schnitt eine Erhöhung des Cholesterinspiegels um 4,2 mg Gesamtcholesterin pro dl Blut gefunden. Bei LDL-Cholesterin betrug die Erhöhung 4,0 mg. Zu dem gleichen Ergebnis führte die Auswertung der umfangreicheren, für die Bundesrepublik repräsentativen Stichprobe des Nationalen Gesundheits-Surveys der Deutschen Herz-Kreislauf-Präventionsstudie. Diese Stichprobe enthält Männer der Altersgruppe 25 bis 70 Jahre.

In der Stichprobe des Nationalen Gesundheits-Surveys von 2550 Männern dieser Altersgruppe wurde ein Anstieg im Gesamtcholesterin von 1,2 mg/dl pro täglich getrunkenen Tasse Kaffee gefunden. Dieser Anstieg ist nicht so ausgeprägt wie bei den jungen Männern. Aber bei einem durchschnittlichen Tageskonsum von 5 Tassen Kaffee oder mehr handelt es sich durchaus um einen wichtigen Einflußfaktor auf den Cholesterinspiegel in dieser Bevölkerungsgruppe, für die der Herzinfarkt die wichtigste Todesursache ist. In beiden Studien war der Zusammenhang für Frauen nicht nachweisbar.

Der Einfluß des Kaffee zeigte sich unabhängig von den anderen Faktoren, die das Blutcholesterin erhöhen (fette Ernährung, hohe Cholesterinaufnahme mit der Nahrung, Rauchen, Übergewicht, körperliche Inaktivität).

Erhöhtes Cholesterin ist bekanntlich einer der wichtigsten Faktoren bei der Entstehung von Herzinfarkten. Wenn der Einfluß von Kaffee für Männer aller Altersgruppen gilt, kann Kaffeekonsum zum Risikofaktor für Herzinfarkt werden. Ob eine Beziehung zwischen Kaffeekonsum und Herzkreislauferkrankungen unter unseren Lebensbedingungen besteht, ist bisher unerforscht. Immer mehr epidemiologische Studien aus anderen Ländern zeigen einen Zusammenhang zwischen hohem Kaffeekonsum und dem Risiko eines Herzinfarktes, obwohl dieser Effekt nicht in allen Studien festgestellt werden konnte. Wegen der nationalen Besonderheiten beim Kaffeetrinken wäre eine epidemiologische Studie in Deutschland nötig, um dieses mögliche Risiko zu quantifizieren. Bis dahin muß von exzessivem Kaffeegenuß abgeraten werden. (Quelle: BGA-Pressemitteilung vom 23.4.1991)

Auf den Blutdruck von Hypertonikern hat regelmäßiger Kaffeegenuß offensichtlich keinen Einfluß. In einer doppelblinden, randomisierten und Plazebokontrollierten Cross-over-Studie wurde der 24-Stunden-Blutdruck bei 23 Patienten mit leichter bis mittelschwerer Hypertonie während zweier Perioden gemessen: Unter Beibehaltung der üblichen Medikation tranken die Patienten in der einen Periode koffeinfreien, in der anderen koffeinhaltigen Kaffee, jeweils in der gewohnten Menge. Wie gut die Compliance war, zeigte die mittleren Serum-Koffeinkonzentrationen mit 8,9 bzw. 0,2 $\mu\text{mol/l}$ in der jeweiligen Periode.

Die Blutdruckwerte waren in den beiden Perioden weder insgesamt noch aufgeschlüsselt nach Tag und Nacht signifikant voneinander verschieden. Dasselbe ergab sich auch bei Herzfrequenz, Plasmaenaktivität, Aldosteron und Angiotensin II. Lediglich das atriale natriuretische Peptid (ANP) war in der Koffein-Periode signifikant höher, ein Befund, über dessen Bedeutung man bislang nur Vermutungen anstellen kann.

Sollte er überhaupt eine Rolle spielen, so ergäben sich daraus eher positive Auswirkungen für den Hypertoniker.

(Quelle: HERTSEN, et al.: Effect of coffee on ambulatory blood pressure in patients with treated hypertension. *intern. Med.* 233 (1993) 4, 351-355.)

Es gibt Hinweise darauf, daß ein Coffeigenuß von über 600 mg/Tag bei Schwangeren zu einer Erhöhung der Abort- und Frühgeburtsrate führt. Eine übermäßige Coffeinaufnahme während der Schwangerschaft kann beim Fetus auch zu einer Wachstumsretardierung führen und damit zu einem erniedrigten Geburtsgewicht, auch wenn am Termin entbunden wird.

Im Tierversuch konnte eine schwach teratogene Wirkung sehr hoher Coffeindosen nachgewiesen werden. Schon mäßige Coffeinemengen könne Phobien und Panikzustände bei Patienten mit derartigen Leiden auslösen oder verstärken.

Wechselwirkungen:

Sympathomimetika oder Schilddrüsenhormone: verstärkte tachykarde Wirkung. Orale Kontrazeptiva, Cimetidin oder Disulfiram vermindern, Barbiturate beschleunigen den Coffein-Abbau. Gyrasehemmer verzögern die Coffein-Elimination. Durch zentralwirksame Sympathomimetika wird das Abhängigkeitspotential erhöht. Bei gleichzeitiger Einnahme von Theophyllin wird die Theophyllinausscheidung verzögert.

Abhängigkeit:

Auch wer täglich nur zwei bis drei Tassen Kaffee trinkt, kann bei plötzlichem Verzicht auf das belebende Getränk leiden. Daß somit nicht nur starke Kaffeegenießer süchtig werden können, fanden Wissenschaftler von der John Hopkins Universität in Baltimore heraus (*New England Journal of Medicine*, Bd. 327, Nr. 16, S. 1109). Knapp über die Hälfte der 62 Testpersonen litt unter mittelschweren bis starken Kopfschmerzen, nachdem sie ganz plötzlich ihre gewohnte Tagesration von 235 Milligramm Koffein abgesetzt hatten.

Diese Menge entspricht etwa drei Tassen Kaffee oder sechs Tassen Tee. Jeder zehnte entwickelte Depressionen und ängstliche Beklemmungen. Acht Prozent der untersuchten Frauen und Männer fühlten sich müde und klagten über Konzentrationsmangel und eine gestörte Bewegungskoordination.

Aus der Gruppe der Testpersonen, die Placebo erhielten, berichteten 13 Prozent, daß sie während der Studie unerlaubterweise Schmerzmittel eingenommen hatten. Dagegen griffen nur zwei Prozent der Kaffeetrinker heimlich zu solchen Medikamenten. Alle Entwöhnungszeichen traten am zweiten Tag des Entzugs am stärksten auf und klangen nach etwa einer Woche wieder ab. Bisherige Studien hatten sich auf Menschen konzentriert, die erheblich größere Mengen an Kaffee zu sich nahmen. Kaffee-Entzug sollte nach Meinung der amerikanischen Wissenschaftler in die Liste der Krankheitssymptome aufgenommen werden. Die Forscher empfehlen Ärzten, daran zu denken, daß bestimmte Beschwerden ihrer Patienten, zum Beispiel nach Operationen oder endoskopischen Untersuchungen, mit dem plötzlichen Verzicht auf ihr gewohntes Stimulans zu tun haben können.

Toxizität:

TDL₀ intravenös Mensch: 7 mg/kg

l.DL₀ intravenös Frau: 57 mg/kg

LDL₀ oral Mensch: 192 mg/kg

LDL₀ oral Kind: 320 mg/kg

DL: 60 mg/kg KG i.V., oral ab 1 g.

Symptome und klinische Befunde:

Bei akuter Intoxikation:

Schwindel, Erbrechen, Durchfall, Kopfschmerzen, Unruhe, Angst, Zittern, Dyspnoe, Tachykardie, Arrhythmie, Palpitationen, Hypertonie, Polyurie, Albuminurie, Hämaturie.

Bei höherer Dosierung:

Starke Erregung, Halluzinationen, Verwirrtheit, Photophobie, Muskelzittern, Koordinationsstörungen, epileptiforme Krämpfe, Lähmungen, Hyperthermie, Schock, Tachypnoe, Dyspnoe, Allergie, Herz- und Kreislaufversagen, Atemlähmung.

Chronisches Vergiftungsbild:

Ruhe- und Schlaflosigkeit, Tachykardie, Extrasystolie. Bei chronischem Abusus coffeinhaltiger Getränke oder Arzneimittel (Coffeinismus) kann eine Abhängigkeit mit milden Entzugserscheinungen (Kopfschmerzen, Schläfrigkeit, Gereiztheit, Depression) und Exsikkose auftreten.

Nachweis:

Qualitative Nachweise:

Murexid-Reaktion, Mikrokristalltests

Quantitative Nachweise:

PC, DC, GC, HPLC, UV-Absorption, IR-Absorption, Massenspektroskopie, NMR-Spektrum

Therapie:

Akut:

Giftentfernung (Medizinalkohle 10 g oral)

Bei Erregung, Krämpfen: Diazepan oder Doxepin.

Eventuell künstliche Beatmung

Schockprophylaxe, Plasma (expander)

Monitorkontrolle (EKG)

Chronisch:

Abtup absetzen, viel trinken, ausschlafen lassen, bei Depression Verhaltenstherapie (beschäftigen), physikalische Therapie, Gymnastik.

Besonderheiten:

Nur in extremen Fällen ist eine ärztliche Betreuung bzw. Aufklärung nötig.

Literatur:

- ALDRIGE A., ARANDA J.V., NEIMS A.H.: Caffeine metabolism in the newborn. Clin. Pharm. Ther., 25, 447-453 (1974)
- ALSTOTT A.L., MILLER A.J., FORNEY R.B.: Report of a human fatality due to caffeine. J. For. Sci., 18, 135-137 (1973)
- AXELROD J., REICHENTHAL J.: The fate of caffeine in man and a method for its estimation in biological material. J. Pharm. Exp. Ther., 107, 519-523 (1953)
- BAILEY, D.G., DAVIS, H.L., JOHNSON G.E.: Improved theophylline serum analysis by an appropriate internal standard for gas chromatography. J. Chrom., 121, 263—268 (1976)
- BASELT, R.C.: Unpublished results (1980)
- BLANCHARD J., MOHAMMADI J.D., CONRAD K.A.: Improved liquid-chromatographic determination of caffeine in plasma. Clin. Chem., 26, 1351-1354 (1980)

- BORKOWSKI, T.: Personal communication (1972)
- CATTANACH, B.M.: Genetical effects of caffeine in mice. *Z. Vererbungsl.* 93, 215-219 (1961)
- CORNISH, H.H., CHRISTMAN, A.A.: A study of the metabolism of theobromine, theophylline and caffeine in man. *J. Biol. Chem.*, 228, 315-323 (1957)
- DIMAIO, V.J.M., GARRIOTT, J.C.: Lethal caffeine poisoning in a child. *For. Sei.*, 3, 275-278 (1974)
- DRIESBACH, R.H., PFEIFFER, C.: Caffeine-withdrawal headache. *J. Lab. Clin. Med.* 28,1212-1218 (1943)
- EDITORIAL: An allergen of coffee, castor bean and oranges. *Food Cosmet. Toxicol.* 1, 262-263 (1963)
- EDITORIAL: Herzinfarkt unter Kaffeetrinkern häufiger. *Dtsch. Ärztebl.* 70, 473-475 (1973)
- EICHLER, O., mit Beiträgen von Ammon, H.P.T., Estler, C.J., Füllgraf, G., Mitznegg, P., Schmid, E., Strubelt, O., Vitzthum, O.G.: *Kaffee und Coffein*. 2. Aufl., Springer 1976
- GRUSZ-HARDAY, E.: Personal communication (1973)
- HEIM, F., AMMON, H.P.T.: *Coffein und andere Methylxanthine*. Schattauer. Stuttgart 1969
- IPPEN, H., KÖHNE, K.: Perkutane Coffeinvergiftung. *Dtsch. med. Wschr.*, 102,1851 (1977)
- JOKELA, S., VARTIANINEN, A.: Caffeine poisoning. *Acta Pharm. Tox.*, 15, 331-334 (1959)
- KLATSKY, A.L., FRIEDMAN, G.D., SIEGELAUB, A.B.: Coffee drinking prior to acute myocardial infarction. Results from the Kaiser-permanente epidemiologic study of myocardial infarction. *J. Am. Med. Assoc.* 226, 540-543 (1973)
- KULKARNI, P.B., DORAND, R.D.: Caffeine toxicity in a neonate. *Pediatr.*, 64, 254-255 (1979)
- LAYTON, L.L., GREENE, F.C., CORSE, J.W., PANZANI, R.: Pure chlorogenic acid not allergenic in atopy to green coffee: a specific protein probably is involved. *Nature (London)* 203, 188-189 (1964)
- LYON, M.F., PHILLIPS, R.J.S., SEARLE, A.G.: Atest for mutagenicity of caffeine in mice. *Z. Vererbungsl.* 93,7-13 (1962)
- MCGEE, M.B.: Caffeine poisoning in a 10 year old female. *J. For. Sei.*, 25, 29-32 (1980)
- MILLEN, J.W., WOOLLAM, D.H.M.: Congenital malformations of the skeletal System. *Proc. Eur. Soc. Study Drug Toxic* 1,9-24 (1963)
- PEAT, M.A., JENNISON, T.A., CHINN, D.M.: Analysis of theophylline in serum and whole blood samples by high-pressure liquid chromatography. *J. Anal. Tox.* 1, 204-207 (1977)
- REIMANN, H.A.: Caffeinism. *J. Am. Med. Assoc.* 202,1105-1106 (1967)
- ROUTH, R.I., SHANE, N.A., ARREDONDO, E.G., PAUL, W.D.: Determination of caffeine in serum and urine. *Clin. Chem.*, 15,661-668 (1969)
- SANT'AMBROGIO, G., MOGNONI, P., VENTRELLA, L.: Plasma levels of caffeine after oral, intramuscular and intravenous administration. *Arch. Int. Pharm.*, 150, 259-263 (1964)
- SULLIVAN, J.L.: Caffeine poisoning in an infant. *J. Pediatr.*, 90,1022-1023 (1977)
- SVED, S., HOSSIE, R.D., MCGILVERAY, I.J.: The human metabolism of caffeine to theophylline. *Res. Comm. Chem. Path. Pharm.*, 13,185-192 (1976)
- TURNER, J.E., CRAVEY, R.H.: A fatal ingestion of caffeine. *Clin. Tox.*, 10, 341-344 (1977)
- VAN DER MEER, C, HAAS, R.E.: Determination of caffeine in serum by straight-phase high-performance liquid chromatography. *J. Chrom.*, 182,121-124 (1980)
- VANHEYST, A.N.P., OORT, M.: Theofylline-vergiftig bij een kind. *Ned. Tijdschr. Geneskd.* 110,1603-1605 (1966)
- WEIGMANN, R.: Persönliche Mitteilung; vgl. Rheinwein, I., Die analgetische Wirkungsverstärkung von Acetylsalicylsäure durch Coffein unter besonderer Berücksichtigung der Verhältnisse im menschlichen Serum, Inaug. Diss Braunschweig 1968

Designer Drogen

Synonyma:

Synthetische Drogen, Waschküchenlabor-Drogen

Beschaffenheit:

Neben Naturdrogen und deren wirksamen Alkaloiden gibt es auch künstlich entwickelte (synthetische) Drogen. Durch abgewandelte Syntheseverfahren und Einfügung neuer chemischer Bausteine läßt sich die Molekularstruktur eines Ausgangsstoffes und somit sein Wirkungsprofil fast beliebig und für die Exekutive unüberschaubar variieren oder entwerfen. Dies hat den Stoffen ihren Namen als sogenannte Designerdrogen gegeben.

Prinzipiell werden hier drei Gruppen unterschieden:

1. Aufputzmittel (Amphetamine), meist als Ephedrin- oder Phenylacetonabkömmlinge.
2. Halluzinogene meist LSD-Verwandte wie MDA, MDMA, C, 2-CB, oder PCP, PCB, PCE und PCM.
3. Opiate wie vollsynthetisches Morphin, das 200mal stärker als das herkömmliche Heroin wirkt.

Vorkommen:

Synthetische Droge ist die Bezeichnung für eine Droge, die auf der Grundlage verschiedener chemisch bekannter Grundstoffe seit Mitte der 80er Jahre in illegalen Labors in Deutschland neu hergestellt werden. Es sind hochwirksame Drogen, die oft nur schwer von polizeilichen Chemieexperten als Droge erkannt und nachgewiesen werden können.

Aufgrund der relativ gefahrlosen Herstellung - die Überwachung wichtiger chemischer Grundstoffe ist in Deutschland nicht sehr intensiv und auch der Chemikalienhandel ist nicht wesentlich eingeschränkt- und der besonders billigen Herstellungsmöglichkeit befürchten Drogen- und Polizeiexperten eine »5. Rauschgiftwelle«.

Argumente dafür sind:

- Sie können sehr billig hergestellt werden und werfen sehr hohe Profite ab. Zum Beispiel lassen sich mit Chemikalien im Wert von DM 500- Amphetamine im Wert von DM 80.000- herstellen.
- Durch die Produktion im Inland entfällt das Risiko des Einschmuggens. Die Abhängigkeit von drogenproduzierenden Ländern der Dritten Welt reduziert sich.
- Die synthetischen Drogen sind häufig hochwirksam, oft chemisch rein - und damit am Markt mehr als konkurrenzfähig.
- Die synthetischen Drogen haben bei den Verbrauchern nicht das Negativ-Image der klassischen Betäubungsmittel. Man setzt sie eher mit anregenden Arzneimitteln oder leicht zu kontrollierenden Halluzinogenen gleich.
- Die bundesdeutsche Drogenszene hat sich von der »Exotik der Subkultur« (Mitte der 60er Jahre) zum »illegalen, stark privatisierenden Drogenalltag« (Mitte der 80er Jahre) entwickelt. Die Verbraucher sind »bürgerlich« geworden.
- Das Angebot synthetischer Drogen zielt aber auch auf einen »neuen Verbraucher-Typen« ab. Ein neuer Konsumentenkreis ist erschlossen worden.
- Aus Waschküchenlabors können schnell und leicht perfekte und merkantil ausgerichtete Einrichtungen werden. Das organisierte Verbrechen hat sich auf dieses »Riesengeschäft« eingestellt.

Drei Hauptgruppen lassen sich heute in der Welle der »synthetischen Drogen« erkennen:

1. Aufputzmittel (»speed«), insbesondere Amphetamine und Amphetamin-Abkömmlinge (Psychostimulanzien, Appetitzügler). Grundstoff ist hier das Phenylaceton. Untergrundchemiker weichen aber auch auf das Ephedrin aus.
2. Auf dem Hintergrund einer »sanften LSD-Renaissance« kommen wieder bekannte, aber auch unbekannte LSD-verwandte, halluzinogene Drogen auf den Markt, beispielsweise MDA, MDMA, auch

bekannt als »Ecstasy«, XTC oder »Adam + Eve« und 2-CB, letztere auch verwendet in der halluzinogenunterstützten Psychotherapie. Aber auch halluzinogen wirkende Drogen, die eigentlich nur in der Tier- und Narkosemedizin Anwendung finden, beispielsweise PCP, PCB, PCE und PCM, werden genommen.

3. Sogenannte Designer-Drogen, bislang vornehmlich auf dem US-Markt angeboten, tauchen vereinzelt auf der deutschen Szene auf. Ausgangsstoffe für die Untergrundchemiker sind hier meist die Muster bekannter Betäubungsmittel (BTM). Es sind Hunderte von Variationen der einzelnen BTM und der Abkömmlinge bekannt, aber Tausende möglich. Ein bekanntes BTM-Muster wird durch die Änderung einer chemischen Gruppe »umgebaut«. Die Droge hat nun ein neues Design (designer drugs). Das »neue« BTM wird durch die chemisch nur geringfügige Abwandlung legal, unterliegt nicht mehr dem Betäubungsmittelgesetz.

Aus den USA wird aber auch schon von neuem BTM-Einsatz berichtet, der in seiner Potenz bei weitem den natürlichen Verwandten übertrifft. Beispielsweise vollsynthetisches Morphinium, das 200mal stärker als herkömmliches Heroin wirkt, synthetische Opiate, die bis 4000mal stärker als natürliche wirken. Auch Verunreinigungen kommen bei den Designer-Drogen vor. Die große Gefahr für die Konsumenten dieser Stoffe besteht darin, daß die neuen Drogen in der Regel weder auf Dosierung, noch auf Giftigkeit untersucht werden.

Wirkungscharakter und Stoffwechselverhalten:

Die Wirkung entspricht den Wirkungen der verwendeten Grundstoffe. Sie sind in ihrer Ausprägung eventuell stärker und auch unkalkulierbarer, da die einzelnen »Mixturen« in ihrer genauen Zusammensetzung nicht bekannt sind, damit erst experimentiert wird. Was den Reiz dieser neuen Drogen anscheinend enorm erhöht.

Tab. 1: Designer Drogen

Noxe	Symptome	Therapie
Adrenalinabkömmlinge Sympathikomimetika mit schwacher psychostimulierender Wirkung. Antihypotonika, Geriatrika, Schnupfmittel, Ephedrin, {Asthmamittel, Appetitzügler). Oral, i.v., geraucht, geschnupft. Schnelle Resorption, langsame Elimination; zentrale Erregung schwächer als bei Amphetaminen; Lebensgefahr bei gleichzeitiger Einwirkung von Halogenwasserstoffen, Zyklopropan, Hydergin® oder Chlorpromazin.	Übelkeit, Erbrechen, Tremor, Tachykardie, Palpitationen, Hypertonie, Mydriasis, Dyspnoe, Zyanose, Hyperglykämie, Anurie, Hypotonie, Krämpfe, Kammerflimmern, Lungenödem, Herzversagen. <i>Psychisch:</i> Leistungssteigerung, Erregungszustände, Halluzinationen, Psychose.	s. Amphetamine
Amanita muscaria Fliegenpilz, ebenso Pantherpilz, roh gegessen, Trinken des Wassers, in dem die Pilze eingeweicht waren. DL: 50 mg. Wirkung tritt in V2 bis 2 Std. ein.	<i>1 bis 4 Pilze</i> (5 bis 10 mg) Übelkeit, Schwindel, Stupor, Mydriasis, evtl. Euphorie, optische Halluzinationen, verändertes Raum- und Zeitgefühl. <i>5 bis 10 Pilze</i> (10 bis 15 mg): Ataxie, muskuläre Zuckungen, Verwirrtheit, Erregungszustände, Tiefschlaf. <i>Über 10 Pilze:</i> Miosis, Brechdurchfall, tetanische Krämpfe, Schweißausbruch, Hypotonie, Bradykardie, Anurie, Lungenödem, Kreislaufversagen.	s. Amphetamine

Tab. 1: Designer Drogen (Fortsetzung)

Noxe	Symptome	Therapie
Bulbokapnin Alkaloid, Knollen des hohlen Lerchensporn. DL: 0,2 g/kg KG.	Euphorie, Halluzinationen (wie LSD), Katalepsie, Katatonie, tonisch-klonische Krämpfe, Atem- lähmung.	s. Amphetamine
Cyclotrimethyltrinitramin RDX, Cyclonite. Plastiksprengstoff, Rattengift. Oral DL: über 30 g.	Rausch, Halluzinationen, epileptiforme Krämpfe, Anurie, Nierenschädigung, graubraune Zyanose (Methämoglobin- ämie), wochenlange Gedächtnis- lücken.	s. Amphetamine
Cytisin Alkaloid, Goldregen, Färberginster, Deutscher Ginster, Stechginster. DL: 3 bis 4 Früchte, 15 bis 20 Samen, die Wurzel.	wie Nicotin.	wie Nicotin
Crack wird aus Cocain hergestellt.	weitgehend wie Cocain, Wirkung ist aber unkontrollierbarer, macht schneller süchtig.	s. Cocain
DETT9 NN-Dimethyltryptamin. Wirkdauer 3 bis 4 Std.	wie DMT.	wie LSD
Dextropropoxyphen Develin® retard, Analgetikum. Oral, iv., Potenzierung durch Alkohol: Sucht.	Euphorie, Erregung, Schwindel, Erbrechen, Obstipation, Kopf- schmerzen, Krämpfe, Atemdepres- sion, Schock.	wie Opiate
DMT N,N-Dimethyltryptamin. ED: 0,7 bis 1,0 mg/kg KG im.; Wirk- dauer 1 Std.	Rausch (nach 3 Minuten), Farbvisi- onen, Bewegungsdrang, Hypertonie, Athetosen.	wie LSD
DPT Dipropyltryptamin.	wie DMT.	wie LSD.
DOM/STP 2,5-Dimethoxy-4-methyl- amphetamin, substituiertes Meskalin. Wesentlich toxischer als Meskalin oder LSD. ED: 2 bis 5 mg; Wirkdauer bis 72 Std.!	Übelkeit, Magenkoliken, Krämpfe, extrapyramidale Symptome, Ataxie, Atem- lähmung, Schock. Psychisch: toxische Psychose mit Desorientiertheit, Angst, Halluzina- tionen.	wie LSD.
Ecstasy	siehe dort	siehe dort

Tab. 1: Designer Drogen (Fortsetzung)

Noxe	Symptome	Therapie
<p>Harmin Alkaloid aus Lianen und Steppenraute.</p>	Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit, Tremor, Krämpfe, Rausch, farbige Halluzinationen, Schlafbedürfnis, Kater.	wie LSD
<p>KAT 1-Ephedrin und Alkaloide, Amphetamin, Appetitzügler, Adstringens, antiinfektiös, Diuretikum. Kauen der Blätter, Tee, rauchen, essen.</p>	Mydriasis, Magenkrämpfe, Obstipation, Gingivitis, Rausch. <i>Psychisch:</i> Euphorie, Appetitlosigkeit, Erregungszustände, vermindertes Kritikvermögen, Libidoverlust.	wie Amphetamine.
<p>KAWA Wurzel des Rauchpfeffers, Kavaform®, Alkaloid. Kauen, Absud trinken. Gering toxisch; Schleimhautanästhesie.</p>	<i>SO mg:</i> Aktivitätssteigerung, vermindertes Schlafbedürfnis, Leistungssteigerung. <i>ISO bis 200mg:</i> Euphorie, friedliche, erotisch gefärbte Träumerei, Gesprächigkeit, Heißhunger. <i>Über 250 mg:</i> Stupor, Übelkeit, Erbrechen, Tremor, Konjunktivitis, tiefer Schlaf.	wie Amphetamine.
<p>Lobelin Alkaloid, Atemanaleptikum. Toxische Dosis parenteral ab 10 mg, oral harmloser.</p>	wie Nicotin, rasch abklingend.	wie Nicotin.
<p>MDA 3,4-Methylenedioxy amphet-</p>	wie LSD.	wie LSD.
<p>Myristicin Muskatnuß, ähnelt chemisch dem Meskalin. Mit Tabak, vermischt geraucht, Pulver in Wasser aufgeschwemmt getrunken. ED: 5 bis 30 g; DL: 2 Nüsse (Kind); Wirkdauer 10 bis 30 Minuten.</p>	Übelkeit, Magenschmerzen, starke Kopfschmerzen, Mundtrockenheit, Tachykardie, Tremor, Katatonie, Atemlähmung. <i>Psychisch:</i> Haschischähnliche halluzinogene Wirkung, verstärkte Sinnesempfindungen, Gefühl des Schwebens, Angst.	
<p>Oliluqui Lysergsäureamid, Samen aus mexikanischen Trichterwinden. Trinken des Absuds. ED: 0,4 bis 1,0 mg (50 bis 100 Samenkörner).</p>	wie LSD; stärkere Bewußtseinstörung.	wie LSD.

Tab. 1: Designer Drogen (Fortsetzung)

Noxe	Symptome	Therapie
<p>Psilocybin Pilz, Indocylin. ED: 4 bis 12 mg; Wirkdauer 5 Stunden.</p>	<p>Symptome Wie LSD.</p>	<p>wie LSD.</p>
<p>Serenyl 1 -1 -Phenylcy clohexy I piperindinhy drochlorid.</p>	<p>wie LSD.</p>	<p>LSD.</p>
<p>Serotonin 5 -Hydroxy tryptamin. Bananenschalen, getrocknet mit Tabak geraucht, innere Schale gekocht.</p>	<p>Euphorie, Kontraktion der glatten Muskulatur, Wärmegefühl, Wechsel zwischen Hypertonie und Hypo- tonie.</p>	<p>Deseril-retard®, sedieren mit Aponal® (50 mg oral), Plasmaexpander, keine MAO-Hemmer und kein Reserpin gegen die Hypertonie!</p>
<p>Strychnin Brechnuß und andere Strychnos- arten. Nagetierrgift, Analeptikum, Robo- rans DL: 30 mg.</p>	<p>Starke Erregung, Halluzinationen, Euphorie, Angst, Ziehen in der Kiefer- und Nackenmuskulatur, Zittern, generalisierte tonische Krampfanfälle mit Opisthotonus (Wirbelbrüche), gestreckte Extre- mitäten (Muskelrisse), Trismus, Rissus sardonicus, Protrusio bulbi, Dyspnoe, Zyanose, Hypertonie, sehr schmerzhaft bei voll erhaltenem Bewußtsein, Krampfauslösung durch minimale sensorische Reize, Tod durch Erstickung oder im Herz- Kreislauf-Versagen (Erschöpfung).</p>	<p><i>Hausarzt:</i> Erbrechen, Valium® oder Evipan® oder irgendein anderes starkes Sedativum (Barbiturat) iv., beatmen. <i>Klinik:</i> Kurarisierung, Intubation (Tracheo- tomie) und künstliche Beatmung über mehrere Tage (leichte Narkose), Magenspülung mit Kali- umpermanganatlösung, Kohleinstillation, später Ruhe (dunkles Zimmer), bei Fieber Eiswickel, forcierte Diurese, hoch- kalorische Infu- sionen (Traubenzucker); keine Phenothiazine, keine Analeptika!</p>
<p>THC Thiocarbanadin.</p>	<p>wie LSD.</p>	<p>wie LSD</p>
<p>TMA 2,4,5-Trimethoxyamphetamin.</p>	<p>wie LSD.</p>	<p>wie LSD.</p>
<p>VIII p-Bromomethylamphetamin</p>	<p>wie LSD.</p>	<p>wie LSD.</p>

Tab. 1: Designer Drogen (Fortsetzung)

Noxe	Symptome	Therapie
<p>Xanthin <i>Coffein</i> Von Jugendlichen werden Mokka, Tee, Coca-Cola sowie Stärkungsmittel, wie Aktivanad®, gefixt, 50 bis 70 g Pulverkaffee gegessen. DL: 60 mg/kg KG i.V., oral ab 1 g.</p>	<p>Schwindel, Erbrechen, Durchfall, Kopfschmerzen, Unruhe, Angst, Dyspnoe, Tachykardie, Arrhythmie, Palpitationen, Hypertonie, Polyurie, Albuminurie, Hämaturie. <i>Bei höherer Dosierung:</i> Starke Erregung, Halluzinationen, Verwirrtheit, Photophobie, Muskelzittern, Koordinationsstörungen, epileptiforme Krämpfe, Lähmungen, Hyperthermie, Schock, Tachypnoe, Dyspnoe, Allergie, Herz-Kreislauf-Versagen, Atemlähmung.</p>	
<p><i>Theophyllin</i> Antiasthmikum, Diuretikum, Herz-Kreislaufmittel, Euphyllin®, Solosin®, Mischpräparate, wie Peripherin und Cordalin. Rasche Resorption und renale Elimination. Theophyllin ist in der Wirkung etwas stärker als Coffein, kein qualitativer Unterschied.</p>		
<p>Yohimbine Alkaloid, z.B. in Puamin. Aphrodisiakum, sympathikolytisch (Genitalregion). ED: 0,03; DL: ab 1g.</p>	<p>Erbrechen, Kopfschmerzen, Schwindel, Hypertonie, Tachykardie, Erregungszustände, Parästhesien, Koma, Schock, Zyanose, epileptiforme Krämpfe, Blasensphinkterspasmus.</p>	<p>s. Amphetamine</p>

Nachweis:

Der Nachweis ist außerordentlich schwierig, in der Regel nur in hochspezialisierten Kriminallabors (Landeskriminalamt) mit BC und MS möglich (s. jeweiliges Gift).

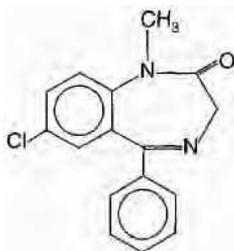
Diazepam

(-» Benzodiazepine)

Synonym:

7-Chlor-1,3-dihydro-1-methyl-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-on

Chemische Formel:



Vorkommen:

Seit 1963 im Handel.

diazepam 2/5/10 von et Tabletten, et-Arzneimittel
 Diazepam 5 Stada/-10 Stada Tabletten, Stada
 Diazepam Desitin Injektionslösung 10 mg, Desitin
 Diazepam Desitin rectal tube 5 mg/10 mg Lösung, Desitin
 Diazepam-Lipuro Emulsion zur Injektion, Braun Melsungen
 Diazepam-ratiopharm 5/-10 Zäpfchen, ratiopharm
 Diazepam-ratiopharm Injektionslösung, ratiopharm
 Diazepam-ratiopharm Tabletten, ratiopharm
 Diazepam-ratiopharm Tropfen, ratiopharm
 Diazepam Weimer 5 mg Tabletten, Weimer
 diazepam von et Ampullen Injektionslösung, ct-Arzneimittel
 Faustan 5 Tabletten, Arzneimittelwerk Dresden
 Faustan Injektionslösung, Arzneimittelwerk Dresden
 Faustan Suppositorien, Arzneimittelwerk Dresden
 Lamra 10 mg Tabletten, Merckle
 Stesolid Emulsion zur Injektion 5 mg/ml, DUMEX
 Stesolid Rectal Tube 5 mg/10 mg, DUMEX
 Tranquase-5/-10 Tabletten, Azupharma
 Valiquid 0,3 Tropfen, Roche
 Valium 2/5/10 Roche Tabletten, Roche
 Valium 10 Roche Injektionslösung, Roche
 Valium MM Roche Injektionslösung, Roche
 Valocordin-Diazepam Tropfen, Krewel Meuselbach

Verwendung:

Psychopharmaka

Wirkungscharakter und Stoffwechselverhalten:

Diazepam ist ein Benzodiazepin-Derivat mit ausgeprägter sedierender, hypnotischer und antikonvulsiver Wirksamkeit.

Darüber hinaus besitzt es »anxiolytische« und gewisse muskelrelaxierende Wirkungen.

Pharmakokinetik:

Diazepam ist eine Base, der pK_a beträgt 3,3. Es wird nach p.o. Gabe leicht resorbiert (orale Bioverfügbarkeit etwa 75%) mit maximalen Plasmaspiegeln in 0,5-1,5 h. Die Resorption nach i.m. Gabe ist schlechter (bei gleicher Dosis nur etwa 60% der oralen Plasmaspiegel) und häufig nicht vorhersehbar, maximale Plasmaspiegel erreichen, die Resorption ist unzuverlässig, maximale Plasmaspiegel treten erst in 2-5 h auf. Die Resorption aus Rektolen erfolgt allerdings bei Kindern schnell und zuverlässig mit maximalen Plasmaspiegeln in 10-30 min. Das V_D beträgt 0,95-1,16 l/kg, bei Leberzirrhose 1,5 l/kg. Die Plasmaproteinbindung liegt bei 98%.

Diazepam wird extensiv in der Leber metabolisiert (98-99%) und unterliegt einem enterohepatischen Kreislauf. Die Hauptmetaboliten sind N-Desmethyldiazepam (Nordiazepam, Hauptmetabolit im Plasma), Oxazepam (Hauptmetabolit im Urin) und Temazepam. Die Metabolite werden glukuronidiert hauptsächlich im Urin ausgeschieden, 10% in den Fäzes, 0,5-2% einer Dosis erscheinen unverändert im Urin. Totale Clearance 20-60 ml/min.

Die Plasma-HWZ bei Erwachsenen beträgt 1-3 Tage. Sie nimmt im Alter bis auf 100 h zu. Sie beträgt bei unreifen Neugeborenen durchschnittlich 75 h, bei reifen Neugeborenen 31h, bei Säuglingen 8-14 h und bei Kindern 18 h. Sie ist bei Patienten mit akuter Hepatitis auf 2-4 Tage verlängert und bei Patienten mit Leberzirrhose verdoppelt.

Wechselwirkungen:

Diazepam verstärkt die Wirkung von Alkohol und anderen das ZNS dämpfenden Pharmaka (z.B. Antihistaminika, Sedativ-Hypnotika, Neuroleptika, trizyklische Antidepressiva). Es kann möglicherweise die Wirkung von L-Dopa hemmen. Es kann die Wirkung von Muskelrelaxanzien verstärken. In seltenen Fällen Hemmung des Metabolismus von Phenytoin (Wirkungsverstärkung).

Omeprazol und Cimetidin, zwei in der Behandlung peptischer Ulzera eingesetzte Wirkstoffe, beeinflussen den Metabolismus von Diazepam. Der Einfluß von Omeprazol und Cimetidin auf den Metabolismus von Diazepam ist durch In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen sowohl am Tier als auch am Menschen belegt (ANDERSON 1990, CHENERY 1988, GUGLER 1985, KLOTZ 1980).

Diazepam unterliegt einer Metabolisierung durch das Cytochrom-P-450-Enzymsystem. Durch Omeprazol und Cimetidin oder ihre Metabolite werden einzelne Enzyme dieses Systems gehemmt. So kommt es bei der Gabe von Diazepam während einer Behandlung mit Omeprazol oder Cimetidin zu einer Verlangsamung der Demethylierung von Diazepam und nachfolgend zu einer späteren Hydroxylierung des ebenfalls wirksamen Hauptmetaboliten Desmethyldiazepam. Die Folge ist eine Verzögerung der Elimination dieser Substanzen aus dem Plasma, was zu einer Verstärkung oder Verlängerung der Benzodiazepin-Wirkung führen kann.

Toxizität:

Therapeutische Dosis: 0,148-1 mg/l im Blut (VANDER KLEIJN)

Toxische Dosis: 2-20 mg/l im Blut

Letale Dosis: 4-30 mg/l im Blut (67 Fälle: DINOVO 1976)

Beachte: Chronische Einnahme kann letale Konzentrationen vortäuschen.

Symptome:

- Einschränkung der Verkehrstüchtigkeit
- Müdigkeit bis zum Koma
- Ataxie, Muskelschwäche
- Dysarthrie
- Sehstörungen
- Hypothermie
- Hypotonie

- Atemdepression, Herzstillstand (BERGER 1975)
- Kumulation und Abhängigkeit bei chronischem Gebrauch, bei Absetzen Entzugskampf und Delir möglich (in 15% der Abhängigkeitsfälle).

Nachweis:

EMIT (qual., quant.), UV (DE SILVA 1970), GC (DHAR 1979, BASELT 1977)

Therapie:

Kohle-Pulvis (10 g) nach oraler Aufnahme, Magenspülung, Kohle, Natriumsulfat, Plasmaexpander im Schock, Natriumbikarbonat-Infusion zum Azidoseausgleich. Keine forcierte Diurese! Minimale Giftelimination durch eine Hämoperfusion. Bei ausgeprägter anticholinerg Symptomatik (z.B. Mischintoxikation mit Alkohol) Antidot Physostigminsalicylat (Anticholium 2 mg i.m.) oder Benzodiazepinantagoni Flumazenil (Anexate 0,5 mg i.v.).

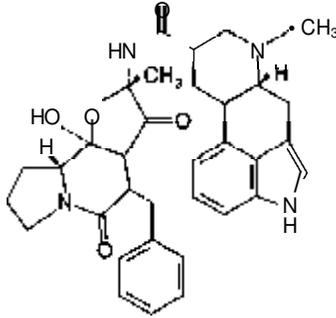
Literatur:

- ANDERSSON, T. et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol. 19: 51-54 (1990)
- ARNOLD, E.: A simple method for determining diazepam and its major metabolites in biological fluids: application bioavailability studies. Acta Pharm. Tox. 36: 335-352 (1975)
- BASELT, R.C., STEWART, C.B., FRANCH, S.J.: Toxicological determination of benzodiazepines in biological fluids and tissues by flame-ionization gas chromatography. J. Anal. Tox. 1: 10-13 (1977)
- BERGER, R., GREEN, G., MELNICK, A.: Cardiac arrest caused by oral diazepam intoxication. Clin. Pediatr. 14: 842-844 (1975)
- CARDAUNS, H., IFFLAND, R.: Über eine tödliche Diazepam (Valium) Vergiftung bei einem drogenabhängigen Jugendlichen. Arch. Tox. 31: 147-151 (1973)
- CHENERY, R.J. et al.: Biochemical Pharmacology 37: 1407-1414 (1988)
- COTLER, S., PUGUSI, C.V., GUSTAFSON, H.J.: Determination of diazepam and its major metabolites in man and in the ca by high-performance liquid chromatography. J. Chrom. 222: 95-106 (1981)
- DESILVA, J.A.F., SCHWARTZ, M.A., STEFANOVIC, V. et al.: Determination of diazepam (Valium) in blond by gas liquid chromatography. Anal. Chem. 36: 2099-2105 (1964)
- DESILVA, J.A.F., KOECHLIN, B.A., BADER, G.: Blood level distribution patterns of diazepam and its major metabolite in man. J. Pharm. Sci. 55: 692-702 (1966)
- DESILVA, J.A.F., PUGLISI, C.V.: Determination of medazepam (Nobrium), diazepam (Valium) and their major biotransformation products in blood and urine by electron capture gas-liquid chromatography. Anal. Chem. 42: 1725-1736 (1970)
- DHAR, A.K., KUTT, H.: Monitoring diazepam and desmethyldiazepam concentrations in plasma by gas-liquid chromatography, with use of a nitrogen-sensitive detector. Clin. Chem. 25: 137-140 (1979)
- DI LIBERTI, J., O'BRIEN, M.L., TURNER, T.: The use of physostigmine as an antidote in accidental diazepam intoxication. J. Pediatr. 86, 106-107 (1975)
- DINOVO, E.C., GOTTSCHALK, L. A., MCGUIRE, F.L. et al.: Analysis of results of toxicological examination performed by coroners' or medical examiner's laboratories in 2000 drug-involved deaths in nine major U.S. cities. Clin. Chem. 22 847-850 (1976)
- FINKLE, B.S., MCCLOSKEY, K.L., GOODMAN, L.S.: Diazepam and drug-associated deaths. J. Am. Med. Asso. 242: 429-434 (1979)
- GREENBLATT, D.J., WOO, E., ALLEN, M.D. et al: Rapid recovery from massive diazepam overdose. J. Am. Med. Asso. 240: 1872-1874 (1978)
- GUGLER, R., JENSEN, C: Gastroenterology 89: 1235-1241 (1985)
- HILLESTAD, L., HANSEN, T., MELSOM, H., DRIVENES, A.: Diazepam metabolism in normal man. Clin. Pharm. Ther. 16: 479-484 (1974)
- HOWARD, A.G., NICKLESS, G., HAILEY, D.M.: A rapid gas chromatographic method for the determination of diazepam and metabolites in body fluids. J. Chrom. 90: 325-329 (1974)
- JATLOW, P., DOBULAR, K., BAILEY, D.: Serum diazepam concentrations in overdose. Am. J. Clin. Path. 72: 571-577 (1979)
- KABRA, P.M., STEVENS, G.L., MARTON, L.J.: High-pressure liquid Chromatographic analysis of diazepam, oxazepam and N-desmethyldiazepam in human blood. J. Chrom. 150: 355-360 (1978)
- KANTO, J., SELLMAN, R., HAATAJA, M., HURME, P.: Plasma and urine concentrations of diazepam and its metabolites in children, adults and in diazepam-intoxicated patients. Int. J. Clin. Pharm. 16: 258-264 (1978)
- KLOTZ, U., REIMANN, I.: New Engl. J. Med. 302:1012-1014 (1980)

Dihydroergotamin

Chemische Formel:

C₃₃ H₃₇ N₅ O₅



Synonyma:

9,10-Dihydroergotamin(5)-9,10-Dihydro-12-hydroxy-2-methyl-5-(phenylmethyl)-3,6-18ergotaman-trion

Beschaffenheit:

Dihydroergotamin ist ein in 9,10-Stellung, d.h. im Lysergsäure-Teil hydriertes Ergotamin und gehört somit zur Gruppe der hydrierten Mutterkorn-Alkaloide vom Peptid-Typ. Es liegt in der bei Arzneimitteln üblichen Zubereitung als Tartrat oder meist als Methansulfonat (Mesilat) vor.

Es handelt sich um eine farblose bis gelbliche, feinkristalline Substanz; löslich in Alkoholen, schwer löslich in Wasser.

MG: 583,75

Verwendung:

Antihypotonikum, Orthostatische Dysregulation vegetativer Dystonie

Vorkommen:

Alkaloid des Mutterkorns, *Secale cornutum*, die hauptsächlich auf Roggen vorkommende große, schwarze, harte Körner bildende Dauerform des kleinen Kernpilzes *Claviceps purpurea*.

Präparate:

Agit depot Retardkapseln, Sanol
 Angionorm depot Retardkapseln, Farmasan
 Angionorm retard Retardkapseln, Farmasan
 Angionorm Tropflösung, Farmasan
 clavigrenin depot Retardkapseln, Hormosan
 clavigrenin Tropfen, Hormosan
 DET MS Injektionslösung, Shire Deutschland
 DET MS retard Retardkapseln, Shire Deutschland
 DET MS spezial Retardkapseln, Shire Deutschland

DET MS Tabletten, Shire Deutschland
 DET MS Tropflösung, Shire Deutschland
 DHE-PUREN retard Retardkapseln, Alharma-Isis
 DHE-PUREN Tropfen, Alharma-Isis
 DHE-ratiopharm 2,5/5,0 Retardkapseln, ratiopharm
 Dihyergot forte Tabletten, Novartis Pharma
 Dihyergot Injektionslösung s.c, i.m., i.v., Novartis Pharma
 Dihyergot retard Tabletten, Novartis Pharma
 Dihyergot Tabletten, Novartis Pharma
 Dihyergot Tropflösung, Novartis Pharma
 Dihydroergotamin AL 2,5 Tabletten, Aliud Pharma
 Dihytamin bukkal Bukkaltabletten, Arzneimittelwerk Dresden/Temmler Pharma
 Dihytamin Injektionslösung, Arzneimittelwerk Dresden Temmler/Pharma
 Dihytamin N Tropfen Lösung, Pharma Wernigerode
 Ergomimet depot Retardkapseln, Klinge
 Ergomimet Tropfen, Klinge
 Ergont depot 5 mg Retardtabletten, Desitin
 Ergont retard 2,5 mg Retardtabletten, Desitin
 Ergont Tropflösung, Desitin
 ergotam 2,5/5 von ct Retardkapseln, ct-Arzneimittel
 Verladyn Tropfen, Verla

Wirkungscharakter und Stoffwechselverhalten:

Nach oraler Anwendung von Dihyergot werden etwa 30% resorbiert. Die Resorption erfolgt schnell (Halbwertszeit 10-20 Minuten), maximale Plasmakonzentrationen werden nach ca. 3 Stunden gemessen. Der Wirkstoff unterliegt in der Leber einem hohen first-pass-Effekt von 97%. Bei der Bewertung der daraus resultierenden Bioverfügbarkeit (Größenordnung 1%) ist jedoch zu berücksichtigen, dass der Hauptmetabolit 8'-Hydroxy-Dihydroergotamin selbst starke pharmakodynamische Effekte analog der Muttersubstanz aufweist und im Plasma in einer 5- bis 7fach höheren Konzentration als diese erscheint. Die aus dem zeitlichen Verlauf der Plasmaspiegel errechneten Halbwertszeiten betragen ca. 2 Stunden für die α -Phase und ca. 21 Stunden für die β -Phase.

Dihydroergotamin wird überwiegend in Form von Metaboliten biliär über die Fäzes ausgeschieden. Der Anteil der renalen Exkretion liegt nach intravenöser Applikation bei 10%, nach oraler Gabe bei 1-3%. Dihydroergotamin zeichnet sich durch antagonistische Wirkungen auf das Gefäßsystem aus:

1. Dämpfung vasomotorischer Impulse in der Medulla oblongata durch Hemmung von α -Rezeptoren mit Vasodilatation; diese Wirkung tritt erst bei sehr hohen Dosen von DRE auf;
2. direkte Vasokonstriktion besonders auf die erschlaffte Venenmuskulatur.

Die Wirkung im einzelnen:

- venöses System: tonisierende Wirkung besonders im Bereich der Kapazitätsgefäße; Venentonus und ZVD steigen; die venöse Strömungsgeschwindigkeit des Blutes nimmt zu; schon unter Ruhebedingungen wird der venöse Rückstrom zum Herzen vermehrt;
- arterielles System: geringere Veränderungen; der arterielle Druck im großen und kleinen Kreislauf steigt leicht an; bei Patienten mit Sympathektomie kommt es zu stärkerem Blutdruckanstieg mit Bradykardie und Abnahme der Muskeldurchblutung; verstärkt wird auch die Ansprechbarkeit der Widerstandsgefäße bei Patienten mit Positionshypotonie, bei denen die sympathische Gefäßinnervation gestört ist.
- Uterus: Uteruskontraktionen besonders während der Gravidität

Toxizität:

Spezies	Applikation	LD ₅₀ (mg/kg KG)
Maus	i.v.	118-160
	s.c.	1170
	peroral	über 8000
Ratte	i.v.	110-130
	s.c.	über 500
	peroral	über 8000
Kaninchen	i.v.	25-37
	s.c.	über 60
	peroral	über 1000
Katze	s.c.	68-78
Taube	i.v.	31,5

Subakute Toxizität: Bei einer Dosis von 200 mg/kg KG peroral blieb die körperliche Entwicklung der männlichen Tiere etwas zurück. Teratogenität konnte nicht festgestellt werden.

Therapeutische Dosis: Erw. 1,5-3 mg oral, i.m., i.v.

TMD Erw. 12 mg

Die Aufnahme aus dem Gastrointestinaltrakt geschieht unvollständig und unregelmäßig. Die wirksame orale Dosis beträgt daher das 8- bis 10fache der Dosis bei intramuskulärer Injektion. Dihydroergotamin ist weniger toxisch als Ergotamin bei gleichem Wirkungscharakter.

Symptome:*Ergotismus:*

Kopfschmerzen, Schwindel- und Angstgefühle, Ataxie, Bewusstlosigkeit; evtl. Erregungszustände, Halluzinationen, Delirien, Sehstörungen, Schlafstörungen, Miosis, Fieber, tonisch-klonische Krämpfe, Hemiplegie, Parästhesien vorwiegend an Extremitäten, Schmerzen, Nekrosen, Gangrän. Tachykardie, Bradykardie, Vorhofflimmern, QT-Verlängerung, Blutdrucksenkung bis zum Kreislaufkollaps; bei massiver Zufuhr ausgedehnte Gefäßspasmen, Raynaud-Symptomatik, zunächst Blutdrucksteigerung, Ischämie, kalte Haut, bei Disponierten Thrombosen (auch Gehirn, Koronararterien); Dyspnoe, Koma, Atemlähmung, Nausea, Erbrechen, Diarrhoe, Leibschmerzen, Mundtrockenheit.

Miktionshemmung, Uteruskontraktionen (bis Uterusruptur)

Bei chronischen Vergiftungen Kopfschmerzen, pektanginöse Beschwerden, Tremor, Sensibilitätsstörungen, Sehstörungen, Taubheit, Psychosen, Zunahme der uterinen Aktivität.

Entzündliche fibrotische Prozesse, z.B. wird DHE als Ursache von retroperitonealer Fibrose diskutiert.

Nachweis:

DC, RIA, UV-Spektrometrie

Therapie:*Akut:*

Kohle-Pulvis, evtl. Magenspülung, Natrium sulfuricum und Aktivkohle. Bei ausgedehnten Gefäßspasmen Natriumnitroprussid-Infusion: Gesamtdosis 20-500 µg/min (0,5-8 µg/kg/min) intraarteriell (rascher Wirkungseintritt) oder intravenös (10-40 Stunden lang). Zur Verhinderung einer Blausäurevergiftung durch Natriumnitroprussid zugleich Natriumthiosulfatgabe (vierstündliche 100 ml der 10%igen Lösung i.v.). In leichten Fällen genügt Nitrolingual-Spray wiederholt. Bei Muskelschmerzen Calcium, bei Krämpfen Diazepam, bei Erbrechen Atropin.

Chronisch:

Bei Abhängigkeit von diesem Krampfgift genügt im Entzug in der Regel eine verhaltenstherapeutische

Empfehlung zur Normalisierung der Lebensführung, Abbau von Extrembelastungen, gesunde Ernährung, viel Trinken (Obstsäfte), viel Schlafen, Amalgamentgiftung mit DMPS.

Besonderheiten:

Bei Ergotismus als Folge einer therapeutischen Migränetherapie zwingen die entzugsbedingten Kopfschmerzen immer wieder zu einer Wiedereinnahme der Noxe. Um einen Rückfall zu verhindern, muss neben einem wirkungsvollen Analgetikum ohne hohem Suchtpotenzial (Metamizol, Acetylsalicylsäure) unbedingt das Autogene Training zur Anfallskupierung erlernt werden.

Literatur:

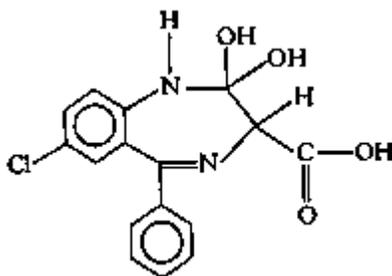
- ANDERSEN, P.K., CHRISTENSEN, K.B., HOLE, P., JUHL, B., ROSENDAHL, T., STOKKE, D.B.: Sodium nitroprusside and epidural blockade in the treatment of ergotism. *New. Engl. J. Med.*, 296: 1271–1273 (1977)
- ANDERSSON, P. G.: Ergotamine headache. *Headache* 15: 118–121 (1975)
- CARLINER, N. H., DENUNE, D. P., FINCH, S. C., GOLDBERG, L.I.: Sodium nitroprusside treatment of ergotamine-induced peripheral ischemis. *J. Amer. med. Ass.* 227: 308–309 (1974)
- COBAUCH, D. S.: Prazosin treatment of ergotamine-induced peripheral ischemia. *J. Amer. med. Ass.* 244: 1360 (1980)
- DICHGANS, J., DIENER, H. C., GERBER, W. D., VERSPOHL, E.J., KUKIOLKA, H., KLUCK, M.: Analgetika-induzierter Dauerkopfschmerz. *Dtsch. Med. Wschr.* 109: 369–373 (1984)
- EURIN, B., SAMIL, K., ROUBY, J.J., GLASER, P.: Ergot and sodium nitroprusside. *New. Engl. J. Med.* 298: 632–633 (1978)
- HOKKANEN, E., WALTIMO, O., KALLAURANTA, J.: Toxic effects of ergotamine used for migraine. *Headache* 18: 95–98 (1978)
- HUSTED, J. W., RING, E.J., HIRSH, L.F.: Intraarterial nitroprusside treatment for ergotism. *Amer. J. Rosentgenol*, 131: 1090–1091 (1978)
- HUSUM, B., BERTHELTSEN, P., RASMUSSEN, J. P.: Different approaches to the treatment of ergotism: A review of three cases. *Angiology* 31: 650–653 (1980)
- MAPLES, M., MULHERIN, J.L., HARRIS, J., DALE, A.: Arterial complication of ergotism. *Amer. Surg.* 47: 224–227 (1981)
- DE MARÉES, H., WELZEL, D., DE MARÉES, A., KLOTZ, U., TIEDJEN, K. U., KNAUP, G.: Relationship Between the Venokonstrictor Activity of Dihydroergotamine and Its Pharmacokinetics During Acute and Chronic Oral Dosing. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 30: 685–689 (1986)
- PIGRAN SERRALLACH, C.: Peripheral gangrene following iatrogenic ergotism. *Med. Clin. (Barc.)* 77(2): 85–86 (1981)
- ROWSELL, A. R., NEYLAN, C., WILKINSSON, M.: Ergotamine induced headaches in migrainous patients. *Headache* 13, 65–67 (1973)
- RUDOFISKY, G.: Nachweis der ganztägigen Wirksamkeit einer s.c. Akutgabe von Dihydroergotamin. *Herz/Kreislauf*, 11: 616–619 (1985)
- SCHULZ, V.: Behandlung des Ergotismus. *Fortschr. Med.* 8: 189–190 (1984)
- SCHULZE-BERGMANN, G.: Akuter Ergotismus als Ursache schwerer Extremitätenischämie. *Herz/Kreisl.* 8: 321–325 (1976)
- SEEMANN, W.-R., URBANYI, B., MATHIAS, K., WALTER, K.: Ergotaminbedingter Extremitätenspasmus mit Fußrückgangrän. *Münch. med. Wschr.* 125: 506–508 (1983)
- VAN DE BERG, E.: Ergotim – a severe complication of drug prevention of thromboembolism (letter). *Dtsch. Med. Wochenschr.* 107(18): 716–718 (1982)

Dikaliumclorazepat

Synonyma:

7-Chlor-2,3-dihydro-2,2-alihydroxy-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin-3-carbonsäure, Kaliumsalz

Chemische Formel:



Vorkommen:

Tranxilium Kapseln, Sanofi-Synthelabo
Tranxilium Filmtabletten, Sanofi-Synthelabo
Tranxilium Injizierbar, Sanofi-Synthelabo
Tranxilium Tabs Filmtabletten, Sanofi-Synthelabo

Wirkungscharakter:

Anxiolytikum, Sedativum; Halbwertszeit: 31-97 Std., Plasmaproteinbindung 97 %. Stabil bei einem pH-Wert von 7,4; wird bei einem pH-Wert unter 4 rasch zu Nordiazepam metabolisiert, daher wird es oral hauptsächlich als Nordiazepam absorbiert, das zu Oxazepam metabolisiert und glukuronidiert ausgeschieden wird und bis zu 12 Tage nach der Verabreichung noch nachweisbar ist (Raveaux, Brooks). Totale Clearance 8 ml/min.

Kontraindikationen: Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Benzodiazepinen; akute Vergiftungen mit Alkohol, Schlafmitteln sowie Präparaten zur Behandlung geistig-seelischer Störungen (Neuroleptika, Antidepressiva, Lithium); Myasthenia gravis und akutes Engwinkelglaukom. Im ersten Drittel der Schwangerschaft sollte es nur bei zwingender Indikation eingesetzt werden, da sich die Ergebnisse tierexperimenteller Teratogenitätsuntersuchungen, die kein erhöhtes Risiko gezeigt haben, nicht unbedingt auf den Menschen übertragen lassen. Bei Stillenden ist Vorsicht geboten. Bei schweren Leberfunktionsstörungen kann sich die Wirkung des Präparates verlängern und verstärken; eine schwere Hypalbuminämie kann unerwünschte, zentralvenöse Nebenwirkungen begünstigen. Im höheren Lebensalter und bei Patienten in stark reduziertem Allgemeinzustand ist die Empfindlichkeit gegen Benzodiazepine gelegentlich erhöht, und es empfiehlt sich eine niedrigere Dosierung.

Nebenwirkungen: In Abhängigkeit von der Dosis und insbesondere zu Beginn der Behandlung können folgende Nebenwirkungen auftreten: Mattigkeit, Müdigkeit, Schläfrigkeit, Schwindelgefühl, Benommenheit, Koordinationsstörungen, paradoxe Reaktionen, unerwünschte, starke Sedierung, Kopfschmerzen, Niedergeschlagenheit, Muskelschwäche, Menstruationsbeschwerden. Diese Erscheinungen klingen im weiteren Verlauf der Behandlung meist spontan ab. Selten ist eine Dosisreduktion oder ein Absetzen des Präparates erforderlich. Es kann zusammen mit anderen zentral wirkenden Stoffen, z. B. Alkohol, unvorhersehbare Reaktionen auslösen. Während einer Behandlung sollte deshalb der Genuss von Alkohol vermieden werden.

Toxizität:

Therapeut. Konzentrat. 0,16-0,64 mg/l im Serum bei einmaliger, 1,21-2,64 mg/l bei chronischer Einnahme.

Symptome:

- Schläfrigkeit
- Ataxie
- Nystagmus
- Ansprechbarkeit noch nach Dosen bis zu 600 mg

Nachweis:

EMIT, RIA, GC

Therapie:

Kohle-Pulvis, Magenspülung, Kohle, Natriumsulfat. Beatmen; Bei anticholinerg Symptomatik Antidot Physostigmin (Anticholinum 2 mg i.m.)

Literatur:

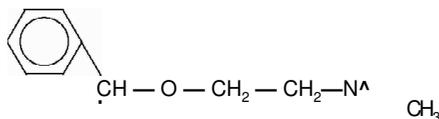
- ABRUZZO, C. W., BROOKS, M. A., COTLER, S., KAPLAN, S. A.: Differential pulse polarographic assay procedure and in vitro biopharmaceutical properties of dipotassium clorazepate. *J. Pharm. Biopharm.* 4: 29-41, 1976
- BERTLER, A., KINDGREN, S., MALMGREN, H.: Pharmacokinetics of dipotassium clorazepate in patients after repeated 50 mg oral doses. *Psychopharm* 71: 165-167, 1980
- BROOKS, M. A., HACKMAN, M. R., WEINFELD, R. E., MACASIEB, T.: Determination of clorazepate and its major metabolites in blood and urine by electron capture gas-liquid chromatography. *J. Chrom.* 135: 123-131, 1977
- CARRIGAN, P. J., CHAO, G. C., BARKER, W. M. et al.: Steady-state bioavailability of two clorazepate dipotassium dosage forms. *J. Clin. Pharm.* 17: 18-28, 1977
- GREENBLATT, D. J.: Determination of desmethyldiazepam in plasma by electron-capture G L C : application to pharmacokinetic studies of clorazepate. *J. Pharm. Sci.* 67: 427-429, 1978
- HAIDUKEWYCH, D., RODIN, E. A., DAVENPORT, R.: Monitoring clorazepate dipotassium as desmethyldiazepam in plasma by electron-capture gas-liquid chromatography. *Clin. Chem.* 26: 142-133, 1980
- HOFFMAN, D. J., CHUN, A. H. C.: G L C determination of Plasma drug levels after oral administration of clorazepate potassium salts. *J. Pharm. Sci.* 64: 1668-1671, 1975
- RAVFAUX, R., GROS, P.: Etude de l'excretion du chlorazepate dipotassique et de ses metabolites urinaires. *Chim. Ther.* 4: 481-487, 1969

Diphenhydramin

Synonyma:

Ethanolamin-Derivat, 2-Benhydroxy-N,N-diemthylethylamin

Chemische Formel:



&

Verwendung:

Antihistaminikum, seit 1946 im Handel; Sedativum, Antiemetikum

Vorkommen:

Benadryl N Hustensaft, Warner-Lambert
 Benadryl N Hustentropfen, Warner-Lambert
 Benadryl N infant Saft, Warner-Lambert
 Dolestan Tabletten, Whitehall-Much
 Dormutil N Tabletten, Alpha-Isis
 Emesan 50 Tabletten, Lindopharm
 Emesan E Erwachsenenzäpfchen, Lindopharm
 Emesan K Kinderzäpfchen, Lindopharm
 Emesan S Säuglingszäpfchen, Lindopharm
 Halbmond-Tabletten, Whitehall-Much
 Hevert-Dorm Tabletten, Hevert
 nervo OPT N Tabletten, Optimed
 ratio Allerg Gel, rathiofarm
 S.8 Tabletten, Chefaro
 Sedativum-Hevert Injektionslösung, Hevert
 Sediat Tabletten, Pflieger
 Sedopretten Tabletten, Schöning-Berlin
 Sleepia Weichkapseln, Pfizer

Wirkungscharakter:

Diphenhydramin ist ein Antihistaminikum mit Ethanolaminstruktur. Es hemmt durch Blockade der H₁-Histaminrezeptoren die kapillarerweiternde und exsudative Wirkung von Histamin; an der Bronchialmuskulatur wird die spasmogene Histaminwirkung abgeschwächt. Es besitzt außerdem ausgeprägte anticholinerge, antiemetische und sedierende Eigenschaften. Darüber hinaus hat es gewisse lokalanästhetische Wirkungen. Diphenhydramin ist eine Base, der pK beträgt 8,3. Diphenhydramin wird nach p.o. Gabe rasch resorbiert, die systemische Bioverfügbarkeit der p.o. Dosis beträgt etwa 50%. Maximale Plasmaspiegel treten 1–4 h nach p.o. Gabe auf. Das V_D beträgt 3–4 l/kg. Die Plasmaproteinbindung liegt um 98–99 %. Diphenhydramin wird hauptsächlich in der Leber metabolisiert, zusätzlich noch in Lunge und Niere. Geringe Mengen (<4%) werden unverändert im Urin ausgeschieden. Der Hauptanteil einer Dosis erscheint innerhalb von 24 h metabolisiert im Urin. Die Plasma-HWZ beträgt 3–10 h. Dialysierbarkeit: Hämodialyse ja. Nach p.o. Gabe tritt die Wirkung etwa in 15–30 min ein, das Wirkungsmaximum etwa in 1 h. Die Wirkungsdauer liegt bei 4–6 h.

Nebenwirkungen:

Am häufigsten Schläfrigkeit; als andere ZNS-Wirkungen können auftreten: Schwindel, Tinnitus, Vertigo, Müdigkeit, Koordinationsstörungen, Kribbeln, Schweregefühl und Schwäche der Hände, Tremor, Euphorie, Nervosität, Rastlosigkeit, Schlafstörungen. Gastrointestinal: Epigastrische Schmerzen, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung oder Durchfall. Hämatologisch (selten): Leukopenie, Agranulozytose, hämolytische Anämie. Überempfindlichkeitsreaktionen (häufiger nach parenteraler als oraler Gabe): Hautrötungen, Urtikaria, Photosensibilität, anaphylaktischer Schock, Schlafmittelabhängigkeit.

Wechselwirkungen:

Möglicherweise additive ZNS-Depression bei gleichzeitiger Einnahme von Alkohol, Sedativa, Hypnotika und anderen das ZNS dämpfenden Pharmaka. MAO-Hemmer können die anticholinergen Wirkungen von Antihistaminika verlängern und verstärken (u.U. schwere Hypertension).

Toxizität:

Therapeutische Konzentration: 0,05-0,25 mg/l im Plasma.

Toxische Nebenerscheinungen bereits bei einer Dosis von 100 mg bei Kindern.

Letaldosis: ca. 40 mg/kg KG; 5 mg/l Blut; 40 mg/l Urin (BACHER, BASELT, PECHT, HAUSMANN).

Symptome:*Anticholinergisches Syndrom:*

zentral bedingt: Unruhe, Angst, Erregungszustände, Aggressivität, Halluzinationen; in schweren Fällen: Delirium, motorische Unruhe, Ataxie, gesteigerte Muskeleigenreflexe, pos. Babinski, choreoathetische Bewegungen; in schwersten Fällen: Koma, Krämpfe, Atemdepression, Herz-Kreislauf-Stillstand.

peripher bedingt: Pupillenerweiterung, Tachykardie;

EKG: Rhythmusstörungen, wandernder Schrittmacher bei verlängerter PQ-Zeit;

Fieber;

heiße rote Haut (verminderte Schweißsekretion, toxische Gefäßlähmung), trockene Schleimhäute (verminderte Speichelsekretion).

Nachweis:

Quantitativ Dünnschichtchromatografie (WALLACE); Qualitativ UV-Spektrometrie im Urin oder Serum; GC (ALBERT, BACHER)

Therapie:

- als Antidot Physostigminsalizylat (2 mg Anticholinium' i.m. oder langsam i.v., Wiederholung bei Bedarf)
- Magenspülung, Kohle (10 g)
- forcierte Diurese
- Hämodialyse
- Hämo-perfusion

Bei Schlafmittelabhängigkeit kann der Entzug mit einem lebensbedrohlichen Entzugskampf beginnen, der nicht verhindert werden kann (nicht durch Ausschleichen, nicht durch Antiepileptika). Beim anschließenden Delir ist eine stationäre Beobachtung nötig, wegen Gefahr der Selbstbeschädigung und evtl. Selbstmordgefahr.

Dann Wiedererlernen einer regelmäßigen Schlafzeit ohne jegliche Chemikalien.

Viel Trinken (Obstsäfte) und Kohlehydrate (Zucker) zur Entgiftung.

Amalgam-Antidot DMPS.

Literatur:

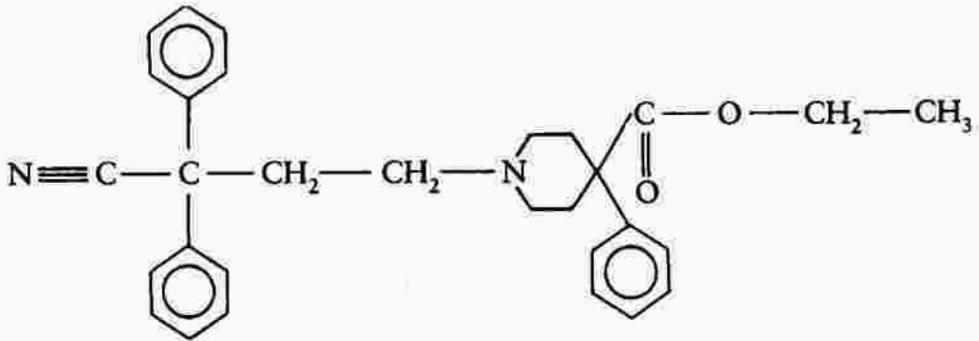
- ALBERT, K.S., HALLMARK, M.R., SAKMAR, E. et al.: Pharmacokinetics of diphenhydramine in man. *J. Pharm. Biopharm.* 3: 159-169 (1975)
- DAVIS, J.H., HUNT, H.H.: Accidental benadryl poisoning, report of a fatal case. *J. Pediatr.* 34: 358 (1949)
- GLAZKO, A.J., DILL, W.A.: Biochemical studies on diphenhydramine (benadryl). *J. Biochem.* 179: 403 (1949)
- NIGRO, S.A.: Toxic psychosis due to diphenhydramine hydrochlorid. *JAMA*, 203 (1968)
- OLBRICH, H.: Diphenhydraminvergiftung: akute Psychosen tpyisch. *AP* 36 Nr.55: 1789-1790 (1984)
- REICHELDERFER, T.E., LIVINGSTON, S., AULD, R.M., PECK, J.L.: Treatment of acute benadryl (Diphenhydramine HCl) intoxication with severe CNS changes and complete recovery. *J. Pediatr.* 46: 303 (1955)
- SACHS, A.: The toxicity of benadryl: Report 3 of case and review of the literature. *Ann. Intern. Med.* 29: 135 (1948)
- WALLACE, M.R., ALLEN, E.: Recovery after massive overdose of diphenhydramine and methaqualone. *Lancet* II, 1247(1968)

Diphenoxylat

Synonym:

Ethyl-1-(3-cyan-3,3-diphenyl-propyl)-4-phenyl-piperidin-4-carboxylat

Chemische Formel:



Wirkungscharakter:

Dem Pethidin sehr ähnliches Opioid. Bei Überdosierung Opiatwirkung. Opiatabhängigkeit.

Toxizität:

Besonders bei Kindern nach Einnahme weniger Tabletten Atemdepression.

Symptome:

Miosis; heiße, trockene Haut; Koma; Atemdepression; Herzrhythmusstörungen.

Nachweis:

DC, GC

Therapie:

Kohle-Pulvis, Magenspülung, Kohle, Natriumsulfat, Beatmen (evtl. alternativ Atmidot Narcanti). Bei sehr großer Giftaufnahme evtl. Antidot Physostigmin zusätzlich (Anticholinium®).

Beim Opiatentzug hilft in schweren Fällen die Injektion des Antidot Naloxon (Naranti) in kleinen Dosen, täglich wiederholt (z.B. 0,01 mg/kg).

Zudem sollte der Patient viel schlafen, bei Bedarf Rohrzucker essen und viel trinken (Obstsäfte).

Diuretika

Vertreter:

Acetazolamid	Clopamid	Diazoxid	Methazolamid
Amilorid	Chlorazanyl	Ethacrynsäure	Quinethazon
Aminometradin	Chlorexolon	Ethoxzolamid	Triamteren
Amisometradin	Chlortalidon	Furosemid	Trometamol

Beschaffenheit:

Diuretika lassen sich in Xanthinderivate, Quecksilberdiuretika, Karboanhydrasehemmer, Thiazide und Disulfonamide, Derivate der Anthranilsäure (Furosemid), Derivate der Aryloxyessigsäure (Ethacrynsäure), Aldosteronantagonisten (Spirono lactone), Aminopteridine, Amilorid und osmotisch wirksame Diuretika unterteilen.

Vorkommen:

Präparate:

Kaliumsparende Mittel; Schleifendiuretika, rein; Thiazide und vergleichbare Substanzen; kaliumsparende Mittel kombiniert mit Schleifendiuretika; sonstige Diuretika.

Verwendung:

– Therapeutische Anwendung: Ödematöse Zustände, arterielle Hypertonie, Vergiftungen, außerdem bei hyperkalzämischen Zuständen und Hyperkalzurien

– Missbrauch

Wirkungscharakter und Stoffwechselverhalten:

Xanthinderivate, Quecksilberdiuretika und Karboanhydrasehemmer werden heute nicht oder sehr selten angewendet, weil der erwünschte diuretische Effekt mit anderen Mitteln leichter und mit teilweise geringerer Gefahr von Nebenwirkungen erreicht werden kann.

Die meisten Thiazide und Disulfonamide werden nach peroraler Gabe gut, d.h. bis zu 80% resorbiert. Die Verteilungsvolumina der einzelnen Substanzen sind wegen der unterschiedlichen Lipidlöslichkeit nicht gleich. Es erfolgt kein oder nur ein geringer Umbau im Körper. Die Wirkung tritt bei peroraler Gabe nach ca. 30–60 Min. ein, die Wirkungsdauer variiert zwischen 6 und mehr als 48 h. Die Diuretika dieser Gruppe hemmen die Resorption von Na^+ und Ca^{2+} in den distalen Tubuli. Zu den stark wirksamen Diuretika gehören Furosemid und Etacrynsäure: Sie werden nach oraler Einnahme enteral gut und schnell resorbiert. Die Wirkung tritt 20–30 Min. später ein (nach i.v.-Injektion 3–5 Min. später), und klingt nach 3–6 h (2–3 h bei i.v.-Gabe) ab. Furosemid wird im Blut an Plasmaproteine gebunden; die Ausscheidung erfolgt zu 50–70% in unveränderter Form über die Niere. Der Rest wird über die Galle und den Stuhl ausgeschieden. Furosemid und Etacrynsäure bewirken eine Hemmung der Chlorid- und Natriumresorption im aufsteigenden Ast der Henleschen Schleife (Schleifendiuretika).

Spironolaktone werden gut aus dem Verdauungstrakt resorbiert, die Wirkung tritt jedoch erst relativ spät ein (Wirkungsmaximum am 5. Tag). Sie werden durch Stoffwechselvorgänge teilweise chemisch verändert und mit dem Harn ausgeschieden. Spironolaktone hemmen die Aldosteronwirkung im Erfolgsorgan, weshalb die Aldosteronsekretion nicht beeinflusst wird. Es kommt zu einer vermehrten Ausscheidung von Na^+ -Ionen, Chloridionen und einer osmotischen Diurese. Kalium-, Wasserstoff- und Ammoniumionen werden zurückgehalten.

Triamteren und Amilorid, kaliumsparende Diuretika, werden enteral gut resorbiert. Triamteren wird in der Leber biotransformiert und nur zu 4% unverändert ausgeschieden, Amilorid erscheint zu 52% unver-

ändert im Harn. Das Wirkmaximum wird bei Triamteren nach 2–4 h, bei Amilorid nach 4 h erreicht. Beide Substanzen führen zu einer Zunahme der Na^+ , Cl^- und HCO_3^- -Ausscheidung bei gleichzeitiger Hemmung der K^+ -Sekretion. Der chronische Missbrauch von Medikamenten mit diuretischer und/oder laxierender Wirkung (s. Laxantia) führt zu psychischer Abhängigkeit. Betroffen sind meist Frauen, die in medizinischen Berufen tätig sind; die Einnahme wird oft verschwiegen. Versagensängste und Gewichtsprobleme können die Ursache für den Abusus sein. Von dem Bartter-Syndrom (beruht auf einer Resistenz der GefäÙ gegenüber Angiotensin II mit Hyperplasie des juxtaglomerulären Apparates) ist das Pseudo-Bartter-Syndrom klinisch nicht zu unterscheiden. Durch den chronischen Diuretikamissbrauch kommt es zu renalem Natrium-, Kalium- und Wasserverlust mit folgender Hyponatriämie, Hypokaliämie und Hypovolämie. Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System wird stimuliert, führt zu Hyperaldosteronismus, wodurch eine Natrium- und Wasserretention (Ödeme) erfolgt. Die Betroffenen steigern die Diuretikadosis und der Circulus vitiosus ist geschlossen. Hypokaliämie mit Leistungsminderung und Müdigkeit deuten auf ein Pseudo-Bartter-Syndrom hin.
Abhängigkeit vom Krampfgift-Typ.

Toxizität:

sehr unterschiedlich

Symptome:

Übelkeit, Erbrechen, Muskelschmerzen, Kopfschmerzen, Muskelschwäche, Muskelkrämpfe, Schwindel, Leistungsminderung, rasche körperliche Ermüdbarkeit, arterielle Hypotonie, intermittierende Ödeme, Gewichtsverlust, Diarrhoe oder Obstipation, Psychische Abhängigkeit (masochistische Komponente).

Nachweis:

DC, GC, UV-Spektroskopie

Therapie:

Elektrolytausgleich (Kalium, Phosphor, Magnesium).

Keine täglichen Gewichtskontrollen (wie Anorexia nervosa).

Mechanische Maßnahmen bei Beinödemen (FuÙteil Bett 25 cm höher, Stützstrümpfe).

Psychische Entwöhnung.

Bei Abhängigkeit von diesem Krampfgift genügt im Entzug in der Regel eine verhaltenstherapeutische Empfehlung zur Normalisierung der Lebensführung, Abbau von Extremlast, gesunde Ernährung, viel Trinken (Obstsäfte), viel Schlafen, Amalgamentgiftung mit DMPS.

Besonderheiten:

Gehäuftes Vorkommen bei Magersüchtigen, Masochisten.

Literatur:

ALLISON, M.E.M., KENNEDY, A.C.: Diuretics in chronic renal disease: a study of high dosage furosemide. Clin. Sci., 41, 171–187 (1979)

LUN, P., JACOB, E.: Magnesium deficiency in patients on longterm diuretic therapy for heart failure. Br. Med. J., 3, 620–622 (1972)

SASS, W.: Münchenhausen-Syndrom. Ärztl. Prax., 17, 521 (1987)

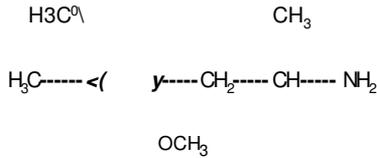
TÖNISSEN, R.: Pseudo-Bartter-Syndrom. medwelt, 37, 1437–1439 (1986)

DOM

(—> Designer Drogen)

Chemische Formel:

C₁₂,H₁₉,N,O₂



Synonyma:

STP 2,5 Dimethoxy-4-methylamphetamin, substituiertes Meskalin.

Beschaffenheit:

Weißes Pulver

Verwendung:

Als Halluzinogen meist als Kapseln oder als Tabletten in Kombination mit Atropin.

Wirkungscharakter:

Die halluzinogene Wirkung ist etwas schwächer als die von LSD, aber länger anhaltend. Chlorpromazin (Megaphen[®]) verlängert und verstärkt die Wirkung. Die Angaben der Wirkungsdauer schwanken bei verschiedenen Autoren zwischen sechs bis acht Stunden und 70 Stunden!

Rauschmittel-Abhängigkeit

Toxizität:

Wesentlich toxischer als Meskalin oder LSD.

ED: 2 bis 5 mg.

Symptome:

Übelkeit, Magenkoliken, Krämpfe, extrapyramidale Symptome, Ataxie, Atemlähmung, Schock.

Psychisch: toxische Psychose mit Desorientiertheit, Angst, Halluzinationen.

Nachweis:

Dünnschichtchromatographie

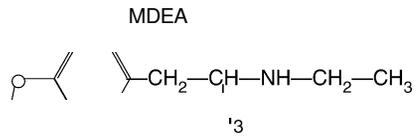
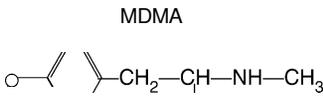
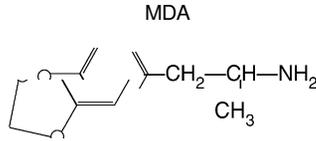
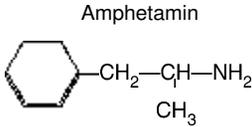
Therapie:

Wiederholte Gabe von Doxepin[®] oder Diazepam[®]; wegen der langen Überwachungsdauer stationär einweisen.

Bei Rauschmittel steht neben dem Wiederauftreten der Symptome, die zum Medikamentenmissbrauch führten (Kopfschmerzen, Depressionen) der psychische Zwang zur Wiederholung im Vordergrund. Ablenkung, Sport, Akupunktur und Verhaltenstherapie helfen.

Ecstasy

Chemische Formeln:



Vorkommen:

„Ecstasy“ ist ein Sammelbegriff für verschiedene Substanzen mit einem recht ähnlichen Wirkungsspektrum. Hierzu gehören als wichtigster Vertreter M D M A (Methylendioxyamphetamin) sowie die Verbindungen M D E A (Methylendioxyethylamphetamin) und M D A (Methylendioxyamphetamin). Des Weiteren fallen unter diesen Sammelbegriff Wirkstoffkombinationen, die unter Umständen zusätzlich noch Amphetamine oder Halluzinogene enthalten können. Insgesamt bezeichnet der Begriff Ecstasy mindestens 54 verschiedene vollsynthetische Stoffe, die zur Gruppe der Amphetamin-Derivate gehören. Chemiker können diesen Stoff im Labor beliebig umwandeln.

Verwendung:

Obwohl gegenwärtig keine Repräsentativerhebung bezüglich des Ecstasy-Gebrauchs in der Gruppe der Jugendlichen und Jungerwachsenen vorliegt, deuten verschiedene Studien darauf hin, dass der Ecstasy-Konsum in den letzten Jahren in dieser Gruppe deutlich zugenommen hat. Daten des Bundeskriminalamtes zeigen, dass die Anzahl der sichergestellten Ecstasy-Tabletten 1993 im Vergleich zum Vorjahr um 300 Prozent und 1994 noch einmal um mehr als 200 Prozent angestiegen ist. Während die Zuwachsrate erstauaffälliger Heroinkonsumenten in den Jahren 1993 bis 1994 nur 1,5 Prozent betrug, erhöhte sich der Anteil erstauaffälliger Ecstasy-Konsumenten im gleichen Zeitraum um 46,7 Prozent (BKA). In der Zusammenschau aller epidemiologisch relevanten Daten muss man grundlegende Veränderungen in der deutschen Drogenszene vermuten. Während der Konsum von betäubenden Drogen eher rückläufig ist, werden Ecstasy und andere aktivierende Drogen immer häufiger konsumiert. Die Konsumenten scheinen sich im Wesentlichen auf die Gruppe der 15- bis 25-Jährigen zu beschränken (THOMASIUS).

Wirkungscharakter:

M D M A ist eine Substanz, die direkt in den gesamten Neurotransmitter-Stoffwechsel eingreift. Im Tierversuch konnte gezeigt werden, dass M D M A zu einer Erhöhung der Serotonin-Konzentration im synaptischen Spalt führt: M D M A bewirkt vermutlich eine Serotoninfreisetzung aus den präsynaptischen Vesikeln, eine Hemmung des abbauenden Enzyms M A O A sowie eine Inhibition der Rückspeicherung des Serotonins in die präsynaptische Endigung. Neben dem Serotonin beeinflusst M D M A auch die Aktivität des Dopamin-Neurotransmitter-Systems; dieses jedoch weit weniger stark als das serotonerge System. Wahrscheinlich führt eine durch M D M A ausgelöste Ausschüttung von Serotonin indirekt auch zu einer erhöhten Dopaminfreisetzung. Ecstasy kann sowohl stimulierend als auch halluzinogen wirken. Die Tole-

ranzentwicklung ist sehr hoch, das heißt, nach längerer Einnahme müssen immer mehr Pillen geschluckt werden, um die gewünschte Wirkung zu erreichen.

Bei M D M A handelt es sich um eine psychotrope Substanz, die sowohl eine amphetamintypische Aktivierung als auch eine halluzinogene Wirkung hervorruft. Die psychotrope Wirkung von M D M A setzt nach etwa 20 bis 60 Minuten ein (75 bis 150 mg M D M A) und zeichnet sich durch eine plötzliche Stimmungsaufhellung und Euphorisierung aus. Der Höhepunkt der Euphorie wird ungefähr eine Stunde nach Wirkbeginn erreicht. Nach weiteren zwei Stunden klingen die psychotropen Wirkungen ab.

Eine Hauptgefahr des Missbrauchs von Ecstasy liegt in den potenziellen psychiatrischen Komplikationen und Folgewirkungen, die ohne Kenntnis des Giftes den Psychiater auf den Plan rufen. Es werden Fälle von Verhaltensauffälligkeiten, Panik-, Derealisations- und Depersonalitätsstörungen, depressiven Syndromen, drogeninduzierten, paranoiden und atypischen Psychosen berichtet (MCCANN, MCGUIRE). Auch kann es nach dem Konsum von Ecstasy zu sogenannten „Flashbacks“ kommen, die von ein paar Minuten bis zu mehreren Tagen dauern können.

Im Bereich des Vegetativums kommt es etwa eine Stunde nach der Einnahme von Ecstasy zu einem Anstieg der Herzrate und des Blutdrucks. In dieser akuten Intoxikationsphase werden von den Konsumenten die in „Symptome“ aufgeführten Begleiterscheinungen des Rausches berichtet. In der postakuten Phase können Störungen wie Übelkeit, Trismus oder Bruxismus fortbestehen und dann auch mit psychophysischer Erschöpfbarkeit, arterieller Hypotension und Muskelschmerzen verbunden sein (LESTER, MCCANN).

Bei den aufgetretenen Todesfällen, die mit dem Missbrauch von Ecstasy in Zusammenhang gebracht werden, ließ sich gehäuft eine Trias, bestehend aus Hyperthermie, Rhabdomyolyse und disseminierter intravasaler Koagulation feststellen. Bedingungsfaktoren für die Entstehung dieses Störungsbildes werden in der Überhitzung des Körpers, dem hohen Flüssigkeitsverlust und dessen unzureichender Kompensation durch Flüssigkeitsaufnahme durch das unbehandelte anticholinerge Syndrom gesehen.

Außerdem greift M D M A direkt in die zentrale Temperaturregulation ein. Die Schwere dieses Störungsbildes ist offensichtlich unabhängig von der Ingestions-Dosis. Des Weiteren erkrankten Ecstasy-Konsumenten an einem akuten Nierenversagen und andere an einer nicht infektiösen Hepatitis (HENRY). Der nephro- und hepatotoxische Effekt des M D M A sind inzwischen belegt. Daneben werden Fälle von Kreislaufdysregulationen, Herzarrhythmien, Kammerflimmern und plötzlichem Herztod beschrieben (MCGUIRE, SCHIFANO). Über die Vorkommenshäufigkeit solcher Komplikationen können in Bezug auf die Gesamtheit aller Ecstasy-Konsumenten bisher keine Aussagen gemacht werden. Es ist zu vermuten, dass bestehende Prädispositionen für psychische Erkrankungen beim Auftreten der geschilderten psychiatrischen Komplikationen und Folgewirkungen, im Sinne des „Diathese-Stress-Modells“, eine wichtige Rolle spielen. So ist bei einer unbekanntem Anzahl der Fälle davon auszugehen, dass die Einnahme von Ecstasy die Funktion eines „Triggers“ bei der Auslösung schwerer psychischer Störungen (beispielsweise psychotische Dekompensationen) hat. Ungeklärt bleibt in den Untersuchungen aber, welche Bedeutung dem gleichzeitigen Missbrauch anderer Drogen beizumessen ist. Es gibt jedoch Hinweise darauf, dass die gleichzeitige Einnahme von Cannabis und Ecstasy das Risiko psychotischer Dekompensationen erhöht. Darüber hinaus scheint eine Tendenz zur Überdosierung das Auftreten psychiatrischer Folgeerkrankungen zu begünstigen. Auffallend ist, dass nach einmaliger Einnahme von Ecstasy kaum über psychiatrische Komplikationen berichtet wird, diese treten überwiegend erst nach einer kumulativen Dosis von 40 bis 50 Tabletten auf (THOMASIU).

Nach allgemeinen Erfahrungen nutzen einige Konsumenten Ecstasy zur Bewältigung intrapsychischer Konflikte und anderer Lebensbelastungen – insbesondere Amalgamkranke. Darüber hinaus ist hier zu berücksichtigen, dass die meisten Ecstasy-Verwender polytoxikoman sind, also eine Vielzahl anderer Suchtmittel (zum Beispiel Cannabis, Amphetamine, LSD oder Kokain) neben Ecstasy verwenden (THOMASIU).

Ecstasy kann möglicherweise zu bleibenden Hirnschäden führen, wie amerikanische Wissenschaftler laut New Scientist herausgefunden haben. Seit längerem ist bekannt, dass Ecstasy durch Zerstörung von Axonen die Verbindung zwischen Nervenzellen blockiert. Es handelt sich dabei um Serotonin-produzierende Nervenzellen im Hirnstamm, die Verbindungen zum Vorderhirn und zum Rückenmark aufbauen. Bisher ging man davon aus, dass solche Schädigungen nur vorübergehend sind, da Nervenzellen neue Axone aufbauen können. Doch neue Forschungsergebnisse haben ergeben, dass die von Ecstasy geschädigten Nervenzellen ein abnormes Wachstum entwickeln.

George RICAURTE und Kollegen von der Johns-Hopkins-Universität in Maryland haben Ratten und Affen Dosen von Ecstasy verabreicht, die hoch genug waren, damit die Zellen ihre Axone zurückzogen. Anschlie-

End hielten sie die Tiere etwa 12 bis 18 Monate drogenfrei, um danach die neu aufgebauten Nervenverbindungen zu untersuchen. Diese waren vor allem zu nahegelegenen Nervenzellansammlungen gewachsen, z.B. zum Hypothalamus.

Da die Rolle der Nervenzellen, die Serotonin freisetzen, noch nicht geklärt ist, kann über die Auswirkungen auf menschliche Ecstasy-Konsumenten nur spekuliert werden. Am wahrscheinlichsten sind jedoch auftretende Gefühlsschwankungen.

Wenn auch die Ecstasy-Dosen im Tierversuch sehr hoch waren, besteht für menschliche Konsumenten nach Ansicht von RICAURTE wenig Sicherheitsspielraum: Manche Partygänger würden im Laufe eines Wochenendes fast vergleichbare Dosen nehmen.

(Quelle: New Scientist, 2. September 1995)

Pharmakologie und Toxikologie:

MDMA leitet sich in seiner chemischen Struktur von Phenylethylamin ab und besitzt Ähnlichkeiten mit Dopamin und Serotonin. 3,4-Methylendioxyamphetamin (MDMA), 3,4-Methylendioxyamphetamin (MDEA) und Methylendioxyamphetamin (MDA) werden als so genannte Entaktogene bezeichnet und in ihrer Wirkung von den strukturell verwandten Stimulantien (Amphetamin und Metamphetamin) sowie von den Halluzinogenen (Meskalin, 4-Bromo-2,5-Methoxyamphetamin, DOB, Methoxyamphetamin, DOM) unterschieden. Der Wirkstoff MDMA wurde 1914 von der Firma MERCK patentiert. Die als Appetitzügler konzipierte Substanz fand erst in den achtziger Jahren als Entaktogen Eingang in die psychiatrische Forschung. Die als angenehm empfundenen Wirkungen bestehen in einer Antriebssteigerung, einer mit dem Abbau von kommunikativen Hemmungen verbundenen erhöhten Emotionalität, einer gehobenen Stimmung und einer herabgesetzten Aggressivität.

Ecstasy wird per os in Tablettenform in Dosen von zirka 50 bis 150 Milligramm eingenommen. Nach enteraler Resorption unterliegt MDMA einer Verteilung und Metabolisierung, die sich speziesabhängig unterscheidet. Den Metaboliten von MDMA kommt dabei auch eine pharmakologische und toxikologische Bedeutung zu. Untersuchungen an der Ratte zeigten in vivo eine Metabolisierung durch N-Demethylierung, O-Dealkylierung, Desaminierung und Konjugation mittels O-Methylierung und O-Glukuronidierung. Nicht konjugierte Metabolite wurden im Blut, Gehirn, Leber, Faeces und Urin nachgewiesen. Untersuchungen zur Pharmakokinetik beim Menschen liegen kaum vor. In einem Einzelbericht wurden bei einem Anwender nach oraler Einnahme von 50 Milligramm MDMA Plasmaspiegel von 59,5 ng/ml MDMA nach 60 Minuten und von 105,6 ng/ml MDMA nach 120 Minuten gemessen, nach 24 Stunden waren noch 5,1 ng/ml MDMA nachweisbar. Parallel mit dem Anstieg des MDMA-Plasmaspiegels kam es zu einem Anstieg der Konzentrationen des pharmakologisch aktiven Metaboliten 3,4-Methylendioxyamphetamin (MDA), der nach N-Demethylierung von MDMA entsteht. 36 Milligramm oder 72 Prozent der applizierten MDMA-Dosis wurden unverändert im Urin ausgeschieden, somit unterlagen 28 Prozent einer Biotransformation in andere Produkte. In Einzelfällen mit zum Teil letalem Ausgang wurden Plasmaspiegel von bis zu 7000 ng/ml MDMA berichtet, diese Konzentrationen sind nur durch unüblich hohe Dosen zu erklären.

Detaillierte toxikologisch-experimentelle Untersuchungen liegen bislang in Bezug auf das Zentralnervensystem vor. Symptome einer Vergiftung sind eine erhöhte Krampfneigung beziehungsweise Krämpfe. Diese Wirkungen von MDMA werden erklärt durch eine dosisabhängige Reduktion der Konzentrationen des zerebralen Monoamins Serotonin (5-HT), durch eine Verminderung der 5-Hydroxyindolessigsäurekonzentrationen, durch eine Abnahme der Dichte der Bindungsstellen für 5-HT und durch eine verminderte Aktivität der Monoaminoxidase Typ A. Strukturähnlichkeiten vor allem mit Serotonin und den Katecholaminen erklären die Effekte auf Rezeptor- und Signaltransduktionssysteme dieser beiden Substanzen. MDMA interagiert aber auch mit Histamin-1-Rezeptoren sowie den muskarinartigen Rezeptoren (M1 und M2). Die molekularen Mechanismen der toxischen Wirkungen von MDMA, insbesondere die Hepatotoxizität, die Effekte auf die Hämatopoese, Rhabdomyolyse und auf das akute Nierenversagen sind nicht geklärt.

Quelle: Deutsches Ärzteblatt 96, Heft 6, 12. Februar 1999, C-256.

Symptome:

Als Nebenwirkungen treten Hyperthermie, z.T. mit schweren Gerinnungsstörungen, Steigerung von Blutdruck und Herzfrequenz, Ängste, Wahrnehmungsstörungen und depressive Stimmungen auf. Langfristig

führt der Konsum zu einer psychischen Abhängigkeit, es können sich auch paranoide Psychosen, Nierenschäden und bleibende Nervenschäden entwickeln. Problematisch sind außerdem giftige Verunreinigungen in den Pillen, die bis zu zehn Prozent betragen können.

In der Disco-Szene ist bekannt, dass nach Einnahme von Ecstasy beim Dauertanzen ein großer Wasserverlust auftritt, der durch viel Trinken ausgeglichen werden muss. Weniger bekannt ist, dass es nach Einnahme von Ecstasy bei starker körperlicher Aktivität zu einem Hitzschlag mit schweren Hirnschädigungen und zum Leberversagen kommen kann. Ein solcher Fall ist 1995 am Klinikum Rechts der Isar der TU München behandelt worden. Nach der Einnahme einer halben Tablette Ecstasy war es bei einem 18jährigen Mädchen zum Leberzerfall gekommen. Die junge Frau konnte nur durch eine Lebertransplantation gerettet werden.

Nachweis:

Ecstasy lässt sich selbst in Spuren verlässlich im Blut nachweisen. Das Verfahren, das es erlaubt, gleichzeitig auch die Substanzmenge in einer Blutsrum-Probe zu bestimmen, ist vergleichsweise aufwändig und setzt sich aus gängigen Analyseschritten zusammen: Zuerst muss der Chemiker den gesuchten Wirkstoff MDMA, mit einer Standardprozedur aus dem Substanzgemisch des Serums herausfischen und chemisch geringfügig verändern. Im Gaschromatographen wird die Droge untersucht.

Einem Drogenverdacht nachzugehen, kostet mehrere Hundert Euro. Es lassen sich aber einfache Immuntests vorschalten, mit denen man die Proben herausfinden kann, die keinen „Stoff“ enthalten.

Therapie:

Laienhilfe

1. Atemwege freihalten
2. Beatmen
3. Schocklagerung

Als erfahrener toxikologischer Notarzt kann der Autor nicht verstehen, warum in der gesamten toxikologischen Literatur keine einzige Literaturstelle über eine korrekte Notfalltherapie existiert. Es handelt sich hier um ein anticholinerges Syndrom wie bei einer Psychopharmakavergiftung. Die Symptome sind wie bei der Atropinvergiftung:

heiße, trockene Haut	Herzrhythmusstörungen	Durst	Atemlähmung.
weite Pupillen	Halluzinationen	Darmträgheit	
Herzrasen	Erregung	Schock	

Das Ausmaß des anticholinergischen Syndroms hängt neben der Giftmenge, die meist anfangs unbekannt ist, von der Anzahl und dem Allergiegrad der im Mund befindlichen Amalgamfüllungen ab. Der erfahrene Notarzt wird sich daher zunächst mit einem Blick in den Mund davon überzeugen, ob er einen vital gefährdeten Patienten vor sich hat. Zumal gerade die Amalgamvergifteten das Hauptklientel der Ecstasy-User sind, die dieses »Psychopharmakon“ zur Eigentherapie nutzen.

Neben den üblichen notärztlichen Sofortmaßnahmen ist die frühestmögliche Applikation des spezifischen Gegengiftes Physostigmin, dem Naturextrakt der Kalabarbohne, das seit 1854 existiert, von entscheidender Bedeutung. Der Autor hat damit in vermeintlichen Todesfällen vor Ort Sofortheilungen erreicht. Ähnlich wie beim Opiatgegengift Naloxon wirkt Physostigmin nur vorübergehend und das anticholinerge Syndrom tritt binnen 20 Minuten bis zwei Stunden wieder auf. Nach unserer Erfahrung tritt jedoch nach der ersten Physostigmingabe kein lebensbedrohlicher Zustand mehr auf. Zudem wissen dann alle Beteiligten genau, wie man den Zustand wieder rasch in den Griff bekommen kann. Dies ist sehr wichtig zu wissen, wenn bei einer Massenvergiftung durch falsche Konzentrationsangaben ein Engpass mit dem nicht ausreichend bevorrateten Gegengift eintritt. Übervorräte an Physostigmin bestehen bei allen Anästhesisten auch kleinster Landkrankenhäuser. Der Notarzt muss im Notfall sich dort über die Polizei das lebensnotwendige Gegengift besorgen lassen, zumal es keine andere lebenserhaltende Therapie gibt.

Unbedingte Sofortindikation für Physostigmin ist eine Atemstörung mit anfangs tachykarden, später bradykarden Herzrhythmusstörungen. Diese verschwinden binnen fünf Minuten nach der Physostigmingabe, danach atmet der Patient wieder spontan.

Rettungsanitäter können bei vitaler Indikation mit Atemstörung und Herzrhythmusstörungen vor Ort auf Funkanordnung des anrückenden Notarztes bei obigem anticholinergen Syndrom auch im Verdachts-

falle probatorisch den Inhalt (2,5 ml) einer Physostigminampulle, Handelspräparat Anticholium, auch beim Bewusstlosen in den Mund einflößen. Es wird rasch über die Mundschleimhaut resorbiert und wirkt binnen 20 Minuten. Nicht erschrecken darf man dann über die daraufhin auftretenden Symptome wie starkes Schwitzen, Weinen, Urinabgang, blasse, fahle Haut und Ängstlichkeit.

Die frühzeitige Gegengiftgabe verhindert auch die gefürchtete schockbedingte Rhabdomyelose mit Niereninsuffizienz.

Notarzt

bei anticholinergem Syndrom mit vitaler Bedrohung:

sofort eine Ampulle Anticholium® a` 2,5 mg langsam i.v., oder falls kein Schock i.m.

Rettungssanitäter können bei EKG-Veränderungen eine Ampulle vorsichtig in den Mund einflößen.

Wiederholung der Gegengiftgabe bei Atemlähmung alle 20 Minuten, bei Herzrhythmusstörungen alle 2–4 Stunden

Klinik

Nachkontrolle bis zum Abklingen des anticholinergen Syndroms, Nieren- und Leberfunktionskontrolle.

Bei Amphetaminentzug steht ein Dauerschlaf abgelöst von Heißhunger im Vordergrund. Schutz vor Selbstmordgefahr (Bezugsperson).

Prophylaxe:

Die billigste, einfachste und sinnvollste Prophylaxe besteht in der Beseitigung der Ursache, die die Kinder und Jugendlichen zum Stürzen auf die „Eigen-Psychotherapie“ mit einem von Pfuschern hergestellten hochgefährlichen Psychopharmakon motiviert, nämlich die korrekte Amalgamentfernung mit Entgiftung des Gehirns. Aus vielen Gesprächen mit betroffenen Jugendlichen wissen wir, wie dankbar sie waren, dass ihre psychischen Probleme mit einem Schlag beseitigt waren und sie nicht auf der „Psychiatrieschiene“ vertröstet oder gar bestraft wurden.

Presseberichte:

17-Jähriger schluckt zehn Ecstasy-Tabletten: Wette mit tödlichem Ausgang

Eine Wette mit tödlichem Ausgang beschäftigte die Jugendschöffengerichter am Amtsgericht in Würzburg. Am 12. Mai 1996 schluckte der damals 17-jährige Gunnar S. in einer Wohnung in Margetshöchheim innerhalb von 30 Minuten zehn Ecstasy-Tabletten, nachdem er vorher Alkohol getrunken hatte.

Der Maschinenbau-Lehrling aus Partenstein wollte seinem Freund Dennis B. beweisen, dass er mehr dieser Pillen vertragen kann als er. Gunnar S. verlor die Wette und sein Leben. Der Notarzt konnte dem jungen Mann, der unter der Wirkung des Rauschgiftes das Bewusstsein verloren hatte, nicht mehr helfen.

Der 20-jährige Dennis B., der nach dem tragischen Unglück aus Unterfranken wegzog und jetzt in Hildesheim lebt, hatte seine Pillen-Dosis, sechs Tabletten, überlebt und muss sich jetzt wegen „fahrlässiger Tötung“ und „unerlaubten Erwerbs und Handels mit Betäubungsmitteln“ vor dem Schöffengericht verantworten. Dort bestritt er, dass es sich um ein Wettschlucken gehandelt habe. Seine Freundin sagte aus, dass sich die beiden sehr wohl gegenseitig hochgeschaukelt hätten.

Wegen „fahrlässiger Tötung“ und wegen „Drogenerwerbs und -konsums“ sind auch seine 19-jährige Freundin und ein weiterer 18-Jähriger angeklagt: Alle drei sollen sie tatenlos zugesehen haben, wie ihr Freund auf dem Sofa an der Überdosis zugrunde ging. Die Staatsanwaltschaft vertritt die Auffassung, dass der Tod des Schülers zu verhindern gewesen wäre, wenn die drei Jugendlichen nicht erst nach einer Stunde den Notarzt alarmiert hätten.

Die jungen Leute begründeten ihre Zurückhaltung beim Prozessauftakt mit „Angst vor der Polizei“. Vor der tödlichen Wette hat nämlich nach Recherchen der Ermittler eine große Menge der Droge den Besitzer gewechselt. Die angeblich 150 Tabletten wurden aber nie gefunden und sind wohl beim Eintreffen von Notarzt und Polizei in der Toilette verschwunden.

(Quelle: SZ 24.6.1997)

Ecstasy: Bund gegen Alkohol im Straßenverkehr warnt vor dem anderen Rausch

Wer sich gegen Party-Drogen ausspricht, ist ein Spießler und Hardliner; wer dabei nichts Schlimmes finden kann, ist entweder kriminell oder grenzenlos blauäugig. Solche gängigen Justamentstandpunkte machen es sehr schwer, sich diesem Thema zu nähern, ohne gleich in der einen oder anderen Schublade zu landen. Die explosionsartig wachsende Zahl von Drogenkonsumenten lässt andererseits aber auch keine Vogel-

Strauß-Politik des Wegsehens zu. In diesem Dilemma befinden sich einige Gerichtsmediziner und Richter, die in erster Linie auf die unmittelbaren Gefahren des Konsums der neuen Massendroge Ecstasy hinweisen wollen, aber nicht so recht wissen, wie sie Gehör finden können.

Die im „Bund gegen Alkohol im Straßenverkehr“ zusammengeschlossene Gruppe möchte jedoch weniger „Keine Macht den Drogen“ predigen. Vielmehr wollen sie den „usern“ zeigen, dass sich im Umfeld von Ecstasy Dinge ereignen, die wenigstens nachdenklich machen sollten. Zum Beispiel häufen sich „unerklärliche“ Verkehrsunfälle: Da wird etwa auf gerader Straße bei bester Sicht trotz entgegenkommender Autokolonnen zum Überholen angesetzt – Crash! Professor Wolfgang Eisenmenger, einer der führenden Gerichtsmediziner, spricht hier von den „unmittelbaren Ecstasy-Toten“.

Als Autofahrer in München kann man neuerdings immer wieder erleben, was bisher schier unvorstellbar erschien: Vor einer roten Ampel warten ein paar Autos, und von hinten kommt ein Wagen angebraust, dessen Fahrer ohne zu zögern über die Gegenfahrbahn an den Stehenden vorbei und schnurstracks über die immer noch rote Ampel rast. Manchmal kommen gleich noch zwei, drei andere Fahrzeuge hinterher. Die Erklärung: Ecstasy enthemmt und übersteigert die Einschätzung der eigenen Fahrkünste. Zu hohes Tempo und riskante Überholmanöver sind die Folge – Ecstasy schaltet sozusagen jede Ampel auf Grün!

Soziologen und Psychologen halten Ecstasy für die typische Droge der 90er Jahre: Als „Heartopener“ passe sie in eine Zeit, in der menschliche Kontakte immer schwieriger werden. Bei den „usern“ gilt „E“, auch „XTC“ oder „Eve“ genannt, als gut kalkulierbar, für sie ist der Rausch am Wochenend-Rave die Motivation, um von Montag bis Freitag gut „funktionieren“ zu können.

1914 wurde „3,4-Methylenedioxy-N-Methamphetamin“, kurz MDMA, von einer großen deutschen Pharmafirma als Appetitzügler entwickelt und patentiert, aber nie auf den Markt gebracht – wegen seiner „seltsamen Nebenwirkungen“. In den 70er Jahren wurde der Stoff wiederentdeckt und von US-Psychiatern eingesetzt. Mit der Techno- und Housemusikwelle kam MDMA als Ecstasy auf den Markt. Es gilt als „Spaß- und Gute-Laune-Droge“, die ein „ozeanisches Wir-Gefühl“ schafft. E-Konsumenten sehen sich als offen, selbstbewusst und intelligent an.

Der Ecstasy-Konsum nimmt gewaltige Ausmaße an, wuchs zum Beispiel bei den Erstkonsumenten schon 1995 um fast 50 Prozent, Tendenz steigend. Englische Wissenschaftler wollen herausgefunden haben, dass an jedem Wochenende in Großbritannien wenigstens 500 000 E-Pillen geschluckt werden. Hans Sachs von der Münchner Rechtsmedizin glaubt, dass diese Größenordnung allemal auch für Deutschland gilt.

Hergestellt wird der in vielfältiger Pillenform und unter Hunderten von Phantasienamen wie „Ninja Turtle, Roadrunner, Grobys, Holzschuh oder Woodpecker“ angebotene Stoff auf holländischen „Piraten-schiffen“ außerhalb der Dreimeilenzone oder in ehemaligen Ostblock-Pharmakombinaten. Die in der Fabrikation nur wenige Pfennige teuren Pillen werden für 20 bis 40 Mark gedealt – ein Bombengeschäft. „Wir sind in tiefem Maße verunsichert und verängstigt, was angesichts der massenhaften Konsumsteigerungen auf uns zukommt“, sagt Eisenmenger. Neben den direkten Auswirkungen, wie der lebensgefährlichen Selbstüberschätzung, ließen Tierversuche bleibende Schäden am zentralen Nervensystem befürchten, an den sogenannten Serotonin-produzierenden Zellen.

Wer sich für das Problemthema Ecstasy interessiert, kann sich an den „Bund gegen Alkohol im Straßenverkehr“ wenden (Sonnenstrasse 16 in 80331 München, Telefon 089-59 32 83). Vielleicht wird der Interessent im Internet auch schon Infos über ein neues Problem finden können, das bei uns noch eher unbekannt ist, aber in den USA zu boomen beginnt und Ecstasy leicht überflügeln könnte. Das amerikanische Magazin *Details* schreibt darüber: Die neue Modedroge „Meth“, ein synthetisch aufgemotztes Amphetamin, „versetzt dein Hirn in Alarmstufe Rot wie keine andere Droge“. Und der US-Suchtextperte Alex Stalcup warnt: „Wir werden große Probleme bekommen, und der Grund ist simpel – die Droge ist so gut.“

(Quelle: SZ 10.3.1997)

Polizei plant Initiative gegen Drogen am Steuer: insbesondere Ecstasy-Missbrauch nimmt zu

Mit einer Verkürzung und Abstimmung der Öffnungszeiten von Diskotheken wollen nordbayerische Städte und Landkreise in Zusammenarbeit mit der Polizei Disko-Unfälle und Drogen-Szene besser in den Griff bekommen. Diesen Entschluss fassten in Haßfurt Vertreter von sieben Landkreisen aus Ober- und Unterfranken sowie der Ordnungsämter aus Würzburg, Schweinfurt, Erlangen, Bayreuth, Coburg und Bamberg. Nach deren Dafürhalten sollen die Diskotheken in ihrem Zuständigkeitsbereich am Wochenende einheitlich um vier Uhr, an Werktagen bereits um drei Uhr morgens schließen. Die Initiative für dieses Vorhaben geht auf den Landrat des Kreises Haßberge, Rudolf Handwerker, zurück.

In einem ersten Gespräch vor wenigen Wochen mit den Bürgermeistern, Polizeivertretern und Drogenexperten war man zu dem Ergebnis gekommen, dass der Drogenmissbrauch, insbesondere in der Techno-Szene, weiter zugenommen habe und die Verkürzung der Sperrzeit „wesentlichen Einfluss“ auf diese Entwicklung nehmen könnte. Eine solche, so hieß es, sei aber nur sinnvoll, wenn gebietsübergreifende Regelungen getroffen würden.

Teilweise, so Handwerker, könnten die Jugendlichen rund um die Uhr in die Disko gehen. Dies erschwere der Polizei die Überwachung und fördere damit den Drogenmissbrauch. Allein im Regierungsbezirk Unterfranken mit seinen rund 60 Diskotheken, so der Pressesprecher des dortigen Polizeipräsidiums, Willi Greiner, ist der Konsum von Ecstasy-Tabletten sprunghaft gestiegen: Während 1995 insgesamt 8149 Tabletten sichergestellt wurden, stieg diese Zahl 1996 auf über 46 000 Stück.

Verschlimmert, so Greiner, werde dieses Problem in Verbindung mit dem Disko-Tourismus und seinen Verkehrsunfällen. Die Statistiker zählten 1996 in Unterfranken insgesamt 793 „Disko-Unfälle“. Dabei wurden 542 Jugendliche verletzt, 15 verloren ihr Leben. Bei den Kontrollen 1996 hätten die Streifenbeamten 4400 Tempoverstöße, 973 Trunkenheitsfahrten und 29 unter Drogeneinfluss registrieren müssen. Der Würzburger Polizeipräsident Gerhard Härtel berichtete, dass den Jugendlichen jedes Unrechtsbewusstsein im Umgang mit Ecstasy fehle. Nach der Einnahme steige bedauerlicherweise auch der Übermut im Straßenverkehr. Die Polizei werde dem durch verstärkte Kontrollen entgegenzuwirken versuchen.

Bayernweit ist die Zahl der sogenannten Disko-Unfälle 1996 um 30 Prozent auf 5192 angestiegen. Bei diesen Unfällen worden 172 Menschen getötet und 4127 verletzt, teilte Innenminister Günther Beckstein in München mit. Wie der Minister weiter erklärte, wurden bei rund 25 000 nächtlichen Polizeikontrollen auf den bekannten Disko-Routen 1996 über 88 000 Autofahrer beanstandet.

(Quelle: SZ 1/97)

Recht:

In vielen Ländern wird die Designerdroge Ecstasy (MDMA) inzwischen zu den Einstiegsdrogen gerechnet, und Ärzte warnen die in erster Linie jugendlichen Konsumenten vor den möglicherweise tödlichen Folgen der Einnahme: Dehydratation, Nierenerkrankungen, Aussetzen der Leberfunktion. Die Schweiz hingegen hat eine liberalere Einstellung zu der synthetischen Droge. Wie The European berichtet, war der Alpenstaat das einzige Land, in dem Ärzte psychisch kranke Menschen mit halluzinogenen Medikamenten wie LSD oder auch Ecstasy behandeln konnten, das in den übrigen westlichen Ländern 1985 für therapeutische Zwecke verboten worden war. Schweizer Wissenschaftler arbeiten immer noch an Studien, die die positive Wirkung dieser Drogen belegen sollen: Ein Bericht der Universität Basel spricht sogar von einer Erfolgsrate von 91 % bei psychisch kranken Patienten, die Ecstasy verabreicht bekommen haben.

Vergangenes Jahr hat die Schweizer Regierung die Erlaubnis für den medizinischen Einsatz von Ecstasy zurückgezogen. Die fünf Ärzte, die mit Ecstasy behandeln durften – unter ihnen die niedergelassene Psychoanalytikerin Dr. Marianne Bloch aus Luzern –, legten nun Widerspruch gegen diese Entscheidung ein. Zusammen haben sie die „Schweizerische Medizinische Gesellschaft für Psycholytische Therapie“ gegründet, um den Einsatz der sogenannten „bewusstseinsweiternden“ Drogen bei der Behandlung psychisch Kranker zu untersuchen. Bis jetzt sprechen sie von einer Erfolgsrate von 80%.

Dr. Samuel Widmer hat bislang drei Seminare für qualifizierte Psychotherapeuten veranstaltet, die den Umgang mit den Psycho-Drogen zum Thema hatten. Die Teilnehmer kamen überwiegend aus Dänemark und Deutschland. Neben den üblichen 50-Minuten-Sitzungen veranstalten die schweizerischen Psychotherapeuten zweimal im Jahr eine Gruppensitzung, die über acht Stunden geht. Denn MDMA braucht 90 Minuten bis zur vollständigen Wirkung, die dann bis zu fünf Stunden anhalten kann. Nach Dr. Blochs Meinung sind die Ergebnisse bemerkenswert, besonders bei Patienten mit chronischen Erkrankungen. Ihre Arbeit mit Ecstasy steht im strikten Widerspruch zur allgemeinen Meinung, die Ecstasy als „weiche Designerdroge“ einstuft. Bloch glaubt vielmehr, dass Ecstasy als Langzeittherapeutikum bei einigen psychischen Störungen helfen kann – besonders erfolgreich soll es sich bei der Behandlung von Depressionen, Phobien, psychosexuellen Problemen und psychosomatischen Störungen wie Anorexia und Bulimie erwiesen haben. Denn durch die Einnahme von MDMA wird, „um mit Freud zu sprechen, die Ebene der Angst und Unsicherheit des Über-Ichs, in dem solche Gefühle wie „Ich bin nicht gut genug“ oder „Ich passe nicht ins Bild“ angesiedelt sind, unterdrückt“, so Dr. Bloch. „Die Patienten sind frei, um ihre Gefühle besser zu erforschen.“ Allerdings verabreicht Dr. Bloch die Drogen nur Patienten, bei denen andere psychotherapeutische Methoden erfolglos waren.

Bei einer klinischen Untersuchung ihrer Patienten zeigte keiner die typischen Nebenwirkungen von MDMA wie Schädigungen der Nieren, Lebererkrankungen, Erschöpfung oder Herzrasen. Die Schweizer Psychiater ignorieren die Arbeit von Bloch bislang hartnäckig, da noch keine klinischen Tests mit MDMA vorliegen. Auch Peter Hess, der selbst MDMA vor dem weltweiten Verbot bei Patienten am Krankenhaus in Frankenthal einsetzte, bezweifelt die Wirksamkeit der Droge und ist gegen den Einsatz von MDMA ohne die offizielle Erlaubnis. Die schweizerische Regierung denkt inzwischen zwar über die Freigabe von LSD als Therapeutikum nach, doch die offizielle Legitimierung von MDMA wird sich nach Meinung von Bloch noch Jahre hinziehen.

(Quelle: The European, 16.-22. Dezember 1994)

Literatur:

- BATTAGLIA, G., YEH, S.J., DE SOUZA, E.B.: MDMA-induced neurotoxicity: parameters of degeneration and recovery of brain Serotonin neurons. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 29: 269-274 (1988)
- Bundeskriminalamt: Rauschgiftjahresbericht (1994) Wiesbaden, 1996
- HENRY, J.A.: Ecstasy and the dance of death. *Br. Med. J.* 305: 5-6 (1992)
- LIESTER, M.B., GROB, C.S., BRAVO, G.L., WALSH, R.N.: Phenomenology and sequelae of 3,4 methylenedioxyamphetamine use. *J. Nerv. Ment. Dis.* 180: 345-352 (1992)
- MCCANN, U.D., RIDENOUR, A., SHAHAM, Y., RICAURTE, G.A.: Serotonin neurotoxicity after (\pm) 3,4 methylenedioxyamphetamine (MDMA; „Ecstasy“): a controlled study in humans. *Neuropsychopharmacol.* 10: 129-138 (1994)
- MCGUIRE, P.K., COPE, H., FAHY, T.A.: Diversity of psychopathology associated with use of 3,4 methylenedioxyamphetamine („Ecstasy“). *Br. J. Psych.* 165: 391-395 (1994)
- PEROUTKA, S.J., NEWMAN, H., HARRIS, H.: Subjective effects of 3,4-methylenedioxyamphetamine in recreational users. *Neuropsychopharmacol.* 1: 273-277 (1988)
- RICAURTE, G.A., MARTELLO, A.L., KATZ, J.L., MARTELLO, M.B.: Lasting effects of (\pm) 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA) on central serotonergic neurons in nonhuman primates: neurochemical observations. *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 261: 616-622 (1992)
- SCHIFANO F., MAGNI, G.: MDMA („Ecstasy“) abuse: psychopathological features and craving for chocolate: a case series. *Biol. Psych.* 36: 763-767 (1994)
- THOMASIU, R., JARCHOW, C.: Ecstasy. *Dt. Ärztebl.* 94: 372-376 (1997)

Engelstropete

Synonyma:

Datura suaveolens, Baumstechapfel, Angel-tears *datura*, Angel's trumpet

Beschaffenheit:

Bis zu 5 m hoher Zierstrauch. In allen Pflanzenteilen kommen die Wirkstoffe Scopolamin (ca. 80%), Hyoscamin und Atropin vor.

Vorkommen:

Der Strauch stammt ursprünglich aus Brasilien; bei uns als Kübelpflanze verbreitet.

Verwendung:

Als Halluzinogen. Seit dem Jahr 1995 haben *Datura*-Vergiftungen enorm zugenommen. Allein in den Monaten Juli, August und September 1996 registrierte der Giftnotruf München 57 Vergiftungen durch Einnahme von selbstgebrautem Tee aus Blättern und Blüten des Trompetenbaums. In zahlreichen Fällen wurden Pflanzenteile auch roh gegessen. Mit der Vorstellung, die Pflanze würde einen Rauschzustand auslösen, hatten vor allem Jugendliche schwere Vergiftungen davongetragen.

Wirkungscharakter und Stoffwechselverhalten:

Schon der Duft der Blüten soll narkotisierende Eigenschaften besitzen und Kopfschmerzen sowie Nausea hervorrufen.

Im allgemeinen dauern Vergiftungen mit *Datura* sehr lange; das am längsten bestehende Symptom ist die Mydriasis.

Kinder sind wegen des Atropingehaltes und der daraus folgenden Hyperpyrexie gefährdeter als Erwachsene.

Symptome:

Die Giftstoffe Scopolamin, Hyoscymin und Atropin verursachen Erregungszustände, Verwirrheitszustände bis Delirien, starke Unruhe, Krampfanfälle, Halluzinationen, Sehstörungen mit weiten Pupillen, Haut- und Mundtrockenheit und Störungen bei der Blasenentleerung. Die Vergiftungssymptome können bis zu zwei Tagen andauern. In den meisten Fällen ist eine Behandlung im Krankenhaus erforderlich.

Toxizität:

Bisher sind vereinzelt Todesfälle nach einer *Daturavergiftung* bekannt geworden, die wahrscheinlich auf eine unzureichende Behandlung der Atropinvergiftung zurückzuführen sind.

Therapie:*Erste Hilfe:*

Kohle-Pulvis-Gabe, Erbrechen auslösen, Natriumsulfat

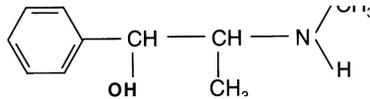
Klinik:

Frühzeitige Magenspülung mit gut eingeeöltem Schlauch (Paraffinöl, Roticlean), Physostigmin (*Anticholinum*) i.m. (oder langsam i.v.) (Erwachsene 2 mg, Kinder 0,5 mg), Wiederholung je nach Bedarf bei Wiederauftreten gefährlicher Symptome, Plasmaexpander bei Schock, ggf. Intubation und Sauerstoffbeatmung. Bei diesem Rauschmittel steht neben den oben genannten Symptomen der psychische Zwang zur Wiederholung im Vordergrund. Ablenkung, Sport, Akupunktur und Verhaltenstherapie helfen.

Ephedrin

Synonyma:

2-Methylamino-1-phenylpropan-1-ol; α -(1-Methylamino-ethylbenzyl)-alkohol; Benzenmethanol; das d-Isomer ist Pseudoephedrin, das auch therapeutisch genutzt wird.



Chemische Formel:

$C_{10}H_{15}NO$

Beschaffenheit:

Farblose Kristalle oder weißes, kristallines Pulver mit bitterem Geschmack; geruchlos oder leicht aromatischer aminartiger Geruch; löslich in Wasser und Alkohol, Chloroform, Ether, in Glycerol 1:20, in Olivenöl 1:25, in Paraffinöl 1:100; Lösungen in Wasser sind stark alkalisch; unverträglich mit Chlorbutol, Jod, Silbersalzen, Tanninsäure;

Ephedrin zersetzt sich unter Lichteinwirkung; kühl, luftdicht und lichtgeschützt aufbewahren!

MG = 165,23; SP = 40-43 °C

Vorkommen:

Alkaloid verschiedener Ephedraarten, besonders *Ephedra vulgaris*.

Asthma 6-N-flüssig (Komb), Hobein
 Ephepect Pastillen (Komb), Bolder
 Equisil Saft (Komb), Klein
 Fomagrippin N Dragees (Komb), Michallik
 Hevertopect Saft (Komb), Hevert
 Medigel Gel (Komb), Medice
 Perdiphen Dragees (Komb), Schwabe/Spitzner

Pulmocordio forte Saft (Komb), Hevert
 Rhinoguttæ pro infantibus SR Nasentropfen
 (Komb), Leyh
 Stipo Nasenspray (Komb), Repha
 Vencipon Dragees (Komb), Artesan
 Wick MediNait, Erkältungs-Saft für die Nacht
 (Komb), Wick Pharma

Verwendung:

Kreislaufschwäche, Kollaps, Hypotonie; Bronchialasthma, chronische Bronchitis, Husten, Heufieber, Urtikaria, Narko-, Katalepsie, als Mydriatikum, zur nasalen Vasokonstriktion.

Wirkungscharakter und Stoffwechselverhalten:

Ephedrin ist ein α - und β -Sympathomimetikum mit direkter und indirekter Wirkung. Es entwickelt zentrale und periphere Effekte, wobei durch die β -Hydroxylierung und dadurch höhere Polarität die zentralen Wirkungen nicht so stark ausgeprägt sind wie bei anderen zentralen Stimulantien. Die Wirkungen im Einzelnen:

- Herz-Kreislauf-System: 10 x längere, aber schwächere Wirkung als Adrenalin; periphere Vasokonstriktion; positiv inotrop, systolischer, diastolischer Blutdruck und Herzminutenvolumen steigen; die

- Durchblutung des Splanchnikusgebietes und der Niere sinkt, die Koronar-, Muskel- und Hirndurchblutung nimmt zu;
- Atmung: Bronchodilatation; in therapeutischen Dosen Stimulation, in toxischen Dosen Lähmung des Atemzentrums;
- glatte Muskulatur: Relaxierung des M. detrusor vesicae, der Uterus- und Magen-Darm-Muskulatur, Kontraktion des Blasenphinkters;
- Auge: Mydriasis;
- Endokrinum: Ödemausschwemmung durch Hemmung der Renin- und Aldosteronsekretion;
- Immunsystem: Ephedrin fördert die Phagozytosefähigkeit im Serum und wirkt antipyretisch.

Anwendung von Ephedrin führt zu Tachyphylaxie, da die Noradrenalin-Konzentration in den Speichervesikeln abnimmt, und Ephedrin selbst als falscher Transmitter mit schwächerer Wirkung als Noradrenalin eingebaut wird.

Bei längerer Anwendung wurde Abhängigkeit vom Amphetamin-Typ und Toleranz beobachtet.

Wechselwirkungen:

Wirkungsabschwächung durch Guanethidin, Reserpin, Methyl dopa; Wirkungsverstärkung und Auftreten von Rhythmusstörungen mit halogenierten Anästhetika und Digitalis;

Pharmakokinetik:

Metabolismus: rasche orale Resorption, Wirkungseintritt nach 1 h, H W Z 5-75 h (WELLING), Anreicherung vor allem in der Leber, Lunge, Milz, Niere, Gehirn; plazenta- und gehirngängig; 70-80% werden innerhalb von 24 h renal unverändert ausgeschieden; auch bei längerer Anwendung wurde keine Kumulation beobachtet.

Toxizität:

Minimale Letaldosis 2 g (entspricht 40 Tbl.)

0,4 g waren bei Erwachsenen noch ohne toxische Effekte, ein 2-jähriges Kind starb jedoch nach einer Dosis von 200 mg

Therap. Konzentration: 0,1 mg/l

Symptome:

Schwindel, Kopfschmerz, Angst, Unruhe, Schlaflosigkeit, paranoide Psychose, Aggressivität, Halluzinationen, Krämpfe, Atemlähmung, Tremor, Muskelschwäche, Tachykardie, Herzschmerzen, Herzklopfen, Hypertonie, Arrhythmien, während der Geburt fetale Tachykardie, Schwitzen, Durst, Miktionsstörungen, Übelkeit, Erbrechen, Kontaktdermatitis bei überempfindlichen Patienten. Bei chronischer Anwendung Kardiomyopathie

Nachweis:

Dünnschicht-, Papierchromatographie; Infrarot- (WALLACE), UV-, Massenspektrometrie, GC (PICKUP)

Therapie:

Kohle-Pulvis, evtl. Magenspülung, bei zentraler Erregung Atosil® oder Megaphen®, bei Krämpfen Diazepam oder Thiopental, bei Tachykardie Propranolol 2,5-5 mg i.v. (bei Asthmatikern besser Practolol), bei Hypertonie Phentolamin, Beatmen, bei stark anticholinergem Bild Physostigmin.

Bei Amphetaminentzug steht ein Dauerschlaf abgelöst durch Heißhunger im Vordergrund. Schutz vor Selbstmordgefahr (Bezugsperson).

Ergotamin

Vorkommen:

Claviceps purpurea (TULASNE 1853), Secale cornutum (BALDINGER 1771) ist ein Schlauchpilz, dessen Überwinterungsstadium sich in Gestalt eines übergroßen braunen Getreidekorns in Getreideähren, vorwiegend in Roggenähren entwickelt. In früheren Zeiten betrug bei ungünstiger Witterung der Anteil dieses Pilzes in der Roggenähre bis zu 10%, heute kaum mehr als 1%. Das im Volksmund Mutterkorn genannte Pilzmyzel enthält 0,1 bis 0,3% hochwirksame Secale-Alkaloide in wechselnder Zusammensetzung, deren spezifischer Bestandteil die Lytergsäure ist.

Die wichtigsten Derivate mit Präparaten:

Ergotamin:

Ergo-Kranit mono 2 mg Tabletten, Krewel Meuselbach
 ergo sanol spezial N Kapseln, Sanol
 ergo sanol spezial N Zäpfchen, Sanol
 Migrexa Tabletten, Lichtenstein
 Migrexa Zäpfchen, Lichtenstein
 Rubie Nex mono Zäpfchen, RubiePharm

Dihydroergotamin:

Agit depot Retardkapseln, Sanol
 Angionorm depot Retardkapseln, Farmanan
 Angionorm retard Retardkapseln, Farmanan
 Angionorm Tropflösung, Farmanan
 clavigrenin depot Retardkapseln, Hormosan
 clavigrenin Tropfen, Hormosan
 DET MS Injektionslösung, Shire Deutschland
 DET MS retard Retardkapseln, Shire Deutschland
 DET MS spezial Retardkapseln, Shire Deutschland
 DET MS Tabletten, Shire Deutschland
 DET MS Tropflösung, Shire Deutschland
 DHE - P U R E N retard Retardkapseln, AlphaPharma-Isis
 DHE - P U R E N Tropfen, AlphaPharma-Isis
 DHE-ratiopharm 2,5/-5,0 Retardkapseln, ratiopharm
 Dihydergot forte Tabletten, Novartis Pharma
 Dihydergot Injektionslösung s.c., i.m., i.v., Novartis Pharma
 Dihydergot retard Tabletten, Novartis Pharma
 Dihydergot Tabletten, Novartis Pharma
 Dihydergot Tropflösung, Novartis Pharma
 Dihydroergotamin AL 2,5 Tabletten, Aliud Pharma
 Dihytamin bukkal Bukkaltabletten, Arzneimittelwerk Dresden/Temmler Pharma
 Dihytamin Injektionslösung, Arzneimittelwerk Dresden/Temmler Pharma
 Dihytamin N Tropfen Lösung, Pharma Wernigerode
 Ergomimet depot Retardkapseln, Klinge
 Ergomimet Tropfen, Klinge
 Ergont depot 5 mg Retardtabletten, Desitin
 Ergont retard 2,5 mg Retardtabletten, Desitin
 Ergont Tropflösung, Desitin
 ergotam 2,5/5 von ct Retardkapseln, ct-Arzneimittel
 Verladyn Tropfen, Verla

Methylergometrin:

Methergin Dragees, Novartis Pharma
 Methergin Injektionslösung, Novartis Pharma
 Methergin Tropflösung, Novartis Pharma
 Methylergobrevin liquidum Lösung, Pharma Werningerode

Methysergid:

Deseril retard Tabletten, Novartis Pharma

Dihydroergotoxin:

Circanol forte Lösung, 3M Medica
 Circanol Lösung, 3M Medica
 Circanol spezial Tabletten, 3M Medica
 Circanol Tabletten, 3M Medica
 Dacoren special Tabletten, Aventis Pharma
 DCCK Depot 4,5 Retardkapseln, Shire Deutschland
 DCCK retard 2,5 Retardkapseln, Shire Deutschland
 DCCK Tropflösung, Shire Deutschland
 Defluina N Tabletten, Aventis Pharma
 Enirant retard N Tabletten, gepepharm
 Enirant Tropflösung N, gepepharm
 Ergodesit forte Tabletten, Desitin
 Ergodesit forte Tropflösung, Desitin
 Ergodesit spezial Retardtabletten, Desitin
 ergotox 2,5 von ct Retardkapseln, ct-Arzneimittel
 Hydergin forte Tabletten, Novartis Pharma
 Hydergin forte Tropflösung, Novartis Pharma
 Hydergin Injektionslösung i.m., i.v., Novartis Pharma
 Hydergin spezial Filmtabletten, Novartis Pharma
 Hydergin Tropflösung, Novartis Pharma
 Hydro-Cebral-ratiopharm 2,5/-5,0 Retardkapseln, ratiopharm
 Hydro-Cebral-ratiopharm Tropfen, ratiopharm
 Nehydrin N forte/-spezial Retardkapseln, TAD Pharma
 Nehydrin N Lösung, TAD Pharma
 Nehydrin N Tabletten, TAD Pharma
 Orphol Brausetabletten, Opfermann
 Orphol spezial Tabletten, Opfermann
 Orphol Tabletten, Opfermann
 Orphol Tropflösung, Opfermann
 Sponsin forte Retardkapseln, Farmasan
 Sponsin spezial Retardkapseln, Farmasan
 Sponsin Tropflösung Lösung, Farmasan

Verwendung:

Verwendung finden die Ergotalkaloide heute in der Geburtshilfe postpartal, als Migränemittel, als Antihypotonika, zur Verbesserung der zerebralen Leistungsfähigkeit im Alter und in Kombination mit Heparin zur Embolie-Prophylaxe.

Geschichte:

Seit Jahrtausenden führt die akzidentelle oder iatrogene Einnahme von Mutterkorn-Alkaloiden zu schweren Krankheitserscheinungen am ZNS und an den Arterien. Während es in vergangenen Jahrhun-

derten zu verheerenden Seuchenzügen aufgrund alimentärer Mutterkorn-Vergiftungen kam, deren Ursache den Betroffenen verborgen blieb, und die sie im Bereich der Mystik und Magie vermuteten, stoßen wir heute nicht allzuseiten auf schwere und oft lange Zeit missdeutete Nebenwirkungen einer Medikation mit Secale-Alkaloiden, insbesondere Ergotamintartrat-haltigen Migränemitteln (SCHRAMM 1983). Der erste sichere Hinweis auf eine Ergotismus-Epidemie findet sich in den Annalen Xantenses aus dem Jahre 857, wo typische Gangränbildungen beschrieben werden. In der Chronik des Flodoardus von Reims wird im Jahre 945 auf die Abhängigkeit des Ergotismus gangraenosus von der Ernährungsweise hingewiesen. Bei einer mehrfach dokumentierten Epidemie in Aquitanien und Limousin sollen im Jahre 994 mehr als 40000 Menschen umgekommen sein. Die meisten Epidemien gab es im Gebiet des heutigen Frankreich und Belgien, während Deutschland und die Niederlande, Spanien und Portugal nur vereinzelt betroffen wurden, andere Länder sogar ganz verschont blieben (BAUER 1973).

Wirkungscharakter und Stoffwechselverhalten:

Ergotamin ist ein natürlich vorkommendes Mutterkorn-Alkaloid mit a-adrenerger, überwiegend vaso-konstriktorischer Wirkung auf venöse und arterielle Gefäße. Außerdem wird noch eine serotoninerge Wirkung diskutiert. Ergotamin besitzt eine Uterus-kontrahierende Wirkung. Die emetrische Wirkung auf die Triggerzone des Brechreflexes wird mit einer Erregung zentraler dopaminerger Rezeptoren erklärt.

Ergotamin und Ergotoxin wirken alpha-sympatholytisch und direkt stimulierend auf glatten Gefäßmuskel und Uterus, im venösen System vasokonstriktorisch. Durch Dihydrierung der Secale-Alkaloide tritt die direkte arterielle Vasokonstriktion hinter die Alpha-Sympatholyse zurück. Ergometrin und seine Derivate tonisieren vorwiegend den Uterus, die Wirkung auf das ZNS erfolgt über Chemorezeptoren und betrifft hauptsächlich das Vasomotorenzentrum mit nachfolgender Gefäßerweiterung, Blutdrucksenkung und Bradykardie. Ein Adrenalin- und Serotonin-Antagonismus sind als neurohumorale Wirkungen bekannt. Bereits relativ geringe Dosen von Dihydroergotoxin können Übelkeit und Erbrechen auslösen. Die enterale Applikation führt wegen eines starken „First-pass-Effektes“ in der Leber zu wesentlich niedrigeren Plasmaspiegeln als die parenterale Gabe (BERDE 1978).

Ergotamin ist eine schwache Base, der pK beträgt 6,3. Ergotamintartrat wird nach p.o. Gabe unvollständig resorbiert (nach neueren Untersuchungen bis zu 60%), mit maximalen Plasmaspiegeln in 2–4 h. Sowohl die Plasmaspiegel wie auch der Zeitpunkt ihres Maximums unterliegen ausgeprägten individuellen Schwankungen.

Ergotamintartrat wird nach rektaler Gabe wahrscheinlich mindestens ebenso gut, zuverlässig und rasch resorbiert wie nach p.o. Gabe. Maximale Plasmaspiegel können bereits nach 1 h auftreten.

Ergotamintartrat wird nach i.m. Gabe rasch und zuverlässig resorbiert, mit maximalen Plasmaspiegeln durchschnittlich bereits nach 0,5 h.

Der Metabolismus von Ergotamintartrat ist weitgehend unbekannt. 4% der Dosis erscheinen unverändert im Urin.

Die H W Z der Verteilungsphase beträgt 2-3 h, die Eliminations-HWZ 2-34 h.

Verschiedene Mutterkornalkaloide sind plazentagängig. Ergotamintartrat ist während der Schwangerschaft (u.a. wegen seiner stimulierenden Wirkung auf den Uterus) kontraindiziert.

Ergotaminderivate erscheinen in der Muttermilch. Sie können die Laktation durch eine Hemmung der Prolactin-Freisetzung unterdrücken. Beim gestillten Säugling können Erbrechen, Diarrhoe und kardiovaskuläre Beeinträchtigungen (u.a. Hypotension) auftreten.

Die Empfindlichkeit auf Ergotamintartrat ist bei Patienten mit Lebererkrankungen, Niereninsuffizienz, Sepsis, Gefäßerkrankungen deutlich erhöht.

Wechselwirkungen:

β-Blocker (z.B. Propranolol) können die Vasokonstriktion durch Ergotamin verstärken.

Ergotismus:

Der Begriff „Ergotismus“ wird heute überwiegend im Sinne von Nebenwirkungen der chronischen Einnahme von Ergotamin gebraucht. Bei akuten Überdosierungen (Suizid) oder versehentlicher Einnahme von Sekale-Alkaloiden (kontaminiertes Getreide) würde man dagegen von einer Ergotamin-Vergiftung sprechen. Die Symptome können beide Male die gleichen sein. Dem Ergotismus liegt jedoch eine besondere

individuelle Empfindlichkeit gegen Ergotamin zugrunde, so dass bei diesen Patienten auch kleine therapeutische Dosen zu einem schweren Krankheitsbild führen können.

Im Vordergrund steht dabei die Konstriktion peripherer Arterien. Davon betroffen sind insbesondere die Füße und die Beine, seltener auch Hände und Arme oder innere Organe, wie das Herz.

Das Krankheitsbild des Ergotismus gangraenosus ist gekennzeichnet durch unerträgliche brennende Schmerzen. Die Patienten haben typische Muskelschmerzen, wie beim arteriellen Verschluss. Die betroffenen Extremitäten sind kalt, blass und pulslos. Intimaläsion, Thrombosierung und Gangrän können im ungünstigen Falle folgen.

Toxizität:

Nach der Gabe je einer Einzeldosis betragen die maximalen Plasmaspiegel i.m. 1,94 ng/ml (0,5 mg), p.o. 0,36 ng/ml (2 mg), tektal 0,42 ng/ml (2 mg + 100 mg Coffein). Die Plasmaspiegel zeigten 24–48 h nach einer Einzelgabe jeweils einen zweiten Anstieg.

Symptome:

Übelkeit, Erbrechen, epigastrische Schmerzen. Durchfall, Taubheit und Kribbeln in Fingern und Zehen, Myalgien, Krämpfe und Schwächegefühl in den Beinen. Bei längerdauerndem Gebrauch hoher Dosen (1-2 mg/Tag) kann Kopfweh auftreten, ebenso sind schwere Vasokonstriktionen und Endarteriitis möglich. Eine Gangrän der Extremitäten ist ohne arterielle Verschlusskrankheit selten. Taubheit und Kältegefühle in den Extremitäten sind ein Alarmsyndrom. Die Vasokonstriktion verschwindet meist, wenn Ergotamin abgesetzt wird.

Angina pectoris (kann bei empfindlichen Patienten 5-10 min nach parenteraler Gabe von Ergotamin auftreten und 30–45 min andauern).

Nachweis:

Dünnschicht-, Gaschromatographie, HPLC

Therapie:

Kohle-Pulvis, Magenspülung, Kohle, Natriumsulfat

Bei Gefäßkrämpfen (Gangrän):

Natriumnitroprussid-Infusion Gesamtdosis: 20-500 µg/min (0,5-8 µg/kg/min) intraarteriell (rascher Wirkungseintritt) oder intravenös (10–40 Stunden lang). Zur Verhinderung einer Blausäurevergiftung durch Natriumnitroprussid zugleich Natriumthiosulfatgabe (vierstündlich 100 ml der 10%igen Lösung i.v.) Plasmaexpander bei Blutdruckabfall.

Bei Abhängigkeit von diesem Krampfgift genügt im Entzug in der Regel eine verhaltenstherapeutische Empfehlung zur Normalisierung der Lebensführung, Abbau von Extrembelastung, gesunde Ernährung, viel Trinken (Obstsäfte), viel Schlafen, Amalgamentfernung mit DMPS.

Literatur:

- ANDERSEN, P.K., CHRISTENSEN, K.N., HOLE, P., JUHL, B., ROSENDAL, T., STOKKE, D.B.: Sodium nitroprusside and epidural blockade in the treatment of ergotism. *New Engl. J. Med.* 296: 1271-1273 (1977)
- CANNONE, M., DROY, J.-M., MOIROT, E., RÔGEZ, J.-P., LEROY, J.: L'ergotisme aigu; Inreret du traitement par le nitroprusside de soude. *Nouv. Presse Med.* 6: 2997-2998 (1977)
- CARLINER, N.H., DENUNE, D.P., FINCH, C.S., GOLDBERG, L.I.: Sodium nitroprusside treatment of ergotamine-induced peripheral ischemia. *J. Amer. med. Ass.* 227: 308-309 (1974)
- COBAUGH, D.S.: Prazosin treatment of ergotamine-induced peripheral ischemia. *J. Amer. med. Ass.* 244:1360 (1980)
- EURIN, B., SAMII, K., ROUBY, J.-J., GLASER, P.: Ergot and sodium nitroprusside. *New Engl. J. Med.* 298:632-633 (1978)
- GOODMAN, L.S., GILMAN, A. (Eds.): *The Pharmacological basis of therapeutics.* Macmillan, New York 1980, pp. 945-947
- HUSTED, J.W., RING, E.J., HIRSH, L.F.: Intraarterial nitroprusside treatment for ergotism. *Amer. J. Roentgenol.* 131: 1090-1092 (1978)
- HUSUM, B., BERTHELSEN, P., METZ, P., RASMUSSEN, J.P.: Different approaches to the treatment of ergotism: A review of three cases. *Angiology* 31: 650-653 (1980)

- ISSELBACHER, K.J., ADAMS, R.D., BRAUNWALD, E., PETERSDORF, R.G., WILSON, J.D. (Eds.): Harrison's Principles of Internal Medicine. McGraw-Hill, New York, 1980, pp. 21–22
- MONSARRAT, M., LEFEBVRE, D., PARRAGUETTE, J., VAYSSE, C., BASTIDE, G.: Ergotisme aigu par association ergotamineo-leandomycine. *Nouv. Presse Med.* 11: 603 (1982)
- MAPLES, M., MULHERIN, J.L., HARRIS, J., DALE, A.: Arterial complications of ergotism. *Amer. Surg.* 47: 224–227 (1981)
- O'DELL, C.W., DAVIS, G.B., JOHNSON, A.D., SAFDI, M.A., BRANT-ZAWADZKI, M., BOOKSTEIN, J.J.: Sodium nitroprusside in the treatment of ergotism. *Radiology* 124: 73–74 (1977)
- SARRAT, Ph., RAGNAUD, J.-M., LOSTE, Ph., AUBERTIN, J.: Ergotisme aigu iatrogène. *Bordeaux Med.* 13: 433–436 (1980)
- SAUDER, Ph., PERRIN, B., JAEGER, A., MANTZ, J.M.: Ergotisme aigu traité par trinitrine injectable; Erude hémodynamique. *Nouv. Presse Med.* 9: 3099 (1980)
- SCHRAMM, A., SPERLING, M.: Ergotamin-Schäden einst und heute. *M M W* 125/23: 40–42 (1983)
- SCHULZ, V.: Clinical pharmacokinetics of nitroprusside, cyanide, thiocyanate and thiosulphate. *Clinical Pharmacokinetics*. 1986
- SCHULZ, V., GROSS, R., PASCH, T., BUSSE, J., LOESCHCKE, G.: Cyanide toxicity of sodium nitroprusside in therapeutic use with and without sodium thiosulphate. *Klin. Wschr.* 60: 1393–1400 (1982)
- SCHULZ, V.: Behandlung des Ergotismus. *Forschr. Med.* 8: 189–190 (1984)
- SCHULZE-BERGMANN, G.: Akuter Ergotismus als Ursache schwerer Extremitätenischämie. *Herz/Kreisl.* 8: 321–325 (1976)
- SEEMANN, W.-R., URBANYI, B., MATHIAS, K., WALTER, K.: Ergotamin-bedingter Extremitätenkrampf mit Fußrücken-gangrän. *Münch. med. Wschr.* 125: 506–508 (1983)
- SKOWRONSKI, G.A., TRONSON, M.D., PARKIN, W.G.: Successful treatment of ergotamine poisoning with sodium nitroprusside. *Med. J. Aus.* 2: 8–9 (1979)
- STOKKE, D.B., ROSENDAL, T., RASMUSSEN, N.J., JUHL, B., HOLE, P., CHRISTENSEN, K.N., ANDERSEN, P.K.: Nitroprusside in ergot poisoning. *Canad. Anaesth. Soc. J.* 25: 339–340 (1978)
- WEBB, J.: Renal failure associated with ergot poisoning. *Brit. med. J.* 1355 (1977)
- WHITSETT, T.L., MYERS, W.S., HARTSUCK, J.M.: Nitroprusside reversal of ergotamine-induced ischemia. *Amer. Heart J.* 96: 700 (1978)
- YOUNG, J.A., MAIXNER, W., BURR, J.W., WRIGHT, C.B.: Ergotism: Experimental assessment of therapy. *Surg. Forum* 28: 215–217 (1977)

Fenetyllin

Synonyma:

N-[β -(7-Theophyllinyl)-ethyl]-amphetamin; (RS)-1,3-Dimethyl-7-[2(a-methylphenethylamino)ethyl]-2,6-(1H,3H)-purindion

Vorkommen:

Captagon Filmtabletten, Asta Medica

Verwendung:

Psychoanaleptikum

Symptome:

Unruhe, Angstgefühl, Harndrang, zentrale Erregung, psychische Alterationen, Tremor der Hände, zentrale und myogene Tachykardie, Blutdruckanstieg, Extrasystolie, Herzklopfen, Schlaflosigkeit, Fieber, illusionäre Verkennungen, optische und akustische Halluzinationen, Krämpfe, Hyperthermie, Herz- und Kreislaufkollaps, Atemlähmung. Amphetamin-Abhängigkeit.

Therapie:

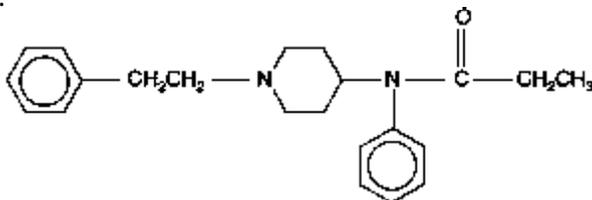
Bei Überdosierung sofort Kohle-Pulvis, Klinikeinweisung unter Monitorkontrolle, Magenspülung, Kohle, Monitorkontrolle.

Plasmaexpander. Bei anticholinergem Wirkung Antidot Physostigmin (Anticholinum 2 mg, Wiederholung)

Bei Amphetaminentzug steht ein Dauerschlaf abgelöst von Heißhunger im Vordergrund. Schutz vor Selbstmordgefahr (Bezugsperson).

Fentanyl

Chemische Formel:



Synonym:

N-(1-Phenethyl-4-piperidyl)-propionanilid

Verwendung:

Kurz-narkotikum, bei Tumorschmerzen

Vorkommen:

AB-Fentanyl Injektionslösung, curasan/Astrapin
 Durogesic Membranpflaster, Janssen-Cilag
 Fentanyl Curamed Injektionslösung, Schwabe-Curamed
 Fentanyl Hexal Injektionslösung, Hexal
 Fentanyl-Janssen Injektionslösung, Janssen-Cilag
 Fentanyl B. Braun Injektionslösung, B/Braun
 Fentanyl Parke-Davis Injektionslösung, Parke-Davis

Wirkungscharakter und Stoffwechselverhalten:

Innerhalb von 3-4 Tagen werden 85% einer therapeutischen Dosis im Urin ausgeschieden, nur 6% unverändert (HESS 1972; MCLAIN 1980). Abbauege sind eine Hydrolyse der Aminogruppe, eine Oxydation der Ethylgruppe, eine Desalkylierung des Stickstoffs am Piperidinring und eine Hydroxylierung am Phenylring (V. WIJNGAARDEN 1968; MARUYAMA 1969; FRINCKE 1980). Norfentanyl und Despropionylfentanyl sind im Plasma genauso hoch wie Fentanyl (V. ROOY 1981). Plasmaeiweißbindung 0,79%. Halbwertszeit 3-4 h
 $pK_a : 8,4$

Nebenwirkungen:

Somnolenz, Verwirrtheit und Asthenie. Seltener Appetitlosigkeit, Nervosität, Diarrhoe und Dyspepsie. Gelegentlich dosisabhängige Dyspnoe. Hautreaktionen am Applikationsort. Halluzinationen, Angstzustände, Depressionen, Arrhythmie, Koordinationsstörungen, Sprachstörungen, Tremor, schmerzhafte Blähungen. Vereinzelt Tachykardie, Schluckauf, Taubheitsgefühl bzw. Parästhesie, ataktischer Gang, Erregungszustände, Amnesie und paranoide Reaktion. Im Verlauf klinischer Prüfungen gelegentlich Hypertonie und vereinzelt Ödem, Kältegefühl, Vasodilatation, Amblyopie, Oligurie, Harnblasenschmerz. Einzelne dieser Beschwerden können auch auf die Grunderkrankung zurückzuführen sein.

Toxizität:

Therapeutische Konzentration: 10-50 µg/l (BOVILL 1980)

Bewusstlosigkeit: mittlere Konzentration 34 µg/l (LUNN 1979)

Symptome:

Schwere Atemdepression, Koma, Schock. Vereinzelt verzögerte ZNS- und Atemdepression einige Stunden nach Abschluss der Narkose (ADAMS 1978). Es kann sich hierbei um ein zentral anticholinerges Symptom handeln.

Nachweis:

Radioimmunoassay (MICHIELS 1977), Gaschromatographie (GILLESPIE 1981, V. ROOY 1981)

Therapie:

Sauerstoffbeatmung. Bei zentralem anticholinergem Syndrom Antidot Physostigmin.

Bei Amphetaminentzug steht ein Dauerschlaf abgelöst von Heißhunger im Vordergrund. Schutz vor Selbstmordgefahr (Bezugsperson).

Literatur:

- ADAMS, A. P., PYBUS, D. A.: Delayed respiration depression after use of fentanyl during anaesthesia. *Brit. Med. J.* 1: 278-279 (1978)
- BOVILL, J. G., SEBEL, P. S.: Pharmacokinetics of high-dose fentanyl. *Brit. J. Anaesth.* 52: 795-801 (1980)
- FRINCKE, J. M., HENDERSON, G. L.: The major metabolite of fentanyl in the horse. *Drug Met. Disp.* 8: 425-427 (1980)
- FUNG, D. L., EISELE, J. H.: Fentanyl pharmacokinetics in awake volunteers. *J. Clin. Pharm.* 27: 652-658 (1980)
- GILLESPIE, T. L., GANDOLFI, A. J., MAIORINO, R. M., VAUGHAN, R. W.: Gas chromatographic determination of fentanyl and its analogues in human plasma. *J. Anal. Tox.* 5: 133-137 (1981)
- HESS, R., STIEBLER, G., HERZ, A.: Pharmacokinetics of fentanyl in man and the rabbit. *Eur. J. Clin. Pharm.* 4: 137-141 (1972)
- LUNN, J. K., STANLEY, T. H., EISELE, J.: High dose fentanyl anesthesia for coronary artery surgery: plasma fentanyl concentrations and influence of nitrous oxide on cardiovascular responses. *Anesth. Analg.* 58: 390-395 (1979)
- MARUYAMA, Y., HOSOYA, E.: Studies on the fate of fentanyl. *Keio J. Med.* 18: 59-70 (1969)
- MCLAIN, D. A., HUG, C. C. Jr.: Intravenous fentanyl kinetics. *Clin. Pharm. Ther.* 28: 106-114 (1980)
- MICHIELS, M., HENDRIKS, R., HEYKANTS, J.: A sensitive radioimmunoassay for fentanyl. *Eur. J. Clin. Pharm.* 12: 153-158 (1977)
- STOECKEL, H., HENGSTMANN, J. H., SCHUTTLER, J.: Pharmacokinetics of fentanyl as a possible explanation for recurrence of respiratory depression. *Brit. J. Anaesth.* 51: 741-745 (1979)
- ROOY VAN, H. H., VERMEULEN, N. P. E., BOVILL, J. B.: The assay of fentanyl and its metabolites in plasma of patients using gas chromatography with alkali flame ionisation detection and gas chromatography-mass spectrometry. *J. Chrom.* 223: 85-93 (1981)
- WIJNGAARDEN VAN, L., SOUDIEN, W.: The metabolism and excretion of the analgesic fentanyl (R 4263) by Wistar rats. *Life Sci.* 7: 1239-1244 (1968)

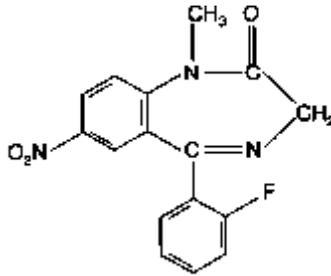
Flunitrazepam

(→ Benzodiazepine)

Synonym:

5-(o-Fluorphenyl)-1,3-dihydro-1-methyl-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on

Chemische Formel:



Beschaffenheit:

Relativ wasserlöslich im Gegensatz zu anderen Benzodiazepinen.

Vorkommen:

Flumi 1-1A Pharma Tabletten, 1 A Pharma
 Flunimerck 1 mg Tabletten, Merck dura
 Fluninoc 1 Tabletten, Hexal/Neuro Hexal
 Flunitrazepam-neuraxpharm 1 Tabletten, neuraxpharm
 Flunitrazepam-ratiopharm 1 Tabletten, ratiopharm
 Flunitrazepam-TEVA Tabletten, TEVA Generics
 Rohypnol 1 Filmtabletten, Roche
 Rohypnol Lösung + Verdünnungsmittel, Roche

Verwendung:

Hypnotikum, verschreibungsfähiges Betäubungsmittel

Wirkungscharakter:

1980 eingeführtes, stark wirksames Benzodiazepinderivat zur Behandlung schwerer Schlafstörungen und für anästhesiologische Zwecke. Mit hoher Affinität zu benzodiazepinspezifischen Rezeptoren im ZNS verstärkt es die Wirkung inhibitorischer Neurone, bei denen Gamma-Amino-Buttersäure als Transmitter dient. Im Vergleich zu anderen Benzodiazepinen wirkt Flunitrazepam bereits in relativ geringen Mengen stark sedativ bzw. hypnotisch.
 Benzodiazepin-Abhängigkeit

Interferenzen:

Flunitrazepam verstärkt die Wirkung von anderen Psychopharmaka, von Alkohol, Schmerz- und Schlafmitteln. Mit oralen Antidiabetika und Antikoagulanzen bestehen keine Interaktionen.

Stoffwechselverhalten:

Aufnahme: Praktisch vollständige Resorption im Dünndarm, die biologische Verfügbarkeit beträgt nach oraler Gabe 82%; bei einer Dosis von 2,6 mg wird nach einer Stunde die maximale Plasmakonzentration von 22,1 ng/ml erreicht, nach 4 Stunden beträgt sie noch 12–13 ng/ml; die Eiweißbindung liegt bei 80%.

Metabolismus: Entsprechend wie bei anderen 7-Nitro-Benzodiazepinen Reduktion der Nitrogruppe zur Aminogruppe und N-Glukuronidbildung (dominierender Metabolit im Urin), ferner N-Demethylierung und 3-Hydroxylierung mit O-Glukuronidbildung. Die Metabolite haben keinen wesentlichen Anteil an der pharmakodynamischen Wirkung.

Elimination:

Eliminationshalbwertszeit 33–34 Stunden, Halbwertszeit des unveränderten Flunitrazepam ca. 19 Stunden; die klinischen Wirkungen korrelieren nicht mit Plasmakonzentrationen und Halbwertszeiten. Die Halbwertszeit beträgt ca. 3–4 Stunden. Die Ausscheidung erfolgt zu 84% über die Nieren und zu 11% über den Stuhl. 11 Metaboliten finden sich im Urin.

Toxizität:

Therapeutische Konzentration: 0,006–0,05 mg/l im Plasma (CANO 1977)

Akute Toxizität:

LD₅₀ (mg/kg KG)

Maus oral 1380–2000 intraperitoneal 1100–1600

Ratte oral 480–1860

Kaninchen oral 1000

Ratte, neugeb. oral 58

Die orale ED₅₀ beträgt vergleichsweise bei der Maus (bezogen auf das aggressive Verhalten) 0,8 mg/kg KG.

Die therapeutische Breite wird für die parenterale Anwendung mit 2500 angegeben (KANTO 1975).

Chronische Toxizität:

Im Langzeitversuch war Flunitrazepam untoxisch bei Ratten in einer Dosierung von bis zu 200 mg p.o., bei Hunden von bis zu 50 mg/kg/die parenteral.

Therapeutische Konzentration im Serum: 5–20 ng/ml (KANTO 1975)

Nachweis:

Dünnschichtchromatographie (qualitativ)

Gaschromatographie (quantitativ) (KANGAS 1977)

Hochdruckflüssigkeitschromatographie

Radioimmunoassay

Symptome:

ZNS:

Benommenheit, Müdigkeit, ataktische Erscheinungen, Sehstörungen; bei höheren Dosen Tiefschlaf bis zur Bewusstlosigkeit, Atemdepression und Kreislaufkollaps; gelegentlich paradoxe Reaktionen mit Erregung und Schlaflosigkeit.

Kardiovaskulär:

Schock, Tachykardie.

Therapie:

Primäre Giftentfernung durch Kohle-Pulvis-Gabe oder Magenspülung, Gabe von Glaubersalz und Medizi-

nalkohle; Freihalten der Atemwege und ggf. künstliche Beatmung; intravenöse Flüssigkeitszufuhr. Bei anticholinergem Wirkung Physostigmin als Antidot. Bei leichteren Intoxikationserscheinungen unter Kontrolle ausschlafen lassen.

Bei Benzodiazepinabhängigkeit sofortiger Expositionsstopp. Jeden zweiten Tag Gegengift Flumazenil (0,1 mg Anexate i.m.), danach Fortsetzung in kleinsten Dosen, wenn die Entzugerscheinungen wieder auftreten (Angst, Halluzinationen). Die quälende Schlaflosigkeit als Entzugssymptom kann bis zu 6 Monaten dauern; verhaltenstherapeutische Empfehlungen (Wasseranwendungen, aufstehen, ablenken, keinerlei Chemie), Amalgamentgiftung mit DMPS.

Besonderheit:

Spezifischer Benzodiazepin-Antagonist in klinischer Prüfung.

Kasuistik:*

H.S., 43 Jahre, w.

Befindlichkeitsstörungen:

Allgemeine Erregung, Schlaflosigkeit, Wahrnehmungs- und Sprachstörungen.

Anamnese:

Die 43-jährige Hausfrau wird wegen hartnäckiger Schlafstörungen bei Überlastung durch Haushalt, zwei Kinder und Beruf seit drei Jahren mit 2 mg Flunitrazepam täglich behandelt. In den letzten Monaten hat sie eine vermehrte Ängstlichkeit und Müdigkeit sowie Gedächtnisschwierigkeiten und ungewohnte innere Ziellosigkeit bemerkt. Vor 14 Tagen wurde die Dosis auf 4 mg Flunitrazepam erhöht. Bei anhaltenden Beschwerden wurde die Medikation auf Levomepromazin 25 Milligramm umgestellt und das Flunitrazepam abgesetzt. Zwei Tage später kommt es zu einem massiven ängstlichen Erregungszustand. Die Patientin befürchtete selbst, „verrückt zu werden“. Die Gegenstände bewegten sich um sie herum. Die Wahrnehmung der Position des Körpers ging verloren: Nach einer raschen Bewegung des Armes „bleibt das Gefühl am alten Platz“. Der sprachliche Ausdruck ist gestört.

Befund:

Bei einer Körpergröße von 169 Zentimeter wiegt die Patientin 63 Kilogramm. Bei der körperlichen Untersuchung lässt sich kein krankhafter Befund nachweisen. Die Psyche jedoch ist stark verändert: depressiv-apatich, teils aber auch manisch angetrieben, zeitlich nicht immer voll orientiert. Sprach- und Sprechstörungen sind auffällig; auch eine motorische Ungeschicklichkeit kommt zur Beobachtung. Die Patientin kann weder lesen noch kann sie Zahlen erkennen. Außerdem finden sich vegetative Symptome: Zittern, Schwitzen, Hitzewallungen, Übelkeit, Muskelzuckungen und eine besonders quälende absolute Schlaflosigkeit, keine manifesten neurologischen pathologischen Symptome.

Diagnose:

Entzugssymptomatik nach Benzodiazepin-Langzeitbehandlung.

Differentialdiagnose:

Endogene oder andere exogene Psychosen.

Therapie:

Zunächst Besserung nach erneuter Verabreichung vom 2 mg Flunitrazepam und anschließendem Ausschleichen innerhalb von 15 Tagen. Seitdem werden keine Diazepam-Präparate mehr verwendet. Die Symptomatik hält aber noch drei Wochen, allmählich abklingend, in der beschriebenen Form an.

* Quelle: Prof. Felix Anshütz

Resümee und Verlauf:

Die auch in anderen Verlaufsformen nicht selten zu beobachtende Entzugssymptomatik mit nur geringen Erscheinungen nach Absetzen von Benzodiazepinen ist hier ungewöhnlich stark ausgefallen. Die Entzugssymptomatik entwickelt sich in der Regel rasch, aber ein Intervall von 2 bis 3 Wochen ist dabei möglich. Eine psychische Abhängigkeit konnte beschrieben werden. Bei Dauermedikation derartiger Präparate mit langer Halbwertszeit ist größte Vorsicht geboten.

Literatur:

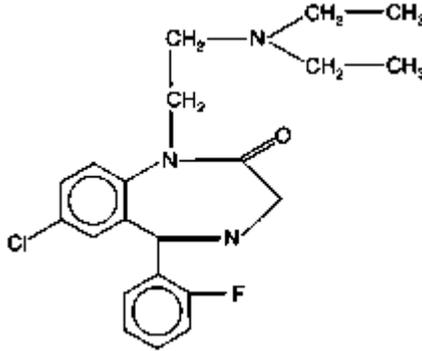
NATTEL, S. et al: Physostigmine in coma due to drug overdose. Clin. Pharmacol. Ther. 25: 96-102 (1979)

SILBERSCHMIDT, U. : Das klin. Erscheinungsbild akuter peroraler Vergiftungen mit medikamentös verwendeten Benzodiazepinen. Diss. 1979, Zürich

Flurazepam

(→ Benzodiazepinderivate)

Chemische Formel:



Verwendung:

Ein- und Durchschlafstörungen, verschreibungsfähiges Betäubungsmittel

Vorkommen:

Dalmodorm Lacktabletten, ICN
 Staurodorm Neu Tabletten, Dolorgiet
 Flurazepam 15/30 Riker Kapseln, 3M Medica

Wirkungscharakter und Stoffwechselverhalten:

Flurazepam wird außerordentlich rasch metabolisiert, die Halbwertszeit beträgt weniger als zwei Stunden. Bei der Metabolisierung entstehen vor allem die pharmakologisch aktiven Metaboliten N₁-Hydroxyethyl- sowie N-Desalkyl-Flurazepam (S ¹ /V /P 1968; E /F /W /S 1968).

Nachdem 30 bis 55% des verabreichten Flurazepams als Hydroxyethylglucuronid im Urin gefunden werden, muss darin der Hauptmetabolit mit einer Eliminations-Halbwertszeit von annähernd einer Stunde gesehen werden (WEINFELD/MILLER 1981). Der Desalkyl-Metabolit dagegen entsteht nur in sehr geringen Mengen, nur 4 bis 7% der peroral verabreichten Dosis von Flurazepam erscheinen im Blut in Form dieses Metaboliten, für den eine Halbwertszeit zwischen 40 und 103 Stunden, im Mittel 72 Stunden, angegeben wird (ECKERT et al. 1983).

N-1-Desalkylfluorazepam kumuliert im Blut, es wird nur langsam zu N-1-Desalkyl-3-hydroxyfluorazepam metabolisiert, das ebenso wirksam ist. 60% werden innerhalb von 48 Stunden im Urin ausgeschieden, 10% im Stuhl. Eiweißbindung 15%.

Benzodiazepinabhängigkeit

Toxizität:

Therapeutische Konzentration 0,013 mg/l (akut); Therapeutische Konzentration 0,03–0,11 mg/l (chron.); Letale Konzentration 0,5–4 mg/l (4 Fälle, niedrige Metabolitenkonzentration (FINKLE 1974))

Symptome:

Muskelrelaxierung, Atemdepression, Schock, Abhängigkeit.

Nachweis:

Fluorometrie (DE SILVA), Fluorodensimetrie, GC (HASEGAWA, BASELT), Massenspektrometrie (CLATWORTHY)

Therapie:

Kohle-Pulvis, Magenspülung, Kohle, Natriumsulfat; Beatmen.

Bei Benzodiazepinabhängigkeit sofortiger Expositionsstopp. Jeden zweiten Tag Gegengift Flumazenil (0,1 mg Anexate i.m.), danach Fortsetzung in kleinsten Dosen, wenn die Entzugserscheinungen wieder auftreten (Angst, Halluzinationen). Die quälende Schlaflosigkeit als Entzugssymptom kann bis zu 6 Monaten dauern; verhaltenstherapeutische Empfehlungen (Wasseranwendungen, aufstehen, ablenken, keinerlei Chemie), Amalgamentgiftung mit DMPS.

Literatur:

ADERJAN, R., MATTERN, R.: Eine tödlich verlaufene Monointoxikation mit Flurazepam (Dalmadorm). Arch. Tox. 43: 69-75 (1979)

BASELT, R. C., CRAVEY, R. H.: A compendium of therapeutic and toxic concentrations of toxicologically significant drugs in human biofluids. J. Anal. Tox. 1: 81-103 (1977)

RIVA, R., DE ANNA, M., ALBANI, F., BARUZZI, A.: Rapid quantitation of flurazepam and its major metabolite, N-desalkylflurazepam, in human plasma by gas-liquid chromatography with electron-capture detection. J. Chrom. 222: 491-495 (1981)

Halazepam

(→ Benzodiazepinderivate)

Vorkommen:

USA; verschreibungsfähiges Betäubungsmittel

Wirkungscharakter und Stoffwechselerhalten:

Anxiolytikum. Der Hauptabbauweg erfolgt über die Stickstoffdealkylierung, wodurch Desmethyldiazepam als Hauptmetabolit entsteht. Bisher sind pharmakokinetische Studien mit Halazepam nicht veröffentlicht. Erste Ergebnisse legen nahe, dass Halazepam rasch aus dem Plasma eliminiert wird, wobei Desmethyldiazepam als Hauptschubstanz entsteht. Aufgrund seiner langen Halbwertszeit ist anzunehmen, dass das Desmethyldiazepam unter Dauertherapie mit Halazepam erheblich akkumuliert, wenn es täglich appliziert wird. Halazepam selbst dagegen dürfte kaum akkumulieren.

Symptome:

- Bewusstseinsstörungen (Benommenheit, Somnolenz, Schlaf, Bewusstlosigkeit, Koma)
- psychische Störungen (Erregung, Verwirrung, Amnesie, Schlaflosigkeit, Dysphorie und Euphorie, Halluzinationen)
- neuromuskuläre Störungen (Muskelhypotonie, Ataxie, Hyporeflexie, Sprachstörungen: Dysarthrie, verwaschene Sprache, Dysphasie)
- kardiovaskuläre Störungen (Hypotonie, Tachykardie, Bradykardie bei schweren ZNS-Depressionen)
- selten Atemdepressionen
- Mydriasis
- Nausea, Erbrechen
- 10 Tage nach Absetzen bei chronischem Missbrauch Einsetzen eines Entzugsdelirs mit Agitation, Schweißausbrüchen, optischen und akustischen Halluzinationen.

Nachweis:

Qual. Dünnschichtchromatografie oder EMIT Benzodiazepine

Quant. Gaschromatografie, photometrisch n. FRINGS und COHEN

Therapie:

- primäre Giftelimination: Kohle-Pulvis-Gabe, Magenspülung, Kohle, Glaubersalz
 - sekundäre Giftelimination: HP fast wirkungslos
 - bei anticholinergem Symptomatik: Physostigminsalicylat als Antidot, gut wirksam beim Entzugsdelir
- Magenspülung, Kohle, Natriumsulfat.
Keine forcierte Diurese! Minimale Giftelimination durch eine Hämoperfusion.

Beatmen!

Bei starker anticholinergischer Wirkung Antidot Physostigminsalicylat oder Benzodiazepinantagonist Anexate®.

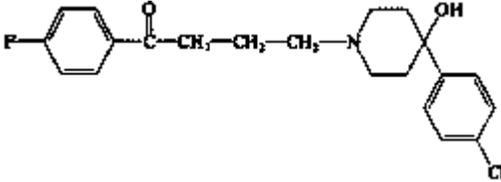
Bei Benzodiazepinabhängigkeit sofortiger Expositionsstopp. Jeden zweiten Tag Gegengift Flumazenil (0,1 mg Anexate i.m.), danach Fortsetzung in kleinsten Dosen, wenn die Entzugssymptome wieder auftreten (Angst, Halluzinationen). Die quälende Schlaflosigkeit als Entzugssymptom kann bis zu 6 Monaten dauern; verhaltenstherapeutische Empfehlungen (Wasseranwendungen, aufstehen, ablenken, keinerlei Chemie), Amalgamentgiftung mit DMPS.

Haloperidol

Synonyma:

4'-Fluor-4-[4-(4-chlorphenyl)-4-hydroxy-1-piperidyl]-butyrophenon; Butyrophenonderivat; 4-[4-(4-Chlorphenyl)-4-hydroxypiperidino]-4'-fluorbutyrophenon

Chemische Formel:



Handelspräparate:

ct-Arzneimittel:

haloper von ct

Declimed:

Haloperidol

Dumex:

Sigaperidol

Hexal/Neuro Hexal:

Haloneural

Janssen-Cilag:

Haldol-Janssen

neuraxpharm:

Haloperidol-neuraxpharm

ratiopharm:

Haloperidol-ratiopharm

Rodleben:

Haloperidol-RPh

Stada:

Haloperidol Stada

Teva Generics:

Haloperidol-GRY

Vorkommen im Trinkwasser:

Über den Urin der Anwender gelangen alljährlich große Mengen der Reinsubstanz über das Abwasser in das Grundwasser und von dort in manches Trinkwasser.

Wirkungscharakter:

Haloperidol ist das Standardpräparat in der Butyrophenonreihe. Es hat eine gute antipsychotische Wirkung und nur geringe vegetative Nebenwirkungen. Kardiovaskulär gefährdete und ältere Patienten können mit Haloperidol im Vergleich v. a. zu den trizyklischen Neuroleptika mit einem geringen Risiko behandelt werden. Haloperidol hat eine Eliminationshalbwertszeit von 12–36 h. Chemisch handelt es sich bei den Butyrophenonen um Piperidinderivate, die Verwandtschaft zum Pethidin zeigen, aber keine narkotischen Effekte haben. Darüber hinaus besitzen Butyrophenone (wie die meisten Phenothiazine) eine deutliche antiemetische Wirkung.

Haloperidoldecanoat ist ein Depotpräparat für die Langzeitmedikation. Die Hydrolyse der Esterbildung erfolgt rasch, Konzentrationsmaxima werden mit großer Variabilität zwischen dem 1. und dem 7. Tag gemessen; die Freisetzungshalbwertszeit beträgt etwa 3 Wochen.

Indikationen:

Haloperidol ist bei *psychotischen Zustandsbildern* gut wirksam. Insbesondere lassen sich Wahnsymptomatik sowie kataton-stuporöse und manische Syndrome mit Haloperidol therapeutisch beeinflussen. Haloperidol ist bei psychomotorischen Erregungszuständen dann zu empfehlen, wenn die Gabe von Neuroleptika mit stärker initial dämpfender Wirkung (z.B. Levomepromazin) wegen möglicher Kreislaufnebenwirkungen oder bei älteren Patienten ein Risiko darstellt. Bei chronisch verlaufenden schizophrenen Psychosen ist Haloperidol wie alle Neuroleptika weniger wirksam als bei akuten psychotischen Störungen. Für die Langzeitmedikation steht das Depotpräparat zur Verfügung.

Mit gutem Erfolg wird Haloperidol auch bei nichtschizophrenen Verhaltensstörungen, z.B. Unruhezuständen bei älteren Patienten bzw. bei Demenzen verschiedenster Ätiologie, verordnet. In der Neurologie wird Haloperidol bei Hyperkinesien (besonders im Gilles-de-la-Tourette-Syndrom und choreatischen Symptomen) und in der inneren Medizin als Antiemetikum angewandt.

Kontraindikationen:

Akute Alkohol-, Schlafmittel-, Analgetika- und Psychopharmakaintoxikationen; Parkinson-Krankheit.
Relative Kontraindikationen: Vorsicht ist auch, trotz der geringen Nebenwirkungen auf Herz und Kreislauf, bei kardiovaskulären Erkrankungen angebracht.

Toxizität:

Extrapyramidalmotorische Symptome treten häufig auf. Die vegetativen Nebenwirkungen sind im Vergleich zu den trizyklischen Neuroleptika gering. Blutdrucksenkung, v. a. nach parenteraler Applikation, kommt bei Behandlungsbeginn vor. Unter einer Langzeitmedikation mit Haloperidol kann eine depressive Symptomatik auftreten; Blutbildveränderungen und Allergien wurden in therapeutischen Dosen bisher nicht beobachtet.

Therapeut. Dosis: 0,003 mg/l im Blut

Tox. Dosis: 0,006–0,01 mg/l im Blut

Letale Dosis: 20 mg/l im Blut

Nebenwirkungen:

<i>Haut:</i>	Hautreaktionen (toxisch, allergisch) Photosensibilisierung Sekretionsstörungen der Schweißdrüsen
<i>Kollagenosen:</i>	Lupus-erythematodes-like syndrome
<i>Nervensystemu. Psyche:</i>	Früh- und Spätdyskinesien Parkinsonoid Akathisie Provokation epileptiformer Anfälle Malignes neuroleptisches Syndrom (Fieber, Rigor, Akinese, vegetative Entgleisung, Bewusstseinstörung bis zum Koma) Unruhe, Erregung, Schwindel, Kopfschmerzen Depressive Verstimmung, Lethargie Delirante Syndrome (bes. in Kombination mit anticholinerg wirksamen Substanzen)
<i>Augen:</i>	Kornea- oder Linseneinlagerungen Akkommodationsstörungen Glaukomanfallsauslösung (Engwinkelglaukom)
<i>Gastrointestinaltrakt:</i>	Mundtrockenheit Gastrointestinale Störungen Obstipation Paralytischer Ileus
<i>Leber:</i>	Cholestase
<i>Endokrinium:</i>	Endokrine Störungen (z.B. Regelanomalien, sexuelle Störungen) Gewichtszunahme Störungen des Glucosestoffwechsels

<i>Herz, Kreislauf:</i>	Erregungsleitungsstörungen Tachykardie Hypotonie Orthostatische Regulationsstörungen
<i>Atemwege:</i>	Larynxödem Asthma
<i>Blut:</i>	Störungen der Hämatopoese (z.B. Agranulozytose)
<i>Urogenitaltrakt:</i>	Miktionsstörungen
<i>Sonstiges:</i>	Anticholinerge Wirkungen (z.B. Miktionsstörungen, Obstipation, Akkommodationsstörungen, Sekretionsstörungen der Speichel- und Schweißdrüsen, Tachykardie, Engwinkelglaukomauslösung, paralytischer Ileus)

Nachweis:

Dünnschicht-, Gaschromatografie, HPLC

Therapie:

Bei Überdosierung sofort Kohle-Pulvis, Klinikeinweisung unter Monitorkontrolle, Magenspülung, Kohle, Monitorkontrolle.

Bei anticholinergem Wirkung Antidot Physostigmin (Anticholinum, 2 mg i.m., Wiederholung bei Bedarf). Therapie wie bei einer Barbituratvergiftung, jedoch sind folgende Besonderheiten zu beachten:

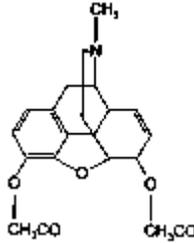
Depression der medullären retikulären Formation: Emetische Maßnahmen unwirksam! Wegen schneller Resorption Magenspülung nur in Frühfällen! Neigung zu zentralen Krämpfen, daher Analeptika kontraindiziert.

Adrenolytische Arteriolenentspannung: Adrenalinumkehr! Zur Kreislaufhilfe keine adrenalinartig, sondern nur noradrenalinartig wirkende Kreislaufmittel oder Dopamin, Flachlage!

Hyperkinetisch-dystones Syndrom: Torticollis, Opisthotonus, Schlund- und Schaukrämpfe, krampfartiges Herausrecken der Zunge sowie torsionsartige Bewegungsabläufe im Hals- und Schultergürtelbereich bei erhaltenem Bewusstsein. Wirkt oft bedrohlich, ist aber im Grunde ungefährlich, ggf. Biperiden verabreichen.

Heroin

Chemische Formel:



Synonyma:

7,8-Didehydro-4,5 α -epoxy-17-methyl-morphinan-3, 6-dioldiacetat, Diamorphin, Diazetylmorphin
 Decknamen in der Szene: boy, black heroin (stark wirkendes Kombinationspräparat aus Heroin und Koffein), brown sugar, H (englisch ausgesprochen), Frisco speed ball (Heroin- Kokain-LSD-Gemisch), Harry, horse, jack (Heroin in Tablettenform), Kristall-Pillen (Morphium und Heroinkristalle gemischt in Tablettenmasse), Lemonade (schlechtes Heroin), muggles (Heroinpäckchen), scag, schmeck, Schnee (stärkste Heroin-Sorten).

Beschaffenheit:

MG: 369,45

Heroin ist ein halbsynthetisches Morphinderivat, es wird aus Morphinbase hergestellt durch Erwärmen mit Essigsäureanhydrid oder durch Einwirken von Acetylchlorid, so daß beide OH-Gruppen des Morphinmoleküls acetyliert sind. Das Molekül ist optisch aktiv. Diazetylmorphin ist 6mal wirksamer als Morphin; es ist lipidlöslich und passiert daher die Blut-Liquorschranke sehr schnell.

Heroin kommt in pulverisierter Form vor (meist weißes bis graues kristallines Pulver) oder als Granulat. Im internationalen polizeilichen Meldedienst, z. T. aber auch in der »Szene« unterscheidet man heute Heroin Nr. 1 bis Nr. 4. Heroin Nr. 1 ist noch kein »eigentliches« Heroin, sondern aus dem Rohopium gewonnene Heroinbase. Heroin Nr. 1 und Nr. 2 spielen in der BRD keine große Rolle und auch der Handel mit Heroin Nr. 3 ist zugunsten des Umsatzes von Heroin Nr. 4 rückläufig.

Meist sind Streckmittel (z. B. Milchzucker, Ascorbinsäure, Mehl, Talkum, Gips, Paprikapulver, Calciumcarbonat), Verschnittmittel (z. B. Acetylsalicylsäure, Procain, Acetylprocain, Koffein, Strychnin, Chinin, Barbiturate, Phenetidin, Phenazon, Colchizin, Kinine (HIRSCH 1972), Methadon, Penicillin-G-Natrium, Natriumcyanid, Amphetamin) enthalten.

Alle Heroinarten enthalten Verunreinigungen aus der Herstellung bzw. Zersetzungsprodukte durch Alterung (3-O-Monoacetylmorphin, 6-O-Monoacetylmorphin, Morphin)) sowie Verunreinigungen aus dem Ausgangsmaterial: Opiumalkaloide je nach dem Reinheitsgrad der eingesetzten Morphinrohbase (Noscapin, Papaverin, Acetylcodein, Codein).

Tabelle 1: Heroin Nr. 2 bis 4 im Überblick

	Heroin Nr. 2	Heroin Nr. 3 (Südostasien)	Heroin Nr. 4 (Südostasien)	Heroin Nr. 4 (Nah-/Mittel- ost)	Heroin Nr. 4 sog. »Türken- Heroin«
Substanz Farbe	Pulver weiß-grau, braun	Granulat grau, braun	Pulver weiß	Pulver weiß, hellgrau, grau, beige, braun, gelb	Pulver gelblich
Herointyp (chem.)	Heroin als Base	Heroin als Chlorid	Heroin als Chlorid	Heroin als Chlorid	Gemisch von Heroinbase u. Heroinchlorid
Wasserlöslich %-Anteil (Heroin, Acetylmorphin u. Morphin)	nein 75-84%	ja 24-58%	ja 86-92%	ja 56-80%	z. Teil*) 71-81%
Zusätze	keine	Strychnin Chinin Procain Scopolamin	keine	keine	evtl. Kalzium- karbonat zur Stabilisierung
Verschnitt- mittel	nicht bekannt	Koffein	keine	im Großhan- del keine, im Zwischen- handel Glukose, Laktose, Phenazon	30-60% Glukose Laktose

*) Auflösung erfolgt mit Essig oder (Zitronen-)Ascorbinsäure

Vorkommen:

In Deutschland unterliegt Heroin der Betäubungsmittelverschreibungsverordnung (BtmVV) und ist in der Gruppe der nicht verschreibungsfähigen und nicht verkehrsfähigen Substanzen aufgeführt. Das auf dem illegalen Markt befindliche Heroin stammt aus dem Schmuggel oder aus sogenannten Waschküchenlabors. Das natürliche Ausgangsprodukt ist der Schlafmohn (*papaver somniferum*), aus dessen getrocknetem Milchsaft das Opium gewonnen wird. Es enthält als dominierende Wirkstoffe ca. 25 Alkaloide, darunter als wichtigstes das Morphin. Die in der Bundesrepublik aufgegriffenen Heroinproben stammen vor allem aus südostasiatischer Produktion.

Verwendung:

Der Konsument erwirbt das pulverisierte Rauschgift in Form von Einzelportionen („Hits“), die nach Auflösung üblicherweise als intravenöse Injektionen gespritzt werden. Auch paravasale Injektionen, orale, nasale („sniefen“), inhalative Aufnahme (Rauchopium = Chandu = fermentiertes Rohopium) möglich. Die teure Substanz wird vor dem Vertrieb oft vorsätzlich und bewußt mit unterschiedlichen Mengen an Fremdstoffen verschnitten (Der Reinheitsgrad kann zwischen 10 und 95° schwanken). Verschnittstoffe sind Milchpulver, Zucker, Traubenzucker, Vitamin C, Kinine (Hirsch 1972), Strychnin, Colchizin, Mehl oder Talk. Injektionen mit solchen Substanzen enden oft fatal. Das Pulver wird unsteril in Silberpapier aufbewahrt und mit Leitungswasser in einem Teelöffel über der Flamme einer Kerze, eines Feuerzeugs, von Streichhölzern oder einer Zigarette aufgelöst.

Die Injektionen erfolgen meist intravenös mit mehr oder weniger sauberem Besteck, immer unsteril, an versteckten Orten, oft in öffentlichen Toiletten. Einige Süchtige »säubern« die Nadel, indem sie einige Male durch ihren Mund oder ihre Haare fahren (OSTER 1971). Häufig werden die Injektionsbestecke verliehen. Die Injek-

tionen werden in die Vena cephalica oder in die Handvenen verabreicht. Falls die Venen thrombosiert sind, wird in die Beinvenen, unter die Zunge, in den Penissschwellkörper, sogar in die Vena jugularis ausgewichen. Beim Nachwiegen der einzelnen, stanniolverpackten Portionen variiert das Gewicht der Einzeldosen zwischen 14 mg und 380 mg und übersteigt damit die als „Brief“ oder „Szene Quarter“ bezeichnete und gehandelte Drogenmenge von 150 mg Heroin partiell um mehr als das Doppelte.

Bei Heroinabhängigen ist die Unkenntnis des Verdünnungsgrades ihrer Droge die häufigste Ursache der Überdosis, die nicht selten zum Tod führt. Nach einer längeren Drogenabstinenz kann eine erneute Aufnahme der üblichen Dosis für den Betroffenen als Überdosierung wirken, weil die Toleranzschwelle wieder etwas herabgesetzt wurde. Häufig, jedoch nicht beweisbar, geschieht eine Überdosierung im Rahmen eines Suizids.

Wirkungscharakter und Stoffwechselverhalten:

Resorption i.m. oder s.c. applizierten Heroins schnell, Plasma- Maximalspiegel nach 1–2 h, Wirkdauer ca. 3–5 h, bei oraler Einnahme etwas späterer und geringer Maximalspiegel, Wirkdauer länger.

Diazetylmorphin wird schnell zu 6-Monoazetylmorphin und dieses zu Morphin hydrolysiert. Die Inaktivierung von Morphin erfolgt überwiegend durch Glucuronidierung, im Urin auch geringe Mengen freien Morphins. Als Glucuronid werden innerhalb von 24 h 90% im Urin ausgeschieden (glomeruläre Filtration), 7–10% über den Darm (Galle). Enterohepatischer Kreislauf.

Heroin geht diaplazentar auf den Feten über, Ausscheidung in die Milch in geringen Mengen.

Heroin hat eine stärkere, rascher eintretende und länger anhaltende analgetische und euphorisierende Wirkung als Morphin, allerdings nur, wenn es i.m. oder i.v. verabreicht wird. Die Sedierung soll auch geringer sein.

Opioide wirken als Agonisten an Rezeptoren des ZNS und anderer Gewebe. Die spezifischen Rezeptoren finden sich in hoher Dichte im Limbischen System (frontaler und temporaler Cortex, Amygdala und Hippokampus), Thalamus, Striatum, Hypothalamus, Mittelhirn und Rückenmark.

Zelluläre und biochemische Aspekte der Opioidwirkung:

- Opioide können die Freisetzung bestimmter Neurotransmitter (z. B. Acetylcholin, Noradrenalin, Dopamin) in bestimmten Bezirken des Nervensystems vermindern.
- Opioide hemmen die Depolarisation von Nervenzellen, die durch bestimmte exzitatorische Überträger-substanzen (z. B. Acetylcholin) hervorgerufen wird.
- Opioide scheinen eine selektive und Naloxon-reversible Hemmung der Adenylat-Aktivität zu bewirken.
- Calcium-Ionen antagonisieren die durch Morphin erzeugte Analgesie. Opioide scheinen den Calcium-Einstrom in das Zellinnere zu hemmen.

Heroin ist infolge der 2 Acetylgruppen ($\text{CH}_3\text{CO}-$) am Heroinmolekül wesentlich besser fettlöslich als Morphin (2 Hydroxylgruppen) und tritt daher viel leichter ins Gehirn über. Dies mag ein Grund sein, warum Heroin viel häufiger missbraucht wird als Morphin, obwohl beide Substanzen starke Auswirkungen auf die Hirnfunktion haben. Sobald jedoch das Heroin im Gehirn ist, spalten Enzyme die Acetylgruppen ab und wandeln es in Morphin um, das wegen seiner geringen Fettlöslichkeit weitgehend hinter der Barriere gefangen bleibt.

Heroin wirkt analgetisch, hypnotisch, narkotisch, atemdepressiv, antitussiv, antiemetisch (Späteffekt). Neben den zentral dämpfenden Wirkungen auch Erregung von Brechzentrum (Früheffekt), Vagus, Okulomotorius (Miosis) führt es zur Tonuserhöhung der glatten Muskulatur.

Schon der Konsum weniger Einzeldosen ruft eine Abhängigkeit sowohl psychischer als auch körperlicher Art hervor. Sie fällt unter die Abhängigkeit vom Morphintyp, die durch eine innerhalb von Tagen auftretende Abhängigkeit mit schneller Ausbildung von Gewöhnung und Toleranz und damit einer der Sache eigenen Tendenz zur Dosissteigerung gekennzeichnet ist. Sie beruht offenbar auf einer Ausweitung spezifischer fermentativer Stoffwechselprozesse (Prinzip der Enzyminduktion). Opiatabhängigkeit

Heroin wirkt bei Abhängigen und Nichtabhängigen verschieden. Heroingaben lösen bei Usern Euphorie und das „Gefühl einer besseren geistigen Tätigkeit“ aus. Nichtsüchtige dagegen haben das Gefühl einer Verschlechterung der geistigen Tätigkeit, Dysphorie und Sedation. Sicher kommt es vereinzelt zu den umgekehrten Symptomen, aber das Gefühl des „Wohlseins“ ist den meisten Heroinisten nach der Einzeldosis eigen. Bei schneller i.v.-Injektion tritt ein „Flush“ mit einem wohligen Wärme- und Glücksgefühl auf.

Bei chronischem Gebrauch kann es zu Mangelernährung und damit verbundener Infektionsbereitschaft, körperlicher Ausmergelung und schließlich psychischem und physischem Siechtum kommen.

Ursache ist meist eine chronische Amalgamvergiftung – oft durch die Mutter in der Schwangerschaft.

Tabelle 2: Funktionen der α_2 -adrenergen und Opiatrezeptoren im Vergleich (K EUP)

	Alpha2-Rezeptor	Opiat-Rezeptor
Endogenes Substrat	Noradrenalin	Endorphine
Physiologische Aufgabe	Aufmerksamkeits-zuwendung	Notfall-Situation
Einzel-Funktionen	Stimmung 0 Sedierung ↑ Sekretion ↓ Kreislauf ↓ Endokrinol. (GH ↑, PRL ∅) Reflexe ↑↓ (GI, somatisch)	Stimmung ↑ Sedierung ↑ Schmerz-empfindung ↓ Endokrinol. (GH ↑, PRL ↑) Reflexe ↓ (GI, somatisch)
pharmakologischer Agonist	Clonidin	Morphin
pharmakologischer Antagonist	Yohimbin	Naloxon

GH = Wachstumshormon

GI = gastrointestinal

PRL = Prolactin

' = angeregt, verstärkt

3 = ohne Einfluss

↓ = gehemmt, vermindert

Toxizität:

LDL0 subcutan Maus: 262 mg/kg

LDL0 subcutan Hund: 25 mg/kg

LDL₀ subcutan Kaninchen: 150 mg/kg

DL: 50-75 mg

Erhebliche Toleranzentwicklung (bis zum 20fachen) bei chronischem Gebrauch (Usern).

Symptome und klinische Befunde:

Bei akuter Intoxikation:

Bei erhaltenen Sinneswahrnehmungen Einschränkung der geistigen Leistungsfähigkeit, reaktive Euphorie, Sedierung, Analgesie, Miosis (Atropin antagonisiert nur therapeutische Dosen), Bradykardie, verlangsamte Atmung (2 bis 4 Atemzüge pro Minute), Zyanose, Atemlähmung, tonisch-klonische Krämpfe, Pylorus- und Blasensphinkterspasmus, Darmatonie, Übelkeit, Erbrechen, Dämpfung des Hustenzentrums, Wassereinlagerung (ADH-Überfunktion), Lungenödem (zu 31%), Hirnödem (60% Kopfschmerzen, Somnolenz, motorische und psychische Unruhe, Desorientiertheit, Pyramidenzeichen, Meningitis), Anaphylaxie, akuter beidseitiger Hörsturz, Hypothermie, Hautblässe, im Finalstadium Mydriasis. Die Trias Bewusstseinsstörung bzw. Koma, Miosis und Atemdepression legen den dringenden Verdacht einer Opioidvergiftung nahe, dabei Herz-Kreislauf-Versagen bzw. nach Überleben einer schweren Vergiftung hypoxische Enzephalopathien, kardiorespiratorische Störungen, Hemiparesen (Verschluss der A. cerebri media), unilaterales Parkinson-Syndrom, beidseitige Taubheit.

Bei Heroinabhängigen ist meist die Unkenntnis des Verdünnungsgrades ihrer Droge die häufigste Ursache der Überdosis, die nicht selten zum Tod führt.

Nach einer längeren Drogenabstinenz kann eine erneute Einnahme der üblichen Dosis für den Betroffenen als Überdosierung wirken, weil die Toleranzschwelle wieder etwas herabgesetzt wurde. Häufig, jedoch oft nicht beweisbar, geschieht eine Überdosierung im Rahmen eines Suizids.

Komplikationen:

PROTASS (1971) stellte bei zwei Heroinisten mit **hypoxidotischer Enzephalopathie** auch kardiorespiratorische Störungen nach Heroinüberdosis fest. Vier Patienten entwickelten nach Abklingen des Komas

Hemiparesen. Angiographisch wurde bei allen ein Verschuß verschiedener Äste der A. cerebri media festgestellt, aber keine Vaskulitis (RICHTER et al. 1977). Ein Patient der gleichen Autoren zeigte ebenfalls nach Besserung der akuten Symptomatik ein unilaterales Parkinson- Syndrom, das fünf Jahre lang persistierte, und ein anderer linksseitige hemiballistische Bewegungen, die nach fünf Wochen zurückgingen. Die Autoren halten eine vaskuläre Ursache für diese Störungen für möglich. Dagegen ziehen die Autoren bei einem Fall mit beidseitiger Taubheit, die ebenfalls nach Abklingen der akuten Intoxikationssymptome zum Vorschein kam, außer der Anoxie die direkte toxische Wirkung der Droge in Betracht. Der Liquor ist bei Überdosierung unauffällig, der Druck aber meist mäßig erhöht.

Von den Heroinabhängigen, die während der akuten Reaktionen verstorben sind, zeigten die meisten ein **zerebrales Ödem**. Von 11 Opiat- bzw. Herointoten, die von TRUBE-BECKER (1975) untersucht wurden, zeigten neun ein zerebrales Ödem. PEARSON et al. (1972) fanden in 17 von 21 Fällen diffuse Schwellung beider Hemisphären mit gyraler Abflachung, Aushöhlung des Uncus und ventrikulärer Kompression. Festgestellt wurde auch Klasmotodendrosis der Astrozyten in den tiefen Schichten der weißen Substanz mit bogenförmiger relativer Erhaltung peripherer Anteile.

In einigen Fällen fand sich die Astrozytenschwellung vorwiegend am Rand der Klasmotodendrosezone. Die Myelindegeneration ist nach den Autoren keine Folge des akuten **Zustandes**, sondern soll auf den verspäteten Tod an »Überdosis« zurückzuführen sein. Bei drei Patienten, die während des akuten Stadiums verstorben sind, wurden zystische Veränderungen bilateral in den Globi pallidi festgestellt. Ähnliche Zysten wurden auch von STRASSMANN und STURNER (1969) festgestellt. Die Ursache sollen nach PEARSON et al. (1972) und RICHTER et al. (1973) die Hypoxidose, Hyperkapnie und direkte toxische Heroinwirkung auf das Gehirn sein. Weitere nichtinfektiöse Veränderungen, die RICHTER et al. (1973) fanden, waren Infarkte der Hypophyse. Nekrotisierende Angiitis wie bei **Amphetaminbenützern** fehlte bei allen Heroinisten.

Bei chronischem Gebrauch:

Heroin wirkt bei Abhängigen und Nichtabhängigen verschieden. Heroin- und Morphineinzelgaben lösen bei Usern Euphorie und bei einigen das Gefühl der »besseren geistigen Tätigkeit« aus. Nichtsüchtige dagegen hatten das Gefühl einer Verschlechterung der geistigen Tätigkeit, Dysphorie und Sedation.

Sicher kommt es vereinzelt zu den umgekehrten Symptomen. Aber das Gefühl des »Wohlseins« ist den meisten Heroinabhängigen eigen. Neigung zu Passivität und Abbau aggressiver Impulse kommen ebenfalls vor.

Heroinabhängige entwickeln eine Toleranz gegenüber der **sedativen** Wirkung der Opiate.

En tzungssymptome:

Tonusverlust des Parasympathicus mit:

Blutdruckabfall und Bradykardie, penetranter Schlafstörung, ständiger Müdigkeit, Miosis, Gewichtsverlust bis zur Kachexie, Inappetenz, Obstipation, Impotenz, Frösteln, Zittern, Ataxie, undeutliche Sprache, trockene fahl-graue und gelbliche Haut, Haarausfall

Weiterhin können auftreten:

Schlaffe Parese der Beine mit erloschener Schmerz- und Temperaturempfindung, Miktionsstörung; Plexitis, Mononeuritis (schmerzlose Schwäche)

Traumatisch und atraumatisch. Allergische Neuritis. Akute und subakute Polyneuropathie. Akute Rhabdomyolyse mit Myoglobinurie, fibrosierende Myopathie, Myositis. Infektiöse Myokarditis mit zerebralen Embolien, mykotischen Aneurysmen, Mikroabszessen, Meningitis, intrazerebralen, epiduralen und subduralen Abszessen.

Gesundheitliche Folgen durch unsterile Spritzen (Aids, Gelbsucht).

Auf psychischem Gebiet kommt es zu:

Leistungsabfall - Affektlabilität — Stimmungsschwankungen

Antriebsberlahmung

dem Verlust aggressiver Impulse, die Heroinisten erscheinen im Anfangsstadium ausgeglichen, stoisch, gelassen, später stumpf, apathisch, unberechenbar

emotionaler Verflachung

dem Versagen in einer außerhalb des Drogenmilieus liegenden Beanspruchung (Durchgangssyndrom), amnestischen Störungen

Depression, Suizidgedanken, Suizid

deliranten Psychosen

Bei Entzug:

Tabelle 3: Entzugsstadien

Stadium	Symptome	Stunden nach der letzten Applikation
0	Verlangen nach Drogen, Ängstlichkeit, Rastlosigkeit	4
1	Gähnen, laufende Nase, Tränenfluß, Niesen, Schwitzen, Juckreiz	8
2	Zunahme der genannten Symptome, Mydriasis, Gänsehaut, Muskelzuckungen, heiße und kalte Schauer, Unruhe, Knochen- und Muskelschmerzen, Appetitlosigkeit	12
3	Zunahme der genannten Symptomatik, Hypertonie, Hyperthermie, Tachykardie, Tachypnoe, Schlaflosigkeit, Übelkeit	18–24
4	Zunahme der genannten Symptomatik, fiebriges Aussehen, Muskelkrämpfe, Diarrhoe, Erbrechen, Schock, Hyperglykämie, spontane Ejakulation oder Orgasmus, evt. Tod durch Kreislaufversagen	24–36

Bei den bislang üblichen Verdünnungen des käuflichen »Straßenheroins« halten sich die Abstinenzsymptome i.a. jedoch in Grenzen. Eine ernsthafte körperliche Gefährdung liegt i.d.R. nicht vor. Zerebrale Krampfanfälle werden im reinen Heroin-Entzug nicht beobachtet, wohl aber nach Kombination mit Barbiturat-Abusus.

Die Neugeborenen opiumsüchtiger Mütter zeigen ein neonatales Abstinenzsyndrom, das in der Regel innerhalb von 12 bis 48 Stunden nach der Geburt auftritt. Es besteht vor allem aus Schlaflosigkeit, Reflexsteigerung, Tremor, Erbrechen, Hyperaktivität, gesteigertem Muskeltonus, Atemnot, Fieber, Durchfall, Unruhe und dauerndes Schreien. Seltener kommt es zu Schnupfen, Schwitzen und Krampfanfällen. Dieses Syndrom stellt eine schwere Gefährdung des Neugeborenen dar und bedarf klinischer Behandlung in 80% der Fälle.

Psychische Störungen bei Abhängigkeit:

Verlust aggressiver Impulse ist eines der wichtigsten Symptome der Opiatsucht; dadurch erscheinen die Heroinisten im Anfangsstadium ausgeglichen, unbeschwert, gelassen, »über alles erhaben«, stoisch, später unempfindlich und gleichgültig. In fortgeschrittenen Stadien werden sie stumpf und apathisch. Diese Empfindung wird als »apathische Sedation« von HAERTZEN und HOOKS (1969) sowie Martin et al. (1973) beschrieben. HAERTZEN (1966) hat im Testergebnis eine Zunahme der Mattigkeit bei Morphin- und Heroinabhängigen festgestellt. Bei Nachlassen der Heroinwirkung schlägt die Stimmung in einen affektlabilen, gereizten, überempfindlichen, unruhigen Zustand um. Es handelt sich wahrscheinlich um Depression bestimmter Gehirnzellentätigkeit durch die Droge, deren Wirkungsabnahme zu ihrer Enthemmung führt.

Ob die Abnahme jeder nicht drogen- bzw. heroinbezogenen Tätigkeit, **Interessenlosigkeit** und **laissez-faire-Symptomatik** auch etwas mit emotionalen Störungen zu tun hat oder eine selbständige Störung darstellt, wird offengelassen.

Emotionale Störungen sind die wichtigste psychische Folge des Heroinismus, aus der sich mehrere weitere Symptome ergeben. Die emotionale *Verflachung* erreicht tiefere Charakterschichten bis zu einem völlig nivellierten Gefühlsleben. Echte Freundschaft und Liebe sind nicht mehr möglich und nur unter dem Aspekt der Droge haltbar. »Liebesbeziehungen« und Ehen, die während der Drogenzeit entstanden sind, zerbrechen immer nach der Entwöhnungsbehandlung, wenn keine neue Basis im drogenfreien Leben geschaffen wird. Alte Freundschaften zerbrechen in der Drogenzeit auch wegen des Desinteresses, das der Süchtige aufgrund der Drogenbezogenheit, seiner Lebensführung und seiner Gespräche für seinen Partner zeigt. Fehlen moralischer Skrupel und Ethik, Lügenhaftigkeit, Unzuverlässigkeit, zunehmende Kriminalisierung drehen sich nur um die Beschaffung der Droge und haben mit einer echten Demoralisierung oder charakterogenem, antisozialen Verhalten nichts zu tun, weil sie andere soziale Bereiche nicht erfassen. Allerdings werden diese Störungen durch den Drang zur Droge ausgelöst und durch die emotionale Störung begünstigt.

Durchgangssyndrom:

Die regelmäßige Einnahme hoher Dosen von einer mehr oder weniger toxischen Substanz über Jahre hindurch führt unweigerlich zur Störung der Fundamentalfunktion des Gehirns. Bei über zweijährigem bestehenden Heroinismus, gelegentlich auch nach der ersten Injektion, entsteht ein Durchgangssyndrom. Seine Erfassung erweist sich in vielen Fällen als sehr schwierig. Das jugendliche Alter, die Intelligenz, das lange Leben mit diesen Störungen führen im Zusammenhang mit der mäßigen Ausprägung des Syndroms zu Kompensationserscheinungen, die eine genaue Quantifizierung nach den üblichen psychopathometrischen Methoden - etwa des Syndrom-Kurztestes - nicht erlauben. So werden leichte Durchgangssyndrome oder auch kleine zerebrale Funktionsminderungen gemessen. Dies hat große Bedeutung für die forensische Begutachtung Drogenabhängiger.

Die Kompensation läßt für den Außenstehenden kompliziert erscheinende Handlungen von Süchtigen, wie Dealen oder das Erstellen von Beschaffungsplänen für Drogen, als »physiologisch« erscheinen. In Wirklichkeit sind Geschäfte dieser Art und die Beschaffung der Droge für den Abhängigen zu einem automatischen Ablauf geworden. Das *Versagen in einer außerhalb des Drogenmilieus liegenden geistigen Beanspruchung* deckt die psychische Störung auf.

Leichtere Aufgaben können andererseits auch bei leichten oder mittelschweren Durchgangssyndromen anderer Ursache bewältigt werden. Die psychischen Störungen des Durchgangssyndroms erscheinen bei Heroin nicht so sehr in der Verlangsamung. Im Vordergrund stehen fast obligat *amnestische Störungen*. Die Patienten klagen selbst über Minderung der Aufmerksamkeit, des Auffassungsvermögens, des Gedächtnisses und vor allem der Konzentration und der Merkfähigkeit.

Psychopathometrische Untersuchungen an Opiatabhängigen beweisen ebenfalls das neuropsychologische Defizit (GRUNE et al. 1976, 1977; CARLIN et al. 1978). Dagegen fanden BRUHN und MAAGE (1975) keine signifikante Störung der kognitiven Funktionen und der Intelligenz bei Drogenabhängigkeit.

Depression:

Fast alle befragten Patienten (98%) (Benos) gaben an, während ihrer Sucht an Depressionen gelitten zu haben, und die meisten von ihnen (96%) dachten sogar an Selbstmord, Depression bildet eines der wichtigsten Symptome des Heroinismus und führt häufig zum Tode (BRON 1976). Nach TRUBE-BECKER (1972) kommt der Selbstmord an zweiter Stelle als Todesursache nach der akzidentiellen Überdosis.

Es ist aber nicht geklärt, ob diese Störung eine Entzugserscheinung, ein depressives Durchgangssyndrom oder eine exogene Depression durch die für den Süchtigen aussichtslose Situation darstellt. Die kontinuierliche und ohne Schwankungen für Wochen und Monate persistierende Depression (BENOS U. GASTONIS 1979) spricht zumindest zum Teil für die organische Ursache.

Zwang zur Drogeneinnahme:

Es ist nicht nur die Angst vor dem Entstehen der Entzugserscheinungen, was den Süchtigen immer wieder zur Droge treibt, sondern an erster Stelle der Zwang. Jeder Heroinist kennt dieses Gefühl, das mit Zunahme der Abhängigkeit immer quälender wird. Der Drang nach Drogen ist allen Suchtkrankheiten eigen; hier ist er aber so stark, daß man von einem Zwang reden kann, ohne ihn aber mit der Symptomatik des Anankastes in Verbindung zu bringen. Nach Auffassung einiger psychodynamischer Schulen wird der Sucht ein Zwangscharakter angelastet.

Nach der **individual-psychologischen** Theorie von NUSSBAUM (1943) ist der Sucht das Zwanghafte zuzuschreiben. HARTMANN (1978) spricht von impulsivem Verhalten. Bei den Süchtigen muß es sich um einen sekundären Zwang handeln, weil in den meisten Fällen nach längerer oder freiwilliger Abstinenz der Zwang an Intensität abnimmt und zum Schluß verschwindet, was **beim Anankasmus** nicht der Fall ist.

Der Zwang in der Sucht entsteht erst nach stärkerem Konsum des Suchtmittels. So führen Suchtmittel und Abhängigkeit zu einer Zwangskrankheit. Die Voraussetzung der Zwangskrankheit ist erfüllt, wonach der Patient einer Triebregung gegenübersteht, der er einerseits folgen will, und doch gegen sie kämpft, so daß er will und gleichzeitig nicht will (JASPERS 1965). Zwangseinfälle können blitzartig auftreten, allein auf ein Stichwort (SCHNEIDER 1976). BENOS glaubt, daß solche Veränderungen im Zwischenhirn der Süchtigen, sofern sie festgestellt werden, meistens als Folge der Sucht anzusehen sind, da kaum einer der Süchtigen primär solche Störungen zeigt, er schließt aber nicht aus, daß wahrscheinlich Hirnstörungen mit anankastischen Symptomen auch zur Sucht führen können.

Psychosoziale Störungen:

Weitere psychische Störungen entstehen durch die Kombination der emotionellen Schwäche mit dem Zwang und dem Durchgangssyndrom. *Abstumpfung des Pflicht-, Takt- und Verantwortungsgefühls, Einengung der Interessen und zunehmende Egozentrität* (KIELHOLZ und LADEWIG 1972). Bei der sog. Wesensänderung handelt es sich um die genannten Störungen und die *Verhaltensänderung*, und nicht um eine irreversible Schädigung.

Verwahrlosung entsteht bei schwerem Heroinismus und kann auch bei früher differenzierten Menschen schwere Formen annehmen (STAEHELIN 1960). Unter Verwahrlosung versteht man die strukturelle Schädigung der psychischen Entwicklung des Jugendlichen (STRUCK 1974). Sie kann umweltbedingte, charakterogene und organische Ursachen haben. Bei den Heroinisten ist sie ohne Zweifel - wenn sie in der Sucht auftritt - als *Folge der Lebensform in Kombination mit der zunehmenden hirmorganischen Schädigung* anzusehen.

Soziale Störungen:

Die Familie

Die psychischen Folgen des Heroinismus fallen dem Süchtigen selbst kaum auf; die sozialen dagegen bilden die Voraussetzungen einer motivierten Entwöhnungsbehandlung. Die Störungen resultieren aus der genannten psychischen Symptomatik. Die Unberechenbarkeit, das *laissez-faire* und gleichgültige Verhalten, die Überempfindlichkeit, der häufige Stimmungswechsel stellen für die Familie eine schwere Belastung dar.

Sie führen oft zu einer Ablehnung des Süchtigen. Er wiederum verstärkt durch sein Verhalten die für ihn ungünstige Situation.

Die Subkultur, die zwangsläufige Übernahme bestimmter Regeln des Drogenmilieus ist am häufigsten bei Haschisch-, Heroinabhängigen und polytoximanen Drogensüchtigen anzutreffen. Um eine Stärkung der Drogenwirkung zu erreichen, werden auch bestimmte Musikarten, Parfüme, Möbelstücke, Dekorationen, Lichteffekte usw. benutzt. Andere werden im Laufe der Zeit zu Verstärkern des Suchterlebnisses, z. B. Ohringe, Kleidung usw.

Der Beruf leidet erheblich unter der Droge. Nur wenigen Heroinisten gelingt es, ihre berufliche Stellung zu behalten, wenn nicht zu hohe Anforderungen gestellt werden und der Vorgesetzte Verständnis zeigt. Mangel an Verantwortungsgefühl, Unzuverlässigkeit, Abnahme der Aufmerksamkeit und Konzentration, rasche Ermüdbarkeit und allgemeine Interesselosigkeit machen den Süchtigen meistens berufs- und sehr oft arbeitsunfähig.

Die zunehmende Kriminalisierung ist die Folge von Abnahme der moralischen Skrupel, Zwang nach Droge, Durchgangssyndromen und finanziellen Problemen. Zu aggressiven Handlungen kommt es selten. In den meisten Fällen handelt es sich um Drogenverkauf, Prostitution, Apothekeneinbrüche, Rezeptfälschung und Gelddiebstähle. Außerhalb des zentralen Punktes der Drogenbeschaffung gibt es weniger Kriminalität als bei der Durchschnittsbevölkerung.

»Ausflippen«:

»Flippen« bedeutet »Verhaltensänderung aufgrund neuartiger Denkgewohnheiten mit gelockertem Realitätsbezug, ausgerichtet auf wunschgesteuerte und ausschließlich sinnliche Erfahrungen« (HASSE 1975).

Der Ausdruck hat sogar in unserer Sprache mit positivem Beiklang Eingang gefunden. Für den Süchtigen bedeutet es aber einen bedauernswerten psychosozialen Endzustand. Der Zustand entsteht nach längerem Heroinmißbrauch, kann aber auch bei anderen Drogen vorkommen. Nach HASSE (1975) kommt dieser Zustand insbesondere bei Jugendlichen und intellektuell noch wenig differenzierten Persönlichkeiten vor. Das Syndrom geht mit einer *Reduktion der kognitiven Funktionen* einher (LENNERTZ 1972). Die Personen wirken auch oberflächlich, sprunghaft suggestibel und hypersensibel. HASSE (1975) sieht auch eine »Abnahme der auf Umweltobjekte gerichteten Affekte bei gleichzeitiger Steigerung sinnlicher Beeindruckbarkeit«. Oft wird das »Ausflippen« von schwerer Verwahrlosung begleitet. Der Betroffene erkennt selten seine Situation. Die Ursache des Syndroms ist unbekannt. Es ist möglich, daß hier eine organische und psychogene Störung vorliegt, wobei die Anteile des einen oder des anderen von Fall zu Fall verschieden sind.

Sexualstörungen:

Untersuchungen des Sexualverhaltens jugendlicher Drogenabhängiger von SPRINGER (1973) ergaben keinen Hinweis für sexual-deviantes Verhalten. ANDRE (1979) fand eine Abnahme der Sexualhormone bei Heroinsüchtigen. Hormongaben besserten die Potenz, die Libido, die Ejakulationsstörungen usw. der Patienten. Der Autor glaubt aber nicht, daß Hormonabnahme die alleinige Ursache der Sexualstörungen ist. Zunahme der HWG oder Perversionen bei Heroinisten konnte nicht festgestellt werden. Die Ergebnisse decken sich mit Beobachtungen von Benos an ehemaligen Heroinabhängigen, die keine über der Durchschnittsbevölkerung liegende Anhäufung von sexuellen Perversionen oder Deviationen zeigen. Im Gegenteil normalisierte sich sexuelles Verhalten, das manche dieser Personen zeigten, nach der Entwöhnung (HWG, homosexuelle Neigungen).

Heroin führt mehr als andere Opiate bei Abhängigkeit zum *Erlöschen der Libido, der Potenz und der Menses*. Die Libido erlöscht anders als bei Alkoholikern zuerst. In dieser Phase kann es bei erhaltener Potenz zu sexuellen Perversionen kommen, die aber sehr selten sind. Die Mädchen- und Jungenprostitution (Homosexualität) der Drogensüchtigen ist keine sexuelle Störung, sondern Folge der Abflachung der ethischen und sozialen Prinzipien sowie der neuropsychologischen Störungen. Wir sehen die in der Entwöhnung oder kurz danach manchmal auftretende sexuelle Deviation als Irritation des Sexuallebens bei Wiederauftreten der sexuellen Triebe.

Vegetative Störungen:

Heroin wirkt wie andere Suchtmittel auf das vegetative Nervensystem. Das vegetative Gleichgewicht verschiebt sich immer mehr in Richtung Vagotonie (KIELHOLZ U. LADEWIG 1972). Die Folgen sind *Bradycardie, kleiner Puls, Obstipation, Spasmen* der glatten Muskulatur (vor allem Darm, Sphinkter oddi, Schließmuskel der Blase usw.) niedriger Blutdruck, die Pupillen sind enger, aber nicht immer auffallend eng wie zu Beginn des Heroinismus. Durch vasomotorisches Versagen können ödematöse Veränderung, Blässe, Röte der Haut u. ä. auftreten. Sicher entstehen ähnliche Störungen durch die toxische Wirkung des Heroins auf die Gefäße. Die Haut der Heroinisten sieht blaß, fahl, trocken und manchmal gelblich aus.

Schlafstörungen:

Der langjährige Heroingebrauch führt zu erheblichen Schlafstörungen. Der Schlaf wird oberflächlich und zerhackt (KIELHOLZ U. LADEWIG 1972). Es kann auch hartnäckige Schlaflosigkeit auftreten, die mit Hypnotika bekämpft wird, so daß eine neue Suchtgefahr von *seiten* dieser Stoffe hinzukommt.

EEG-Untersuchungen bei regelmäßiger Morphineinnahme zeigen suppressorische Effekte auf den REM-Schlaf und die Aktivität langsamer Wellen des Schlafs (KAY U. KELLY 1970). Die Einzelschlafzeiten werden kürzer und der Tiefschlaf länger, jedoch findet sich in der Mitte der Nacht ein vermehrtes Wachsein (ZIEGLER 1978). HENDERSON et al. (1970) sowie MARTIN et al. b. (1973) fanden bei chronischer Methadoneinnahme ähnliche Befunde. Wir müssen annehmen, daß bei Heroin ähnliche Veränderungen anzutreffen wären.

Neurologische Symptome:

Die neurologischen Ausfälle entstehen nicht allein durch die toxische Wirkung des Heroins auf das Gehirn, das Rückenmark, das periphere Nervensystem und die Muskulatur, die tierexperimentell bewiesen wurden (MARTIN u. EADES 1964, KERR u. POZUELLO 1971) oder durch die Folgerscheinungen auf der Basis

einer Schädigung wichtiger Organe, sondern auch durch die Toxizität der Beimengungen des Straßenheroins wie z. B. Kinin oder Strychnin u. a., die berücksichtigt werden müssen.

Zerebrale Störungen:

STEINBRECHER (1975) beschreibt bei Morphinisten *Koordinationsstörungen*, hält aber auch *enzephalomalazische* Prozesse für möglich. HALL und KARP (1973) beschreiben einen Fall mit schnell fortschreitender *Tetraplegie, Anarthrie und Dysphagie* bei einem 36jährigen Heroisten einige Stunden nach der Injektion. LEY (1975) berichtet über einen Fall mit *zerebraler Ataxie*, Tremor und Schwindelzuständen. Querschnittsuntersuchungen gibt es kaum, vor allem keine bei Heroisten. BENOS hat 131 Heroinabhängige neurologisch untersucht und fand bei 96 Fällen neurologische Ausfälle (BENOS u. GATSONIS 1979). Bei den meisten handelte es sich um Koordinationsstörungen. An zweiter Stelle kamen *Störungen der Oberflächensensibilität* in verschiedenen Mustern. Es folgten *Nystagmus horizontalis* und *Reflexstörungen*. Zwei Drittel der Patienten wiesen mehrere der genannten Symptome auf. Als weitere Symptome fand er bei einer 19jährigen Patientin, die bereits seit dem 15. Lebensjahr Morphin injizierte und zwei Jahre später Heroin, einen *Nystagmus horizontalis* des rechten Auges, mit der schnellen Komponente nach rechts sowie Koordinationsstörungen und Hemihypästhesie für alle Qualitäten links. Die grobe Kraft des linken Beines war herabgesetzt. Die Symptomatik soll nach einer Heroinjektion mit anschließender »Ohnmacht« akut aufgetreten sein und hatte sich später nach Angaben der Patientin wesentlich gebessert. Sie habe damals den Arm und das Bein »nicht richtig bewegen können«. Eine vaskuläre Genese dieser Störung ist anzunehmen. Die Patientin lehnte eine Angiographie ab.

Ein 22jähriger Patient, der fünf Jahre lang Heroin zu sich genommen hatte, erhielt über sechs Monate von einem niedergelassenen Arzt Jetricium, ein synthetisches Opiat; in dieser Zeit nahm er ausschließlich dieses Präparat zu sich (6–7 Monate). Bei der Aufnahme berichtete der Patient über zunehmende Unruhe. Während der Jetriciumeinnahme sei es auch zu Gesicht- und generalisierten Krampfanfällen gekommen. Nach den Entzugserscheinungen klagte er noch über Konzentrationsstörungen. Neurologisch zeigte er Koordinationsstörungen, *Nystagmus horizontalis* bds. mit der schnellen Komponente nach rechts. Die Bauchhautreflexe waren bds. nicht auslösbar. Die übrigen Reflexe waren unauffällig. Es bestand eine sensible Neuropathie mit Hypästhesie für alle Qualitäten handschuhförmig etwa bis zur Hälfte des Oberarmes bds. und an beiden Beinen, stumpfförmig fast bis zur Inguinalgegend. Die Hypästhesie war stärker an den Armen. Man fand bei einem weiteren jungen Heroisten auch Schwäche des linken Armes und Beines, Koordinationsstörungen, *Nystagmus horizontalis* und Reflexunterschiede (Eigenreflexe des Beines und Armes rechts waren schwächer als links). Leider konnten wegen Abbruchs der Therapie nach 2 Wochen weder der Verlauf der Störung beobachtet werden, noch etwas zur Klärung unternommen werden.

Ein 19jähriges Mädchen, heroinabhängig, zeigte Schwäche des rechten Armes und Beines, Koordinationsstörungen und Hemihypästhesie rechts. Die Eigenreflexe waren rechts schwächer als links.

Bei zwei weiteren Patienten fand Benos eine Hypokinese mit Erhöhung des Muskeltonus und schwachem Zahnradphänomen an beiden Armen. Ähnliches wurde bei Heroinabhängigen von RICHTER et al. (1973) beobachtet, allerdings nur nach Überdosierung. Von PAPESCHIE et al. (1976) sowie OKA und HOSOYA (1976) wurden bei chronischer Morphinverabreichung an Tieren extrapyramidale Störungen festgestellt.

Zerebrale Krampfanfälle:

Zerebrale Krampfanfälle können während der Abhängigkeit, im Heroinentzug und in der Entwöhnungsphase oder als Folge einer Überdosis zum ersten Mal auftreten.

Wir fanden bei 5% unserer Patienten Krampfanfälle, die während des Entzugs und in der Entwöhnungsphase zum ersten Mal auftraten. Die Anfälle wiederholen sich nicht sehr oft in der Entwöhnungsphase, meistens ein- bis zweimal im Monat, es sei denn, sie haben eine andere Ursache als die Drogen. In allen Fällen handelt es sich um generalisierte Krampfanfälle. Fokale Anfälle haben wir nicht beobachtet. Ähnliches berichten RICHTER et al. (1973). In keinem Fall überdauern sie die sechs Monate. Das EEG zeigt meistens keine Krampfpotentiale und ähnelt dem EEG anderer Heroinabhängiger ohne Krampfanfälle.

Toxische Amblyopie:

Die Ursache der Blindheit bei Heroinabhängigen liegt nach RICHTER et al. (1973) in der Kininbeimengung des Heroins. Der erste Fall wurde von BRUST und RICHTER 1971 beschrieben. Durch die Heroinjektionen

nahm der Patient 5 mg Kinin täglich zu sich. Kinin ist ein Gewebegift und kann auf Zentralnervensystem, Herz, Muskulatur, Gastrointestinaltrakt, Nieren, Blut, Hörorgan und Labyrinth sowie Augen einwirken. Es ist aber möglich, daß auch andere Faktoren bei Heroinisten für die Entwicklung der Amblyopie eine Rolle spielen.

Zerebrale neuropathologische Befunde:

Die Erwähnung von PENTSCHEW (1958), daß Morphin und andere Opiate nur unter Mitwirkung komplizierender Faktoren, z. B. Avitaminose, Kachexie u. ä., irreversible Hirnveränderungen erzeugen können, ist nach neueren Ergebnissen über die direkte toxische Wirkung des Morphins auf die Gewebezellen (SIMON 1971) nicht ganz richtig. Abnorme Verfettungen am Endoderm und Mesoderm im Zerebellum, die bei Morphinismus gefunden werden, führt der Autor auf die allgemeine körperliche Kachexie zurück. Dieser Zustand, bei früheren Morphinisten in Spätstadien sehr häufig aufgetreten, ist bei den heutigen sehr früh sterbenden Heroinisten selten. Sicher spielen hier eine chronische Hypoxidose und Hyperkapnie für die Entstehung pathologischer Veränderungen neben der toxischen Morphinwirkung eine bedeutende Rolle. Auch kurze akute hypoxidotische Zustände des Gehirns, aufgrund von wiederkehrenden akuten Heroinkreaktionen bei leichter Überdosierung mit Atemdepression und leichte Hirnödeme, die nach einiger Zeit abklingen, und wie erwähnt bei Heroinisten vorkommen, können die Hirnläsionen verstärken. Auf die Hypoxidose führen PEARSON, BADEN und RICHTER (1975/76) die von ihnen festgestellte Abnahme der Neuronenzahl im Globus pallidus bei Heroinabhängigen zurück. Ähnliches findet man bei Asphyxie (COURVILLE

1953, SCHOLZ 1963) und anderen schweren hypoxidotischen Zuständen, z. B. bei Anästhesie-Zwischenfällen oder Anämie (COURVILLE 1953), aber auch bei Barbiturat- (SLATER et al. 1966) und Barbiturat-Morphin-Intoxikation (JOYCE 1948).

Spinale Störungen:

Myelitis (Myelopathie) transversa

Das an und für sich seltene Krankheitsbild stellt bei langjährigen Heroinabhängigen eine höhere Krankheitsinzidenz als bei Nichtabhängigen dar. Bei Heroinabhängigen wurde es zuerst von RICHTER und ROSENBERG (1968) beschrieben. SCHEIN et al. (1971) haben ähnliches bei Opiatsüchtigen gefunden. Weitere 11 Fälle sind von PEARSON et al. (1972) beschrieben worden. Es handelte sich in allen Fällen um junge Patienten, bis 30 Jahre alt. Nur drei Patienten litten an Erkrankungen, die in Zusammenhang mit der Myelopathie gebracht werden können (Pneumokokkenmeningitis, tuberkulöse Meningitis, tuberkulöse Osteomyelitis der WS).

Alle hatten für kürzere oder längere Zeit die Heroineinnahme unterbrochen (Gefängnisstrafe, Krankenhausunterbringung) und hatten anschließend zwei bis fünf Monate Heroin injiziert bis zum Auftreten der akuten Symptome. Die Initialsymptome waren *schlafte Paralyse der Beine*, die Schmerz- und Temperaturempfindung war ab D4, D5 bzw. D8 erloschen. Die Funktion der Blase war gestört. Die Abnahme der Tiefensensibilität zeigte verschiedene Grade. Das Myelogramm war in allen Fällen normal. Der Liquor zeigte eine leichte Proteinerhöhung und einige Lymphozyten. In einem Fall war der Liquordruck erhöht. Die Paralyse ging nach einigen Tagen zurück zur Restitution der motorischen Aktivität und Residualsymptomen verschiedener Schweregrade, wie Muskelschwäche und Spastizität, begleitet von gesteigerter Reflexaktivität. Nur in einem Fall wurde eine vollständige Restitution beobachtet. Vier der Patienten verstarben an Ursachen, die nicht im direkten Zusammenhang mit der medullären Läsion standen (Lungenembolie, Niereninfarkt, »akute Reaktion« auf das Heroin).

Neuropathologische Befunde der Myelitis:

Nach PEARSON et al. (1972) wurden an den Gehirnen keine Zeichen einer Überdosis gefunden. Im *Großhirn* und speziell im *Globus pallidus* wurden die oben beschriebenen Veränderungen festgestellt. Im Rückenmark bestand an den entsprechenden Segmenten - meistens waren die unteren zervikalen und oberen thorakalen betroffen - *totale Destruktion der gesamten grauen Substanz*, die durch kleine Zysten, Blutgefäße und einige Gliazellen ersetzt war.

Die weiße Substanz war noch gut erhalten. Die Nachbargewebe zeigten bis zu sechs Segmenten weiter ebenfalls *Nekrosen und kleine Zysten* in abnehmender Ausprägung. Bis zu acht Segmenten weiter war außer reaktiven Astrozytenreaktionen keine Abnormalität in der grauen Substanz mehr feststellbar. In der Region der zystischen Veränderungen sah man Atrophie der motorischen Wurzeln und leichte Schädigung der

langen Bahnen in der weißen Substanz, der peripheren Markscheide, degenerative Veränderungen der Ganglien, der dorsalen Wurzeln und neurogene Atrophie und Siderose der von den Segmenten versorgten Muskulatur. Als ätiopathogenetische Faktoren werden ischämische oder anoxidotische Mechanismen durch Embolien der Aa. spinales, vor allem der A. spinalis anterior, besonders im Bereich des Confluentis der Aa. spinalis posterior angesehen. Letzteres wurde in zwei Fällen nachgewiesen (PEARSON et al. 1972). Ähnliches wurde in sechs Fällen bei Kindern als Folge eines vorübergehenden Herzstillstandes festgestellt. Die Myelopathie bestand hier isoliert ohne Veränderungen im Zerebrum (GILLES U. MAG 1971). Plexitis wird manchmal von anderen neurologischen Abnormitäten wie Myelitis transversa, akuter Rhabdomyolyse und chronischer Myopathie begleitet (RICHTER et al. 1973).

Störungen des peripheren Nervensystems:

Eine Anzahl von Störungen des peripheren Nervensystems dokumentiert sich bei Heroinabhängigen. *Plexitis* und *Mononeuritis* kommen bei Heroinabhängigen häufiger vor als bei nichtabhängigen Patienten (RICHTER et al. 1973).

Brachiale und lumbosakrale Plexitis

Die Störungen sollen ohne Relation zu einer Heroininjektion entstehen. Auch nachfolgende Injektionen sollen den Verlauf nicht beeinflussen. Der intensive, neuritische, kausalgiforme Schmerz kann eine septische Arthritis imitieren. Schwäche und Sensibilitätsausfälle sind gewöhnlich mild, was auch elektrodiagnostische Studien zeigten (RICHTER et al. 1973). Der Brachialplexus soll häufiger als der Lumbosakralplexus betroffen sein (CHALLENGER et al. 1973).

Atraumatische Mononeuropathie:

Die häufigste neurologische Komplikation im Patientenkollektiv ist die atraumatische Mononeuropathie. Die Patienten geben eine *schmerzlose Schwäche* der betroffenen Muskulatur etwa zwei bis drei Stunden nach der Injektion an. Dem Auftreten der Symptome ist kein tiefer Schlaf oder Bewußtlosigkeit, wie bei der Druckneuropathie, vorangegangen. Trotzdem findet man elektrophysiologisch eine Verlangsamung, die stärker in den angrenzenden Gebieten ist als im Herdbereich, ähnlich wie nach einer Nervenschädigung durch Druck (RICHTER et al. 1973).

Traumatische Mononeuropathie entsteht durch direkte Schädigung der Nerven nach einer Injektion von Heroin-Fremdbeimengung. Sie beginnt mit Schmerzen während der Injektion, begleitet von Parästhesien, Schwäche und Sensibilitätsabnahme treten erst einige Minuten später auf. Der Funktionsverlust ist gewöhnlich dauernd.

Akute und subakute Polyneuropathie:

Symmetrische lebensbedrohende Polyneuropathie wurde von RICHTER et al. (1973) in drei Fällen von Heroinismus gefunden. Meistens findet man eine schnellentwickelte symmetrische Paralyse. Drei Patienten der genannten Autoren waren starke Heroïnisten, weitere zwei bekamen ihre Polyneuropathie eine Zeitlang nach Absetzen der Drogen. Subakute Fälle mit symmetrischer Schwäche und Sensibilitätsstörungen oder ganz leichter Schwäche kommen ebenfalls vor.

Neuropathologische Befunde werden häufig als Nebenbefund bei Autopsien von Heroinabhängigen gefunden. Biopsisch wird Verlust des Achsenzylinders und der Markscheide mit kontinuierlicher aktiver Degeneration festgestellt. Gelegentlich sieht man kleine Herde einer chronischen Entzündung, die in Relation zu Veränderungen der peripheren Nerven und sensorischen Ganglien stehen. Häufiger findet man residual Knötchen und Neurophagie in den dorsalen Wurzelganglien. Außer der traumatischen Ursache durch die paravenösen Injektionen von verschiedenen Beimengungen und infektiösen Ursachen wird die *allergische Neuritis* diskutiert (RICHTER et al. 1973).

Muskelstörungen:

Verschiedene Typen von Muskelschädigung sind bei Heroinismus beschrieben worden.

Akute Rhabdomyolyse mit Myoglobinurie:

Sie ist ein Syndrom, das von RICHTER et al. 1971 beschrieben wurde. Es steht im Zusammenhang mit der Heroininjektion. Bei diesen Patienten wurde weder Trauma, Kompression noch Ischämie gefunden. Das Syndrom beginnt mit Ödemen, Schwäche aller Extremitäten, generalisierter Myoglobinurie. Das Krankheitsbild kann durch Niereninsuffizienz kompliziert werden. Das EMG zeigt myopathieähnliche Bilder in allen Muskeln mit proximaler Betonung. Die histologische Untersuchung demonstriert ein breites Spektrum von Veränderungen: von strukturellen Alterationen der Myofibrillen ohne Nekrosen oder mit zufällig verstreuten Nekrosen der Myofibrillen bis zu ausgedehnten Nekrosen aller Fibrillen des betroffenen Muskels mit **verschiedengradigem Ödem** und **fokalen Hämorrhagien**. Die Autoren diskutieren eine toxische myopathische Reaktion als Ursache wie die Einwirkung von Beimengungen des Heroins, vor allem des Kinins, oder der toxischen Wirkung der Droge selbst, evtl. als allergische Reaktion. Ein seltener Fall von akuter, nichttraumatischer Rhabdomyolyse des Herzens bei einem Heroinabhängigen wurde von WYNNE et al. (1977) beschrieben.

Chronische Myopathie:

Eine *fibrosierende Myopathie* entsteht häufig bei langjährigen Heroinabhängigen, die subkutane oder intramuskuläre Injektionen bevorzugen. Die Erkrankung basiert auf den zahllosen Injektionen des Heroins und seiner Beimengungen in die Muskulatur.

Es wird angenommen, daß auch die zunehmende Obliteration der Venen bei i.v. Applikation zu einem perivaskulären Ödem führt, das seinerseits Zellulitis und *Myositis* (ABERFELD et al. 1968) hervorrufen kann. Die Myositis kann aber auch ein toxischer Effekt der intramuskulären Injektionen sein. Chronische, subkutane und intramuskuläre Infektionen müssen ebenfalls zu chronischen Muskelveränderungen prädisponieren (ALAVI et al. 1971).

Die erste Beschreibung einer chronischen fibrosierenden Myopathie wurde bei Meperidinabhängigkeit festgestellt (ABERFELD et al. 1968). Die **elektromyographischen** Untersuchungen zeigen Bereiche von kompletter Freiheit von elektrischer Aktivität, gemischt mit myopathischen Arealen (RICHTER et al. 1973).

»Crush«-Syndrome und andere Muskelstörungen:

SCHREIBER et al. (1971) beschrieben **Crush-Syndrome** als Komplikation bei Überdosis von Narkotika. PENN et al. (1972) dokumentierten verschiedene ähnliche Veränderungen bei komatösen Patienten nach Drogeneinnahme. RICHTER et al. (1973) haben unter ihren heroinabhängigen Patienten **Crush-Syndrome** nach Besserung schwerer Bewußtseinsstörungen, als Folge von Druckerscheinungen auf die Extremitäten, beschrieben. Von RICHTER et al. (1973) wurden auch Muskelveränderungen ohne Bewußtseinsveränderungen festgestellt. Die Patienten gaben massive Schwellung der Extremität, in der die Injektion i.m. erfolgte, an. In zwei Fällen fanden zwar die Autoren Infektionen oder thrombosentiefe Venen, schließen aber die toxische oder die akute allergische Reaktion bei den anderen Fällen nicht aus.

Infektiöse und postinfektiöse neurologische Komplikationen:

Die Injektionspraktiken der Heroinabhängigen führen zu einer Anzahl von Infektionserkrankungen. Einige von ihnen führen ihrerseits zu neurologischen Störungen, die berücksichtigt werden müssen, um das Grundleiden erkennen und behandeln zu können.

Zerebrospinale Komplikationen bei Endokarditis:

Die hohe **Erkrankungsquote** injizierender Drogenabhängiger an **infektiöser Endokarditis** und anderen septischen Prozessen ist von vielen Autoren bereits in den 60er Jahren beschrieben worden (LURIA et al. 1967, SAPIRA 1968, CHERUBIN et al. 1968, RAMSEY et al. 1970, DREYER u. FIELDS 1973, BANKS U. FLETCHER 1975, MENDA U. GORBACH 1973). Die häufigsten Mikroorganismen sind nach OPENSHAW (1976) *Staphylokokkus aureus*, *viridans* und Gruppe D, sowie *Candida albicans* und *Serratia marcescens*. Der Autor fand eine höhere Beteiligung des linken gegenüber dem rechten Herzen. Von 46 Heroinabhängigen mit Endokarditis zeigten 15 rechtsseitige, 29 linksseitige und 2 beidseitige Formen. Die allgemeine Mortalität lag bei 37%, wobei die linksseitige Form eine höhere Mortalität zeigte (54%). Bei rechtsseitiger Endokarditis von 28 Heroinisten fanden RAMSEY et al. (1970) neurologische Komplikationen bei einem Fall. OPENSHAW (1976) stellte ebenfalls einen Fall mit zerebralen Komplikationen unter 15 Abhängigen mit Endokarditis fest. Bei linksseitiger Form dagegen sind die neurologischen Komplikationen häufiger.

Während bei Nichtabhängigen die Zahl mit 12% (GREENLEE et al. 1972) bis 29% (JONES et al. 1969) angegeben wird, registrierten LAURIA et al. (1967) zerebrale Embolie bei Heroinsisten in 45% und OPENSHAW sogar in 58% der Fälle mit linksseitiger Endokarditis.

Typen der neurologischen Störung:

Die am meisten anzutreffenden Komplikationen bei Endokarditis sind die *zerebralen Embolien* (JONES et al. 1969, ZIMENT 1969). Mykotische Aneurysmen fanden ZIMENT (1969) in 2% bis 9% und OPENSHAW in 13%. In allen Fällen wurden sie angiographisch oder pathologisch-anatomisch gesichert. Die Aneurysmen führen durch Ruptur zu Subarachnoidalblutung (RICHTER U. Mitarb. 1973, OPENSHAW 1976). *Mikroabszesse* kommen mit und ohne Begleitung von mykotischen Aneurysmen nach ZIMENT (1969) in 13% der Fälle vor. Außer der Herdsymptomatik kommen leichte *Meningitiden* oder meningeale Reizung vor. Funktionspsychosen als Folge einer toxischen Enzephalopathie sind wegen der Kombination mit der Hirnschädigung durch das Heroin und seinen Beimengungen häufig. Nach OPENSHAW (1976) kommen in 19% Enzephalopathien bei linksseitiger Endokarditis vor. JONES u. Mitarb. (1969) fanden dagegen nur 7% »toxische Psychosen«.

Weitere zerebrospinale bakterielle Komplikationen:

Schwere bakterielle Meningitiden sowie *intrazerebrale*, epidurale und subdurale Abszesse kommen auch ohne Endokarditis vor.

Eine spinale Komplikation wurde von RICHTER u. Mitarb. (1973) bei einem Heroinabhängigen als Folge seiner Pneumokokkenmeningitis beschrieben. Sie war zwei Tage nach der letzten Injektion aufgetreten und setzte mit einer Tetraplegie sowie Urin- und Stuhlinkontinenz ein. Das Myelogramm zeigte einen kompletten Block des zweiten Zervikalwirbels. Die Operation ergab einen epiduralen Abszeß. Ein anderer Patient der gleichen Autoren zeigte bei der Autopsie einen epiduralen Abszeß des zervikalen und oberen thorakalen Rückenmarks.

Tuberkulose:

Lungentuberkulose ist bei Heroinsüchtigen nicht selten. Tuberkulöse Meningitis wurde bei drei von 29 Patienten mit Tuberkulose festgestellt (RICHTER U. Mitarb. 1973).

Zerebrale Komplikationen der Hepatitis:

Fast jeder der langjährigen Heroinabhängigen wurde durch die Hepatitis-Viren infiziert. Hepatitis kann zu neurologischen und psychischen Störungen führen. Außer Funktionspsychosen verschiedener Schweregrade können Verläufe mit Coma hepaticum und schweren neurologischen Ausfällen, mit oft tödlichem Ausgang, auftreten. RICHTER et al. (1973) fanden in ihrem Patientengut von 422 hepatitischen Heroinabhängigen 19, die an Koma, schweren neurologischen Ausfällen und zerebraler Rigidität verstarben.

AIDS:

Mit der Spritzen-Hepatitis wird auch AIDS übertragen; dessen zerebrale Komplikationen weisen eine breite Palette aller denkbaren Symptome auf.

Tetanus:

Von 34 Patienten, die wegen Tetanus in das Harlemer Hospital in New York aufgenommen wurden, waren 30 Heroinabhängige. Die hohe Beteiligung der Heroinsisten an Tetanuserkrankung ist sicher nicht in anderen Städten anzutreffen. Trotzdem sind die Abhängigen durch diese Erkrankung stark gefährdet.

Lokale Abszesse mit Veränderung der Muskulatur und peripherer Nerven:

Tiefe subkutane, intramuskuläre und paravenöse Injektionen führen gelegentlich zu Infektionen und Abszessen, die Ursache einer Schädigung peripherer Nerven sein können. Die Muskelinfektionen können zu permanenten fibrotischen Zuständen führen (ABERFELD et al. 1968).

EEG:

Als erster machte auf EEG-Veränderungen bei Morphinisten SWAIN 1948 aufmerksam. Die meisten tierexperimentellen Untersuchungen sind fast ausschließlich mit Morphin durchgeführt worden. KHAZAN und COLASANTI (1971) fanden bei morphinsüchtigen Ratten im Entzugssyndrom gegenüber einer Kontrollserie Abweichungen von der normalen elektrischen Spannung, und zwar eine Abnahme der Wellenampli-

tude. Morphininjektionen verursachten die sofortige Zunahme der niedrigen Spannung. Die gleichen Autoren fanden eine Korrelation zwischen den »psychophysischen« Störungen und den EEG-Veränderungen während des Entzugssyndroms bei Ratten.

KHAZAN und ROEHRS (1968) haben bei **nichtmorphinabhängigen** Ratten nach Morphininjektionen eine Erhöhung der Spannung im EEG festgestellt. Dagegen zeigte die morphinabhängige Gruppe die oben erwähnte Abnahme der elektrischen Spannung. VOLAVKA et al. (1970) fanden bei 63 Drogenabhängigen nach i.v. Heroinapplikation Zunahme der Amplitude der Alpha-Wellen, Abnahme der Alphafrequenz und gelegentliche Spindelbildung. Nach 5 bis 32 Minuten zeigt sich als Spätreaktion eine Zunahme der Theta- und manchmal auch der Delta-Wellen-Aktivität. In zwei Fällen wurde paroxysmale Aktivität registriert. Ähnliches ist bereits 1954 von WINKLER mit hohen Dosen erreicht worden, während er bei i.v. Injektionen von Morphin in niedriger Dosierung keine Auffälligkeit feststellen konnte.

MOMOLI et al. (1974) berichten - ohne Angabe des zeitlichen Abstandes von der letzten Injektion - von insgesamt 25 EEG-Ableitungen Opiatabhängiger, daß 11 altersgemäß normal waren und 14 Abweichung zeigten, davon konnten 10 als **gering** abnorm bezeichnet werden und vier als mäßig abnorm. Bei den abnormen EEGs fand sich vorwiegend eine Einstreuung niedriger Theta-Gruppen über den frontalen und temporalen Regionen beiderseits. Zwei Patienten zeigten zusätzlich eine deutliche Einstreuung von Theta-Wellen im Grundrhythmus. Bei chronischen Opiumrauchern fanden SEYFEDDINIPUR und RIEGER (1978) ein Drittel mit pathologischen Befunden, vornehmlich eine Zunahme bilateral symmetrisch gruppierter oder ungruppierter, überlagernder langsamer Wellen und weniger eine Verlangsamung der Grundaktivität.

BENOS und KAPINAS (1979) haben die EEGs von Heroinabhängigen in der Abstinenzphase untersucht. Bezüglich des Zeitpunktes der EEG-Ableitung sind die Untersuchten in der ersten Woche nach Abbruch des Heroins, in der zweiten bis vierten Woche und nach vier Wochen erstellt. Bei den Patienten, die sich alle in der Entwöhnungsphase befanden, fanden sie vor allem spannungsarme EEGs mit Vigilanzstörungen (26,7%), einige waren unspezifisch abnorm (20%) oder verlangsamt (13,3%). Bei zwei fanden wir paroxysmale Dysrhythmie. 29 der spannungsarmen zeigten zum einen Desynchronisationsphänomene (niedrige Amplitude unter 30 μV und schnellere Frequenz von 11–13/sec.) und zum anderen Vigilanzstörungen, wobei die klinische Symptomatik der völlig wach untersuchten Personen und das desynchronisierte EEG auf eine Dissoziation zwischen der völligen Wachheit der Heroinabhängigen und der Vigilanzstörung im EEG weisen. Ein Zusammenhang zwischen klinischen und neurologischen Störungen und EEG-Befunden konnte nicht festgestellt werden. Die Dauer jedoch sowie die Dosis von Heroingebruch scheint, wie erwartet, eine gewisse Beeinflussung auf das EEG zu haben. Die EEG-Veränderungen, soweit es zu beurteilen möglich war, normalisierten sich im Laufe der Zeit. Unsere Befunde ähneln denen anderer Autoren bei Opiaten und anderen Drogen. Nur bei Heroinabhängigen kommen niedergespannte EEGs häufiger vor. Interessant ist, daß Monate nach der Absetzung des Heroins eine große Anzahl der Ableitungen noch Störungen zeigte.

Neuropsychiatrie des Entzugssyndroms:

Akute Phase

Wird das Heroin abgesetzt, so entsteht nach etwa 24 Stunden ein Entzugssyndrom. Kurz vorher, etwa 4-6 Stunden nach der letzten Injektion, sind bereits einige Vorboten des Entzugssyndroms wie Verlangen nach Drogen, Unruhe, leichtes Zittern und Schwitzen feststellbar. Bei einem kleinen Teil der Heroinabhängigen bleibt das Syndrom nur auf diese Erscheinungen beschränkt (BENOS 1979), ähnlich wie beim Alkoholiker oft ein »Prädelir« sich nicht zum »Delir« entwickelt. Das Syndrom entsteht wahrscheinlich durch überschießende Reaktion der durch den Mißbrauch gedämpften Zentren. MARTIN und JASINSKI (1977) teilen die Symptome in drei Gruppen:

1. Störungen des autonomen Nervensystems,
2. somatomotorische Störungen und
3. Verhaltens- und subjektive Störungen.

Die ersten sind wohl Ausdruck einer Sympathikotonie durch das plötzliche Fehlen der sympathikolytischen Wirkung des Heroins. Benos hat nach der Häufigkeit folgende Symptome bei 162 Heroinisten gefunden: Schlaflosigkeit, Pupillenerweiterung, Unruhe und Depression stehen an erster Stelle, gefolgt von

Schwitzen, Zittern, Tachykardie, Rückenschmerzen, **Kalt-Heiß-Wallungen**, Mattigkeit, Appetitlosigkeit, Schwindelzustände, Gähnen.

Von den übrigen Symptomen kommen seltener Rhinorrhoe, Niesen, Augentränen, Muskelzittern, Muskelkrämpfe, Brustschmerzen, Gliederschmerzen, Brechreiz, Durchfall, Angstzustände, häufiges Wasserlassen, Sprachstörungen und Selbstmordgedanken vor. Seltene Symptome sind Fantasieren, Eßlust, Verstopfung, Herzbeengung, Krampfanfälle und Erbrechen. Sehr selten sind Temperatur- oder Blutdrucksteigerung, Sexualstörungen (Spermaausfluß bzw. Orgasmus), Ohrensausen und Miktionsstörungen. In seltenen Fällen kann es durch häufiges Erbrechen zu Bewußtseinsstörungen kommen. Auch Kreislaufkollaps oder komatöse Zustände sind selten und kommen fast ausschließlich bei Personen im schlechten Allgemeinzustand vor. HIMMELBACH (1934) hat als erster eine Skala entworfen, in welcher die zeitliche Reihenfolge der Entzugssymptome aufgezeichnet ist. Später wurde sie von BLACHLY (1966) umgestaltet. Er unterscheidet fünf Krankheitsphasen, die der Patient durchläuft. Das bedeutet aber nicht, daß alle angeführten Symptome auftreten. Auch das Durchlaufen aller Phasen bedeutet nicht, daß das Syndrom besonders schwer ist. Ein Zusammenhang zwischen der Art des Symptoms und der Schwere des Syndroms konnte nicht festgestellt werden. Einige Symptome waren sowohl bei leichten als auch bei schweren Krankheitsbildern vorhanden. Andere Symptome, die nach den genannten Autoren nur bei schweren Formen des Entzugssyndroms vorkommen sollen, waren bei leichten ebenfalls nachweisbar und umgekehrt, oder es fehlten die meisten Charakteristika, die nach den Skalen schwere Formen kennzeichnen.

Der Morphinentzug wird im EEG von einem abrupten signifikanten REM-Rebound- Schlaf (ZIEGLER 1978) charakterisiert, der sich manchmal nach zwei Monaten normalisiert (LEWIS 1969). Die Zahl der schnellen Bulbusbewegungen, die anfänglich abgefallen war, zeigt im Entzugssyndrom erhöhte Tätigkeit, die Träume werden lebhafter, die Schlafdauer kürzer, der Schlaf unruhiger (Rebound- Schlaflosigkeit).

Protrahierte Entzugssyndrome:

Die schweren **Entzugerscheinungen** gehen in ein bis drei Tagen zurück. Die Schlaflosigkeit und Depression persistieren einige Wochen, während andere in leichter Form zwar fort dauern, aber in ein bis zwei Wochen verschwunden sind. Nach KIELHOLZ und LADEWIG (1972) gibt es auch protrahierte Syndrome, die über 4–6 Monate andauern. Sie sollen sich in diskreten Symptomen äußern. Die Störungen sollen vor allem den Bereich des Stoffwechsels, des Kreislaufs, der Temperatur und der Atemfunktionen betreffen.

Drang nach Drogen:

Der Wunsch nach Drogen, der, wie wir berichtet haben, bei Heroisten bis zum Zwang gesteigert ist, nimmt genau nach Abklingen der akuten Entzugerscheinungen zu, während alle anderen Symptome abnehmen. Diese Tatsache ist für die Therapie sehr wichtig, wenn bei freiwilliger Behandlung die Patienten die Behandlung abbrechen oder sich Drogen besorgen.

Schwangerschaft und Entzugssyndrom:

Der Entzug sowie der Heroismus ist sowohl für die Schwangere als auch für das Kind ein Risiko. Ein Schwangerschaftsabbruch ist jedoch umstritten (DEISSLER 1978). Das abrupte Absetzen der Droge soll bei Schwangeren zu Konvulsionen, Kreislaufzusammenbruch und Funktionspsychosen führen (ZUMBE et al. 1973). Die Neugeborenen zeigen immer Entzugerscheinungen, in manchen Fällen können sie vor der Geburt einsetzen, sogar vor dem Auftreten der Symptome bei der Mutter, und sich in heftigen Fußtritten der Feten äußern, sobald der Zeitpunkt der Einnahme durch die Mutter überschritten wurde (CONNELL 1976). Nach ROSENTHAL et al. (1965) treten sie in ein bis drei Tagen post partum auf. Nach ZELSON et al. (1971) setzen sie in 67% in den ersten 4 Lebenstagen ein. Es gibt aber Säuglinge, deren Mütter mit Methadon behandelt wurden, die ein sehr schweres Entzugssyndrom mit zerebralen Krampfanfällen und einer Todesfolge hatten, bei denen die Entwicklung des Syndroms erst zwei bis vier Wochen nach der Geburt begann (KANDALL U. GARTNER 1974).

Tabelle 4: Als Entzugssymptome der Neugeborenen werden angegeben (ROSENTHAL et al. 1965, CONELL 1976, ZELSON et al. 1971, KALM et al. 1974):

häufig	selten
grob-schlägiger Tremor	Hyperpyrexie
verminderter Moro-Reflex	generalisierte Anfälle
Atemstörungen	vasomotorische
Schlaflosigkeit	Labilität
schrilles Schreien	abwechselnde Röte
Heißhunger	und Blässe
Diarrhö	häufiges Gähnen
Erbrechen	kongenitale Miß-
myoklonische Zeichen	bildung
extreme Reizbarkeit	Hypoglykämie

Die Säuglinge haben wegen der genannten Komplikationen und ihrer häufigen Untergewichtigkeit (KALM et al. 1969, STONE et al. 1971) eine hohe Sterblichkeit von 3,6% (ZELSON et al. 1971) und bedürfen deswegen einer besonderen Behandlung, auch nach Abklingen des Entzugssyndroms. ZELSON et al. (1971) glauben, daß angeborene Mißbildungen nicht häufiger als in einer normalen Population vorkommen.

Neuropsychiatrische Symptomatik der Entwöhnungsphase:

Die oben beschriebenen Symptome der chronischen Intoxikation überdauern in den meisten Fällen die Entzugsphase und gehen vier bis sechs Wochen nach der letzten Heroineinnahme zurück, in einigen Fällen dauern sie sogar Monate an, und in schweren Fällen hinterlassen sie Dauerschäden, z. B. leichte Paresen oder Schwächen einer Extremität. Benos hat 131 Heroinabhängige in der Entwöhnungsphase (drei Wochen nach dem Abklingen der akuten Entzugerscheinungen) untersucht und fand bei 94 noch neurologische Symptome (Tab. 5).

Tabelle 5: Neurologische Störungen bei 131 Heroinabhängigen in der Entwöhnungsphase. Bei etwa 60% der Patienten kamen bis drei der genannten Symptome vor.

neurologische Störung	Fälle	prozentualer Anteil
Koordinationsstörungen	96	73,28
Reflexstörungen	32	24,43
Nystagmus horizontalis	28	21,34
Hemihypästhesie	17	12,98
Andere Sensibilitätsstörungen	19	14,50
Hamiparesen	5	3,82
Parkinson-Syndrom	2	1,53

Die EEG-Veränderungen sind in einem Teil der Fälle bis zu 6-7 Monate lang feststellbar. Nach einem Jahr konnten wir jedoch nichts Pathologisches mehr registrieren, es sei denn, es handelt sich um Schäden anderen Ursprungs.

Depressive Syndrome:

Depressive Syndrome treten in der Entzugsphase auf und überdauern die akute Phase. Meist verschwinden sie vier bis sechs Wochen später, indem sie an Intensität laufend abnehmen. Es gibt aber auch Einzelfälle, die viel länger andauern. Bei einem 26jährigen Heroinisten ist die Depression erst nach sechs Monaten vollständig abgeklungen. In der ersten Zeit sind die Patienten deswegen selbstmordgefährdet und bedürfen oft wegen der Stärke ihrer Symptome thymoleptischer Behandlung. In leichter Form kommen depressive

Symptome in der ersten und zweiten Woche nach dem akuten Entzug fast bei allen Heroinabhängigen vor (BENOS U. GATSONIS 1979).

Der periodische Suchtanfall (PSA):

Dieses wichtige Syndrom ist allen Heroinsüchtigen als »schußgeil« bekannt. Ausgelöst wird es vor allem in den ersten Monaten nach dem Entzug des Heroins durch einen für die Person relevanten Drogenwunschauslöser, z. B. bestimmte Musik, momentane Gespräche, Kontakt mit Spritzen, gewisse Farben oder Gerüche u. ä. Wahrscheinlich ist eine seelische Bereitschaft notwendig, weil die gleichen Auslöser nicht immer zum PSA führen.

DEISSLER (1977) hat PSA, bei denen der Süchtige aus dem Schlaf gerissen wird, wobei die Schilderung der Träume in keinem erkennbaren Zusammenhang mit dem PSA stehen, beschrieben. Nach dem gleichen Autor tritt der PSA in der prämenstruellen Zeit häufiger und stärker auf. Bei jüngeren Personen soll er auch schwerer als bei über 30jährigen sein. Der PSA beginnt mit einem Drogenzwang, Aussetzen des kritischen Denkens, Angst, innerer Unruhe und Störungen der mnestischen Funktionen. Oft hat man den Eindruck, der Patient habe eine erhebliche Beeinträchtigung des Bewußtseins. Der Zustand kann Tage bis Wochen dauern. Wenn der Anfall nicht erkannt oder behandelt wird, führt er unweigerlich zum Rückfall. Der nicht befriedigte Suchtanfall kann zu schweren Erregungszuständen mit Zerstörung von Einrichtungsgegenständen, aggressiven Handlungen gegen andere Personen und sogar zu brutalen Selbstmorden führen. Auch poriomatische Zustände und andere sinnlose Handlungen kommen vor.

Periodische depressive Zustände (PDZ):

Diese Zustände darf man nicht mit dem PSA verwechseln. Sie erscheinen plötzlich und ohne äußerlichen Anlaß. Sie zeigen keine Tagesschwankungen, auch keine bevorzugten Tagesschwergewichte; sie sind den ganzen Tag fast gleich, auch ihre Dauer ist kürzer als endogene Formen. Sie halten höchstens eine Woche bis zwei Wochen an, somit sind sie länger als physiologische Gemütschwankungen. Die PDZ sind niemals schwer. Selbstmordgedanken haben wir nie beobachtet. Sie treten gehäuft etwa drei Monate nach dem Entzugssyndrom auf und etwas weniger häufig sechs Monate danach.

Sie können aber in jedem Abschnitt der Entwöhnungsphase auftreten. In dieser Periode sind die Patienten leicht gereizter Stimmung, finden plötzlich die Therapie schlecht, oder kritisieren die ihnen jetzt erst aufgefallenen »Mißzustände«, oder glauben, »es nicht mehr schaffen zu können« u. ä. Andere Patienten dagegen erkennen ihren Zustand und bitten den Arzt um Hilfe. Aus den genannten Gründen ist diese Zeit für die Betroffenen genauso gefährlich wie der PSA, weil sie die freiwillige Therapie abbrechen und in diesem Zustand immer rückfällig werden.

Nachhall-Erlebnisse:

Diese Zustände haben nichts mit »flash-back« oder Nachhallpsychosen oder »Horror-Trip-Phänomen« zu tun, die nur bei Halluzinogenen, Amphetaminen und Cannabis vorkommen. Das einzig Gemeinsame ist die Rückkehr in einen früheren Zustand, als die Wirkung des Heroins noch bestand. Sie zeigen keine Bewußtseinsstörungen und keine Halluzinationen oder wahnhaften Erlebnisse, wie die von HASSE und WALDMANN (1971) beschriebene Nachhallpsychose. Der Zustand hat vielmehr Ähnlichkeit mit einer Mediumekstase oder einer archaischen Ekstase nach LANGEN (1961). Der in der Entwöhnungsphase sich befindende Heroinsüchtige kann durch einen Auslöser, z. B. Musik, die er während seiner Drogenkarriere hörte, in einen ekstatischen Zustand geraten. Für ihn wird die Umgebung in die Peripherie gerückt, bis sie völlig entschwindet. Er empfindet in dieser Zeit eine Euphorie. Durch äußere Reize, z. B. Zurufen, Hören usw. kann der Betreffende aus seinem Trancezustand zurückgeholt werden. Auch ohne Auslöser, allein durch Fixierung eines Punktes bei gleichzeitiger Erinnerung des Drogenerlebnisses, kann ein solcher Zustand herbeigeführt werden. Wahrscheinlich handelt es sich um sehr suggestible Personen, die sich in Trance versetzen können.

Tod durch Methadon:

Nicht immer ist die tödliche Vergiftung nach Heroin- oder Morphinapplikation durch Überdosierung verursacht. Auch idiosynkratische Reaktionen angeborener Überempfindlichkeit aufgrund eines Enzymmangels werden diskutiert. Ein dritter Aspekt besteht in der Verfälschung des Rauschmittels (insbesondere die Verwendung von Methadon anstelle von Heroin), die Süchtigen vor allem in den USA immer häufiger das Leben kostet.

E. KLUG und H. WOJAHN vom Institut für Rechtsmedizin der Freien Universität Berlin untersuchten den Tod einer 23jährigen Frau, die nach der i. v. Injektion von gerade erworbenem "Heroin" verstorben war. Als wesentlichste Befunde ergaben sich eine akute Blutstauung der großen Eingeweidedrüsen sowie ein Hirn- und Lungenödem. Bei der chemisch-toxikologischen Untersuchung von Gallenflüssigkeit und Magensaft konnte Methadon identifiziert werden.

Klug und Wojahn betonen, daß die tödliche Dosis von i.v. zugeführtem Methadon (um 100 mg) etwa den verschnittenen Heroinmengen entspricht, die von Süchtigen üblicherweise als Einzeldosis gespritzt werden.

Das Vergiftungsbild steht im Zeichen der Atemlähmung, der Tod tritt meist erst nach einigen Stunden ein. Der Herzmuskel weist histologisch eine feinstropfige Verfettung auf.

Nachweis:

Qualitativer Nachweis:

Farbreaktionen, z. B. Jodsäurereaktion, Farbreaktion mit Phosphormolybdänsäure, Nitratschwefelsäure und Marquis Reagens; Kristallteste, UV-Absorptionsspektrum, IR- Absorptionsspektrum, PC, DC, GC, Emit, Augentest mit Naloxon-Lösung

Quantitativer Nachweis:

Spektrophotometrische Bestimmung von freiem und konjugiertem Morphin in biologischem Material; Acidimetrische Titration, GC, Emit, RIA

Therapie:

Akut:

Bei Atemdepression künstliche Beatmung, eventuell nach Sedierung bzw. Relaxierung ansprechbarer. Bei der (diagnostischen) Gabe eines Morphinantagonisten wie Naloxon (Narcanti®) oder Levallorphan (Lorfan®) kann es zu gefährlichen Herz-Kreislauf-Komplikationen (Herzstillstand) kommen. Daher Anwendung nur in Notsituationen!

Azidosetherapie mit Natriumbikarbonatinfusion.

Volumenzufuhr (Plasmaexpander)

Behandlung des Hirnödems (HES 10%, Corticoide)

Nachkontrolle der Nierenfunktion (CPK-Rhabdomyelose) und der Leberfunktion (Blutgerinnung).

Chronisch:

siehe Therapiekapitel

Besonderheiten

Lebenslang wegen Gefahr der Suchtverlagerung Vorsicht mit Alkohol und Sedativa.

Literatur:

ABERFIELD, D.C., BIENSTOCK, H., NAMBA, T., GROB, D.: Meperidine addiction in a mother and daughter. Arch.Neurol. 19(1968)384

ABRAHAM, K.: Die psychologischen Beziehungen zwischen Sexualität und Alkoholismus. In: Klinische Beiträge zur Psychoanalyse. Intern. Psychoanal. Bibliothek Wien 1921

ADRE, TH.: Ergebnisse zum Serumtestosteronspiegel, Sexualfunktions- und Sexualverhaltensstörungen bei Opiatabhängigen und daraus resultierende mögliche unterstützende Therapie. Forschungsgruppe Drogenprobleme Freiburg 1979

ALAVI, I.A., SMITH, E., LATTO, H.: Pyomyositis- tropical and montropinal. New Engl. J. Med 284 (1971) 368

ALTENKIRCH, H., SCHULZE, H.: Schnüffelsucht und Schnüffler- Neuropathie. Nervenarzt 50: 21-27, 1979

BAIKER-HEBERLEIN, M., BAIKER, H.: Querschnittsmyelopathie bei Heroinabhängigkeit. DMW, 11, 437-438 (1983)

- BANKS, T., FLETCHER, R., ALI, N.: Infective endocarditis in heroin addicts. *Am. J. Med.* 55 (1973) 444
- BAUMERT, I.: Arbeitsweise einer psychiatrischen Station für jugendliche Drogenabhängige. In: Petzold, H. (Hrsg.), *Drogentherapie*. Verlag Jungfermann, Paderborn o. J.
- BENOS, J.: Das Entzugssyndrom in der Selbstbeurteilung des Heroinsüchtigen. *Suchtgefahren*, 79–82, 1979
- BENOS, J.: Die neuropsychiatrische Symptomatik des Heroinismus. *Fortschr. Neurol. Psychiatr.*, 47, 499–519 (1979)
- BENOS, J., KAPINAS, K.: EEG Untersuchungen bei Heroinisten in der Entzugsphase. *Med. Welt*, 39, 1395–1399 (1980)
- BENOS, J.: Das Entzugssyndrom bei Heroinabhängigkeit. *Psycho.*, 7, 111–118 (1981)
- BENOS, J., GATSONIS, A.: Neurologische Ausfallerscheinungen bei Opiatabhängigen in der Abstinenzphase. *Med. Welt*
- BENOS, J., GATSONIS, A.: Depressive Syndrome bei Heroinabhängigen in der Entwöhnung
- BENOS, J., KAPINAS, K.: EEG-Untersuchungen bei Heroinisten in der Entwöhnungsphase. *Med. Welt*
- BENOS, J., KUTSAMPELAS, K.: EKG-Untersuchungen an 115 Heroinabhängigen. *Med. Welt*, 39, 1400 (1980)
- BEKANNTGABE DER ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT UND DES AUSSCHUSSES PSYCHOHYGIENISCHE FRAGEN: Warnung vor Methadon-»Behandlung« Rauschmittelabhängiger. *Dtsch. Ärztl.* 1181, 1973
- BERNHAEUER, D., FUCHS, E.F., GLOGER, M., NEUMANN, H.: Zum Auftreten von 03-Monoacethylmorphin in Heroinproben. *Arch. Krim.*, 168, 139–148 (1981)
- BERNHAEUER, D., FUCHS, E.F.: Acetylprocain in Heroinzubereitungen. *Arch. Krim.* 169, 25–30 (1982)
- BLACHLY, D.H.: Management of the opiate abstinence Syndrom. *Amer. J. Psychiat.* 122 (1966) 742
- BOHN, G., SCHULTE, E., AUDICK, W.: Gaschromatographische und massenspektrometrische Untersuchungen an im Münsterland in den Jahren 1972–1976 sichergestellten Heroinproben. *Arch. Krim.*, 160, 27–33 (1977)
- BRON, B.: Zur Psychopathologie beginnender und chronischer psychotischer Zustandsbilder bei jugendlichen Drogenkonsumenten. *Schweiz. Arch. Neurol. Neurochir. Psychiat.* 119 (1976) 73
- BRUHN, P., MAAGE, N.: Intellectual and neuropsychological functions in young men with heavy and long-term patterns of Drug Abuse. *Amer. J. Psychiat.* 134 (1975), 397
- BRUST, J.C.M., RICHTER, R.W.: Quinine Ambyopia related to heroin addiction. *Ann. Intern. Med.* 74 (1971) 84
- BSCHOR, F.: Zur Frage der Wirksamkeit strafrechtlicher Maßnahmen bei Drogenabhängigkeiten vom Opiattyp. *Z. Rechtsmed.* 78 (1976), 25–30
- BSCHOR, F.: Die Entwicklung der Drogenszene bis heute. *Z. Allg. Med.* 53, 1251–1262, 1977
- BSCHOR, F., ALGAEIER, R., MILHOLLAND, D.: Integriertes Behandlungssystem für Drogenabhängige. *DBA*, 509–522, 1977
- BSCHOR, F.: Ärztliche Richtlinien der Therapie Drogenabhängiger. Ref. bei der Arbeitsgemeinschaft Forensische Psychopathologie in Hannover, 11.11.1978
- BSCHOR, F.: Strategien der Behandlung Drogenabhängiger in Großbritannien. *DBA*, 465–471, 1980
- BSCHOR, F., JUNGE, S.: Mortalität Drogenabhängiger in Berlin seit 1971. *Berl. Ärztekammer* 5/1977
- CARLIN, A., STAUSS, F.F., ADAMS, K.A., GRANT, L.: The prediction of Neuropsychological impairment in polydrug Abusers. *Addict. Behav.* 3 (1978) 5
- CHALLENGER, Y.B., RICHTER, R.W., BRUNN, B., PEARSON, J.: Nontraumatic Plexitis and heroin addiction. *J. Amer. med. Ass.* 225 (1973) 958
- CHERUBIN, C.E., BADEN, M., KAVALER, F.: Infective endocarditis in narcotic addicts. *Ann. Intern. Med.* 69 (1968) 1091
- CONNELL, P.H.: Drogen und Drogensucht. *Annales Nestle* 41 (1976) 3
- COURVILL, C.: Contributions to the study of cerebral Anoxia. San Lucas Press, Los Angeles 1953
- DEISSLER, K.: Der periodische Suchtanfall. *Schweiz. Ärztezeit.* (1977) 13, 514
- DEISSLER, K.: Die süchtige Schwangere. *Med. Tribune* 13 (1978) 41
- DEJONG, R., BÜHRINGER, G., KALINER, B., KRÄMER, S., HENRICH, G.: Ergebnisse eines stationären Programms zur Behandlung jugendlicher Drogenabhängiger: Beschreibung der Klientel, Verlauf der Behandlung und erste Ergebnisse. In: De Jong, R.; Bühringer, G. (Hrsg.): Ein verhaltenstherapeutisches Stufenprogramm zur stationären Behandlung von Drogenabhängigen. G. Röttger Verlag, München 1978
- DISKUSSIONSBERICHTE DROGEN, Heft 3: Der Drogennotfall, Nicolaische Verlagsbuchhandlung, 1980

- DREYER, N.P., FIELDS, B.N.: Heroin-associated infective endocarditis in narcotic addicts. *Ann. Intern. Med.* 78 (1973) 699
- DROGEN-REPORT, Sonderausgabe: »Methadon«, Herausgeber: Daytop, München, 1980
- EL-HUSSEINI, Z., PLATZ, W.: Die hochdosierte Fluphenazin-dihydrochlorid-Infusionstherapie bei alkohol- und medikamentenbedingten deliranten Syndromen und einem Entzugssyndrom bei Drogenabhängigkeit. *Intensivbehandlung*, 5, 38-43, 1980
- ELLIOT, H.W., PARKER, K.D., WRIGHT, J.A. et al.: Actions and metabolism of heroin administered by continuous intravenous infusion to man. *Clin. Pharm. Ther.*, 12, 806-814 (1971)
- FELBY, S.: Morphine: its quantitative determination in nanogram amounts in small samples of whole blood by electroncapture gas chromatography. *For. Sci. Int.*, 13, 145-150 (1979)
- FENICHEL, O.: Perversionen, Psychosen, Charakterstörungen. Wissenschaftlicher Buchverlag, Darmstadt 1967
- GARRETT, E.R., GURKAN, T.: Pharmacokinetics of morphine and its Surrogates IV: pharmacokinetics of heroin and its derived metabolites in dogs. *J. Pharm. Sci.*, 69, 1116-1134 (1980)
- GERCHOW, J.: Rechtsstellung des Arztes und ärztliche Verschreibungspraxis bei Drogenabhängigen. *Suchtgefahren*, 129-138, 1978
- GERLACH, D.: Die Untersuchung von Rauschmittelkonsumenten. *Deutsches Ärzteblatt*, 2075-2078, 1977
- GERLACH, D., WOLTERS, H.D.: Zahn- und Mundschleimhautbefunde bei Rauschmittelkonsumenten. *Deutsche zahnärztl. Zeitschrift*, 400-404, 1977
- GILLES, F.H., NAG, D.: Vulnerability of human spinal cord in transient cardiac arrest. *Neurology* 21 (1971) 833
- GLASER, T.: Körpereigene Opiate. *Chem. i. u. Z.*, 4, 105-114 (1981)
- GOLD, M.S., POTTASH, A.C., SWEENEY, D.R., KLEBER, HD.: Opiate withdrawal using Clonidine. *JAMA*, Vol. 243, 343-346, 1980
- GÖRLICH, H.: Akutes Opiatentzugssyndrom. *Psycho*, 8, 17-21, 1982
- GREENLEE, J.E., MANDEL, G.L.: Neurological complications in bacterial endocarditis. *Amer. J. Med.* 47 (1973) 958
- GROTE, D.: Therapiekette Niedersachsen - Wie freiwillig muß Drogentherapie sein? *Kriminalpädagogische Praxis*, 35-38, 1980
- GUNNE, L.-M., FRYKHOLM, B.: Studien zur Drogenkarriere. In: Ladewig, D. (Hrsg.): *Drogen und Alkohol - Der aktuelle Stand in der Behandlung Drogen- und Alkoholabhängiger*. S. Karger Verlag, Basel, München 1980
- HAERTZEN, CA., HOOKS, N.T.: Changes in personality and subjective experience associated with the chronic administration and withdrawal of opiates. *J. nerv. ment. Dis.* 148 (1969) 606
- HAERTZEN, CA., HILL, H.E., BELLEVILLE, R.E.: Development of the addiction research center inventory (ARCI): Selection of items that are sensitive to the effects of various drugs. *Psychopharmacologia (Berl.)* 4 (1963) 155
- HAHN, M.: Die Therapie Heroinabhängiger durch den praktizierenden Arzt. *Z. Allg. Med.*, 62, 585-590 (1986)
- HALL, J.H., KARP, H.R.: Acute progressive ventral pontine disease in heroin abuse. *Neurology (Minn.)* 23 (1973) 6
- HALLENBACH, B.: Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett bei heroinsüchtigen Frauen - derzeitiger Wissensstand und eigene Erfahrungen. *Geburtsh. und Frauenheilk.*, 42, 345-352 (1982)
- HARTMANN, K.: Das impulsive Verhalten. Ein psychoanalytischer Beitrag zur Suchtproblematik. In: Keup, W. (Hrsg.): *Sucht als Symptom*. Thieme, Stuttgart 1978
- HARZER, K.: Tödliche Vergiftung mit Colchicin. *Z. Rechtsmed.*, 93, 181-185 (1984)
- HÄNSEL, D.: Gedanken zum Verlauf der Motivation bei suchtkranken Patienten. *Suchtgefahren*, 112-118, 1980
- HASSE, H.E.: Der Drogennotfall. In: Waldmann, H, Zander, W. (Hrsg.): *Zur Therapie der Drogenabhängigkeit*. Vandenhoeck und Ruprecht, Göttingen 1975
- HASSE, H.-E.: Drogenabhängige in der ärztlichen Praxis. *Monatskurse für die ärztliche Fortbildung*, 30, 230-231, 1980
- HASSE, H.E., WALDMANN, H.: »Flashback«: Spontane psychotische Episoden als Folgeerscheinung des Phantastikgebrauchs Jugendlicher. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* 214 (1971) 399
- HENDERSON, A., NEMES, G., GORDON, N.B., Roos, L.: Sleep and narcotic tolerance. *Psychophysiology* 7 (1970) 346

- HERZ, A., BÄSIG, J.: Die Opiatsucht: Neue Forschungsperspektiven. *Nervenarzt*, 50, 205–211, 1979
- HILL, H.E., HAERTZEN, CA., WOLBACH, A.B. Jr., MINER, E.J.: The addiction research center inventory: Standardization of scales which evaluate subjective effects of morphine, amphetamine, pentobarbital, alcohol, LSD-25, pyrahexyl and chlorpromazine. *Psychopharmacologia (Berl.)* 4(1963) 167
- HIMMELBACH, C.K.: Clinical studies of drug addiction physical dependence, withdrawal and recovery. *Arch. intern. Med.* 69 (1942) 766
- HIRSCH, C.S.: *Dermatopathology of drug addiction.* *Hum. Pathol.* 3 (1972) 37
- HUIZER, H.: Analytical studies on illicit heroin. I. The occurrence of O³-monoacetylmorphine. *J. forens. Sci.*, 28, 32-39 (1983)
- HUIZER, H.: Analytical studies on illicit heroin. II. Comparison of samples. *J. forens. Sci.*, 28, 40-48 (1983)
- HÜNNEKENS, H.: Klinische Behandlung junger Drogenabhängiger im regionalen Verbund. *Therapiewoche*, 30.1178-1185, 1980
- JAIN, N.C., SNEATH, T.C., BUDD, R.D. et al: Gas chromatographic/thin-layer Chromatographie analysis of acetylated codeine and morphine in urine. *Clin. Chem.*, 21, 1486-1489 (1975)
- JASINSKI, D.R., MARTIN, W.R.: Evaluation of a new Photographie method for assessing pupil diameters. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, Vol. 8, 256–271, 1967
- JASPERS, K.: *Allgemeine Psychopathologie.* Springer, Berlin, 1965
- JERVIS, G.A., JOYCE, F.T.: Barbiturate-opiate intoxication with necrosis of the basal ganglia of the brain. *Arch. Pathol.* 45 (1942) 297
- JONES, H.R., SIEBERT, R.G., GERACE, J.E.: Neurological manifestation of bacterial endocarditis. *Ann. intern. Med.* 71 (1969) 21
- KAHN, E.J., NEUMANN, L.L., POLK, G. A.: The course of the heroin withdrawal Syndrome in newborn infants treated with phenobarbital or chlorpromazine. *J. Pediatr.* 75 (1969) 495
- KANDALL, S.M., GARTNER, L.M.: Late presentation of drug withdrawal Symptoms in newborns. *Amer. J. Dis. Child* 127 (1974) 58
- KANDEL, D.B.: Entwicklungsstadien beim Drogengebrauch Jugendlicher. In: *Rausch und Realität*, Bd. 2 - Drogen im Kulturvergleich, 636-641, Materialienband zu einer Ausstellung des Rautenstrauch-Joest-Museums für Völkerkunde der Stadt Köln
- KÄFERSTEIN, H., STICHT, G., RAMME, H.: Ein ungewöhnlicher Drogentod. *Beitr. gerichtl. Med.*, 40, 311–313 (1982)
- KARLINER, J.S., STEINBERG, A.D., WILLIAMS, M.H.: Lung function after pulmonary edema associated with heroin overdose. *Arch. Intern. Med.* 124 (1969) 350
- KAY, D., KELLY, O.A.: Some changes in human sleep during chronic intoxication with morphine. *Psychophysiology* 7 (1970) 346
- KERR, F.W.L., POZUELO, J.: Suppression of physical dependence and induction of hypersensitivity to morphine by stereotaxic hypothalamic lesions in addicted rats. *Mayo Clin Proc.* 46 (1971) 653
- KEUP, W.: A Standard method for the clinical evaluation of psychoactive drugs. *Excerpta Medica International Congress. Series No. 150, Proceedings of the IV World Congress of Psychiatry, Madrid, 2017-2029, 1966*
- KEUP, W.: Psychotic Symptoms due to cannabis abuse. *Dis. nerv. Syst.* 31 (1970) 119
- KEUP, W.: *Methadon-Erhaltungsprogramme.* *Deutsches Ärztebl.* 1179–1182, 1973
- KEUP, W.: Sucht, Abhängigkeit und Mißbrauch. *Deutscher Ärztekalender 1978.* Verlag: Urban und Schwarzenberg, Mch.-Wien-Baltimore, 1978
- KEUP, W.: Pharmakotherapie bei Suchterkrankungen. 3. Aufl., Herausgeber: Deutscher Caritasverband e.V. Druck: Stückle, Ettenheim, 1980
- KEUP, W.: Zahlen zur Gefährdung durch Drogen und Medikamente. Zur Frage der Suchtgefahren. *Jahrbuch 1981.* Neuland-Verlagsgesellschaft, Hamburg
- KEUP, W.: Clonidin im Opiat-Entzug. *Münch. med. Wschr.* 124, 148–158, 1982
- KEUP, W.: Clonidin - seine Möglichkeiten in der Pharmakotherapie der Heroinabhängigkeit. *Dtsch. Ärztebl.* 3, 37–48, 1983
- KHAZAN, N., COLASANTI, B.: EEG correlates of morphine challenge in postaddict rats. *Psychopharmacology (Berl.)* 22 (1971) 56
- KHAZAN, N., ROEHRS, T.: EEG responses to morphine testdose in morphine- and methadone-treated rats. *Pharmacologist* 15 (1973) 168

- KIELHOLZ, A.: Seelische Hintergründe der Trunksucht. Psychoanalyt. Bewegung. Int. Psychoanalyt. Verlag, Wien 1930
- KIELHOLZ, P., LADEWIG, D.: Die Drogenabhängigkeit des modernen Menschen. Lehmanns, München 1972
- KLEINER, D., Der junge Drogenabhängige im Strafverfahren - Therapieeinleitung und -motivation durch den Jugendrichter. Monatsschrift für Kriminologie und Strafrechtsreform, 61, 135-138, 1978
- KLEINER, D.: Therapie gestern und heute – Erfahrungen für die Zukunft. Sonderdruck: Soziale Arbeit, 1979
- KLEINER, D.: Zum Drogenproblem. Der Kinderarzt, 1295–1303, 1981
- KLEINER, D.: ZU Begriff und Praxis von »Motiv« und »Motivation« in der Suchttherapie - Betrachtungen zu einer dringlichen Aufgabe. Soziale Arbeit, 49-57, 1982
- KLEINER, D., THAMM, B.G., TILLMANN, K.: Fixierbrief und Elternbrief. Der Kinderarzt, 811–813, 1978. Zu beziehen über: Informationskreis Drogenprobleme e.V., p.A. Dr. med. D. Kleiner, Händelallee 7, Berlin
- KLOPPENBURG, J.: Behandlung Drogenabhängiger durch den niedergelassenen Arzt. DBÄ, 532-536, 1977
- KURTZ, C.: Katamnesen jugendlicher Opiatabhängiger nach richterlich angeordneter Langzeittherapie. Drogen und Alkohol. Int. Symp., Basel, Verlag S. Karger, Basel, Herausgeber: D. Ladewig, Basel, 157–159, 1980
- KUSCHINSKY, K.: Zur Pharmakologie von Opioiden. D. Ä., 6, 225-229 (1981)
- LADEWIG, D.: Die Behandlung Drogenabhängiger. In: Kisker, K.P. et al. (Hrsg.): Handbuch Psychiatrie der Gegenwart, Band 3.3. Aufl. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokio 1987
- LADEWIG, D., BATTEGAY, R., LABHARDT, F.: Stimulantien: Abhängigkeit und Psychosen. Dtsch. med. Wschr. 94 (1969) 101
- LANGEN, D.: Hypnose, archaische Ekstase und Versenkung. Conf. psychiat. (Basel) 4 (1961) 228
- LASAGNA, L., VON FELSINGER, J.M., BEECHER, H.H.: Drug-induced mood changes in man. 1. Observations on healthy subjects, chronically ill parents and »postaddicts«. J. Amer. med. Ass. 157 (1955) 1006
- LENNERTZ, E.: Gruppendynamisches Modell in der Drogensubkultur. Zschr. Gruppenpsychother. Gruppendynamik 5 (1972) 212
- LEWIS, J.R.: Should heroin be available to treat severe pain? J. Amer. med. Ass. 240 (1978) 16001
- LEWIS, S.A., OSWALD, J., EVANS, J.J., AKINDELE, M.O., TOMPETT, S.L.: Heroin and human sleep. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 28 (1970) 374
- LEY, H.: Differentialdiagnose der zerebralen Vergiftungen. In: Bodechtel, G. (Hrsg.): Differentialdiagnose neurologischer Krankheitsbilder. Thieme, Stuttgart 1975
- LOLLI, G.: The addictive drinker. Quart. J. Stud. Alcohol. 10 (1949) 404
- LURIA, D.B., HENSLE, T., ROSE, J.: The major medical complications of heroin addiction. Ann. Intern. Med. 67 (1967) 1
- MAMOLI, B., PRESSLICH, O., WESSELY, P., ZWISCHENBERGER, J.: EEG-Untersuchungen bei Drogenmißbrauch. Wien. clin. Wschr. 86 (1974) 287
- MARQUARD, W.G., MARTIN, W.R., JASINSKI, D.R.: The Use of the Polaroid CU Camera in Pupillography. The International Journal of the Addiction, Vol. 2, 301-304, 1967
- MARTIN, W.R., EADES, C.G.: A comparison between acute and chronic physical dependences in the chronic spinal dog. J. Pharmacol. exp. Ther. 146 (1964) 385
- MARTIN, W.R., JASINSKI, D.R., MANSKY, R.A.: Naltrexon- an antagonist for the treatment of heroin dependence. Arch. gen. Psychiat. 28 (1973) 284
- MARTIN, W.R., JASINSKI, D.R.: Assessment of the abuse potential of narcotic analgetics in animals. In: Martin W.R. (Ed.) Drug Addiction I. Handbook of experimental pharmacology. Vol. 45/I. Springer, Berlin 1977
- MARTIN, W.R., SLOAN, J.W.: Neuropharmacology and neurochemistry of subjective effects, analgesia, tolerance and dependence produced by narcotic analgetics. In: Martin, W.R. (Ed.): Drug addiction I. Handbook of experimental pharmacology Vol. 45/I. Springer, Berlin 1977
- MELIAN, L.: Drogen- und Rauschmittel-Mißbrauch 1976. Fortschr. Med. 95 (1977) 1785
- MENDA, K.B., GORBACH, S.L.: Favorable experience with bacterial endocarditis in heroin addicts. Ann. Intern. Med. 78(1973)25
- METHADON-KOMPENDIUM, zusammengestellt im April 1973 durch den schwedischen Reichsverein für Hilfe bei Arzneimittelmißbrauchern (RFHL), Stockholm
- MIKULA, G.: Derzeitige Drogenproblematik in der CSSR. Wiener Zeitschrift f. Suchtforschung, 4, 13–16, 1981
- NUSSBAUM, P.: Alkoholismus als Individualpsychologisches Problem. In: Die Alkoholfrage in der Schweiz. Schwabe, Basel 1943

- OKA, T., HOSOYA, E.: Effects of humoral modulators on naloxon and morphine-induced changes in the spontaneous locomotor activity of the rat. *Psychopharmacology (Berl.)* 47 (1976) 243
- OPENSHAW, H.: *Neurological Complications of Endocarditis in Persons Taking Drugs Intravenously*. West. J. Med. 124 (1976) 276
- OSTOR, A.G.: The medical complications of narcotic addiction. *Med. J. Aust.* 1 (1977) 410
- PAPESCHI, R., THEISS, P., AYHAN, A.: AMT catalepsy and hypokinesia: Interaction with morphine and cocaine. *Psychopharmacology (Berl.)* 46 (1976) 149
- PEARSON, J., BADEN, M.B., RICHTER, R.W.: Neuronal depletion in the globus pallidus of heroin addicts. *Drug Alcohol Depend.* 1 (1975/76) 349
- PEARSON, J., RICHTER, R.W., BADEN, M.M., CHALLENGOR, Y.B., BRUUN, B.: Transverse myelopathy as an illustration of the neurologic and neuropathologic features of heroin addiction. *Human Pathol.* 3 (1972) 107
- PENN, A.S., ROWLAND, R.P., FRASER, D.W.: Drugs, coma and myoglobinuria. *Arch. Neurol.* 26 (1972) 336
- PENTSCHEW, A.: Intoxikationen. In: Pentschew, A. (Hrsg.): *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie Bd. XIII/2*. Springer, Berlin 1958
- PLATZ, W.: Therapie medikamentös bedingter deliranter Syndrome, insbesondere bei Clomethiazol-Abhängigkeit. In: *Behandlung der Sucht und des Mißbrauchs chemischer Stoffe*, Herausgeber: W. Keup, Georg Thieme Verlag, Stuttgart-N.Y., 65-73, 1980
- PLATZ, W., BARTSCH, H.: Heroin-Abhängigkeit: Klinisches Erscheinungsbild. *Temp. Medic* 22, 8-17, 1982
- PRITZEN, K.: Suchtmittel und Suchtmittelmißbrauch in der DDR. Sonderdruck: Berliner Ärzteblatt, 1978
- PROTASS, L.M.: Delayed postanoxic encephalopathy after heroin use. *Ann. Intern. Med.* 74 (1971) 738
- RADO, S.: Die psychischen Wirkungen der Rauschgifte. *Intern. Ztschr. Psychoanal. (Wien)* 12 (1926)
- RAMSEY, R.G., GUNNAR, R.M., TALEIN, J.R.: Endocarditis in the drug addicts. *Amer. J. Cardiol.* 25 (1970) 606
- REICHMANN, L.B., SHIM, C.S., BADEN, M.M., RICHTER, R.W.: Development of tolerance to street heroin in addicted and nonaddicted primates. *Convention Amer. Public Health Ass. Atlantic City N.J./USA* 14. November 1972
- REMSCHMIDT, H.: Psychotische Zustandsbilder bei jugendlichen Drogenkonsumenten. *Münch. med. Wschr.* 115(1973)1225
- RICHTER, R.W., ROSENBERG, R.N.: Transverse myelitis associated with heroin addiction. *J.A.M.A.* 206 (1968) 1255
- RICHTER, R.W., BADEN, M.M., PEARSON, J.: Clinical and neuropathological correlates of heroin addiction. *Ann. Intern. Med.* 72 (1970) 808
- RICHTER, R.W., CHALLENGOR, Y.B., PEARSON, J., KAGEN, L.T., HAMILTON, L.L., RAMSEY, W.H.: Acute myoglobinuria associated with heroin addiction. *J.A.M.A.* 216 (1971) 1172
- RICHTER, R.W., PEARSON, J., BRUUN, B., CHALLENGOR, Y.B., BRUST, J.M., BADEN, M.M.: Neurological complications of addiction to heroin. *Bull. New York Acad. Med.* 49 (1973) 3
- RUBNER, O.: Verschreibungspraxis bei drogenabhängigen Patienten. *DBA*, 552-553, 1976
- SAPIRA, J.D.: The narcotic addict as a medical patient. *Amer. J. Med.* 45 (1968) 555
- SAYFEDDINIPUR, N., RIEGER, H.: EEG-Beobachtungen bei 32 chronischen Opiumrauchern. *Nervenarzt* 49 (1978) 167
- SCHAUT, J., SCHNOLL, S.H.: Four Cases of Clonidine Abuse. *Am. J. Psychiat.* 140 (1983) 1625-1627
- SCHEIN, P.S., YESSAYAN, L., MAYMAN, C.I.: Acute transverse myelitis associated with intravenous opium. *Neurology* 2 (1971) 101
- SCHNEIDER, K.: *Klinische Psychopathologie*. 11. unver. Aufl. Thieme, Stuttgart 1976
- SCHNEIDER, M.: **Methadon-Behandlung**. *Münch. med. Wschr.* 115, 1655-1660, 1975
- SCHOLZ, W.: Topistic lesions. In: Schade, J.F.W., McMcnemey, H. (Eds.): *Selective Vulnerability of the Brain in Hypoxemia*. Davis 1963
- SCHREIBER, S.N., LIEBOWITZ, M.R., BERNSTEIN, L.H., SRINIVASAN, K.: Limb compression and renal impairment complicating narcotic overdose. *New Engl. J. Med.* 284 (1976) 368
- SELLS, S.B.: **Follow-up and Treatment Outcome**. In: Lowinson/Ruiz (Eds.): *Substance abuse: clinical problems and perspectives*, Williams and Wilkins, Baltimore, London 1981
- SIMON, E.J.: The effects of narcotics on cells in tissue culture. In: Louet, D. (Ed.): *Narcotic Drugs, Biochemical Pharmacology*. Plenum, New York 1971
- SKARABIS, H., BECKER, B.M.: *Epidemiologische Untersuchung zur Schätzung des Umfangs und der Sozial-*

- struktur der Heroinscene in Berlin (West), Zwischenbericht. Druck: Platane e.V., Verein zur Wiedereingliederung psychisch Kranker, Berlin, 1979
- SLATER, N.T., REILLY, E.B., BRANDT, R.A.: The neuropathology of barbiturate intoxication. *J. Neuropathol. Expit. Neurol.* 25 (1966) 237
- SMITH, G.M., BEECHER, H.K.: Subjective effects of heroin and morphine in normal subjects. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 136(1962)47
- SPIEHLER, V.R., CRAVEY, R.H., RICHARDS, R.G., ELLIOTT, H.: The distribution of morphine in the brain in fatal cases due to the intravenous administration of heroin. *J. Anal. Tox.*, 2, 62-67 (1978)
- SPRINGER, A.: Ein Beitrag zum Problem des Sexualverhaltens der jugendlichen Drogenabhängigen. *Wien. Ztschr. Nervenheilk.* 31 (1973) 139
- STAEHELIN, J.E.: Nichtalkoholische Süchte. In: *Psychiatrie der Gegenwart. Klinische Psychiatrie Bd. II.* Springer Berlin, 1960
- STAUBER, M., SCHWERDT, M., HOLLENBACH, B.: Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett bei heroinsüchtigen Frauen - derzeitiger Wissensstand und eigene Erfahrungen. *Geburtsh. und Frauenheilk.*, 42, 345-352, 1982.
- STEINBRECHER, W.: Die klinischen Gesamtsyndrome bei Mißbrauch und Sucht unter besonderer Berücksichtigung intern-neurologischer Befunde. In: Steinbrecher, W., Solms, H. (Hrsg.): *Sucht und Mißbrauch.* Thieme, Stuttgart 1975
- STONE, M.L., SALERNO, L.J., GREEN, M., ZELSON, C.: Narcotic addiction in pregnancy. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 109 (1971) 716
- STRASSMANN, G., STURNER, W., HELPRIN, M.: Hirnschädigung insbesondere des nucleus lentiformis bei Heroinsüchtigkeit, Barbituratvergiftung, späten Tod nach Erhängen und Herzstillstand während der Anästhesie. *Beitr. Gerichtl. Med.* 25 (1969) 236
- STRATENWERT, J.: Therapieeinrichtung »Jugend hilft Jugend«, Hamburg - »Das ist ja schlimmer als Knast hier!« *Kriminalpädagogische Praxis*, 39-43, 1981
- STRUNK, P.: Dissozialität im Jugendalter. Vortrag 90. Wanderversammlung Südwestdeutscher Neurologen und Psychiater. Baden-Baden 8.-9.6.1974
- SWAIN, J.M.: The central nervous system in morphinismus. *Amer. J. Psychiatr.* 102 (1945/46) 378
- TÄSCHNER, K.-L.: Das Problem der Hilfen für jugendliche Drogenabhängige. *Jugendwohl*, 410-415, 1978
- TÄSCHNER, K.-L.: Therapie der Drogenabhängigkeit - Ein Handbuch. Kohlhammer Verlag, Stuttgart 1983
- TÄSCHNER, K.-L.: Clonidin beim Entzugssyndrom Opiatsüchtiger. *Med. Klin.* 80 (1985), 664-667
- TÄSCHNER, K.-L.: Therapie bei Abhängigkeit von Rauschdrogen. *Dtsch. Ärztebl.* 23, 1707-1711, 1988
- THAMM, B.G.: Psychosoziale Beratung für Drogenmißbraucher. *DHS Informationsdienst*, Nr. 3/4, 1979
- THOMPSON, W.R., WALDMANN, M.B.: Cervical myelopathy following heroin administration. *J. Med. Soc. New Jersey* 67 (1970), 223
- TILLMANN, K.: Jugendrichterliche Erfahrungen mit Drogenabhängigen. *Zentralblatt für Jugendrecht und Jugendwohlfahrt*, 65, 461-723, 1981
- TRUBE-BECKER, E.: Drogenabusus mit Todesfolge. *Med. Klin.* 70 (1975) 133
- VOGEL, F.: Humangenetische Aspekte der Sucht. *Dtsch. med. Wschr.* 717-723, 1981
- VOLAVKA, A., ZAKS, A., ROUBICEK, J., FINK, M.: Electroencephalographic effects of diacetylmorphine (Heroin) and naloxone in man. *Neuropharmacology* 9 (1970) 587
- YABLOSKY, L.: The violent Gang. *Macmillan Co*, New York 1962
- WAGNER, A., EICHMANN, D.: Lungenödem nach Heroin-Injektion. *Dtsch. Ärzteblatt*, 3421-3424, 1975
- WAY, E.L., KEUP, J.W., YOUNG, J.M., GRASSETTI, D.R.: The pharmacologic effects of heroin in relationship to its rate of biotransformation. *J. Pharmacol. Exper. Ther.* 129 (1960) 144
- WIECK, H.H.: *Lehrbuch der Psychiatrie.* 2. Aufl. Schattauer, Stuttgart 1977
- WINKLER, A.: Clinical and electroencephalographic studies on the effects of mescaline. N-allylmorphine and Morphine in Man. *J. Nerv. ment. Dis.* 120 (1954) 157
- WINKLER, K.-R.: Zur Strafbarkeit des Arztes gem. § 11 Abs. 1 Nr. 9 Betäubungsmittelgesetz. *Suchtgefahren*, 28-37, 1980
- WOGGON, B.: *Haschisch. Konsum und Wirkung.* Springer, Berlin 1974
- WYNNE, J.W., GOSLEN, J.B., SALLINGER, W.E. Jr.: Rhabdomyolysis with cardiac and respiratory involvement. *South Med. J.* 70 (1977) 1125
- ZELSON, C., RUBIO, E., WASSERMANN, E.: Neonatal narcotic addiction: 10 year Observation. *Pediatrics* 48 (1971)178

ZIEGLER, B.: Neurophysiologische Aspekte der Sucht und des Entzugs. In: Keup, W. (Hrsg.): Sucht als Symptom. Thieme, Stuttgart 1978

ZIERHOLZ, R.A.: Wiedereingliederung von Suchtkranken: Nur bescheidene Erfolge. Dtsch. Ärzteblatt, 905-907, 1978

ZIMENT, I.: Nervous system complications in bacterial endocarditis. *Amer. J. Med.* 47 (1969) 593

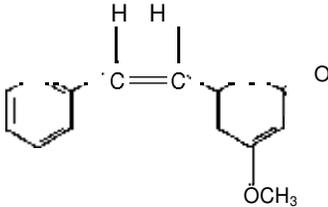
ZUMBE, F.J., BECK, K.J., SCHÖNHÖFER, P.S.: Gynäkologisch-geburtshilfliche Probleme bei Drogenkonsumentinnen und Drogenabhängigen. *Geburtsh. Frauenheilk.* 33 (1973) 241

KAWA

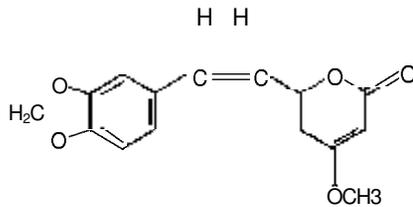
Synonyma:

Kawa-Kawa, Kawain, Methysticin

Chemische Formel:



Kawain: $C_{14}H_{12}O_3$



Methysticin: $C_{15}H_{12}O_5$

Beschaffenheit

Weißes Pulver

Vorkommen:

In der Wurzel des Rauschpfeffers.

Verwendung:

Durch Kauen und nachfolgende Vergärung aus den Wurzeln des polynesischen Pfeffers hergestelltes Rauschgetränk.

Wirkungscharakter und Stoffwechselverhalten:

Wirkt anästhetisierend auf die Schleimhäute.

Toxizität:

Gering toxisch.

Symptome:

50 mg: Aktivitätssteigerung, vermindertes Schlafbedürfnis, Leistungssteigerung.
 150 bis 200 mg: Euphorie, friedliche, erotisch gefärbte Träumerei, Gesprächigkeit, Heißhunger.
 Über 250 mg: Stupor, Übelkeit, Erbrechen, Tremor, Konjunktivitis, tiefer Schlaf.

Nachweis:

Dünnschichtchromatographie

Therapie:

Akut:

Antidot Physostigmin bei anticholinergem Wirkung.

Bei Rauschmitteln steht neben dem Wiederauftreten der Symptome, die zum Medikamentenmissbrauch führten (Kopfschmerzen, Depressionen) der psychische Zwang zur Wiederholung im Vordergrund. Ablenkung, Sport, Akupunktur und Verhaltenstherapie helfen.

Chronisch:

Entzug wegen Selbstmordgefahr (toxische Psychose durch Überdosierung) möglichst auf geschlossener Station.

Falls nötig (in seltenen Fällen) Sedierung mit Doxepin: maximal 10 Tage, saure Mineralwässer oder Obst-säfte zur Urinansäuerung.

Ketamin

Synonym:

2-(2-Chlorphenyl)-2-methylaminocyclohexanon

Handelspräparate:

curasan/Astrapin:

AB-Ketamin

Schwabe-Curamed:

Ketamin Curamed

Hexal:

Ketamin Hexal

ratiopharm:

Ketamin-ratiopharm

Parke-Davis/Pfizer:

Ketanest

Arzneimittelwerk Dresden:

Velonarcon

Vorkommen im Trinkwasser:

Über den Urin der Anwender gelangen alljährlich große Mengen der Reinsubstanz über das Abwasser in das Grundwasser und von dort in manches Trinkwasser.

Wirkungscharakter:

Ähnlich dem Phencyclidin. Halbwertszeit 3–4 Std.; wird zu zwei aktiven Metaboliten abgebaut, nämlich zu Norketamin und Dehydronorketamin. Die Ausscheidung erfolgt innerhalb von 72 Std. über den Urin.

Der Hauptwirkort des Ketamin ist das Zentralnervensystem (Tab. 1). Nach i.v. Injektion einer anästhetischen Dosis wird nach 30 bis 60 Sekunden, d. h. innerhalb etwa einer Kreislaufzeit, nahezu unvermittelt das chirurgische Toleranzstadium erreicht. Während das in seinen sensorischen und motorischen Bahnen gegliederte thalamokortikale System deutlich inhibiert wird, treten im diffusen limbischen und retikulären System exzitatorische und inhibitorische Effekte nebeneinander auf. Diese Befunde erklären einerseits Analgesie und Bewusstseinsverlust, andererseits dürfte die kardiozirkulatorische Stimulation auf die zum Teil exzitatorische Wirkung auf den Hirnstamm zurückzuführen sein.

In der Aufwachphase kann es in bis zu 100% der Fälle zu traumähnlichen Erlebnissen kommen, die sich im Einzelfall unter klinischen Bedingungen subjektiv und objektiv sehr störend auswirken können. Für die analgetische Wirkung von Ketamin wird als zusätzlicher Angriffsort eine Hemmung der Schmerzfortleitung in der Substantia gelatinosa der Hinterhörner des Rückenmarks diskutiert.

Tab. 1: Wirkung am zentralen Nervensystem

Niedrige Dosierung	Wachzustand Analgesie Somnolenz
Höhere Dosierung	Narkose (dissoziative Anästhesie) charakteristische EEG-Veränderungen Aufwachphänomene

Die Wirkungen von Ketamin auf das kardiovaskuläre System entsprechen einer zentralen, sympathomimetischen Stimulation. Nach intravenöser Gabe einer anästhetischen Dosis von Ketamin kommt es beim Menschen fast ausnahmslos zu einem kurzfristigen Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdrucks

sowie der Pulsfrequenz mit einem Maximum in der dritten Minute und Rückkehr zum Ausgangsniveau nach 10 bis 20 Minuten. Die maximale Steigerung beträgt in Ausnahmefällen bis 100%, im Mittel für alle drei Größen etwa 25%.

Als Folge der gesteigerten Herzschlagfrequenz bei etwa gleich bleibendem Schlagvolumen nimmt das Herzminutenvolumen im Durchschnitt um etwa 30% zu. Der systemische Gefäßwiderstand ist in der Regel leicht erhöht. Die pulmonalarterielle Druckerhöhung geht mit der Systemblutdruckerhöhung parallel und entspricht beim Herzgesunden etwa Änderungen um 20%. Allerdings muss bei kardialen Risikopatienten infolge einer Widerstandserhöhung im kleinen Kreislauf um etwa 100% mit einer überproportionalen Belastung des rechten Ventrikels gerechnet werden. Beim experimentellen Endotoxinschock mit seinen massiv erhöhten pulmonalarteriellen Drucken bewirkt Ketamin dagegen eine Druckverminderung im kleinen Kreislauf.

Die hyperdynamie Kreislaufreaktion, insbesondere die erhöhte Druck- und Frequenzbelastung des Herzens, führt zu einem erhöhten myokardialen O₂-Bedarf und einer gesteigerten Koronardurchblutung. Nach einer relativ hohen Dosis von 5 mg/kg KG i.v. kam es bei 50% der untersuchten Patienten zu einem zwei- bis dreifachen Anstieg von Koronardurchblutung und myokardialem O₂-Verbrauch, im Rahmen des Gesamtkollektivs stieg der O₂-Verbrauch um etwa 60%. Diese Steigerungen sind für einen Herzgesunden vergleichsweise gering, bei hochgradiger Koronarsklerose - die autoregulative Anpassungsmöglichkeit der Koronardurchblutung ist hier weitgehend erschöpft - kann es dagegen unter Ketaminwirkung zu einem Missverhältnis von O₂-Angebot und O₂-Bedarf kommen. Diese Befunde sind aber nicht ohne Weiteres auf die Notfallsituation zu übertragen, in der zum einen die Patienten mit Trauma oder Schock ohnehin unter maximaler sympathoadrenerger Stimulation stehen, die für sie in dieser Situation lebenserhaltend sein kann, zum anderen die verwendeten Dosen weit niedriger liegen.

Ketamin selbst scheint keine Herzarrhythmien auszulösen und das Myokard gegenüber α - und β -mimetischen Katecholaminen (Isoproterenol, Noradrenalin) nicht zu sensibilisieren. Es wurde darüber berichtet, dass bei einem Kreislaufstillstand während einer Ketaminnarkose die Wiederbelebungszeit des Herzens im Vergleich zu anderen Narkoseverfahren deutlich verkürzt sei. Dafür sei jedoch keine direkte Myokardtoxizität des Ketamins verantwortlich zu machen, sondern ein im Vergleich zu anderen Narkoseverfahren mit myokardialer Depression schnelleres Erschöpfen der myokardialen Energiespeicher ATP und Phosphokreatinin während der Ischämiephase. Die Spontanatmung bleibt bis weit ins Toleranzstadium hinein erhalten. In der Regel kommt es zu einer Verschiebung der Atemmittellage zur Inspirationsseite und zu Veränderungen des Atemmusters.

Es wurden innerhalb eines Zeitraums von zwei bis zehn Minuten nach Injektion von 1 bis 2 mg/kg KG Ketamin unter Spontanatmung zum Teil statistisch signifikante Veränderungen des arteriellen PO₂ und PCO₂ beobachtet.

Beim Lungengesunden hat Ketamin keine messbaren Auswirkungen auf den Bronchialwiderstand, bei obstruktiven Lungenerkrankungen (Asthma) kommt es jedoch dosisabhängig zu einer Weiterstellung der vorher verengten Bronchien.

Relativ häufig wird nach Ketamingabe eine gesteigerte Speichelsekretion beobachtet, die aber durch Atropin unterdrückt werden kann.

Die Nierendurchblutung steigt kurzfristig gleichsinnig mit dem Herzminutenvolumen, die Urinproduktion wird nicht wesentlich beeinflusst. Säure-Basen-Haushalt und Blutzucker bleiben unbeeinflusst.

Indikationen:

Einleitung und Durchführung einer Allgemeinanästhesie, ggf. in Kombination mit Hypnotika; Ergänzung bei Regionalanästhesien; Anästhesie und Analgesie in der Notfallmedizin.

Kontraindikationen:

Schlecht eingestellter oder nicht behandelter Bluthochdruck (systolischer/diastolischer Blutdruck über 180/100 mmHg in Ruhe); Präeklampsie; Eklampsie; nicht oder ungenügend behandelte Hyperthyreose, drohende Uterusruptur, Nabelschnurvorfal.

Toxizität:

Therapeutische Dosis: 1 mg/l im Blut

Nebenwirkungen:

Bei Verwendung als Monoanästhetikum: Anstieg von Blutdruck und Herzfrequenz. Häufig: Aufwachreaktionen sowie Träume, auch unangenehmer Art, in Abhängigkeit von injizierter Dosis. Erhöhung des pulmonalen Gefäßwiderstandes, besonders bei Patienten mit eingeschränkter Koronarreserve, Lungenödem (Einzelfall). Bei hoher Dosis oder schneller i.v. Injektion Atemdepression möglich. Bei diagnostischen oder therapeutischen Eingriffen im Bereich der oberen Atemwege besonders bei Kindern Hyperreflexie und Laryngospasmus möglich. Häufig Anstieg des Hirndrucks (außer unter adäquater Beatmung), des intraokularen Druckes und des Muskeltonus. Gelegentlich Übelkeit, Erbrechen, Hypersalivation (Vorbeugung mit Atropin), Sehstörungen, Schwindel, motorische Unruhe. Selten Hautrötung, in Einzelfällen anaphylaktoide Reaktionen. Bei Patienten im Schockzustand weitere Blutdrucksenkung möglich.

Nachweis:

Flammenionisation, Gaschromatografie, HPLC

Symptome bei Überdosierung:

Halluzinationen, Delirium, Verwirrtheit, Sehstörungen, Übelkeit, Erbrechen, Atemstimulation, dann Atemdepression, Tachykardie, später Bradykardie, Hypertonie, dann Schock, Krämpfe, Herzrhythmusstörungen.

Therapie:

Kohle-Pulvis (10 g) nach oraler Aufnahme; Magenspülung, Kohle, Natriumsulfat; Plasmaexpander im Schock, Natriumbikarbonat-Infusion zum Azidoseausgleich. Beatmen. Lidocain bei Herzrhythmusstörungen.

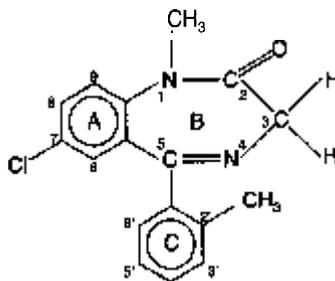
Ketazolam

(→ Benzodiazepinderivate)

Synonyma:

11-Chlor-8,12b-dihydro-2,8-dimethyl-12b-phenyl-4H-[1,3]-oxazino[3,2-d][1,4]benzodiazepin-4,7(6H)-dion

Chemische Formel:



Vorkommen:

Nicht im Handel.

Wirkungscharakter:

Mildes Hypnotikum und Anxiolytikum. Benzodiazepinderivat. Halbwertszeit 2 Stunden, des Hauptmetaboliten 34 Stunden. Vier Metaboliten mit einer Halbwertszeit von 6-8 Std.

Symptome:

Zentrale anticholinerge Symptome:

Agitiertheit, Bewegungsdrang, Angst, Halluzinationen, Choreoathetose, positiver Babinsky, Gedächtnisstörungen, Desorientiertheit, Delir, Stupor, Koma, Atemdepression;

Periphere anticholinerge Symptome:

Flush, heiße und trockene, rote Haut, Mundtrockenheit, Hyperthermie, Fehlen von Darmgeräuschen, Harnverhaltung, zunächst tachykarde, später bradykarde Herzrhythmusstörungen, Mydriasis.

Nachweis:

Dünnschichtchromatographie (qualitativ)

Gaschromatographie (quantitativ)

Therapie:

Sofort Gabe von Kohle-Pulvis, Magenspülung mit angefeuchtetem Schlauch, Instillation von Kohle-Pulvis (10 g), Natriumsulfat. Bei mindestens einem zentralen und zwei peripheren anticholinergen Symptomen Injektion von Physostigminsalicylat (Anticholium®: 0,04 mg/kg KG, d.h. beim Erwachsenen 2 mg i.m., beim Kind 0,5 mg i.m.). Wirkungseintritt nach 5-15 Minuten. Wirkungsdauer der Antidotwirkung 20 Min. bis 8 Stunden. Wiederholung in gleicher Dosierung. Besser Antidot Flumazenil (Anexate® 0,5 mg i.v.).

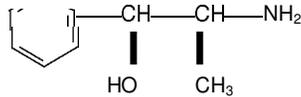
Literatur:

LAUX, G.: Neue Benzodiazepin-Tranquilizer. Z. Allg. Med. 58: 813-820 (1982)

Khat

Chemische Formel:

C₉H₁₃NO



Synonyma:

Kat, Qat, Kath, d-Nor-Isoephedrin (Cathin, das wirksamste Alkaloid des Khat)

Beschaffenheit:

Hauptwirkstoffe sind Alkaloide (0,09%); Cathinon, das beim Welken der Blätter in Cathin übergeht; Chathinin; Cathidin; L-Ephedrin und Edulin.

Ein Kilo frischer Khat-Blätter enthält ca. 2,7 g Cathin, 3,2 g Cathidin und 1,5 g Cathinin.

Vorkommen:

Die Hauptanbauggebiete des Khatstrauches liegen in Äthiopien und in den bergigen Gegenden des Jemen in Höhen von 900 bis 1200 m. Der Strauch wächst außerdem in West- und Südafrika, Arabien, Palästina, Turkestan und Afghanistan.

Verwendung:

Als Rauschdroge und als Genussmittel. Kath wird beispielsweise bei den Jemeniten hauptsächlich gekaut. Mehrere Blätter werden vom Kathbündel gepflückt und als kleiner Kloß in die Backetaschen gesteckt, dazu wird viel getrunken und nach ca. 15 Minuten, wenn die Blätter ausgesaugt sind, ausgespuckt. Pro Person werden 100 bis 200 g konsumiert.

In Südafrika bereitet man mit 5 bis 15 g Khat auf 1 l Wasser einen Tee.

In anderen Ländern wird Khat getrocknet mit Honig und wenig Wasser bzw. gemahlen mit Zucker und Gewürzen zubereitet.

Wirkungscharakter und Stoffwechselerhalten:

Die Wirkung gleicht jener der Weckamine: Müdigkeit verschwindet, Euphorie und schwache Erregung stellen sich ein, körperliche Arbeit und Reden werden leichter, das Hungergefühl wird zurückgedrängt. Es entwickelt sich eine mäßige, aber oft anhaltende psychische Abhängigkeit. Körperliche Abhängigkeit fehlt, keine Toleranzentwicklung. Rauschmittel

Toxizität:

Die gewohnheitsmäßige und insbesondere die übermäßige Anwendung von Khat kann auch wegen der Nicht-Amphetaminbestandteile (Tannine) die Gesundheit des Einzelnen schädigen.

Symptome und klinische Befunde:

Mydriasis, Magenkrämpfe, Obstipation, Gingivitis, Rausch

Psychisch: Euphorie, Appetitlosigkeit, Erregungszustände, vermindertes Kritikvermögen, Libidoverlust.

Nachweis:

Dünnschichtchromatographie, Emit oder TDX-Amphetamine.

Therapie:

Absetzen, Vitaltherapie (Beatmung, Kreislauf), Sedieren (Doxepin), Fürsorge (Schutz vor Selbstgefährdung): Bei starken Kauern treten während des Entzuges paranoide Alpträume und Körperzittern über mehrere Tage hinweg auf.

Bei Rauschmitteln steht neben dem Wiederauftreten der Symptome, die zum Medikamentenmissbrauch führten (Kopfschmerzen, Depressionen) der psychische Zwang zur Wiederholung im Vordergrund. Ablenkung, Sport, Akupunktur und Verhaltenstherapie helfen.

Lachgas

Synonyma

Azoxid, Distickstoffmonoxid, Stickoxidul, Stickstoffoxidul, Stickstoffsboxid, Distickstoffoxid.

Chem, Formel

N_2O

Verwendung

Inhalationsnarkotikum; handelsüblich in Druckgasflaschen.

Beschaffenheit

Farbloses, süßlich schmeckendes Gas mit angenehmem Geruch, etwas schwerer als Luft, wasserlöslich, chemisch stabil; nicht brennbar, aber unterhält die Verbrennung leicht entzündlicher Stoffe unter Freisetzung von Stickstoff. Stickgas!

Physikalische Daten:

MG 44.0; Gaszustand: Dichte 1,98 g/l, relative Gasdichte 1.5; flüssiger Zustand: Smp. $-91^\circ C$; Sdp. $-89^\circ C$

Wirkungscharakter

Keine toxische Eigenwirkung; Vergiftungserscheinungen bei Zufuhr hoher Lachgaskonzentrationen immer durch Sauerstoffmangel.

Nachweis

Gaschromatografisch.

Symptome

Bei Inhalation des verdünnten Gases innerhalb 1 Minute Ohrensausen, Bewußtlosigkeit und Empfindungslosigkeit mit leichter Zyanose.

Bei fortgesetzter Inhalation Asphyxie und Tod durch Atemlähmung.

Therapie

A 3 Rettung aus Gasmilieu

Zur Rettung von bewußtlosen Vergifteten aus gasverseuchten oder verrauchten Räumen möglichst vorher Brandschutzkleidung (Wolle statt Kunststoff) und Atemschutzmaske anlegen und anseilen, die Sicherungen herausdrehen (Explosionsgefahr), sofort Fenster aufreißen oder einschlagen, kein Licht machen und den Vergifteten rasch aus dem Raum entfernen. Bei Bränden zum Schutz vor giftigem Rauch und zur besseren Orientierung mit dem Kopf nahe am Boden (30 cm) kriechen.

Bei Bergung aus Gruben und Silos unbedingt vorheriges Anlegen von schwerem Atemschutz beim Retter und anseilen.

Kontaminierte Kleidung sofort entfernen, Haut mit warmem Wasser duschen oder PEG 400 auftragen, Augen spülen.

B 1 Frischluft

Sofort Frischluft, besser mit Sauerstoff angereicherte Luft, zuführen.

B 2 Künstliche Beatmung

Bei Patienten mit blauen Lippen sofort mit der künstlichen Beatmung beginnen, am besten mit einem Beatmungsbeutel; nur im Notfall durch Mund-zu-Mund- oder Mund-zu-Nase-Beatmung. Der Retter vermeidet einen Kontakt mit der Ausatemungsluft des Vergifteten.

Die Beatmungsfrequenz beträgt bei Erwachsenen 15-10 mal pro Minute, bei Kindern 30mal pro Minute. Am Ende des Beutels kann eine Sauerstoffleitung angeschlossen werden, falls mit sauerstoff-angereicherter Luft beatmet werden soll. Richtige Maskengröße wählen!

Der Arzt wird Bewußtlose *intubieren* und bei geblockter Manschette mit dem Atembeutel beatmen.

C 1 Herz-Lungen-Wiederbelebung

Sowohl toxisch als auch anoxisch können Herzrhythmusstörungen auftreten. Bradykarde Herzrhythmusstörungen werden mit Atropin (G 6) oder Orciprenalin (G 2), tachykarde Herzrhythmusstörungen werden mit Lidocain (G 61) oder Phenytoin (G 71) therapiert.

Ein Herzstillstand liegt vor bei

- plötzlicher Bewußtlosigkeit
 - weiten, lichtstarrten Pupillen
 - Fehlen des Pulses (am Hals oder in der Schenkelbeuge)
 - Schnappatmung, dann Atemstillstand
- Herzmassage und Beatmung werden von einem oder von zwei Helfern durchgeführt.

Den Erfolg der Herzdruckmassage stellt man durch folgendes fest:

- tastbarer Puls
 - Reagieren der Pupillen auf Licht
 - Wiederauftreten spontaner Atembewegungen
- Intratracheal oder i.v. Injektion von Adrenalin (G 56) bis 0,5 mg.

C 2 Schock

Zeichen des Schocks:

- aschgraue, kalte Arme und Beine
- kaum tastbarer, schneller Puls (über 100 Schläge pro Minute)
- Schlecht meßbarer Blutdruck (unter 100 mm/Hg)
- oberflächliche, schnelle Atmung
- Ausbleiben einer ausreichenden Urinproduktion (unter 20 ml pro Std.)

Der Vergiftete kann im Schock sterben, daher stets dem Schock vorbeugen durch Laienmaßnahmen:

- Ruhe
- Wärme (Unterlage, Zudecke)
- flache Lagerung (Beine hoch, Kopf tief = Körpereigene »Bluttransfusion«)
- warme Getränke (Tee, Kaffee)

Schocktherapie (Arzt)

- Als Therapievoraussetzung wird vom Arzt meist ein zentraler Zugang z.B. über eine Subclavia-Anonymia-Punktion gelegt.
- Beim *hypovolämischen*, dem häufigsten Schock bei Vergiftungen, erfolgen sofortige Infusionen ausreichender Mengen von Gelatine- oder HES-Lösungen (Plasmaexpander). Bei Vergiftungen wird wegen Urineindickung möglichst wenig Dextran infundiert. Keine peripheren Kreislaufmittel, die die Nierendurchblutung drosseln wie Adrenalin- oder Noradrenalin-derivate, sondern anschließend Infusion von Dopamin (**G19**).
- Beim schweren *anaphylaktischen Schock* kann die initiale Injektion von Adrenalin (0,05 bis 0,1 mg langsam i.V., G 56) indiziert sein; die Dosis kann in Abständen von 1-2 min. wiederholt werden.
- Beim *kardiogenen* Schock oder nach Auffüllen einer Hypovolämie kann Dopamin (G 19) im Dauertropf gegeben werden (Dosierung: 4 gamma/kg/min, d. h. 50 mg in 500 ml Laevulose, 40 Tropfen pro min. bei 50 hg).

- e) Es folgt die Bekämpfung der *Azidose* mit Bikarbonatdosen entsprechend wiederholten arteriellen Blutgasanalysen oder im Notfall vorübergehend dem Urin pH (über 7) (G 35).
- f) Bei Spastik im Bronchialtrakt Theophyllin (G 20) oder Orciprenalin (G 2).

C 5 Hirnödemtherapie (anoxisch)

HES 10 % (G 70), Trockenlegen bei der Infusionstherapie (niedriger ZVD), zusätzlich Triamcinolonacetonid (G 53) gegen das zytotoxische Hirnödem.

Literatur

KÜHN, BiRETT: Merkblätter gefährliche Arbeitsstoffe. Ecomed, Landsberg, 1986

Laxantia

Vertreter:

Bisacodyl, Phenolphthalein, Paraffin

Synonyme:

Laxantien, Abführmittel

Beschaffenheit:

Laxantien lassen sich in Gleitmittel, Hauptrepräsentant Paraffinum liquidum, Gemisch von flüssigen Paraffinen-Kohlenwasserstoffe von der Formel C_nH_{2n+2} ; $n = 1, 2, 3 \dots$), osmotisch wirkende Substanzen, zu denen salinische Abführmittel (z. B. Glaubersalz-Natriumsulfat) und niedermolekulare Zucker (z. B. Lactulose) gezählt werden, und pflanzliche sowie synthetische schleimhautreizende Stoffe (zu ihnen zählen die pflanzlichen und synthetischen Anthrachinonderivate, Bisacodyl, Phenolphthalein und Oxyphenisatin) unterteilen.

Verwendung:

– Therapeutisch: Vergiftungen, Operationen und Röntgenuntersuchungen des Magen-Darm-Traktes und der Nieren, Hämorrhoiden, Analfissuren, Hernien, Hypertension, zerebrale, zerebrale und koronare Gefäßsklerose (Apoplexiegefahr).

– Missbrauch

Vorkommen:

Etwa 30 % der Gesamtbevölkerung der Bundesrepublik Deutschland sind Laxantien-Verbraucher. 80–90 % davon sind Frauen.

Jährlich werden in der Bundesrepublik Deutschland etwa 42 Millionen Originalpackungen von Laxantien in öffentlichen Apotheken verkauft.

Präparate u.a.:

Agarolletten Tabletten (Warner-Lambert)
 Bekunis Bisacodyl Dragees (roha)
 Bisco-Zitron magensaftresistente Dragees (Biscova)
 Darmol Bisacodyl-Dragees (Omegin)
 Drix N Bisacodyl-Dragees (Hermes)
 Dulcolax Dragees (Boehringer Ingelheim)
 Dulcolax Suppositorien (Boehringer Ingelheim)
 Laxagetten Abführtabletten Lacktabletten (ct-Arzneimittel)
 Laxanin N Bisacodyl-Dragees 5 mg (Schwarzhaupt)
 Laxans-ratiopharm Tabletten (ratiopharm)
 Laxans-ratiopharm Suppositorien (ratiopharm)
 Laxbene N Lacktabletten (Merckle)
 Laxbene Suppositorien (Merckle)
 Laxoberal Bisa Abführdragees (Boehringer Ingelheim)
 Laxysat Bürger Dragees (Ysatfabrik)
 Marienbader Pillen N magensaftresistente Dragees (Riemser)
 Medirolax Medice Filmtabletten (Medice)
 Pyrilax Abführdragees (Berlin-Chemie)
 Pyrilaxzäpfchen (Berlin-Chemie)
 Stadalax Dragees (Stada)

Tirgon N magensaftresistente Dragees (Woelm Pharma)
 Vinco Abführ-Perlen Bisacodyl-Dragees 5 mg (OTW)
 Veneipon Dragees (Artesan)

Wirkungscharakter und Stoffwechselverhalten:

Laxantien sind Pharmaka, die die Transitzeit des Darminhalts verkürzen und eine Stuhlentleerung herbeiführen. Sie bewirken im wesentlichen eine Volumenzunahme des Darminhalts und verstärken den Füllungsdruck auf die Darmwand. Ein weiteres Wirkungsprinzip stellen Gleitmittel, Netzmittel, Salze bzw. Zucker und Drastika dar.

Die Laxantien können auf den Dünndarm oder auf den Dickdarm und auch auf den gesamten Darmtrakt wirken. Es gibt zahlreiche Gruppen von Laxantien mit verschiedenartigsten Wirkungen; z. B. „osmotisch“ wirksame Laxantien, nicht resorbierbare Zucker, Zufuhr großer Mengen einer isotonischen Trinkflüssigkeit, darmirritierenden Laxantien usw.

- Paraffinöl hat nur eine schwach laxierende Wirkung, die erst nach mehreren Tagen voll ausgeprägt ist und auf einer verstärkten Gleitfähigkeit des Stuhls beruht. Es kann bei übermäßigem chronischen Gebrauch in geringen Mengen in den Organismus aufgenommen werden und so in den Organen des Bauchraumes Fremdkörper-Granulome verursachen sowie durch eine Hemmung der Resorption von Fett und löslichen Vitaminen zur Malabsorption führen.
Kein Missbrauch bekannt!
- Rizinusöl: Ricinolsäure wird im Darmlumen enzymatisch aus dem Triglycerid freigesetzt und hemmt die enterozytäre Na-K-ATPase und stimuliert die Adenylatzyklase. Daraus resultiert bereits im Dünndarm die verstärkte Sekretion von Wasser und Elektrolyten sowie die Hemmung der Natriumresorption. Rizinusöl hemmt die passageverlangsamenden Segmentationsbewegungen des Darmes. Die Wirkung tritt nach 2–4 h ein. Bei längerfristiger Gabe werden die Mucosazellen des Dünndarmes geschädigt.
- Niedermolekulare Zucker, wie Lactulose, werden im Darm nicht resorbiert und binden aufgrund der erhöhten Osmolarität im Dickdarm Wasser.
Kein Missbrauch bekannt!
- Salinische Präparate (Magnesiumsulfat, Magnesiumcitrat, Natriumsulfat) fördern den Stuhlgang ebenfalls über einen Volumen- und Peristaltikeffekt; die Sulfat-Anionen halten eine osmotisch äquivalente Menge Flüssigkeit im Darmlumen zurück und verhindern dadurch eine Eindickung der Fäzes. Die Wirkung tritt nach 2–4 h ein.
- Schleimhautreizende Stoffe stimulieren im gesamten Darm die Flüssigkeits- und Elektrolytsekretion. Der wirksame Bestandteil der Anthrachinone sind die Emodine, die nach bakterieller Spaltung im Kolon freigesetzt werden. Anthrachinone sind in den meisten Abführmitteln enthalten. Ihre Wirkung setzt etwa 8–10 h nach oraler Gabe ein. Ein Hinweis auf den chronischen Gebrauch von Anthrachinonpräparaten ist das sogenannte „Laxantien-Kolon“: Melanosin coli, das als Präkanzerose diskutiert wird. Die bräunliche Imprägnierung der Kolonschleimhaut rührt von einem Reduktionsprodukt des 1-8-Dihydroanthrachinons her.

Der übermäßige Gebrauch antiabsorptiver und hydragogisch wirkender Abführmittel verursacht nicht nur Elektrolytverluste mit sekundären Motilitätsstörungen des Darms, sondern dort auch morphologische Schädigungen. Unter Anthrachinon kommt es zu Schäden des Plexus myentericus (Auerbach) mit Verlust von Neuronen, Ersatz von Ganglienzellen durch Schwann-Zellen und zur Atrophie der glatten Muskulatur. Auch die Kolon-Epithelzellen werden verändert. Im Laufe von Jahren entwickelt sich ein „Abführmittel-Kolon“ mit röhrenartiger Struktur des terminalen Ileum, Klaffen der Valvula ileocecalis, Dilatation und Haustrenverlust des Kolons und schließlich Verkürzung des Colon ascendens.

Bisacodyl wird nach oraler Gabe resorbiert, in der Leber deaztyliert, konjugiert und als Glukuronid über die Galle ausgeschieden. Nach bakterieller Dekonjugation wird es im Dickdarm wirksam.

Der langfristige Missbrauch von Laxantien kann komplexe Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes zur Folge haben. Hypokaliämie mit Leistungsminderung und Müdigkeit deutet auf das sogenannte Pseudo-Bartter-Syndrom hin; durch den enteralen Natrium-, Kalium- und Wasserverlust mit folgender Hyponatriämie, Hypokaliämie und Hypovolämie kommt es durch Stimulation des

Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems zum Hyperaldosteronismus. Die Hypokaliämie wird verstärkt (Darmatonie) und führt bei den Betroffenen (meist im Medizinbereich tätige Personen oder Angehörige von Patienten mit dem entsprechenden Krankheitsbild, die die Medikamenteneinnahme z. T. hartnäckig leugnen) zur Steigerung der Laxantiendosis.

Die normale Stuhlmenge liegt bei westlicher Kost im Durchschnitt bei etwa 100 – 200 g pro Tag, bei einer intestinalen Transitzeit von 60 – 70 Stunden. Der Mangel an Füllstoffen führt somit zu einer Abnahme der Stuhlmenge, aber auch zu einer Änderung der bakteriellen Darmflora, zu einer Druckerhöhung im Dickdarm und somit zu einer verlängerten Transportzeit. Der Wassergehalt des Stuhles macht rund 75 % aus. Das normale Stuhlverhalten bei westlicher Ernährung wäre zwei mal täglich bis zwei mal wöchentlich. Die normale Darmpassage 50 - 80 Stunden (erwünscht: 24 - 36 Stunden).

Der Weitertransport der Nahrung im Darm erfolgt durch die Peristaltik, die vom Füllungsdruck des Darms gesteuert wird. Das autonome Nervensystem greift modulierend in die Peristaltik ein. Die Bewegungsabläufe am Kolon erfolgen in zwei Formen, wodurch eine stete Durchmischung des Darminhalts zur Gewährleistung der resorptiven Vorgänge erfolgt und andererseits ein Vorwärtstransport des Darminhalts über größere Darmstrecken.

Die glatte Darmmuskulatur weist einen eigenen Grundrhythmus von langsamen Wellen mit aufgepöppelten Spitzenpotenzialen auf.

Die Defäkation wird reflektorisch über Bahnen des Plexus sacralis ausgelöst. Durch Druckanstieg, Verkürzung des Rektums und aktiver Zuhilfenahme der Bauchpresse – kommt es zu einer Erschlaffung des äußeren Analsphinkters mit nachfolgender Defäkation.

Die Obstipation äußert sich in unregelmäßiger, zeitweilig auch stagnierender Darmperistaltik. Hierdurch wird die Transitzeit des Darminhalts in der Regel um das 2- bis 3-fache verlängert, wobei gleichzeitig die Stuhlkonsistenz zunimmt. Die Obstipation wäre wie folgt zu definieren:

objektiv zu kleine Stuhlmenge, zu hohe Stuhlkonsistenz, zu lange Transitzeit.
subjektiv falsche selbstgesetzte Norm, falsche übertriebene Erwartungen.

Alte Menschen leiden – vermeintlich oder auch tatsächlich – häufiger an Obstipation als jüngere Personen. Hierfür lassen sich besondere geriatrische Gründe anführen: tägliches Stuhlgang-Erlebnis aus der Jugendzeit; überlieferte Irrlehre aus früherer Zeit hinsichtlich einer Autointoxikation bei Stuhlträchtigkeit; Immobilisation im Alter; Stuhlgang-Probleme als Kontaktsuche zu einem Arzt.

Die Diagnostik der Obstipation erfolgt durch folgende Fragen:

Stuhlganghäufigkeit?	Blutauflagerungen am Stuhl?
Stuhlmenge?	Hat eine Kostumstellung stattgefunden?
Stuhlkonsistenz?	Wurden Medikamente eingenommen?
Seit wann besteht die Obstipation?	Erfolgte ein Ortswechsel?
Schleimauflagerungen?	

Es gibt organische Obstipationstypen und funktionelle Obstipation.

Der anfänglich schnelle Erfolg stimulierender Laxantien führt so in einen Teufelskreis, aus dem der Patient aus eigener Kraft oft nicht wieder herausfindet. Allen Laxantien gemeinsam ist, dass sie zur Gewöhnung führen; vor allem die stimulierenden Laxantien jedoch prädisponieren zum Abusus.

Dem klinischen Bild des verheimlichten Laxantienabusus liegen psychopathologische Mechanismen zugrunde. Zum einen handelt es sich um eine Form der Drogenabhängigkeit, zum anderen aber um Patienten mit Zwangsvorstellungen und Tendenz zu Selbstmutilation. Wie bei anderen durch masochistische Tendenzen ausgelöste Krankheiten besteht in dieser Patientengruppe ein erhöhtes Suizidrisiko.

Abhängigkeit vom Krampfgift-Typ

Toxizität:

Stark unterschiedlich.

Dulcolax wird am häufigsten in Extremfällen wegen seiner starken Wirkung missbraucht (bis 40 Drg. pro Tag).

Symptome:

Abdominalschmerzen verschiedenster Art und Lokalisation chronische Diarrhoe, Inanition, Erbrechen, Hypokaliämie, Muskelschmerzen, Muskelschwäche, muskuläre Krämpfe, arterielle Hypotonie, intermit-

tierende Ödeme, Gewichtsverlust, rasche körperliche Ermüdbarkeit, Leistungsminderung, Neuropathie, selten kaliopenische Nephropathie, Herzrhythmusstörungen (bei gleichzeitiger Therapie mit Herzglykosiden).

Psychische Abhängigkeit

Nachweis:

DC
UV-Spektroskopie

Diagnostische Probleme:

Äußerst schwierig ist die Diagnose bei Laxantienabusus, wenn dieser vom Patienten bewusst verschwiegen wird. Chronischer exzessiver Laxantienabusus kann zu schweren Krankheitsbildern führen. Die Beschwerden bestehen in Abdominalschmerzen verschiedenster Art und Lokalisation, chronischer Diarrhoe, Erbrechen, Muskelschwäche, Gewichtsverlust und Ödemen. Die meist umfangreiche Symptomatik und der lange Krankheitsverlauf (bis zu 10 Jahren) führen zu breit angelegten, meist frustranen Abklärungen, an deren Ende die Bestimmung seltener Polypeptidhormone oder die operative Suche nach gastrointestinalen Tumoren steht.

Dem klinischen Bild des verheimlichten Laxantienabusus liegen psychopathologische Mechanismen zugrunde. Zum einen handelt es sich um eine Form der Drogenabhängigkeit, zum anderen aber um Patienten mit Zwangsvorstellungen und Tendenz zu Selbstmutilation. Wie bei anderen durch masochistische Tendenzen ausgelöste Krankheiten besteht in dieser Patientengruppe ein erhöhtes Suizidrisiko. In jedem Fall scheint es angezeigt, den betroffenen Patienten nach dem Absetzen der Laxantien, Kostumstellung, Kaliumsubstitution, physikalischen Maßnahmen usw. einer psychiatrischen Behandlung mit dem Ziel, ihn von seiner Autoaggression zu befreien, zuzuführen.

Therapie:

Die Voraussetzung der Therapie ist die Diagnose. Die Obstipation muss bestätigt werden. Die Ursachen festgestellt und beseitigt.

Einen wichtigen Faktor spielt das eingehende Kennenlernen des Patienten und die Aufklärung über die Darmtätigkeit und eine stuhlgangförderliche Ernährungsweise. Außerdem müssen weitere Laxantien verboten werden.

Behandlung:

Umstellung der Ernährung: morgens nüchtern 1 Glas Fruchtsaft,
zellulosereiche Kost,
Vermehrung der Flüssigkeitszufuhr,
körperliche Bewegung,
Kolonmassage,
Förderung der acidophilen Bifidus-Flora und
Stuhlgang-Training.

Eine Normalisierung der Stuhlentleerung wird durch dieses Behandlungsprogramm bei Obstipation in aller Regel nach einem individuellen Zeitraum von 1 - 4 Wochen bewirkt.

Besonderheiten:

Gehäuftes Vorkommen bei Magersüchtigen (Schauspielerinnen, Photomodellen), Masochisten. Fast nur Frauen betroffen, häufig bei chronisch Amalgamvergifteten.

Literatur:

BITSCH, R.: Die Bedeutung von Ballaststoffen in der Ernährung des Menschen. Leber, Magen, Darm, 9, 300-306 (1979)
BÖRSCH, G. et al.: Med. Prax. 79 (1984) 34

- BURKITT, D. P.: A deficiency of dietary fiber may be one cause of certain colonic and venous disorders. *Am. J. Dig. Dis.*, 21, 104–108 (1976)
- BURKITT, D. P., MEISNER, P.: How to manage constipation with high-fiber diet. *Geriatrics*, 2, 33–40 (1979)
- EWE, K., GEORGY, K. J.: Laxantien: Wirkungsweise und Nebenwirkungen. *Innere Med.*, 8, 248–262 (1981)
- EWE, K.: Obstipation. *Int. Welt*, 286–289 (1983)
- EWE, K.: Laxantienmißbrauch. *Int. (Berl.)*, 27, 778–784 (1986)
- FRANKEN, F. H.: Colon irritabile. *Leber, Magen, Darm*, 3 (1973)
- FRANKEN, F. H.: Ursachen und Behandlung der habituellen Obstipation. *Leber, Magen, Darm*, 7, 21–27 (1977)
- JENKINS, D. J. A., WOLEVER, T. M. S., LEEDS, A. R., GASSULL, M. A., HAISMAN, P., DILAWARI, J., GOFF, D. V., METZ, G. L., ALBERTI, K. G. M. M.: Dietary fibres, fibre analogues, and glucose tolerance: importance of viscosity. *Brit. med. J.*, 1, 1392–1394 (1978)
- JUTZ, P., CLAVADETSCHER, P., WEGMANN, T.: Laxantieninduzierte Diarrhoe – eine Form von Selbstmutikation. *Schweiz. med. Wschr.* 106, 1015 (1976)
- MATZKIES, F.: Behandlung der Obstipation mit faserreicher Kost. *Fortschr. Med.*, 97, 605–608 (1979)
- SASS, W.: Münchhausen-Syndrom. *Ärzt. Prax.*, 17, 521 (1987)
- TÖNISSEN, R.: Pseudo-Bartter-Syndrom. *med. Welt.*, 37, 1437–1439 (1986)
- WYNDER, E. L., SHIGEMATSU, T.: Environmental factors of cancer of the colon and rectum. *Cancer*, 20, 1520–1561 (1967)

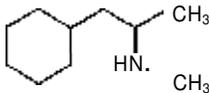
Levopropylhexedrin (→ Amphetamine)

Synonyma:

N α -Dimethylcyclo-hexanmethanamin; 1-Cyclohexyl-2-methyl-aminopropan; N, α -Dimethylcyclohexan-ethylamin, Hexahydrodesoxyephedrin, Benzedrex, Propylhexedrin

Chemische Formel:

C₁₁H₁₇N



Beschaffenheit:

Base: klare, farblose Flüssigkeit mit aminartigem Geruch; bei Raumtemperatur flüchtig, absorbiert CO₂ aus der Luft; lichtgeschützt aufbewahren! SP = 204–205°C

Hydrochlorid: weißes, kristallines Pulver mit bitterem Geschmack

Verwendung:

Adipositas, psychophysische Erschöpfungszustände mit depressiver Verstimmung, Missbrauch

Wirkungscharakter und Stoffwechselverhalten:

Propylhexedrin wirkt ähnlich wie Amphetamin, zählt aber nicht zu den Weckaminen; durch Hydrierung des Benzolrings tritt die Kreislaufwirkung zugunsten der zentral appetithemmenden Wirkung zurück; es gehört in die Gruppe der Neurosympathomimetika;

bei therapeutischen Dosen anorexigene Wirkung, pro Woche durchschnittlich 1 kg Gewichtsverlust;

in hohen Dosen zentral erregend, atemanaletisch, Hebung der Stimmungslage, Steigerung der Arbeitslust, erhöhte motorische Aktivität (erst bei 1/3 der LD₅₀)

bei sehr hohen Dosen steigt der Blutdruck, Tachykardie und Arrhythmien sind möglich der Magen-Darm-Tonus sinkt, Spasmen werden verringert

Wirkungsverstärkung von Alkohol möglich.

Wirkungsabschwächung durch Phenylethylbarbiturat und Urethan, Wirkungsverstärkung durch Guanethidin, Amantadin, MAO-Hemmer

Missbrauchspatienten: siehe Amphetamine

Metabolismus:

entspricht etwa dem Ephedrin, schnelle Resorption aus dem Magen-Darm-Trakt, nach 3 Std. sind 100% resorbiert; schnelle Ausscheidung, nur 0,2-1,8% werden unverändert ausgeschieden; der Abbau erfolgt durch Ringhydroxylierung; HWZ 13 Min., keine Speicherung; maximale Gewebekonzentration 30-60 Min. nach Einnahme

Toxizität:

LD₅₀ Maus 304 mg/kg KG peroral
90 mg/kg KG. s.c.
60–80 mg/kg KG intraperitoneal
19,9 mg/kg KG i.v.

LD₅₀ Ratte 80 mg/kg KG peroral

Bei chronisch hohen Dosen wurden keine Veränderungen an inneren Organen beobachtet.
Ein 3-jähriger Junge überlebte bei adäquater Therapie die Einnahme von 0,375 g.

Symptome und klinische Befunde:

Bei niederen Dosen Schlaflosigkeit, zentrale Übererregung, Unruhe, Hitzegefühl, Schweißausbruch, motorische Unruhe.

Nach höheren Dosen Wutanfälle, Tremor, Krämpfe, Atemnot, Tachykardie, Arrhythmie, Hypertonie, aber auch Hypotonie, Kollaps, Schock.

Nachweis:

Dünnschicht-, Papierchromatographie
Massenspektrometrie
UV-Spektrometrie

Therapie:

Primäre Giftentfernung mit Kohle-Pulvis, evtl. Magenspülung

bei zentraler Erregung bzw. bei Krämpfen Diazepam oder Thiopental oder besser Physostigmin

bei Schock Plasmaexpander, Azidotherapie mit Natriumbikarbonat

bei tachykarden Arrhythmien Lidocain oder Physostigmin (1 Amp Anticholinikum à 2 mg i.m. oder i.v.)

bei chronischer Abhängigkeit Entwöhnung wie bei den Amphetaminen.

Bei Amphetaminentzug steht ein Dauerschlaf abgelöst von Heißhunger im Vordergrund. Schutz vor Selbstmordgefahr (Bezugsperson).

Literatur:

HAMILTON, L. H.: Nasal decongestant effect of propylhexedrine. *Ann Otol Rhin Laryngol* 91 (1Pt); 106–11 (1982)
LIGGETT, B.: Propylhexedrine intoxication: Clinical presentation and pharmacology. *South Med J* 75 (2); 250–1 (1982)
RIDDICK, L.: Oral overdose of propylhexedrine. *J Forensic Sci* 26(4); 834–9 (1981)

Liquid Ecstasy

Synonym:

Gamma-Hydroxy-Buttersäure, GHB

Beschaffenheit:

Farblose, leicht salzig schmeckende Flüssigkeit

Verwendung:

Narkosemittel, als Rauschdroge in der Partyszene

Vorkommen:

Somsanit Injektionslösung, Köhler

Wirkungscharakter:

Ursprünglich handelt es sich bei GHB um ein Narkosemittel, das bei chirurgischen Eingriffen mit hohem Anästhesierisiko eingesetzt wird. In der Kombination mit anderen zentralnervös wirkenden Substanzen kann deren Wirkstoff erheblich gesteigert werden. Von besonderer Bedeutung für die Drogenszene ist die Wechselwirkung mit Alkohol.

Pharmakologische Effekte der GHB sind stark dosisabhängig und reichen bei In-vitro-Applikation von Schlaf über Sedierung bis zur Narkose; als Monotherapeutikum wirkt es nicht atemdepressiv. In geringen Dosen wird eine euphorisierende Wirkung beschrieben, in Bodybuilderkreisen wird anekdotenhaft ein anaboler Effekt benannt.

Toxizität:

Die Nebenwirkungen bei GHB-Missbrauch im Rahmen der Diskoszene sind sehr stark von der Dosierung, der Konzentration der inkorporierten GHB-Flüssigkeit abhängig und können zwischen Glücksgefühlen und zum Teil bedrohlichen Nebenwirkungen changieren. Geringe bis mittlere Dosierungen verursachen Euphorisierung und Antriebssteigerung, die die Ähnlichkeit zur MDMA-Wirkung abbildet. Diese Ähnlichkeit findet sich in der Begrifflichkeit („Liquid Ecstasy“/„Ecstasy“) wieder und kann bei den unzureichend informierten Konsumenten zu fataler Verwechslung und Verharmlosung führen.

Bei größeren Dosierungen können relativ unvermittelt Myalgien und Myokloni auftreten, es kann zu Übelkeit und Erbrechen kommen. Neben Atemnot ist vor allem das plötzliche Auftreten von tiefer Bewusstlosigkeit für die Berauschten eine Gefahr. Im Einzelfall kann bereits ein Viertel Gramm GHB zu viel zu solchen Intoxikationen führen – wie schon in Zusammenhang mit anderen illegalen Drogen immer wieder betont, weiß auch von den GHB-Konsumenten niemand, wie konzentriert die illegale Droge ist und wie der Einzelne auf diese Substanz reagiert. Die Gefahren der Polypragmasie (Alkohol, andere Drogen, Medikamente) wurden bereits erwähnt.

Abschließend muss auch auf das relative Unwissen der ärztlichen Kollegen hingewiesen werden, die im Notfall noch nicht ausreichend über die Wirkungen und Nebenwirkungen von GHB informiert sind. Auch hier kann es zu der Verwechslung mit „Ecstasy“ kommen.

Therapie:

Im Bedarfsfall kann versucht werden, die GHB-Wirkung durch die Gabe von Physostigmin zu antagonisieren.

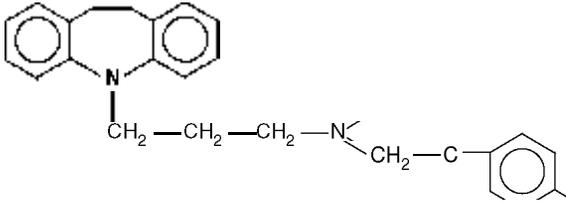
Quelle: Deutsches Ärzteblatt, Heft 49: B-2417 (1998)

Lofepramin

Synonyma:

4-Chlor-2-[3-(10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin-5-yl)-propyl]acetophenon

Chemische Formel:



Beschaffenheit:

Trizyklisches Grundmolekül, in der Seitenkette ist das Stickstoffatom nur an einem Arm mit einer CH-Gruppe, am anderen dagegen mit einer längeren Seitenkette substituiert. Dibenzazepinderivat.

Verwendung:

Indikationen: Alle Formen der Depressionen, Zwangsneurosen, akute Angst- und Erregungszustände, Schlaflosigkeit, Enuresis nocturna.

Vorkommen:

Seit 1977 im Handel.

Dosierung: 70-280 mg/die.

Gamonil Lackierte Tabletten 70 mg/35 mg (Merck)

Wirkungscharakter und Stoffwechselverhalten:

Starke Lipophilie, hohe Eiweißbindung.

Metabolismus:

Schnelle und vollständige Resorption aus Magen- und Darmtrakt. Hohe Plasmaproteinbindung (32-96 %), rascher Abstrom jedoch in die Gewebe. Niedrige Plasmakonzentration auch durch starke Lipophilie bedingt. Schnelle Passage der Zellmembran und intrazelluläre Anreicherung. Bei Intoxikationen Plasma-Gewebekonzentration von 1:100. Elimination erfolgt mit Plasma-HWZ von 44-76 Std. Anreicherung der Substanzen in Lunge, Leber, Milz größer als in Niere und Gehirn, niedrigste Konzentration in Herz und Skelettmuskel. Die lipophilen Ausgangssubstanzen werden in hydrophile Metaboliten überführt. Schritte ihrer metabolischen Umwandlung sind: Demethylierung, Oxydation am Stickstoff, am Ring und an der Seitenkette, Hydroxylierung sowie anschließende Konjugation mit Glucuronsäure. Wird in erheblichem Umfang zu Desipramin umgewandelt. Langsame Ausscheidung in metabolisierter Form über die Niere. Die Wirkung wird mit einer Beeinflussung der biogenen Amine im ZNS in Zusammenhang gebracht. Es hemmt die Wiederaufnahme von Noradrenalin und Serotonin in die adrenergen Nervenendigungen, wodurch die Konzentration dieser Substanzen im synaptischen Spalt und somit am Rezeptor erhöht wird. Dadurch Wirkungsverstärkung der biogenen Amine. Beeinflusst sowohl die Psyche als auch das Vegetativum. Außerdem wirkt es stark anticholinerg und membranstabilisierend. An weiteren pharmakologischen Eigenschaften haben die Thymoleptika einen mehr oder weniger ausgeprägten Antihistamin- und Antiapomorphineffekt sowie eine lokalanästhetische und schwache anticholinerge Wirkung.

Nebenwirkungen:

Herz-Kreislauf: Rhythmusstörungen, koronare Komplikationen, Herzinsuffizienz (bei vorgeschädigtem Myokard), Sinustachykardie, Hypotonie.

ZNS: Halluzinationen, Erregungszustände, Müdigkeit, Verminderung des REM-Schlafes, Tremor, Rigor, Hypokinesie, Parästhesie, Schwindel, Dysartrie.

Magen-Darm-Trakt: Übelkeit, Erbrechen, epigastrische Schmerzen, Obstipation und Diarrhoe, paralytischer Ileus.

Leber: Ikterus, SGPT- und AP-Erhöhung.

Niere: Harnverhaltung, Polyurie, Ödeme.

Blut: Leukopenie, Agranulozytose, Eosinophilie.

Endokrinum: Erniedrigung des Blutzuckerspiegels, außerdem bei Frauen Galaktorrhoe, Dysmenorrhoe und bei Männern Gynäkomastie, Potenzstörungen.

Haut: Allergische Reaktionen.

Wechselwirkungen:

Wechselwirkungen durch: Schilddrüsen-Hormone, Cortison, Testosteron, Methylphenidat, Phenothiazine, andere Anticholinergika.

Wirkungsminderung durch: Barbiturate in therapeutischen Dosen, dagegen in toxischen Dosen Potenzierung der Nebenwirkungen.

Wirkungsverstärkung folgender Pharmaka durch trizyklische Antidepressiva: Sympathikomimetika, Vasodilatoren, Narkotika, Benzodiazepine.

Wirkungsminderung folgender Pharmaka durch trizyklische Antidepressiva: Guanethidin, a-Methyldopa, Reserpin.

Letaldosis: Bei Erw. ab 600 mg (10 mg/kg); bei Kindern muss ab 7 mg/kg mit lebensbedrohlichen Verläufen und ab 10 mg/kg mit Todesfällen gerechnet werden.

Symptome:*Zentrale anticholinerge Symptome:*

Koma, Krämpfe, Myoklonien, Opisthotonus, Choreoathetose, Ataxie, Hyperreflexie, Atemdepression bis Atemstillstand; peripher anticholinerge Erscheinungen: 6, Harnretention, Obstipation, Hyperthermie.

Kardiovaskuläre Störungen: EKG-Veränderungen (AV-Block I.–III. Grades, Rechts- oder Linksschenkelblock, intraventrikulärer Block, Flimmern), Blutdruckabfall, Tachykardie.

Nachweis:

Qual.: Dünnschichtchromatographie

Quant.: Gaschromatographie

Therapie:*Primäre Giftelimination:*

Kohle-Pulvis-Gabe, dann Magenspülung (auch noch nach Stunden, da atropinartiger Effekt Verlangsamung der Magen-Darm-Peristaltik bewirkt); Gabe von Kohle und Glaubersalz (6-stdl. wegen enterohepatischem Kreislauf),

Sekundäre Giftelimination:

Ineffektiv: großer Verteilungsraum, relativ geringe Plasmakonzentration), Antidotbehandlung mit Physostigminsalizylat (bei anticholinerner Wirkung): bei Erw. 2 mg i.m. oder langsam i.v.; bei Kdr. 0,5-1 mg i.m. oder langsam i.v., Wiederholung bei Bedarf.

Bei Psychopharmakaentzug Gegengift Physostigmin (1/2 Amp. i.m.), bei bedrohlichen tachykarden Herzrhythmusstörungen, Erregungszuständen, Angst bzw. Schlafstörungen, Depressionen und Selbstmordphantasien.

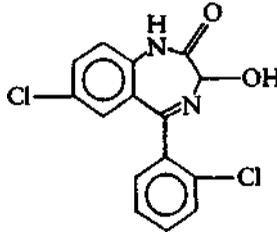
Viel körperliche Bewegung und täglich 2 Liter Flüssigkeit zur Entgiftung. Kohlehydratreiche Ernährung.

Lorazepam

Synonym:

7-Chlor-5-chlorphenyl)-3-hydroxy-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on

Chemische Formel:



Vorkommen:

Seit 1972 im Handel.

Dosierung: 1-10 mg.

Tavor 10/Tavor 2,5 Tabletten (Wyeth)

Wirkungscharakter:

Benzodiazepinderivat. Halbwertszeit 9-16 Std., Plasma-Proteinbindung 80 %; starkes Anxiolytikum. Die rasch entstehenden Glukuronide haben eine Halbwertszeit von 16 Stunden und kumulieren im Plasma. Wird zu 75 % in den ersten 5 Tagen über den Urin ausgeschieden. Nur Spuren werden unverändert über den Urin ausgeschieden. Hohes Abhängigkeitspotential (euphorisierend). Totale Clearance 40-80 ml/min. Fiktives Verteilungsvolumen 1,0 l/kg.

Toxizität:

Therapeut. Dosis: 0,018 mg/l im Blut (Greenblatt)

Therapeut. Dosis (chron.): 0,181 mg/l im Blut (Kyriakopoulos)

Tox. Dosis: 0,3-0,6 mg/l im Blut (Allen)

Symptome:

- Bewußtseinsstörungen (Benommenheit, Somnolenz, Schlaf, Bewußtlosigkeit, Koma)
- psychische Störungen (Erregung, Euphorie, Verwirrung, Amnesie, Schlaflosigkeit, Dysphorie, Halluzinationen)
- neuromuskuläre Störungen (Muskelhypotonie, Ataxie, Hyporeflexie, Sprachstörungen: Dysarthrie, verwaschene Sprache, Dysphasie)
- kardiovaskuläre Störungen (Hypotonie, Tachykardie, Bradykardie bei schweren ZNS-Depressionen)
- selten Atemdepressionen
- Mydriasis
- Nausea, Erbrechen.
- 10 Tage nach Absetzen bei chronischem Mißbrauch Einsetzen eines Entzugsdelirs mit Agitation, Schweißausbrüchen, optischen und akustischen Halluzinationen.

Nachweis:

EMIT, GC (Greenblatt)

Therapie:

Kohle-Pulvis (10 g) nach oraler Aufnahme, Magenspülung, Kohle, Natriumsulfat, Plasmaexpander im Schock, Natriumbikarbonat-Infusion zum Azidoseausgleich. Bei anticholinergem Symptomatik: Physostigminsalizylat als Antidot, gut wirksam beim Entzugsdelir oder Antidot Ro 17-1988 (0,3-1 mg i.V.). Keine forcierte Diurese! Minimale Giftelimination durch eine Hämo-perfusion. Beatmen!

Literatur:

- ALLEN, M. D., GREENBLATT, D. J., LACASSE, Y., SHADER, R. I.: Pharmacokinetic study of lorazepam overdose. *Am. J. Psych.* 137: 1414-1415, 1980.
- BLITT, C. D., PETTY, W. C.: Reversal of lorazepam delirium by physostigmine. *Anesth. Anaig. Curr. Res.* 54, 607-608 (1975).
- BRADSHAW, E. G., ALI, A. A., MULLEY, B. A., RYE, R. M.: Plasma concentrations and clinical effects of lorazepam after oral administration. *Brit. J. Anaesth.* 53: 517-522, 1981.
- DE GROOT, G., MAES, R. A. A., LEMMENS, H. H. J.: Determination of lorazepam in plasma by electron capture GLC. *Arch. Tox.* 35: 229-234, 1976.
- DESILVA, J. A. F., BEKERSKY, L., PUGLISI, C. V., et al.: Determination of 1,4-benzodiazepines and diazepam-2-ones in blood by electron-capture gas-liquid chromatography. *Anal. Chem.* 48: 10-19, 1976.
- ELLIOTT, H. W.: Metabolism of lorazepam. *Brit. J. Anesth.* 48: 1017-1023, 1976.
- GREENBLATT, D. J., SCHILLINGS, R. T., KYRIAKOPOULOS, A. A. et al.: Clinical pharmacokinetics of lorazepam. I. Absorption and disposition of oral ¹⁴C-lorazepam. *Clin. Pharm. Ther.* 20: 329-341, 1976.
- GREENBLATT, D. J., JOYCE, T. H., COMER, W. H. et al.: Clinical pharmacokinetics of lorazepam II. Intramuscular injection. *Clin. Pharm. Ther.* 21: 222-230, 1977a.
- GREENBLATT, D. J., COMER, W. H., ELLIOTT, H. W. et al.: Clinical pharmacokinetics of lorazepam. III. Intravenous injection. *J. Clin. Pharm.* 17: 490-494, 1977b.
- GREENBLATT, D. J., FRANKE, K., SHADER, R. I.: Analysis of lorazepam and its glucuronide metabolite by electron-capture gas-liquid chromatography. *J. Chrom.* 146: 311-320, 1978.
- GREENBLATT, D. J., SHADER, R. I., FRANKE, K. et al.: Pharmacokinetics and bioavailability of intravenous, intramuscular, and oral lorazepam in humans. *J. Pharm. Sci.* 68: 57-63, 1979.
- HIGUCHI, S., URABE, H., SHIOBARA, Y.: Simplified determination of lorazepam and oxazepam in biological fluids by gas chromatography-mass spectrometry. *J. Chrom.* 164: 55-61, 1979.
- JEFFREY, D. J., WHITEFIELD, M. F.: Lorazepam poisoning. *Brit. Med. J.* 2: 719, 1974.
- KYRIAKOPOULOS, A. A.: Bioavailability of lorazepam in humans. In *Pharmacokinetics of Psychoactive Drugs* (L. A. Gottschalk and S. Merlis, eds.), Spectrum Publications, New York, 1976, pp. 45-60.
- VLACHOS, P., KENTARCHOU, P., POULOS, L., ALOUPOGIANNIS, G.: Lorazepam poisoning. *Tox. Letters* 2: 109-110, 1978.

Lormetazepam

Synonyma:

7-Chlor-5-(2-Chlorphenyl)-3-hydroxy-1-methyl-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on

Handelspräparate:

AlindPharma:

Lormetazepam AL

ICN:

Loretam

ratiopharm:

Lormetazepam-ratiopharm

Schering/Asche:

Noctamid

Teofarma:

Ergocalm

Teva Generics:

Lormetazepam-Teva

Vorkommen im Trinkwasser:

Über den Urin der Anwender gelangen alljährlich große Mengen der Reinsubstanz über das Abwasser in das Grundwasser und von dort in manches Trinkwasser.

Wirkungscharakter:

Benzodiazepinderivat, Hypnotikum; Lormetazepam ist ein N₁-Methyl-Analog des Oxazepam oder ein 2-Chloro-Analog des Temazepam. Halbwertszeit 10–14 Stunden. Stärker sedierend als Diazepam. Eiweißbindung 85%. Der Metabolismus ähnelt sehr dem des Temazepams, wobei die Substanz glukuroniert wird und danach der glukuronidierte Metabolit im Urin erscheint. Die therapeutischen Dosen an Lormetazepam liegen äußerst niedrig, wodurch die entsprechend niedrigen Plasmakonzentrationen resultieren. Bei 5 Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz war die Halbwertszeit im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen nicht verändert. Die totale metabolische Clearance war bei diesen Patienten jedoch um das 4-fache höher als bei den Kontrollpersonen. Eine mögliche Erklärung könnte in der oralen Applikationsweise begründet liegen. Wenn bei Patienten mit Niereninsuffizienz die biologische Verfügbarkeit im Vergleich zu Normalpersonen vermindert sein sollte, so würde dies gewissermaßen als Artefakt die Clearance-Werte bei den Nierenpatienten erhöhen, da die Fläche unter der Serumspiegelkurve vermindert erscheint.

Indikationen:

Ein- und Durchschlafstörungen, Prämedikation und postoperativ bei operativen oder diagnostischen Eingriffen.

Kontraindikationen:

Bekannte Überempfindlichkeit gegen Benzodiazepine

Medikamenten-, Drogen-, Alkoholabhängigkeit

Kinder und Jugendliche (Ausnahme: Prämedikation vor chirurgischen Eingriffen, Krampfanfälle, Status epilepticus)

Akutes Engwinkelglaukom

Toxizität:

Überdosierung von Benzodiazepinen äußert sich gewöhnlich durch zentralnervöse Dämpfung unterschiedlicher Schweregrade von Benommenheit bis zu komatösen Zuständen.

Nebenwirkungen:

Häufigste Nebenwirkungen sind Schläfrigkeit und Benommenheit (Reaktionsvermögen!). Bei älteren Patienten kann die Beeinträchtigung des Muskeltonus bedeutsam sein.

<i>Haut:</i>	Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. Allergien)
<i>Muskel u. Skelett:</i>	Muskelschwäche Bewegungs- und Gangunsicherheit
<i>Nervensystem und Psyche:</i>	Müdigkeit, Schläfrigkeit, Mattigkeit, Schwindelgefühl, Benommenheit, Kopfschmerzen Verwirrtheit Artikulationsstörungen, Schwindel Paradoxe Reaktionen (z.B. akute Erregungszustände, Wutanfälle) Unerwünschte anterograde Amnesie Abnahme der Libido Menstruationsstörungen Depressive Verstimmungen Cave Abhängigkeit, Entzugssyndrom (bei abruptem Absetzen nach Langzeitbehandlung) <i>Nach längerer Einnahme und plötzlichem Absetzen Schlafstörungen und vermehrtes Träumen, Angst, Spannungszustände, Erregung, innere Unruhe, Zittern, Schwitzen, Erhöhung der Kampfbereitschaft mit Auslösen von Krampfanfällen bzw. symptomatischen Psychosen (sog. Entzugsdelir)</i>
<i>Augen:</i>	Sehstörungen, Doppelbilder, Nystagmus
<i>Gastrointestinaltrakt:</i>	Mundtrockenheit Magen-Darm-Beschwerden
<i>Leber, Galle:</i>	Passagerer Anstieg der Leberwerte
<i>Kreislauf:</i>	Blutdruckabfall
<i>Atemwege:</i>	Atemdepression

Symptome bei Überdosierung:

- ZNS: Benommenheit, Schwindelgefühl, Koordinationsstörungen; Somnolenz und andere Zeichen zentraler Dämpfung (Atemdepression), Kopfschmerzen, Sehstörungen, Geschmacksalterationen; Amnesie; selten Verhaltensstörungen wie depressive Stimmungslage, plötzlich aggressive Anwandlungen, Verwirrung und suizidale Neigungen
- gastrointestinal: Oberbauchbeschwerden, Diarrhö
- allergisch: Pruritus, Urtikaria

Nachweis:

Es scheint zurzeit nur der Radio-Immuno-Assay als Bestimmungsmethode in Frage zu kommen. Die Gaschromatografie kann zwar angewandt werden, die Sensitivitätsgrenzen liegen jedoch so niedrig, dass die Methode nur nach hohen Dosen oder nach Erreichen von steady-state-Spiegeln unter Dauertherapie in Frage kommt.

Therapie:

Meist geringere akute Toxizität.

Hypotension kann mit Plasmaersatzflüssigkeit und ggf. mit Sympathomimetika behandelt werden. Hämodialyse/Hämoperfusion unwirksam. Möglichkeit der Antidotbehandlung mit Flumazenil.

Primäre Giftentfernung durch Kohle-Pulvis-Gabe oder Magenspülung. Gabe von Medizinalkohle und Glaubersalz; Freihalten der Atemwege und ggf. künstliche Beatmung; intravenöse Flüssigkeitszufuhr. AntidotRo 17-1988 (Anexat® 0,3-1 mg i.v.) oder Physostigminsalicat (Anticholinium®, 2 mg i.v.). In weniger schweren Fällen unter engmaschiger Kontrolle der Vitalfunktionen ausschlafen lassen.

Lysergsäurediethylamid (LSD)

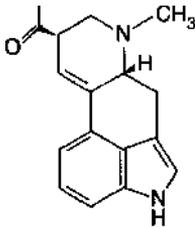
Synonyma:

LSD, Lysergamid, Acid, Cubes, Delysid, Lysergsäurediethylamid

Im Szenenjargon benützte Ausdrücke: Acid, big D, blue acid, blue cheer, Cube, deep purple, Fahrkarte, hawk, Mike, Mikros, paper, Säure, yellow sunshine, white lightening, blue caps, pink wedge.
9,10-Didehydro-N,N-diethyl-6-methyl-ergolin-8β-carboxamid

Chemische Formel:

$C_{20}H_{25}N_3O$



Beschaffenheit:

MG: 323,48

4-substituiertes Indolderivat; in Wasser schwer löslich (daher oft als leicht wasserlösliches Tartrat verwendet).

Verwendung:

LSD findet heute wegen der Gefährlichkeit seiner Wirkung keine medizinische Verwendung mehr (früher in der Psychotherapie und zur Behandlung des Alkoholismus angewendet).

Mißbrauch:

LSD wird fast ausschließlich oral aufgenommen, kann aber auch injiziert werden. Es wird meist in Form sogenannter »Trips« gehandelt, als oft winzige, stecknadelkopfgroße Tabletten oder kleine, gleichmäßig mit LSD präparierte Löschpapier- oder Filzstückchen, als präparierte Blätter aus dünnem, bedrucktem Karton, der durch Perforation in einzelne kleine Quadrate aufgeteilt ist, oder auf Zuckerstückchen aufgeträufelt. Ein »Trip« enthält ca. 20-100 µg LSD.

Oft Polytoxikomanie.

Vorkommen:

Die fast ausschließlich illegale Synthese erfolgt halbsynthetisch aus d-Lysergsäure (aus auf Getreideähren schmarotzendem Pilz *Claviceps purpurea*). Erstsynthese durch Hofmann, Schweiz.

Wirkungscharakter und Stoffwechselverhalten:

LSD gilt heute als das wirksamste aller Halluzinogene; die übliche Einzeldosis von 0,05-0,6 mg liegt ca. um den Faktor 100-1000 unter den wirksamen Dosen anderer Rauschgifte mit vergleichbaren Wirkungen wie z. B. Mescaline. Nach oraler Aufnahme setzt die Wirkung von LSD nach 20-60 Min. ein und hält 1-8 h an. Der Metabolismus beim Menschen ist noch nicht untersucht; bei Tieren findet eine weitgehende Metaboli-

sierung statt, LSD wird in geringer Menge unverändert im Urin ausgeschieden; Hauptausscheidungsprodukt ist das Hydroxy-LSD. Im Plasma beträgt die Eiweißbindung 40-70%. Die HWZ beträgt beim Mensch ca. 2 h. Der Wirkungsmechanismus des psychischen Effektes von LSD ist nicht bekannt. Befunde am Tier machen deutlich, daß die Wirkung am Gehirn sehr komplex ist. LSD wirkt offenbar im ZNS auf verschiedenen Ebenen vom Rückenmark bis zum Kortex über verschiedene Mechanismen; es interferiert wahrscheinlich nicht nur mit dem serotonergen, sondern auch mit dem noradrenergen, dem dopaminergen und dem hypothetischen tryptaminergen System, also mit den entsprechenden Reizüberträgerstoffen, und zwar teils als Agonist, teils als Antagonist. Der Wirkort von LSD wird im Bereich der Reizübertragung lokalisiert, an den Synapsen, wo es an Rezeptoren direkt oder indirekt wirken dürfte. Außerdem ist auch ein Einfluß auf die enzymatischen Vorgänge bei der Entstehung und dem Abbau der Neurotransmittersubstanzen nachgewiesen. In weiteren Tierversuchen wurden Verhaltensänderungen nach LSD-Gabe festgestellt, vegetative Effekte, Motorik und periphere Effekte untersucht; infolge der raschen Metabolisierung beim Tier (z. B. HWZ, Maus: 7 Min.) sind aber z. T. sehr hohe Dosen nötig, um Effekte zu erzielen, die Symptome sind uncharakteristisch und nicht mit der halluzinogenen Wirkung beim Menschen zu vergleichen.

Beim Mensch treten 15 bis 30 Min. nach der peroralen Aufnahme von Dosen im mittleren Wirkungsbereich zunächst motorische Störungen auf, wie z. B. ataktische Symptome, Gangstörungen, auch undeutliche Sensationen in Körperteilen und ein fremdartiges Leib-Erleben. Der Patellarsehnenreflex ist verstärkt. Dazu gesellen sich bald vegetative Symptome, wie z. B. leichter Brechreiz, Schwindel, Hitze- oder Kältegefühl und Schweißausbruch; außerdem werden objektiv Mydriasis, Temperatursteigerung, Tachykardie, Atemfrequenzzunahme und Blutdrucksteigerung beobachtet.

Die »psychotischen Symptome« setzen innerhalb der 1. Std. nach der Einnahme ein und sind von der psychischen Ausgangslage und den Umweltbedingungen abhängig.

Optische Sinnestäuschungen stehen im Vordergrund. Synästhesien können auftreten. Die Halluzinationen und Illusionen sind meist Pseudohalluzinationen und Pseudoiillusionen, weil die Unwirklichkeit und artifizielle Auslösung bewußt bleiben. Das Zeitgefühl ist verlangsamt oder beschleunigt. Das Persönlichkeitsgefühl wird im Sinne einer Entfremdung, einer Depersonalisation verändert. Die Stimmung ist vorwiegend euphorisch, kann aber auch labil sein und ins Dysphorische umschlagen (bis hin zu suizidalen Wünschen und Fakten). Der Gedankengang ist gestört; Ideenflucht, Konzentrationsschwäche, Perseveration werden auffällig. Die sexuelle Sphäre wird meistens kaum angesprochen. Bei leistungspsychologischen Untersuchungen wird eine Verschlechterung bemerkt. Letztlich tritt Versunkenheit in sich oder in die Ferne ein, so daß Grenzen der Person und der Situation verschwimmen. Das Nachlassen der Wirkung erfolgt häufig wellenförmig, gelegentlich schlagartig. 4 bis 5 Stunden nach der Einnahme (bei sehr hoher Dosierung etwas später) ist die Wirkung in der Regel abgeklungen. Müdigkeit, Abgeschlagenheit, eventuell Störungen der mnestischen Funktionen können in den folgenden 24 bis 48 Stunden noch bemerkt werden.

Die Psychotoxizität von LSD ist beträchtlich. Schon nach einmaliger Einnahme können chronische psychopathologische Zustände auftreten. Manchmal kommt es erst nach Wochen, Monaten oder sogar Jahren zu »flash backs«, zu abnormen Geisteszuständen, als wäre wieder LSD eingenommen worden. Bei wiederholtem Gebrauch stellt sich Toleranz ein, die aber nach einigen halluzinogenfreien Tagen wieder verschwindet. Psychische Abhängigkeit kann entstehen, physische Abhängigkeit fehlt, es treten keine Abstinenzsymptome auf.

Daß die psychische Verfassung und der Intelligenzgrad für die Expressivität des Erlebnisgrades nach Einnahme von Halluzinogenen von großer Bedeutung sind, haben die zahlreichen Selbstversuche ergeben.

In Tierversuchen konnte festgestellt werden, daß Halluzinogene das Erlernen von bedingten Reflexen negativ beeinflussen (Beeinträchtigung des Lernvermögens, Veränderung der Reaktionszeit etc.).

Die Ursache ist aller Wahrscheinlichkeit nach darin zu suchen, daß Störungen der integrativen Funktion in bestimmten Hirnabschnitten eintritt, wobei es zum Verlust des Unterscheidungsvermögens zwischen wichtigen und unwichtigen Reizen kommt.

Die größte Gefahr beim LSD-Gebrauch liegt darin, daß die Konsumenten sich hin und wieder in einem Zustand krankhafter Selbstüberschätzung befinden, in dem sie z. B. aus dem Fenster springen, weil sie glauben, fliegen zu können.

Toxizität:

TDL₀ intramuskulär Mensch: 750 ng/kg

TDL₀ oral Mensch: 0,7 lwg/kg

TDL₀ oral Ratte: 90 ug/kg

LD₅₀ intravenös Ratte: 16 mg/kg

ED: 0,05-0,6 mg, toxische Wirkung ab 3 mg zu erwarten, 20 mg wurden ohne Therapie überstanden;

LD: 0,2 mg/kg

Symptome und klinische Befunde:*Bei akuter Intoxikation:*

Mydriasis, Tachykardie, Hypertonie, Hyperthermie, Kältegefühl, Zittern, Erbrechen, Schwindelanfälle, Gefäßkrämpfe (Verschluß der A. carotis!), Hyperglykämie, Hypotonie, Atemlähmung.

Nach 40 Minuten: Verzerrung der Sinneswahrnehmung mit verlängerten Nachbildern, Geist und Körper fühlen sich getrennt, Halluzinationen, Synästhesien, Verlust des Zeit- und Raumgefühls, Affektaktivierung, Stimmungsschwankung, Suizidalität, Auslösung einer latenten Schizophrenie.

Horror-Trip: Exazerbation einer latenten Angstreaktion.

Bei chronischem Mißbrauch:

Charakter- und Persönlichkeitsstörungen, Apathie, Psychose.

Nachweis:

HPLC, RIA, Spektralfluorimetrie

LSD-RIA

Normalwerte:

Der Normalbereich liegt unter 0,2 ng/ml.

Allgemeine Information:

Der LSD-RIA (J-125) kann sowohl für quantitative Bestimmungen von LSD als auch für schnelle Notfalluntersuchungen eingesetzt werden. Es kann im Serum, Plasma und Urin gemessen werden.

Das Antiserum ist hochspezifisch für LSD und zeigt keine Kreuzreaktion mit anderen Medikamenten und Drogen. Die Nachweisgrenze beträgt 0,2 ng/ml.

Testprinzip:

Der LSD Radioimmunoassay ist ein immunologisches Bestimmungsverfahren, das sich durch hohe Empfindlichkeit auszeichnet. Es reagieren miteinander definierte Mengen LSD-J-125-Tracer, LSD-Antikörper und bestimmte Volumina Untersuchungsmaterial. Die konkurrierenden Antigene besetzen die Antikörper-Bindungsstellen im Verhältnis ihrer relativen Konzentration. Im zweiten Reaktionsschritt wird Antikörpergebundenes-LSD mittels einem 2. Antikörper ausgefällt. Nach einer Zentrifugation wird abgesaugt und das Sediment in einem Gamma-Zähler gemessen. Die Zählrate ist der LSD-Konzentration in der Probe umgekehrt proportional.

Therapie:

Verhaltenstherapie mit Ablenkung und Belastung.

Entspannungstraining (Autogenes Training), bei Psychose wegen Suizidgefahr Überwachung auf geschlossener Station.

Besonderheiten:

Kreuztoleranz zwischen LSD, Psilocybin, Mescaline und anderen Halluzinogenen mit Ausnahme von Haschisch.

Literatur:

- BRATZKE, H., KLUG, E.: Gewaltdelikte und LSD-Rausch. *Beitr. gerichtl. Med.*, 43,179-186 (1985)
- COHEN, S.: Psychotomimetic agents. *Ann. Rev. Pharm.*, 7,301-318 (1967)
- FYSH, R.R., CON, M.C.H., ROBINSON, R.N., SMITH, R.N., WHITE, P.C., WHITEHOUSE, M.J.: A fatal poisoning with LSD. *Forensic Sei. int.*, 28,109-113 (1985)
- HOROWITZ, M.J.: Flashbacks: recurrent intrusive images after the use of LSD. *Am. J. Psych.*, 126,147-151 (1969)
- KEMALI M., KEMALI, D.: Lysergic acid diethylamide: Morphological study of its effects on synapsis. *Psychopharmacology*, 69, 315-317 (1980)
- MCDONALD, P.A., MARTIN, C.F., WOODS, D.J., BAKER, P.B., GOUGH, T.A.: An analytical study of illicit lysergide. *J. forens. Sei.*, 29,120-130 (1984)
- MEGGES, G.: Quantitative Hochdruckflüssigkeitschromatographie von Rauschgiften. *Arch. Krim.*, 164, 25-30 (1979)
- PEEL, H.W., BOYNTON, A.L.: Analysis of LSD in urine using radioimmunoassay-excretion and storage effects. *Can. Soc. For. Sei. J.*, 13,23-28 (1980)
- ROTHLIN, E., CERLETTI, A., KONZETT, H., SCHALCH, W.R., TAESCHLER, W.M.: Zentrale vegetative LSD-Effekte. *Experimentia*, 12,154-155 (1959)
- SIEGEL, R.K., BREWSTER, I.M., JAROSK, M.E.: An observational study of halluzinogen-induced behavior in un-restrained *Mecaca mulatta*. *Psychopharmacology*, 40,211-223 (1974)
- SMITH, R.N., ROBINSON, K.: Body fluid levels of lysergide (LSD). *Forensic Sei. int.*, 28, 229-237 (1985)
- STOLL, W.A.: Lysergsäure-diäthylamid, ein Phantastikum aus der Mutterkorngruppe. *Schweizer Arch. f. Neurol. und Psychiatrie*, 60,1[^]*5 (1947)
- SULLIVAN, A.T., TWITCHETT, P.J., FLETCHER, S.M., MOFFAT, A.C.: The fate of LSD in the body: forensic considerations. *J. For. Sei.*, 18, 89-98 (1978)
- WASER, P.G., MARTIN, A., HEER-CARCANO, L.: The effect of ¹-Tetrahydrocannabinol and LSD on the acquisition of an active avoidance response in the rat. *Psychopharmacology*, 46, 249-254 (1976)

Mais

Synonyma:

Zea mays, Welschkorn, Türkischer Weizen

Vorkommen:

In den Maishaaren, Maisnarben und vor allem im Maisgriffel finden sich bis zu 0,85% Alkaloide unbekannter Zusammensetzung.

Wirkungscharakter und Stoffwechselverhalten:

Die Alkaloide bewirken nach dem Einatmen Erregungszustände, Delirien und bei längerer Einwirkung Erbrechen, Koliken und Diarrhöe.

Therapie:

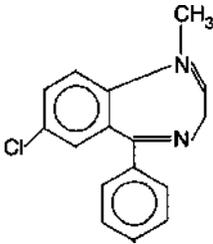
Bei Drogen evtl. Atmungskontrolle, Schockprophylaxe

Medazepam

Synonyma:

7-Chlor-2,3-dihydro-1-methyl-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin

Chemische Formel:



Vorkommen:

Seit 1968 im Handel.

Dosierung: 10—50 mg

Medazepam AWD Tabletten, Arzneimittelwerk Dresden

Rudotel Tabletten, OPW

Wirkungscharakter und Stoffwechselverhalten:

Benzodiazepinderivat Halbwertszeit 1-2 Std., Oxidation zu Diazepam, Nordiazepam und Oxazepam. 55 % einer Einzeldosis werden innerhalb von 8 Tagen über den Urin ausgeschieden - meist als Oxazepam. Eiweißbindung 99 %. Diazepam und Desmethyldiazepam sind aktive Metaboliten, die zur klinischen Wirksamkeit beitragen.

Toxizität:

Therapeut. Dosis: 0,98 mg/l im Blut (DESILVA, 1970).

Symptome:

- Bewußtseinsstörungen (Benommenheit, Somnolenz, Schlaf, Bewußtlosigkeit, Koma)
- psychische Störungen (Erregung, Verwirrung, Amnesie, Schlaflosigkeit, Dysphorie und Euphorie, Halluzinationen)
- neuromuskuläre Störungen (Muskelhypotonie, Ataxie, Hyporeflexie, Sprachstörungen: Dysarthrie, verwaschene Sprache, Dysphasie)
- kardiovaskuläre Störungen (Hypotonie, Tachykardie, Bradykardie bei schweren ZNS-Depressionen)
- selten Atemdepressionen
- Mydriasis
- Nausea, Erbrechen
- 10 Tage nach Absetzen bei chronischem Mißbrauch Einsetzen eines Entzugsdelirs mit Agitation, Schweißausbrüchen, optischen und akustischen Halluzinationen.

Nachweis:

EMIT, GC (DESILVA, 1970)

Therapie:

Kohle-Pulvis (10 g) nach oraler Aufnahme, Magenspülung, Kohle, Natriumsulfat, Plasmaexpander im Schock, Natriumbikarbonat-Infusion zum Azidoseausgleich; bei anticholinerg Symptomatik: Physostigminsalizylat als Antidot, gut wirksam beim Entzugsdelir, oder Imidazodiazepin (Anexat®), Ro 17-1988 (0,3-1 mg i.v.). Keine forcierte Diurese! Minimale Giftelimination durch eine Hämo-perfusion.

Literatur:

- BAIRD, E.S., HAILEY, D.M., MALCOLM, S.: A gas Chromatographie assay for medazepam and its major metabolites in plasma. Clin. Chim. Acta 48: 105-108, 1973.
- BOND, A.J., HAILEY, D.M., LADER, M.H.: Plasma concentrations of Benzodiazepines. Brit. J. Clin. Pharm. 4: 51-56, 1977.
- DESILVA, J.A.F., PUGLISI, C.V.: Determination of medazepam (Nobrium), diazepam (Valium) and their major biotransformation products in blood and urine by electron capture gas-liquid chromatography. Anal. Chem. 42: 1725-1736, 1970).
- GREAVES, M.S.: Quantitative determination of medazepam, diazepam and nitrazepam in whole blood by flameionization gas-liquid chromatography, Clin. Chem. 20: 141-147, 1974.
- MALLACH, H.J., MOOSMAYER, A., RUPP, J.M.: Zur gaschromatographischen Analytik der Benzodiazepine. Arz. Forsch. 23: 614-616, 1973.
- SCHWARTZ, M. A., CARBONE, J.J.: Metabolism of ¹⁴C-medazepam hydrochloride in dog, rat and man. Biochem. Pharm. 19: 343-361, 1970.

Mefenorex

Synonym:

(RS)-N-(3-Chlorpropyl)- α -methylphenethylamin

Handelspräparat:

Asta Medica:
Rondimen

Vorkommen im Trinkwasser:

Über den Urin der Anwender gelangen alljährlich große Mengen der Reinsubstanz über das Abwasser in das Grundwasser und von dort in manches Trinkwasser.

Wirkungscharakter:

Appetitzügler, Sympathomimetikum

Indikationen:

Gewichtsreduktion bei Übergewicht im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzepts, das zu einer Verhaltensänderung des Patienten führen soll.

Kontraindikationen:

Mittelschwere bis schwere Hypertonie, Hyperthyreose, Engwinkelglaukom, vergrößerte Prostata mit Restharnbildung, Magersucht, Gilles-de-la-Tourette-Syndrom, Tachykardie, Arrhythmien, arterielle Verschlusskrankheit, schwere Angina pectoris, endogene Depression, agitierte Psychosen, Angsterkrankungen, Erkrankungen des schizophrenen Formenkreises, Zustand nach Schlaganfall, während oder bis zu 14 Tagen nach Einnahme von MAO-Hemmstoffen, Drogen-, Arzneimittel- od. Alkoholabusus, auch in d. Anamnese, Phäochromozytom

Toxizität:

Unruhe, Angstgefühl, Harndrang, zentrale Erregung, psychische Alterationen, Tremor der Hände, zentrale und myogene Tachykardie, Blutdruckanstieg, Extrasystolie, Herzklopfen, Schlaflosigkeit, Fieber, illusionäre Verknüpfungen, optische und akustische Halluzinationen, Krämpfe, Hyperthermie, Herz- und Kreislaufkollaps, Atemlähmung.

Nebenwirkungen:

<i>Haut:</i>	Schwitzen Hautausschläge, angioneurotische Ödeme Urtikaria
<i>Muskel u. Skelett:</i>	Arthralgien
<i>Nervensystem:</i>	Erhöhung der Krampfbereitschaft Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel Psychomotorische Erregungszustände (Unruhe, Übererregbarkeit, Aggressivität) Müdigkeit, Traurigkeit, Ängstlichkeit, Weinerlichkeit Hypersensitivitätsphänomene (wie Kribbelgefühl), orofaziale Dyskinesien Konzentrationsmangel; Angst, Verfolgungsideen, Geräuschempfindlichkeit, vermehrtes Träumen Psychotische Reaktionen (speziell paranoid halluzinatorischer Art) Schizophrene Psychosen Auslösung von Tics und Verhaltensstereotypen Cave psychische Abhängigkeit, Entzugssyndrom

<i>Augen:</i>	Konjunktivitis
<i>Geschmack:</i>	Unangenehmer Geschmack
<i>Gastrointestinaltrakt:</i>	Stomatitis
	Mundtrockenheit, Appetitlosigkeit, Magenschmerzen, Diarrhö und Obstipation
<i>Herz, Kreislauf:</i>	Herzklopfen, Herzjagen
	Ventrikuläre Rhythmusstörungen
	Pektanginöse Beschwerden
	Hypertonie
<i>Blut:</i>	Gehirnblutungen mit Dauerfolgeschäden od. tödl. Ausgang
	Thrombozytopenie
<i>Urogenitaltrakt:</i>	Impotenz, Libidostörungen
<i>Sonstiges:</i>	Rebound-Phänomene beim plötzlichen Absetzen: erhöhtes Schlafbedürfnis, Heißhunger, Dysphorie, Depressionen, Kreislaufregulationsstörungen

Therapie:

Bei Überdosierung sofort Kohle-Pulvis (10 g) schlucken, beobachten.

In Extremfällen, Magenspülung, Kohle, Monitorkontrolle, unter Umständen auch forcierte Diurese. Atem- und Kreislaufhilfe, 10-20 mg Diazepam i.v., eventuell Wiederholung nach 10 Minuten. Gleichzeitig α -Rezeptoren-Blocker wie Tolazolin oder Glyceroltrinitrat. Zur Therapie der Weckamin-Paranoia Neuroleptika wie z.B. Fluspirilen (Imap®) 1 Amp. i.m.

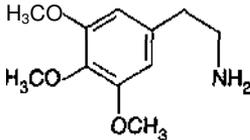
Mescaline

Synonyma:

TMPEA, 3,4,5-Trimethoxybenzolethanamin, 1-Amino-2-(3',4',5'-trimethoxyphenyl)-ethan, Mescaline, Peyote, Pellote, Peyotl (Lophophora Williamsii)-Kaktee.
 3,4,5 -Trimethoxyphenylethylamin
 3,4,5-Trimethoxyphenethylamin
 in der Drogenszene: big chief pawnel

Chemische Formel:

C₁₁H₁₇N O₃



Beschaffenheit:

MG: 211,29
 Derivat des Phenylethylamins
 Schmelzpunkt: 35 °C
 bitterer Geschmack

Verwendung:

Als Rauschmittel:
 Mescaline wird als weißliches Pulver in Kapseln oder als wäßrige Lösung gehandelt. Die Einnahme erfolgt oral oder i.m. Drogeneinnahme meist in Gemeinschaft, kein Dauerkonsum, aber oft häufige Einnahme.

Vorkommen:

Mescaline ist ein Alkaloid, gewonnen aus *Lophophora williamsii*-Anhalonium *williamsii*, einem stachellosen, graugrünen, kugelförmigen Kaktus, der in Mexiko einheimisch ist. Der Kaktus Peyote oder Peyotl enthält noch weitere Alkaloide wie Anhalin, Anhalonidin, Carnegin, Pellotin, Hordenin, Lophophorin und andere, die keine psychotropen Wirkungen enthalten. Mescaline kann auch synthetisch hergestellt werden.

Wirkungscharakter und Stoffwechselverhalten:

Im Durchschnitt erscheinen 87% einer oral aufgenommenen Menge Mescaline im 24-Stunden-Urin. Die Ausscheidungsprodukte im Urin bestehen aus Mescaline (55-60%), 3,4,5-trimethoxyphenylsäure (27-30%), 3,4,5-trimethoxybenzoesäure (Anteil nicht bestimmt), N-acetylmescaline (0,1%) und N-acetyl-3,4-dimethoxy-4-hydroxy-phenethylamin (5%), die wahrscheinlich alle pharmakologisch inaktiv sind. Die psychotrope Wirksamkeit von Mescaline wird z. Z. dahingehend gedeutet, daß es wegen seiner chemischen und biochemischen Ähnlichkeit mit dem Neurotransmitter Noradrenalin (Norepinephrin) an dessen Angriffspunkten zur Wirkung kommt. Dessen Folge ist, daß die psychischen Funktionen, jeweils an den relevanten Hirnstellen lokalisiert, dadurch verändert, stimuliert, modifiziert, gedämpft etc. werden.

Mescaline ist ein Sympathikomimetikum, es vermindert die Proteinsynthese in den Ribosomen.

Es besteht Kreuztoleranz zwischen Mescaline, LSD, Psilocybin und anderen Halluzinogenen mit Ausnahme von Haschisch.

Nach Einnahme wirksamer Dosen ergibt sich ein komplexes Wirkungsmuster: Nach 15-30 Minuten treten zunächst motorische Störungen auf (ataktische Symptome, Gangstörungen, undeutliche Sensation in Körperteilen und ein fremdartiges Leib-Erleben). Der Patellarsehnenreflex ist verstärkt. Hinzu kommt die vegetative Symptomatik mit Brechreiz, Schwindel, Hitze- oder Kältegefühl und Schweißausbruch. Objektiv wird Mydriasis, Temperatursteigerung, Tachykardie, Atemfrequenzsteigerung und Blutdrucksteigerung beobachtet. Dazu gesellen sich innerhalb der ersten Stunde die sogenannten »psychotischen« Symptome: Störungen der Wahrnehmung im Sinne von Halluzinationen und Illusionen, Denkstörungen, Stimmungsschwankungen, Veränderungen des Persönlichkeits- und Zeitgefühls sowie Entrücktheit. Sie erreichen nach etwa 1-2 Std. ihren Höhepunkt und klingen dann allmählich ab. 4-5 Std. nach der Einnahme ist meist die Wirkung abgeklungen. Müdigkeit, Abgeschlagenheit, eventuell Störungen der mnestischen Funktionen können innerhalb der folgenden 4-48 Stunden noch beobachtet werden. Wie bei allen Halluzinogenen wird die Art des Erlebnisses von der Persönlichkeit, ihren Erwartungen, ihrer Drogenerfahrung und der Situation geprägt. Positiv empfundene Sensationen können ebenso wie psychische Leerlaufphänomene mit negativen Aspekten bis hin zu Suizid-Wünschen vorkommen.

Nicht nur nach wiederholtem, sondern auch nach einmaligen Einnahmen von Mescaline kann es zu chronischen psychopathologischen Zuständen kommen. So können noch Monate danach schwere Angstzustände oder auch plötzlich auftretende psychotische Zustände (flash-backs, Echos) auftreten. Nach wiederholtem Gebrauch stellt sich schnell Toleranz ein. Wenn auch eine psychische Abhängigkeit vielfach bestehen bleibt, so fehlt die physische Abhängigkeit, d. h., es kommt zu keinen Abstinenzsymptomen bei Nichteinnahme. Durch die Einnahme von Mescaline kann es zu einer »Suchtbahnung« im Sinne einer Polytoxikomanie kommen.

Toxizität:

TDL₀ oral Mensch: 5 mg/kg;

TDL₀ intravenös Mensch: 7 mg/kg;

TDL₀ intramuskulär Mensch: 214 mg/kg

ED 100-200 mg

Symptome und klinische Befunde:

Bei akuter Intoxikation:

Bei vollem Magen zuerst Erbrechen, Mydriasis, Hyperreflexie, Tremor, Schock, Atemlähmung, Tachykardie, Krampfanfälle.

Derealisations- und Depersonalisationsphänomene, Veränderungen des Raum- und Zeiterlebens, halluzinatorische und wahnhaftige Erlebnisse, Verlust der Ich-Kontrolle, Körperschemastörungen, Angstattacken und Panikreaktionen, depressive Verstimmungen, Suizidimpulse (Horror- und Flash-back-Phänomenen).

Bei chronischem Mißbrauch:

Interesselosigkeit, Apathie, Realitätsverlust, intellektueller Defekt, Gedächtnisstörungen, Depressionen, Suizidalität, Psychose. Wirkt teratogen.

Nachweis:

DC, HPLC, GC

Therapie:

Bei akuter Vergiftung Vitaltherapie (Atmung und Kreislauf), Entgiftung (Magenspülung, Medizinalkohle).

Bei chronischer Applikation soziale Reintegration und psychische Entwöhnung wie beim chronischen Alkoholismus.

Besonderheiten:

Kein Alkohol oder Sedativa!

Literatur:

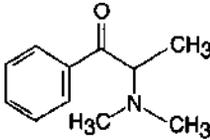
- BRON, B.: Ambulante Behandlung und Notfalltherapie bei jugendlichen Drogenabhängigen. *Med. Welt*, 18, 678-683 (1980)
- CHARALAMPOUS, K.D., ORENGO, A., WALKER, K.E., WRIGHT, J.K.: Metabolic fate of β -(3,4,5-trimethoxyphenyl)-ethylamine (mescaline) in humans: isolation and identification of 3,4,5-trimethoxyphenylacetic acid. *J. Pharm. Exp. Ther.*, 145, 242-246 (1964)
- CHARALAMPOUS, K.D., WALKER, K.E., KINROSS-WRIGHT, J.: Metabolic fate of mescaline in man. *Psychopharm.*, 9, 48-63 (1966)
- COHEN, L., VOGEL, W.H.: An assay procedure for mescaline and its determination *in rat brain, liver and plasma*. *Experientia*, 26, 1231-1232 (1970)
- DEMISCH, L., KACZMARCZYK, P., SEILER, N.: 3,4,5-Trimethoxybenzoic acid. A new mescaline metabolite in humans. *Drug Met. Disp.*, 6, 507-509 (1978)
- KONZETT, K.: Halluzinogene: LSD, Psilocybin und Mescaline. *D. Ä.*, 7, 283-288 (1981)
- MOKRASCH, L.C., STEVENSON, I.: The metabolism of mescaline with a note on correlations between metabolism and psychological effects. *J. Ner. Ment. Dis.*, 129, 177-183 (1959)
- TEITELBAUM, D.T., WINGELETH, D.C.: Diagnosis and management of recreational mescaline poisoning. *J. Anal. Tox.*, 1, 36-37 (1977)
- VAN PETEGHEM, C., HEYNDRIKX, A., VAN ZELE, W.: GLC-mass spectral determination of mescaline in plasma of rabbits after intravenous injection. *J. Pharm. Sci.*, 69, 118-120 (1980)

Metamfepyraron

Synonyma:

Metamfepyraron, Dimepropion; 2-[Dimethyl-amino] propiophenon

Chemische Formel:



Beschaffenheit:

Cardanat-Tropfen enthalten neben Metamfepyraron noch Kampfer, Tinkturen von Herb. Convallariae, Fruct. Crataegi, Fol. Menthae pip. und Rad. Valerianae in 50%iger alkoholischer Lösung. Cardanat-Kapseln sind ähnlich zusammengesetzt.

Verwendung:

Wegen seiner sympathomimetischen Wirkung zur Behandlung des »hypotonen Symptomenkomplexes, insbesondere orthostatischer Beschwerden und zerebraler Minderdurchblutung, Kreislaufschwäche nach Infektionskrankheiten und Operationen, Kreislaufstörungen im höheren Alter.

Vorkommen:

Tempil® N Kapseln, Temmler Pharma

Wirkungscharakter und Stoffwechselverhalten:

Seit 1952 bekannt. Nach Struktur und Wirkung Abhängigkeit vom Amphetamin-Typ.

Chemisch und in seinem Wirkungsspektrum steht Metamfepyraron dem Amphetamin nahe, näher jedoch dem Appetitzügler Diethylpropion (Regenon®, Tenuate®). Nach Stoffwechsel Untersuchungen von TESTA U. BEKKETT wird Diethylpropion zu einem noch nicht gesicherten Teil zu Cathinon dealkyliert. Dies trifft bedingt auch für Metamfepyraron zu, jedoch offenbar in geringerem Umfang.

Cathinon ist der Hauptwirkstoff der Khat-Droge arabischer Länder. Es besitzt in chemisch reiner Form offenbar ein ganz erhebliches, dem Amphetamin vergleichbares Suchtpotential. Cathinon wird im Stoffwechsel zu D-Norpseudoephedrin, das ein deutliches eigenes Suchtpotential besitzt, und zu Norephedrin reduziert. Metamfepyraron wird auch unverändert ausgeschieden und wie andere Amphetamin-Derivate in Parastellung hydroxyliert. Offenbar besitzt Metamfepyraron selbst stimulierende Eigenschaften, der Beitrag des Cathinons zu dieser Wirkung (KEUP, 1986) ist bisher quantitativ nicht gesichert.

Aus den Erfahrungen an Drogenabhängigen und anderen Abhängigen in Verbindung mit stoffwechselchemischen Daten scheint hervorzugehen, daß Metamfepyraron, insbesondere in der Form der Tropflösung, ein deutliches Suchtpotential vom Amphetamin-Typ besitzt und daß der Mißbrauch dieser Substanz sich derzeit ausbreitet.

KEUP et al. beschreiben 28 Fälle einer Abhängigkeit, darunter 4 eigene.

Symptome und klinische Befunde:

Hypertonie, Mydriasis, Halluzinationen, bei Absetzen Depression.

Nachweis:

DC, EMIT-Amphetamine

Therapie:

Bei Überdosierung sofort Kohle-Pulvis, Klinikeinweisung unter Monitorkontrolle, Magenspülung, Kohle, Monitorkontrolle, Plasmaexpander

Bei anticholinenger Wirkung Antidot Physostigmin (Anticholium 2 mg Wiederholung)

Literatur:

KEUP, W., KELLERMANN, B., WEIDIG, W.: Mißbrauch eines Antihypotonikums. Münchn. Med. Wschr. 128/43, 733-734, 1986

Metamphetamin

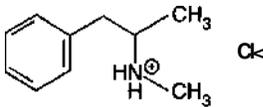
(\leftrightarrow Amphetamine)

Synonyma:

N-Methyl- β -phenyl-isopropylammoniumchlorid, Methylbenzedrin, Methylamphetamin, Methedrin-hydrochlorid, Desoxyephedrin-hydrochlorid
N,a-Dimethyl-phenethylamin-hydrochlorid

Chemische Formel:

$C_{10}H_{16}ClN$



Beschaffenheit:

MG: 185,42

Tabletten; Ampullen i.m., s.c, i.v. oral

Verwendung:

Analeptikum, Psychostimulans

Wirkungscharakter und Stoffwechselverhalten:

Indirektes Sympathomimetikum, setzt aus Speichern adrenerger Neurone Noradrenalin und Dopamin frei
Stimulation zentraler u. peripherer $\alpha + \beta$ -Rezeptoren
vigilanzhebend, leistungsfördernd (eventl. euphorisierend)
psychosomat. Erregungszustände
rasche psychische Abhängigkeit

Toxizität:

TDL₀ oral Mensch: 17 mg/kg

LD₅₀ intraperitoneal Ratte: 19 mg/kg

LD₅₀ subcutan Ratte: 850 mg/kg

ED 3 mg-15 mg schnelle Toleranzentw.

Symptome und klinische Befunde:

Steigerung der Körpertemperatur bis 43 °C, Kreislaufkollaps, Atemlähmung, toxische Psychose, psychische Abhängigkeit

Nachweis:

DC

Therapie:

Bei Überdosierung sofort Kohle-Pulvis, Klinikeinweisung unter Monitorkontrolle, Magenspülung, Kohle, Monitorkontrolle, Plasmaexpander.

Bei anticholinergem Wirkung Antidot Physostigmin (Anticholinium 2mg Wiederholung)

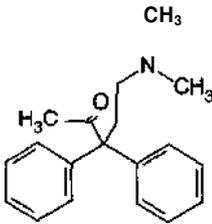
Methadon

Synonyma:

Phenadon, Amidon, Polamidon
 Methadonhydrochlorid, 1-Polamidon®
 6-Dimethylamino-4,4-diphenyl-heptanon-(3)hydrochlorid;
 4,4-Diphenyl-6-dimethylamino-3-heptanonhydrochlorid;
 6-Dimethylamino-4,4-diphenylheptan-3-onhydrochlorid;
 In der Drogenszene: Dollies, Po
 6-Dimethylamino-4,4-diphenyl-3-heptanon
 1,1-Diphenyl-1-(2-dimethylaminopropyl)-2-butanonhydrochlorid

Chemische Formel:

$C_{21}H_{27}N \cdot HCl$



Beschaffenheit:

MG: 345,92

Methadon ist ein weißes bzw. farbloses, geruchloses, bitter schmeckendes Kristallpulver, das im monoklinen System (eine Symmetrieebene, $\beta = 74^\circ$) kristallisiert und als Racemat bei 233-236°C schmilzt. Die (-)-Form weist einen Schmelzpunkt zwischen 241-246°C auf. Die freie Methadon-Base, meist amorph, kaum kristallin, verflüssigt sich schon bei normaler Luftfeuchtigkeit. Wird die Base unter Feuchtigkeitsschluss im Exikkator aufbewahrt, so liegt der Schmelzpunkt bei 78 °C. Methadon ist in Wasser verhältnismäßig gut löslich (12 g auf 100 ml), schlecht löslich in Chloroform; ähnlich ist die Löslichkeit in Isopropanol. Fast unlöslich in Ether und Glycerin. Die Methadonbase ist bedingt wasserlöslich und mit Wasserdampf flüchtig.

Der pH-Wert der wässrigen Lösung liegt zwischen 4,5 bis 6,5. Die Dissoziationskonstante beträgt bei 20 °C in wässriger Lösung 8,25 und mehr.

I(d,L-Polamidon) ist in der Bundesrepublik Deutschland nicht im Handel, sondern das L-Polamidon. Es zeigt der »amerikanischen« Racematform gegenüber folgende Hauptunterschiede:

1. ca. 1,9mal so starke analgetische Wirkung
2. ca. 1,9mal so starke atemdepressorische Wirkung
3. ca. 1,4mal so toxische Wirkung
4. ca. 2mal so starke hibernatorische, d.h. den Winterschlaf fördernde Wirkung.

Verwendung:

Indikationen:

für die stationäre Anwendung bei Opiatabhängigen:

Lebensbedrohende Zustände im Opiatentzug, etwa mit zerebralen Krampfanfällen - was extrem selten ist. Opiat-Entzug bei schweren und konsumierenden Erkrankungen wie progredienter schwerer Lungentuberkulose, Herz-Kreislauf-Dekompensation, gewissen postoperativen Zuständen; Aids.

Schwere, nicht durch Opiatentzug bedingte Schmerzzustände, jedoch nur mit größter Vorsicht wegen des im Körper noch vorhandenen Heroins.

Eine weitere Indikation zur Erhaltungsdosis mit Methadon ist die heroinabhängige Schwangere nach dem fünften Schwangerschaftsmonat, um sie mit Methadon-Deckung in 10 bis maximal 21 Tagen zu entziehen; ab dem sechsten Monat sollte dann zum Schutze der Frucht für den Rest der Schwangerschaft eine niedrigere Polamidon-Erhaltungsdosis appliziert werden. Nach der Geburt kann die Mutter abrupt entzogen werden, das Neugeborene muß ausschleichend entzogen werden.

Methadon-Maintenance-Programm: siehe Therapiekapitel

Mißbrauch:

wird als Heroinersatz gespritzt

Vorkommen:

L-Polamidon Hoechst Injektionslösung, Hoechst

L-Polamidon Hoechst Tropfen, Hoechst

Folgende Opioide unterscheiden sich von Methadon nur durch ihre kürzere HWZ:

Dilaudid®, Dolantin®, Fortral®, MST 10, Scopodal® und Temgesic®.

Wirkungscharakter und Stoffwechselverhalten:

Nach Resorption und Verteilung auf dem Blutwege tritt zunächst eine temporäre Anreicherung von Methadon in Leber, Lungen, Nieren und Milz ein. Blut, Herz und Skelettmuskel zeigen wesentlich niedrigere Spiegel. Methadon wird verhältnismäßig fest an Gewebeweiß gebunden. Es besitzt eine doppelt so große Bindungskapazität für menschliches Eiweiß, insbesondere an Lipoproteine, als Morphin und wird daher zumindest vorübergehend länger als dieses an Plasmaprotein fixiert. Diese Eigenschaften erklären die zeitlich länger bestehenden pharmakologischen Wirkungseffekte dieser Substanz {Verweildauer von Methadon im Körper beträgt ca. 20 h} gegenüber Morphin, u.a. die langanhaltende Miosis und weitgehende Kompensation des Abstinenzsyndroms nach Morphinmißbrauch.

Es gibt drei verschiedene Wege der Metabolisierung von Methadon: N-Demethylierung mit nachfolgender Hydroxylierung des Phenylrestes, enzymatischer Reduktion, Oxydation der Seitenketten.

Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich im Stuhl, etwa 10% mit dem Urin und der Galle; oberhalb 55 mg/die kehrt sich der Exkretionsweg um, und es werden mehr reines Methadon und seine Metaboliten im Urin ausgeschieden, bei 160 mg/die bis zu 60%. Auch findet man relativ große Mengen im sauer ausgeschiedenen Urin. Bei weiblichen zu männlichen Rattennieren betrug der Faktor 2,7 (BASELT, 1971). Der Wirkungsmechanismus der Opioide ist bei »Heroin« beschrieben. Eine Blockierung der Opiatrezeptoren kann durch eine einmalige Gabe von Methadon pro Tag aufrechterhalten werden, wenn die Dosis genügend hoch ist; 60-100 mg Methadon oral, 30-50 mg L-Polamidon oral.

Eine zusätzliche Zufuhr eines anderen Opiates (z.B. Diamorphin) kann dann keine Effekte mehr auslösen, wenn die Rezeptoren über die gesamte Zeit zwischen den Dosierungsintervallen vollständig durch Methadon besetzt sind.

Toxizität:

TDL₀ oral Ratte: 770 mg/kg

LD₅₀ oral Ratte: 86 mg/kg

LD₅₀ oral Maus: 70 mg/kg

Letaldosis: von 100-1000 mg

Schwere Intoxikationen können bereits ab 40-60 mg oral auftreten.

Opiatsüchtige vertragen oft wesentlich höhere Mengen, bei Zerebralsklerotikern können auch niedrigere Dosen zu Todesfällen führen, besonders gefährdet sind Kombinationsvergiftungen von Opiaten mit Scopolaminen.

Symptome und klinische Befunde:*Bei leichten Intoxikationen:*

Müdigkeit, Bradycardie; in schweren Fällen: Schock, cardiale und cerebrale Giftwirkung, Lungenödem, Myoglobininurie und evtl. akutes Nierenversagen, möglicherweise sekundär (es kann über Muskelzerstörungen-Drucknekrosen zur Myoglobininanhäufung im Serum und dann in den Nieren kommen).

Bei chronischem Gebrauch:

Die chronische Opiatvergiftung zeigt sich an der raschen Abstumpfung gegenüber der Droge und dem Verlangen nach ständig höherer Dosierung. Infolge anhaltender Obstipation (Darmverstopfung) und Appetitmangels kommt es zu augenscheinlicher Abmagerung, zu Kräfteverfall und vorzeitiger Alterung. Weitere auffallende Symptome wie Schlafstörungen, Zittern, Gang- und Sprachstörungen, Blutdruckabfall, Bradycardie, ständige Müdigkeit, Miosis, Impotenz, Frösteln, trockene, fahl-graue und gelbliche Haut, Haar- ausfall erklären sich aus einer vermutlich durch Mangelernährung bedingten Schädigung des Zentralnervensystems.

Das rasche Einsetzen der körperlichen und seelischen Abhängigkeit (»Morphinismus«) steht im Vordergrund. Damit ist durchwegs eine schwere Beeinträchtigung der Gesamtpersönlichkeit verbunden. Für den seelischen Zustand sind Stimmungslabilität und Abflachung des Denkens bei meist erhaltener Intelligenz kennzeichnend. Der Abhängige verliert auch die Fähigkeit, seine Handlungen zu kontrollieren.

Entzug:

Übelkeit, Erbrechen, Durchfälle, allgemeine motorische Unruhe, Schweißausbrüche, Tränenfluß, Angstgefühle, Kollaps, Unruhe, Schnupfen, Niesanfälle, Gähnen, Gänsehaut, unruhiger Schlaf, Mydriasis während der ersten 24 h, Zuckungen und Spasmen der Muskulatur, Bauchschmerzen, Muskelkrämpfe, Wärme- und Kälteschauer, Anstieg der Körpertemperatur, des Blutdrucks und der Herzfrequenz.

Abstinenzerscheinungen sind auch bei Neugeborenen beobachtet worden. Auch bei ihnen finden sich eine gesteigerte motorische Aktivität, Zuckungen, Krämpfe, fortwährendes Hungergefühl mit Hände- und Fingerlutschen, Erbrechen, Durchfälle und Hyperthermie.

Eine schwere Dyspnoe mit apnoischen Pausen kann zu Exitus führen. Solche Symptome sind auch durch Morphinantagonisten auslösbar, wenn diese zur Behandlung einer Morphinvergiftung bei abhängigen Personen angewendet werden.

Ohne Behandlung können die meisten Symptome 5-14 Tage andauern. Es kann noch eine Phase sekundärer oder chronischer Abstinenz auftreten, die noch 2–6 Monate andauern kann, mit schrittweise abnehmender Schlaflosigkeit, Reizbarkeit und Muskelschmerzen, ebenso können noch eine Miosis, leichte Erhöhungen von Blutdruck, Herzfrequenz und Körpertemperatur und eine verminderte Ansprechbarkeit des Atemzentrums auf die stimulierende Wirkung von Kohlendioxid andauern.

Nachweis:

Qualitativer Nachweis: Farbreaktionen nach FULTON

Mikrochemische Kristallfällungsteste

Pikrolonat Methode

Methode mit Methylorange als Indikator

Thermomikromethode

PC

DC

Emit

GC

UV-Absorption

IR-Ab Sorption

Massenspektrometrie

NMR-Spektrum

Quantitativer Nachweis: Quantitative UV-analytische Bestimmung

Fluorimetrische Bestimmung, GC, HPLC

Therapie:*Akut:*

Atemwege freihalten, stabile Seitenlage, künstliche Langzeitbeatmung mit Sauerstoff.

Bei Unmöglichkeit einer Langzeitbeatmung wiederholte Injektion (i.V., i.m.) eines Opiatantagonisten wie Naloxon (Na-combi®) oder früher mit Levatlorfan (Lorfan®). Vorsicht vor schweren Herz-Kreislaufreaktionen (Asystolie) bei Morphinabhängigen. Atemdepression verschwindet wegen der kurzen Halbwertszeit der Antagonisten nur für 30-60 Min., dann Eintreten des Ausgangsbefundes.

Hämodialyse bei Nierenversagen.

Chronisch:

Körperlicher und psychischer (Langzeit-)Entzug wie beim chronischen Alkoholismus.

Besonderheiten:

In der BRD bis auf einige Forschungsvorhaben als Heroinersatz verboten.

Fallbeschreibungen: **Fall:*

Bei der 1957 geborenen E.C. handelt es sich um das zweite von drei Kindern eines Versicherungskaufmanns und seiner Ehefrau. Die Ehe der Eltern wird 1966 geschieden, der ältere Bruder wird Berufsoffizier, die jüngere Schwester Verwaltungsangestellte. E.C. lernt mit 13 Jahren einen heroinabhängigen Freund kennen, gerät zunehmend in Drogenkreise, nimmt Heroin und andere Drogen zu sich. 1975 wird die Patientin in unserer Klinik erstmals wegen einer Heroinsucht stationär behandelt. Eine im Anschluß eingeleitete Entwöhnungstherapie bricht die Patientin einige Monate später ab. 1976 bis 1979 weiter intravenöser Heroinkonsum, von 1979 bis 1982 ist die Patientin zeitweise drogenfrei; seit 1982 wieder Heroinkonsum, dazu 1985/86 ambulante Behandlung mit 10 ml Methadon täglich. Von 1976 bis 1984 ist die Patientin fast ausschließlich als Prostituierte tätig. 1975 Geburt einer gesunden Tochter, 1977 eines gesunden Sohnes, die bei der Mutter der Patientin aufwachsen. Im Juli 1985 wird eine HIV-Infektion festgestellt, der Patientin eine weitere Tätigkeit als Prostituierte untersagt; seither verschiedene Aushilfstätigkeiten. Der Freund der Patientin erkrankt an AIDS.

Im Januar 1988 kommt die Patientin auf Vermittlung eines Internisten, der die Patientin seit mehreren Jahren betreut, zur Einleitung einer Methadon-Substitutionstherapie zur stationären Aufnahme. Mehrere Entzugstherapien verliefen zuvor erfolglos. Bei der körperlichen Untersuchung fallen zervikal und axillär vergrößerte Lymphknoten auf; unauffälliger Neurotstatus. Im EEG finden sich leichte Allgemeinveränderungen; der TPHA-Test ist reaktiv. Unauffälliges Blutbild. Psychopathologisch ist die Patientin subdepressiv, ansonsten aber unauffällig. Die Patientin wird auf 10 ml Methadon eingestellt, das sie sich täglich in der Klinik abholt und unter Aufsicht eines Arztes einnimmt. Im Verlauf gelingt es der Patientin nach verschiedenen Aushilfstätigkeiten in Videotheken etc. eine feste Anstellung als Sekretärin in leitender Position zu finden und sich aus der Drogenszene weitgehend zu lösen. E.C. scheint im Verlauf psychisch unauffällig, lehnt aber eine mehrfach angebotene Entzugstherapie ab. Im Zusammenhang mit einer im Verlauf aufgetretenen Infektion versucht die Patientin, das oral verabreichte Methadon wieder auszuspucken, um es sich zu Hause intravenös zu spritzen, wird dabei aber von einer Krankenschwester beobachtet. Als Begründung gibt E.C. an, daß sie das Polamidon® lieber spritzen würde, weil es ihr so besser helfen würde. Einmal verdächtig die Patientin die behandelnden Ärzte, ihr zu wenig Methadon gegeben und den Rest heimlich verkauft zu haben. Trotzdem gelingt es der Patientin, hier eine tragfähige Beziehung herzustellen. Der somatische Status bleibt bei E.C. weitgehend stabil.

Fall 2:

Der 1961 geborene LR. ist seit seinem 18. Lebensjahr heroinabhängig, nimmt bis 1987 regelmäßig Heroin und andere Drogen wie LSD und Kokain zu sich. Seit 1978 intravenöser Opiatmißbrauch. Mehrfache Entzugsbehandlungen sowie Haftstrafen wegen Beschaffungskriminalität. 1985 vorübergehend ambulante Einnahme von Methadon. 1987 bis 1988 wird der Patient von einem niedergelassenen Kollegen mit ca. 30 Tabletten eines Codein-haltigen Hustenpräparates behandelt, nimmt darüber hinaus aber weiter Heroin und andere Drogen zu sich. Außer gelegentlicher Aushilfstätigkeiten keine regelmäßige Berufstätigkeit. Mehrfach versucht sich der Patient den »goldenen Schuß« zu setzen. Seit 1984 ist seine HIV-Infektion bekannt - Ansteckung wahrscheinlich durch eine damalige Freundin. Im Januar 1989 wird der Patient zur Einstellung auf Methadon stationär aufgenommen. Es finden sich beiseits zervikal und inguinal Lymph-

* Quelle: SAKA, M., NABERD., HIPPIUS, H.: MMW, 44, 691-694 (1990)

knotenpakete im Rahmen eines Lymphadenopathie-Syndroms. Der Patient berichtet selbst über seit mehreren Monaten bestehende Konzentrations- und Gedächtnisstörungen. Der Gedankengang ist weitschweifig; es liegen leichte Zeitgitterstörungen vor; affektiv ist der Patient zum Teil inadäquat gehoben. Keine psychotischen Denkinhalte. Die Primärpersönlichkeit zeigt dependente und antisoziale Züge. Bei unauffälligem kranilaen CT ergibt eine Liquorpunktion 48/3 Zellen bei einem Gesamteiweiß von 30 mg/dl. Es findet sich eine oligoklonale Gammopathie im Liquor; HIV-Antikörper-Titer im Serum 1/200, im Liquorsyndrom 1/200000. Das entzündliche Liquorsyndrom wird als Ausdruck einer HIV-Enzephalitis gedeutet. Im Drogen-Screening bei Aufnahme lassen sich Morphin- und Benzodiazepinderivate ausmachen. Der Patient wird auf 7,5 ml Polamidon® eingestellt. In den ersten Monaten werden bei wiederholten Urinkontrollen zum Teil Benzodiazepine nachgewiesen. Im März wird der Patient dabei beobachtet, wie er versucht, Polamidon® in einen im Ärmel versteckten Joghurtbecher abzufüllen. Zur Rede gestellt, gibt er an, »er sei halt ein Fixer und brauche ab und zu eine Nadel«; er verlangt Polamidon®-Ampullen. Nachdem über einen Abbruch der Therapie diskutiert wurde, wird die Behandlung zunächst fortgesetzt. Der Patient berichtet im Verlauf wiederholt über Nachtschweiß, Nierenschmerzen und verschiedene andere körperliche Störungen, wirkt aber affektiv eher gehoben. Er erscheint über einen mehrmonatigen Zeitraum hin drogenfrei, hat aber weiterhin Kontakte zur Drogenszene, lebt von der Sozialhilfe. Anfang September erscheint der Patient dann erstmals mehrere Tage nicht auf Station, entschuldigt sich später mit einem Auto-unfall. Ende September 1989 erklärt der Patient telefonisch, er habe in den letzten Tagen wieder Heroin und auch Kokain eingenommen, sei wegen Entzugerscheinungen in eine toxikologische Station eingeliefert worden, habe die Behandlung dort aber nach einem Tag wieder abgebrochen. Eine erneute stationäre Aufnahme lehnt der Patient uns gegenüber ab. Eine Weiterführung der Substitutionsbehandlung erscheint als nicht sinnvoll; diese wird abgebrochen.

Fall 3:

Der 1958 geborene A.K. ist das zweite von drei Kindern eines Kaufmanns und seiner Ehefrau. Der ältere drogenabhängige Bruder verstirbt 1988 an einer Überdosis Heroin; die jüngere Schwester ist gesund. Seit 1972 nimmt der Patient regelmäßig Haschisch zu sich, seit 1976 Heroin i.V., wobei die Drogenerkrankung des älteren Bruders wahrscheinlich bahrend gewirkt hat. Eine Ausbildung kann der Patient noch abschließen; danach mehrere Aushilfsjobs, erste Diebstähle und Drogenhandel. 1980 achtmonatige Haftstrafe, 1981 lernt der Patient seine spätere Ehefrau kennen, kann danach ein Jahr lang drogenfrei leben, anschließend wieder Heroinkonsum. 1984 bis 1986 wird der Patient mit Methadon behandelt; später wird er von seinem Hausarzt mit Codein therapiert, nimmt aber weiterhin Heroin zu sich. Vor Aufnahme nimmt der Patient 40 bis 60 mg Hydrocodein sowie 1/2 g Heroin, ist trotzdem als Bauarbeiter tätig.

Seit 1985 ist bei dem Patienten eine HIV-Infektion bekannt; die nicht-drogenabhängige Ehefrau ist ebenfalls HIV-positiv; der einzige, sechsjährige Sohn stirbt im November 1988 an AIDS. Kurz vor Aufnahme beginnt der Patient eine Berufstätigkeit als Bauhelfer. Die Ehefrau ist Gärtnerin, betreut im Rahmen der AIDS-Hilfe zusätzlich infizierte und kranke Kinder.

Bei Aufnahme im Mai 1989 imponieren mehrere nicht druckdolente Lymphknoten in der Leiste; es besteht eine disseminierte Follikulitis an beiden Beinen; die routinemäßig bestimmten Laborparameter sind unauffällig. Im Nativ-CT finden sich frontal-betont erweiterte Liquorräume. Psychisch wirkt der Patient etwas niedergeschlagen und dysphorisch, ansonsten aber unauffällig. Die Primärpersönlichkeit zeigt narzißtische Züge. Der Patient wird auf 9 ml Polimidon® eingestellt, worunter das Opiatzugssyndrom beherrschbar erscheint. Im weiteren Verlauf gelingt es dem Patienten, als Bauhelfer tätig zu bleiben. Trotz längerer Anreise kommt der Patient täglich in die Klinik, um vor Arbeitsantritt seine Medikation einzunehmen. Mehrere Urinkontrollen liefern keinen Hinweis für einen zusätzlichen Drogenmißbrauch. Der körperliche und psychische Befund erscheint weiter unverändert stabil.

Diskussion:

Kaum ein Tag vergeht, ohne daß ein am Drogenproblem interessierter Wissenschaftler, Politiker oder Publizist sich warend oder fordernd zu Methadon-Programmen für Drogenabhängige äußert. Dabei wird über den möglichen Einsatz von Methadon sehr kontrovers diskutiert.

Bei den hier dargestellten Fällen ist zu berücksichtigen, daß diese in gewisser Hinsicht eine Positiv-Auswahl darstellen. Die Mehrzahl der drogenabhängigen Patienten, die sich zunächst um eine Substitutionsbehandlung mit Methadon bemühen, schrecken schon vor dem Gedanken an eine stationäre Aufnahme, tägliche Wiedervorstellungen oder regelmäßige Urinkontrollen zurück oder erscheinen erst gar nicht zu verbarnen Gesprächen. Bei anderen Patienten besteht eine so ausgeprägte Polytoxikomanie, daß eine Sub-

stitutionsbehandlung mit Methadon von vorneherein aussichtslos ist. Besonders wichtig erscheint es uns, die Kriterien für die Ausgabe von Methadon verbindlich festzulegen. Schon die Ab- bzw. Ausgabe von Methadon kann erhebliche Probleme bereiten, wie die beiden ersten Fälle hier zeigen. Immer wieder gelingt es Patienten, den Methadon-Saft auszuspucken, abzufüllen oder anderweitig für einen späteren i.v. Konsum abzuzweigen, wobei die Raffinesse und der Einfallsreichtum mancher Patienten kaum zu überbieten sind. Von daher ist die Einnahme von Methadon genauestens zu kontrollieren. Wir geben Methadon grundsätzlich nur noch verdünnt in einer größeren Menge Fruchtsaft aus. Der Patient sollte nach Einnahme einen Schluck Wasser trinken. Die wiederholt propagierte und zum Teil auch druchgeführte Abgabe von Methadon in Apotheken erscheint uns völlig ungeeignet, da eine wirkungsvolle Kontrolle der tatsächlichen Einnahme hier kaum möglich ist. Regelmäßige Urin- und ggf. auch Blutkontrollen sind eine absolute Notwendigkeit: Methadon ist kein »Ersatzwässerchen«, sondern ein hochwirksames Opiatderivat, das in Kombination mit anderen Rauchmitteln zu schweren Vergiftungen bis hin zu Todesfällen führen kann. Bei wieder rückfälligen Patienten muß die Substitutionsbehandlung abgebrochen werden. Der personelle und organisatorische Aufwand, um eine korrekte Abgabe und Einnahme zu gewährleisten, ist enorm. Die Weiterbetreuung HIV-infizierter Methadon-Patienten in unserer Klinik umfaßt regelmäßige ambulante Gespräche sowie die Teilnahme an einer wöchentlich stattfindenden Therapiegruppe. Darüber hinaus wird auch eine adäquate internistische Betreuung der Patienten gewährleistet. Gerade der oft schlechte somatische Status mit häufigen Infektionen und anderen Erkrankungen stellt für die Durchführung einer Substitutionsbehandlung ein besonderes Problem dar, da - wie unsere Erfahrungen zeigen - viele Patienten auch aus körperlichen Gründen häufig nicht in der Lage sind, sich täglich in der Klinik vorzustellen.

Unsere bisherigen Erfahrungen zeigen, daß zumindest einzelne Patienten durch die Gabe von Methadon psychisch und sozial so zu stabilisieren sind, daß eine regelmäßige Erwerbstätigkeit eine Loslösung aus dem Drogenmilieu, eine verbesserte Lebensqualität und damit auch ein vermindertes Infektionsrisiko für die Gesamtbevölkerung erreichbar erscheinen.

Die hier dargestellten Fälle können eine systematische wissenschaftliche Untersuchung zur Frage der Wirksamkeit von Methadon-Programmen nicht ersetzen. Eine weitere katamnestiche Erfassung der von uns behandelten Patienten ist vorgesehen. Die Erfahrungen in Schweden und der Schweiz zeigen, daß eine Gabe von Methadon an Drogenabhängige nur dann sinnvoll ist, wenn gleichzeitig eine weitere engmaschige therapeutische Betreuung gewährleistet ist. Von Interesse wäre nicht nur die Beantwortung der Frage, ob und inwieweit sich Drogenkonsum, soziale Integration und Delinquenz durch die Gabe von Methadon verändern lassen, sondern auch, ob sich der somatische Status, auch unter Berücksichtigung immunologischer Parameter, bei HIV-positiven Drogenabhängigen im Vergleich zu andern infizierten Drogenabhängigen durch die Gabe von Methadon günstig beeinflussen läßt.

Schlußfolgerung:

Die Methadon-Gabe an Drogenabhängige ist für die Mehrheit der Patienten nicht indiziert; grundsätzlich ist eine auf Drogenfreiheit ausgerichtete Therapie anzuraten und vorzuziehen. Die Substitution mit Methadon ist aber für einige Patienten mehr als eine ultima ratio und kann, allerdings nur eingebettet in ein umfassendes therapeutisches Konzept, zur Abnahme von Beschaffungskriminalität und -prostitution beitragen.

Literatur:

- ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT UND AUSSCHUSS »PSYCHOHYGIENISCHE FRAGEN DER BUNDESÄRZTEKAMMER: Warnung vor Methadon-»Behandlung« Rauschmittelabhängiger, Dtsch. Ärztebl., 70,1181 (1973).
- BASELT, R.C., CASARETTI, I.J.: Detection of drugs in urine for methadone treatment programs, J. Chromatogr. 57,139-141(1971).
- BEAVER, W.T., WALLENSTEIN, S.L., HOUDE, R.W., ROGERS, A.: A clinical comparison of the analgetic effects of methadone and morphine administered intramuscularly, and of orally and parenterally administered methadone. Clin. Pharmacol. Ther. 8,415-425 (1976).
- BENET, L.Z., SHEINER, L.B.: Design and optimization of dosageregimes: pharmacokinetic data. In: The pharmacological basis of therapeutics (Ed.: GILMANN, A.G., GOODMAN, L.S., RALL, T.W., MURADF.). MacMillan Publishing Company New York, Tronto, London, 7. Auflage, 1985, pp. 1663-1733.
- BUISMAN, Goos, C: Die Methadon-Behandlung in den Niederlanden-eine Zwischenbilanz. Suchtgefahren, 31,109-115(1985).
- CASY, A.F., PARFIT, R.T.: Opioid analgetics. Chemistry and receptors. Plenum Press New York, London, (1986)

- DEUTSCHER BUNDESTAG, 10. Wahlperiode: Methadon-Behandlung Drogenabhängiger. Drucksache 10/5307 vom 11.4.1986.
- ECKENHOFF, J.E., OECH, S.R.: The effects of narcotics and antagonists upon respiration and circulation in man. A review. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1 (1960), 483-524.
- EDDY, N.B., HALBACH, H., BRAENDEN, O.J.: Synthetic substances with morphin-like effect. Clinical experience: potency, side-effects, addiction liability. *Bull. World Health Org.* 17 (1957), 569-863.
- ELLENHORN, M.J., BARCELOUX, D.G.: *Medical toxicology. Diagnosis and treatment of human poisoning.* Elsevier New York, Amsterdam, London, 1988, p. 677-718
- ETTINGER, D.S., VITALE, P.J., TRUMP, D.L.: Important clinical pharmacologic considerations in the use of methadone in cancer patients. *Cancer Treatment Rep.* 63 (1979), 357-458
- FACHVERBAND DROGEN UND RAUSCHMITTEL e.V.: Methadon, Thesenpapier vom 4. April 1985.
- FLOMENBAUM, N., GOLDFRANK, L.A., ROBERTS, J.R.: Selected clinical toxicologic presentations: evaluation and management. In: *Principles and practice of emergency medicine* (Ed.: SCHWARTZ, G.R., SAFAR, P., STONE, J.H., STOREY, P.B., WAGNER, D.K.). W.B. Saunders, Comp. Philadelphia, London, Toronto, Mexico City, Rio de Janeiro, Sydney, Tokyo, Hongkong. 2. Auflage, 1986, p. 1988-1699.
- FOLEY, K.M.: The treatment of cancer pain. *New Engl. J. med.* 313 (1985), 83-95.
- FRANKE, M.: Übergeordnete Gesichtspunkte zur Bewertung von Methadon-Programmen. *Suchtgefahren*, 31,95—100 (1985).
- FRIEDRICHS, U.: Methadon zwischen »Königsweg« und »Goldenem Schuß« oder: eine Rechnung ohne den Fixer. *Dtsch. Ärztebl.*, 50,2115-2118 (1987).
- GARRIOT, J.C., STURNER, W.Q., MASON, M.F.: Toxicologic findings in six fatalities involving methadone. *Clin. Tox.* 6, 163-173 (1973).
- GERCHOW, J., HEINRICH, K., JANSSEN, P.L., KIMBEL, K.-H., POSER, W., RETZLAFF, I., TÄSCHNER, K.-L., WALDMANN, H., WANKE K.: Ersatzdrogen. *Dtsch. Ärztebl.*, 5,176-177 (1988).
- GOLDFRANK, R.L., BRESNITZ, E.A.: Opioids in: *Goldfrank's toxicologic emergencies* (Ed.: GOLDFRANK, R.L., FLOMENBAUM, N.E., LEWIN N.A., WEISMAN R.S., HOWLAND, M.A., KULBERG A.G.). Appleton-Century-Crofts/Norwalk, Connecticut, 3. Auflage, 1986, p. 404-419.
- GOURLEY, G.K., COUSINS, M.J., CHERRY, D.A.: Drug therapy. In: *Handbook of chronic pain management* (Ed.: BUIROWS, G.D., ELTON, D., STANLEY, G.V.). Elsevier, Amsterdam, New York, Oxford, 1987, pp. 163-192.
- GOURLEY, G.K., WILSON, P.R., GLYNN, C.J.: Pharmacodynamics and pharmacokinetics of methadone during perioperative period. *Anesthesiology* 57 (1982), 458-467.
- GRABINSKI, P.Y., KAIKO, R.F.: Bioavailability and analgesia after deltoid and gluteal injections of methadone and morphine. In: *Opioid analgesics in the management of clinical pain.* *Adv. Pain. Res. Ther.* Raven Press New York, Vol 8, 1986, 81-855.
- HECKMANN, E.: A propos Ersatzdrogen, *Suchtgefahren* 31,128-132, (1985).
- HORNS, W.H., RADO, H.M., GOLDSTEIN, A.: Plasma levels and Symptom complaints patients maintained on daily dosage of methadone hydrochloride. *Clin. Pharmacol. Ther.* 17 (1975), 636-649.
- INTURRISI, C.E., COLBURN, W.A., KAIKO, R.F., HOUE, R.W., FOLEY, K.M.: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of methadone in patients with chronic pain. *Clin. Pharmacol. Ther.* 41 (1987), 392—401.
- INTURRISI, C.E., VEREBELY, K.: Disposition of methadone in man after a single oral dose. *Clin. Pharmacol. Ther.* 13 (1972), 923-930.
- INTURRISI, C.E., VEREBELY, K.: The levels of methadone in the plasma in methadone maintenance. *Clin. Pharmacol., Ther.* 13 (1972), 633-637.
- JAFFE, J.H.: Drug addiction and drug abuse. In: *The pharmacological basis of therapeutics* (Ed.: GILMAN, A., GOODMAN, L.S., RALL, T.W., MURAD, F.). Mac Millan Publishing Company New York, Toronto, London, 7. Auflage, 1985, pp. 532-581
- JAGE, J.: Die Methadonintoxikation. *VNM*, 15 (1989), 128-140.
- JANZ, H.-W.: Zur Frage der »ärztlichen Begründetheit« ambulanter Verschreibungen von L-Polamidon zum kontrollierten Heroin-Entzug. *Suchtgefahren*, 2,116 (1981)
- KEUP, W.: Methadon (Polamidon-) Verschreibung bei Heroin- Abhängigkeit. *Suchtgefahren* 26, 78-80 (1980).
- KEUP, W.: Methadon-Erhaltungsprogramme. Die Verwendbarkeit von Polamidon für Suchtkranke in Deutschland. *Dtsch. Ärztebl.*, 70,1179-1182 (1973).
- KRACH, C. et al., Ambulantes Therapieprogramm mit Methadon. *Niedersächsisches Ärztebl.*, 51, 281-293 (1978).
- KRAUTHAN, G.: Einführung von Methadon-Erhaltungsprogrammen in der Bundesrepublik Deutschland? Eine kritische Literaturarbeit. *DHS Inform.-Dienst*, 3/4, 1-20 (1980).
- KREEK, M.J.: Exogenous opioid: Drug disease interactions. In: *Opioid analgesics in the management of clinical pain* (Ed.: FOLEY, K.M., INTURRISI, C.E.). *Adv. Pain Res. Ther.* Raven Press, New York, Vol 8, 1986, 201-210
- KREEK, M.J.: Medical complications in methadone patients. *Ann. NY Acad. Sci.* 311 (1978), 110-132.
- LEHMANN, K.A., NEUBAUER, M., DAUB, D., KALFF, G.: CO₂-Antwortkurven als Maß für eine opiatbedingte Atemdepression. Untersuchungen mit Fentanyl. *Anaesthesist* 32 (1983), 2472-258.
- MANNING, T., BIDANSET, J.-H., COHEN S. et al.: Evaluation of the Abuscreen for methadone. *J. For. Sci.*, 21,112-120 (1976).

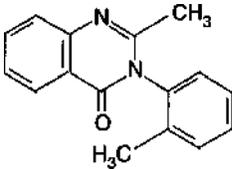
- MARTIN, W.R., JASINSKI, D.R., HAERTZEN, C.A., KAY, D.C., JONES, B.E., MANSKY, P.A., CARPENTER, R.W.: Methadone - a reevaluation. *Arch Gen. Psych* 28 (1973), 286-295.
- MATHER, L.E., DENSON, D.D.: Pharmacokinetic considerations for drug dosing. In: *Practical management of pain* (Ed.: RAJ, P.P.). Year Book Publ. Inc. Chicago, London, 1986, pp. 489-502
- MATHER, L.E., GOURLEY, G.K.: The biotransformation of Opioids: significance for pain therapy. In: *Opioid agonist/antagonist drugs in clinical practice* (Ed.: NIMMOW, S., SMITH, G.). Excerpta Medica Amsterdam, Geneva, Hongkong, Oxford, Princeton, Tokyo, 1984, pp. 31-46.
- NANJI, A.A., FILIPENKO, J.D.: Rhabdomyolysis and acute myoglobinuric renal failure associated with methadone intoxication. *J. Toxicol.-Clin. Toxicol.* 20 (1983), 353-360.
- NILSSON, M.-L., WIDERLÖV, E., MERESAAR, U., ÄNGGARD, E.: Effect of urinary pH on the disposition of methadone in man. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 22 (1982), 337-342.
- OLSEN, G.D., WENDEL, H.A., LIVERMOORE, J.D., LEGER, R.M., LYNN, R.K., GERBER, N.: Clinical effects and pharmacokinetics of racemic methadone and its optical isomers. *Clin. Pharmacol. Ther.* 21 (1976), 147-157.
- PAALZOW, L., NILSSON, L., STENBERG, P.: Pharmacokinetic basis for optimal methadone treatment of pain in cancer patients. *Acta anaesth. scand. Suppl* 74 (1982), 55-58.
- PAALZOW, L.: Pharmacokinetic aspects of optimal pain treatment. *Acta anaesth. scand. Suppl.* 74 (1982), 37-43.
- PEARCE, C.J., COX, J.G.C.: Heroin and hyperkalaemia. *Lancet* 2 (1980), 923
- PENNERS, B.-M.: Exzessive Verschreibung von Drogensatzmitteln. *Müch. med. Wschr.*, 45, 93-94 (1986).
- ROMAC, D.R.: Safety of prolonged high-dose infusion of naloxone hydrochloride for severe methadone overdose. *Clin. Pharmacol.* 5 (1986), 251-254.
- ROMACH, M.K., PIAFSKY, K.M., ABAL, J.G., KHOUW, V., E.M. SELLERS: Methadone binding to orosomucoid (1-acid glycoprotein): determinant of free fraction in plasma. *Clin. Pharmacol. Ther.* 29 (1981), 211-217.
- ROSENBERG, J., BENEWITZ, N.L., PONDS, S.: Pharmacokinetics of drug overdose. *Clin. Pharmacokin.* 6(1981), 161-192.
- SANTIAGO, T.V., PUGLIESE, A.C., EDELMAN, N.H.: Control of breathing during methadone, addiction. *Am. J. Med.* 62 (1977), 347-354.
- SATTES, H.: »Stütztherapie Opiatsüchtiger mit Polamidon? Spektr. d. Psychiatr. u. Neryenheilkunde, 1, 6, (1973).
- SÄWE, J., HANSEN, J., GIMMAN, C., HARTVIG, P., JAKOBSEN, P.A., NILSSON, M.-L., RANE, A., ÄNGGARD, E.: Patient-controlled dose regimen of methadone for chronic cancer pain. *Br. FMed. J.* 282 (1981), 771-773.
- SÄWE, J.: High dose morphine and methadone in cancer patients. *Clinical pharmacokinetics considerations of oral treatment.* *Clin. Pharmacokin.* 11 (1986), 87-106.
- SCHIED, H.W., HEIMANN, H.: Ersatzbehandlung von Drogensüchtigen mit Methadon? *Dtsch. Ärztbl.*, 41, 2765-2771 (1986).
- SCHNEIDER, M.: Methadon-Behandlung, Psychologische Bemerkungen zu einer resignierenden Therapie. *Müch. med. Wschr.*, 27, 1655(1973).
- SCHÖNHÖFER, P.S.: Pharmakologische Aspekte der Methadon-Behandlung, Suchtgefahren, 31, 101-103 (1985).
- SCHWARTZ, G.R.: Emergency management of the toxicologic patient. In: *Principles and practice of emergency medicine* (Ed.: SCHWARTZ, G.R., SAFAR, P., STONE, J.H., STOREY, P.B., WAGNER, D.K.). W.B. Saunders Comp. Philadelphia, London, Toronto, Mexico City, Rio de Janeiro, Sydney, Tokyo, Hongkong, 2. Auflage, Vol. 2, 1986, p. 1671-1684.
- SEEVERS, M.H., WOODS, L.A.: The phenomena of tolerance. *Am. J. Med.* 14 (1953), 546-557.
- SEGAL, R.J., CATHERMANN, R.L.: Methadone - a cause of death. *J. Sei.* 19, 64-71 (1974).
- STIMMEL, B.: Pain, analgesia and addiction: The pharmacologic treatment of pain. Raven Press, New York, 1983.
- SYMONDS, P.: Methadone and the elderly. *Br. Med. J.* 1 (1977), 512.
- TANDBERG, D., ABERCROMBIE, D.: Treatment of heroin overdose with endotracheal naloxone. *Ann. Emerg. Med.* 11 (1982), 443-445.
- THOMPSON, B.C., CAPLAN, H.: A gas Chromatographie method for the determination of methadone and its metabolites in biological fluids and tissues. *J. Anal. Tox.*, 1, 66-69 (1977).
- TWYXCROSS, R.G.: A comparison of diamorphine- with-cocaine and methadone. *Br. J. Clin. Pharmac.* 4 (1977), 691-692.
- VEREBELY, K., VOLAVKA, J., MULE, S., RESNICK, R.: Methadone in man: pharmacokinetic and excretion studies in acute and chronic treatment. *Clin. Pharmacol. Ther.* 18 (1975), 180-190.
- VERNOOY, R.G.M., VAN DE WINJGAARTS, G.F.: Methadon-Verabreichung und die Lage der Heroinsüchtigen in den Niederlanden. *Kriminologisches Journal Heft* 1, 64-69 (1984).
- WAY, E.L., SIGNOROTTI, B.T., MARCH, C.H., PENG, C.T.: Studies on the urinary, fecal and biliary excretion of d,l-methadone by countercurrent distribution. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 101 249-258, 1951.
- WEISMAN, R.S.: Naloxone. In: *Goldfrank's toxicologic emergencies* (Ed.: GOLDFRANK, L.R., FLOMENBAUM, N.E., LEWIN, N.A., WEISMAN, R.S., HOWLAND, M.A., KULBERG, A.G.). Appleton-Century-Crofts/Norwalk, Connecticut, 3. Auflage, 1986, p. 420-421.
- WILLE, R.: Methadonprogramme: *Contra. AIDS-Brief Hippokrates*, 4 (1988).

Methaqualon (INN)

Synonyma:

Methachalon,
Methaqualone,
Methaqualonum,
2-Methyl-3,4-dihydro-3-o-toryl-4-chinazolinon,
2-Methyl-3-o-tolyl-4-chinazolinon,
2-Methyl-3-o-tolyl-4(3H)-chinazolinon,
2-Methyl-3-o-tolyl-4-chinazolon,
2-Methyl-3-o-tolyl-4 (3H)-chinazolon,
2-Methyl-3-(o-tolyl)-3H-chinazolin-4-on

Chemische Formel:



Beschaffenheit:

Schwer bis unlöslich in Wasser, gut löslich in Chloroform, scheint fettlöslich zu sein. MG: 250,32

Verwendung:

Einschlaf- und Durchschlafstörungen

Wirkungscharakter und **Stoffwechselverhalten:**

Psychosedativ und hypnotisch, zusätzlich antikonvulsive, lokalanästhetische und schwach antihistaminische Wirkung. In hohen Dosen selektive Hemmwirkung auf polysynaptische spinale Reflexe. Angriffspunkt: nicht bekannt. Wirkungseintritt: innerhalb von 30 Min. Wirkungsdauer: 6-10 h.

Aufnahme:

Nach oraler Einnahme erfolgt schnelle Resorption aus dem Intestinum, 99% in 2 Std., Anscheinend geringe Plasmaproteinbindung, jedoch starke Affinität zum Fettgewebe.

Metabolismus:

Fast völlige Degradierung in der Leber durch Oxydation der Methylgruppen und Hydroxylierung der aromatischen Ringe und anschließend Glukuronisierung. Einige Metaboliten scheinen einen enterohepatischen Kreislauf durchzumachen. Metabolit 2-Hydroxymethylmethaqualon doppelt so toxisch wie die Ausgangssubstanzen. Plasmaproteinbindung 80%. HWZ Phase I (Verteilungsphase) 2,5-5 h; Phase II (eigentliche metabolisch-renale Ausscheidung) 19^h42 h.

Ausscheidung:

Überwiegend über die Niere in metabolisierter Form (8 nicht konjugierte Metabolite), nicht metabolisierter Anteil nur etwa 2%. Ausscheidung über Faeces gering. Clearance: nicht genau bekannt.

Nebenwirkungen:

Abgeschlagenheit, Benommenheit, Kopfschmerzen, Unruhe, Ängstlichkeit, Alpträume, Mundtrockenheit, Tachykardie, Hautallergien, vorübergehende Parästhesien, Polyneuritiden, Abhängigkeitsgefahr (Einnah-

me von 7,5-9 g/Tag bekannt). Nach Entzug von hohen Dosen schwere Krampfanfälle bzw. Delirien möglich. Wirkungsverstärkung: durch Alkohol.

Nach Aufnahme von 150 bis 500, gelegentlich bis zu 5000 mg Methaqualon, also mehr als das 10fache der therapeutischen Dosis, stellen sich alsbald bleierne Müdigkeit, ein prickelndes Gefühl im ganzen Körper und die Empfindung von Wärme und »extremer Entspannung der Glieder« ein. Gelingt es, den Schlaf zu überwinden, kommt man in eine Phase euphorischer Gehobenheit, Sorglosigkeit und physischen Wohlbefindens. Sorgen und Hemmungen verschwinden, die Schmerzschwelle ist deutlich erhöht. Es kommt zum Erlebnis freier und strömender Kommunikation, ein Gefühl wohlthuender Vertraulichkeit entsteht zwischen den Anwesenden. Vielfach wird von sexueller Erregung bei beiden Geschlechtern gesprochen.

Es bildet sich eine Abhängigkeit aus, und es treten entsprechend auch bei Entzug Abstinenzerscheinungen auf, die wesentlich denen bei Barbituraten gleichen. Die Kombination mit anticholinergischen Stoffen, wie sie in bestimmten Handelspräparaten vorliegt, ist offensichtlich durch Mißbrauch besonders gefährlich. Anticholinergika erzeugen bereits allein eine rauschartige Wirkung. Sowohl bei den Barbituraten als auch bei Methaqualon stellt sich die Toleranz für den euphorischen Effekt schneller ein als für die toxischen und letalen Wirkungen. Die Sicherheitsbreite wird also im Laufe einer chronischen Einnahme geringer, und die Lebensbedrohung wächst.

Toxizität:

TDL₀ oral Mensch: 57 mg/kg

LDL₀ oral Mann: 114 mg/kg

LD₅₀ oral Ratte: 230 mg/kg

Therapeutische Serumkonzentration: 0,5-5 mg/l (BROWN, 1969,1973)

Toxische Serumkonzentration: 8-25 mg/l (COMSTOEK)

Letale Serumkonzentration: 5-42 g/l (BASELT, 1977)

Die Beurteilung des Schweregrades ist abhängig von der Zeit der Blutabnahme. Wichtig, den initial bestimmten Blutspiegel nach 4–6 h zu kontrollieren.

Tagesdosis: 200–300 mg/die

Letaldosis: nicht genau bekannt, ab 8-10 g (40-50 Tbl. ä 200 mg)

Symptome und klinische Befunde:

Bleierne Müdigkeit, prickelndes Gefühl am ganzen Körper, Empfindung von Wärme und extremer Entspannung der Glieder. Phase euphorischer Gehobenheit, Sorglosigkeit und physischen Wohlbefindens. Sorgen und Hemmungen verschwinden. Schmerzschwelle deutlich erhöht. 1 h nach Einnahme Auftreten von Koordinationsstörungen, Sprache langsamer und verwaschen, großes Schlafbedürfnis, Somnolenz, Koma. Starke Hypermotorik, tonisch-klonische Krampfanfälle, Streckspastik mit Innenrotation der Extremitäten, Muskeltonus erhöht, Fußkloni; flüchtige, nicht seitenkonstante Pyramidenbahnzeichen (die neurologische Symptomatik erinnert an Hirnkontusion, Hirnblutungen oder hypoglykämischen Schock, Gefahr der Fehldeutung!); wechselnde Pupillenreaktionen, Miosis - Mydriasis; Speichelsekretion erhöht; spontanes Erbrechen in tiefer Bewußtlosigkeit (cave Aspiration). Hautödeme, Lungenödem.

Haemorrhagische Diathese durch kapillartoxische Wirkung, Neigung zu Decubitalgeschwüren.

Spätkomplikation: Trachealstenose.

»Nachschlaf« (aus dem der Patient erweckt werden kann), der mehr als 24 h nach Verschwinden der anderen Symptome andauern kann. Temperatur nur in Ausnahmefällen erniedrigt, bei schwersten Intoxikationen in der Frühphase extrem hohe Temperaturen. Keine unmittelbar toxische Wirkung auf das Herz- und Kreislaufsystem. Aber cardiale Belastung durch Hypermotorik und Krampfanfälle.

EKG: Gelegentlich Sinustachykardie, unspezifische ST- und T-Veränderungen. Blutdruck eher erhöht. Keine Atemlähmung, Hustenreflex erhalten.

EEG: 8-Wellen mit steilen Komponenten, Null-Linien-Einblendungen von 1-2 sec. Komplikationen: Aspirationspneumonie, akutes Herzversagen.

Bei chronischem Mißbrauch:

Polyneuropathien, Antriebslosigkeit, Verlangsamung im Denken, gefühlsmäßige Abstumpfung, Sprachstörungen, Nystagmus, Ataxien, Toleranz, psychische und physische Abhängigkeit.

Entzug:

Verwachsene Sprache, Jähzorn, Antriebslosigkeit, Unruhe, Angst, Gangstörungen, positiver Romberg, grobschlägiger Tremor, Lidflattern, Nystagmus, Diplopie, Akkomodationsstörungen, Strabismus, Schwindel, Dysmetrie, positiver Babinski, Schweißneigung, verminderte Hautreflexe, Bewußtlosigkeit, Herz-Kreislauf-Versagen, epileptiformer Krampfanfall, Psychose.

Nachweis:

EMIT oder RIA (BERMAN, 1975; BOST, 1976), Spektrophotometrie (inklusive Metabolite) (BAILEY, 1973), Dünnschichtchromatographie nach Stas-Otto, Gaschromatographie (BERRY, 1969; MITCHARD, 1972, EVENSON, 1974; PEAT, 1980), HPLC (inkl. Metabolite)

Therapie:*Akut:*

- falls erforderlich, Intubation, Beatmung
- Plasmaexpander-Gabe bei Hypovolämie (ZVD 5-7 cm H₂O)
- Magenspülung, Kohle- und Glaubersalz-Instillation {6 stdl. Wiederholung wegen enterohepatischem Kreislauf}, 12stdl. hohe Darmeinläufe, bis Kohlestuhl erscheint,
- bei Krämpfen Curarisierung
- forcierte Diurese unter exakter Bilanzierung
- Digitalisierung bei Herzinsuffizienzzeichen
- Hämodialyse: Wirksamkeit gering.

Methaqualon ist theoretisch dialysabel, effektiv aber nur bei sehr hohen Serumspiegeln (10 mg/100 ml). Die Dialysance betrug bei extrem hohen Blutspiegeln 29 ml/min.

Elimination/h: etwa 300-500 mg

Indikation zur HD: wenn Diurese nicht auf das gewünschte Maß gesteigert werden kann, bzw. die Nierenleistung eingeschränkt ist; bei akutem Lungen- und Glottisödem, bei persistierender Hypotonie, bei Nulllinienmuster im EEG.

- Peritonealdialyse: Dialysance 7,5 ml/min., damit geringe Wirkung.
Indikation zur PD: wenn wegen schwerer Hypotonie HD nicht durchführbar ist.
- Hämo-perfusion: wirksamste Methode; über Aktivkohle Dialysance von 230 ml/min., sehr gute Erfolge auch mit Perfusion über Amberht XAD.

Vergleich der Effektivität:

FD : PD : HD : Kohleperfusion 1 : 8 : 29 : 230

Chronisch:

- Abruptes Absetzen
- bei Entzugskrämpfen Phenytoin i.v. (3 Tage)
- Delirbehandlung siehe Alkohol (Clomethiazol-Infusionen max. 10 Tage), bei Prädelir Doxepin oral oder i.v.

Polyneuropathie: Physikalische Maßnahmen, Krankengymnastik (Vitamin B₁₂ wirkungslos)

Entwöhnung wie beim chronischen Alkoholismus (ca. 1 Jahr wöchentlich 1 x Therapie in Gruppen)

Erlernen des Autogenen Trainings.

Besonderheiten:

Lebenslang keinen Alkohol, keine Benzodiazepine, keine Barbiturate o.a.

Literatur:

ALVAN, G., LINDGREN, J.E., BOGENTOFT, C., ERICSSON, O.: Plasma kinetics of methaqualone in man after Single oral doses. Eur. J. Clin. Pharm. 6:187-190,1973.

ALVAN, G., ERICSSON, O., LEVANDER, S., LINDGREN, J.E.: Plasma concentrations and effects of methaqualone after Single and multiple oral doses in man. Eur. J. Clin. Pharm. 7: 449—454,1974.

BAILEY, D.N., JATLOW, P.L.: Methaqualone overdose: analytical methodology, and the significance of serum drug concentrations. Clin. Chem. 19: 615-620,1973.

BASELT, R.C., CRAVEY, R.H.: A compendium of therapeutic and toxic concentrations of toxicologically significant drugs in human biofluids. J. Anal. Tox. 1: 81-103,1977.

- BERMAN, A.R., McGRATH, J.P., PERMISOHN, R.C., CELLA, J.A.: Radioimmunoassay of methyqualone and its mono-hydroxy metabolites in urine. *Clin. Chem.* 21: 1878-1881, 1975.
- BERRY, D.J.: Gas Chromatographie determination of methaqualone, 2-methyl-3-o-tolyl-4(3H)-quinazolinone, at therapeutic levels in human plasma. *J. Chrom.* 42: 39-44, 1969.
- BONNICHSEN, R., FRI. C.G., NEGOTTA, G., RYHAGE, R.: Identification of methaqualone metabolites from urine extract by gas chromatography-mass spectrometry. *Clin. Chim. Acta* 40: 309-318, 1972.
- BONNICHSEN, R., MARDE, Y., RYHAGE, R.: Identification of free and conjugated metabolites of methaqualone by gas chromatography-mass spectrometry. *Clin. Chem.* 20: 230—235, 1974.
- BOST, R.O., SUTHEIMER, C.A., SUNSHINE, L.: Methaqualone assay by radioimmunoassay and gas chromatography. *Clin. Chem.* 22: 689-690, 1976.
- BROWN, S.S., SMART, G.A.: Fluorimetric assay of methaqualone in plasma by reduction to 1,2,3,4-tetrahydro-2-methyl-4-oxo-3-o-tolyl-quinazoline. *J. Pharm. Pharmac.* 21: 466-468, 1969.
- BROWN, S.S., GOENECHEA, S.: Methaqualone: metabolic, kinetic and clinical pharmacologic observations. *Clin. Pharm. Ther.* 14: 314-324, 1973.
- CHRISTENSEN, J.M., HOLFORT, S.: Methaqualone in human serum and cerebrospinal fluid after oral intake. *J. Pharm. Pharmac.* 27: 538-539, 1975.
- EVENSON, M.A., LENSMEYER, G.L.: Qualitative and quantitative determination of methaqualone in serum by gas chromatography. *Clin. Chem.* 20: 249-254, 1974.
- GRIFFOUL, E.: Intoxications aiguës volontaires par mandrax à propos de 110 observations. Impressions C L J Paris, 1972 (Dissertation).
- HECK, H. d'A, MALONEY, K., ANBAR, M.: Long-term urinary excretion of methaqualone in a human subject. *J. Pharmacokin. Biopharm.* 6: 111-121, 1978.
- IBE, K.: Die akute Methaqualon-Vergiftung I: Statistik, Literaturübersicht und Kasuistik. *Arch. Toxokol.* 21, 179 (1965).
- IBE, K.: Die akute Methaqualon-Vergiftung, II. Mitteilung, Klinik, Pathophysiologie und Therapie. *Arch. Toxokol.* 21, 289 (1966).
- IBE, K.: Die akute Methaqualon-Vergiftung, III. Klinisch-chemisch-toxikologische Untersuchungen. *Arch. Toxokol.* 22, 16 (1966).
- KAZYAK, L., KELLY, J.A., CELLA, J.A.: Methaqualone metabolites in human urine after therapeutic doses. *Clin. Chem.* 23: 2001-2006, 1977.
- KAZYAK, L., ANTHONY, R.M., SUNSHINE, I.: Methaqualone metabolites and their significance in acute intoxication. *J. Anal. Tox.* 3: 67-71, 1979.
- McREYNOLDS, J.H., HECK, H., d'A., ANBAR, M.: Determination of picomole quantities of methaqualone and 6-hydroxymethaqualone in urine. *Biomed. Mass. Spec.* 2: 299-303, 1975.
- MALMLUND, H.O., MATELL, G., VON REIS, G.: Methaqualone poisoning. *Opuse Med.* 17, 216 (1972).
- MITCHARD, M., WILLIAMS, M.E.: An improved quantitative gas-liquid Chromatographie assay for the estimation of methaqualone in biological fluids. *J. Chrom.* 72: 29-34, 1972.
- MORRIS, R.N., GUNDERSON, G.A., BABCOCK, S.W., ZAROSLINSKI, J.F.: Plasma levels and absorption of methaqualone after oral administration to man. *Clin. Pharm. Ther.* 13: 719-723, 1972.
- NAYAK, R.K., SMYTH, R.D., CHAMBERLAIN, J.H. et al.: Methaqualone pharmacokinetics after single- and multiple-dose administration in man. *J. Pharm. Biopharm.* 2: 107—121, 1974.
- OSSENBERG, F. W., LUCKMANN, E.: EKG-Veränderungen bei Mandrax®-Intoxikationen. *Intensivmed.* 10, 139 (1973).
- PEAT, M.A., FINKLE, B.S.: Determination of methaqualone and its major metabolite in plasma and saliva after single oral doses. *J. Anal. Tox.* 4: 114-118, 1980.
- PERMISOHN, R.C., HILPERT, L.R., KAZYAK, L.: Determination of methaqualone in urine by metabolite detection via gas chromatography. *J. For. Sci.* 21: 98-107, 1976.
- PROUDFOOT, A.T., NOBLE, I., NIMMO, J. et al.: Peritoneal dialysis and haemodialysis in methaqualone (Mandrax) poisoning. *Scot. Med. J.* 13: 232-236, 1968.
- REYNOLDS, C.N., WILSON, K., BURNETT, D.: Metabolism of methaqualone in geriatric patients. *Eur. J. Clin. Pharm.* 13: 285-289, 1978.
- SLEEMAN, H.K., CELLA, J.A., HARVEY, J.L., BEACH, D.J.: Thin-layer Chromatographie detection and identification of methaqualone metabolites in urine. *Clin. Chem.* 21: 76-80, 1975.
- SMYTH, R.D., LEE, J.K., POLK, A. et al.: Bioavailability of methaqualone. *J. Clin. Pharm.* 13: 391^00, 1973.
- STILLE, G.: Methaqualon - Mißbrauch - ein ernstes Problem. *Dtsch. Ärztebl.* 14, 959 (1976).

Methohexital

Synonyma:

5-Allyl-1-methyl-5-(1-methyl-2-pentiny)-barbitursäure

Vorkommen:

Seit 1957 im Handel.

Dosierung: 50-120 mg.

Brevimytal Natrium Trockensubstanz in Inj. Fl. (Lilly); USA: Brevital

Wirkungscharakter und Stoffwechselverhalten:

Narkotikum, ultra-kurz wirkendes Barbiturat. Halbwertszeit 1,2-2,1 Std., Plasmaproteinbindung 73 %. Schnellere Metabolisierung als Aufnahme in die Zelle. Weniger als 1 % wird im ersten 24 Std.-Urin und über die Galle unverändert ausgeschieden (SUNSHINE, 1966).

Toxizität:

Therapeut. Dosis: 3-9 mg/l im Blut (BRAND, 1963).

Letale Dosis: 100 mg/l im Blut, Urin: 45 mg/l (CLARKE, 1969).

Nachweis:

DC, UV (BRAND, 1963) GC (SUNSHINE, 1966; BREMER, 1976)

Therapie:

Kohle-Pulvis (10 g) nach oraler Aufnahme, Magenspülung, Kohle, Natriumsulfat, Plasmaexpander im Schock, Natriumbikarbonat-Infusion zum Azidoseausgleich.

Literatur:

BRAND, L. MARK, L.D., SNELL, M.M.: Physiologic disposition of methohexital in man. *Anesthesiol.* 24: 331-335, 1963.

BREIMER, D.D.: Pharmacokinetics of methohexitone following intravenous infusion in humans. *Brit. J. Anaesth.* 48: 643-649, 1976.

CLARKE, E.G.C. (ed.): *Isolation and Identification of Drugs*, Pharmaceutical Press, London, 1969, p. 415.

KIRKWOOD, C.M. YIP, M.W.: Methohexital poisoning - a case report. *Can. Soc. For. Sei. J.* 11: 283, 1978

SUNSHINE, I., WHITTEMAN, J.G., FIKE, W.W.: Distribution and excretion of methohexitone in man. *Brit. J. Anaesth.* 38: 23-28, 1966.

WELLES, J.S., MCMAHON, R.E., DORAN, W.J.: The metabolism and excretion of methohexital in the rat and dog. *J. Pharm. Exp. Ther.* 139: 166-171, 1963.

Methylphenidat

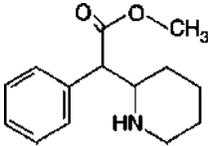
(-» Amphetamine)

Synonyma:

Amphetamin

2-Phenyl-2-(2-piperidyl)-essigsäuremethylester, Methyl [o>phenyl-a-(2-piperidyl)acetat]

Chemische Formel:



Beschaffenheit:

MG: 233,34

Verwendung:

Indikation: Hyperkinesie bei Schulkindern, Narkolepsie.

Dosierung: 5-20 mg Tagesdosen 20-60 mg

Vorkommen:

Ritalin® Tabletten, Geigy

Wirkungscharakter und Stoffwechsefverhalten:

Phenethylaminderivat. Rasche Biotransfusion durch Hydrolyse des Esters. Dieser Schritt geschieht auch in wäßrigen alkalischen Vorrats-Lösungen oder im Blut. Dies kann durch Ansäuerung oder EDTA verhindert werden. (SCHUBERT, 1970; PEREL, 1970). 80% werden in 24 Std. über den Urin ausgeschieden (BARTLETT, 1972), 1% davon unmetabolisiert (FARAJ, 1974).

Therapeutische Blutkonzentration 3,3-64 mg/l nach 6 Std. und 10 mg täglich.

Urinkonzentration 0,107-0,94 mg/l nach 8 Std. nach 25 mg bei 5 Erwachsenen (DUGAL, 1978).

Toxizität:

LD₅₀ intraperitoneal Ratte: 430 mg/kg

LD₅₀ oral Maus: 190 mg/kg

LD₅₀ subcutan Maus: 218 mg/kg

Symptome und klinische Befunde:

Übelkeit, Erbrechen, Erregung, Zittern, Delir; Suizidalität, Halluzinationen, Schweißausbrüche, heiße und rote Haut, Kopfschmerzen, Tachykardie, Fieber, Herzrhythmusstörungen, Hypertonie, Krämpfe, Koma.

Nachweis:

DC (VAN BOVEN, 1979)

GC (SCHUBERT, 1970; WELLS, 1974; DUGAL, 1978; HUNGUND, 1979; RAY, 1972)

EMIT-Amphetamine

Therapie:

Bei Überdosierung sofort Kohle-Pulvis, Klinikeinweisung unter Monitorkontrolle, Magenspülung, Kohle, Monitorkontrolle, Plasmaexpander.

Bei anticholinerger Wirkung Antidot Physostigmin (Anticholinum 2 mg, Wiederholung), überwachen (Suizidalität).

Entwöhnung siehe Amphetamine

Besonderheiten:

Wurde früher als Analeptikum nach schweren Krankheiten therapeutisch eingesetzt

Literatur:

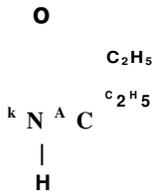
- BARTLETT, M.E., EGGER, H.P.: Disposition and metabolism of methylphenidate in dog and man. *Fed. Proc.* 31: 537, 1972.
- BECKETT, A.H., ROWLAND, M., TURNER, P.: Influence of urinary pH on excretion of amphetamine. *Lancet* 1965; i: 303.
- VAN BOVEN, J.V., DAENENS, P.: Determination at the nanogram range of ritalinic acid in urine after ion-pair extraction. *J. For. Sci.* 24: 55-60, 1979.
- CRADDOCK, D.: Anorectic drugs. *Drugs* 1976; 11: 378-93.
- DALY, D.D., YOSS, R.E.: The treatment of narcolepsy with methyl phenylpiperidylacetate; a preliminary report. *Proceedings of the Staff Meeting of the Mayo Clinic* 1956; 31: 620-5.
- DAYTON, P.E., READ, J.M., ONG, V.: Physiological disposition of methylphenidate C-14 in man. *Fed. Proc.* 29: 345, 1970.
- DUGAL, R., ROULEAU, M.A., BERTRAND, M.J.: The nitrogen-phosphorus detector in the gas Chromatographic assay of unmetabolized methylphenidate. *J. Anal. Tox.* 2: 101-106, 1978.
- EDITORIAL: Freedom from Amphetamines. *Brit. med. J.* 1971/11, 133, 176.
- EISENBERG, L.: Hyperkinesis revisited. (1978) *Pediat.* 61, 319
- FARAJ, B.A., ISRAILI, Z.H., PEREL, J.M.: Metabolism and disposition of methylphenidate-¹⁴C: studies in man and animals. *J. Pharm. Exp. Ther.* 191: 535-547, 1974.
- HUFFMAN, R., BLAKE, J.W., RAY, R.: Methylphenidate blood plasma levels in the horse determined by derivative gas-liquid chromatography-electron capture. *J. Chrom. Sci.* 12: 383-384, 1974.
- HUNGUND, B.L., HANNA, M., WINSBERG, B.G.: A sensitive gas Chromatographic method for the determination of methylphenidate (Ritalin) and its major metabolite a-phenyl-2-piperidine acetic acid (ritalinic acid) in human plasma using nitrogen-phosphorus detector. *Comm. Psychopharm.* 2: 203-208, 1978.
- HUNGUND, B.L., PEREL, J.M., HURWIC, M.J.: Pharmacokinetics of methylphenidate in hyperkinetic children. *Brit. J. Clin. Pharm.* 8: 571-576, 1979.
- IDEN, C.R., HUNGUND, B.L.: A chemical ionization selected ion monitoring assay for methylphenidate and ritalinic acid. *Biomed. Mass Spec.* 6: 422-426, 1979.
- JANOWSKY et al.: *Lancet* II 632-635, 1972.
- KOLATA, G.B.: Childhood hyperactivity: A new look at treatment and causes. (1978) *Science* 199, 515
- LEWMAN, L. V.: Fatal pulmonary hypertension from intravenous injection of methylphenidate (Ritalin) tablets. *Hum. Path.* 3: 67-70, 1972.
- MILBERG, R., RINEHART, K.L. Jr., SPRAGUE, R.L., SLEATOR, E.K.: A reproducible gas Chromatographic mass spectrometric assay for low levels of methylphenidate and ritalinic acid in blood and urine. *Biomed. Mass Spec.* 2: 2-8, 1975.
- MORUZZI, G.: The sleep-waking cycle. *Ergebnisse der Physiologie, biologischen Chemie und experimentellen Pharmakologie* 1972; 64: 1-165.
- PEREL, J.M., BLACK, N.: *In vitro* metabolism studies with methylphenidate. *Fed. Proc.* 29: 345, 1970.
- PRINZMETAL, M., BLOOMBERG, W.: The use of Benzedrine for the treatment of narcolepsy. *JAMA* 1935; 105: 2051-A.
- RAY, R.S., NOONAN, J.S., MURDICK, P.W., THARP, U.L.: Detection of methylphenidate and methamphetamine in equine body fluids by gas Chromatographic analysis of an electron-capture derivative. *Am. J. Vet. Res.* 33: 27-31, 1972.
- SCHUBERT, B.: Detection and identification of methylphenidate in human urine and blood samples. *Acta Chem. Scand.* 24: 433-438, 1970.
- SINGH, V., LING, G.M.: Amphetamines in the management of children's hyperkinesis. (1979) *Bull. Narcot.* 31, 87
- SOLDIN, S.J., CHAN, Y.P.M., HILL, B.M., SWANSON, J.M.: Liquid-chromatographic analysis for methylphenidate (Ritalin) in serum. *Clin. Chem.* 25: 401-404, 1979.
- STRUNK, P.: Zur Vermeidung von Stimulanzien bei Kindern. *Dtsch. Ärztzbl.* 33, 2243-2244 (1986).
- SROUFE, L.A., STEWART, M.A.: Treating problem children with stimulant drugs. *N Engl J Med* 1973; 289: 407-13.
- WELLS, R., HAMMOND, K.B., RODGERSON, D.O.: Gas-liquid Chromatographic procedure for measurement of methylphenidate hydrochloride and its metabolite, ritalinic acid, in urine. *Clin. Chem.* 20: 440-443, 1974.

Methpyrylon

Synonyma:

3,3-Diethyl-5-methyl-2,4-piperidindion

Chemische Formel:



Beschaffenheit:

Gut wasserlöslich

Verwendung:

Einschlaf- und Durchschlafstörungen

Wirkungscharakter und Stoffwechselverhalten:

Piperidinderivat. Nach oraler Einnahme schnelle Resorption aus dem Intestinum. Von den durch Oxidation und Dehydrogenierung entstandenen Metaboliten ist 5-Methylpyrithyldion ein aktives Schlafmittel (PRIBILLA, 1959) und auch 6-Oxymethylpyrylon entwickelt Aktivitäten. Medikamentenabhängigkeit möglich! Ausscheidung: 60% werden in Form von konjugierten Glucuroniden oder als nicht konjugierte Metabolite und nur 3 % in unveränderter Form im Urin ausgeschieden. Bei Vergiftungen sind die Konzentrationen der Metaboliten im Urin höher als die der Reinsubstanz (BOESCHE, 1969, DICKSON, 1974), etwa 5 % Methpyrylon und ebenso viel 5-Methylpyrithyldion werden im 24-Stunden-Urin ausgeschieden (RANDALL). Die Plasmahalbwertszeit bei Vergiftungen beträgt 50 Stunden (BRIDGES, 1979). Elimination pro Tag > 90 %.

Toxizität:

Wirkungsverstärkung durch Alkohol

Therapeut. Dosis: 10 mg/l im Blut (RANDALL, 1956)

Toxische Dosis: 17-209 mg/l im Blut

Bei Vergiftungsdosen 3 g: leichte Vergiftungen

Bei Vergiftungsdosen 4 g: schwere Vergiftungen

Bei Reinsubstanzen 0,8-27 g (PELLEGRINO, 1957; XANTHAKY, 1966; YUDIS, 1968; DE SILVA, 1969; MANDELBAUM, 1971)

Letale Dosis: 50-1140 mg/l im Blut (REIDT, 1956; CLARKE, 1969)

17-166 mg/l im Urin

Symptome:

Ataxie, Müdigkeit, Somnolenz, Schwindel, Kopfschmerzen, paradoxe Exzitation, Koma, häufig gesteigerte Muskeleigenreflexe, Krämpfe, oft ungleich weite Pupillen, kolikartige Magen- und Darmspasmen, Leberschädigung, Ikterus selten, Bradykardie, Atemdepression, Nulllinie im EEG, Koma.

Komplikationen: Respiratorische Insuffizienz, Nierenversagen, Hypotonie. Allerg. Exanthem, Neutropenie, Thrombozytopenie, aplast. Anämie (selten).

Nachweis:

DC, Spektrophotometrie (RANDALL, 1956; XANTHAKY, 1966; KIVELA, 1975), GC (DICKSON, 1974; KIVELA, 1955; ANWEILER, 1976; BRIDGES, 1979; VAN BOVEN, 1979). Der Hauptmetabolit interferiert bei der UV-Spektrometrie mit den Barbituraten.

Therapie:

- Kohle-Pulvis (10 g) nach oraler Aufnahme
- Magenspülung, Natriumsulfat, Kohle-Instillation
- Plasmaexpander im Schock;
- Natriumbikarbonatinfusion zum Azidoseausgleich
- forcierte Diurese: nicht sehr effektiv, Clearancewert 11 ml/min.
- Hämodialyse: wirksam,
Clearancewert 80 ml/min; indiziert bei Blutkonzentrationen über 50 mg/l
- Hämo-perfusion: sehr wirksam
Clearancewert 230 ml/min.

Literatur:

- ANWEILER, J., BENDER, G., HOBEL, M.: Simultaneous determination of glutethimide, methyprylon, and methaqualone in serum by gas liquid chromatography. *Arch. Tox.* 35: 187-193, 1976.
- BAILEY, D.N., JATLOW, P.I.: Methyprylon overdose: Interpretation of serum drug concentrations. *Clin. Tox.* 6: 563-569, 1973.
- BERNHARD, K., JUST, M., LUTZ, A.H., VUILLEUMIER, J.P.: Über das Verhalten in 5-Stellung methylierter Dioxo-diaethyl-hydropyridine im Stoffwechsel. *Helv. Chim. Acta* 40: 436-444, 1957.
- BERNSTEIN, N., STRAUSS, H.K.: Attempted suicide with methyprylon. *J. amer. med. Ass.* 194, 1139 (1965)
- BOESCHE, J.: Konzentrationen von Methylprylon und dessen Meaboliten im Harn bei Vergiftungsfällen. *Arz. Forsch.* 19: 123-125, 1969.
- BRIDGES, R.R., PEAT, M.A.: Gas-liquid Chromatographie analysis of methyprylon and its major metabolite (2,4-dioxo-3,3-diethyl-5-methyl-1,2,3,4-tetrahydropyridine) in an overdose case. *J. Anal. Tox.* 3: 21-25, 1979.
- CHANG, T.M.S., COFFREY, J.F., LISTER, C, TAROY, E., SSTARK, A.: Methaqualone, methyprylon, and glutethimide clearance by the ACAC microcapsule artificial kidney: In vitro and in patients with acute intoxication. *Trans. Amer. Soc. artif. intern. Organs* 19, 87 (1973)
- CLARKE, E.G.C (ed.): *Isolation and Identification of Drugs*, Pharmaceutical Press, London, 1969, pp. 426-427.
- DE SILVA, J.A.F., D'ARCONTE, L.: The use of spectrophotofluorometry in the analysis of drugs in biological materials. *J. For. Sci.* 14: 184-204, 1969.
- DICKSON, S.J.: The determination of methyprylon and its metabolites in biological fluids by gas chromatography. *For. Sci.* 4: 177-182, 1974.
- EL-BARDY, A., HASSABALLA, A., EL AYADI, A.: Treatment of a nonbarbiturate hypnotic poisoning - methyprylon - by extra-corporeal haemodialysis (a description of a case) *J. egypt. med. Ass.* 48, 605 (1965)
- IBE, K., BENNHOLD, I., BURMEISTER, H., KESSEL, M.: Die extrakorporale Hämodialyse bei schweren Schlafmittelvergiftungen. *Berl. Med.* 16, 350 (1965)
- KIVELA, E.W.: Methyprylon. Type B procedure. In *Methodology for Analytical Toxicology* (I. Sunshine, ed.), CRC Press, Cleveland, 1975a, pp. 260-262.
- KNEPSHIELD, J.H., SCHREINER, G.E., LOWENTHAL, D.T., GELFAND, M.C.: Dialysis of poisons and drugs - annual review. *Trans. Amer. Soc. Artif. intern. Organs* 19, 590 (1973)
- MACLAR, M.: Methyprylon-induced bone marrow suppression. *JAMA* 13, 240 (1978), 16.
- MANDELBAUM, J.M., SIMON, N.M.: Severe methyprylon intoxication treated by hemodialysis. *J. Am. Med. Asso.* 216: 139-140, 1971.
- PELLEGRINO, E.D., HENDERSON, R.R.: Clinical toxicity of methyprylon (Noludar). *J. Med. Soc. N.J.* 54: 515-518, 1957.
- PRIBILLA, O.: Studien zur Toxikologie der Schlafmittel aus der Tetrahydropyridin- und Piperidine-Reihe. *Arch. Tox.* 18: 1-86, 1959.
- RANDALL, L.O., ILIEV, V., BRANDMANN, O.: Metabolism of methyprylon. *Arch. Int. Pharm. Ther.* 106: 388-394, 1956.
- REIDT, W.U.: Fatal poisoning with methyprylon (Noludar), a nonbarbiturate sedative. *New Eng. J. Med.* 255: 231-232, 1956.
- SCHREINER, G.E., MÄHER, J.F., ARGY, W.P., STIEGEL, L.: Extracorporeal and peritoneal dialysis of drugs in: *Handbook of Experimental Pharmacology*, Vol. 28: Concepts in Biomedical Pharmacology (Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1971)

- SELYE, H.: Protection against methyprylon overdosage by catatonic Steroids. *Canad. Anaesth. Soc. J.* 17,107 (1970)
- SIMON, N.M., KRUMLOVSKY, F.A.: The role of dialysis in the treatment of poisoning. *Amer. Soc. Pharm. exp. Ther.* 5, 1 (1971)
- STOLZER, R.: Veränderungen des Hirnstrombildes unter extrakorporaler Dialyse. Inaug.-Diss., Freie Universität Berlin 1963
- SWIFT, J.G., DICKENS, E.A., BECKER, B.A.: Anticonvulsant and other pharmacological activities of tuazolone *Arch. int. Pharmacodyn.* 128, 112 81960)
- VAN BOVEN, M.: Capillary gas chromatography for drug analysis. *J. Anal. Tox.* 3: 174-176,1979.
- WELLS, J., MOFTHAH, I., CIMBURA, G., KOVES, K.: The identification of a methyprylon metabolite which interferes with the UV differential spectra of barbiturates. *Can. Soc. For. Sei. J.* 14: 47-53,1981
- XANTHAKY, G., FREIREICH, A.W., MATUSIAK, W., LUKASH, L.: Hemodialysis in methyprylon poisoning. *J. Am. Med. Assoc.* 198: 190-191,1966.
- YUDIS, M., SWARTZ, C., ONESTI, G.: Hemodialysis for methyprylon (Noludar) poisoning. *Ann. Int. Med.* 68: 1301-1304,1968.

Midazolam

Verwendung:

Schlafmittel, Prämedikation

Vorkommen:

Seit 1982 im Handel.

Dosierung: 10-20 mg/die.

Dormicum (Roche)

Wirkungscharakter und Stoffwechselverhalten:

Benzodiazepinderivat. Midazolam ist ein Imidazo-Benzodiazepin-Abkömmling. Zur parenteralen Applikation liegt die Substanz als wasserlösliches Maleat oder Hydrochloridsalz vor, wodurch eine geringfügige Venenirritation bei i.v.-Gabe hervorgerufen werden dürfte. Unter physiologischen pH-Bedingungen ist Midazolam jedoch äußerst fettlöslich mit einem entsprechend hohen Verteilungsvolumen, fiktives Verteilungsvolumen 0,5-11/kg. Midazolam ist eines der neuen Benzodiazepine mit einer relativ hohen hepatischen Clearance. Totale Clearance 300-400 ml/min. Der hauptsächliche Abbaupfad verläuft beim Menschen über Hydroxylierung an zwei verschiedenen Positionen des Moleküls. Diese hydroxylierten Metabolite sind pharmakologisch nur noch geringfügig aktiv und es ist nicht klar, inwieweit sie insgesamt zur Midazolam-Wirkung beitragen. Nach intravenöser Applikation erfolgt beim Menschen eine rasche und äußerst umfangreiche Verteilung mit einer terminalen oder Beta-Eliminationsphase von 1 bis 4 Stunden. Nach oraler Applikation wird Midazolam mittelschnell absorbiert bei einer absoluten biologischen Verfügbarkeit von etwa 30 bis 50 %. Diese unvollständige biologische Verfügbarkeit ist hauptsächlich auf eine hepatische First-Pass-Extraktion zurückzuführen. Daraus läßt sich ableiten, daß nach oraler Applikation im Vergleich zur i.v.-Gabe entsprechend höhere Dosen erforderlich sind. Die Proteinbindung von Midazolam ist ebenfalls sehr hoch (96 %) wobei die freie Fraktion zwischen 3 und 6 % liegt. Bisher gibt es so gut wie keine vollständigen Untersuchungen, die Auskunft darüber geben, wie verschiedene Krankheiten, Arzneimittel-Interaktionen oder Patientencharakteristika (Gewicht, Geschlecht, Alter) die Kinetik von Midazolam beeinflussen.

Symptome:**ZNS:**

Benommenheit, Schwindelgefühl, Koordinationsstörungen; Somnolenz und andere Zeichen zentraler Dämpfung (Atemdepression), Kopfschmerzen, Sehstörungen, Geschmacksalterationen; Amnesie; selten Verhaltensstörungen wie depressive Stimmungslage, plötzlich aggressive Anwandlungen, Verwirrung und suizidale Neigungen

Gastrointestinal:

Oberbauchbeschwerden, Diarrhoe

Allergisch:

Pruritis, Urtikaria

Nachweis:**Qualitativ:**

Dünnschichtchromatographie; Radioimmunoassay; Midazolam kann auch gaschromatographisch nach Einmalgabe im menschlichen Plasma bestimmt werden. Die gaschromatographische Analyse mit Stickstoff-Phosphor-Detektor und HPLC kann zwar ebenfalls benutzt werden, jedoch liegen die Sensitivitätsgrenzen sehr viel höher.

Therapie:

Primäre Giftentfernung durch Kohle-Pulvis-Gabe oder Magenspülung, Gabe von Medizinalkohle und Glaubersalz; Freihalten der Atemwege und ggf. künstliche Beatmung; intravenöse Flüssigkeitszufuhr. Antidot Imidazobenzodiazepin (Anexat®, Ro 17-1988 0,3-1 mg i.V.). In weniger schweren Fällen unter engmaschiger Kontrolle der Vitalfunktionen ausschlafen lassen.

Besonderheiten:

Amnestische Episoden nach oraler Einnahme von 7,5 bis 15 mg werden beschrieben. Die Patienten führte dabei verschiedene geordnete Handlungen aus oder diskutierten mit Drittpersonen. In zwei Fällen war ein Drang zur Nahrungsaufnahme zu beobachten. Die motorischen Fähigkeiten scheinen eingeschränkt. Gezielte Untersuchungen und eine Überprüfung der Dosisempfehlung sind zweifellos angezeigt, da die Möglichkeit für eine Selbst- oder Fremdgefährdung gegeben ist (HACKI).

Literatur:

- ALLONEN H., ZIEGLER G., KLOTZ U.: Clin. Pharmacol. Ther. 30: 653-661,1981.
HACKI M.: Amnestische Episoden nach Einnahme des Hypnotikums Midazolam, Wirkung oder Nebenwirkung Schweiz, med. Wochenschr. 116 (1986) 2,42⁴.
LAUVEN P.M., SMITH H., SCHWILDEN H.: Anaesthesist 31: 15-20,1982.
SJÖVALL S., et al.: Int. J. Clin. Pharmacol. 22: 184-188,1984.
SMITH, T.H., EADIE, M.J., BROPHY, T.O.: Europ. J. Clin. Pharmacol. 19: 271-278,1981.

Morphin

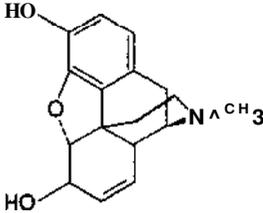
(\longleftrightarrow Heroin)

Synonyma:

Morphium, Morphinum hydrochloricum, Morphin Thilo
 7,8-Didehydro-4,5a-epoxy-17-methyl-morphinan-3,6oc-diol
 4a,5,7a,8-Tetrahydro-12-methyl-9H-9,9c-imino-ethano-phenanthro[4,5-bcd]furan-3,5-diol

Chemische Formel:

$C_{17}H_{19}NO_3$



Beschaffenheit:

MG: 285,37

Weißes, feinkristallines Pulver.

Applikation als Sulfat oder Hydrochlorid in wäßrigen Lösungen mit einem pH um 5.

Verwendung:

Morphin findet Verwendung als starkes Analgetikum (z.B. bei Patienten mit Malignomen, bei Schmerzen im Terminalstadium einer Krankheit, bei postoperativen Schmerzen).

Die Verordnung von Morphin untersteht der Betäubungsmittelverschreibungsverordnung (BtMW).

Vorkommen:

Morphin ist der wichtigste Vertreter der Opiode. Es ist mit einer Konzentration von 10% im Opium das Hauptalkaloid neben etwa 25 weiteren verschiedenen Alkaloiden.

Opium wird aus dem an der Luft getrockneten Milchsaft der angeschnittenen, unreifen Früchte des Schlafmohns, Papaver somniferum, gewonnen.

Handelspräparate:

Capros 10/30/60/100 Retardkapseln (medac/Rhône-Poulenc Rorer)

Morphin Merck 10/20 Injektionslösung (Merck)

Morphin Merck 100 Injektionslösung (Merck)

MSI 10/20Mundipharma Injektionslösung (Mundipharma)

MSI 100/200 Mundipharma Injektionslösung (Mundipharma)

MSR 10/-20/-30 Mundipharma Suppositorien (Mundipharma)

MST 10/-30/-60/-100/-200Mundipharma -Retardtabletten (Mundipharma)

MST Continus 30/60 Retardkapseln (Mundipharma)

MST Continus 30/60 Retardkapseln (Mundipharma)

Sevredol 10/Sevredol 20 Filmtabletten (Mundipharma)

Wirkungscharakter und Stoffwechselverhalten:

Opioide wirken als Agonisten an Rezeptoren des ZNS und anderer Gewebe. Die spezifischen Rezeptoren finden sich in hoher Dichte im limbischen System (frontaler und temporaler Cortex, Amygdala und Hippocampus), Thalamus, Striatum, Hypothalamus, Mittelhirn und Rückenmark. (SNYDER et. al. 1974; SIMON und HILLER 1978).

Zelluläre und biochemische Aspekte der Opioidwirkung:

- Opioide können die Freisetzung bestimmter Neurotransmitter (z.B. Acetylcholin, Noradrenalin, Dopamin) in bestimmten Bezirken des Nervensystems vermindern. (SNYDER 1978; TERENIUS 1978; BEAUMONT und HUGHES 1979; KUSCHINSKY 1981).
- Opioide hemmen die Depolarisation von Nervenzellen, die durch bestimmte exzitatorische Überträger-substanzen (z.B. Acetylcholin) hervorgerufen wird (KUSCHINSKY 1981).
- Opioide scheinen eine selektive und Naloxon-reversible Hemmung der Adenylat-Aktivität zu bewirken (SIMON und HILLER 1978).
- Calcium-Ionen antagonisieren die durch Morphin erzeugte Analgesie. Opioide scheinen den Calcium-Einstrom in das Zellinnere zu hemmen (WAY 1978; KUSCHINSKY 1981).

Wirkungen auf das Zentralnervensystem

Diverse Effekte im ZNS:

Gleichzeitig mit der Analgesie erzeugt Morphin eine gewisse Euphorie und eine gewisse Sedation.

Morphin kann zu einem Nachlassen der geistigen und körperlichen Leistungsfähigkeit, zu Apathie und Lethargie führen. Die Sinneswahrnehmungen bleiben nach therapeutischen Dosen erhalten.

Die erste Applikation eines Opioids ruft bei den meisten gesunden und schmerzfreien Personen keine angenehme, sondern eher unangenehme Empfindungen hervor (Dysphorie). Morphin hat auch bei höheren Dosen keine antikonvulsive Wirkung.

EEG: Bei Menschen bewirken vereinzelte Gaben von Opioiden eine Zunahme der Wellenamplitude und -frequenz im EEG, ähnlich wie beim natürlichen Schlaf und nach sehr geringen Dosen von Barbituraten. Beim Abhängigen unterdrücken vereinzelte Morphingaben die REM-Phasen und reduzieren den Tiefschlaf, während sie den leichten Schlaf und die Wachzeit verlängern. Diese Effekte unterliegen bei wiederholten Verabreichungen einer Toleranzentwicklung (MARTIN und KAY 1977).

Analgesie:

Die durch Morphin erzeugte Analgesie ist selektiv. Der Schmerz ist einerseits eine spezifische Sinneswahrnehmung, der bestimmte neurophysiologische Strukturen zugrunde liegen, der andere Aspekt des Schmerzes ist das Leiden (die ursprüngliche Sinneswahrnehmung mit der durch sie hervorgerufenen Reaktion) (STERNBACH 1978).

Opioide mildern die Reaktion auf schmerzauslösende Stimuli an mehreren Stellen im Gehirn. Nicht nur die Schmerzempfindung wird durch Opioide verändert, sondern auch die affektive Reaktion auf den Schmerz. Der Schmerz wird weniger intensiv, weniger quälend oder gar nicht empfunden. Er ruft nicht mehr die herkömmlichen Reaktionen hervor (Angst, Panik, Leiden), womit die Bereitschaft des Patienten, Schmerz zu ertragen, beachtlich zunimmt (STERNBACH 1978).

Die Bedeutung der Schmerzempfindung beruht auf den individuellen Erfahrungen und Erwartungen des Patienten. Messungen der Morphineffekte auf die Schmerzschwelle ergaben im Experiment kein übereinstimmendes Ergebnis. Manche Untersucher fanden, daß die Analgetika die Schmerzschwelle zuverlässig erhöhen (GRACEY et al. 1979), während viele andere keine übereinstimmenden Veränderungen erhielten.

Allerdings erweist sich Morphin in mäßiger Dosierung als recht wirkungsvoll in der Erleichterung klinischer Schmerzen und erhöht die Toleranz von experimentell induzierten Schmerzen.

In therapeutischer Dosierung beeinträchtigt Morphin die anderen Sinnesmodalitäten nicht (Berührung, Sehen, Hören etc.). Der Schmerzreiz bleibt lokalisierbar. Der dumpfe, protahierte Schmerz wird durch Morphin eher gelindert als der kurzdauernde scharfe Schmerz.

Wirkung auf die Atmung:

Morphin verändert die Sensibilität des Atemzentrums: Die Empfindlichkeit des Atemzentrums gegenüber der CO₂-Spannung bzw. der H⁺-Ionenkonzentration im Blut ist vermindert.

- Die obere Morphindosis wird durch die Atemdepression limitiert.

- Atemdepressorische Wirkung schon ab einer Dosierung von 2-4 mg (= kleiner als die therapeutische Dosierung).
- Starke Verminderung der Atemfunktion bei Dosen ab 50 mg: extreme Erhöhung der CO_2 - und Verminderung der O_2 -Spannung, dennoch kein Gefühl der Atemnot.
- Maximale Atemdepression zeigt sich binnen 7 Minuten nach intravenöser Verabreichung von Morphin, 30 Minuten nach intramuskulärer und 90 Minuten nach subcutaner Verabreichung.
- Atemlähmung mit tödlichem Ausgang bei Anwendung von 200-250 mg Morphin und mehr (bei fehlender Toleranzentwicklung).

Die stark verminderte Atemfrequenz bewirkt eine Verminderung des Atemminutenvolumens. Im toxischen Bereich kann die Atemfrequenz bis zu 3 bis 4 Atemzüge pro Minute fallen.

Morphin hemmt auch die übergeordneten, in der Brücke liegenden Zentren, die die Rhythmik der Atmung regulieren. Morphin und verwandte Opioide können unregelmäßige und periodische Atmung hervorrufen. Beim Menschen wird dies oft schon nach therapeutischer Dosierung beobachtet.

Die Sensibilität des Atemzentrums normalisiert sich binnen 2 bis 3 Stunden. Das AMV bleibt allerdings 4 bis 5 Stunden unter dem Normwert nach therapeutischer Dosierung.

Antitussiver Effekt:

Morphin und verwandte Opioide unterdrücken den Hustenreflex durch direkte Wirkung auf das Hustenzentrum in der Medulla oblongata.

Intravenöse Injektion:

- Wirkungseintritt: < 15 Minuten
- Wirkungsmaximum: nach 20 bis 30 Minuten
- Wirkungsdauer: ca. 2 Stunden

Einzeldosis für Erwachsene: 10-30 mg subcutan (10 mg/70 kg führen bei 70% der Patienten mit mäßigen bis starken Schmerzen zu einer befriedigenden Analgesie).

Einzeldosis bei Kindern:

1. Säugling (bis zu Vz Jahr): 0,5 mg s.c.
2. Kleinkind (V2-3 Jahre): 1-3 mg s.c.
3. Schulkind (3-9 Jahre): 4-8 mg s.c.

EMD: 30 mg

TMD: 100 mg

Verteilung, Ausscheidung:

Bei therapeutischen Plasmakonzentrationen von Morphin liegt etwa ein Drittel in proteingebundener Form vor. Freies Morphin verläßt die Blutbahn sehr rasch und akkumuliert in parenchymatösen Organen wie Niere, Lunge, Leber und Milz. Die Konzentration im Skelettmuskel ist etwas geringer. Auch wenn der Hauptangriffsort des Morphins im ZNS ist, ist die Konzentration von Morphin im Gehirn niedriger als in den parenchymatösen Organen. Die Plasma/Hirn-Relation bei der erwachsenen Ratte beträgt ca. 5 : 1. Bei einmaliger Gabe ist die Intensität der zentralvenösen Wirkungen weitgehend das Spiegelbild der Konzentration von freiem Morphin im Gehirn.

Verglichen mit anderen Opioiden passiert Morphin die Blut-Hirn-Schranke zu einem geringen Teil (OLDENDORF et. al. 1972).

Die Inaktivierung von Morphin erfolgt hauptsächlich durch Konjugation mit Glukuronsäure. Die Demethylierung spielt beim Morphin eine untergeordnete Rolle. Bei jungen Erwachsenen beträgt die Plasmahalbwertszeit des Morphins etwa 2,5 bis 3 Stunden (STANSKI et al. 1978). Dieser Wert kann bei älteren Personen etwas verlängert sein.

60-90% der zugeführten Menge werden innerhalb von 24 Stunden zum überwiegenden Teil in konjugierter Form über die Niere durch glomeruläre Filtration ausgeschieden. Der Anteil des mit dem Urin eliminierten freien Morphins ist abhängig vom pH-Wert. Bei saurem pH-Wert wird mehr freies Morphin im Urin ausgeschieden.

3,5-6% des verabreichten Morphins werden über die Lunge eliminiert. 7-10% können in den Faeces erscheinen durch Ausscheidung über die Leber mit der Galle. Morphin durchläuft einen enterohepatischen Kreislauf, was für die Anwesenheit kleiner Mengen von Morphin einige Tage nach der letzten Dosis verantwortlich ist.

Die Halbwertszeit für die Elimination von Morphin beträgt ca. 6 Stunden. Spuren von Morphin lassen sich allerdings über 48 Stunden hinaus noch nachweisen.

Morphin passiert die Plazenta. Aufgrund unterschiedlicher innerer und äußerer Bedingungen kann bei gleicher Exponierung das Kind nach der Geburt Zeichen einer Atemdepression bieten, während die Mutter unauffällig erscheint.

Toxizität:

LDL₀ n. spez. Mann: 3676 u.g/kg

LD₅₀ intraperitoneal Ratte: 160 mg/kg

LD₅₀ oral Maus: 745 mg/kg

Eine genaue Höhe der toxischen oder letalen Dosis ist schwer festzulegen aufgrund der schnellen Toleranzentwicklung und der großen individuellen Variationsbreite in der Empfindlichkeit.

Die sicher toxische Dosis für einen schmerzfreien Patienten ohne Toleranzentwicklung liegt bei 30 mg Morphin und darüber, bei parenteraler Verabreichung. Die letale Dosis kann 10-12mal höher als die Maximaldosis von 30 mg, also auf 300-400 mg bei peroraler Verabreichung angesetzt werden. Bei parenteraler Applikation beträgt die letale Dosis je nach Grad der Gewöhnung 100—200 mg Morphin.

Besonders schwer verlaufen Opioidvergiftungen, wenn gleichzeitig ein Schlafmittel oder Scopolamin zugeführt worden ist. Besonders gefährdet sind ältere Personen, anämische und sich im Schockzustand befindliche Kranke. Auch Neugeborene sind sehr empfindlich, ältere Säuglinge dagegen nicht mehr als Erwachsene, wenn man die Dosis pro kg Körpergewicht zugrundelegt.

Symptome und klinische Befunde:*Akute Opioidvergiftung:*

Das Vergiftungsbild zeigt zunächst eine schwere Störung der Atmung mit verlangsamter, oberflächlicher und unregelmäßiger Atmung, die in einen periodischen Cheyne-Stokes'sehen Typ übergehen kann. Aufgrund einer verminderten O₂-Sättigung kann es recht bald zu einer deutlichen Cyanose kommen. Typisch ist auch die hochgradige Miosis, die erst im Finalstadium einer Mydriasis weicht. Das Bewußtsein ist mit zunehmender Vergiftung somnolent bis komatös. Die Sehnen-, Periost- und Cornealreflexe sind nicht mehr auslösbar, Pyramidenzeichen sind möglicherweise vorhanden.

Es kommt zu einem Tonusverlust der Skelettmuskulatur, die Zunge kann zurückfallen und die Atemwege blockieren. Krämpfe können gelegentlich bei Kindern beobachtet werden.

Anfänglich kann ein Wärmegefühl und eine Gesichtsrötung vorhanden sein, Schweißausbruch und starker Pruritus sind trotz gelähmter Schmerzempfindung oft zu beobachten. Später kommt es dann zu Hypothermie. Meist erfolgt der Tod nicht rasch, sondern die bis auf wenige Atemzüge in der Minute verlangsamte Atmung mit maximal verengten Pupillen kann stundenlang bestehen bleiben. Der Tod tritt meist nach 7-12 Stunden ein. Manchmal kann selbst bei wiederhergestellter Atmung der Tod als Folge von Komplikationen eintreten, z.B. einer Pneumonie, eines Lungenödems oder eines Schocks, die sich während des Komas entwickeln. Lungenödeme werden gewöhnlich bei toxischen Dosen von Opioiden beobachtet und sind wahrscheinlich nicht Verunreinigungen und anaphylaktischen Reaktionen zuzuschreiben.

Während der Vergiftung besteht Harnretention durch Krampf des Blasen sphinkters, Anurie durch zentrale ADH-Hemmung, Stuhlverhalten durch Darmspasmen. Nachkrankheiten sind Kopf- und Magenschmerzen, Obstipation, Tenesmen von Darm und Blase, Zucker- und Eiweißausscheidung im Harn, Mattigkeit und Schlafsucht. Aufgrund einer vermehrten Abgabe von ADH durch Angriff im Hypothalamus und aufgrund der durch Hypotension bedingten verminderten glomerulären Filtrationsrate kommt es zu einer starken Erhöhung des Kreatininspiegels.

Mischintoxikationen sind nicht selten, z.B. mit Barbituraten und Alkohol, und bestimmen das klinische Bild. Bei Süchtigen können Einstichstellen die Diagnose erleichtern. Die Trias Koma, Miosis und Atemdepression legen den dringenden Verdacht einer Opioidvergiftung nahe. Für die Intoxikation besonders typisch ist auch die Kombination Zyanose und Miosis, die allerdings nicht obligat ist. Die Symptomatik ist der Schlafmittelvergiftung sehr verwandt.

Die Kreislauffunktionen bleiben längere Zeit ausreichend erhalten, erst spät entwickelt sich eine Kreislaufschwäche als Folge der Anoxie. Der Blutdruck fällt aufgrund der Histamin-bedingten peripheren Vasodilatation und einer hypoxischen Schädigung der Gefäße durch Atemlähmung, die bis zum Kreislaufchock führen kann.

Chronische Opioidintoxikation:

Es kommt zu einem extremen Tonusverlust des Parasympathicus mit:

- Blutdruckabfall und Bradykardie
- penetranter Schlafstörung
- ständiger Müdigkeit
- Miosis
- Gewichtsverlust bis zur Kachexie
- Inappetenz - Obstipation - Impotenz - Frösteln
- Zittern — Ataxie — undeutliche Sprache
- trockene fahl-graue und gelbliche Haut
- Haarausfall

Auf psychischem Gebiet kommt es zu:

- Leistungsabfall - Affektlabilität - Stimmungsschwankungen
- Antriebslähmung

Entzugserscheinungen:

Beim Erwachsenen äußern sich die Abstinenzerscheinungen in Übelkeit, Erbrechen, Durchfällen, allgemeiner motorischer Unruhe, Schweißausbrüchen, Tränenfluß, Angstgefühlen und Kollaps.

Abstinenzerscheinungen sind auch beim Neugeborenen beobachtet worden. Auch bei ihnen finden sich eine gesteigerte motorische Aktivität, Zuckungen, Krämpfe, fortwährendes Hungergefühl mit Hände- und Fingerlutschen, Erbrechen, Durchfälle und Hyperthermie.

Eine schwere Dyspnoe mit apnoischen Pausen kann zu Exitus führen.

Solche Symptome sind auch durch Morphinantagonisten auslösbar, wenn diese zur Behandlung einer Morphinvergiftung bei abhängigen Personen angewendet werden. Unbehandelt klingen die Abstinenzerscheinungen im Laufe von 3 bis 5 Tagen ab.

Nachweis:

Asservate: Urin, Mageninhalt, Blut

Extraktion: Zum Nachweis muß biologisches Material extrahiert werden.

Qualitativer Nachweis:

- Farbreaktionen, z.B. Jodsäurereaktion, Farbreaktion mit Phosphormolybdänsäure, Nitratschwefelsäure und Marquis Reagens
- Kristallteste (CLARKE 1969)
- Ultraviolet-Absorptionsspektrum (CLARKE 1969)
- Infrarot-Absorptionsspektrum (CLARKE 1969)
- Papierchromatographie (CLARKE 1969)
- Dünnschichtchromatographie (CLARKE 1969)
- Gaschromatographie (CLARKE 1969)
- EMIT-ST

Quantitativer Nachweis:

- Spektrophotometrische Bestimmung von freiem und konjugiertem Morphin in biologischem Material (CLARKE 1969)
- Acidimetrische Titration
- Gaschromatographie (CLARKE 1969)
- EMIT

Therapie:

Akut:

Der erste Schritt besteht in Intubation und Sauerstoffbeatmung. Ein sicheres Mittel zur Aufhebung der Atemlähmung ist die Verabreichung eines Morphinantagonisten, der Morphin kompetitiv vom Wirkungsort verdrängt. Mittel der Wahl ist Naloxon (Narcanti), ein Opioidantagonist ohne jede agonistische Wirkung. Nalorphin (Lethidrone) und Levallorphan (Lorfan) sind Morphinantagonisten mit noch geringerer agonistischer Wirkung. Sie sollten mit Vorsicht angewandt werden, denn sie können eine durch Alkohol, Barbiturate oder verwandte zentral dämpfende Mittel hervorgerufene Atemdepression weiter verstärken, falls sie überdosiert appliziert werden.

Bei einer chronischen Morphinintoxikation entstehen nach hochdosierter Gabe von Morphinantagonisten abrupt Entzugerscheinungen, die aber selten lebensbedrohlich sind (KUSCHINSKY 1981). Es ist üblich, dennoch eine geringe Dosis von Naloxon zu verabreichen, welche die Atemdepression antagonisiert, ohne bedrohliche Entzugerscheinungen hervorzurufen.

Die Morphinantagonisten heben innerhalb kürzester Zeit nach parenteraler Anwendung alle zentralen und peripheren Wirkungen von Morphin und seinen pharmakologischen Verwandten auf. Lediglich die antitussive Wirkung scheint nicht beeinflusst zu werden. Die Morphinantagonisten wirken auch dem sedativen Effekt der Morphine entgegen, eine vollständige Wiederherstellung des Bewußtseins durch Analeptika ist nicht erforderlich, jedoch eine genaue Beobachtung des Patienten. Da die atemdepressorische Wirkung der Opioide länger anhält als die Wirkung der Morphinantagonisten, würde sich ein vorzeitiges Einstellen der Behandlung mit Antagonisten fatal auswirken.

Anwendung von Naloxon: Verabreichung einer Dosis von 0,4-0,8 mg Naloxon, intravenös. Wiederholte Injektionen nach 20–30 Min.

Wirkungsdauer von Naloxon: etwa 90 Minuten nach intravenöser Verabreichung, 120 Minuten nach intramuskulärer Verabreichung, also kürzer als die des Morphins.

Bleibt diese Behandlung erfolglos, so muß man die Diagnose in Frage stellen.

Dosierung von Naloxon: Je nach Grad der Vergiftung Verabreichung von 5-10 mg intravenös bei Erwachsenen, Wiederholung bei Bedarf.

Dosierung von Levallorphan: Levallorphan wird beim Erwachsenen intravenös in einer Dosierung von 0,2-2 mg verabfolgt. Die morphinähnlichen Wirkungen sind im Vergleich zum Morphinantagonismus viel schwächer ausgeprägt als beim Naloxon.

Chronisch:

Entwöhnung siehe Heroin.

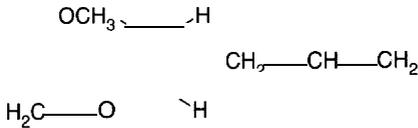
Literatur:

- ALDERMAN, E.L., BARRY, W.H., GRAHAM, A.F., HARRISON, D.C.: Hemodynamic effects of morphine and pentazocine differ in cardiac patients. *N. Engl. J. Med.* 287 (1972) 623-627.
- BEECHER, H.K.: *The Measurement of Subjective Responses: Quantitative Effects of Drugs.* Oxford University Press, New York (1959).
- BURKS, T.F.: Gastrointestinal pharmacology. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 16 (1976) 15-31.
- CAPLAN, Y.H.: Analytical techniques. In: Cravey R.H., Baselt, R.C. eds.: *Introduction to forensic toxicology.* Davis, CA: Biomedical Publications, 1981: 161.
- CLARKE, E.G.C., BERLE, J.: *Isolation und Identification of Drugs.* Bd. I The Pharmac. Press London 1969.
- DOGLOFF, L.I., ANGAROLA, R.T.: *Urine testing in the workplace.* Rockville, MD: The American Council for Drug Education, 1985: 20.
- ECONOMOU, G., WARD-McQUAID, J.N.: Across-over comparison of the effect of morphine, pethidine, pentazocine and phenazocine on biliary pressure. *Gut*, 12 (1971) 218-221.
- JAFFE, J.H., MARTIN, W.R.: Opioid analgesics and antagonists. In: Gilman A.G., Goodman, L.S., Gilman, A. eds. *The pharmacological basis of therapeutics.* New York: MacMillian Publishing Co., Inc., 1980: 494-534.
- KUSCHINSKY, K.: Zur Pharmakologie von Opioiden. *Deutsches Ärzteblatt* 6 (1981) 225-229.
- LEAMAN, D.M., LEVENSON, L., ZEUS, R., SHIROFF, R.: Effect of morphine on splanchnic blood flow. *Brit. Heart J.* 40 (1978) 569.
- MARTIN, W.R., KAY, D.C.: Effects of Opioid analgesics and antagonists on the EEG. In: *Handbook of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology.* Vol. 7 Pt. C. (Longo, V.G., Hrsg. Elsevier Publishing Co., Amsterdam (1977) 97-109.
- MISRA, A.L.: Metabolism of opiates. In: *Factors Affecting the Action of Narcotics.* (Adler, M.L., Manara, L., Samanin, R., Hrsg.) Raven Press, New York 1978, 297-343.
- MUSTO, D.F.: *The American Disease.* Yale University Press, New Haven 1973.
- OLDENDORF, W.H., HYMANN, S., BRAUN, L., OLDENDORF, S.Z.: Blood-brain barrier penetration of morphine, codeine, heroin and methadone after carotid injection. *Science* 178 (1972) 984-986.
- PAROLARO, D., SALA, M., GORI, E.: Effect of intracerebroventricular administration of morphine upon intestinal motility in rat and its antagonism with naloxone. *Eur. J. Pharmacol.* 46 (1977) 329-338.
- POPIO, K.A., JACKSON, D.H., ROSS, A.M., SCHREINER, B.F., Yu, P.N.: Hemodynamic and respiratory depressant effects of morphine and butorphanol. *Clin. Pharmacol. Ther.* 23 (1978) 281-287.
- RAWLS, W.N.: Urine drug analysis and the treatment of substance abuse. In: Bottorff M, ed. *Drug monitoring forum.* Irving, TX: Abbott Laboratories 1985: 4(2); 3.
- SIMON, E.J., HILLER, J.M.: The Opiate receptor. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 18 (1978) 371-394.
- SNYDER, S.H.: The opiate receptor and morphine-like peptides in the brain. *Am. J. Psychiatry* 135 (1978) 645-652.

- STANSKI, D.R., GREENBLATT, D.J., LOWENSTEIN, E.: Kinetics of intravenous and intramuscular morphine. *Clin. Pharmacol. Ther.* 24 (1978) 52-59.
- STERNBACH, R.A. (Hrsg.): *The Psychology of Pain*. Raven Press New York 1978.
- STEWART, J.J., WEISBRODT, N.W., BURKS, T.F.: Central and peripheral actions of morphine on intestinal transit. *J. Pharmacol. Toxicol.* 18 (1978) 189-204.
- SUNSHINE, L.: *Methodology for analytical toxicology*. Boca Raton, FL: CRC Press, Inc., 1975: 393.
- VANDENBERGHE, H.M., SOLDIN, S.J., MACLEOD, S.M.: Pharmacokinetics of morphine: A review. *American Association for Clinical Chemistry*, November 1982, 1—5.
- WAY, E.L., ADLER, T.K.: The biological disposition of morphine and its Surrogates. *Bulletin of the World Health Organization* 1961: 25; 227-62.
- WAY, E.L.: Common and selective mechanisms in drug dependence. In: *The Bases of Addiction*. (Fishman, J., Hrsg.) Dahlem Konferenzen. Abakon Verlagsgesellschaft Berlin 1978, 333-352.
- ZELIS, R., FLAIM, S.F., EISELE, J.H.: Effects of morphine on reflex arteriolar constriction induced in man by hypercapnia. *Clin. Pharmacol. Ther.* 22 (1977) 172-178.

Myristicin

Chemische Formel:



Beschaffenheit:

Ähneln chemisch dem Meskalin.

Verwendung:

Wird mit Tabak vermischt geraucht oder als Pulver in Wasser aufgeschwemmt getrunken.

Vorkommen:

In der Muskatnuß, im ätherischen Öl der Petersilie und in Virola-Harzen.

Wirkungscharakter:

Wird im Organismus wahrscheinlich zu MMDA und TMA metabolisiert, wirkt dann halluzinogen. Eine Streichholzschachtel Muskatnußpulver soll die Wirkung von drei bis vier Marihuana-Zigaretten haben. Der Rausch ist teilweise von starkem Kopfschmerz, Mundtrockenheit und allgemeinem Krankheitsgefühl begleitet und kann bis zu zwei Tagen andauern.

Toxizität:

ED: 5 bis 30 g

LD: 2 Muskatnüsse (Kind)

Symptome und klinische Befunde:

Übelkeit, Magenschmerzen, starke Kopfschmerzen, Mundtrockenheit, Tachykardie, Tremor, Katatonie, Atemlähmung.

Psychisch: Haschischähnliche halluzinogene Wirkung, verstärkte Sinnesempfindungen, Gefühl des Schwebens, Angst.

Therapie:

Beatmung, Giftelimination nach oraler Aufnahme, zur Sedierung Aponal®

Besonderheiten:

Wegen mißbräuchlichen Genusses großer Mengen Muskat ist in den USA-Strafanstalten die Ausgabe ganzer Muskatnüsse verboten («jail-high»). Muskatnußöl ist neben dem Öl der Sassafras-Staude Ausgangsprodukt für die illegale Herstellung von Designer-Drogen vom MDA-/MDMMA-Typ.

Naloxonhydrochlorid

Synonyma:

17-Normorphinon

L-(-)-N-Allyl-14-hydroxy-nordihydromorphinon-hydrochlorid

(-)-1-N-Allyl-7,8-dihydro-14-hydroxy-normorphinon-hydrochlorid

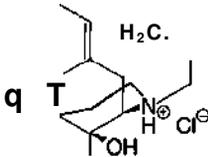
17-Allyl-4,5a-epoxy-3,14-dihydroxy-morphinan-6-on-hydrochlorid

4,5a-Epoxy-3,14-dihydroxy-12-(2-propenyl)-morphinan-6-on-hydrochlorid

(-)-1-N-Allyl-7,8-dihydro-14-hydroxy-normorphinon-hydrochlorid

Chemische Formel:

$C_{19}H_{22}ClNO_4$



Beschaffenheit:

Molekulargewicht: 363,8 (GOEDECKE, 1978)

Wasserfreies Naloxon-hydrochlorid bildet farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 200—205°C.

Naloxon wird im allgemeinen als Naloxon-hydrochlorid-dihydrat eingesetzt (Goedecke, 1978).

Verwendung:

Indikation

— Antagonist bei lebensgefährlicher Opiatintoxikation

- Als Zusatz von Opiaten

Handelspräparate:

Naloxon 0,4 mg Curamed Injektionslösung, Schwabe-Euramed

Naloxon infant Curamed Injektionslösung, Schwabe-Curamed

Naloxon-ratiopharm® 0,4 Injektionslösung, ratiopharm

Narcanti® Injektionslösung, DuPont Pharma

Narcanti® Neonatal Injektionslösung, Du Pont Pharma

Tilidalor® Lösung, Hexal

Valoron® N Lösung zum Einnehmen, Goedecke

Valoron® N Kapseln, Goedecke

Wirkungscharakter und Stoffwechselverhalten:

Nach HANLON et al. (1975) ist Naloxon ein schnell wirkender Morphinantagonist ohne ernsthaftere Nebenwirkungen. Naloxon wirkt allerdings sehr kurz und muß oral in hohen Dosen gegeben werden. Bis 3 g oral blockieren für 24 Stunden Heroinwirkungen. Nach KURLAND et al. (1976) blockieren 200 mg Naloxon oral 20 mg Heroin für 10 Stunden. Nach FINK und ZAKS (1971) blockieren 200 mg Naloxon oral für 6 Stunden 25 mg Heroin; 3 g Naloxon oral antagonisieren für 28 Stunden 25 mg Heroin. Unter dieser hohen Dosierung traten keine toxischen Symptome auf. Nach GOODMAN und GILMAN (1975) blockiert 1 mg Naloxon intravenös gegeben 25 mg Heroin nur eine Stunde lang. Nach FISHMAN et al. (1973) er-

reicht die Plasmaradioaktivität von oral appliziertem Naloxon nach dreißig Minuten ihr Maximum, nimmt in den nächsten drei Stunden schneller ab als bei intravenöser Gabe.

Bei Patienten ohne Opioid-Anamnese wird Naloxon schneller als bei Opioid-Abhängigen bzw. nach erfolgtem Entzug im Urin ausgeschieden.

Oral aufgenommen gelangt Naloxon sehr schnell ins Blut.

Dieser »Naloxon-Spiegel« beruht hauptsächlich auf Naloxon-Metaboliten, die beim ersten Leberdurchgang entstehen und nicht mehr die Wirksamkeit des ursprünglichen Moleküls besitzen, also inaktiviert und damit wirkungslos sind (GOODMAN, GILMAN, 1975).

Nach HUG et al. (1978) wirkt Naloxon sechsmal stärker antagonistisch auf die opioidbedingte Atemdepression als Levallorphan. Brechreiz und Erbrechen wurden nicht beobachtet.

Im Rahmen einer Neuroleptanalgesie mit Fentanyl wird Naloxon (0,05 mg i.v.) zum Zwecke der Verhinderung einer Atemdepression unmittelbar nach der Extubation gespritzt. In dieser Menge beeinträchtigt Naloxon nicht die Analgesie. (SCHAER et al., 1978).

Die orale Wirksamkeit beträgt 1/125 bis 1/250 der parenteralen (Nurr, JASINSKI, 1974).

Die Pharmakologie der Metaboliten, die bei oraler Applikationsform entstehen, ist bisher nicht untersucht.

Toxizität:

LD₅₀ subcutan Ratte: 640 mg/kg

LDL₀ intraperitoneal Maus: 80 mg/kg

LD₅₀ subcutan Maus: 286 mg/kg

Die akute Toxizität von Tilidin und Tilidin + Naloxon (Verhältnis 50 : 4) wurde im 7-Tage-Versuch an Mäusen und Ratten geprüft. In der Tabelle sind die LD₅₀-Werte wiedergegeben, die sich im Falle von Tilidin + Naloxon auf den Tilidin-Anteil beziehen.

Tierart	Substanz	Applikationswert	LD ₅₀ (mg/kg)
Maus	Tilidin	g.g.	385,9
Maus	Tilidin	.v.	64,9
Ratte	Tilidin	g.g.	299,1
Ratte	Tilidin	.v.	73,4
Maus	Naloxon	g.g.	636,1
Maus	Naloxon	.v.	151,4
Ratte	Naloxon	g.g.	928,3
Ratte	Naloxon	.v.	126,9
Maus	Tilidin + Naloxon	g.g.	481,4
Maus	Tilidin + Naloxon	i.v.	64,5
Ratte	Tilidin + Naloxon	i.g.	520,4
Ratte	Tilidin-)-Naloxon	i.v.	70,3

Bei intragastraler Verabreichung ist die akute Toxizität von Tilidin + Naloxon bei beiden Tierspezies im Vergleich zu der von Tilidin vermindert, während sich bei intravenöser Injektion gleiche Werte ergeben.

Es kommt zunächst zu dem für starke Analgetika typischen Straub'schen Schwanzphänomen, später zum Verlust der Stellreflexe und zu tonisch-klonischen Krämpfen.

Bei Hunden führten 80 mg/kg Tilidin, intragastral verabreicht, zu Ruhelosigkeit, Salivation, hechelnder Atmung, Tremor und schließlich zu tonisch-klonischen Krämpfen bei 2 von 4 Tieren.

Besonderheiten:

Im Juni 1978 wurde folgendes Telex an die Firma Goedecke gesandt:

»Am 22.5.1978 erhielten wir Ihr Eilpaket mit der Literatur über Naloxon. Im Gegensatz zu Ihren Versprechungen, Literatur über die Kombination eines Opioids wie Tilidin mit einem Opioidantagonisten wie Naloxon zur oralen Anwendung mit dem Ausschluß einer Abhängigkeitsentstehung zu liefern, waren hierin lediglich die von der Firma Endopharm an jedermann versandten Literaturstellen über die Anwendung von Naloxon als Opioidantagonist. Unter der Rubrik »Naloxon — Methadon — Kombination« fanden sich fünf Artikel, in denen diese Kombination im Verhältnis eins zu zehn oder eins zu zwanzig empfohlen wurde, um den parenteralen Mißbrauch des für orale Gabe ausgegebenen Methadons an Heroinabhängige zu verhindern. Es wird hier ausschließlich die schlechte orale Wirksamkeit von Naloxon, die mindestens ein Hundertstel der parenteralen Wirksamkeit beträgt, betont.

Aufgrund des Metabolismus wurde Tilidin fast ausschließlich in der oralen Form von Drogenabhängigen mißbraucht. Es handelt sich demnach um eine Umkehrung des Problems, das in dieser Literatur beschrieben wird, die Sie als Beweis Ihrer Theorien vorlegen.

Wir bitten Sie daher um Übersendung der richtigen Literatur zu den angeschnittenen Fragestellungen, insbesondere über Erfahrungen über eine oral effiziente Dosierung von Naloxon zur Verhinderung einer Drogenabhängigkeit vom Opioidtyp, seine Wirkungseigenschaften in dieser entsprechend hohen Dosierung und zur Frage des analgetischen Wirkverlustes des Opioids in dieser Kombination. Falls es hierzu in der Weltliteratur keine Arbeit gibt, bitten wir um Mitteilung, welches anerkannte Forschungsteam an dieser Fragestellung arbeitet, die ja sensationelle Bedeutung für die gesamte analgetische Behandlung hat. Aufgrund der übergebenen Literatur wurden wir in der Meinung bestärkt, daß Valoron® N bezüglich Abhängigkeitsentstehung und -erhaltung die gleichen Eigenschaften besitzt wie Valoron®.« (Zitatende)

In einer telefonischen Antwort wurden uns keine weiteren Belege offeriert.

Zu einem Zeitpunkt, als die Firma Goedecke noch heftig bestritt, daß Opioidantagonisten die toxischen Wirkungen des Opioids Tilidin (v. EINEM, 1978) aufheben, wurde die Kombination Tilidin-Naloxon, also Opioid und Morphiatantagonist, erarbeitet. Obwohl bekannt ist, daß 500 mg Tilidin 25 mg Heroin in der Wirkung entsprechen (GOODMAN, GILMAN, 1975) und von vielen Seiten Dokumentationen über den Opioidcharakter mit mehreren hundert Abhängigkeitsfällen - auch primären - vorgelegt wurden (BEIL, 1976), schrieb die Firma unter Mißachtung des Beschlusses der Bundesregierung, die Tilidin wegen seines hohen Abhängigkeitspotentials unter die BTM-W gestellt hatte, daß Tilidin ein geringes Suchtpotential habe und ihnen kein stichhaltiger Abhängigkeitsfall bekannt geworden sei (GOEDECKE, 1978).

Trotzdem wurde nun Tilidin in Kombination mit Naloxon im Verhältnis 50:4 ausschließlich zur oralen Applikation in den Handel gebracht. Wenn man nun jedoch die 646 Literaturstellen über Naloxon, die uns von der Firma zum Beweis am 22.5.1978 überreicht wurden, gründlich studiert, stellt man - von der Firma Goedecke unwidersprochen - fest, daß darunter keine einzige ist, die die orale Applikationsform empfiehlt. Ganz im Gegenteil wird immer wieder festgestellt, wie wirkungslos diese im Vergleich zur parenteralen ist. JASINSKI und NUTT (1974) stellten fest, daß sie nur 1/125 bis 1/250 der parenteralen beträgt.

Im Methadon-Maintenance Programm wurde daher Naloxon dem Methadon zugefügt. Nach oraler Aufnahme bestand keinerlei Unterschied gegenüber reinem Methadon, jedoch nach parenteraler Aufnahme wurde die Methadonwirkung aufgehoben, und es traten Entzugserscheinungen auf. So wurde die mißbräuchliche Verwendung des ausgegebenen Methadons am Schwarzmarkt für Injektionszwecke verhindert. Zaks stellte fest, daß unter 400 mg Naloxon nach oraler Aufnahme keinerlei opioidblockierende Wirkung auftritt.

Durch die Dosissteigerung des Opioids kann zudem die effektive Wirkdosis von Opioidantagonisten kontinuierlich erhöht werden, wie ZAKS (1974) zeigte, wo nach 1250 mg Naloxon die Wirkung von 25 mg und von 50 mg Heroin blockiert wurde, jedoch nicht von 75 mg Heroin.

Um eine Wirkung zu erreichen, müßte die Naloxondosis im Valoron® N demnach 10 mal höher sein (40 mg Naloxon in 50 mg Tilidin). Ein effektiver Antagonistenanteil in der Kombination mit dem Opioid würde jedoch auch die analgetische Wirkung aufheben, dies ist der Grund, warum andere Firmen bisher eine solche Kombination nie angeboten haben. Da sich die Naloxonwirkung erst nach einer Stunde entfaltet (NUTT, 1974), das Maximum oraler Tilidinwirkung jedoch bei 12,5 Minuten liegt (Goedecke, 1978), werden bei Drogenabhängigen nach Abklingen der Tilidinwirkung Entzugserscheinungen auftreten, die nur durch erneute Einnahme von Valoron® bekämpft werden können.

Im »wissenschaftlichen Packungsprospekt« von Valoron® N sind unverständlicherweise fast ausschließlich Versuche mit parenteraler Gabe beschrieben, wobei das Präparat nur in der oralen Form in den Handel kam. Die Unterstellung von Valoron® N unter die BTM-W ist dringendst erforderlich; bis dahin sollten strengste Maßstäbe bei der Verschreibung beachtet werden.

Kasuistik:

Eigener Fall

Im August 1976 wurde bei einer Patientin ein intraspinales Meningeom bei Th 7-9 operativ entfernt. Drei Wochen nach der Operation bekam die Patientin als Analgetikum abends 20-25 Tropfen Tilidin.

Morgens erwachte sie mit Kribbeln, Ziehen am ganzen Körper und Bauchschmerzen, die nach Valoron®-Gabe sofort verschwanden. Bei stundenlangem Aussetzen von Valoron® traten nach ihren Angaben Waden-, Rücken- und Kreuzschmerzen, Schwitzen, nachts Schlaflosigkeit und Angstzustände auf.

Seit Frühjahr 1977 nahm sie täglich 4- bis 5mal 20-25 Tropfen Valoron®, die ihr vom Hausarzt verschrieben wurden. Ab Juni 1978 wurde dann Valoron® N verschrieben, welches sie in der obengenannten Häufigkeit mit einer Dosissteigerung auf jeweils 30 Tropfen einnahm.

Wegen schwerer Entzugserscheinungen wurde die Patientin aus einem auswärtigen Krankenhaus zu uns verlegt und gab am 6.10.1978 bei uns an, in den letzten Wochen 6mal pro Tag 40-60 Tropfen Valoron® N eingenommen zu haben. Sie klagte über Bauchschmerzen, einen Tremor und Schlaflosigkeit. Es fand sich eine Depression sowie ein Klopfschmerz im BWS-Bereich, Hypalgesie im rechten Bein, Schmerzen im linken Fuß und Blasenentleerungsstörungen. Beim neurologischen Konsil wurde ein Restzustand nach Meningeom-OP festgestellt, wobei Entzugserscheinungen mit generalisierten Schmerzsyndromen deutlich im Vordergrund stehend diagnostiziert wurden. Während des vierwöchigen stationären Aufenthaltes wurde der Patientin Valoron® N abrupt entzogen, und sie erhielt keine Analgetika. Bei wiederholten Drogenfreiheitskontrollen konnte eine Schmerzmitteleinnahme ausgeschlossen werden.

Besonders zu beachten:

Es ist die orale Gabe von Naloxon in Kombination von Tilidin (Valoron N®, Goedecke) durch die schnelle Inaktivierung im enterohepatischen Kreislauf nicht in der Lage, eine opioidantagonistische Wirkung auszuüben. Wegen seiner oralen Wirkungslosigkeit weigert sich die Herstellerfirma, von Naloxon hierfür Versuchsmuster auszuliefern. Unverständlicherweise vertreibt trotzdem die Firma Goedecke Valoron N, das als Opioid nicht der Betäubungsmittelverordnung unterliegt, weiter mit der Behauptung, das darin enthaltene Naloxon würde oral aufgenommen Entzugserscheinungen bei Morphinisten auslösen. Klinische Erfahrungen haben dies eindeutig widerlegt.

Literatur:

- Quelle: LANDVOGT-HIEBER, E.M.: Klinischer Nachweis der Opioidwirkung von Tilidin und Valoron N. Diss, München 1980.
- BOVEN VAN, M., DAENENS, P., BRUNEEL, N.: A Death Case Involving Tilidine. Arch. Tox. 36, (1976), 121-125.
- BEIL, H.-W.: Warnung vor der Verschreibung von Valoron® (Tilidin) an Jugendliche. Hamb. Ärztebl. (1974), 177-178.
- BEIL, H.-W.: Ist der Tilidinmißbrauch gestiegen? Med. Klin. 72, 26, (1977), 4-6.
- BEIL, H.-W., TROJAN, A.: Tilidin (Valoron®)-Mißbrauch, MMW 118, 20, (1976), 633-638.
- BERGER, H., BÖRSCH-ISING, M.: Zum Mißbrauchspotential von Tilidin (Valoron®), Med. Klin. 74,15, (1979), 563-569.
- CRONHEIM, G., WARE, P.A.: Int. Pharm. Exp. Ther. 92, (1948), 48-53.
- DAUNDERER, M.: Valoron®- ein gefährlicher Stoff? MAA 27, (1976), 14.
- DAUNDERER, M.: Pro und Contra Tilidin. Deutsche Apoth. Zeit. 49, (1977), 2069.
- DAUNDERER, M.: Die Auslösung von Entzugserscheinungen bei Tilidinabhängigkeit mit Levallorphan, MAA 45, (1977), 20.
- DAUNDERER, M., LANDVOGT, E.: Fallbeschreibung einer Valoron® N-Abhängigkeit, Arzn. Tel. 2 (1979), 9-10.
- DIECKHÖFER, K., WOLF, R., SCHOLL, R.: Tilidin (Valoron®)-Mißbrauch und -Delir bei chronisch neurologischen Schmerzsyndromen. MMW 119, 44, (1977), 1431-1432.
- ECONOMOU, G.: Valoron® in der Unfallchirurgie. MMW 11, (1972), 509-511.
- DEGENERING, F.H., RADECK, R.: Die Wirkung von DL-trans-2-Dimethylamino-1-phenyl-cyclohex-3-en-trans-1-carbonsäureäthylester • HCL auf den Lungenkreislauf beim Menschen im akuten Versuch. Arz. Forsch. (Drug Res.) 22,3, (1972), 580-582.
- EINEM, J. v.: Schreiben der Fa. Goedecke: »Im April 1978«, MAA 22, (1978), 15.
- FELDHEGE, F.-J., DAUNDERER, M.: Die medizinisch-psychologische Entzugsbehandlung im Rahmen eines ambulanten Therapieprogramms für jugendliche Drogenabhängige (>Fixer<), (1975).
- FINK, M., ZAKS, A., RESNICK, R.B., FREEDMAN, A.M.: Narcotic Antagonists in the Treatment of Opiate Dependence, Int. Zeitschr. f. Klin. Pharm., Ther. u. Tox. 4, (1971), 446-454.
- FISHMAN, J., ROFFWARG, H., HELLMAN, L.: Disposition of Naloxone-7,8-H in Normal and Narcotic-Dependent Men. Journ. Pharm. and Experim. Therap., 3, (1973), 575-580.
- GABKA, J.: Die analgetische Potenz von Valoron® - Bestimmungen der Dosisrelationen durch Reizschwellenmessungen. Krankenhausarzt 51, (1978), 436^39.

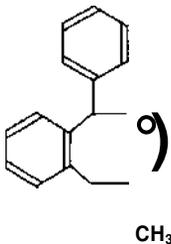
- GATTIKER, R., DIMAI, W., BERLIN, J., HOSSLI, G.: Aufhebung der Atemdämpfung durch Naloxone nach hochdosierter Fentanyl-Anaesthetie in der Gefäßchirurgie. *Anaesth.* 27, (1978), 267-271.
- GEISLER, L.S., ROST, H.-D., VOGEL, F.: Doppelblindstudie über das Verhalten der Atmung nach intravenöser Verabreichung von Tilidin und Pentazocin. *Prakt. Anästh.* 10 (1975), 81-87.
- GOEDECKE: Produktinformation zu Valoron®, (1974), 941/34/VII.
- GOEDECKE: Leserschrift: Tilidin (Valoron®), *MÄA* 32, (1977), 11.
- GOEDECKE: Produktinformation zu Valoron® N (1978), 610/48/7.
- GOEDECKE: Gödecke® Tilidin Injektionslösung. *Pharm. Zeit.* 125, 15, (1980), 772.
- HARLE, F., NIEDERDELLMANN, H.: Klinische Prüfung eines neuen Analgetikums bei Schmerzen im Kiefer- und Gesichtsbereich. *Med. Welt* 21/34, (1970), 1453-1455.
- HANLON, T.H.E. MCCABE, O.L., SAVAGE, C., KURLAND, A.A.: A Controlled Comparison of Cyclazocine and Naloxone Treatment of the Paroled Narcotic Addict. *Int. Pharmacopsychiatr.* 10, (1975), 240-250.
- HEINZOW, B., LÜLLMANN, H.: Pharmakokinetische Grundlage eines möglichen Mißbrauchs von Valoron® N. *Deutsches Ärztebl.* 15, (1979), 1003-1006.
- HERMANN, W., WIEGLEB, J., LEUSCHNER, F.: Toxikologische Untersuchungen über ein neues stark wirksames Analgetikum. *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)* 8, (1970), 983-990.
- HUG, P., KUGLER, J., ZIMMERMANN, W., LAUB, M., DOENICKE, A.: Die Wirkung von Naloxon und Levallorphan nach Fentanyl auf Blutgase, EEG und psychodiagnostische Tests. *Anaesthesist* 27, (1978), 280-286.
- JÄGER, H.: Mehr Sicherheit für Tilidin (Valoron®). Gleichstellung durch Betäubungsmittelverordnung. *Ärztl. Praxis, Leitartikel* vorgesehen, (1977).
- JAKOB, F.J.: Drogen-Notfälle. *Fortschr. Med.* 94, (1976), 1218-1222.
- JASINSKI, D.R., NUTT, J.G.: Proceedings of the Comitee on Problems of Drug Dependence. National Academy of Sciences, National Research Council, (1973), 108-118.
- JASINSKI, D.R., GRIFFITH, J.D., CARR, C.B., GORODETZKY, C.W., KULLBERG, M.P.: In: Proceedings of the Comitee on Problems of Sciences, National Research Council, (1974), 88-95.
- KLAPETEK, J.: Langzeitanwendung von Valoron® bei Trigeminusneuralgien. *Med. Welt* 22/39, (1971), 1523-1526.
- KURLAND, A., HANLON, T., MCCABE, O.L.: Naloxone and the Narcotic Abuser: A Controlled Study of Partial Blockade. *Int. Journ. of the Addictions* 9(5), (1974), 663-672.
- KURLAND, A., MCCABE, O.L., HANLON, T.: Contingent Naloxone (N-allylnoroxymorphone) Treatment of the Paroled Narcotic Addict. *Int. Pharmacopsychiat.* 10 (1975), 157-168.
- KURLAND, A., MCCABE, O.L., HANLON, T.: Contingent Naloxone Treatment of the Narcotic Addict: A Pilot Study. *Int. Journ. of the Addictions* 11(1), (1976), 131-142.
- KUSCHINSKY, G., LÜLLMANN, H.: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. Thieme Verl., Stuttg., 7. Aufl., (1978).
- LANGREHR, D.: Antagonisten morphinartiger Analgetika. *Anaesthesist* 27, (1978), 257-258.
- MOYES, D.G., KINGSTON, H.G.G.: The Respiratory Effects of Tilidine Hydrochloride. *Med. Journ.* 49, (1975), 1297-1298.
- ROMAGNOLI, A., KEATS, A.S.: Comparative respiratory depression of tilidine and morphine. *Clin. Pharmac.* 5, (1975), 523-528.
- SCHMID, G., RÖTHLEIN, H.: Valoron®-Behandlung chronischer Schmerzzustände eines internistischen Krankengutes. *Zeitschr. f. Allgem. med./D. Landarzt* 48 (1972), 878-879.
- SCHUBERTH, P.-K.: Ein Fall von Valoron®-Abhängigkeit. *Ther. d. Gegenw.* 114, (1975), 387-394.
- TAMMISTO, T., TAKKI, S., AROMAA, K., JANKMAN, L.: Comparison of pethidine and tilidine in man. *Acta anaesth. scand.* 54, (1974), 5-24.
- TAMMISTO, T., TIGLERSTEDT, I.: Respiratory Depressant Action of Tilidine during N₂O + O₂ Anaesthesia. *Acta anaesth. scand.* 20, (1976), 378-382.
- TEICHER, H., STELZER, H.G.: Valoron® in der klinischen Prüfung. *Med. Welt* 21/34, (1970), 1456-1460.
- TOMEK, H.: Valoron®, ein neues Analgetikum zur Behandlung postoperativer Schmerzzustände. *Ther. d. Gegenw.* (1972), 1139-1146.
- TROJAN, A., BEIL, H.W., BERGER, H., DAUNDERER, M., HECKMANN, G., HIEBER-LANDVOGT, E., KELLERMANN, B., SÖLLNER, H.: Zur Frage der »primären« Abhängigkeit von Tilidin (Valoron® und Valoron® N). *Öff. Gesundh.-Wesen* 41, (1979), 864-870.
- VOLLMER, K.-O., ACHENBACH, H.: Zum Metabolismus von DL-trans-Dimethylamino-1-phenylcyclohex-3-en-trans-1-carbonsäureäthylester-hydrochlorid. *Arzneim. Forsch. (Drug Res.)* 24, 9, (1974), 1237-1242.
- WIECK, H.H., HERMANN, M., HEINRICH, G.P.: Beitrag zur Analyse des Abhängigkeits- und Mißbrauchspotentials von Tilidin (Valoron®). *Ther. Woche* 27, (1977), 3183-3198.

Nefopam

Synonyma:

Nefopam-HCl, 3,4,5,6-Tetrahydro-5-methyl-1-phenyl-1H-2,5-benzoxazocinhydrochlorid

Chemische Formel:



Beschaffenheit:

Feinkristallines Pulver, weiß; Schmelzpunkt 240 °C

Verwendung:

Indikation: Akute und chronische Schmerzen starker Intensität

Vorkommen:

Handelsnamen:

Ajan® Filmtabletten und Injektionslg., 3 M Medica;
Silentan Nefopam Tabletten, Krewel Meuselbach

Wirkungscharakter und Stoffwechselverhalten:

1976 eingeführtes stark wirkendes reines Analgetikum ohne hypnotische, antiphlogistische oder antipyretische Wirkungen. Es wurde 1964 von KLOHS et al. erstmals bei der Suche nach wirksameren Varianten des zentralen Muskelrelaxans Orphenadrin synthetisiert. Es stellt eine der möglichen Konformationen des Histamin-H¹-Rezeptorenblockers Diphenhydramin dar (Ringschluß). Von beiden unterscheidet es sich bei vergleichbarer akuter Toxizität durch sympathomimetische und zentralerregende Wirkungen sowie eine Abschwächung des anticholinergen und antihistaminergen Effektes. Wie Diphenhydramin ist es ein potentes Lokalanästhetikum.

Analgetische Wirkung:

Der Wirkort von N. liegt im ZNS (nur geringe Hemmung der Prostaglandinsynthese), möglicherweise greift es in die absteigende Schmerzhemmung durch das periaquäduktale Grau und die Raphe-Kerne im Mittelhirn ein. Die analgetische Potenz von 20 mg N. parenteral (= 1 Ampulle zu 1 ml Injektionslösung) entspricht der von 8-12 mg Morphin, 30 mg Pentazocin oder 50 mg Pethidin. Eine Höchstgrenze der Dosierung (ceiling-effect) konnte im Gegensatz zu Pentazocin nicht beobachtet werden. Die Wirkungsweise von N. ist noch nicht aufgeklärt. Es ist weder Morphin- Agonist noch Antagonist; Naloxon beeinflusst seine Wirkung nicht. Die Entwicklung einer Toleranz gegenüber der analgetischen Wirkung oder Zeichen einer Abhängigkeit wurden weder bei chronischen Toxizitätsversuchen an Ratten noch bei mehrmonatiger Ga-

be bei normalen Versuchspersonen beobachtet. Eine Atmungsdepression tritt auch bei hoher Dosierung nicht auf; entsprechend der Erregbarkeitssteigerung des ZNS durch N. kommt es eher zu einer Beschleunigung der Atmung.

Kardiovaskuläre Wirkung:

Der systolische Blutdruck steigt nach intramuskulärer Applikation gelegentlich, nach intravenöser dagegen meistens, um 10-30 mmHg. Die Herzfrequenz steigt um maximal 20-25 Schläge/min., wobei die Ausgangswerte nach 30-34 min. wieder erreicht werden. Bei Patienten, die mit Antihypertonika eingestellt sind, bleibt der Blutdruck unbeeinflusst. Die Ursache könnte in einer sympathomimetischen Wirkung liegen, z.B. durch Hemmung der neuronalen Katecholaminaufnahme ähnlich wie bei Desimipramin oder Kokain.

Lokalanästhetische Wirkung:

Nefopam ist chemisch strukturverwandt zur Gruppe der LA. Wie das konformere Diphenhydramin zeigt es eine deutliche LA-Wirkung.

Interferenzen:

Bei der gemeinsamen Verwendung von Nefopam und Antikoagulantien (Heparin und Kumarin-Derivate) treten keine Wechselwirkungen auf. Paracetamol-haltige Präparate sollten dagegen nicht gleichzeitig gegeben werden, da die Lebertoxizität des Paracetamol durch Nefopam erhöht zu werden scheint.

Pharmakokinetik:

Nefopam wird oral zu etwa 50 % resorbiert; maximale Blutspiegel werden per os nach 120-180 Minuten, i.m. nach 30—60 Minuten erreicht. Die Plasmahalbwertszeit der unveränderten Substanz liegt bei etwa vier Stunden; bei wiederholter Applikation stellt sich deshalb ein Gleichgewicht mit höherem Blutspiegel ein, d.h. Kumulation ist möglich.

Metabolismus:

Nefopam wird im Körper weitgehend metabolisiert; bezogen auf die orale Einzeldosis von 60 mg wurden als Metaboliten Desmethyl-Nefopam (6 %), N-oxid-Nefopam (3 %) und Desmethyl-Nefopam-N-Glucuronid (36 %) identifiziert. Die Halbwertszeit dieser Metabolite beträgt 2,2-9,2 Stunden; sie haben keine analgetische Wirkung.

Ausscheidung:

Von 60 mg ¹⁴C-markiertem Nefopam per os werden 82 % in 24 Stunden, 99 % in 5 Tagen ausgeschieden, zu 93 % im Urin und 6 % mit den Faeces. Nach intravenöser Gabe von 20 mg finden sich 80 % binnen 3 Tagen im Urin wieder.

Toxizität:

Im Tierversuch stehen schon in analgetisch wirksamer Dosierung zentral erregende Wirkungen im Vordergrund: gesteigerte Reaktivität auf Reize, motorische Hyperaktivität, Tremor, Schlaflosigkeit und tonisch-klonische Krämpfe; ferner Mydriasis, Salivation, erhöhte Atem- und Herzfrequenz. Die i.m. LD₅₀ betrug bei Mäusen 53 mg/kg, bei Ratten 57 mg/kg und bei Hunden 30 mg/kg, die orale LD₅₀ 119,178 und 100-200 mg/kg. Der Tod trat jeweils durch Atemstillstand ein. Die therapeutische Breite ED₅₀/LD₅₀ betrug bei Mäusen 1:5; bei Hunden und Affen traten toxische Effekte bei 5-10 mg/kg auf.

Symptome:

Übelkeit, Erbrechen; Schweißausbrüche, Tachykardie, Blutdruckanstieg, Tachypnoe, evtl. tonisch-klonische Krämpfe.

Nachweis:

Gaschromatographie (quantitativ)

Dünnschichtchromatographie (qualitativ)

Therapie:

Primäre Giftentfernung durch Magenspülung und Verabreichung von Medizinalkohle und Glaubersalz; Antiemetika, bei Krämpfen Diazepam; bei ausgeprägter Tachykardie Beta-Blocker; bei extremer Blutdrucksteigerung Nitropräparate.

Literatur:

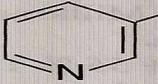
- CASE, M.T., SCHMITH, J.K., NELSON, R.A.: Chronic oral toxicity studies of Nefopam hydrochloride in rats and dogs. *Tox. appl. Pharmacol.* 36, 301 (1976).
- CASE, M.T., SCHMITH, J.K., NELSON, R.A.: Reproductive, acute and subacute toxicity studies with Nefopam in laboratory animals. *Tox. Appl. Pharmacol.* 33, 46 (1975).
- GASSER, J.C., BELLVILLE, J.W.: Respiratory effects of Nefopam. *Clinic. Pharmacol. Ther.* 18, 175 (1975).
- JASINSKI, D.R., GRIFFITH, J.D., PEVNICK, J.: Nefopam, morphine and d-amphetamin in man: subjective behavioral and Physiologie effects. *Pharmacologist* 19, 230, abst. Nr. 580 (1977).
- KKOHS, M.W., DRAPER, M.D., PETRACEK, F.J., GINZEL, K.H., RE, O.N.: Benzoxazocines: A new chemical class of centrally acting skeletal muscle relaxants. *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)* 22, 132 (1972).
- KLOTZ, A.L.: Long-term safety of Nefopam hydrochloride (Acupan), a new analgesic formulation. *Curr. Ther. Res.* 16, 602 (1974).
- STEEN, St.N., SMITH, R., KUO, J., MOK, M.S., LIPPMANN, M.: Effects of Nefopam and Pentazocine on the human respiratory center. *JRCS Med. Sei., Clin. Med.* 5, 490 (1977).

Nicotin

Synonyma:

3-(1-Methyl-2-pyrrolidiny
Pyridyl-β-N-methyl-pyrro
Tetrahydronicotyrin
3-Pyridyl-methyl-pyrrodin
3-Pyridyl-N-methyl-pyrro
(5)-3-(1-Methyl-2-pyrrolic

Chemische Formel:



Beschaffenheit:

Nicotin ist ein Pyridinderiv
Flüssigkeit, die beim Aufbe
löst sich leicht in Ethanol,
natürlich vorkommende N
MG: 162,2
MAK: 0,5 mg/m³

Verwendung:

- Als Genußmittel: Inhali
von Tabak; Kauen (»Pri
Snuff (eine Prise Schnup
plaziert).
- Als Schädlings- und Par
- In der Möbelindustrie: I

Vorkommen:

Alkaloid aus den Blättern
Amerika). Durch Samenau
halte haben. Der leichte »V
gentlich sogar 4% Nicotin
sogar auf 7,5% Nicotin. E
Nikotin ist ein hochtoxisch
bunden liegt es als Flüssig
wurde 1828 erstmals aus
sorten enthalten auch Nor
enthält in den USA 1,5 %

Respirationstrakt gelangt, wird 10–50 % durch bloßes „Mund-Paffen“ und 80–100% durch tiefe Lungenzüge aufgenommen. Nikotin ist ein Gift, dem absolut alle Mitglieder der Raucher-gesellschaft ausgesetzt sind. Der Nikotingehalt in der Luft beträgt an öffentlichen Plätzen 1–10 µg/m³. Die Verbindung wird durch Inhalation, Verschlucken oder Hautabsorption aufgenommen.

Der Tabakkonsum ist in der westlichen Welt mittlerweile zur bedeutendsten Todesursache geworden, vor allem bei Menschen im mittleren Alter (35–69). So sterben alleine in den USA jedes Jahr 400000 Menschen an Folgen des Rauchens. Weltweit wird mit etwa 3 Millionen Tabak-Toten pro Jahr gerechnet; etwa 2 Millionen hiervon in den entwickelten Staaten der Welt. Während diese Zahl statistisch recht genau ist, gibt es in Hinsicht auf die tabakbedingte Mortalität in der Dritten Welt gewisse Unsicherheiten, so daß die Angaben von insgesamt 3 Millionen Tabaktoten weltweit noch eine – wahrscheinlich korrekturbedürftige – Schätzung darstellt, meinte der renommierte Epidemiologe.

Präventionsmedizinisch spielt vor allem die zukünftige Mortalität in Folge derzeitiger Rauchgewohnheiten eine große Rolle. Die weltweite tabakbedingte Mortalität nimmt äußerst rasch zu: vor allem in den Ländern der Dritten Welt.

Wie die jahrelangen Arbeiten der Arbeitsgruppe um PETO zeigen, ist sie nur zum kleineren Teil durch das Wachstum der Weltbevölkerung bedingt. Hauptursache ist – entgegen allen Beteuerungen der Tabakindustrie – der weiterhin anhaltende starke Anstieg des Zigarettenkonsum von jungen Erwachsenen: Die tabakbedingte Mortalität wird massiv zunehmen, sobald diese jungen Erwachsenen ins mittlere Lebensalter kommen. Auf der Basis der derzeitigen Rauchgewohnheiten werden deswegen im Jahr 2025 mehr als 12 Millionen Menschen jährlich an den Folgen des Rauchens sterben. Neun Millionen hiervon in den Entwicklungsländern, der Rest in den Industrienationen und Schwellenländern.

Wenn also die Welttabakproduktion weiterhin steigt (nach Angaben der FAO: + 55 % 1985 versus 2000) sowie keine signifikante Reduktion beim frühen Rauchbeginn und des gewohnheitsmäßigen Dauerrauchens eintritt, muß also mit etwa 10 Millionen Toten pro Jahr während des zweiten Viertels des nächsten Jahrhunderts gerechnet werden. Dies wiederum bedeutet, so PETO weiter, »daß über 200 Millionen der heute lebenden Kinder und Teenager durch Tabak getötet werden, genauso, wie eine vergleichbare Anzahl der heutigen Erwachsenen«.

Diese Schätzungen basieren auf den gegenwärtig erhältlichen zuverlässigsten Daten über Mortalitätsraten. Gewohnheiten des Tabakkonsums sowie demographischen Trends. Für viele Länder der Welt, z.B. große Teile von China, Indien, Lateinamerika und Osteuropa, müssen diese Daten noch weiter modifiziert werden. Hauptgrund ist die massive Zunahme des Tabakkonsums in der Dritten Welt. Beispiel China: Dort wurde 1950 durchschnittlich 1 Zigarette pro Tag geraucht, 1970 dann schon 4 und Anfang der 90er schließlich 10 Zigaretten pro Tag. Umgerechnet auf die Raucher sind dies bereits 15 Zigaretten/Tag.

Die Tendenz ist weiterhin kräftig steigend: Im Jahre 2025 werden es 900000 Lungenkrebstote sein (bereits heute fordert Lungenkrebs in den großen Städten Chinas mehr Tote als jede andere neoplastische Erkrankung). Und dies ist nur die Spitze des Eisbergs: Lungenkrebs ist nur zu einem Teil an der tabakbedingten Mortalität beteiligt. Den Rest teilen sich andere Tumorarten. Atemwegserkrankungen und vor allem kardiovaskuläre Erkrankungen, an denen in China im Jahr 2025 1,1 Millionen Menschen pro Jahr versterben werden – die meisten noch im mittleren Lebensalter.

Aufgrund dieser Zahlen hält PETO es für gerechtfertigt, »vom Rauchen als der größten Epidemie zu sprechen, die unter der Menschheit je gewütet hat«. Ihre Ursachen, ihr Neuauftreten und ihre Promotion besonders unter jungen Menschen zu bekämpfen, sei nicht nur eine der wichtigsten Aufgaben der Ärzte von heute, sondern auch der Politik »Bedenken Sie dabei bitte«, so beendete Peto seine Stellungnahme, »daß die Freiheit der multinationalen Konzerne durchaus nicht gleichbedeutend mit der Freiheit der von Tabakwerbung und Zigarettenkonsum betroffenen Bürger eines Staates ist«.

(Quelle: BUBENZER, R.H.: Therapiewoche 44, 13 (1994, 738–739))

Wirkungscharakter und Stoffwechselverhalten:

Die Resorption von Nicotin erfolgt über die Schleimhäute und die unverletzte Haut. Sie ist qualitativ und quantitativ bei den verschiedenen Formen des Tabakgenusses sehr unterschiedlich. Beim Schnupfen werden große Mengen, jedoch langsam über die Nasenschleimhaut, beim Kauen gleichermaßen über Mundhöhle und Magen aufgenommen. Bei Zigarren- und Pfeifenrauchern erfolgt eine je nach Verweildauer des Rauches unterschiedliche, nie jedoch vollständige Aufnahme über die dortigen Schleimhäute. Bei

intensivem Inhalieren von Zigarettenrauch hingegen wird das angebotene Nicotin annähernd vollständig und sehr schnell, überwiegend über die Alveolarwände, resorbiert (Ein Viertel des inhalierten Nicotins erreicht das Gehirn in sieben Sekunden).

Blutkonzentration: von 39 Probanden einer Gruppe von Nichtraucherern einer Großstadt hatten etwa zur Hälfte meßbare Nikotinmengen im Plasma, mit Konzentrationen von 0–0,006 mg/l (RUSSEL und FEYER-ABEND, 1975). 30 Minuten nach einer 6,5 Stunden Ad-libitum-Rauchphase betragen die Plasma-Nikotin-spiegel 0,012–0,044 mg/l, während die Gesamtmenge von Nikotin 7,8–33 mg (ISAAC und RAND 1972) betragen hatte. Bei einer Studie, wobei 7 Zigaretten, jeweils eine pro Stunde, geraucht wurden, wurden in laufend gesammelten Plasmaproben erhöhte Nikotinwerte kurz nach jeder Zigarette gefunden (die gemittelten Spitzenwerte lagen bei 0,035–0,054 mg/l), die schnell absanken und nur mäßige Anstiege während der 7stündigen Untersuchungszeit zeigten (RUSSEL et al. 1976). Die Plasma-Halbwertszeit bei Rauchern lag bei 24–84 Minuten, mit einem Mittel 40 Minuten (ARMITAGE et al. 1975).

Nicotin tritt sehr rasch in das Zentralnervensystem ein, innerhalb weniger Minuten erreicht es im Liquor die gleiche Konzentration wie im Blutplasma. Auch die Plazentaschranke ist für Nicotin durchlässig, es tritt in die Milch rauchender Mütter über.

Metabolismus und Ausscheidung: Die Nikotinwege im menschlichen Organismus sind noch nicht völlig erhellt, aber man weiß, daß es weitgehend zu inaktiven Metaboliten abgebaut wird. Der erste Umbauschritt scheint die Oxidation zu Cotinin zu sein, das dann weiter durch Oxidation zu Hydroxycotinin abgebaut wird und ein Ring-Spaltprodukt ist. Auch Nikotin-1'-N-Oxid und Nor-Nicotin sind als Metaboliten gefunden worden. Nur etwa 5 % des Nikotins werden im 24-Std.-Urin unverändert ausgeschieden, 10 % als cotinin, und etwa 4 % als Nikotin-1'-N-Oxid, die Mengen der anderen bekannten Metaboliten sind nicht untersucht (BOWMAN et al., 1959, BOWMANN, MCKENNIS, 1962, BECKETT et al. 1971, ARMITAGE et al., 1975). Durch Ansäuerung des Urins wird die Ausscheidung beschleunigt (MATSUKURA et al. 1979), während die Cotinin-Ausscheidung durch pH-Unterschiede weniger beeinflusst wird, (MATSUKURA). Bei nichtrauchenden Städtern lag die durchschnittliche Nikotin- Urinkonzentration bei 0,010 mg/l (0–0,064 mg/l), dabei stieg aber nach 78 Minuten Aufenthalt in einem rauchigen Raum dieser Mittelwert auf 0,08 mg/l (0,03–0,208) an. Im Gegensatz dazu lagen die durchschnittlichen Urinkonzentrationen bei einer Gruppe von 18 Rauchern (8–70 Zigaretten pro Tag) bei 1,236 mg/l (0,104–2,743) (RUSSEL und FEYER-ABEND, 1975).

Halbwertszeit: 24–84 min. (abhängig vom Urin-pH-Wert).

Nicotin bewirkt zentral kurze Erregung, dann schnell einsetzende Lähmung der Zentren im Zwischenhirn. Medulla oblongata und Medulla spinalis. Der Tod erfolgt durch Atemlähmung, nach genügend hohen Dosen »blitzartig«. Die zentrale Wirkung des Nicotins ist im übrigen (abgesehen von Vergiftungen durch hohe Dosen) unter den gewöhnlichen Bedingungen (z.B. beim Rauchen) nur in sehr bescheidenem Ausmaß vorhanden; praktisch viel wichtiger ist die periphere Wirkung. Nicotin wirkt in kleinen Dosen wie Acetylcholin durch Depolarisierung der postsynaptischen Membran erregend auf die vegetativen Ganglien, in höheren Dosen durch Dauerdepolarisierung als Ganglienblocker. Es ergibt sich ein vielgestaltiges Bild der Nicotinwirkung. Zuerst Miosis, dann Mydriasis; Hypersekretion der meisten Drüsen, auch der Schweißdrüsen; Verlangsamung und Abschwächung der Herztätigkeit und Verengung oder gar Spasmus der Koronargefäße (Maouad). Arterienerkrankungen der unteren Extremitäten. Am Magen-Darm-Kanal zeigt sich die periphere Nikotinwirkung in einer starken Erregung der Peristaltik, besonders am Dünndarm, und unter gleichzeitiger erheblicher Kontraktion der Splanchnicusgefäße. Der Blutdruck steigt stark an. Nach Zufuhr toxischer Gaben von Nicotin folgt dem Blutdruckanstieg bald eine kollapsartige Blutdrucksenkung. Der Uterus wird durch Nicotin sehr stark, besonders während und v.a. am Ende der Gravidität erregt, es kann zu heftigen, auch tetanischen Kontraktionen der Gebärmutter und zu Abort kommen. Die Rate an Frühgeburten ist erhöht; bei Neugeborenen treten Geburtsgewichtsdefizite auf. Es können Mängel beim Wachstum, bei der intellektuellen und emotionalen Entwicklung und im Verhalten der Kinder von Zigarettenraucherinnen auftreten. Die Mißbildungsrate steigt, die Mortalität bei Kindern aus Raucherfamilien ist erhöht. Nicotin stimuliert dauernd das sympatho-adrenale System, wirkt glycogenolytisch und lipolytisch, so haben Raucher einen höheren Grundumsatz und nehmen bei Aufgabe des Rauchens ohne zusätzliche Energieaufnahme deutlich an Gewicht zu.

Nicotin erfüllt alle Kriterien einer Suchtdroge, und sein Genuß (stimulierende, aber auch beruhigende Wirkung) kann eine starke psychische Abhängigkeit bewirken und führt zu Nicotintoleranz bei Gewohnheitsrauchern. Die angenehmen Wirkungen (Zeremoniell des Rauchens spielt eine Rolle und die Befriedigung emotionaler Bedürfnisse durch die mit dem Rauchen verbundene orale Stimulation) werden durch

zentrale Nicotinrezeptoren vermittelt. Als abhängig machendes Agens ist Nicotin indirekt für alle Schäden durch Tabakgenuß verantwortlich. Raucher und die durch passive Inhalation exponierten Nichtraucher (teilweise sind gesundheitsschädliche Stoffe im Nebenstrom der Zigarette in höherer Konzentration enthalten als im sogenannten Hauptstrom) weisen gegenüber Nichtexponierten erhöhte Tumorraten, besonders an den Schleimhäuten des Respirationstraktes (v. a. Bronchialkarzinome), auf. Rauchen begünstigt außerdem koronare Herzkrankheit, arterielle Verschußkrankheit, thrombotisch cerebro-vasculäre Erkrankungen, peptische Ulcera u. a.

*Nikotin – Suchtpotential wie Kokain?**

Bereits vor elf Jahren fanden Wissenschaftler des Zigarettenkonzerns Phillip Morris Beweise dafür, daß ein bestimmter Stoff in Zigaretten die Abhängigkeit von Nikotin erhöht. Allerdings wurden diese Forschungsergebnisse von dem amerikanischen Zigarettenkonzern zurückgehalten. Wie The Guardian meldet, berichteten Dr. Victor DeNoble und sein ehemaliger Arbeitskollege, Paul Mele, während einer Anhörung im amerikanischen Kongreß von einer weiteren Entdeckung, die sie damals gemacht hatten: Eine künstlich hergestellte Version des Nikotin – 2-Methyl-Nikotin genannt – hat im Gegensatz zum natürlichen Nikotin in Zigaretten weniger kardiotoxische Wirkungen. Doch wurde ihre Arbeit seitens des Konzerns frühzeitig abgebrochen und das Labor unerwartet plötzlich am 5. April 1984 geschlossen, so daß DeNoble und Mele die Firma verließen. Zwar räumten die beiden Wissenschaftler ein, daß es sich zunächst noch um vorläufige Versuchsergebnisse gehandelt habe, dennoch schien ihnen eine Fortsetzung der Untersuchungen äußerst interessant. Das ehrgeizige Forschungsprogramm von Philip Morris, das dem Zweck diente, möglichst alles über Nikotin und seine Auswirkungen auf den Körper zu erfahren, startete Anfang der 70er Jahre. Es stand unter so hoher Geheimhaltungsstufe, daß die Versuchstiere heimlich und bei Nacht in die Laboratorien gebracht und die Ergebnisse selbst unter Kollegen nicht diskutiert wurden.

Aufgrund seiner Forschungsergebnisse glaubt Dr. DeNoble, daß Nikotin in einem Maße wie Kokain süchtig macht. Seitens der Geschäftsführung des Konzerns sei ihm mit gerichtlichen Schritten gedroht worden, falls er seine Nikotin-Untersuchungen veröffentlichen oder darüber sprechen sollte. Ein Sprecher von Philip Morris, Steve Parrish, erklärte hingegen, daß die Untersuchung bei weitem nicht so wichtig war wie von DeNoble beschrieben wurde. Zudem wies er darauf hin, daß die beiden Wissenschaftler es aber letztlich nicht mit aller Gewißheit sagen konnten, daß Nikotin süchtig macht.

Ein Beauftragter der Regierungsbehörde FDA, David Kessler, bestätigte dagegen, daß die Aussagen „ein rein umfassendes und hochentwickeltes Forschungsprogramm, das sich mit dem Suchtpotential von Nikotin beschäftigt“ belegen.

Tabakrauch:

Zigarettenrauch besteht aus partikel- und gasförmigen Stoffen. Hauptbestandteile sind CO, CO₂, Blausäure, Stickoxide, SO₂, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, daneben Phenole, Formaldehyd, Nicotin, Ammoniak, Akrolein und Spurenmetalle wie Nickel und Cadmium.

Gerade in einigen ihrer besonders toxischen Komponenten unterscheiden sich Haupt- und Nebenstrom-Rauch beträchtlich, wie Analysen von Dr. DIETRICH HOFFMANN am Naylor Dana Institute for Disease Prevention der American Health Foundation in Valhalla/New York ergaben. Demnach enthält Nebenstrom-Rauch

- achtmal soviel CO₂ wie Hauptstrom-Rauch,
- das 2,5fache an CO
- das 2,7fache an Nicotin und

- das 1,7fache an komplexen Kohlenwasserstoffgemischen oder dem, was gemeinhin als »Teer« firmiert.

Im Rauch einer einzigen Zigarette sind ca. 1,5 mg Formaldehyd enthalten. Die Konzentration im Nebenstrom ist dabei etwa 50mal höher als im Hauptstrom, den nur der Raucher selbst einatmet. Zusätzlich zu den mehr als 40 im Tabakrauch nachgewiesenen Kanzerogenen ist deshalb ein gesetzlicher Nichtraucher-schutz auch schon im Hinblick auf die großen Mengen an Formaldehyd zu fordern, die in Innenräumen durch Rauchen freigesetzt werden, wenn mehrere Raucher über längere Zeit ihrem umweltverschmutzenden Vergnügen nachgehen.

Nicotin ist selbst nicht das krebserzeugende Agens im Tabakrauch, der neben vielen kanzerogenen Stoffen (wichtigste Nitrosaminquelle in unserer Umwelt) vor allem auch die zwei besonders gefährlichen Substanzen Kohlenmonoxid und Blausäure enthält:

* Quelle: The Guardian, 30. April 1994

Kohlenmonoxid: Raucher haben je nach Tabakkonsum ein Kohlenmonoxid-Hämoglobin von 12 bis 15%. Kohlenmonoxid blockiert zu diesem Prozentsatz das Hämoglobin, das damit den Sauerstoff nicht mehr in die Zellen transportieren kann. Pfeifenrauch ist besonders reich an Kohlenmonoxid.

Blausäure: Je nach Nicotiningehalt wird bei der unvollständigen Verbrennung dieser stickstoffhaltigen (N) organischen Substanz (C) unter Sauerstoffmangel (H) Blausäure (HCN) frei. Blausäure blockiert das Atmungsferment jeder Zelle, der Sauerstoff kann daher nicht in die Zelle gelangen.

Nicotin hat eine hochtoxische Wirkung auf bestimmte niedere Tiere (Insekten, Würmer) = antiparasitäre Wirkung.

Beim Zigarettenrauchen führen durch im Tabak enthaltene natürliche α -Strahler abhängig von Tabaksorte und Rauchgewohnheiten zu einer zusätzlichen Strahlenexposition der Bronchialschleimhaut zwischen 0,5–1,0 mrem pro gerauchter Zigarette. So fügt sich ein mittelstarker Raucher (20 Zigaretten pro Tag) in 30 Jahren eine zusätzliche Strahlenbelastung der Bronchialschleimhaut von etwa 100 000–200 000 mrem zu (SCHICHA, 1986).

Tab. 1: Wichtige Substanzen der mit dem Haupt- und Nebenstromrauch (je m³) geschätzte Menge aufgenommener Substanzen beim Rauchen von 20 Zigaretten und bei 8stündigem Passivrauchen

Substanzen	Hauptstromrauch	Nebenstromrauch	Rauchen	Passivrauchen
Kohlenmonoxid	2– 20 mg	46– 61 mg	40– 460 mg	14,4– 96 mg
Formaldehyd	20– 90 µg	450–1500 µg	0,4– 1,8 µg	0,08– 0,4 µg
Flüchtige Nitrosamine	2,6– 49 ng	162– 548 ng	0,05– 1,0 µg	0,03– 0,4 µg
Benzol	10–100 µg	488 µg	200–1200 µg	40– 400 µg
Nikotin	0,5– 2 mg	3– 4 mg	7,5– 30 mg	0,08– 0,4 mg
Benzo(a)pyren	10– 50 ng	25– 103 ng	0,15–0,75 µg	0,001–0,011 µg
Kadmium	100 µg	430– 720 µg	1,5 µg	0,001–0,014 µg
tabakspez. Nitrosamine	0,3–9,7 µg	0,35– 6,8 µg	4,5– 45 µg	0,002–0,010 µg

(nach ADLKOFER)

mg = Milligramm = 1/1000 g

µg = Mikrogramm = 1/100 mg = 1/1 000 000 g

ng = Nanogramm = 1/1000 µg = 1/1 000 000 000 g

Nitrosamine: bestimmte Stickstoff-Verbindungen, die krebserregend sein können

Formaldehyd: farbloses, stechend riechendes Gas; kann wegen der reizenden und ätzenden Wirkung auf Haut und Schleimhäute bei konzentrierter Aufnahme zu Krankheitserscheinungen wie Lungenödem, Erbrechen, Kollaps führen

Benzol: einfacher aromatischer Kohlenwasserstoff; krebserregend

Benzo(a)pyren: polyzyklischer Kohlenwasserstoff aus Teer; krebserregend

Kadmium: Schwermetall, kommt neben vielen anderen verwandten Spurenelementen regelmäßig im Erwachsenen-Organismus vor; kann durch Einatmen oder Verschlucken von Rauch, Dämpfen oder Staub zu akuten und chronischen Vergiftungen führen

(Quelle: Zusammensetzung des Tabakrauchs. medizin heute 10/91)

Auch die »Leichten« haben es in sich:

In einer multizentrischen Fall-Kontroll-Studie untersuchte man die Rauchgewohnheiten von 916 Patienten mit Myokardinfarkt (Patienten der GISSI-2-Studie) und verglich sie mit 1106 Kontrollpatienten, die wegen akuter Erkrankungen ohne Beziehung zu bekannten oder vermuteten Risikofaktoren für eine koronare Herzkrankheit ins Krankenhaus aufgenommen wurden. Die Patienten wurden eingehend nach ihren Rauchgewohnheiten befragt: ihre bevorzugten Zigarettenmarken teilte man in Sorten zwischen 0,5–1,0 mrem pro gerauchter Zigarette. So fügt sich ein mittelstarker Raucher (20 Zigaretten pro Tag) in 30 Jahren eine zusätzliche Strahlenbelastung der Bronchialschleimhaut von etwa 100 000–200 000 mrem zu (SCHICHA, 1986).

Tab. 1: Wichtige Substanzen der mit dem Haupt- und Nebenstromrauch (je m³) geschätzte Menge aufgenommener Substanzen beim Rauchen von 20 Zigaretten und bei 8stündigem Passivrauchen

Substanzen	Hauptstromrauch	Nebenstromrauch	Rauchen	Passivrauchen
Kohlenmonoxid	2– 20 mg	46– 61 mg	40– 460 mg	14,4– 96 mg
Formaldehyd	20– 90 µg	450–1500 µg	0,4– 1,8 µg	0,08– 0,4 µg
Flüchtige Nitrosamine	2,6– 49 ng	162– 548 ng	0,05– 1,0 µg	0,03– 0,4 µg
Benzol	10–100 µg	488 µg	200–1200 µg	40– 400 µg
Nikotin	0,5– 2 mg	3– 4 mg	7,5– 30 mg	0,08– 0,4 mg
Benzo(a)pyren	10– 50 ng	25– 103 ng	0,15–0,75 µg	0,001–0,011 µg
Kadmium	100 µg	430– 720 µg	1,5 µg	0,001–0,014 µg
tabakspez. Nitrosamine	0,3–9,7 µg	0,35– 6,8 µg	4,5– 45 µg	0,002–0,010 µg

(nach ADLKOFER)

mg = Milligramm = 1/1000 g

µg = Mikrogramm = 1/100 mg = 1/1 000 000 g

Das Nicotin entfaltet seine Wirkungen auf den Körper auf neuronalem und humoraalem Weg, aber auch durch direkten Angriff am Zielorgan. So beeinflusst es die nicotinischen Rezeptoren des sympathischen und parasympathischen Nervensystems, wirkt auf die Zentren in der Medulla oblongata und führt zu einer erhöhten Freisetzung verschiedener Hormone wie Vasopressin, ACTH, Prolaktin, Calcitonin, Parathormon und Wachstumshormon. Zellveränderungen unter Nicotineinfluss wurden mehrfach beschrieben. THYBERG *et al.* beobachteten eine Zunahme der Umwandlung arterieller Muskelzellen von Ratten vom kontraktilen zum synthetisierenden Prototyp unter Nicotineinfluss. Auch histologische Veränderungen der Mundschleimhaut bei Mensch und Tier unter Nicotin wurden beobachtet.

In vitro wiesen KHAN *et al.* an Chondrozyten aus Hühnerembryonen eine vermehrte Vakuolenbildung nach, eine Erhöhung der Nicotindosis führte innerhalb von 24 Stunden zum Zelltod. Schließlich beobachteten BOOYSE *et al.* bei Untersuchungen der Nicotinwirkungen am Aortenendothel von Kaninchen eine starke Zunahme der Mikrovilli.

Ziel der Arbeit war es zu untersuchen, ob Nicotin bei Rauchern im Kniegelenk, in der Gelenkflüssigkeit, der Synovia, im Knorpel, Patellaknochen, Ligament und Fettgewebe vorhanden ist. Die Untersuchungen wurden durchgeführt an Proben, die bei Obduktionen von Unfallopfern 15 bis 30 Stunden nach Eintritt des Todes entnommen wurden. Nicotin und sein erster Metabolit, das Kotinin, wurden mittels Radioimmunoassay und GC/MS bestimmt, die Ergebnisse statistisch auf Signifikanz und Korrelation überprüft. Die durchgeführten Messungen zeigten, daß Nicotin in die untersuchten Proben transportiert und dort abgelagert wird. In zwei Fällen erreichte die Konzentration in der Synovia Werte von 4822 ng/ml (Blutplasma 1824 ng/ml) bzw. 2552 ng/ml (Plasma 1566 ng/ml). In sieben von 22 Fällen insgesamt konnte Nicotin nicht nachgewiesen werden. Welches Verteilungsmuster von Nicotin/Kotinin in Blutplasma und Geweben die Mittelwerte aus 15 Fällen und ihre Standardabweichung aufweisen, zeigt die Tabelle. Ob die gefundenen Ablagerungen zu Gewebeschaden im Kniegelenk führen können, muß durch weitere Untersuchung geklärt werden (BALABONOV *et al.*; *medwelt* 7, S. 585-8 [1991]).

Tab. 2: Verteilungsmuster von Nicotin/Kotinin in Blutplasma und Geweben

	Synovial is	Knorpel	Ligament	Patellakn.	Fettgew.	Synovia	Blutplasma
Mittelwert	268,7	342,9	547,3	98,1	131,4	1262,0	827,3
SA	±187,5	±151,3	±477,9	±50,3	±79,3	±1630,0	±573,8

»Pingerabdrücke« auf dem Cen durch Rauchen:"

Die Molekularbiologie macht's möglich: Kiünftig wird man vielleicht bei vielen Krebsrypen im nachhinein erkennen können, wodurch sie verursacht wurden.

Das Tumor-Suppressor-Gen p53 hat sich in den letzten Jahren als eine der wichtigsten Entdeckungen der Onkologen erwiesen. Dieses Gen spielt eine zentrale Rolle beim geregelten Wachstum von Zellen: Wird es inaktiviert, so ist das Resultat unkontrolliertes Wachsen und Teilung der Zelle, also Entartung zum malignen Tumor. Während vor zehn Jahren noch klar zu sein schien, daß jeder Tumor sich in molekularer Hinsicht von anderen unterscheidet, hat man neuerdings in nicht weniger als 51 verschiedenen Tumortypen Defekte von p53 gefunden.

Bei der genaueren Analyse dieser Defekte zeigen sich aber dann doch feine Unterschiede: Zum Beispiel fand, wie die New York Times berichtet, C.C. HARRISON den National Institutes of Health in Bethesda, daß in den hepatozellulären Karzinomen von acht chinesischen Patienten an exakt derselben Stelle der DNA eine Base ausgetauscht war. Als Auslöser dieser Tumoren wird Aflatoxin aus verschimmelter Nahrung verdächtigt.

Andere Wissenschaftler konnten zeigen, daß UV-Strahlung, Radon oder in Tabakrauch enthaltene Karzinogene jeweils ganz spezifische Veränderungen im p53-Gen zeitigen. Man spricht von »Fingerabdrücken«, die die einzelnen Schadstoffe hinterlassen, und hofft, durch die Analyse dieser Defekte im nachhinein die verursachende Substanz identifizieren zu können. So hat sich gezeigt, daß zwei Bronchialkarzinome, zwischen denen ein Chirurg keinen Unterschied finden würde, bezüglich des p53-Defekts dem Molekularbiologen sehr wohl zeigen, ob sie durch Zigarettenrauchen oder durch ionisierende Strahlen verursacht wurden. Nun wollen HARRISON und Kollegen untersuchen, ob etwa Tumoren, die durch Passivrauchen entstanden sind, andere Fehler in p53 aufweisen als Karzinome von aktiven Rauchern.

Allerdings darf über all dem nicht vergessen werden, daß die Entstehung von Krebs ein mehrstufiger Prozeß ist, in dem die Veränderungen von p53 zwar häufig eine wichtige, aber nicht die einzige Rolle spielen. Außerdem weist B. VOGELSTEIN von der John Hopkins University in Baltimore, der Entdecker von p53, darauf hin, daß etwa in Kolonkarzinomen auch zufällige Veränderungen dieses Gens auftreten, die keinen Rückschluß auf verursachende Karzinogene zulassen. Er erinnert daran, daß die zelluläre Maschinerie zur Replikation von DNA nicht perfekt ist und daß dabei immer wieder Fehler auftreten.

Unter den rund 18 Millionen deutschen Rauchern sind sechs Millionen Menschen nikotinabhängig. 70 000 von jährlich 200 000 Krebstoten, so die Deutsche Hauptstelle gegen die Suchtgefahren (DHS) in Hamm, haben sich allein mit ihrem Zigarettenkonsum ins Grab gebracht. Auch das Risiko, einen Schlaganfall oder einen Herzinfarkt zu erleiden, ist für Freunde des Tabaks höher. Niedriger dagegen ist die körperliche Leistungsfähigkeit. Bei starken Rauchern sank die Muskelkraft in Ausdauertests um bis zu 32 Prozent (WiWo, 37, 60 [1991]).

Weltweit sterben nach WHO-Statistiken an den Folgen des Zigarettenrauchens mehr Menschen als durch alle Arten von Gewalt zusammen. Allein die Industrienationen haben demnach jährlich 1,8 Millionen Nikotintote zu verzeichnen (WHO-Jahrbuch 1990).

Die Pathogenität des Rauchens sei, so der Mediziner Prof. Dr. med. FRANZ-JOSEF GROSSE-RUYKEN, Präsident der Landesärztekammer Baden-Württemberg, für eine große Anzahl von Erkrankungen, insbesondere für die chronische Bronchitis, das Lungenemphysem, den Lungenkrebs, den Kehlkopfkrebs, den Herzinfarkt und die peripheren Durchblutungsstörungen wissenschaftlich lückenlos nachgewiesen. Bei einer weiteren Anzahl von Leiden liegen aus Studien Hinweise auf mögliche Zusammenhänge mit dem Rauchen vor. So z.B. für das Magenkarzinom, den Unterleibskrebs oder den Kolonkrebs.

Daraus ergibt sich für GROSSE-RUYKEN die Forderung an den Arzt, dessen Berufung es ist, Gesundheit zu erhalten, dem Rauchen energisch entgegenzutreten.

Macht er das? Kann er das?

Nach einer kürzlich in JAMA veröffentlichten Studie (JAMA 266, 1991; 3139) hat jeder zweite befragte Raucher von seinem Arzt noch nie den Rat bekommen, das Rauchen aufzugeben. Sogar hochgefährdete Patienten sind von ihren Ärzten vor dem Weiterrauchen nicht gewarnt worden. Jeder siebte mit einem Myokardinfarkt, jeder dritte mit Hochdruck und drei von vier Frauen mit Antibabypille haben angegeben, nie von ihrem Arzt den Rat, mit dem Rauchen aufzuhören, erhalten zu haben. So ist es auch nur folgerichtig, daß die Exraucher, die in dieser in fünf kalifornischen Städten durchgeführten Studie erfaßt wurden, nur zu drei Prozent die Tabakabhängigkeit mit Unterstützung ihres Arztes überwunden hatten. Die meisten schafften es dagegen alleine.

Skeptiker mögen zu Recht bezweifeln, ob solche amerikanischen Studien auf Deutschland übertragbar sind. Europäische Daten laufen jedoch in die gleiche Richtung. Bei einer in diesem Jahr in Nizza stattgefundenen Fachtagung französischer Experten über Lungenkrankheiten ist festgestellt worden, daß jeder fünfte praktische Arzt in Frankreich Raucher ist, wodurch sein Beratungsverhalten dem Patienten gegenüber beeinflußt wird. Rauchende Ärzte halten sich auch bei ihren Patienten mit der Rauchentwöhnung zurück. Und noch eine Stimme aus Deutschland dazu: Wie GROSSE-RUYKEN sieht auch Dr. med. habil. HANS-DIETER KLIMM, Lehrbeauftragter für Allgemeinmedizin an der Universität Heidelberg, in der Tabakentwöhnung eine wichtige Aufgabe des Hausarztes. Er meint jedoch, daß »nicht in der Aufklärung über das Risiko des Tabakkonsums, vielmehr in der Motivation auf dessen Verzicht über lange Zeitabschnitte hinweg« das Problem liegt. Nach seiner Auffassung ist mittlerweile jedem Arzt und jedem Patienten die Schädlichkeit des Rauchens bekannt.

Dem entspricht auch die hohe Rate der »Möchte-gerne-Nichtraucher«. Nur etwa 25 Prozent der Raucher geben in Umfragen an, aus Überzeugung zu rauchen, die übrigen dagegen versuchen entweder ihr Rauchen einzuschränken oder wünschen sich wenigstens, es zu können. (Controvers: Dürfen Ärzte rauchen? medwelt 2/1992)

Rauchen und Apoplex:

Mehr als 22 000 amerikanische Ärzte zwischen 40 und 84 Jahren wurden im Rahmen einer Studie bezüglich ihrer Rauchgewohnheiten regelmäßig befragt und über einen Zeitraum von durchschnittlich 9,7 Jahren untersucht. Im Vergleich zur Referenzgruppe der immer Nicotinabstinenten hatten Ex-Raucher ein korrigiertes relatives Risiko von 1,20, gegenwärtige schwache Raucher (unter 20 Zigaretten pro Tag) von 2,02 und stärkere Raucher von 2,52 für einen nicht-tödlichen Apoplex. Zufall oder nicht, was nicht ganz in die Hypothese der Untersuchung paßt, ist die Tatsache, daß sich ausgerechnet bei den 28 Personen, die

am Schlaganfall verstarben, kein erhöhtes Risiko für die Raucher ergab. Möglicherweise hängt das mit der kleinen Zahl zusammen. Doch auch die nicht-tödlichen Schlaganfälle waren mit 312 im Lauf der 207 000 Personennjahre relativ selten.

Vielleicht sind die Ärzte einfach zu gesund, ein Problem, das den Statistikern bereits bei der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der Einnahme von ASS und der Infarkthäufigkeit Probleme machte. So erscheint auch eine Rate von nur 12% Hypertonikern in dieser Altersgruppe durchaus nicht auf die Gesamtbevölkerung übertragbar. Wie dem auch sei, auch unabhängig von dieser Studie gibt es sicher starke Argumente, nicht zu rauchen (A.S. ROBBINS et al.: Cigarette smoking and stroke in a cohort of U.S. male physicians. *Ann. int. Med.* 120 [1994] 6, 458–462).

Raucher im Alter von 30 bis 49 Jahren haben gegenüber nicht-rauchenden Kontrollpersonen ein fünfmal höheres Herzinfarkt-Risiko, ergab jetzt eine von Sarah Parish, Universität Oxford, durchgeführte Studie. Insgesamt wurden in der britischen Untersuchung die Daten von 46 000 Personen ausgewertet, davon 14 000 Patienten, die einen Herzinfarkt überlebt hatten, wie *Wall Street Journal* mitteilte.

Eine Hochrechnung der Studienergebnisse, beispielsweise auf die USA, ergab eine Größenordnung von etwa 40 000 Herzinfakte pro Jahr durch Rauchen bei 30- bis 49jährigen. Bei Personen über 60 Jahre war das Herzinfarktrisiko durch Rauchen dagegen nur um das 2,4fache erhöht. Die in der Studie untersuchten Raucher hatten ihre Nikotinkarrieren meist bereits im jugendlichen Alter begonnen.

Wie der Epidemiologe Richard Peto von der Universität Oxford, betonte, läßt sich aus der Studie ableiten, daß 80 % der Herzinfarkte in der Altersgruppe der 30- bis 49jährigen durch Rauchen verursacht sind. Die Untersuchung zeigt ferner, daß Raucher, die Zigaretten mit einem Teergehalt von 12 bis 15 mg konsumierten, im Vergleich zu denen mit 7 bis 9 mg ein 10fach höheres Herzinfarktrisiko aufwiesen

Interaktionen mit Alkohol:

Schon ein bis drei Zigaretten am Tag können ausreichen, um in der Mundschleimhaut des Menschen Chromosomenveränderungen zu induzieren. Potenziert wird dieser Effekt, wenn zusätzlich Alkohol getrunken wird. In Zigaretten und alkoholischen Getränken sind also offenbar Substanzen enthalten, die ko-mutagen wirken. Über entsprechende Untersuchungsergebnisse, die die Arbeitsgruppe von Professor DR. HEINRICH ZANKL vom Institut für Humanbiologie und Humangenetik der Universität Kaiserslautern erzielt hat, berichtete dessen Mitarbeiterin ANTJE CLAUSMEIER bei einer Tagung der Gesellschaft für Umwelt-Mutationsforschung in Heidelberg. Bisherige epidemiologische Daten über die Häufigkeit von Mundhöhlenkarzinomen weisen darauf hin, daß Alkoholtrinken das bereits erhöhte Krebsrisiko von Rauchern steigert, aber es gibt nur wenige In-vivo-Untersuchungen am Menschen, die die unmittelbaren Effekte dieser beiden Genußmittel belegen.

Die Kaiserslauterner Forscher ließen sechs Nichtraucher fünf Tage lang ein bis drei Zigaretten pro Tag rauchen. Der Rauch wurde aber nicht inhaliert, sondern lediglich »gepafft«. Elf Tage lang wurden alle 24 Stunden von der Mundhöhle der Probanden Abstriche gemacht, die fixiert, gefärbt und im Mikroskop auf Chromosomenveränderungen untersucht wurden. In den Zellen der Mukosa wurde geprüft, ob Mikronuklei auftraten. Mikronuklei bestehen aus zusätzlichem DNS-Material, entweder aus zusätzlichen einzelnen Chromosomen oder Teilen davon. Der Mikronukleus-Test wird für die Mutagenitätsprüfungen von Stoffen verwendet.

Ab dem dritten Tag, berichtete CLAUSMEIER, sei die Zahl der Mikronuklei in den Zellen der Mundschleimhaut signifikant gestiegen und hätten am fünften Tag nach Rauchbeginn ihren Höhepunkt erreicht. Ein noch stärkerer Anstieg der Mikronukleus-Zahl wurde nach den Worten CLAUSMEIERS bei den Probanden verzeichnet, die zusätzlich zum Zigarettenkonsum ihren Mund ein- bis zweimal am Tag mit jeweils 20 Millilitern einer hochprozentigen Spirituose spülten.

Auch sehr kleine Mengen Zigarettenrauch können, so die Schlußfolgerung der Wissenschaftler, eine mutagene Wirkung haben. Gesteigert wird sie durch zusätzlichen Alkoholkonsum. Allerdings, schränkte CLAUSMEIER ein, seien zu dieser Problemstellung weitere Studien mit höheren Probandenzahlen notwendig. (AZ, 30.09.91)

*Mögliche Beeinträchtigungen und Schädigungen durch Rauchen:**

Bei Einsteigern führt Nicotin zunächst zu Schwindel und Brechreiz, wogegen allerdings rasch eine Toleranz entsteht. In der Folge kommt es dann zu Abnahme des Appetits und des Körpergewichts, Relaxation der

* Quelle: WIEBEL, F.J.: Dicke Luft in Deutschland. *Münch. med. Wschr.* 136, Nr. 6 (1994)

Skelettmuskulatur, psychisch zu einer Euphorisierung, was die Bewältigung unangenehmer Situationen und schwieriger Aufgaben erleichtert. (Ärztl. Prax. Nr. 12 vom 09.02.93)

Herz-Kreislauf-System:

Myokardinfarkt
Plötzlicher Herztod
Herzrhythmusstörungen
Periphere arterielle Verschlusskrankheit
Apoplektischer Insult
Distales Aortenaneurysma

Respiratorisches System (Schädigung der mukoziliaren Clearance):

Chron. obstruktive Bronchitis
Lungenemphysem

Gastrointestinales System (Störung der Magensaftsekretion):

Gastritis
Pept. Ulcusleiden
Durchfall

Gerinnungssystem:

Thromboseförderung

Fettstoffwechsel:

HDL-Cholesterin erniedrigt
Oxidierung des LDL-Cholesterins

Bösartige Tumoren:

Lippen-, Zungen-, Kehlkopf-, Bronchial-, Oesophagus-, Magen-, Blasen-, Nieren-, Rektum-, Pankreas-, Zervix-Karzinom
Raucher sterben etwa 10,8 mal häufiger an Lungentumoren und 5,4 mal häufiger an Kehlkopfkarzinomen als Nichtraucher

Schwangerschaft:

Frühgeburt, Totgeburt, fetale Wachstumsstörung, niedriges Geburtsgewicht, erhöhte perinatale Sterblichkeit

Impotenz:

»Rauchen ist einer der Hauptrisikofaktoren der männlichen Impotenz«, warnt Dr. J.Y. Jeremy. Universität London. Die Impotenz von Rauchern tritt besonders ab Ende Dreißig deutlich in Erscheinung., »Auf Zigaretenschachteln«, so Jeremy, »sollte also auch vor zigarettenbedingten Störungen der männlichen Sexualität gewarnt werden«.

Nikotin führt zu Wechselwirkungen mit jenen Gewebshormonen und Neurotransmittern, die für die Erektion zuständig sind: Nikotin vermindert die Synthese von Prostacyclin im Penisgewebe. Prostacyclin aber trägt wesentlich zur Gefäßdilatation im Penis und damit zur Erektion bei. Auch die Bildung von Stickoxid (der für die Erektion wichtigsten Signalsubstanz) wird durch Nikotin gehemmt so Jeremy.

Weitere Schäden:

Potenzminderung
Fertilitätsminderung
Vorzeitige Hautalterung
Parodontose
Gewichtsreduktion

Wechselwirkung mit Arzneimitteln:

Wirkungsabschwächung von Benzodiazepinen, Coffein, Theophyllin, Phenothiazin, Betablockern
Thromboserisiko durch Ovulationshemmer verstärkt

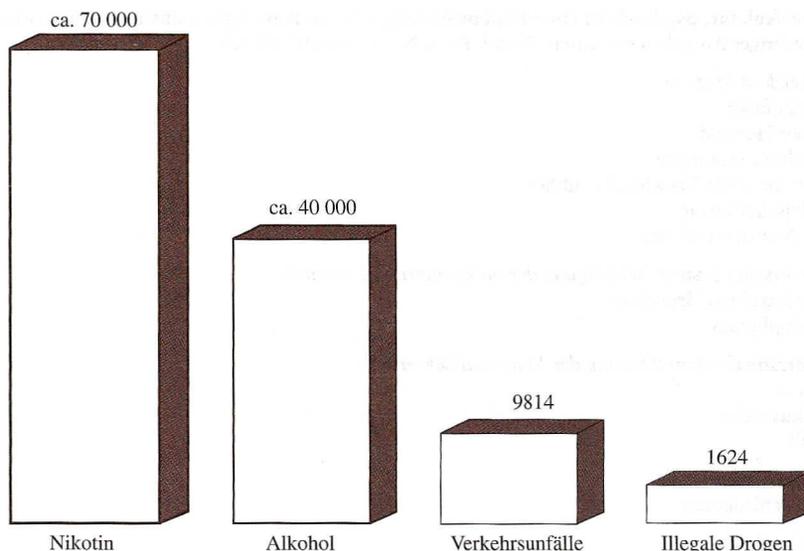


Abb. 1: 1994 starben in Deutschland mehr Menschen durch Rauchen als durch jede andere vermeidbare Ursache (Quelle: MARTENSTEIN H.: Rauchen – die fatale Lust. GEO 7/95)

Toxizität:

LDL₀ nicht spezifiz. Mensch: 882 µg/kg

LD₅₀ oral Ratte: 3 mg/kg

LD: ab 40 mg für Erwachsene (4 Zigaretten, 1/2 Zigarre, 8 g Schnupfpulver); für Kinder (1/4 Zigarette harmlos, ab 1/2 Zigarette Giftentfernung nötig).

In der BRD jährlich 23 000 Todesfälle an Lungenkrebs, 75 000 Gefäßoperationen. Unbekannte Anzahl an Herzinfarkten, Schlaganfällen.

Kleine Nikotinmengen verursachen Übelkeit, Erbrechen, Benommenheit, stecknadelförmige Pupillen, Tachykardie, Hochdruck, Schwitzen und Speichelfluß. Die kleinste tödliche Dosis wird auf 40–60 mg geschätzt. Diese Menge verursacht Erschöpfung, Krämpfe, Atemlähmung und Tod nach einigen Minuten bis 1 Stunde nach Verschlucken. Gewöhnlich geschieht dies durch versehentliches oder beabsichtigtes Schlucken eines handelsüblichen Insektenvernichtungsmittels. Vergiftungen wurden bei Tabak-Erntearbeitern gefunden, wahrscheinlich aufgrund einer Hautaufnahme des Nikotins (GEHLBACH et al. 1975). Hautkontakt mit konzentrierten Nikotinlösungen führten bei einigen Erwachsenen zu nicht tödlichen Vergiftungen (FAULKNER 1933, LOCKHART 1933). Eine Person überlebte eine versehentliche intramuskuläre Injektion von 240 mg Nikotin durch einen Beruhigungspfeil für Tiere. Als Antidot wurde Atropin gegeben (BRADY et al. 1979).

Postmortale Blutkonzentrationen von 11–63 mg/l (im Mittel 29) wurden bei 5 Erwachsenen gefunden, die Nikotinsulfat-Lösung getrunken hatten und innerhalb einer Stunde gestorben waren (BASELT und CRAVEY, 1977). Von Blut-Konzentrationen von 5–600 mg/l und Urin-Konzentrationen von 17–58 mg/l ist in anderen Todesfällen berichtet worden (CLARKE, 1969). In Ungarn war 1967 Nikotin das zweithäufigste Gift bei Suiziden, von 24 dieser Fälle wurden Nikotin-Blutkonzentrationen von 16–2270 mg/kg (Mittel 472) und Leber-Konzentrationen von 4–2270 mg/kg (Mittel 493) bekannt (GRUSZ-HARDAY, 1967).

Symptome und klinische Befunde:

- Akute Vergiftung: Innerhalb einer Stunde bei leichter Vergiftung: Übelkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, Speichelfluß, Tremor, Erregung. Bei schwerer Vergiftung: kleiner frequenter Puls, kalter Schweiß, Zuckungen, Leibschmerzen, Durchfälle, Bewußtlosigkeit, Krämpfe, Atem- und Herzstillstand.

- Chronische Vergiftung: Kachexie (Abnahme des Appetits), orthostatische Regulationsstörungen, Schlaflosigkeit, feinschlägiger Tremor, Neigung zu vaskulären Erkrankungen, Tumorbildung, fetales Tabaktsyndrom.
- Entzug: Nervosität, Tremor, Schlaflosigkeit, Angstgefühl, Kopfschmerzen, Hungergefühl, Schwindel, Gewichtszunahme, Emotionslabilität, Reizbarkeit, Konzentrationsstörungen.

Nachweis:*Qualitative Nachweise:*

Farbreaktionen, Mikrokristallteste, Roussinsche Kristalle, Dipikrat, GC, Methode nach LUIS und NIEDERL

Quantitative Nachweise:

PC, DC, UV-Absorption, Ria, Spotttest nach CLARK

Spektrophotometrie wird bei Vergiftungsuntersuchungen routinemäßig angewandt (KIVELA, 1975). Nikotin und Cotinin im Urin können gaschromatographisch mittels Flammen-Ionisation nachgewiesen werden (BECKET und TRIGGS, 1966), nitrogen-selektiv (ISAAC und RAND, 1972, FEYERABEND et al. 1975, HENGEN und HENGEN 1978, JACOB et al. 1981, KOGAN et al. 1981) oder durch Elektronenabfang (NEELAKANTAN und KOSTANBAUDER, 1974, HARTVIG et al. 1979) im Blut und Plasma. Die letztere Methode verlangt die Bildung von halogenierten Derivaten. Auch von Flüssigchromatographie wurde berichtet (WATSON, 1977, MASCARINEC et al. 1978): Der Nachweis sehr kleiner Nikotin-Mengen in biologischen Proben erfordert äußerst sorgfältige Vorsichtsmaßnahmen um äußere Einflüsse auszuschalten (FEYERABEND und RUSSEL 1980).

Therapie:*Akut:*

Nach Ingestion von Tabak-Aufguß (Haftanstalten o.ä.) sofortige Magenspülung und/oder Medizinalkohle-Gabe (10 g Kohle-Pulvis®), da Resorption in 20 Min. abgeschlossen ist. Monitor-Kontrolle des EKG.

Chronisch:

Verhaltenstherapie. Kontrollierte Nahrungsaufnahme zur Gewichtskontrolle, da weniger Kalorien verwertet werden.

Tab. 3: Stufengerechte Therapie bei der Raucherentwöhnung (PITCHEL-WALZ)

Patientenbeschreibung	empfohlenes Verfahren
entwöhnungswillige Raucher, die das erste Mal versuchen, das Rauchen aufzugeben	Raucherentwöhnungsmaterialien zum Selbststudium
entwöhnungswillige Raucher, die mehrere erfolglose Versuche hinter sich haben	Gruppenprogramm zur Raucherentwöhnung »Eine Chance für Raucher – Nichtraucher in 10 Wochen«
entwöhnungswillige starke Raucher, die schon mehrere erfolglose Versuche hinter sich haben	Gruppenprogramm zur Raucherentwöhnung (siehe oben) + Akupunktur oder + Nicotinkaugummi
entwöhnungswillige Raucher, bei denen sich gesundheitliche Schädigungen bemerkbar gemacht haben	Raucherentwöhnungstherapie im Rahmen einer Rehabilitationsmaßnahme

Therapiehilfen:

1. Nicotinsubstitutionsmittel (Lobelin [Citotal®]; Zytisin).
2. Geschmacksvergärende Mittel (auf der Basis metallischer Salze, z.B. Ni-Perlen, oder auf der Basis ätherischer Öle, z.B. Atabakko).
3. Nicotiningabe in Form von Nicotindragées, nikotinhaltinger Kaugummis (Nicorette®) oder Hautpflaster.
4. Andere Mittel (Kaliumverbindungen, wie z.B. Kaliumchlorid, Kaliumcitrat u.a.).
5. Placebo-Therapie (Handauflegen u.a.).
6. Autogenes Training, Hypnose, Akupunktur.

Entweder abruptes Aufhören oder schrittweise Reduktion und lerntheoretisch über die Methode der Selbstkontrolle und evtl. über Verstärker durch Gruppenmitglieder Erlernen der Steuerung des Verhaltens.

Nicotinpflaster und Nicotinkaugummi:

Nicotinpflaster bei Patienten mit KHK nicht kontraindiziert*

Die koronare Herzkrankheit stellt keine Kontraindikation für die Anwendung eines Nicotinpflasters dar. Dieses Ergebnis einer Studie an elf Patienten mit angiographisch gesicherter KHK hat Professor Dr. BERTHOLD HÖFLING aus München auf dem 8. Internationalen klinisch-pharmakologischen Symposium »Die Haut als Transportorgan für Arzneistoffe« in Frankfurt vorgestellt.

Das Nicotinpflaster sei hilfreich für Patienten, die sich nicht zur »Schlußpunktmethode« beim Abgewöhnen des Rauchens durchringen könnten. Zumindest ein KHK-Risikofaktor könne so ausgeschaltet werden. »Es ist sowieso erstaunlich, daß sich Leute etwas in den Mund stecken, mit 700 Grad Celsius erhitzen, dabei 3800 Substanzen wie Nicotin, Cadmium, Kohlenmonoxid und Benzol freierwerden lassen und diese inhalieren«, sagte der Internist vom Klinikum Großhadern.

Wie HÖFLING berichtete, galt die Angina pectoris oder KHK in bisherigen Studien zur Entwöhnung von Rauchern durch Nicotinpflaster als Ausschlußkriterium. Jetzt konnten in München erste Erfahrungen auch mit KHK-Patienten gesammelt werden. Die Kranken wurden transdermal mit Nicotin substituiert und dessen Wirkung auf Blutdruck und Herzfrequenz anhand einer 24-Stunden-Blutdruckmessung zwei Tage lang überprüft und mit Patienten, die weiterhin rauchten, verglichen.

Resultat der Tests: Systolische und diastolische Mitteldrucke sowie Herzfrequenz änderten sich durch Applikation des Nicotinpflasters nicht – sie waren in beiden Kollektiven gleich. Nebenwirkungen wie Juckreiz, Rötungen, leichte, schnell zurückgehende Schwellungen waren nach Angaben von HÖFLING »praktisch bedeutungslos«. Die Akzeptanz des Nicotinpflasters war unter den Patienten sehr hoch.

Auf der Basis der begrenzten Zahl der Untersuchten – 48 sollen es insgesamt werden – ist die transdermale Applikation von Nicotin nach Ansicht von HÖFLING bei KHK-Patienten nicht kontraindiziert.

Ob mit Nicotinpflaster oder Nicotinkaugummi: Nur etwa 15% der primär Willigen können sich langfristig das Rauchen abgewöhnen.**

In einer Meta-Analyse wurden 28 randomisierte Studien mit einem 2 mg-Nicotinkaugummi, 6 Untersuchungen mit einem 4 mg-Nicotinkaugummi und weitere 6 mit transdermaler Nicotinzufuhr durch Pflaster ausgewertet. Die eine Hälfte der Teilnehmer nahm angeregt durch Anzeigen an einer derartigen Studie teil, die andere Hälfte wurde vom behandelnden Arzt dazu aufgefordert. Sowohl Kaugummi als auch Pflaster hatten eine Effektivität (Prozentsatz der Nichtraucher nach einem Jahr) zwischen maximal 16% und minimal 6%, je nach dem Grad der vorher bestehenden Nicotinabhängigkeit.

Süchtigen, die bereits nach dem Aufwachen unbedingt eine Zigarette brauchen, sollte man den hochdosierten 4 mg-Kaugummi verordnen. Mit gruppentherapeutischer Unterstützung erreicht damit etwa ein Drittel das ersehnte Ziel des Nichtraucher-Status. Die hochgradig Abhängigen schneiden mit Substitution auf alle Fälle besser ab als ohne. Für die geringgradig Abhängigen ist der Wert der Substitution nicht so klar nachweisbar. Da bei ihnen die hohe Dosierung keine so wichtige Rolle spielt, kann man wegen der einfacheren Anwendung ebenso gut das Pflaster verordnen.

Nimmt man alle Raucher zusammen, so sind kaum mehr als 15% ein Jahr nach der Entwöhnung nikotinabstinent. Es kommt auf die Betrachtungsweise an, ob man das als Erfolg oder Mißerfolg betrachtet.

Nachdem 629 Raucher einen vergeblichen Versuch unternommen hatten, mit Hilfe eines Nikotinpflasters das Rauchen aufzugeben, wurden sie etwa sechs Monate nach Beendigung des ersten Karenzversuches erneut in eine randomisierte Doppelblindstudie einbezogen. Alle hatten wieder mehr als 15 Zigaretten pro Tag geraucht, waren jedoch motiviert, an einem zweiten Versuch teilzunehmen. Personen der Behandlungsgruppe trugen vier Wochen lang über 24 Stunden ein 30 cm² großes Pflaster, das 21 mg Nikotin pro 24 Stunden abgab. In den folgenden zwei Wochen wurde die Pflastergröße jeweils halbiert. Die Pflaster sollten 24 Stunden lang getragen werden, konnten aber vor dem Schlafengehen entfernt werden, wenn bei den Probanden Schlaflosigkeit auftrat.

Zwölf Wochen nach Therapiebeginn hatten 21 von 315 (6,7 %) Probanden der Verum-Gruppe im Vergleich zu 6 von 314 (1,9 %) der Kontrollgruppe das Rauchen aufgegeben. Sechs Monate später ergab sich immer noch ein bescheidener, aber immerhin signifikanter Unterschied zugunsten der Nikotinersatzgruppe (6,4 % vs. 2,6 % Nikotinabstinenten).

* (Quelle: AZ, 09.04.90)

** Quelle: J.L. TANG et al.: How effective is nicotine replacement therapy in helping people to stop smoking? Brit. med. J. 308, 6920, 21–26 (1994)

Diese Quote liegt zwar deutlich unter der früherer Studien mit einer Karenzquote von etwa 9 %. Allerdings handelte es sich bei den Teilnehmern an diesem zweiten Versuch sozusagen um den harten Kern der Raucher, die bereits einen vergeblichen Versuch hinter sich hatten. Wie die Studie zeigt, ist jedoch auch in dieser Situation die Lage nicht hoffnungslos.

Man fragt sich, ob sich dieser Effekt durch Aneinanderreihen von mehreren Therapieversuchen noch steigern läßt.***

*Raucherentwöhnung – ein hoffnungsloses Unterfangen?**

Nach der Definition der Weltgesundheitsorganisation (WHO) ist Rauchen selbst eine Krankheit. Die Gesundheitsberatung von Rauchern gehört schon aus diesem Grund zu den wichtigsten ärztlichen Aufgaben. Denn, so die Hochdruckliga: »Der Rat des Arztes, mit dem Rauchen aufzuhören, hat für die Motivation des Patienten einen hohen Stellenwert.« H. HAUSDORF, niedergelassener Internist in München, berichtet von diesem beschwerlichen und allzu oft frustrierenden Bemühen.

Die beiden Eigenschaften des Rauchens als Wohlbefinden und Gewöhnung schaffendes Genußmittel einerseits und als »weitaus stärkste bekannte gesundheitsschädigende chemische Noxe« (FORTH) andererseits zeigen deutlich das Problem der Raucherentwöhnung auf: auf der einen Seite das Wissen um an sich vermeidbare Gesundheitsstörungen, auf der anderen Seite das Wissen um das »fast hoffnungslose Unterfangen« (KUSCHINSKY) der Entwöhnung oder Einschränkung, wie das von anderen Genußgiften auch bekannt ist. Trotz dieser Ausgangssituation müssen Arzt und Gesellschaft versuchen, die durch das Rauchen entstehenden Schäden zu minimieren, das Rauchen auf das, was es einmal war, zurückzuführen: ein Genuß, wobei »Genuß« »kleine Mengen« bedeutet.

Als brauchbares Hilfsmittel haben sich rezeptfreie Nikotinpflaster erwiesen. Sie dämpfen die körperlichen Entzugserscheinungen und machen es einfacher, sich auf die nötige Verhaltensänderung zu konzentrieren. Das Pflaster führt das Nikotin kontinuierlich zu, löst aber nicht den typischen »Kick« aus – den raschen Anstieg der Nikotin-Konzentration im Gehirn nur wenige Sekunden nach dem Inhalieren –, der das Rauchen zur Sucht macht. Immerhin schaffen ein Viertel aller Raucher, die bei der Entwöhnung ein Nikotinpflaster nutzen, sechs Monate, ohne rückfällig zu werden. Nikotinkaugummis hingegen simulieren das vom Raucher so begehrte Auf und Ab des Nikotinpegels und taugen deshalb weit weniger.

Studien zufolge eignet sich die radikale »Schlußpunktmethode« besser zum Ausstieg als die »Reduktionsmethode«. Denn wenn Raucher sich mit immer weniger Zigaretten aus der Sucht herauszuschleichen versuchen, erleben sie meist einen Rückfall, bevor sie auf Null angekommen sind. Auch Hypnose, Akupunktur und autogenes Training sind nach Expertenerkenntnis kaum Mittel, langfristig vom Rauchen loszukommen.

Auch wenn das Verlangen nach Nikotin mit längerer Abstinenz schwindet, ist die Gefahr mindestens monatelang virulent, die alte Gewohnheit wieder aufzunehmen.

Ohne Entwöhnungswilligkeit funktioniert keine Raucherentwöhnung, sei sie auch durch verschiedene, meist über die Psyche wirkende Maßnahmen wie Akupunktur u. a. unterstützt!

Prophylaktisch wirken können Ärzte, v. a. Allgemeinärzte, Internisten und Kinderärzte, indem sie besonders bei bestimmten Risikoprofilen wie familiär gehäuftes Auftreten von Karzinomen, KHK und arterieller Verschlusskrankheit die betroffenen Patienten möglichst frühzeitig über das vermeidbare, zusätzliche Risiko durch das Rauchen besonders intensiv aufklären.

*Raucherentwöhnung in Arztpraxen***

In einer Phase-IV-Studie untersuchte BAKA die Praktikabilität einer verhaltenstherapeutischen Raucherentwöhnung in der Gruppe im Vergleich mit einer Behandlung mittels eines Selbsthifemanuals.

Insgesamt wurden 106 allgemeinmedizinische und internistische Praxen zunächst schriftlich und telefonisch um ihre Beteiligung beim Angebot von Raucherentwöhnungsbehandlungen in ihren Praxen gebeten. Mehr als 50 % der angesprochenen Kollegen lehnten eine Teilnahme aus mangelndem Interesse oder aus organisatorischen Gründen ab oder befürchteten einen unverhältnismäßig hohen Arbeitsaufwand. Nachdem 47 der 106 angeschriebenen Arztpraxen Interesse signalisiert hatten, wurden sie ausführlich in den Modus der Patientenrekrutierung eingeweiht. Die Raucher entstammten ausschließlich den Praxen

*** St. G. GOURLAY et al.: Dept. of Social and Preventive Med., Monash Univ., Melbourne, Australien 3168): Double blind trial of repeated treatment with transdermal nicotine for relapsed smokers. Brit. med. J. 311 (1985) 7001,363-366

* Quelle: HAUSDORF, K.; Münch. med. Wschr. 136 (1994) Nr. 6, 20-22

** Quelle: BAKA, München, med. Wschr. 137 (1995) Nr. 49 S.814

der niedergelassenen Kollegen, es fand keine zusätzliche Probandenrekrutierung über die Tagespresse statt. Die Therapien wurden unter psychologischer Leitung durch die Psychiatrische Universitätsklinik Tübingen in den jeweiligen Praxisräumen durchgeführt.

Trotz der initial recht hohen Beteiligung verminderte sich im Verlauf der Rekrutierungsarbeiten die Zahl der teilnehmenden Arztpraxen nochmals um 16, u.a. weil die Kollegen trotz ihrer Bemühungen keine Patienten für die Studie gewinnen konnten. Weitere zwei Kollegen verzichteten nach den ersten Erfahrungen auf die weitere Teilnahme, da sie mit dem therapeutischen Setting nicht zufrieden waren. Es blieb ein Stamm von 29 Praxen, in denen regelmäßig Patienten rekrutiert wurden. Damit konnten 27 % der ursprünglich 106 angeschriebenen Praxen für eine regelmäßige Teilnahme an der Studie geworben werden.

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte während des normalen Patientenkontaktes, über Hinweisplakate und Handzettel im Wartezimmer sowie über die zunehmende Initiative der Raucher, auch Bekannte und Verwandte in die Behandlung zu vermitteln. Die Gruppenbehandlung in den Praxen wurden stets abends im Anschluß an den normalen Praxisbetrieb durchgeführt.

Verhaltenstherapeutische Gruppenintervention: In neun wöchentlich abgehaltenen Gruppentreffen wurden in Gruppen von 6 bis 12 Teilnehmern Selbstkontroll-Methoden vermittelt. Wesentliche Komponenten der Therapie sind die Erhöhung der kognitiven Dissonanz zwischen dem Wissen um langfristige Raucherschäden und dem eigenen Verhalten zur Erhöhung der Abstinenzmotivation, Selbstbeobachtung des eigenen Rauchverhaltens, Situations- und Reizkontrolle, Vertragsmanagement, Erhöhung der Entschlußfestigkeit und einzelne Maßnahmen zur Rückfallprävention. In der therapeutischen Intervention wurde von Gruppengesprächen und Rollenspielen Gebrauch gemacht; darüber hinaus wurde das Muskelentspannungstraining nach Jacobsen gelehrt.

Bibliotherapie: In der Behandlung mittels des Selbsthilfemanuals (Bibliotherapie) erhielten die Raucher ein verhaltenstherapeutisches Manual (ähnlich dem von der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung) angeboten, das in sechs Wochen die gleichen Behandlungskomponenten (mit Ausnahme des Entspannungsstrainings, der Gruppengespräche und Rollenspiele) verwendete, wie sie die Probanden der Gruppenbehandlung erfuhren. Die Verteilung des Manuals erfolgte aus ökonomischen Gründen ebenfalls in der Gruppe. Der Umfang des Erfahrungsaustauschs in der Gruppe wurde hierbei lediglich von den Teilnehmern bestimmt, es fand keine therapeutische Leitung der Gruppensitzung statt.

Nikotinsubstitution: In beiden Therapiegruppen wurde die verhaltenstherapeutisch orientierte Behandlung durch ein individuell dosiertes Nikotinpflaster ergänzt.

Ergebnisse

Raucherentwöhnungsbehandlungen in der ärztlichen Praxis sind nützlich und durchführbar! Die hohe Konstanz bei der Teilnahme läßt auf hohe Akzeptanz der Therpiemodalitäten schließen.

Motivation und Grad der Informiertheit der Ärzte spiegeln sich in den Teilnehmerzahlen wider! In vielen Praxen wurden hohe Probandenzahlen erreicht, während anderen die Motivation nur einzelner Raucher zur Teilnahme an der Behandlung gelang.

Die innere Überzeugung der Ärzte beeinflußt den Behandlungserfolg! Die engagierte und in der Rekrutierung erfolgreichen Ärzte konnten in ihren Praxen auch signifikant höhere Quoten abstinenten Raucher erreichen.

Gruppenbehandlungen und Therapien mit einem Selbsthilfematerial sind nahezu gleichwertig! Die langfristigen Erfolgsquoten beider Therpiieverfahren (23 % langfristig abstinenten Raucher in der Gruppenbehandlung, 19 % in der Behandlung mit einem Selbsthilfematerial nach einer ökonomischen Instruktion in der Gruppe) sprechen dafür, in ärztlichen Praxen, in denen nur geringe Zahlen entwöhnungswilliger Raucher zur Behandlung motiviert werden können, die Vergabe des Selbsthilfemanuals in Verbindung mit regelmäßigen Kontakten (z.B. in der Gruppe) zur Erfolgskontrolle und regelmäßiger Pflasteranwendung der zeitlich etwas aufwendigeren Behandlung in der Gruppen gleichzustellen.

Nichtraucher-Förderung, aber mit den richtigen Mitteln. Jede Gesellschaft braucht wohl Genußmittel, um das Leben erträglich zu machen: Es wäre daher ein von vornherein zum Scheitern verurteiltes Unterfangen, ein seit Jahrhunderten eingeführtes und etabliertes Genußmittel zu verbieten!

Jeden Tag beginnen in den USA schätzungsweise 3000 Kinder zu rauchen, meldet die American Heart Association. Jugendliche steigen oft durch den Hang zur Nachahmung ein, durch die Lust, etwas Verbotenes zu tun, und um zu imponieren. Hier sind vor allem die Medien und die Werbebranche aufgerufen, den Raucher eher als »Negativtyp« darzustellen: im Rollstuhl amputiert sitzend oder jämmerlich an einem

Bronchialkarzinom sterbend. Solange der »moderne Typ« von der Litfaßsäule meilenweit geht und nur mit der Zigarette Völkerverbindendes erreichen kann, wird er Nachahmer finden.

Der Einschränkung des Zigarettenkonsums durch Steuererhöhung sind Grenzen gesetzt: Der zu hohe Preis könnte zur Kriminalisierung in Form von illegalem Erwerb, Schwarzmarkthandel und Schmuggel führen. Der Versuch, die Raucher aufgrund ihrer höheren Gesundheitskosten mit höheren Krankenkassenbeiträgen zu belegen, wirft mehrere Probleme auf:

- die Definition des Rauchers (wieviele Zigaretten in welcher Zeit? Was ist mit Schnupftabak etc.);
- die Kontrolle ohne Denunziantentum;
- eine mögliche Aufgliederung der Solidargemeinschaft mit der Auswirkung, daß Sport und Alkohol folgen.

Sinnvoller erscheint es, mit psychologischen Maßnahmen Rauchern ein »Negativimage« zu geben und Nichtraucher indirekt zu fördern durch Rauchverbote in öffentlichen Räumen, Verkehrsmitteln und an Arbeitsplätzen: Diese Maßnahmen sind gegebenenfalls kontrollierbar ohne Denunziation und können entsprechend gehandelt werden.

Rauchen und KHK:

Von 93 starken Rauchern, die in den sechs Monaten vor der Bypass-Operation das Rauchen aufgegeben hatten, wurde die eine Hälfte nach der Operation von einer Schwester anhand eines standardisierten Programms über die Gefahren des Rauchens aufgeklärt, die andere Hälfte blieb ohne Intervention. Alle 87 nach einem Jahr noch lebenden Patienten konnten nachuntersucht werden, 94% davon auch noch nach fünf Jahren. Die Beratung hatte keinen Einfluß auf das Rauchverhalten: Nach einem Jahr waren 51%, nach fünf Jahren 44% nach wie vor Nichtraucher. Vier Faktoren erwiesen sich als unabhängige prädiktive Parameter dafür, ob ein Patient dauerhaft nikotinabstinent blieb: 1. weniger als drei vorangegangene frustrane Versuche der Nikotinabstinenz; 2. präoperativ über eine Woche lang keine Zigarette angefaßt; 3. der definitive Entschluß, das Rauchen aufzugeben, und 4. keine Probleme mit dem Nichtrauchen im Krankenhaus. Andere naheliegende Faktoren wie die Zahl der zuvor täglich gerauchten Zigaretten, die Schwere der KHK oder der Krankheitsverlauf spielten keine wesentliche Rolle.

Der harte süchtige Kern mit protrahiert suizidalen Tendenzen ist eben fast nicht zu beeindrucken.

Quelle: N.A. RIGOTTI et al.: Predictors of smoking cessation after coronary artery bypass surgery. Ann. int. Med. 120, 4, 287–293 (1994)

Der zwanghafte Griff zur Zigarette erfolgt vorwiegend auf der Basis von 3 Suchtkomponenten:

1. Reflexartige Koppelung an bestimmte Situationen oder Handlungen, z.B. Lesen, Fernsehen, in geselliger Runde u. dgl. oder auch einfach zur Selbstdarstellung.
2. Stimmungsanhebung. Nicotin erzeugt je nach Dosierung eine mehr oder weniger ausgeprägte Euphorie.
3. Selbstmedikation gegen Niedergeschlagenheit, Streß und zur Vermeidung von Entzugserscheinungen.

Entzugssymptome treten am stärksten während der ersten 2 Wochen der Nicotinabstinenz in Erscheinung. Sie lassen sich im EEG objektivieren, durch Änderung von Pulsfrequenz und Blutdruck und durch psychische Alterationen wie Angst, Depression, Schlafstörungen, Ruhelosigkeit, Konzentrationsmangel, Hungergefühl und zwanghaftem Verlangen nach Tabak.

Zur Vermeidung oder Milderung derartiger Entzugserscheinungen gibt es die Möglichkeit, sich mit der Dosierung langsam auszuschleichen. Dies ist seit längerer Zeit möglich mit nicotinhaltigem Kaugummi. Die Erfolge blieben, hauptsächlich aufgrund von Compliance-Problemen, bescheiden. Ganz wesentlich höhere Erfolgsquoten sieht man seit der Einführung (1992) der Nicotinpflaster.

Laut klinischer Studien schwankt die Erfolgsquote aber ganz erheblich, und zwar zwischen 18 und 77% (bezogen auf das Therapieende). Manche Studien erreichen also nicht einmal die Erfolgsrate von Placebo-Pflastern mit 5 bis 28%.

Die auffallend großen Schwankungen der Erfolgsquoten beruhen auf einer (zusätzlich zu den Pflastern) **mehr oder weniger intensiv eingesetzten adjuvanten Therapie**. Diese basiert hauptsächlich auf Aufklärung über Nicotinfolgen im Rahmen einer **allgemeinen Motivierung** zur Nicotinabstinenz von seiten der behandelnden Ärzte und der übrigen mitbetreuenden Personen aus der Umgebung der Patienten. Zusätzlich bieten Gesundheitsbehörden und Pharmaindustrie instruktive und motivierende Schriften an. Besonders

wichtig erscheint hierbei ein **kontinuierlicher Kontakt mit dem behandelnden Arzt**, auch über die Zeit der unmittelbaren Therapie hinaus.

Die Dauer der Pflaster-Therapie beträgt in den USA je nach Schwere der Abhängigkeit 6 bis 8, in Ausnahmefällen bis zu 12 Wochen. Die Kosten pro »Behandlung« schwanken dementsprechend z. Z. zwischen 150 und 300 US-Dollar. Im Jahre 1992 wurden für diese Nicotin-Substitution in den USA mehr als 1 Milliarde Dollar ausgegeben!

Die Nebenwirkungen des Nicotinpflasters sind abgesehen von gelegentlichen Hautunverträglichkeiten minimal. Eine – zum Teil von den Pflaster-Herstellern finanziell unterstützte – Studiengruppe der Universität Wisconsin sieht bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen bei kritischer Abwägung die ausschleichende Nicotinzufuhr als wesentlich weniger riskant an als eine weiterbestehende Abhängigkeit (was verständlich ist). Bei Schwangerschaft sollte die Entwöhnung zunächst mit nichtpharmakologischen Methoden versucht werden, bevor man Pflaster in entsprechend niedriger Dosierung einsetzt. Am überzeugendsten waren die »Pflaster-Erfolge« bei hospitalisierten, wegen Nicotin-Folgeerkrankungen behandelten Patienten. Diese werden von der vitalen Bedeutung einer Nicotinabstinenz nicht nur durch exogene Motivation, sondern vielmehr durch Erfahrung am eigenen Leibe überzeugt. Ob das Pflaster diese Motivation aber entscheidend beeinflusst hat, bleibt fraglich.

Quelle: M.C. FIORE et al.: Tobacco Dependence and the nicotine patch. J. Am. Med. Ass. 268 (1992) 2687–2694. Aus: Ärztliche Praxis/Nr. 12 vom 9. Februar 1993

»Das Gesundheitsverhalten von Risikogruppen zu beeinflussen ist ein schwieriges Geschäft«, betont H. HOFFMEISTER vom Bundesgesundheitsamt (BGA) in »report 1/89« der Deutschen Herz-Kreislauf-Präventionsstudie (dhp). »Meßbare Erfolge setzen eine sorgfältige Projektplanung und kontrollierte Durchführung voraus.« Unter dem Motto »Ohne Rauch – besser drauf« schaltete sich deshalb im Dezember 1988 das Bundesgesundheitsamt mit einer eigenen Aktion in die bundesweit laufenden Werbekampagnen für das Nichtrauchen ein. Im Rahmen dieser Aktion soll der Einsatz von »Streetworkern« erprobt werden, die durch Kneipen und Restaurants »ziehen« und in einem kurzen Gespräch die Bereitschaft der aktiven Raucher, den Zigarettenkonsum zu reduzieren oder das Rauchen ganz aufzugeben, erkunden und gegebenenfalls durch gezielte Hinweise verstärken sollen.

Die Aktion ist ein Modellversuch, der im Rahmen der Deutschen Herz-Kreislauf-Präventionsstudie (dhp) in der Region Berlin-Spandau durchgeführt wird. Als flankierende Maßnahme richtete das BGA in Spandau (0 30/3 33 30 65) eine Telefonberatungsstelle für Bürgerinnen und Bürger ein, die Raucher bei der Wahl einer Entwöhnungsstrategie beraten, auf Kurs-Angebote hinweisen und auf Wunsch während der Entwöhnungsphase unterstützen soll.

Der Modellversuch ist als klassische Untersuchung angelegt, die nachprüfbar Aussagen über Erfolg oder Mißerfolg der geplanten Aktivitäten erlauben soll. Mit ihm betreten das Bundesgesundheitsamt und seine Kooperationspartner Neuland. Eine vergleichbare Interventionsstrategie ist bisher weder in der europäischen noch in der amerikanischen Literatur beschrieben worden.

Aus der *Altersverteilung* ergibt sich, daß etwa 50% der Teilnehmer beiderlei Geschlechts der Altersgruppe der 30- bis 49jährigen angehören. Dies ist beachtlich, da um das vierte Lebensjahrzehnt die Neigung wächst, die bisherigen Lebensweisen auf ihre gesundheitlichen Folgen zu überdenken.

Der *soziale Hintergrund* der Teilnehmer wurde über den Schulabschluß und die berufliche Stellung erfragt. Danach weisen ca. 30% der Männer und Frauen einen Hauptschulabschluß auf. Beide Prozentzahlen liegen deutlich unter den Werten, die Infratest ermittelt hatte: ca. 60% mit Hauptschulabschluß und etwa 43% für Arbeiter. Da sich ansonsten die Ergebnisse für beide Indikatoren ungefähr decken, sind die abweichenden Werte der dhp-Aktion möglicherweise mit der Teilnehmerverweigerung in Verbindung zu bringen. Immerhin lehnten es ca. 37% der von den Streetworkern kontaktierten Personen ab, einen Fragebogen auszufüllen.

Die Auswertung der *Rauchgewohnheiten* orientierte sich an der Zahl der täglich gerauchten Zigaretten. Zum Vergleich wurde die bundesweite Burda-Umfrage aus dem Jahre '84 herangezogen, weil sie im Gegensatz zu Infratest die Gruppe der Starkraucher (20 Zigaretten und mehr pro Tag) noch einmal splittete. Aus dem Vergleich ergibt sich, daß die Teilnehmer der dhp-Aktion in beiden Starkraucher-Gruppen überproportional vertreten sind.

Schlüsselt man das Rauchverhalten der Teilnehmer nach ihrem *Schulabschluß* auf, sinkt mit steigendem Bildungsniveau der Anteil der starken Raucher.

Schließlich ergab sich, daß mit steigender Zigarettenzahl die Bereitschaft zunimmt, sich über die Alternative, Nichtraucher zu werden, informieren oder beraten zu lassen. In den beiden Gruppen der leichten (1 bis 9 Zigaretten pro Tag) und mäßig starken Raucher (10–19 Zigaretten pro Tag) überwiegt dabei die Tendenz, um die Zusendung von Informationsmaterial zu bitten. In den beiden Gruppen der starken Raucher wird dagegen die persönliche Beratung bevorzugt.

Bis zum Jahr 2000 sollen die Vereinigten Staaten ein nikotinfreies Land werden. Er ist kein Fanatiker, aber wenn er mit publikumsträchtigen Zahlenwerken darlegt, welche gesundheitlichen Folgen der blaue Dunst hat, sacken die Noch-Raucher unter seinen Zuhörern erschrocken in sich zusammen. »Jedes Jahr«, so dröhnt es vom Rednerpult, »sterben 390 000 Amerikaner an den Folgen des Rauchens.« Minutiös rechnet er vor, daß 30% aller Krebsleiden und 40% aller Herz-Kreislauf-Erkrankungen der unter 65jährigen sowie jeder zweite Schlaganfall dem Glimmstengel zur Last gelegt werden können. Und während in anderen Ländern noch heftig diskutiert wird, ob Passivrauchen gefährlich ist, führt KOOP 3800 Todesfälle jährlich auf die unfreiwillige Inhalation des blauen Dunstes zurück.

Die Tatsache, daß immerhin 43 Millionen US-Bürger in den letzten Jahren der Zigarette abgeschworen haben, führt KOOP auf die erfolgreichen Kampagnen zurück. Was ihn von militanten Nichtrauchern angenehm unterscheidet, ist, daß er primär auf »seine Kraft der moralischen Überzeugung« setzt. Er weiß, daß Verbote allein nur wenig ausrichten. Er setzt auf Prävention: »Wir müssen verhindern, daß Jugendliche überhaupt anfangen zu rauchen.« Daher forciert er die Aufklärung bereits im Kindergarten. »Die Erstkläßler dieses Jahres sollen zur ersten rauchfreien Generation werden.«

Die Winke der Zigarettenindustrie mit dem Steuer-Zaunpfahl fängt er ab, indem er den staatlichen Einnahmen von 9 Milliarden Dollar aus der Tabaksteuer 70 Milliarden Dollar gegenüberstellt, die für die Therapie, Rehabilitation und Produktionsausfälle durch »Raucher-Krankheiten« aufgebracht werden müssen. (MMW, 16, S. 21 bzw. 26 [1989]).

Raucherentwöhnung:

Nikotinabhängigkeit ist eine Krankheit, die in den meisten Fällen einen vorzeitigen, sehr schmerzvollen Tod nach sich zieht (Schlaganfall, Herzinfarkt, Beingefäßverschuß, Lungenkrebs).

Der Entzug ist nur bei Willensstarken unter Einhaltung bestimmter Voraussetzungen möglich:

- Abstinenz (Entwöhnung) klappt nur unter dem »Alles oder Nichts«-Gesetz. (Einmal = Alles) Zigarettschachtel zum Fenster hinaus, Feuerzeug hinterher.
- Eine gute Motivation entsteht bei nikotinbedingten Organkomplikationen (Atemnot, Herzjagen, Herzanfall, Formaldehydallergie).
- Andere Raucher meiden, mit Nichtrauchern paktieren.
- Jeder Rückfall während der Entwöhnung mindert die Erfolgschance.
- Autogene Trainings-Formel: »Rauchen ganz gleichgültig«.
- Raucherentwöhnte haben keine aschfahle Gesichtsfarbe mehr, die Vitalität steigt, der Geruchs- und Geschmackssinn verfeinern sich.
- Weniger essen, da Raucher mehr Kalorien benötigen.
- Rohkost erleichtert die Entwöhnung.
- Ablenkung in der Zeit des frühen Rauchens.
- Rückfallgefahr im Streß

Merksblatt für Raucher, die Nichtraucher werden wollen:

Füllen Sie dieses Blatt aus und geben Sie es Ihrem Arzt.

Er kann Ihnen damit helfen, Nichtraucher zu werden.

- | | | |
|---|---|--|
| 1 | Seit wievielen Jahren rauchen Sie? | _____ Jahren |
| | | <i>Bitte Zutreffendes ankreuzen</i> |
| 2 | Haben Sie schon einmal vergeblich versucht, mit dem Rauchen aufzuhören? | Ja, bereits vergeblich versucht <input type="checkbox"/> |
| | | Nein, noch nicht versucht <input type="checkbox"/> |
| 3 | Wann nach dem Aufwachen rauchen Sie Ihre erste Zigarette? | innerhalb von 30 Min. <input type="checkbox"/> |
| | | es dauert länger als 30 Min. <input type="checkbox"/> |
| 4 | Finden Sie es schwierig, an Orten, wo das Rauchen verboten ist (z.B. Kirche, Bücherei, Kino usw.) das Rauchen sein zu lassen? | ja <input type="checkbox"/> |
| | | nein <input type="checkbox"/> |

- | | | | |
|----|---|---------------------|--------------------------|
| 5 | Auf welche Zigarette würden Sie nicht verzichten wollen? | Die erste am Morgen | <input type="checkbox"/> |
| | | andere | <input type="checkbox"/> |
| 6 | Wieviel Zigaretten rauchen Sie im allgemeinen pro Tag? | bis 15 | <input type="checkbox"/> |
| | | 16–25 | <input type="checkbox"/> |
| | | mehr als 25 | <input type="checkbox"/> |
| 7 | Rauchen Sie am Morgen im allgemeinen mehr als am Rest des Tages? | ja | <input type="checkbox"/> |
| | | nein | <input type="checkbox"/> |
| 8 | Kommt es vor, daß Sie rauchen, wenn Sie krank sind und auch tagsüber im Bett bleiben müssen? | ja | <input type="checkbox"/> |
| | | nein | <input type="checkbox"/> |
| 9 | Wie hoch ist der Nikotingehalt Ihrer Marke, die Sie bevorzugt rauchen? Sehen Sie auf der Packung nach! | weniger als 0,9 mg | <input type="checkbox"/> |
| | | 1,0–1,2 mg | <input type="checkbox"/> |
| | | mehr als 1,3 mg | <input type="checkbox"/> |
| | Wenn Sie den Nikotingehalt nicht wissen oder nachlesen können:
Welche Marke rauchen Sie überwiegend? _____ | | |
| 10 | Inhalieren Sie? | nie | <input type="checkbox"/> |
| | | gelegentlich | <input type="checkbox"/> |
| | | immer | <input type="checkbox"/> |

Raucherentwöhnungsmaterialien zum Selbststudium:

BIPS – Bremer Institut für Präventionsforschung und Sozialmedizin (Hrsg.): Hurra, ich rauche nicht mehr. Nichtrauchertraining in fünf Schritten. Bremen: PLS – Psychologische Lernsysteme. (Anleitungsbüchlein und Cassette).

HALHUBER, C.: Vom Raucher zum Nichtraucher. Das Sieben-Stufen-Programm, Rowohlt, Reinbek 1985 (Taschenbuch).

HINKELMANN, K.: Das Aussteigerprogramm für Raucher. Ein Selbsthilfeprogramm für alle, die nicht mehr rauchen wollen. München 1983 (Taschenbuch).

KÜRTE, C.: Das Rauchen verlernen. Bandel-Steinbeck. Hannover (Cassettenbuch-Programm).

MERKLE, R.: Nie mehr rauchen. Das Nichtraucher-Programm mit der Geld-zurück-Garantie bei Mißerfolg, PAL Verlag, Mannheim 1986 (Taschenbuch)

PITSCHEL-WALZ, G.: Ratgeber für Raucher, die sich entschlossen haben, endgültig das Rauchen aufzugeben, Lambertus Verlag, Freiburg 1985 (Broschüre).

Speziell für Frauen:

JACOBSON, B.: Ladykillers. Warum Rauchen eine Frauen-Frage ist, éditions trèves, Trier 1985 (Taschenbuch).

Kasuistik:*1. Fall:*

Der 29jährige Patient war immer gesund gewesen, als plötzlich in Ruhe retrosternale Schmerzen auftraten. Vier Stunden später wurde er unter **Verdacht auf einen Herzinfarkt** stationär aufgenommen.

Das bei der Aufnahme angefertigte EKG bestätigte die Verdachtsdiagnose, es wurde ein frischer **Hinterwandinfarkt** festgestellt. Die körperliche Untersuchung ergab außer gering ausgeprägten Uhrglasnägeln keinen pathologischen Befund. Auffällig war dagegen das Blutbild des Patienten: Hämatokrit 70 Prozent, Hämoglobin 22,8 g/dl, Leukozyten 6200/mm³, Thrombozyten 240 000/mm³, normale Elektrolyte.

Als therapeutische Erstmaßnahme erfolgte ein Aderlaß von 1000 ml bei gleichzeitiger Stereofundin-Infusion und eine systemische Streptokinase-Lyse mit 1,5 Mio. IE. Bei der anschließend durchgeführten Herzkatheteruntersuchung war die linke Koronararterie unauffällig, die rechte zeigte jedoch einen proximalen langstreckigen Verschuß durch thrombotisches Material. Die lokale intrathorakale Lyse mit 1 Mio. IE Urokinase mußte bei beginnender Reperfusion wegen eines Kammerflimmerns unterbrochen werden, das erfolgreich defibriert wurde. 14 Tage nach dem akuten Ereignis waren beide Herzkranzgefäße angiographisch unauffällig.

Ursache des Herzinfarktes war die massive **Erythrozytose** des Patienten. Die dadurch bedingte deutliche Hämatokrithöhung erhöhte vermutlich die Blut-Viskosität und führte so zur Stase in den Gefäßen, was letztendlich das Gerinnungssystem aktiviert hat. Ausgelöst wurde die Erythrozytose wahrscheinlich durch den **extremen Nikotinabusus** des Patienten: Er rauchte seit 10 Jahren, zuletzt mindestens 60 Zigaretten pro Tag.

Bei der Inhalation des Zigarettenrauches bindet Kohlenmonoxid an das Hämoglobin. Die Folge: Hypoxie und Erythrozytose. Diese sogenannte »Smoker's Polycythemia« ist gekennzeichnet durch Erythrozytose, eine Hämatokriterhöhung auf durchschnittlich 55 Prozent und vermindertes Plasmavolumen. Ferner ist bei Rauchern das Gerinnungssystem alteriert.

Eine andere Ursache der Hämatokriterhöhung ließ sich bei diesem Patienten nicht nachweisen. Zudem normalisierte sich der Hämatokrit wieder, nachdem der Patient nach dem Infarkt zu rauchen aufgehört hatte (Andreas S., Hermann K.S., Kreuzer H., Wiegand V.; *Klin. Wschr.* 67, S. 1010–1013 [1989]).

2. Fall:

Um dem blauen Dunst zu entsagen, kaute ein Belgier fleißig Kaugummi – bis ihm deswegen der Blutdruck stieg und das Kalium im Serum schwand.

Glyzyrrhizinsäure, eine aldosteronähnliche Substanz, ist nicht nur Hauptbestandteil von Lakritze, sondern auch in manchen Kaugummis enthalten. Daß bereits geringe Konzentrationen davon zu Hyperaldosteronismus-Symptomen führen können, mußte ein 55jähriger Patient erfahren.

Er wurde 1991 zur Abklärung unklarer Bauchschmerzen in die Universitätsklinik Brüssel eingewiesen. Aus der Anamnese war u. a. ein 1987 durchgemachter Herzinfarkt bekannt. Aufgrund dessen hatte der Patient das Rauchen aufgegeben und ersatzweise Stimerol-Kaugummis konsumiert. Eine wenige Monate nach dem Infarkt festgestellte Hypertonie wurde erfolgreich mit einem Kalzium-Antagonisten behandelt.

Einzig auffällige Befunde nach Klinikaufnahme waren der auf 3,0 mmol/l (normal 3,5 bis 4,5) erniedrigte Serum-Kaliumspiegel sowie eine verminderte Renin-Aktivität. Zusammen mit dem ursprünglich erhöhten Blutdruck lag deshalb für die Brüsseler Kollegen der Verdacht auf die Aufnahme einer aldosteron-ähnlichen Substanz nahe.

Den Konsum von Diuretika bzw. Lakritze verneinte der Mann. Gezieltes Fragen führte schließlich auf die Spur der Kaugummis, von denen er täglich 2 Packungen (entsprechend 50 mg Glyzyrrhizinsäure) verbrauchte.

Wenige Wochen nach »Absetzen« des Kaugummis hatten sich alle Befunde normalisiert (M. ROSSEEL, D. SCHOORS, *Lancet* 341, 175 [1993]).

Besonderheiten:

Schäden durch Passivrauchen meßbar:

Zahlreiche neue Studien – die allerdings nicht von der Zigarettenindustrie gesponsert wurden – belegen die Signifikanz eines gehäuften Auftretens von Bronchialkarzinomen bei Passivrauchern. Passivrauchen ist gefährlicher als alle Industrieemissionen zusammen für Arbeitnehmer (HENSCHLER).

Umwelterkrankte mit Stoffwechselschäden einer Metabolismusveränderung, bei der nach Formaldehydaufnahme hohe Konzentrationen von Methanol (bis 50 mg/g Kreatinin i.U. werden mitunter gefunden) oder Ameisensäure entstehen, bemerken die Schädigung sofort nach oder noch unter Passivrauchen.

Der Aktivraucher bemerkt die Belastung nicht, da die direkte Inhalation nur 1/50 des Giftes beträgt und das mitaufgenommene Nikotin alkalisierend wirkt.

Die Belastung durch Passivrauchen ist in einem klinischen Test direkt nachweisbar. Formaldehyd oder Ameisensäure sind bei vorgeschädigten Nichtrauchern im Urin nachweisbar, nachdem sie 30 Minuten neben einem Rauchenden saßen. Der Urin wird dazu in einem Spezialgefäß (mit Essigsäure) gesammelt und in ein toxikologisches Speziallabor gesandt.

Der Arbeitgeber hat die Fürsorgepflicht und muß einen giftfreien Arbeitsplatz garantieren. Er muß mit Schadensersatzklagen durch Arbeitnehmer, die eine Belastung durch Passivrauchen derart nachweisen können, rechnen.

Daß Passivrauchen das Risiko eines Bronchialkarzinoms erhöht, wird jetzt auch durch die Daten einer Autopsie-Studie gestützt.

Die meisten epidemiologischen Studien dokumentieren einen Zusammenhang zwischen Passivrauchen und Lungentumoren. Dennoch behaupten einige Autoren und Interessengruppen, daß diese Studien fehlerhaft seien. In Athen wurde nun eine Autopsie-Studie unternommen, die den Zusammenhang zwischen Passivrauchen und Karzinogenese der Bronchien genauer untersuchte.

Von 400 Personen über 35 Jahren, die weder an einer respiratorischen Erkrankung noch an Krebs gestorben waren, wurden Gewebeproben aus der Lunge entnommen und analysiert. Es handelte sich um

jeweils mindestens sieben Proben aus den Haupt- und Lobärbronchien und mindestens fünf Parenchymproben, die durchschnittlich etwa 20 knorpelige Bronchien umfaßten.

Die Gewebestückchen wurden an einem unabhängigen Institut in Turin untersucht. Gleichzeitig versuchte man, durch Interviews mit Angehörigen wesentliche Daten über die Rauchgewohnheiten der Verstorbenen und deren Lebenspartner sowie andere Schadstoffexpositionen zu gewinnen.

In den Gewebeproben wurde u. a. nach Basalzellhyperplasien, Plattenepithelzellmetaplasien, allgemeinen Zellatypien und nach Metaplasien von Becherzellen gesucht. Alle Parameter können als Indikatoren für ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko oder als potentiell präkanzeröse epitheliale Veränderungen (»epithelial, possibly precancerous, lesions«, EPPL) angesehen werden.

Im Vergleich zu Nichtrauchern waren die EPPL-Werte von Rauchern signifikant erhöht. Signifikant höher waren auch die EPPL-Werte der Verstorbenen, die mit einem rauchenden Partner zusammengelebt hatten. Kein Zusammenhang zum EPPL-Index bestand für die berufliche Exposition oder die Wohngegend.

(Quelle: TRICHOPOULOS, D., et al.: Active and Passive Smoking and Pathological Indicators of Lung Cancer Risk in an Autopsy Study. JAMA 268 [1992], 1697–1701)

Lebensgefahr durch Passivrauchen:

In der Bundesrepublik sterben pro Jahr etwa 400 Menschen an Lungenkrebs, der als Folge von Passivrauchen angesehen werden muß. Gegenüber Nichtrauchern ist damit das Risiko um 40% erhöht. Zu dieser Einschätzung kommen Wissenschaftler der epidemiologischen Abteilung des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ), Heidelberg, nach Prüfung der weltweit verfügbaren Veröffentlichungen hierzu.

Die Forscher gingen, wie das DKFZ mitteilt, von folgenden Daten aus: Pro Jahr sterben in der Bundesrepublik etwa 25 000 Männer und 5000 Frauen an Lungenkrebs, wovon 2,5 bzw. 25% Nichtraucher sind. Der Anteil der Männer bzw. Frauen, die regelmäßig fremdem Rauch ausgesetzt sind, beträgt 50 bis 70 bzw. 60 bis 80%. Mittels des um 40% erhöhten relativen Risikos eines Passivrauchers, an Lungenkrebs zu sterben, läßt sich das sog. attributable Risiko schätzen: Es gibt den Anteil der an Lungenkrebs gestorbenen Nichtraucher an, der sich auf das Passivrauchen zurückführen läßt. Bei männlichen Nichtrauchern sind das pro Jahr 125, bei weiblichen 275 Verstorbene. Unterstützung finden diese Ergebnisse durch den Nachweis vieler krebserzeugender Stoffe im Nebenstrombereich. Und dies oft in höherer Konzentration als im Hauptstrom.

(Quelle: MMW, 3. April 1992 134. Jahrgang, S. 223–236 (1–60))

Nebenstromrauch:

Sicher ist, daß nur ein Viertel des Tabakrauchs vom Raucher selbst eingeatmet wird, drei Viertel und den Teil, den er wieder exhaliert, überläßt er seinen Mitmenschen als Nebenstromrauch. Durch besondere Verbrennungsbedingungen soll die Partikelphase des Nebenstromrauchs 50% mehr kanzerogene und toxische Stoffe enthalten als der direkt eingeatmete Rauch. Das Blutgerinnungsverhalten des Passivrauchers ähnelt nach wiederholter Exposition dem des Rauchers. Die Thrombozytenfunktion ist zu 20% bis 30% verändert, gleiches gilt für die Prostaglandine. Nach einiger Zeit sind diese Veränderungen nicht mehr reversibel. Der Nichtraucher ist zum »funktionellen Raucher« geworden. Besonders wehrlose Passivraucher sind die Neugeborenen rauchender Mütter. Ihr erhöhtes Todesrisiko wird der schlechteren Sauerstoffversorgung zugeschrieben, für die Mikroläsionen in den Nabelschnurgefäßen und die verringerte Blutfließgeschwindigkeit ein Indiz sind.

Viele Bestandteile des Nebenstromrauchs sind in die MAK-Liste der kanzerogenen Stoffe aufgenommen. Mit Isolaten aus dem Rauch lassen sich experimentell Tumoren induzieren. Der gesicherte Nachweis der Kanzerogenität des Passivrauchens unter Alltagsbedingungen ist jedoch äußerst schwierig. Die Ergebnisse der Arbeiten, die den Zusammenhang zwischen Passivrauchen und Lungenkrebs untersuchten, umfaßten die ganze Palette von »kein Zusammenhang« bis zu »sehr deutlicher Zusammenhang«. Die Gründe dafür liegen vor allem in der Methodik der Untersuchungen:

- Die Substanzmengen, die im Tabakrauch nachgewiesen werden müssen, liegen häufig an der Erfassungsgrenze. Damit erhöht sich die Fehlerquote.
- Befragungsergebnisse retrospektiver Studien zur Rauchbelastung während der vergangenen Jahre sind extrem unzuverlässig.
- Untersuchungen werden an gesunden Probanden durchgeführt. Vornehmlich betroffen sind durch das Passivrauchen jedoch Menschen mit vorgeschädigten Atemwegen und Kinder.

- Die Wirkung des Rauchs läßt sich nur schwer von der anderer Umweltschadstoffe abgrenzen, die in wechselnder Zusammensetzung und Konzentration in der Atemluft enthalten sind.
- Tabakrauchbestandteile haben aufeinander synergistische und antagonistische Wirkungen.
- Die Kumulation diverser inter- und intrapersoneller Risikofaktoren erschwert die Bewertung eines einzelnen Faktors.

Uneinig sind sich die Wissenschaftler vor allem über die Frage, ob es für kanzerogene Stoffe eine Schwellendosis gibt oder nicht. Diejenigen, die das bejahen, können keine exakten Grenzwerte angeben. Die anderen, für die der fehlende Nachweis noch nicht der Ausschluß des Risikos ist, fordern Maßnahmen zum Schutz der Nichtraucher.

(Quelle: Apoth. Zeig. 20, 1988, 5)

Seit der Entdeckung, daß im Nebenstromrauch manche potenten Kanzerogene bis zum Fünfzigfachen verdichtet sind, sieht die Welt der Passivrauch-Forschung schon wieder anders aus. Zweifel melden sich bei den Toxikologen vor allem, ob die bisher geübte Methode, die effektive Schadstoffbelastung durch Passivrauchen anhand von Nikotin- oder Cotinin-Spiegeln zu messen, richtig war.

Nikotin oder sein Abbauprodukt Cotinin lassen sich bei Rauchern in allen Körperflüssigkeiten nachweisen. Man kann sie deshalb mit dem Radioimmunoassay (RIA) oder mit Gaschromatographie in Urin oder Speichel erfassen und ist nicht einmal auf Blutproben angewiesen. Weil es für beide Substanzen außerdem kaum eine andere Quelle als Tabak gibt, liefern ihre Konzentrationen in Speichel oder Urin eine recht genaue Aussage über den Zigarettenkonsum eines Rauchers.

Das gilt zwar im Prinzip auch für den Passivraucher. Nur bedeuten, zumindest bezogen auf das Krebsrisiko, gleiche Nikotin- oder Cotinin-Spiegel bei Aktiv- und Passivrauchern, nicht dasselbe. Niedrige Konzentrationen, wie man sie bei Passivrauchern gewöhnlich findet, könnten bei ihnen schon ein größeres relatives Krebsrisiko anzeigen als dieselben Werte bei einem äußerst mäßigen Raucher.

Passivrauchende Ehefrauen:

Nach den heute gültigen Vorstellungen korreliert das Risiko, an Lungenkrebs zu erkranken, mit der Zahl der gerauchten Zigaretten, der Inhalationstiefe und der Dauer der Zigarettenexposition in Jahren (HAMMOND). Bis heute ist jedoch nicht klar, ob die Dosis-Wirkungs-Kurve im unteren Bereich bis zu einer kritischen Schwellendosis flach verläuft. Steigt sie auch dort schon, dann bedeutet das, daß schon im bisher weitgehend für unschädlich gehaltenen Bereich der Tabakexposition, etwa beim Passivrauchen, das Risiko einer Tumorentwicklung spürbar ansteigt.

Mit der Zigarettenzahl des rauchenden Ehemannes wächst das Risiko der mitrauchenden Ehefrau.

HIRAYAMA untersuchte 91 940 Nichtraucherinnen und 17 366 Raucherinnen im Alter über 40 Jahren. Von den Nichtraucherinnen erkrankten 174 in einem Zeitraum von 14 Jahren an Lungenkrebs; sie wurden nach den Rauchgewohnheiten der Ehemänner klassifiziert. Das relative Karzinomrisiko wurde durch Division der jeweiligen Mortalitätsrate durch diejenige der nichtrauchenden Ehefrauen von Nichtrauchern errechnet. Für die letztere Gruppe ergab sich dementsprechend ein Risiko von 1, während es bei Nichtraucherinnen, deren Ehemann Ex-Raucher war oder bis zu 20 Zigaretten täglich geraucht hatte, bereits 1,61 betrug. Hatte der Ehemann täglich über 20 Zigaretten geraucht, stieg das relative Risiko auf 2,1 an. Raucherinnen hatten mit 3,77 ein noch höheres Erkrankungsrisiko. Die Ergebnisse waren statistisch signifikant. Die von TRICHOPOULOS durchgeführte Studie umfaßte 51 kaukasische Patientinnen mit finalem Bronchialkarzinom, wobei alveoläre und Adenokarzinome größtenteils histologisch ausgeschlossen wurden. Als Kontrollgruppe dienten 152 Patientinnen, die sich wegen orthopädischer Leiden in stationärer Behandlung befanden.

Die Einteilung erfolgte wiederum nach den Rauchgewohnheiten der Ehemänner. Auch hierbei zeigte sich, daß mit dem Ausmaß des Passivrauchens das Risiko, an Lungenkrebs zu erkranken, stetig anstieg.

Chromosomenschäden durch Passivrauchen:

Passivrauchen führt nach den Erfahrungen von Professor Dr. KLAUS NORPOTH, Essen, mit Sicherheit zu einem erhöhten Lungenkrebsrisiko. Die Frage ist nur noch, so NORPOTH, wieviele passiv inhalierte Zigaretten pro Tag dafür notwendig sind.

Die kanzerogene Aktivität der Nitrosamine im Nebenstromrauch, die – verglichen mit dem Hauptstrom –

in 50fach erhöhter Konzentration vorkommen, spielt dabei wahrscheinlich keine signifikante Rolle, wie Tierversuche gezeigt hätten. Auf der anderen Seite sind die zehnfach erhöhten polyzyklischen Kohlenwasserstoffe in der Lage, bei entsprechenden Versuchstieren Karzinome hervorzurufen. Zu erklären sei dies mit der nicht die Lunge betreffenden Organotropie der im Zigarettenrauch enthaltenen Nitrosamine.

In der Arbeitsgruppe von NORPOTH hätten inzwischen Versuche stattgefunden, mit dem Ziel, die Mutagenität des Passivrauchens zu etablieren.

Dies sei anhand von Urintests inzwischen gelungen. Darüber hinaus hätten auch Chromosomenschädigungen nachgewiesen werden können, erklärte der Essener Arbeitsmediziner während der Arbeitsmedizinischen Herbsttagung des Verbands Deutscher Betriebs- und Werksärzte (1987). Desweiteren sei nach neuesten wissenschaftlichen Erkenntnissen auch mit einer Verringerung des Geburtsgewichts nicht nur in Abhängigkeit von den Rauchgewohnheiten der Mutter, sondern auch denen des Vaters zu rechnen.

Zusammenfassend könnte man, so NORPOTH, davon ausgehen, »daß das Problem des Passivrauchens in Zukunft eine wichtige gesellschaftliche Herausforderung darstelle«. Über die Aussichten, das Rauchen am Arbeitsplatz ganz zu verbieten, äußerte sich der Essener Arbeitsmediziner pessimistisch. Hier seien wohl gesetzliche Maßnahmen unumgänglich.

Tabakspezifische Nitrosamine:

Der Tabakkonsument ist – abgesehen von einigen Beschäftigungsbereichen in der Industrie – den größten Mengen karzinogener Nitrosamine ausgesetzt. Die in Tabak, auch in Schnupftabak, festgestellten Nitrosaminwerte übertreffen alle bisher in Konsumartikeln gefundenen Nitrosaminkonzentrationen bei weitem. Wie die »Ärzte Zeitung« in ihrer Ausgabe vom 16. Juli 1986 berichtet, wurde diese Auffassung von Dr. Dietrich HOFFMANN, New York, anlässlich eines Symposiums der Arbeitsgemeinschaft deutscher Großforschungseinrichtungen in Heidelberg vertreten. HOFFMANN sieht den Zusammenhang zwischen Nikotin und dessen karzinogener Aktivität in einer metabolischen Aktivierung nikotinspezifischer Nitrosamine. Es seien inzwischen sechs tabakspezifische Nitrosamine identifiziert worden, von denen insbesondere zwei sich im Tierversuch als hochkarzinogen erwiesen haben. Bereits die Einzeldosis von einem Milligramm habe eine deutlich erhöhte Inzidenz von Tumoren im Bereich der Luftwege der Versuchstiere bewirkt.

Fetales Tabaksyndrom:

Zigarettenrauchen während der Schwangerschaft führt zu Geburtsgewichtsdefiziten von bis zu 250 g bei Neugeborenen am Termin (STEIN). Ein eindeutiger Dose-Respond-Zusammenhang besteht zwischen Anzahl der gerauchten Zigaretten und Geburtsgewichtsdefizit (MEYER). Leichte Raucher haben 54%ige, starke 130%ige Anstiege der Prävalenz, Neugeborene mit einem Geburtsgewicht unter 2500 g zu haben, verglichen mit Nichtrauchern (MEYER). Bei einer Übersicht von fünf Studien, umfassend annähernd 113 000 Geburten in den USA, Kanada und Wales, fand man, daß 21–39% der niedrigen Geburtsgewichte bei Kindern auf das Zigarettenrauchen der Mutter zurückzuführen waren (The Health ...). Rauchen scheint auch eine signifikantere Determinante des Geburtsgewichts zu sein als Schwangerschaftsgewicht und Größe der Mutter, vorangegangene Schwangerschaften, finanzieller Status und Geschlecht des Kindes (MEYER). Ergebnisse aus Indien zeigen, daß auch der rauchlose Tabakkonsum mit verminderter Größe und Gewicht bei der Geburt einhergeht (VERMA).

Die Reduktion des Geburtsgewichts durch mütterlichen Tabakkonsum scheint ein direkter Effekt des Rauchens auf das kindliche Wachstum zu sein (The Health ...). Obwohl rauchende Mütter eine erhöhte Rate von Frühgeburten haben, sind ihre Kinder auch in jedem Gestationsalter kleiner (The Health ...). Diese Kinder weisen eine symmetrische Wachstumsretardierung mit verminderten Maßen der Körperlänge, des Brustumfangs, des Kopfumfangs und auch des Geburtsgewichtes (The Health ..., MILLER) auf. Einige Studien zeigten, daß der Effekt des Zigarettenrauchens auf das Geburtsgewicht nicht sekundär auf reduziertem Appetit oder verminderter Gewichtszunahme der Mutter beruht (The Health ..., Smoking). Zusätzlich zum Größendefizit bei der Geburt bestehen wichtige Zusammenhänge zwischen dem mütterlichen Zigarettenrauchen und anderen negativen Folgen auf die Schwangerschaft. Mehrere gut kontrollierte Studien demonstrierten einen direkten Zusammenhang zwischen Zigarettenrauchen der Mutter und dem Auftreten von Placentalösungen, Blutungen in der Schwangerschaft, vorzeitigem Blasensprung, intrauterinem Kindstod, Neugeborenensterblichkeit und dem Syndrom des plötzlichen Kindstodes (The Health ..., RUSH, MEYER). Bei mehreren Langzeit-follow-up-Studien zeigten Kinder von Zigarettenraucherinnen Mängel beim Wachstum, bei der intellektuellen und emotionalen Entwicklung und im Verhalten (The Health ..., DUNN, BUTLER, NAEYE). Diese letzteren Untersuchungen von Kindern, unabhängig von ihrem

Geburtsgewicht, deuten auf mögliche spätere Wachstums- und Entwicklungsstörungen sowohl bei Kindern mit normalem als auch mit erniedrigtem Geburtsgewicht hin (WILCOX).

Ein fetales Tabakssyndrom liegt vor bei:

1. Die Mutter rauchte während der gesamten Schwangerschaft fünf oder mehr Zigaretten pro Tag.
2. Die Mutter bot während der Schwangerschaft keinen Anhalt für eine Hypertonie, speziell a) keine Präeklampsie, und b) Dokumentation eines normalen Blutdrucks zumindest einmal nach dem ersten Trimester.
3. Das Neugeborene hat eine symmetrische Wachstumsverzögerung am Termin (≥ 37 Wochen), definiert als a) Geburtsgewicht unter 2500 g und b) Gewichtsindex $[(\text{Körpergewicht in g})/(\text{Körpergröße in cm}^3)]$ größer als 2,32 (MILLER).
4. Es gibt keine erkennbare andere Ursache für die intrauterine Wachstumsverzögerung (z.B. Kongenitalinfektion oder Anomalie).

Durch eine Analyse bei über 30000 Schwangeren hat man entdeckt, daß das Risiko einer vorzeitigen Entbindung vor der 37. Woche um 20%, vor der 33. Woche um 60% steigt, wenn die Frauen täglich mindestens eine Packung Zigaretten rauchen. Man hat errechnet, daß 3% bzw. 7% aller Entbindungen vor der 37. bzw. 33. Woche durch einen derartigen Nikotinkonsum bedingt sind.

Somit führt Rauchen nicht nur zu erniedrigtem Geburtsgewicht, sondern auch zu vorzeitiger Entbindung (SHONO).

Säuglinge als Passivraucher:

Untersuchungen von DOHAN und REID konnten zeigen, daß diese Form der Atemluft-Verunreinigung die Häufigkeit respiratorischer Erkrankungen beeinflusst. Raucher erkranken wesentlich häufiger unter sonst gleichen Bedingungen! Kleinkinder und Säuglinge rauchen zwar nicht aktiv, nehmen aber passiv am Rauchen der Erwachsenen teil. Auch dieses passive Mitrauchen führt zu gehäuften Infektionen der Luftwege!

COLLEY et al. fanden eine strenge Korrelation zwischen dem Rauchverhalten der Eltern und der Häufigkeit im Auftreten von Bronchitis und Pneumonie bei Kindern, insbesondere im ersten Lebensjahr.

Obwohl Nikotinabusus in der Gravidität beim Ungeborenen deutliche Spuren hinterläßt, war die perinatale Mortalität bei Neugeborenen aus Raucherfamilien etwa gleich hoch wie diejenige bei Neugeborenen aus Nichtraucherfamilien. Jenseits des Alters von vier Wochen lag jedoch die Mortalität bei Kindern aus Raucherfamilien deutlich höher. Diese Kinder wurden signifikant häufiger einem Arzt vorgestellt und mußten viel häufiger in ein Kinderkrankenhaus eingewiesen werden.

Überwiegend waren respiratorische Infektionen Anlaß hierzu: Pneumonie, Bronchitis, Sinusitis, Nasopharyngitis u.a. (RANTAKALLIO et al.; FERGUSSON et al.; DUTAU et al.). Während das Auftreten von respiratorischen Erkrankungen im Kindesalter eine jahreszeitliche Abhängigkeit aufweist, konnte bei Kindern aus Raucherfamilien eine deutliche Abhängigkeit nicht gefunden werden (RANTAKALLIO et al.).

Der letzte Beweis, daß ein Säugling tatsächlich am Rauchen teilnimmt, zeigt die kürzlich veröffentlichte Untersuchung von GREENBERG et al.: Sie bestimmten die Nikotin-Konzentration und den Nikotin-Metaboliten Cotinin im Speichel und Urin von Säuglingen. Bei Kindern aus Raucherfamilien lagen die gemessenen Konzentrationen signifikant höher als bei Kindern aus Nichtraucher-Familien.

So fand sich eine Cotinin-Ausscheidung im Urin bei »nichtrauchenden« Säuglingen von nur 4 ng/mg Kreatinin, während sie bei »rauchenden« Säuglingen bei 350 ng/mg Kreatinin im Durchschnitt lag. Alle Kinder waren unter einem Jahr alt (BUTENANDT).

Krebsrisiko der Kinder:

Wenn Mütter in der Schwangerschaft rauchen, steigt für die Nachkommen das Krebsrisiko.

Auf nationaler Ebene sammelte man in Schweden Informationen über 305 Kinder bis zum 16. Lebensjahr mit einer malignen Erkrankung und verglich sie mit 350 Kindern mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus. Die Mütter wurden nachträglich über ihre Rauchgewohnheiten vor, während und nach der Schwangerschaft befragt. Im Vergleich zu Nichtraucherinnen hatten die Nachkommen von Müttern, die während der Schwangerschaft zehn und mehr Zigaretten geraucht hatten, ein um 50% erhöhtes Erkrankungsrisiko für alle Arten von malignen Erkrankungen. Für Nierentumoren, Non-Hodgkin-Lymphome und akute lymphoblastische Leukämien verdoppelt sich das Risiko, wobei statistische Signifikanz allerdings nur für die zuletzt genannte Erkrankung erreicht wird. Bei verschiedenen anderen

soliden Tumoren ergibt sich für die Nachkommen von rauchenden und nicht-rauchenden Schwangeren kein Unterschied.

Somit verursacht Rauchen in der Schwangerschaft nicht nur erniedrigtes Geburtsgewicht und erhöhte perinatale Mortalität, sondern steigert auch das Karzinom-Risiko für die Nachkommen während der Kindheit (STERNFELDT).

Aktiv- und Passivrauchen bei Schulkindern:

Kürzlich wurden die Resultate einer Studie aus Manchester veröffentlicht, in der die Prävalenz häufigen Hustens bei Kindern und Jugendlichen zu deren Rauchgewohnheiten sowie zum »Raucherstatus« ihrer Eltern in Beziehung gesetzt wurde.

15 709 Schülerinnen und Schüler im Alter von 8 bis 19 Jahren erhielten einen Fragebogen, den sie in ihren Schulen unter Prüfungsbedingungen ausfüllten. Insgesamt konnten 15 126 Fragebögen ausgewertet werden. Der eigene Zigarettenkonsum der Schüler hatte den stärksten Einfluß auf die Häufigkeit des Hustens; bei rauchenden Kindern war die Hustenhäufigkeit nicht vom Raucherstatus der Eltern abhängig. 6988 Schüler gaben an, nie geraucht zu haben. Der Anteil dieser Nichtraucher nahm von 80% bei den unter Elfjährigen auf 55% bei den Elf- bis Dreizehnjährigen und auf 29% bei den über Dreizehnjährigen ab. In den Familien der Schüler, die noch nie geraucht hatten, fand sich eine positive Korrelation zwischen Rauchen der Eltern und häufigem Husten der Kinder, und zwar am stärksten bei den jüngeren Altersgruppen. Der Anteil der unter elfjährigen nichtrauchenden Jungen mit häufigem Husten betrug 35%, wenn beide Eltern Nichtraucher waren, 42%, wenn ein Elternteil rauchte, und 48%, wenn beide Eltern rauchten; bei den Mädchen betrug diese Anteile 32%, 40% und 52%. *Die Hustenanfälligkeit der Kinder wurde durch Rauchen der Mütter besonders gesteigert.*

Für eine andere Studie wurden krebserkrankte Patienten und krebisfreie Personen im Alter von 15 bis 59 Jahren ausgewählt. In beiden Kollektiven gab es Raucher und Nichtraucher. Sie wurden eingehend nach den Rauchgewohnheiten in ihrer Familie befragt. Für die Studie wurden besonders die Angaben zu den folgenden Fragen gewertet:

- Wieviele Familienmitglieder/Haushaltsmitglieder rauchten regelmäßig?
- Bestand die Rauchbelastung während der Kindheit, im Erwachsenenalter oder in beiden Lebensabschnitten?

Die Ergebnisse der Untersuchung zeigen, daß das Krebsrisiko statistisch signifikant mit der Anzahl der rauchenden Familienmitglieder steigt. Das gilt sowohl für Raucher als auch für Nichtraucher. Unwesentlich scheint zu sein, ob die häusliche Rauchbelastung in der Kindheit oder im Erwachsenenalter stattfindet. In beiden Fällen ist die Gefahr, an Krebs zu erkranken, um 60% höher als in der Vergleichsgruppe. Für Personen, die in der Kindheit und im Erwachsenenalter passive Raucher sind, steigt das Krebsrisiko jedoch noch einmal stark an.

Die Gefahr der Krebserkrankung für Passivraucher wird verständlich, wenn man bedenkt, daß der Zigarettenrauch, den der passive Raucher einatmet, 3mal mehr Benzpyren, 6mal mehr Toluol und 50mal mehr Dimethylnitrosamin enthält, als der aktive Raucher inhaliert. Für den Raucher wird das Krebsrisiko dadurch natürlich nicht geringer, da er immer sowohl aktiver als auch passiver Raucher ist.

Rund acht Milliarden Zigarettenpackungen werden jedes Jahr in der Bundesrepublik »verqualmt«. Und das, obwohl inzwischen jeder weiß, wie schädlich das Rauchen für unsere Gesundheit ist.

Besonders erschreckend: Selbst in Familien mit kleinen Kindern wird häufig nicht auf den »blauen Dunst« verzichtet. Damit gefährden Mütter und Väter aber die Gesundheit, das Wohlbefinden ihrer Kinder, warnen Experten der Aktion Sorgenkind. Denn je jünger ein Kind, desto empfindlicher reagiert es auf den Zigarettenqualm, den es einatmen muß.

Kinder benötigen nämlich zu ihrer Entwicklung besonders viel Sauerstoff. Sie verbrauchen deshalb mehr Luft oder, medizinisch ausgedrückt, sie haben pro Kilogramm ein größeres Atemminutenvolumen.

Außerdem sind die Abwehrkräfte ihres Körpers noch nicht voll ausgebildet. Sie sind also den potentiell giftigen Wirkungen des Tabakrauches schutzlos ausgeliefert. Die Auswirkungen können sich auf unterschiedlichen Gebieten zeigen:

- Das Risiko einer Allergie steigt bei Kindern parallel zu der Anzahl von Zigaretten, die täglich zu Hause von den Eltern geraucht werden.
- Kinder, deren Eltern rauchen, erkranken häufiger an Hirnhautentzündung.
- Für Kinder mit Neurodermitis ist Zigarettenrauch besonders schädlich, weil Nikotin zu einer Erhöhung des Histaminspiegels führt und damit das juckende Hautleiden verschlimmert.

- Passiv rauchende Kinder haben ein deutlich größeres Risiko, an einem chronischen Mittelohr-Erguß zu erkranken als Kinder nichtrauchender Eltern.
(Gong 21, 1992, 120)

Gesellschaftliche Akzeptanz:

Weniger Freiraum für Raucher: Das sieht eine Initiative von mehreren Bundestagsabgeordneten aus verschiedenen Fraktionen für ein »Gesetz zur Verbesserung des Nichtraucher-schutzes« vor. Mit Hilfe des Gruppenantrags wollen sie das Rauchen in allen Innenräumen verbieten lassen, die »öffentlichkeitsorientiert sind oder als Arbeitsplatz genutzt werden«. Tabakkonsum wäre dann nur noch in speziellen Raucherzonen oder in separaten Räumen ohne Androhung von Strafe möglich.

Der federführende Antragsteller, der Stuttgarter CDU-Abgeordnete Roland Sauer, macht keinen Hehl daraus, daß ein absolutes Verbot von Tabakerzeugnissen die eigentliche Forderung sein müßte. Da dies aber kaum durchsetzbar sei, hält er seine Gesetzesinitiative immerhin für einen »fairen Kompromiß zwischen den Interessen der Raucher und Nichtraucher«. Allerdings stelle der Gruppenantrag eine Minimal-lösung dar, der weitergehende gesetzliche Maßnahmen folgen müßten.

Doch bereits die sogenannte Minimal-lösung ist weitgehend darauf angelegt, die Raucher in eng abgesteckte Reservate zu drängen. Die Raucherzonen, heißt es in dem Gesetzentwurf, dürfen nicht größer als ein Viertel der Gesamtfläche sein, die mit einem Rauchverbot belegt ist. Selbst in Gaststätten mit weniger als 25 (inzwischen auf 50 erhöht) Sitzplätzen soll das Gesetz den blauen Dunst verbannen.

Sauer und seine parlamentarischen Kollegen haben auch detaillierte Überlegungen zu technischen Fragen angestellt. In Raucherzonen müsse eine ausreichende Belüftung sichergestellt sein, »und zwar bei Raucherzonen mit mechanischer Entlüftung oder natürlicher Entlüftung durch Lüftungsrohre mit mindestens 7 l/sec je Anwesendem ...«.

Für den Fall der Zuwiderhandlung sieht der Gesetzentwurf Strafen vor: eine Geldbuße bis zu 100 DM und bei hartnäckigen Wiederholungstätern eine Freiheitsstrafe bis zu einem Jahr. Ordnungswidrig handelt, »wer vorsätzlich oder fahrlässig ... außerhalb von Raucherzonen raucht (ein Tabakerzeugnis anzündet oder am Brennen hält)«.

Um den Gesetzentwurf ins Parlament bringen zu können, müssen mindestens 34 Abgeordnete die Initiative unterstützen. Roland Sauer glaubt, weit mehr Unterschriften zusammenzubringen.

(Quelle: JM: Gesetz soll Raucher von Nichtrauchern trennen; Deutsches Ärzteblatt 91, Heft 5, 4. Februar 1994 [11])

Wissenschaftler vom Krebs-Zentrum der Universität von Kalifornien in San Diego entdeckten einen Kausalzusammenhang zwischen der Zigarettenwerbung in den späten 60er Jahren, die speziell auf heranwachsende Mädchen ausgerichtet war, und der auffälligen Zunahme an Raucherinnen im Alter zwischen elf und 17 Jahren. Wie »The Guardian« schreibt, fanden John Pierce und seine Kollegen heraus, daß Werbekampagnen, wie z.B. die für Virginia Slims mit dem Slogan »You've Come A Long Way, Baby«, die 1967 angelaufen ist und Mitte der 70er Jahre ihren Höhepunkt erreichte, mit einem dramatischen Zuwachs an Mädchen, die mit dem Rauchen anfangen, einhergehen.

Repräsentanten der Tabakindustrie bestreiten die Ergebnisse des amerikanischen Wissenschaftsteams. Eine Sprecherin von Camel nannte vielmehr Gruppenzwang und die familiären Rauchgewohnheiten als Gründe dafür, daß Kinder anfangen zu rauchen. Die Federal Trade Commission ist noch unentschlossen, ob sie die Werbung des Camel-Konzerns wegen ihrer Wirkung auf Kinder verbieten soll – ein Schritt, der von der American Medical Association und anderen medizinischen Gruppen befürwortet wird. Joe Camel und seine weiblichen Pendanten mit Namen Josephine, die Komikfiguren der Camel-Werbung, sollen noch in diesem Monat in den großen Zeitschriften erscheinen. Pierce appellierte seinerseits an die Zigarettenkonzerne, ihre gesamte Werbung einzustellen, denn ihre Studie habe bewiesen, wie gut die damaligen (1960) Kampagnen waren.

(The Guardian, 23. Februar 1994)

*Determinanten des Rauchbeginns bei Jugendlichen**

Ob Jugendliche mit dem Rauchen beginnen, hängt von Bedingungen aus der wahrgenommenen Umgebung sowie von allgemeinen Persönlichkeitsfaktoren ab. Zum verhaltensprägenden Umfeld gehören

* Zigarettenkonsum im Jugendalter. Bedingungen der Entwicklung gesundheitlichen Fehlverhaltens, eine Analyse wissenschaftlicher Literatur, Köln 1992. ISBN 3-602-45001-5; aus: Der Kassenarzt 48 (1992)

rauchende Eltern, rauchende Peers (das sind Gleichaltrige und die Clique) sowie ein nichtakademischer Lebensstil. Dies belegt die psychologische Forschung. Ihre Ergebnisse verdeutlichen, daß das Rauchverhalten Jugendlicher Bestandteil einer Lebenswelt ist, die sich von der nichtrauchender Jugendlicher deutlich unterscheidet.

Jugendliche, die rauchen oder mit dem Rauchen beginnen wollen, zeichnen sich aus durch

- Nonkonformismus gegenüber traditionellen Werten,
- geringe Akzeptanz leistungsorientierter Werte,
- pessimistische Einschätzung der eigenen Erfolgchancen,
- starke Betonung der eigenen Unabhängigkeit,
- ausgeprägte Toleranz gegenüber Außenseitern,
- starkem Gruppenbezug,
- geringe wahrgenommene Kontrolle durch die Eltern und
- eine ausgeprägte Genuß- und Freizeitorientierung.

Jugendliche Raucher wollen härter, erwachsener, weniger gehorsam und unabhängig wirken. Jugendliche, die rauchen oder irgendwann einmal das Rauchen beginnen wollen, nehmen in ihrer sozialen Umwelt mehr Raucher wahr als Jugendliche, die dem Rauchen negativ gegenüberstehen.

Jugendliche Raucher erwarten von ihren meist auch rauchenden Eltern eine positive Einstellung ihrem Rauchverhalten gegenüber und befürchten weniger Sanktionen, wenn sie mit dem Rauchen beginnen.

Jugendliche Raucher haben mehr ältere Geschwister als Jugendliche, die nicht rauchen. Die älteren Geschwister jugendlicher Raucher rauchen eher als die Geschwister von Nichtrauchern.

Jugendliche, die rauchen, suchen sich Freunde, die auch rauchen. Jugendliche Peers beeinflussen sich gegenseitig in ihrem Rauchverhalten.

Der Prozeß, wie ein Jugendlicher zum Rauchen kommt, ist von der Wissenschaft in eine Vorbereitungs-, Experimentierphase, dann in eine Phase des regelmäßigen Rauchens und des starken Rauchens eingeteilt worden. Den Einfluß der Zigarettenwerbung kann man sich in diesen Phasen als durch die Sozialisationsagenturen vermittelt vorstellen. Die Auseinandersetzung der Eltern und Geschwister mit Medien und Werbung sowie deren Rauchverhalten bieten den Jugendlichen ein Verhaltensmodell.

Empirische Forschungsergebnisse weisen darauf hin, daß Werbebotschaften Jugendliche nicht unmittelbar zum Rauchen veranlassen. Es kommt vielmehr darauf an, wie die Werbebotschaften kommuniziert werden und auf welches Milieu sie treffen. Die Annahme, daß Zigarettenwerbung bei der Herausbildung von Raucherimages, Selbstbildern sowie erwarteten Verhaltenskonsequenzen einen indirekten Einfluß auf die Aufrechterhaltung des Verhaltens ist, ist empirisch nicht belegt. Die direkte Erfahrung mit dem Produkt sowie die Reaktionen der Bezugspersonen auf das Rauchen geben den Ausschlag, ob ein Jugendlicher das Rauchen beginnt bzw. dieses Verhalten stabilisiert.

Erst für den regelmäßig rauchenden Jugendlichen spielen die durch die Zigarettenwerbung kommunizierten Images eine Rolle. Sie bestimmen die Wahl seiner Marke.

Bei der Atari Computer GmbH in Raunheim dürfen Nichtraucher jedes Jahr sechs Tage länger Urlaub machen. So hoch bewerten die Computer-Bauer, daß Nichtraucher während der Arbeit keine Rauchpausen machen. Wen es fuchst, daß die Kollegen Nichtraucher länger in der Sonne liegen dürfen, kann auch mitten im Jahr die Seiten wechseln: Für jeden qualmlosen Monat gibt es einen halben Tag Urlaub zusätzlich.

Im Jahr 1991 nahmen 59 Prozent der Beschäftigten Nichtrauchertage. 85 Prozent der gewerblichen Arbeitnehmer schaffen den Tag ohne Glimmstengel, bei den Angestellten sind es nur 30 Prozent. Atari macht die Nichtraucher zu Gewinnern – und das sicher nicht aus missionarischem Eifer, sondern aus wirtschaftlichem Kalkül.

(WiWo, 37 [1991], 60)

Literatur:

- ADLKOFER, F.: Probleme mit dem Passivrauchen. Der Kassenarzt, 51/52, 29–39 (1987)
- AHA. Die AHA (American Heart Association) im Großangriff auf die Zigarette. Praxis-Kurier, 49, 5–8 (1985)
- ALLENSBACHER WERBETRÄGER-ANALYSE, 1983
- BÄTTIG, K.: Rauchgewohnheit und Psychopharmakologie des Nicotins, Naturwiss. Rdsch. 9 356–361 (1980)
- BASSET, A.L., GELBAND, H.: Nicotine and the action potential of cat ventricle. J. Pharmacol. Exp. Ther. 188, 157 (1974)

- BAUERMANN, E.: Warum greifen schon Schüler/-innen so häufig zur Zigarette? Dtsch. Ärztebl. 43, 3159–3163 (1985)
- BEKHEIT, E., FLETCHER, S.: The effects of smoking on myocardial conduction in the human heart. *Am Heart J.* 91, 712 (1976)
- BELLET, S., DEGAZMAN, N., KOSTIS, J.B., ROMAN, L., FLEISCHMANN, D.: The effect of inhalation of cigarette smoke on ventricular fibrillation threshold in normal dogs and dogs with acute myocardial infarction. *Am. Heart J.* 83, 67 (1972)
- BLUM, A.: If smoking killed a baby seals... *New York State Journal of Medicine*; 85:282–285 (1985)
- BLUM, A. (Ed.): *The World Cigarette Pandemic*, *New York State Journal of Medicine*; 83:1245–1371 (1983)
- BLUM, A. (Ed.): *The World Cigarette Pandemic II*. *New York State Journal of Medicine*; 85:282–476 (1985)
- BLUM, A.: Cigarette smoking and its promotion: editorials are not enough. *New York State Journal of Medicine*; 83:1245–1247 (1983)
- BUCHKREMER, G.: Erfolgsvergleich von Raucherbehandlungsmethoden. *Suchtgefahren* 25 (1979)
- BUTENANDT, O.: Gefährdung der Säuglinge durch passives Rauchen. *Fortschr. Med.* 34, 12–13 (1984)
- BUTLER, N.R., GOLDSTEIN, H.: Smoking in pregnancy and subsequent child development. *Br Med J*; 4:573–575 (1973)
- CHARLTON, A.: Children's coughs related to parental smoking. *Brit. med. J.* 288, 1647 (1984)
- COLLEY, J.R.T., HOLLAND, W.W., CORKHILL, R.T.: Influence of passive smoking and parental phlegm on pneumonia and bronchitis in early childhood. *Lancet* II: 1031 (1974)
- DAUNDERER, M.: Kohlenmonoxid und Blausäure im Tabakrauch. *Apoth. Z.*, 42, 20 (1983)
- DOHAN, F.C., TAYLOR, E.W.: Airpollution and respiratory disease. *Amer. J. med. Sci.* 240, 337 (1960)
- DUNN, H.G., MCBURNEY, A.K., INGRAM S., et al.: Maternal cigarette smoking during pregnancy and the child's subsequent development: 1. Physical growth to age 6 1/2 years. *Can J Public Health*; 67:499–505 (1976)
- DUTAU, G., CORBERAND, P., LEOPHONTE, P., ROCHICCIO, R.: Manifestations respiratoires liées à l'inhalation passive de fumée de tabac chez l'enfant d'âge préscolaire. *Poumon* 35, 63 (1979)
- EDITORIAL: Oral Snuff: A Preventable Carcinogenic Hazard *Lancet*, Edit., 11, 198–200 (1986)
- FAULKNER, J.M.: Nicotine poisoning by absorption through the skin. *J. Am. Med. Assoc.* 100:1664–1665 (1933)
- FERGUSON, D.M., HORWOOD, L.J., SANNON, F.T., TAYLOR, B.: Parental smoking and lower respiratory illness in the first three years of life. *J. Epidemiol. Community Health* 35, 180 (1981)
- FEYERABEND, C., LEVITT, T., RUSSELL, M.A.H.: A rapid gas-liquid chromatographic estimation of nicotine in biological fluids. *J. Pharm. Pharmac.* 27:434–436 (1975)
- FEYERABEND, C., RUSSELL, M.A.H.: Assay of nicotine in biological materials: sources of contamination and their elimination. *J. Pharm. Pharmac.* 32:178–181 (1980)
- FIELDING, J.E.: Smoking: Healths Effects and Control. *New Engl J Med*; 313:491–498; 555–561 (1985)
- FIELDING, J.E.: Smoking: Health effects and control (first of two parts). *N. Engl. J. Med.*, 8, 491–498 (1985)
- GEHLBACH, S.H., WILLIAMS, W.A., PERRY, L.D., FREEMAN, J.I.: Nicotine absorption by workers harvesting green tobacco. *Lancet* 1:478–480 (1975)
- GITLITZ, G.: Cigarette advertising and the New York Times. An ethical issue that's unfit to print? *New York State Journal of Medicine*; 83:1284–1291 (1985) and: *New York State Journal of Medicine*; 85:285–286 (1985)
- GORROD, J.W., JENNER, P.: The metabolism of tobacco alkaloids, in: *Essays in Toxicology*. Hayes jr., W.J. (Ed.), vol. 6. Academic Press. New York/San Francisco/London 35–78 (1975)
- GREENBERG, R.A., HALEY, N.J., ETZEL, R.A., LODA, F.A.: Measuring the exposure of infants to tobacco smoke – Nicotine and Cotinine in urine and saliva. *New Engl. J. Med* 310, 1075 (1984)
- GRICE, H.C., CIMINERA, J.L. (Eds.): *Carcinogenicity. The Design, Analysis and Interpretation of Long-Term Animal Studies*. Springer-Verlag (1988)
- GRUSZ-HARDAY, E.: Tödliche Nicotinvergiftungen. *Arch. Tox.* 23:35–41 (1967)
- GÜLKER, H., BENDER, F., BRISSE, B., THALE, J., HEUER, H., KRISTEK, K., SCHINDELHAUER, F., TEERLING, K.: Behandlung akuter experimenteller Infarktarrhythmien mit Flecainid. *Z. Kardiol.* 70, 124 (1981)
- GÜLKER, H., HEUER, H.: Kardiovaskuläre Akutwirkungen von Nikotin. *Angiokardiologie* 2, 71 (1979)
- GÜLKER, H., HEUER, H.: Untersuchungen zur Wirkung von Nikotin auf Hämodynamik und Sauerstoffverbrauch des Herzens nach akuter und chronischer Sympathikolyse und nach Atropin. *Arzneim. Forsch.* 31, 48 (1981)
- GÜLKER, H., HEUER, H., SCHMIDT, J., BENDER, F.: Elektrophysiologische Untersuchungen zur Vulnerabilität des Herzens bei Pacing und Stimulus-induzierter Vorzeitigkeit. *Z. Kardiol.* 70, 299 (1981)
- GÜLKER, H., BENDER, F., THALE, J., HEUER, H., KRISTEK, J., DORSEL, T., PIERCHALLA, P.: Untersuchungen zur Wirkung von Sulfinpyrazon auf das frühe Kammerflimmern und die Arrhythmien der Spätphase bei akutem Myokardinfarkt. *Z. Kardiol.* 69, 751 (1980)
- HALL, S.M., TUNSTALL, C., RUGG, D., JONES, A.T., BENOWITZ, N.: Nicotine gum and behavioral treatment in smoking cessation. *J. of Consulting clinical Psychol.*, 2, 256–258 (1985)
- HAMMER, O.: Raucherentwöhnung für die Praxis und Klinik. In: *Bundesvereinigung für Gesundheitserziehung e.V. (Hrsg.), Rauchen oder Gesundheit – Deine Wahl*. Bonn 1980
- HAMMOND, E.C.: Smoking in relation to death rates of 1000000 men and women. *Natl. Cancer Inst. Mono.* 19 (1966)
- HAN, J., DEJALON, P.G., MOE, G.K.: Adrenergic effects on ventricular vulnerability. *Circ. Res.* 14, 516 (1964)

- HARTVIG, P., AHNFELDT, N.O., HAMMARLUND, M., VESSMANN, J.: Analysis of nicotine as a trichloroethyl carbamate by gas chromatography with electron-capture detection. *J. Chrom.* 173:127-138 (1979)
- HENGEN, N., HENGEN, M.: Gas-liquid chromatographic determination of nicotine and cotinine in plasma. *Clin. Chem.* 24:50-53 (1978)
- HERMANN, U.: Rauchen und Schwangerschaft. *Therap. Umschau/Revue therapeutique*, 40, 108-116 (1985)
- HEUER, H., GÜLKER, H., BENDER, F.: Mikrocomputergesteuerte 3-Kanal-Stimulationseinrichtung zur Analyse der atrialen und ventrikulären Vulnerabilität. *Biomed. Techn.* 26, 130 (1981)
- HEUER, H., GÜLKER, H., THALE, J., MEYER, M., WEISS, U., BRISSE, B.: Wirkung von Nikotin auf elektrisch und ischämisch induzierte ventrikuläre Herzrhythmusstörungen. *Herz/Kreisl.* 1, 15-19 (1982)
- HINDS, W.C., FIRSI, M.W.: Concentrations of nicotine and tobacco smoke in public places. *New Eng. J. Med.* 292: 844-845 (1975)
- HIRAYAMA, T.: Non-smoking wives of heavy smokers have a higher risk of lung cancer: A study from Japan. *Brit. Med. J.* 282 (1981)
- HUCH, R.: Rauchen und Schwangerschaft. *Z. Allg. Med.*, 60, 135-141 (1984)
- ISAAC, P.F., RAND, M.J.: Cigarette smoking and plasma levels of nicotine. *Nature* 236:308-310 (1972)
- JACOB, P., WILSON, M. and BENOWITZ, N.L.: Improved gas chromatographic method for the determination of nicotine and cotinine in biologic fluids. *J. Chrom.* 222: 61-70, 1981.
- KARCHER, H.L.: Wie schädlich ist das Passivrauchen? *Selec.*, 9, 528-537 (1987)
- KHARKEVICH, D.A. (Ed.): »Pharmacology of Ganglionic Transmission«. *Handbook of Experimental Pharmacology*. vol. 35. Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg/New York (1980)
- KIVELA, E.W.: Nicotine. Type B Procedure. In *Methodology for Analytical Toxicology* (SUNSHINE, I ed.). CRC Press, Cleveland, 1975, pp. 280-281.
- KOCHEN, M.: Nikotinkaugummi zur Raucherentwöhnung., *pharma-kritik* 9, 33-36 (1987)
- KOGAN, M.J., VEREBEY, K., JAFFEE and MULE, S.J.: Simultaneous determination of nicotine and cotinine in human plasma by nitrogen detection gas-liquid chromatography. *J. For. Sci.* 26: 6-11. 1981.
- KUHN, M.: Hypnose - Klinische Effektivität. Diplomarbeit, Tübingen (1986)
- KULPE, W.: Rauchen und medizinische Rehabilitation aus der Sicht der gesetzlichen Rentenversicherung. In: Brengelmann, J.C. (Hrsg.): *Grundlagen und Praxis der Raucherentwöhnung*. Röttger Verlag, München (1984)
- LANCET: Nicotine chewing gum. *Lancet*, 1, 320-321 (1985)
- LARSON, P.S., HAAG, H.B., SILVETTE, H.: »Tobacco, Experimental and Clinical Studies«. Williams & Wilkins, Baltimore, Md. (1961)
- LEWIS, R.P., BOUDOULAS, H.: Catecholamines, cigarette smoking, arrhythmias and acute myocardial infarction. *Am. Heart J.* 88, 526 (1974)
- LOCKHART, L.P.: Nicotine poisoning. *Brit. Med. J.* 1: 246-247 (1933)
- LOEB, L.A., ERNSTER, K.L., WARNER, K.E., ABBOT, J., LASZLO, J.: Smoking and lung cancer: An overview. *Cancer Research*, 44, 5940-5958 (1984)
- MANTEK, M.: Eine Chance für Raucher - Nichtraucher in zehn Wochen. In: Bundesvereinigung für Gesundheitserziehung e.V. (Hrsg.): *Rauchen oder Gesundheit - Deine Wahl*. Bonn (1980)
- MAOUAD, J., FERNANDEZ, F., BARILLON, A. et al.: »Diffuse or segmental narrowing (spasm) of the coronary arteries during smoking demonstrated by angiography«. *Am. J. Cardiol.*, Jan. 1984, 53:354-355
- MASKARINEC, M.P., HARVEY, R.W., CATON, J.E.: A novel method for the isolation and quantitative analysis of nicotine and cotinine in biological fluids. *J. Anal. Tox.* 2: 124-126 (1978)
- MATSUKURA, S., SAKAMOTO, N., TAKAHASHI, K. et al.: Effect of pH and urine flow on urinary nicotine excretion after smoking cigarettes. *Clin. Pharm. Ther.* 25:549-554 (1979a)
- MATSUKURA, S., SAKAMOTO, N., SEINO, Y. et al.: Cotinine excretion and daily cigarette smoking in habituated smokers. *Clin. Pharm. Ther.* 25: 555-561 (1979b)
- MEYER, J., JONAS, B.S., TONASCIA, J.A.: Perinatal events associated with maternal smoking during pregnancy. *Am J Epidemiol*; 103:464-476 (1976)
- MEYER, M.B., TONASCIA, J.A.: Maternal smoking, pregnancy complications, and perinatal mortality. *Am J Obstet Gynecol*; 128:494-592 (1977)
- MILLER, H.C., MERRITT, T.A.: *Fetal Growth in Humans*, Chicago, Year Book Medical Publishers (1979)
- MILLER, H.C., HASSEINEIN, K., HENSLEIGH, P.A.: Fetal growth retardation in relation to maternal smoking and weight gain in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*; 125:55-60 (1976)
- MOHL, H.: *Fachtagung der DHS (Deutsche Hauptstelle für Suchtgefahren)*, Mainz (1979)
- MOHR, U.: *Inhalation Toxicology*. Springer-Verlag (1988)
- MÜHLENDAHL, K.E. v., KRIENKE, E.G.: Nikotin-(Zigaretten-)Vergiftungen. *Tägl. Prax.* 21, 51-53 (1980)
- MURAMATSU, M. et al. (Jichi Medical School, Tochigi, Japan). OLDAKER III, G.B. et al.: *International Experimental Toxicology Symposium on Passive Smoking*. Essen, 23. bis 25. Oktober 1986
- NAEYE, R.L., PETERS, E.C.: Mental development of children whose mothers smoked during pregnancy. *Obstet Gynecol*; 64:60-107 (1984)
- NEELAKANTAN, L., KOSTENBAUDER, H.B.: Electron capture derivative for determination of nicotine in sub-picomole quantities. *Anal. Chem.* 46:452-454 (1974)

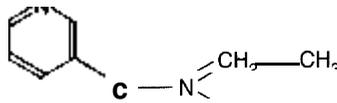
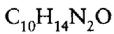
- NIEBURG, P., MARKS, J.S., MCLAREN, N.M., REMINGTON, P.L.: Das fetale Tabaksyndrom, *Jama*, 10, 613–614 (1985)
- N.N.: Warenhinweise jetzt auch bei Snuff? *D.A.Z.*, 11, 2 (1987)
- OPITZ, K., HORSTMANN, M.: Nicotin-Pharmakologie eines abhängigmachenden Stoffes. *D.Ä.B.*, 40, 1869–1873 (1981)
- PITSCHEL-WALZ, G.: Raucherentwöhnung – aber wie. *Z. Allg. Med.*, 64, 624–628 (1988)
- RANTAKALLIO, P.: Relationship of maternal smoking to morbidity and mortality of the child up to the age of five. *Acta paed. Scand.* 67, 621 (1978)
- REID, D.D.: Der Einfluß von Luftverunreinigung und Rauchen auf die Bronchitis in Großbritannien. *Triangel* 12, 22 (1973)
- RUSH, D., KASS, E.H.: Maternal smoking: A reassessment of the association with perinatal mortality. *Am J Epidemiol* 96:183–196 (1972)
- RUSSEL, M.A.H., FEYERABEND, C.: Cigarette smoking: a dependence on high-nicotine boli, *Drug Metabol. Rev.* 29–57 (1978)
- RUSSELL, M.A.H., FEYERABEND, C.: Blood and urinary nicotine in nonsmokers. *Lancet* 1:179–181 (1975)
- RUSSELL, M.A.H., FEYERABEND, C., COLE, P.V.: Plasma nicotine levels after cigarette smoking and chewing nicotin gum. *Brit. Med. J.* 1:1043–1046 (1976)
- SANDLER, D.P.: *Lancet*, 312 (1985)
- SCHMIDT, F.: Raucherentwöhnung. Rowohlt Verlag, Reinbek (1984)
- SCHMIDT, F.: Medikamentöse Unterstützung der Raucherentwöhnung. *MMW* 116, 557–564 (1974)
- SCHMIDT, F.: Die Gesundheitsschädlichkeit des Passivrauchens ist unbestreitbar! *Med Klinik*; 80:XIX–XXI (1985)
- SCHMIDT, F.: Germany: A bankrupt health policy toward smoking. *New York State Journal of Medicine*; 83:1339–1340 (1983)
- SCHMIDT, F.: Das Rauchen als medizinisches und politisches Problem. *Der Kassenarzt* 20, 4284–4287 (1980)
- SCHMIDT, F.: Rauchen und Passivrauchen. *Der Öffentliche Dienst*, 35, 97–120 (1982)
- SCHMIDT, F.: Aktuelle Probleme des Rauchens und des Passivrauchens. *Zeitschr. Allgem. med.* 62, 193–200 (1986)
- SEER, P., SCHMIDT-KIECKSEE, G., WEIDEMANN, H.: Raucherentwöhnung in der stationären Rehabilitation von Patienten mit koronaren Herzkrankheiten. In: BRENGELMANN, J.C. (Hrsg.): *Grundlagen und Praxis der Raucherentwöhnung*. Röttger Verlag, München 1984
- SIEVELBEIN, H.: Passivrauchen im wissenschaftlichen Meinungsstreit. *Med. Prax.*, 13, 29–31 (1985)
- SCHICHA, H., FEINENDEGEN, L.E.: Stellungnahme zum Reaktorunglück in Tschernobyl. *Med Welt* 37, 955–957 (1986)
- SHIONO, P.H., u. Mitarb.: Smoking and Drinking During Pregnancy. Their Effects on Preterm Birth. *J. Amer. med. Ass.* 255 1, 82–84 (1986)
- SIMPSON, W.J.: Preliminary report on cigarette smoking and the incidence of prematurity. *Am J Obstet Gynecol* 73:808–815 (1957)
- THE HEALTH CONSEQUENCES OF SMOKING FOR WOMEN: A Report of the Surgeon General, 1983, publication 410–889/1284. Dept. of Health and Human Services, 1983, pp. 191–249
- STEIN, Z.A., SUSSER, M.: Intrauterine growth retardation; Epidemiological issues and public health significance. *Semin Perinatol* 8:5–14 (1984)
- STJERNFELDT, M. u. Mitarb.: Maternal Smoking During Pregnancy and Risk of Childhood Cancer. *Lancet* 8494, 1350–1352 (1986/I)
- TRICHOPOULOS, D., KALANDIDI, A., SPARROS, L., MACMAHON, B.: Lung cancer and passive smoking, *Int. J. Cancer* 27 (1981)
- VERMA, R.C., CHANSORIYA, M., KAUL, K.K.: Effect of tobacco chewing by mothers on fetal outcome. *Indian Pediatr*; 20:105–111 (1983)
- VIRAG, R., BOULLY, FRYDMAN, D.O.: Is impotence an arterial disorder? A study of arterial risk factors in 440 impotent men. *Lancet*; i:181–184 (1985)
- WATSON, I.D.: Rapid analysis of nicotine and cotinine in the urine of smokers by isocratic hight-performance liquid chromatography. *J. Chrom.* 143: 203–206, 1977.
- WELSCH, G.: Ergebnisse fünfjähriger Erfahrungen mit den Raucherentwöhnungskursen der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung. In: BRENGELMANN, J.C. (Hrsg.): *Grundlagen und Praxis der Raucherentwöhnung*. Röttger Verlag, München 1984
- WILCOX, A.J.: Intrauterine growth retardation: Beyond birth weight criteria. *Early Hum Dev*; 8:189–193 (1983)
- ISAAC, P.F. and RAND, M.J.: Cigarette smoking and plasma levels of nicotine. *Nature* 236: 308–310, 1972.
- WATSON, I.D.: Rapid analysis of nicotine and cotinine in the urine of smokers by isocratic hight-performance liquid chromatography. *J. Chrom.* 143: 203–206, 1977.

Nikethamid

Synonyma:

N,N-Diethyl-3-pyridincarboxamin; N,N-Diethylnikotinamid; Nikotinsäurediethylamid; Pyridin-3-carbolsäurediethylamid;

Chemische Formel:



Beschaffenheit:

Farblose oder gelbliche, fast geruchlose, ölige Flüssigkeit oder Kristalle mit leicht bitterem Geschmack mit nachfolgendem schwachen Wärmegefühl; löslich in Wasser, Ether, Chloroform, Aceton etc., nicht löslich in alkalischen Lösungen; MG = 178,2; vor Licht und Feuchtigkeit schützen!

Verwendung:

Ateminsuffizienz, Atemstörungen bei chronischer Bronchitis, Emphysem und in der Rekonvaleszenz bei älteren Leuten, bei Atemdepression nach Überdosierung von Medikamenten mit zentral depressiver Wirkung z. B. Barbiturate, Anästhetika, bei Asphyxia neonatorum.

Kontraindikationen: Wegen besserer Alternativen wird Nikethamid heute nicht mehr empfohlen; obsolet ist es bei Epilepsie, bei Vergiftungen mit Medikamenten, die die Krampfbereitschaft fördern, z. B. Phentiazine, CO, bei Erregungszuständen, schwerer Hypertonie, Herzerkrankungen

Wirkungscharakter und Stoffwechselverhalten:

Zentrale Stimulation besonders des Herz-, Kreislauf- und Atemzentrums durch Exzitation erregender Neurone, bei hohen Dosen Umkehr in Atemlähmung;

- steigert Frequenz und Tiefe der Atemzüge
- bewirkt leichte periphere Vaskonstriktion
- Weckwirkung: in niedrigen Dosen Steigerung der Leistungsfähigkeit, besonders der Motorik
- fördert den mikrosomalen Abbau von Bilirubin

Pharmakokinetik:

Schnelle orale Resorption, schnelle renale Ausscheidung; trotzdem kann es zu Kumulation führen. Wirkdauer 5-10 min. Applikation i.v., i.m., s.c. oder oral möglich

Toxizität:

LD₅₀ Hasen 650 mg/kg KG oral

LD₅₀ Ratten 240 mg/kg KG s.c.

Symptome:

Tonisch-klonische Krämpfe, denen oft Niesen, Jucken, Rötung, Schwitzen, Schwindel, Erbrechen vorausgeht; Hypertonie, Tachykardie, Arrhythmien, Schock; bei stärkerer Überdosierung fehlen oft die Krämpfe, es tritt sofort Atemlähmung ein.

Nachweis:

Dünnschicht-, Papier-Gaschromatographie; Massenspektrometrie; Infrarot-UV-Spektrometrie

Therapie:

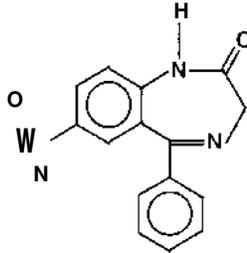
Kohle-Pulvis, evtl. Magenspülung

Nitrazepam

Synonyma:

1,3-Dihydro-7-nitro-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-on

Chemische Formel:



Verwendung:

Emotionell bedingte Schlafstörungen bei Erwachsenen und Kindern, BNW-Krämpfe bei Säuglingen und Kleinkindern.

Vorkommen:

Radedorm® (Arzneimittelwerk Dresden)
 Novanox® (Pfleger)
 Dormalon Nitrazepam® (Pharma Wernigerode)
 Dormo-Puren® (Isis Puren)
 Eatan N® (Desitin)
 imeson® (Desitin)
 nitrazep 5 von et (et-Arzneimittel)
 Nitrazepam AL® (Alind Pharma)
 Nitrazepam-neuraxpharm® (neuraxpharm)

Wirkungscharakter und Stoffwechselverhalten:

7-Nitrobenzodiazepin. Inaktivierung zu Metaboliten durch Acetylierung. Halbwertszeit 17–48 Std. (JENSEN, 1975). 87% Plasmaproteinbindung. Im Urin der ersten 7 Tage werden 1% als Reinsubstanz, 31% als freies und konjugiertes 7-Aminonitrazepam und 21% als freies bzw. konjugiertes 7-Acetamidonitrazepam gefunden (KANGAS, 1979). Totale Clearance 52-107 l/kg. Keine aktiven Metaboliten.

Toxizität:

Therapeut. Konz.: 0,035-0,084 mg/l (JENSEN, 1975)
 Letale Konz.: 1-9 mg/l (250 mg) (LOVELAND, 1974, OLIVER, 1974, TORRY 1976, GIUSTI, 1979)

Symptome:

- Bewußtlosigkeit ab 150 mg
- Hyporeflexie
- Hypotonie der Muskulatur
- Blutdruckabfall

- Atemdepression
- bei Kindern Erregungszustände

Nachweis:

EMIT; Fluorometrie (RIEDER, 1973); GC (JENSEN, 1975); HPLC (MOORE, 1977)

Therapie:

- Kohle-Pulvis
- Magenspülung, Kohle, Natriumsulfat
- Beatmen
- Plasmaexpander im Schock
- Natriumbikarbonatinfusion zum Azidoseausgleich
- Physostigmin (Anticholinum®, 2 mg i.m.) bei anticholinergem Wirkung oder Imidazobenzodiazepin (Anexat® 0,3-1 mg i.v.)

Literatur:

- GIUSTI, G. V., CHIAROTTI, M.: Lethal nitrazepam intoxications. *Z. Rechtsmed.* 84: 75-78, 1979.
- JENSEN, K.M.: Determination of nitrazepam in serum by gas-liquid chromatography. *J. Chrom.* 111: 389-396, 1975.
- KANGAS, L.: Comparison of two gas-liquid Chromatographie methods for the determination of nitrazepam in plasma. *J. Chrom.* 136: 259-270, 1977.
- KANGAS, L.: Urinary elimination of nitrazepam and its main metabolites. *Acta Pharm. Tox.* 45: 16—19, 1979a.
- KANGAS, L.: Determination of nitrazepam and its main metabolites in urine by gas-liquid chromatography: use of electron capture and nitrogen-selective detectors. *J. Chrom.* 172: 273-278, 1979b.
- LOVELAND, M. R.: Personal Communications, 1974.
- MOORE, B., NICKLESS, G., HALLETT, C., HOWARD, A. G.: Analysis of nitrazepam and its metabolites by high-pressure liquid chromatography. *J. Chrom.* 137: 215-217, 1977.
- OLIVER, J. S., SMITH, H.: Determination of nitrazepam in poisoning cases. *For. Sei.* 4: 183—186, 1974.
- RIEDER, J.: A fluorometric method for determining nitrazepam and the sum of its main metabolites in plasma and urine. *Arz. Forsch.* 23: 207-211, 1973.
- RIEDER, J., WENDT: Pharmacokinetics and metabolism of the hypnotic nitrazepam. In *The Benzodiazepines* (S. Garattini, E. Mussini and L. O. Randall, eds.), Raven Press, New York, 1973, pp. 99-127.
- SAWADA, H., SHINOHARA, K.: On the urinary excretion of nitrazepam and its metabolites. *Arch. Tox.* 28: 214—221, 1971.
- TORRY, J. M.: A case of suicide with nitrazepam and alcohol. *Practitioner* 217: 648-649, 1976.

Nitrobenzol

Synonyme

Benzalin, Mirbanessenz, Mirbanöl, Mononitrobenzol, (falsches Bittermandelöl)

Chemische Formel



Beschaffenheit

Farblose bis gelbliche, ölige, schwer wasserlösliche Flüssigkeit, sehr giftig, schwerer als Wasser. Schwer entzündlich, Dämpfe viel schwerer als Luft, bilden bei erhöhter Temperatur mit Luft explosionsfähiges Gemisch. Bittermandelgeruch. Die wässrige Lösung schmeckt intensiv süß. Reagiert heftig mit reduzierenden Stoffen und bildet mit starken Oxidationsmitteln explosionsfähige Verbindungen.

Physikalische Daten

Molekulargewicht 123,11; Schmelzpunkt 5,69° C; Siedepunkt, 1013 mbar 210,85° C; Dichte 1,2 g/ml; Löslichkeit in Wasser 0,19 g/100 ml; Wasseraufnahme 0,3 g/100 ml; mischbar mit org. Lösemitteln; Flammpunkt 88° C; Zündtemperatur 480° C; Explosionsgrenzen UEG =1,8 Vol.%; max. zulässige Emission bei Massenstrom >0,1 kg/h 20 mg/m³; Wassergefährdungsklasse (WGK) 2; Dampfdruck bei 20° C 0,26 mbar; Sättigungskonzentration bei 20° C 1,3 g/m³; rel. Dampfdichte (Luft = 1) 4,25; Verdunstungszahl (Ether = 1) 17; Geruchsschwellwert ca. 18 mg/m³

$$\begin{aligned} 1 \text{ mg/m}^3 &= 0,195 \text{ ml/m}^3 \\ 1 \text{ ml/m}^3 &= 5,128 \text{ mg/m}^3 \end{aligned}$$

Wirkungscharakter

Sehr giftig infolge starker Methämoglobinbildung bei rascher Aufnahme durch Einatmen, Verschlucken und Hautresorption. Gefahr kumulativer Wirkung.

Symptome

Die hohe Toxizität des Nitrobenzols beruht in erster Linie auf der starken Methämoglobinbildung und der raschen Aufnahme durch Haut und Schleimhäute, auch über die Atmung. Mit Nitrobenzol benetzte, nicht sofort entfernte Kleidung kann zu schweren bis tödlichen Vergiftungen führen. Es wird im Stoffwechsel über Nitrosobenzol zum entsprechenden Hydroxylamin reduziert, das in einem autokatalytischen Kreisprozess fortwährend weiter erzeugt wird, der Grund für die langanhaltende Dauer der Methämoglobinbildung. Die Folge ist eine ausgedehnte Unterversorgung des Gewebes mit Sauerstoff und den daraus resultierenden Organschäden, wie z. B. Anämie und ggf. Leberschäden. Alkoholaufnahme, auch durch die Haut, und heiße Bäder können, auch nach Tagen noch, Ausbruch und Intensität der Zyanose lebensbedrohend fördern. Hohe Konzentrationen können auch am ZNS angreifen und führen zu Kopfschmerzen, Erbrechen, Krämpfen und komatösen Zuständen. Chronische Einwirkung kann zu Anämie, Haut- und Leberschäden führen. Als Folgen einer akuten Vergiftung sind vegetativ neurasthenische Beschwerden und Sensibilisierung gegenüber Methämoglobinbildnern bekannt.

Therapie

A 3 Rettung aus Gasmilieu

Zur Rettung von bewußtlosen Vergifteten aus *gasverseuchten* oder verrauchten Räumen möglichst vorher Brandschutzkleidung (Wolle statt Kunststoff) und Atemschutzmaske anlegen und anseilen, die Sicherungen herausdrehen (Explosionsgefahr), sofort Fenster aufreißen oder einschlagen, kein Licht machen und

den Vergifteten rasch aus dem Raum entfernen. Bei Bränden zum Schutz vor giftigem Rauch und zur besseren Orientierung mit dem Kopf nahe am Boden (30 cm) kriechen.

Bei Bergung aus *Gruben und Silos* unbedingt vorheriges Anlegen von schwerem Atemschutz beim Retter und anseilen.

Kontaminierte Kleidung sofort entfernen, Haut mit warmem Wasser duschen oder PEG 400 (G 33) auftragen, Augen spülen.

B 1 Frischluft

Sofort Frischluft, besser mit Sauerstoff angereicherte Luft, zuführen.

B 2 Künstliche Beatmung

Bei Patienten mit blauen Lippen sofort mit der künstlichen Beatmung beginnen, am besten mit einem Beatmungsbeutel; nur im Notfall durch Mund- zu-Nase-Beatmung. Der Retter vermeidet einen Kontakt mit der Ausatemluft des Vergifteten.

Die Beatmungsfrequenz beträgt bei Erwachsenen 12 mal pro Minute, bei Kindern 30mal pro Minute.

Am Ende des Beutels kann eine Sauerstoffleitung angeschlossen werden, falls mit sauerstoff-angereicherter Luft beatmet werden soll. Richtige Maskengröße wählen!

Der Arzt wird Bewußtlose *intubieren* und bei geblockter Manschette mit dem Atembeutel beatmen.

In der Klinik wird die Beatmung maschinell, z. B. mit PEEP durchgeführt.

C 1 Herz-Lungen-Wiederbelebung

Sowohl toxisch als auch anoxisch können Herzrhythmusstörungen auftreten. Bradykarde Herzrhythmusstörungen werden mit Atropin (G 6) oder Orciprenalin (G 2), tachykarde Herzrhythmusstörungen werden mit Lidocain (G 61) oder Phenytoin (G 71) therapiert.

Ein Herzstillstand liegt vor bei:

- a) plötzlicher Bewußtlosigkeit
- b) weiten, lichtstarrten Pupillen
- c) Fehlen des Pulses (am Hals oder in der Schenkelbeuge)
- d) Schnappatmung, dann Atemstillstand

Herzmassage und Beatmung werden von einem oder von zwei Helfern durchgeführt.

Den Erfolg der Herzdruckmassage stellt man durch folgendes fest:

- a) tastbarer Puls
- b) Reagieren der Pupillen auf Licht
- c) Wiederauftreten spontaner Atembewegungen

Intratracheal oder i.v. Injektion von Adrenalin (G 56) bis 0,5 mg.

C 2 Schock

Zeichen des Schocks:

- a) aschgraue, kalte Arme und Beine
- b) kaum tastbarer, schneller Puls (über 100 Schläge pro Minute)
- c) Schlecht meßbarer Blutdruck (unter 100 mm/Hg)
- d) oberflächliche, schnelle Atmung
- e) Ausbleiben einer ausreichenden Urinproduktion (unter 20 ml pro Std.)

Der Vergiftete kann im Schock sterben, daher stets dem Schock vorbeugen durch Laienmaßnahmen:

- a) Ruhe
- b) Wärme (Unterlage, Zudecke)
- c) flache Lagerung (Beine hoch, Kopf tief = körpereigene »Bluttransfusion«)
- d) warme Getränke (Tee, Kaffee)

Schocktherapie (Arzt):

- a) Als Therapievoraussetzung wird vom Arzt meist ein zentraler Zugang z.B. über eine Subclavia-Anonyma-Punktion gelegt.

- b) Beim *hypovolämischen*, dem häufigsten Schock bei Vergiftungen, erfolgen sofortige Infusionen ausreichender Mengen von Gelatine- oder HES- Lösungen (Plasmaexpander). Bei Vergiftungen wird wegen Urineindickung möglichst wenig Dextran infundiert. Keine peripheren Kreislaufmittel, die die Nierendurchblutung drosseln wie Adrenalin- oder Noradrenalin-derivate, sondern anschließend Infusion von Dopamin (G 19).
- c) Beim schweren *anaphylaktischen* Schock kann die initiale Injektion von Adrenalin (0,05 bis 0,1 mg langsam i.v. G 56) indiziert sein; die Dosis kann in Abständen von 1-2 min. wiederholt werden.
- d) Beim *kardiogenen* Schock kann Dopamin (G 19) im Dauertropf gegeben werden (Dosierung: 4 μ g/kg/min, d. h. 50 mg in 500 ml Laevulose, 40 Tropfen pro min. bei 50 kg).
- e) Es folgt die Bekämpfung der *Azidose* mit Bikarbonatdosen entsprechend wiederholten arteriellen Blutgasanalysen oder im Notfall vorübergehend dem Urin-pH (über 7) (G 35).
- f) Bei Spastik im Bronchialtrakt Theophyllin (G 20) oder Orciprenalin (G 2).

E 1 Haut

Sofort unter die lauwarme Dusche gehen oder ein Vollbad nehmen, in jedem Fall benetzte Kleider entfernen, sofort Wasser trinken. Benetzte Haut mit Wasser und Seife reinigen. Möglichst sollte Polyethylenglykol 400 (G 33) verwandt werden. In keinem Fall Benzin oder andere Lösungsmittel, die die Resorption des Giftes fördern könnten, verwenden! Das volle Ausmaß der Hautschäden kann erst nach Stunden sichtbar werden.

Nach Verätzungen Grad I und II Flumetason Schaum auftragen (G 31). Bei Verbrennungen ebenfalls sofort mit Kleidern in kaltes Wasser springen bzw. Extremitäten unter fließendes kaltes Wasser mindestens 15 (!) Minuten halten; dabei Kleider entfernen. Dann in Rettungsdecke (Aluminiumfolie, H 14) einwickeln und wie unter C 2 (Schocktherapie) angegeben verfahren. Viel trinken lassen; Volumina notieren, keine Hautcremes, -puder oder -salben auftragen, steril verbinden. Als Schmerzmittel kann Metamizol (G 42) oder, nur durch den Arzt, Morphin (G 18) gegeben werden.

E 2 Augen

Mit beiden Händen das Auge weit aufhalten und ca. 10 Min. unter fließendem Wasser oder mit der Augenspülflasche oder mit einer Plastikspritzflasche, die mit Leitungswasser oder physiologischer Kochsalzlösung gefüllt ist oder mit Isogutt-Augenspülflasche (G 23) spülen.

Bei Schmerzen in das betroffene Auge zur Schmerzlinderung Chibro-Kerakain- Tropfen (G 13) tropfen; und anschließend zur Pufferung mit Isogutt-Augenspülflasche (G 23) beide Augen spülen. Anschließend wird ein Deckverband (Taschentuch oder Halstuch) über das vergiftete Auge gelegt und der Verletzte möglichst bald zum Augenarzt geführt.

E 6 Entgiftung fettlöslicher Gifte (Lösungsmittel)

Bei jedem Verdacht auf eine Vergiftung mit fettlöslichen geschluckten Giften sollte möglichst vor dem Erbrechen oder einer Magenspülung Kohle-Pulvis (G 25) eingegeben werden, da es fettlösliche Substanzen bindet.

Die gebundenen Gifte können somit nicht ins Blut gelangen und den Magen-Darm-Kanal rasch wieder verlassen.

F 5 Spätschäden

Nachkontrolle der Leberwerte (Cholinesterase, Gamma GT, GPT, Quickwert, Blutgerinnungsfaktoren), der Nierenwerte (Kreatinin, Harnstoff, Kalium, Natrium, Phosphor), des Blutbildes, der Lungenfunktion, des Röntgenbildes und des EEG's bei ZNS-Schäden drei bzw. zehn Tage nach einer Vergiftung.

G33 PEG 400

G57 Toluidinblau

Literatur

KÜHN/BIRETT, H.: Merkblätter Gefährliche Arbeitsstoffe, ecomed, Landsberg, 1988

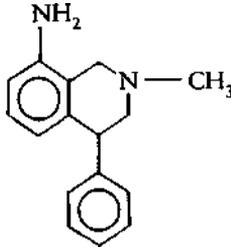
Nomifensin

Synonym:

1,2,3,4-Tetrahydro-2-methyl-4-phenyl-8-isochinolinamin

Chemische Formel:

$C_{16}H_{17}N_2$



Verwendung:

Indikationen: Alle Formen der Depressionen, Zwangsneurosen, akute Angst- und Erregungszustände, Schlaflosigkeit, Enuresis nocturna.

Vorkommen:

Seit 1973 im Handel.

Dosierung: Erwachsene 50-300 mg pro Tag; Kinder 25-75 mg pro Tag je nach KG
 Alival® (Hoechst), 1 Kps. enth.: Nomifensinhydrogenmaleinat 25/50 mg
 Psyton®: Nomifensin + Clobazam

Wirkungscharakter:

Starke Lipophilie, hohe Eiweißbindung, Isochinolinderivat.

Metabolismus: Schnelle und vollständige Resorption aus Magen- und Darmtrakt. Hohe Plasmaproteinbindung (32-96 %), rascher Abstrom jedoch in die Gewebe. Niedrige Plasmakonzentration auch durch starke Lipophilie bedingt. Schnelle Passage der Zellmembran und intrazelluläre Anreicherung. Bei Intoxikationen Plasma-Gewebekonzentrationen von 1:100. Elimination erfolgt mit Plasma-HWZ von 8^h 6 Std. (Ringoir). Anreicherung der Substanzen in Lunge, Leber, Milz größer als in Niere und Gehirn, niedrigste Konzentration in Herz und Skelettmuskel. Die lipophilen Ausgangssubstanzen werden in hydrophile Metaboliten überführt. Schritte ihrer metabolischen Umwandlung sind: Demethylierung, Oxydation am Stickstoff, am Ring und an der Seitenkette, Hydroxylierung sowie anschließende Konjugation mit Glucuronsäure. Langsame Ausscheidung in metabolisierter Form über die Niere. Die Wirkung der Antidepressiva wird mit einer Beeinflussung der biogenen Amine im ZNS in Zusammenhang gebracht. Sie hemmen die Wiederaufnahme von Noradrenalin und Serotonin in die adrenergen Nervenendigungen, wodurch die Konzentration dieser Substanzen im synaptischen Spalt und somit am Rezeptor erhöht wird. Dadurch Wirkungsverstärkung der biogenen Amine. Die Antidepressiva beeinflussen sowohl die Psyche als auch das Vegetativum. Außerdem wirken sie mehr oder weniger stark anticholinerg und membranstabilisierend. An weiteren pharmakologischen Eigenschaften haben die Thymoleptika einen mehr oder weniger ausgeprägten Antihistamin- und Antiapomorphineffekt sowie eine lokalanästhetische Wirkung.

Nebenwirkungen:

Herz-Kreislauf: Rhythmusstörungen, koronare Komplikationen, Herzinsuffizienz (bei vorgeschädigtem Myokard), Sinustachykardie, Hypotonie.

ZNS: Halluzinationen, Erregungszustände, Müdigkeit, Verminderung des REM-Schlafes, Tremor, Rigor, Hypokinesie, Paraesthesie, Schwindel, Dysarthrie.

Magen-Darm-Trakt: Übelkeit, Erbrechen, epigastrische Schmerzen, Obstipation und Diarrhoe, paralytischer Ileus.

Leber: Ikterus, SGPT- und AP-Erhöhung.

Niere: Harnverhaltung, Polyurie, Ödeme.

Blut: Leukopenie, Agranulozytose, Leukozytose, Eosinophilie.

Endokrinum: Erniedrigung des Blutzuckerspiegels, außerdem bei Frauen Galaktorrhoe, Dysmenorrhoe.

Wechselwirkungen: Wirkungsverstärkung durch: Schilddrüsen-Hormone, Cortison, Testosteron, Methylphenidat, Phenothiazine, andere Anticholinergika. Wirkungsminderung durch: Barbiturate in therapeutischen Dosen, dagegen in toxischen Dosen Potenzierung der Nebenwirkungen. Wirkungsverstärkung folgender Pharmaka durch trizyklische Antidepressiva: Sympathomimetika, Vasodilatoren, Narkotika, Benzodiazepine. Wirkungsminderung folgender Pharmaka durch trizyklische Antidepressiva: Guanethidin, a-Methylidopa, Reserpin.

Nebenwirkungen:

Folgende allgemeine Symptome können auftreten: Schlafstörungen, Unruhe, Mundtrockenheit, Übelkeit, Verstopfung, Appetitminderung, Gewichtsverlust, Benommenheit, Schwindelgefühl, Verwirrtheit, schneller Puls, Kopfschmerzen, Müdigkeit, feinschlägiges Fingerrittern (Tremor), Hautreaktionen.

Bei den ersten Anzeichen von allergischen Überempfindlichkeitsreaktionen ist Nomifensin sofort abzusetzen.

Es wurde über einige Fälle von Bewußtseinstrübung berichtet, die bei älteren Patienten nach längerer Anwendung auftraten, zum Teil länger anhielten und mit Störungen der Atmung verbunden waren. Es liegt nahe, daß diese Reaktionen durch den Benzodiazepin-Anteil (Clobazam) ausgelöst wurden, da solche Symptome nach längerem Gebrauch von Benzodiazepinen beschrieben worden sind.

Wie bei allen anderen Benzodiazepin-haltigen Arzneimitteln ist bei fortgesetzter Anwendung der therapeutische Nutzen gegen das Risiko von Gewöhnung und Abhängigkeit abzuwägen.

Toxizität:

Therapeutische Konzentration: 0,05-0,4 mg/l (Vereczkey; Dawling)

Letale Konzentration: 0,5 mg/l, 600 mg (10 mg/kg) (Reyfer)

bei Kindern muß ab 7 mg/kg mit lebensbedrohlichen Verläufen und ab 10 mg/kg mit Todesfällen gerechnet werden.

Symptome:

Kardiovaskuläre Störungen: EKG-Veränderungen (AV-Block, I.-III. Grades, Rechts- oder Linksschenkelblock, intraventrikulärer Block, Flimmern). Blutdruckabfall, Tachykardie; Zentrale anticholinergische Symptome: Koma, Krämpfe, Myoklonien, Opisthotonus, Choreoathetose, Ataxie, Hyperreflexie, Atemdepression bis Atemstillstand. Peripher anticholinergische Erscheinungen: Mydriasis, Harnretention, Obstipation, Hyperthermie.

Nachweis:

Qual.: Dünnschichtchromatografie, Radioimmunoassay (Heptner)

Quant.: Gaschromatografie (Bailey; Chamberlain; Dawling; McIntyre)

Therapie:

- primäre Giftelimination: Kohle-Pulvis Gabe, Magenspülung (auch noch nach Stunden, da atropinartiger Effekt Verlangsamung der Magen-Darm-Peristaltik bewirkt); Gabe von Kohle-Pulvis und Glaubersalz (evtl. mehrmals wegen enterohepatischem Kreislauf).
- sekundäre Giftelimination: ineffektiv (großer Verteilungsraum, relativ geringe Plasmakonzentration).
- Antidotbehandlung mit Physostigminsalizylat:
bei Erwachsenen 2 mg i.m. oder langsam i.v.
bei Kindern 0,5-1 mg i.m. oder langsam i.v., Wiederholung bei Bedarf.

Literatur:

- BAILEY, E., FENOUGHTY, M., RICHARDSON, L.: Automated high-resolution gas Chromatographie analysis of psychotropic drugs in biological fluids using open-tubular glass capillary columns. *J. Chrom.* 131: 347-355, 1977.
- CHAMBERLAIN, J., HILL, H. M.: A simple gas Chromatographie method for the determination of nomifensin in plasma and a comparison of the method with other available techniques. *Brit. J. Clin. Pharm.* 4: 117S-121S, 1977.
- CROME, P., CHAND, S.: The clinical toxicology of nomifensin: comparison with tricyclic antidepressants. *Roy. Soc. Med., Int. Cong. Symp. Ser.* 25: 55-58, 1980.
- DAWLING, S., BRAITHWAITE, R., MONTGOMERY, S. A.: Analytical measurement and pharmacokinetics of nomifensin. *Roy. Soc. Med., Int. Cong. Symp. Ser.* 25: 39-45, 1980.
- HEPTNER, W., BADIAN, M. J., BAUDNER, S. et al.: Determination of nomifensin by a sensitive radioimmunoassay. *Brit. J. Clin. Pharm.* 4: 123S-127S, 1977.
- HEPTNER, W., HORNKE, I., CAVAGNA, F. et al.: Metabolism of nomifensin in man and animal species. *Arz. Forsch.* 28: 58-64, 1978.
- McINTYRE, I. M., NORMAN, T. R., BURROWS, G. D., MAGUIRE, K. P.: Determination of nomifensin plasma concentrations: a comparison of radioimmunoassay and gas chromatography. *Brit. J. Clin. Pharm.* 12: 691-694, 1981.
- MONTGOMERY, S., CROME, P., BRAITHWAITE, R.: Nomifensin overdose. *Lancet* 1: 828-829, 1978.
- REYFER, A. F., FRYE, O., KROMPECHER, T., ZWAHLEN, A. L.: Selbstmord durch Vergiftung mit einem Medikament, dessen aktive Substanz Nomifensin ist. *Beitr. Gerichtl. Med.* 37: 313-318, 1979.
- RINGOIR, S., LAMEIRE, N., MUNCHE, M. et al.: Pharmacokinetics of nomifensin in impaired renal function. *Brit. J. Clin. Pharm.* 4: 129S-134S, 1977.
- VERECZKEY, L., BIANCHETTI, G., GARATTINI, S., MORSELLI, P. L.: Pharmacokinetics of nomifensin in man. *Psychopharm.* 45: 225-227, 1975.
- VERECZKEY, L., BIANCHETTI, G., ROVEI, V., FRIGERIO, A.: Gas Chromatographie method for the determination of nomifensin in human plasma. *J. Chrom.* 116: 451-456, 1976.
- VOHRA, J. K., BURROWS, G. D., McIntYRE, I., DAVIES, B.: Cardiovascular effects of nomifensin. *Lancet* 2: 902-903, 1978.

Noradrenalin

Synonyma:

1-Norepinephrin; 2-(3,4-Dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethylamin; 2-Amino-2-(3,4-dihydroxyphenyl)-ethanol

Chemische Formel:

$$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}_2$$

Handelspräparate:

Hoechst Marion Roussel:
Arterenol

Jenapharm:
Noradrenalin 1:1000 Jenapharm

Vorkommen im Trinkwasser:

Über den Urin der Anwender gelangen alljährlich große Mengen der Reinsubstanz über das Abwasser in das Grundwasser und von dort in manches Trinkwasser.

Beschaffenheit:

weißes oder fast weißes, kristallines Pulver mit bitterem Geschmack; löslich in Wasser 1:2,5, in Alkohol 1:300, praktisch unlöslich in Chloroform und Ether; 1%ige Lösung in Wasser hat pH von 3-5; unverträglich mit alkalischen und oxidierenden Substanzen; SP = 102 °C. Vor Licht und Luft schützen!

Wirkungscharakter:

Noradrenalin ist ein sehr starkes, peripher wirkendes Sympathikomimetikum; es stimuliert vornehmlich die α -Rezeptoren, im geringen Grad auch die β_1 -Rezeptoren;

- Herz-Kreislauf-System: periphere Vasokonstriktion, der periphere Widerstand steigt; systolischer und diastolischer Blutdruck steigen; die positive Wirkung am Herzen wird weitgehend durch reflektorische Vaguswirkung kompensiert, so daß die Herzfrequenz gleich bleibt; die Herzarbeit wächst, die O₂-Bilanz wird schlechter; deshalb können bei Hyperthyreose oder Cor pulmonale schon geringste Mengen gefährliche Folgen haben; bei Gefäßsklerose besteht Gefahr der Ruptur durch plötzlichen Blutdruckanstieg; die Koronardurchblutung steigt durch die geringe β -Wirkung und die vagale reflektorische Wirkung;
 - Uterus: Kontraktionen besonders während der Gravidität möglich
 - Niere: Durchblutung nimmt ab
 - Magen-Darm-Trakt: Erschlaffen der Längsmuskulatur, Kontraktion der Sphincteren
 - Auge: Mydriasis
 - Blase: Tonuserhöhung des Sphincters
 - ZNS: Noradrenalin ist nicht liquorgängig, deshalb kaum zentralnervöse Wirkungen
- Wirkungsverstärkung durch halogenierte Anästhetika (begünstigt Arrhythmien), Reserpin, Guanethidin, Cocain, tricyclische Antidepressiva, MAO-Hemmer; und besonders durch Atropin Arrhythmien werden auch begünstigt durch Digitalis, Quecksilberdiuretika, Chinidin; Wirkungsumkehr durch Phenoxybenzamin und andere α -Blocker.

Stoffwechselverhalten:*Resorption:*

nach peroraler Aufnahme Zerstörung der wirksamen Struktur von Noradrenalin durch Methylierung der OH-Gruppe in Position 3 in den Mucosazellen

Metabolismus:

Methylierung der meta-ständigen OH-Gruppe am Ring durch COMT besonders in der Leber; es entsteht Normetanephrin; durch MAO erfolgt oxydative Desaminierung zu Vanillinmandelsäure, daneben laufen Sulfatierung oder Glucuronidierung ab. Die Metaboliten werden im Urin ausgeschieden, nur etwa 5% werden unverändert ausgeschieden.

Indikationen:

verschiedene Schockformen, Vergiftungen und schwere Infektionen, Zusatz zu Lokalanästhetika

Kontraindikationen:

Hypertonie, Thyreotoxikose, Phäochromocytom, Engwinkelglaukom, Prostataadenom, paroxysmale Tachykardie, hochfrequente absolute Arrhythmie, Koronar- und Herzmuskelerkrankungen, Arteriosklerose, Cor pulmonale

lokal: Anästhesie im Endstrombereich besonders der Finger, Zehen, Nasenspitze, Penis;

nie zusammen mit halogenierten Anästhetika (Halothan etc.) oder MAO-Hemmern verabreichen!

Toxizität:

Mehrere Fälle mit schweren Überdosierungserscheinungen und tödlichem Ausgang wurden nach Noradrenalintherapie bekannt.

Nebenwirkungen:

Stoffwechsel: Hyperglykämie

Herz: Herzklopfen

Ventrikuläre Rhythmusstörungen

Pektanginöse Beschwerden

Symptome:

Herzklopfen, ventrikuläre Rhythmusstörungen, pektanginöse Beschwerden, reflektorische Bradykardie, Tachykardie, Hypertonie, retrosternale und pharyngeale Schmerzen

Verstärkung von Hyperglykämien bei Diabetikern

Angst, Kopfweh, Photophobie, Schwitzen

Erbrechen

Schwellen der Thyreidea

Kreislaufzentralisation, Schock, Schwindel, Koma, Kammerflimmern, Atemlähmung, Lungenödem

blasse bis blassgraue Haut, kalt, schlecht durchblutet

nach paravenöser Injektion Phlebitis, Schorfbildung, später ausgedehnte, tiefe Nekrosen

nach längerer Anwendung Myocardnekrose entsprechend der von Adrenalin bekannten Epinephrinmyokarditis

Nachweis:

Dünnschicht-, Papierchromatographie

Infrarot-, UV-Spektrometrie

RIA

Therapie:

Flachlagerung, vorsichtige Infusion eines vasodilatatorisch wirkenden Seealepräparats oder andere sympathikolytisch wirkender Medikamente. Bei paravasaler Gewebsschädigung: Infusion unterbrechen bzw. durch zentralvenösen Katheter weiterführen. Infiltration mit einem vasodilatatorisch wirkenden Präparat: Mittel der 1. Wahl Phentolamin (Regitin® - ausländisches Präparat) u.U. in Hyaluronidase.

Literatur:

- CONGER, J. D.: Effect of acetylcholine on the early phase to reversible norepinephrine-induced acute renal failure. *Kidney Int.* 19 (3), 399-405 (1981).
- DOWNING, S. E.: Contribution of α -adrenoceptor activation to the pathogenesis of norepinephrine cardiomyopathy. *Circ. res.* 52 (4), 471-8 (1983).
- REICHELT, W.: Pharmacological modifications of right-to-left shunt in tetralogy Fallot with a history of hypoxic attacks: effects of dehydrobenzoperidol and norepinephrine during anesthesia. *Anästhesist* 31 (8), 383-6 (1982).

Norfenefrin

Synonyma:

1-(3-Hydroxyphenyl)-2-aminoethanol; Norphenylefrin;

Chemische Formel:



Beschaffenheit:

Färb- und geruchlose, kristalline Substanz; gut wasserlöslich, löslich auch in Alkohol; SP = 159-160° C; MG = 153,2; 6,19 mg Norfenefrin-HCl entsprechen 5 mg freie Base

Verwendung:

Hypotonie, orthostatische Störungen, parenteral bei bestimmten Schockformen, auch nach **RR-Abfall** durch Reserpin, Phenothiazine, bei Vergiftungen mit Barbituraten, organischen Lösungsmitteln, Morphin, CO, Alkohol.

Kontraindikation: Gravidität im letzten Trimenon, während der Geburtshilfe; Thyreotoxikose, Phäochromozytom, Engwinkelglaukom, Hypertonie

Vorkommen:

Dosierung: Erwachsene 3x/d 6-12 mg; Kinder ab 6 Jahren 3x/d 6 mg; Kinder ab 12 Jahren 4x/d 6 mg; TMD 135 mg/d; intravenöse Verabreichung nur nach Verdünnung von 1 ml (= 10 mg) mit 20 ml Glucoselösung sehr langsam!

Adyston® Retardkps.: 1 Kps. enthält 25 mg Norfenefrin-HCl + 25 mg Pholedrinsulfat (Krewel)

Bayrotren® Kps.: 1 Kps. enthält 10 mg Norfenefrin-HCl + 100 mg Heptaminol-HCl (Bayropharm)

Depot-Novadral® Amp.: 1 Amp. ä 1 ml enthält 10 mg Norfenefrin-HCl (Gödecke)

Emacosan® Tropfen: 1 ml (20 gtt) enthält 6 mg Norfenefrin-HCl + 75 mg Pentetrazol (Atmos)

Hypolind® A Drg.: 1 Drg. enthält 2 mg Norfenefrin-HCl + Pflanzenextrakte (u. a. 3 mg Kampher) (Lindopharm)

Hypolind® forte Drg.: 1 Drg. enthält 24 mg Norfenefrin-HCl (Lindopharm)

Hypolind® retard Drg.: 1 Drg. enthält 12 mg Norfenefrin-HCl (Lindopharm)

Norfenefrin retard forte-ratiopharm® Tbl.: 1 Tbl. enthält 45 mg Norfenefrin-HCl (ratiopharm)

Normotin® P protrahiert Drg.: 1 Drg. enthält 8 mg Norfenefrin-HCl + 20 mg Etamivan + 100 mg Heptaminol-HCl (OTW)

Normotin® R rapid Tropfen: 1 ml (20 gtt) enthält 4 mg Norfenefrin-HCl + 20 mg Etamivan + 50 mg Heptaminol-HCl (OTW)

Novadral® Tropfen: 1 ml (20 gtt) enthält 6 mg Norfenefrin-HCl (Gödecke)

Novadral® Amp.: 1 Amp. ä 1 ml enthält 10 mg Norfenefrin-HCl (Gödecke)

Novadral® per inf.: 1 Amp. ä 5 ml enthält 50 mg Norfenefrin-HCl (Gödecke)

Novadral® retard Drg.: 1 Drg. enthält 15 mg Norfenefrin-HCl (Gödecke)

Novadral® retard forte Drg.: 1 Drg. enthält 45 mg Norfenefrin-HCl (Gödecke)

Ordinal® forte Drg.: 1 Drg. enthält 20 mg Norfenefrin-HCl + 100 mg Octodrin-10-campfersulfonat (Asche)

Ordinal® retard Drg.: 1 Drg. enthält 3 mg Norfenefrin-HCl + 100 mg Octodrin-10-campfersulfonat (Asche)

Stagural® Kps.: 1 Kps. enthält 25 mg Norfenefrin-HCl (Stada-Chemie)

Tonolift® efeka retard Drg.: 1 Drg. enthält 20 mg Norfenefrin-HCl + 50 mg Etamivan + 50 mg Etofyllin (Efeka)

Tonovit® Kps.: 1 Kps. enthält 5 mg Norfenefrin + Vitamine (Gödecke)
Vasazol® retard Drg.: 1 Drg. enthält 12 mg Norfenefrin-HCl (Hormosan)

Wirkungscharakter:

Nahezu reines -Sympathomimetikum, schwächere Wirkung als Noradrenalin; minimale β -Wirkung; Noradrenalin substituiert vollwertig fehlendes Noradrenalin an den Synapsen z.B. bei essentiellem, postinfektiösem, toxischem oder postoperativem Noradrenalinmangel, ohne die Wiederauffüllung der Vesikel mit körpereigenem Noradrenalin zu stören. Die Wirksamkeit beträgt 1/25-1/30 der Noradrenalinwirkung. Herzkreislauf-System: der periphere arterielle Tonus und damit auch der Blutdruck steigt; venotonisierende Wirkung, der venöse Rückstrom zum Herzen wird gefördert; es kommt zu reflektorischer Bradykardie und Myokardentlastung; Herzkranz- und Zerebralgefäße werden nicht beeinflusst. Norfenefrin hat keine Wirkung auf den Kohlehydrathaushalt. Wirkungsverstärkung durch trizyklische Antidepressiva, MAO-Hemmer, Guanethidin. Wirkungsabschwächung durch Phenothiazine.

Durch die fehlende OH-Gruppe in Position 4 wird Norfenefrin gegenüber Noradrenalin chemisch stabiler, was sich in guter oraler Wirksamkeit und verlängerter Wirkdauer äußert. 80 % sind nach 24 Std. renal ausgeschieden, 90 % nach 48 Std. Der Metabolismus erfolgt über Konjugation und Desaminierung zu m-Hydroxymandelsäure. Die HWZ beträgt 2-2 V2 Std.

Toxizität:

LD₅₀ Maus 75 mg/kg KG i.v.

Symptome:

Blässe, Hypertonie, Tachykardie, pektanginöse Beschwerden, ventrikuläre Rhythmusstörungen bis Kammerflimmern, Bradykardie, Hyperventilation, Dyspnoe, Lungenödem, Muskeltremor, Unruhe, Angst, Somnolenz, Krampfanfälle, Blutungen im Augenhintergrund, toxisches Lungenödem, Leukozytose, Exitus.

Nachweis:

Dünnschichtchromatographie; Farbreaktion mit diazotiertem p-Nitranilin

Therapie:

Kohle-Pulvis, evtl. Magenspülung, Kohle-Natriumsulfatinstillation, bei extremer Bradykardie Atropin, bei zentralen Symptomen Diazepam, Barbiturate, bei Dyspnoe und Lungenödem O₂-Überdruckbeatmung

Kasuistik:

Eine 28jährige, gesunde Patientin hatte am 6.11.1983 in suizidaler Absicht 50 Dragees Ordinal® forte (pro Dragee 100 mg Octodrin-10-Campfersulfonat, 20 mg Norfenefrinhydrochlorid) und gleichzeitig 30 Dragees Phlogon® (100 mg Oxyphenbutazon) eingenommen. Noch vor dem Auftreten klinischer Symptome wurde die Patientin nach Auffinden durch den Ehemann in die Notaufnahme gebracht.

Der körperliche Untersuchungsbefund ergab keine Auffälligkeiten außer einer Sinustachykardie von 104/min und einem Blutdruck von 160/90 mm Hg sowie einer Vigilanzverminderung mit psychomotorischer Unruhe bei regelrechtem Reflexstatus. Etwa 4 Stunden nach stationärer Aufnahme klagte die zu diesem Zeitpunkt wieder deutlich wachere Patientin über Atemnot. Die Röntgen-Thoraxuntersuchung ergab bei regelrechter Herzgröße und -konfiguration diskrete, zum Teil konfluierende Verdichtungen in symmetrischer Verteilung beiderseits perihilar. Die Lungenauskultation war unauffällig.

Die kapilläre Blutgasanalyse zeigte bei einem pO_2 von 116 mm Hg, pCO_2 von 23 mm Hg und einem pH von 7,54 die Zeichen einer Hyperventilation mit respiratorischer Alkalose. Sonstige pathologische Laboratoriumswerte: LDH 351, GOT 21, GPT 54, GLDH 14 U/l, Leukozyten 35 600/ul mit 10 % Stabkernigen. Im weiteren Verlauf kam es innerhalb weniger Stunden zum Auftreten einer respiratorischen Partialinsuffizienz (pO_2 46,3 und pCO_2 35,9 mm Hg, pH 7,1). Die Auskultation ergab im Bereich der gesamten Lunge feinblasige, nicht klingende Rasselgeräusche. Radiologisch zeigte sich das Bild eines ausgeprägten schmetterlingsförmigen Lungenödems ohne Pleuraerguß.

Echokardiographie: regelrechte atrioventrikuläre Dimensionen, kein Anhalt für Perikarderguß.

Swan-Ganz-Katheteruntersuchung:

pulmonal-arterieller Druck 16/12 mm Hg (Mitteldruck 16 mm Hg), Pulmonalkapillardruck 12 mm Hg, somit Ausschluß einer Linksherzinsuffizienz.

Sonographie des Abdomens: Befund wie bei linksseitiger Nephrolithiasis, ansonsten regelrechtes Abdominalsonogramm, insbesondere auch im Pankreasbereich keinerlei Auffälligkeiten.

Diagnose: akute respiratorische Insuffizienz bei medikamentös-toxisch bedingtem Lungenödem.

Therapie und Verlauf: Nach initialer Giftdekontamination mittels Magenspülung wurde die Patientin aufgrund des sich progredient entwickelnden Lungenödems intubiert und mit positivem endexpiratorischem Druck beatmet. Nach schneller Normalisierung der arteriellen Blutgase kam es innerhalb von 4 Tagen zu vollständiger Rückbildung der klinischen und radiologischen Symptomatik. Der weitere Verlauf war komplikationslos.

Die ätiologische Deutung des Krankheitsbildes bereitete vorübergehend Schwierigkeiten, da eine Bestätigung für den Zusammenhang mit der Intoxikation zunächst nicht zu erhalten war (telefonische Rücksprache mit den Vergiftungszentralen Berlin und Mainz). Differentialdiagnostisch ließ sich jedoch kein richtungweisendes organpathologisches Korrelat finden. Zwar zeigte sich eine leichte Lipasämie von 166 U/l, bei der täglichen sonographischen Kontrolle blieb das Pankreas bei guter Einsehbarkeit in Kontur, Struktur und Homogenität aber unauffällig.

Von dem zuständigen ärztlichen Ressortleiter der Herstellerfirma des Ordinal forte (Asche, Hamburg) war schließlich in Erfahrung zu bringen, daß ähnliche kasuistische Beobachtungen bei Ordinalforte-Intoxikationen bereits vorliegen, wenngleich unpubliziert. Welchen Anteil in diesem Fall die bekannte flüssigkeitsretinierende Wirkung von Oxyphenbutazon an der Entstehung des Lungenödems gehabt haben mag, muß dahingestellt bleiben. Es hat sich jedenfalls nicht um ein pankreatitis-induziertes ARDS gehandelt.

Das Vorliegen einer Pankreatitis muß man aufgrund der hohen Amylaseaktivität im Serum akzeptieren, und man darf sicherlich auch unterstellen, daß weitere korroborierende Befunde zu erheben waren. Obwohl offenkundig keine strenge Korrelation zwischen dem Schweregrad akuter Pankreatitiden und dem Auftreten einer respiratorischen Insuffizienz gegeben ist, hat der geschilderte glimpfliche Verlauf trotz der prognostisch als ungünstig geltenden initialen Hypoxämie ($p\text{C}\ddot{o}$; 36 mm Hg) doch sehr überrascht.

Baetke hält deshalb differentialdiagnostisch ein primär medikamentös-toxisch ausgelöstes Lungenödem für diskussionswürdig, insbesondere unter Berücksichtigung der schon vorliegenden Kasuistiken von Ordinalforte-Intoxikationen. Diesen Krankheitsbildern scheint gemeinsam zu sein, daß aus klinischer Beschwerdefreiheit heraus innerhalb kurzer Zeit ein Lungenödem auftreten kann; des Weiteren haben sich jeweils auffällige hohe Leukozytenzahlen (30 000 - 40 000/nl) feststellen lassen. Es dürfte deshalb gerechtfertigt sein, eine unverzügliche intensivmedizinische Überwachung solcher Patienten zu fordern. (Baetke, 1985).

Literatur:

- BAETKE, R., BERNHARDT, V.: Medikamentös-toxisch bedingtes Lungenödem. DMW 110/34,1313 (1985).
 BOUMGHAR, M., CAVIN, R.: Respiratorische Komplikationen bei schwerer akuter Pankreatitis. Schweiz. Rundsch. Med. 67(1978), 1394.
 CHERNOW, B.: Endogenous and exogenous catecholamines in critical care medicine. Crit. Care Med. 10(6); 409-16 (114 ref.) (1982).
 DE TROYER, A.: Impairment of pulmonary function in acute pancreatitis. Chest 73 (1978), 360.
 JACOBS, M. L., DAGGETT, W. M., CIVETTA, J. M. et al.: Acute pancreatitis. Analysis of factors influencing survival. Ann. Surg. 185 (1977), 43.
 LAVERTY, R.: Catecholamines: role in health and disease. Drugs 16(5); 418-40 (1978).
 MALLORY, A., KERN, F.: Drug-induced pancreatitis. A critical review. Gastroenterology 78 (1980), 813.
 MURPHY, D., IMRIE, C., PACK, A. et al.: The mechanism of acute respiratory insufficiency in acute pancreatitis. Brit. J. Surg. 63 (1976), 669.
 v. SCHEIDT, W., LUDWIG, B., LANG, M., KRAWIEZ, W., AUFENRIETH, G.: Oberbauchschmerzen und rasch progrediente Atemnot nach Überdosierung eines Antihypotonikums. Dtsch. med. Wschr. 110 (1985), 857.
 WALKER, R. F.: The first family (adrenaline, noradrenaline, dopamine, octopamine, tyramine, phenylethanolamine and phenylethylamin). Comp. Biochem. Physiol. (C) 61 C(2); 26J-6 (1978).

D-(+)-Norpseudoephedrin (↔ Amphetamine)

Synonyma:

D-a-(1-Aminoethyl)-benzylalkohol
 Cathin, wirksamstes Alkaloid des Kath (d-Nor-Isophedrin)
 psi-Norephedrin
 threo-1-Hydroxy-1-phenyl-2-Aminopropan
 threo-2-Amino-1-Hydroxy-1-phenylpropan
 Khat, Qat

Chemische Formel:



Beschaffenheit:

Hauptwirkstoffe: 0,09 % Alkaloide; Cathinon, das beim Welken der Blätter in Cathin $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}$, F 75°C übergeht, Cathinin, Cathidin, L-Ephedrin und Edulin. Cathin wurde als d-Nor-Isoephedrin identifiziert. Ätherisches Öl in Spuren.

1 Kilo frischer Kath-Blätter enthält 2,7 g Cathin, 3,2 g Cathidin, 1,5 g Cathinin.

Verwendung:

Als Rauschdroge, als Genußmittel.

Kath wird bei den Jemeniten hauptsächlich gekaut. Mehrere Blätter werden vom Kathbündel gepflückt und als kleiner Kloß in die Bäckentaschen gesteckt, dazu wird viel getrunken und nach ca. 15 min., wenn die Blätter ausgesogen sind, ausgespuckt. 100-200 g Droge wird pro Person konsumiert.

In Südafrika bereitet man mit 5-15 g Kath auf 1 l Wasser einen Tee.

Als Paste wird es in Äthiopien (trockenes Kath, Honig, wenig Wasser) und in Tanganjika (gemahlene Kath, Zucker, Gewürze) zubereitet und gegessen.

Im Jemen wird auch das trockene, gemahlene Kath zu Zigaretten gedreht und geraucht.

Wegen seiner geringen Haltbarkeit kann Kath praktisch nicht nach Deutschland gebracht werden.

Vorkommen:

Die Hauptanbauggebiete des Kathstrauches (*Catha edulis*), Familie der Spindelbaumgewächse (Celestraceae) liegen in Äthiopien und in den bergigen Gegenden des Jemen in Höhen von 900-1200 m. Der Strauch wächst außerdem in West- und Südafrika, Arabien, Palästina, Turkestan und Afghanistan. Die erste Blatt-ernte erfolgt nach 3⁴ Jahren.

Wirkungscharakter und Stoffwechselverhalten:

Die Wirkung gleicht jener der Weckamine: Müdigkeit verschwindet, Euphorie und schwache Erregung stellen sich ein, körperliche Arbeit und Reden werden leichter, das Hungergefühl wird zurückgedrängt. Es entwickelt sich eine mäßige, aber oft anhaltende psychische Abhängigkeit. Körperliche Abhängigkeit fehlt, keine Toleranzentwicklung. Die gewohnheitsmäßige und insbesondere die übermäßige Anwendung von Kath kann auch wegen der Nicht-Amphetaminbestandteile (Tannine) die Gesundheit des Einzelnen schädigen.

Toxizität:

LD₅₀ subcutan Maus: 275 mg/kg

Symptome und klinische Befunde:

Mydriasis, Magenkrämpfe, Obstipation, Gingivitis, Rausch, Euphorie, Appetitlosigkeit, Erregungszustände, vermindertes Kritikvermögen, Libidoverlust.

Eine Abhängigkeit tritt erst nach 15-90 Tagen auf, die zur Herabsetzung der Widerstandskraft des Körpers und zum körperlichen und geistigen Zusammenbruch führt.

Entzug: Bei starken Kauern paranoide Alpträume und Körperzittern über mehrere Tage hinweg.

Nachweis:

DC

Emit oder TDX Amphetamine.

Therapie:

Absetzen, Vitaltherapie (Beatmung, Kreislauf)

Sedieren (Doxepin)

Fürsorge (Schutz vor Selbstgefährdung)

Nur bei ausgeprägter anticholinerg Symptomatik (Mydriasis, Herzrhythmusstörungen, Halluzinationen, Atemdepression) Antidot Physostigminsalicylat.

Bei schwerer Abhängigkeit Entwöhnung (wie Barbiturate).

Besonderheiten:

Psychiatrisch Ausschluß einer endogenen Psychose.

Literatur:

ABBASY, M. A.: The habitual use of „Qat“. Int. J. Proph. Med. Sozialhyg., 1, 20-22 (1957)

QEDAN, S., RITZERFELD, W.: Die Genuß- und Rauschgiftdroge Kath. Münch. Med. Wochenschr., 114, 1290-1295 (1972)

Norpseudoephedrin (↔ Amphetamine)

Synonyma:

Theo-2-amino-1-hydroxy-1-phenylpropan

Threo-1-phenyl-1-hydroxy-2-aminopropan; Nor-a-ephedrin; Pseudonorephedrin.

Chemische Formel:

$C_9H_{13}NO$

Beschaffenheit:

Geruchloses, weißes, kristallines Pulver mit bitterem Geschmack; leicht löslich in Wasser, Ethanol, schwer löslich in Chloroform, unlöslich in Ether: MG = 151,2; SP = 180-182°C.

Verwendung:

Adipositas, zentrales Stimulans, Sympathomimetikum

Wegen großer Gefahr einer Abhängigkeit ist Norpseudoephedrin gefährlich!

Kontra indikation:

Schwere organische Herzerkrankung, Tachykardie, Hypertonie, Gefäßsklerose, Thyreotoxikose, Nierenfunktionsstörungen, Prostatahypertrophie, Glaukom, dekompensierte diabetische Stoffwechsellaage, Gravidität, Krampfbereitschaft.

Vorkommen:

Als Kathin im Kathstrauch (*Catha edulis* Forsk) in SW-Arabien, Somalia und in der Ephedrapflanze und *Maytenus krukooi* besonders in Südamerika; in folgenden Präparaten im Handel erhältlich:

Antiadiposum x-112 S® (Häuseler)

Fasupond® (Eu Rho Pharma)

Mirapront N® (Mack)

Vita Schlanktropfen Schuck® (Schuck)

Wirkungscharakter und Stoffwechselverhalten:

Pseudoephedrin wirkt ähnlich wie Amphetamin durch Freisetzung und Hemmung der Rückresorption von Noradrenalin; es hat anorexigene, zentral erregende und peripher sympathomimetische Wirkungen; zentral beeinflusst es unter anderem direkt hypothalamische Steuerzentren; es besteht Tachyphylaxie durch Entleerung von Noradrenalin aus den Speichervesikeln; die zentrale Erregung ist halb so groß wie von Ephedrin, aber größer als von Coffein; es gehört zu den Weckaminen;

Wirkungen im einzelnen:

- Metabolismus, Körpergewicht: deutliche Gewichtsreduktion; die Werte für Cholesterin, Triglyceride, Gesamtlipide, Glukose, Transaminasen, Gesamteiweiße und Harnsäure fallen anfangs, erreichen aber bald wieder die vorher bestehenden Serumspiegel; bei hohen Dosierungen Elektrolytverluste, besonders von Kalium
- Herz-Kreislauf-System: positiv chronotrop und inotrop; periphere Vasokonstriktion, Tendenz besonders zu systolischer Blutdrucksteigerung
- ZNS: Abhängigkeit vom Amphetamintyp: träumende Euphorie; es kommt nicht zu körperlichen Entzugserscheinungen, aber zu psychischer Abhängigkeit, Depression, Interessellosigkeit, Apathie, Energieverlust, erhöhtem Schlafbedürfnis.

Norpseudoephedrin vermag Narkotika z. B. Ethylurethan, Chloralhydrat zu antagonisieren.

Wirkungsverstärkung durch MAO-Hemmer, trizyklische Antidepressiva, verstärkte Glykosidwirkung

durch den induzierten Kaliummangel
Teratogenität möglich (WITSCHI, 1977)

Stoffwechselverhalten:

Ausgeprägte Tachyphylaxie, d.h. Dosisgewöhnung
Lange Wirkung aufgrund der Resistenz gegen Amin- und Phenoloxidasen;
Gute orale Resorption, unveränderte Ausscheidung im Urin

Toxizität:

LD₅₀ Mäuse 650-740 mg/kg KG peroral
300 mg/kg KG i.v.
275-430 mg/kg KG s.c.

Symptome und klinische Befunde:

Starke zentrale Erregung, ataktische Bewegungsstörungen, Atemfrequenzsteigerung, Schlafstörungen, Atemnot, Tobsuchtsanfall, tonisch-klonische Krämpfe, Tremor, Schizophreniesymptome, Angstpsychose, Manie, Halluzinationen, Agitation, sympathikotone und vagotone Überdosierungserscheinungen in der Peripherie: Herzklopfen, Herzbeschwerden, ventrikuläre Rhythmusstörungen, Schweißausbruch, Durst, Mundtrockenheit, Mydriasis (evtl. isoliert) Kollaps, Schock
Übelkeit, Magenschmerzen, chronische Gastritis.

Nachweis:

Papier-, Gaschromatographie
UV-Spektrometrie

Therapie:

Primäre Giftentfernung durch Kohle-Pulvis, evtl. Magenspülung,
Klinikeinweisung und Monitorkontrolle, Magenspülung, Kohle, Monitorkontrolle.
Bei anticholinergem Wirkung Antidot Physostigmin (Anticholinium 2 mg, Wiederholung)
bei starker zentraler Erregung Atosil® oder Megaphen®
bei Krämpfen Diazepam oder Thiopental
bei Tachykardie Propranolol
bei ventrikulären Rhythmusstörungen Lidocain
Beatmen
bei Schock Plasmaexpander, Azidosetherapie mit Natriumbikarbonat
bei hohem peripherem Widerstand Phenatolamin
bei stark anticholinergem Bild evtl. Physostigmin
Entwöhnung siehe Amphetamine.

Besonderheiten:

Siehe Amphetamine

Literatur:

BRATER, D. C., KAOJARERN, S., BENET, L. Z.: Renal excretion of pseudoephedrine. Clin. Pharm. Ther. 28: 690-694, 1980.
BYE, C, HILL, H. M., HUGHES, D. T. D., PEC, S. W.: A comparison of plasma levels of L (\pm) pseudoephedrine following different formulations, and their relation to cardiovascular and subjective effects in man. Eur. J. Clin. Pharm. 8: 47-53, 1975.
CUMMINS, L. M., FOURIER, M. J.: GLC determination of pseudoephedrine and related ephedrine in serum as the heptafluorobutyl derivatives. Anal. Letters 2: 403[^]109, 1969.
DIAZ, M. A., WISE, T. N., SEMCHYSHYN, G. O.: Self-medication with pseudoephedrine in a chronically depressed patient. Am J. Psych. 136: 1217-1218, 1979.

- GILL, E.: Eine anorexigene Substanz als Therapeutikum in der Behandlung der „Risikofaktoren Herz“. Therapie-woche; 4205-14 (1977)
- KOVAR, K. A.: d-Norpseudoephedrinhaltige Appetitzügler. Deut Apoth Zeit; 1813-15 (1981)
- KUNTZMAN, R. G., TSAI, I., BRAND, L., MARK, L. C.: The influence of urinary pH on the plasma half-life pseudoephedrine in man and dog and a sensitive assay for its determination in human plasma. Clin. Pharm. Ther. 12: 62-67, 1971.
- LAI, C. M., STOLL, R. G., LOOK, Z. M., YACOBI, A.: Urinary excretion of chlorpheniramine and pseudoephedrine in humans. J. Pharm. Sei. 68: 1243-1246, 1979.
- LIN, E. T., BRATER, D. C., BENET, L. Z.: Gas-liquid Chromatographie determination of pseudoephedrine and norpseudoephedrine in human plasma and urine. J. Chrom. 140: 275-279, 1977.
- SZELENYI, I., BRÄUER, H.: Kontrollierte Prüfung von d-Nor-pseudoephedrin auf Effektivität und Unschädlichkeit. Wien Med Wschr 4; 3-6 (1974)
- WITSCHI, M.: D-Norpseudoephedrin. Schweiz. Apoth. Ztg. 115/12, 297-298 (1977)

Drogen

Opium (→ Heroin)

Synonyme:

Morphin: 4,5 a-Epoxy-17-methyl-7 morphinen-3,6diol

In der Drogenszene:

Berliner Tinktur (ein mit Essigsäure behandeltes Opiumpräparat, welches durch Essiggeruch auffällt.

Wirkung etwa dem Heroin entsprechend, jedoch länger anhaltend)

bing (kleines Päckchen mit Opium)

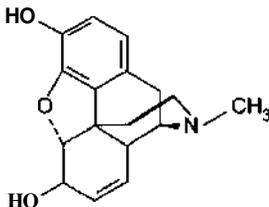
brown (Rohopium, welches eine braune Farbe aufweist)

brownstuff

gipsy (Mischung von Opium und Haschisch)

Chemische Formel:

$C_{17}H_{19}NO_2$



Beschaffenheit:

Rohopium ist der erhärtete Milchsaft aus der unreifen Samenkapsel des asiatischen Schlafmohns. Es handelt sich um eine teerartige, klebrige Harzmasse mit leichtem Ammoniakgeruch und bitterem, etwas scharfem Geschmack. Es gibt über 600 Mohnarten, aber nur *Papaver somniferum* liefert diese Alkaloide. Im übrigen enthält unser Klatschmohn keine der genannten Substanzen. Opium enthält mehr als 20 verschiedene Alkaloide (Gesamtgehalt ~ 20-30%), die je nach geographischer Herkunft in stark wechselnden Konzentrationen vorliegen. Es handelt sich v.a. um Phenantren- und Benzylisochinolin-Derivate. Die wichtigsten Alkaloide sind: Morphin: 3-23 %, Kodein 0,3-0,5 %, Thebain 0,2 %, Narcotin 4–10 %, Papaverin 1 %, Narcein 0,2-0,3 %, Normorphin 0,1-3 %.

Verwendung:

Therapeutische Anwendung: Reines Opium: Therapeutikum bei Diarrhoe. Morphin, als Hauptalkaloid des Opiums, findet Verwendung als starkes Analgetikum (z.B. bei Patienten mit Malignomen, bei Schmerzen im Terminalstadium einer Krankheit, bei postoperativen Schmerzen).

Die Verordnung von Morphin untersteht der Betäubungsmittelverschreibungsverordnung.

Mißbrauch: Als Rauschmittel:

Als intravenöse Injektionen gespritzt (vorher in Wasser oder Methanol gelöst, „O-Tinke“), selten i.m. oder s.c.

Orale Aufnahme (Tee aus Mohnkapseln; Verarbeitung zu Brotkuchen, kleinen Kugeln, Stäbchen und dgl.)

Inhalative Aufnahme (Rauchopium = Chandu, enthält ca. 12 % Alkaloide; = fermentiertes Rohopium, Fermentationsprozeß dauert ca. 4-6 Monate)

Intranasale Aufnahme

Vorkommen:

Opium-Mohn = asiatischer Schlafmohn - *Papaver somniferum* (einjährige Pflanze, wird 70-110 cm hoch), enthält Blüten mit 4 roten, weißen oder violetten Blättern, das Blattwerk ist dunkelgrün mit

silbernem Schimmer. Herkunftsländer sind Länder des Nahen, Mittleren und Fernen Ostens („Goldenes Dreieck“: Laos, Burma, Thailand).

- Pantopon 1 Ampulle (1 ml) enthält Ges. Alkaloide des Opiums als lösliche salzsaure Salze 20 mg (entspr. 10 mg Morphin pur), Roche Morphin Thilo Ampullen, Morphemhydrochloricum Amphiolen, Merck.

Wirkungscharakter und Stoffwechselverhalten:

Morphin kann oral, sublingual, intranasal, bronchial, rektal, durch i.V., i.m., s.c. Injektion aufgenommen werden. Zur Spinalanalgesie injiziert man Morphin epidural oder intrathekal. Die Resorption erfolgt aus dem Gastrointestinaltrakt sehr langsam und unsicher, so daß die analgetische Wirkung bei oraler Verabreichung schwächer ausgeprägt ist als bei parenteraler Anwendung der gleichen Dosis. Um die gleiche analgetische Wirkung zu erreichen, muß oral 6- bis 15mal höher dosiert werden als intravenös.

Für die Resorption bei den anderen Applikationsarten ergeben sich Unterschiede in den Zeit-Effekt-Kurven sowie in der Wirkungsdauer.

Morphin wird als wäßrige Lösung des Sulfats oder des Hydrochlorids verabreicht. In dieser Form verursacht es keine Gewebe- oder Gefäßirritation.

Subcutane und intramuskuläre Injektion:

Wirkungseintritt: nach 15 Minuten

Wirkungsmaximum: nach 60 bis 90 Minuten

Wirkungsdauer: 4–5 Stunden

Intravenöse Injektion:

Wirkungseintritt: nach 15 Minuten

Wirkungsmaximum: nach 20 bis 30 Minuten

Wirkungsdauer: ca. 2 Stunden

Bei therapeutischen Plasmakonzentrationen von Morphin liegt etwa ein Drittel in proteingebundener Form vor. Freies Morphin verläßt die Blutbahn sehr rasch und akkumuliert in parenchymatösen Organen wie Niere, Lunge, Leber und Milz. Die Konzentration im Skelettmuskel ist etwas geringer. Auch wenn der Hauptangriffsort des Morphins das ZNS ist, ist die Konzentration von Morphin im Gehirn niedriger als in den parenchymatösen Organen. Die Plasma/Hirn-Relation bei der erwachsenen Ratte beträgt ca. 5 : 1. Bei einmaliger Gabe ist die Intensität der zentralnervösen Wirkungen weitgehend das Spiegelbild der Konzentration von freiem Morphin im Gehirn. Verglichen mit anderen Opioiden passiert Morphin *die* Blut-Hirn-Schranke zu einem geringen Teil.

Die Inaktivierung von Morphin erfolgt hauptsächlich durch Konjugation mit Glukuronsäure. Die Demethylierung spielt bei Morphin eine untergeordnete Rolle.

60-90 % der zugeführten Menge werden innerhalb von 24 Stunden zum überwiegenden Teil in konjugierter Form über die Niere durch glomeruläre Filtration ausgeschieden. Der Anteil des mit dem Urin eliminierten freien Morphins ist abhängig vom pH-Wert. Bei saurem pH-Wert wird mehr freies Morphin im Urin ausgeschieden.

3,5-6% des verabreichten Morphins werden über die Lunge eliminiert. 7-10% können in den Faeces erscheinen durch Ausscheidung über die Leber mit der Galle. Morphin durchläuft einen enterohepatischen Kreislauf, was für die Anwesenheit kleiner Mengen von Morphin einige Tage nach der letzten Dosis verantwortlich ist.

Die Halbwertszeit für die Elimination von Morphin beträgt ca. 6 Stunden. Spuren von Morphin lassen sich allerdings über 48 Stunden hinaus noch nachweisen.

Morphin passiert die Placenta. Aufgrund unterschiedlicher innerer und äußerer Bedingungen kann bei gleicher Exponierung das Kind nach der Geburt Zeichen einer Atemdepression bieten, während die Mutter unauffällig erscheint.

Der Wirkungsmechanismus der Opiode ist bei Heroin beschrieben.

Morphin wirkt auf das ZNS sowohl dämpfend als auch erregend. Es bewirkt eine sehr gute Analgesie, wirkt sedativ-hypnotisch, unterdrückt den Husten durch direkten Angriff am Hustenzentrum in der Medulla oblongata. Es verursacht eine Atemdepression durch eine Verminderung der Ansprechbarkeit des Atemzentrums auf Kohlendioxid. Erbrechen beruht auf einer Stimulierung der Chemorezeptorentriggerzone. Die Obstipation beruht auf einer direkten Wirkung auf die Innervation des Darms. Morphin steigert den Tonus der glatten Muskulatur und der Sphinkteren im Gastrointestinaltrakt, den Gallenwegen und im Urogenital-

trakt. Die orthostatische Hypotension kann möglicherweise auf einer Dilatation peripherer Blutgefäße (Histaminfreisetzung) oder auf einer Depression des Vasomotorenzentrums in der Medulla beruhen.

Beim Opium-Rauchen überwiegt die narkotisierende Wirkung des Morphins. Der Raucher gleitet in einen Dämmerzustand zwischen Schlafen und Wachen ab und träumt vor sich hin, ohne das Bewußtsein völlig zu verlieren. In diesem Dämmerzustand werden körperliche Schmerzen oder seelischer Kummer nicht mehr wahrgenommen, worin die Hauptursache für das Einsetzen einer psychischen Abhängigkeit liegt. Der Zustand geht schließlich in Schlaf über, aus dem der Konsument häufig mit einem scheußlichen Katzenjammer erwacht. Übelkeit, Unlust und Fahrigkeit kommen dazu, verbunden mit anderen seelischen Störungen. Wiederholte Verabreichung führt regelmäßig zur Gewöhnung.

Beim reinen Morphin und seinen Abkömmlingen, die fast immer auf dem Injektionsweg — beim Fixen intravenös - zugeführt werden, ist der Verlauf ähnlich, aber unmittelbarer, schneller und nachhaltiger. Besonders nach intravenöser Zufuhr setzt die Wirkung schlagartig ein (Flash). Unter Umständen kann die physische und psychische Abhängigkeit schon durch wenige Injektionen ausgelöst werden. Auf das anfänglich wohlige, schwebende Gefühl hin stellen sich Entzugserscheinungen ein, die in immer kürzeren Abständen und höheren Dosen weitere Injektionen förmlich erzwingen, nur um den Qualen des Entzugs entkommen zu können.

Toxizität:

Eine genaue Höhe der toxischen oder letalen Dosis ist schwer festzulegen aufgrund der schnellen Toleranzentwicklung und der großen individuellen Variationsbreite in der Empfindlichkeit.

Die sicher toxische Dosis für einen schmerzfreien Patienten ohne Toleranzentwicklung liegt bei 30 mg Morphin und darüber, bei parenteraler Verabreichung.

Die letale Dosis kann 10-12 mal höher als die Maximaldosis von 30 mg, also auf 300-400 mg bei peroraler Verabreichung angesetzt werden. Bei parenteraler Applikation beträgt die letale Dosis je nach Grad der Gewöhnung 100-200 mg Morphin. Besonders schwer verlaufen Opioidvergiftungen, wenn gleichzeitig ein Schlafmittel oder Scopolamin zugeführt worden ist. Besonders gefährdet sind ältere Personen, anämische und sich im Schockzustand befindliche Kranke.

Auch Neugeborene sind sehr empfindlich, ältere Säuglinge dagegen nicht mehr als Erwachsene, wenn man die Dosis pro kg Körpergewicht zugrundelegt.

Symptome und klinische Befunde:

Bei akuter Intoxikation:

Bewußtlosigkeit

Atemdepression

Stecknadelkopfgroße Pupillen, auch bei schwacher Beleuchtung

Lungenödem, Hypothermie, schlaffe Muskulatur, Oligurie, Hypotension, Bradykardie, Krampfanfälle (bei Kindern), Herzstillstand

Bei chronischem Gebrauch:

Die chronische Opiatvergiftung zeigt sich an der raschen Abstumpfung gegenüber der Droge und dem Verlangen nach ständig höherer Dosierung. Infolge anhaltender Obstipation (Darmverstopfung) und Appetitmangels kommt es zu augenscheinlicher Abmagerung, zu Kräfteverfall und vorzeitiger Alterung. Weitere auffallende Symptome wie Schlafstörungen, Zittern, Gang- und Sprachstörungen, Blutdruckabfall, Bradykardie, ständige Müdigkeit, Miosis, Impotenz, Frösteln, trockene, fahl-graue und gelbliche Haut, Haarausfall, erklären sich aus einer vermutlich durch Mangelernährung bedingten Schädigung des Zentralnervensystems.

Das rasche Einsetzen der körperlichen und seelischen Abhängigkeit („Morphinismus“) steht im Vordergrund. Damit ist durchwegs eine schwere Beeinträchtigung der Gesamtpersönlichkeit verbunden. Für den seelischen Zustand sind Stimmungslabilität und Abflachung des Denkens bei meist erhaltener Intelligenz kennzeichnend. Der Abhängige verliert auch die Fähigkeit, seine Handlungen zu kontrollieren.

Entzug:

Übelkeit, Erbrechen, Durchfälle, allgemeine motorische Unruhe, Schweißausbrüche, Tränenfluß, Angstgefühle, Kollaps, Unruhe, Schnupfen, Niesanfälle, Gähnen, Gänsehaut, unruhiger Schlaf, Mydriasis während der ersten 24 h, Zuckungen und Spasmen der Muskulatur, Bauchschmerzen, Muskelkrämpfe, Wärme- und Kälteschauer, Anstieg der Körpertemperatur, des Blutdrucks und der Herzfrequenz.

Abstinenzerscheinungen sind auch beim Neugeborenen beobachtet worden. Auch bei ihnen finden sich eine gesteigerte motorische Aktivität, Zuckungen, Krämpfe, fortwährendes Hungergefühl mit Hände- und Fingerlutschen, Erbrechen, Durchfälle und Hyperthermie.

Eine schwere Dyspnoe mit apnoischen Pausen kann zu Exitus führen.

Solche Symptome sind auch durch Morphinantagonisten auslösbar, wenn diese zur Behandlung einer Morphinvergiftung bei abhängigen Personen angewendet werden.

Ohne Behandlung können die meisten Symptome 5-14 Tage andauern. Es scheint noch eine Phase sekundärer oder chronischer Abstinenz aufzutreten, die noch 2-6 Monate andauern kann, mit schrittweise abnehmender Schlaflosigkeit, Reizbarkeit und Muskelschmerzen, ebenso können noch eine Miosis, leichte Erhöhungen von Blutdruck, Herzfrequenz und Körpertemperatur und eine verminderte Ansprechbarkeit des Atemzentrums auf die stimulierende Wirkung von Kohlendioxid andauern.

Nachweis:

Qualitativer Nachweis:

Farbreaktion, z.B. Jodsäurereaktion, Farbreaktion mit Phosphormolybdänsäure, Nitratschwefelsäure und Marquis Reagens

Kristallteste, Ultraviolett-Absorptionsspektrum, Infrarot-Absorptionsspektrum, PC, DC, GC, Emit.

Quantitativer Nachweis:

Spektrophotometrische Bestimmung von freiem und konjugiertem Morphin in biologischem Material

Acidimetrische Titration, Gaschromatographie, Emit, Ria.

Morphin läßt sich im Kopfhaar nachweisen, wobei durch eine segmentweise Untersuchung der Haare Aussagen zum Zeitpunkt der Einnahme möglich sind.

Therapie:

Akut:

Beatmen, Andiot Naloxon

Chronisch:

Entgiftung: Sedieren mit Doxepin (3 x 50 mg oral), schnell verfügbare Kohlehydrate (Zucker, Schokolade, süße Fruchtsäfte) Ablenkung.

Entwöhnung: Verhaltenstherapie zum Entwöhnen süchtigen Verhaltens. Alternativen. Arbeitsschulung, Freizeitraining. Rückfallprophylaxe. Therapie in Gruppen.

Besonderheiten:

Nach Abhängigkeit lebenslang keinen Alkohol oder Sedativa.

Fixer: HIV-Test!

Literatur:

BERKOWITZ, B. A., NGAI, S. H., YANG, J. C. et al.: The disposition of morphine in surgical patients. Clin. Pharm. Ther., 17,629-635(1975)

BOERNER, U., ABBOTT, S.: New observations in the metabolism of morphine. The formation of codeine from morphine in man. Experientia, 29,180-181 (1973)

BOERNER, U., ROE, R. L., BECKER, C. E.: Detection, isolation and characterization of normorphine and norcodeine as morphine metabolites in man. J. Pharm. Pharmacol., 26, 393-398 (1974)

BOERNER, U., ABBOTT, A., ROE, R. L.: The metabolism of morphine and heroin in man. Drug. Met. Rev., 3,39-73 (1975)

CRAVEY, R. H., REED, D.: The distribution of morphine in man following chronic intravenous administration. J. Anal. Tox., 1,166-167 (1977)

DAHLSTROM, B., BOLME, P., FEYCHTING, H.: Morphine kinetics in children. Clin. Pharm. Ther., 26,354—365 (1979)

FELBY, S., CHRISTENSEN, H., LUND, A.: Morphine concentration in blood and organs in cases of fatal poisoning. For. Sci. 3, 77-81 (1974)

GOENECHEA, S., GOEBEL, K.-J.: Tod durch ein freiverkäufliches Rauschmittel: „O-Tee“. Bundesgesundheitsbl., 23, 178 (1980)

HAHN, E. F., ROFFWARG, H., FISHMAN, J.: Morphine metabolism in opiate dependent and normal men by double isotope techniques. Res. Coram. Chem. Path. Pharm., 18, 401-414 (1977)

HERZ, A., BLÄSIG, J.: Die Opiatsucht: Neue Forschungsperspektiven. Nervenarzt, 50, 205 (1979)

- KEUP, W.: Clonidin - seine Möglichkeiten in der Pharmakologie der Heroinabhängigkeit. Dtsch. Ärztebl. 80,25-32 (1983)
- KIELHOLZ, P., LADEWIG, D.: Die Drogenabhängigkeit des modernen Menschen. J.F. Lehmanns, München (1972)
- KUSCHINSKY, K.: Zur Pharmakologie von Opioiden. D.Ä.B., 225-229 (1981)
- OLDENDORF, W. H., HYMAN, S., BRAUN, L., OLDENDORE, S. Z.: Blood-brain barrier: penetration of morphine, codeine, heroin, and methadone after carotid injection. Sei., 178, 984-986 (1972)
- RIGG, J. R. A., BROWNE, R. A., DAVIS, C. et al.: Variation in the disposition of morphine after I.M. administration in surgical patients. Brit. J. Anaesth., 50,1125-1130 (1978)
- SIMON, E. J., HILLER, J. M.: The opiate receptor. A. Rev. Pharmacol. Toxicol., 18, 371-394 (1978)
- SNYDER, S. H.: The opiate receptor and morphine-like peptides in the brain. Am. J. Psychiatry, 135,645-652 (1978)
- STANSKI, D. R., GREENBLATT, D. J., LAPPAS, D. G. et al.: Kinetics of high-dose intravenous morphine in cardiac surgery patients. Clin. Pharm. Ther., 19, 752-756 (1979)
- STANKSKI, D. R., GREENBLATT, D. J., LOWENSTEIN, E.: Kinetics of intravenous and intramuscular morphine. Clin. Pharm. Ther., 24, 52-59 (1978)
- WÖRZ, R.: Abuse and paradoxical effects of analgesic drugmixtures. Brit. J. Clin. Pharmacol. 10,391S-393S (1980)
- YEH, S. Y.: Absence of biotransformation of morphine to codeine in man. Experientia, 30, 264-266 (1974)
- YEH, S. Y.: Urinary excretion of morphine and its metabolites in morphine-dependent subjects. J. Pharm. Exp. Ther., 192,201-210(1975)

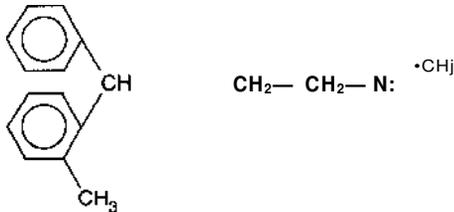
Orphenadrin

Synonyma:

N,N-Dimethyl-[2-(2-methylbenzhydryloxy)-ethyl]-amin, N,N-Dimethyl-N-[2-(o-methyl-benzhydryloxy)-ethyl]-amin

Chemische Formel:

$C_{18}H_{23}NO$



Verwendung:

Akute und chronische endogene und exogene psychische Erkrankungen, Muskelspasmen, spastische Paresen bei Pyramidenbahnläsionen, extrapyramidalen Rigor.

Vorkommen:

Seit 1951 im Handel.

Handelspräparat: Norflex® (3 M Medica)

Wirkungscharakter und Stoffwechselverhalten:

Diphenylmethanderivat. Es handelt sich um Interneuronenblocker. Hohe Affinität zum den hemmenden Zwischenneuronen des zentralen Nervensystems, die Glycin und Gamma-Aminobuttersäure als Überträger-substanz verwenden. Die anxiolytische Wirkung geht mit einer verminderten Serotoninfreisetzung im Gehirn einher. Die Wirkungsweise auf zellulärer Ebene ist nicht bekannt. Antiparkinsonmittel.

Charakteristisch ist neben einem sedativen Effekt die Anxiolyse. Außerdem werden die antikonvulsiven und muskelrelaxierenden Eigenschaften genutzt. Es besteht Wirkungslosigkeit bei der Behandlung echter Psychosen. Sie erzeugen keine extrapyramidalen Störungen. Tranquilizer. Schwaches Anticholinergikum.

Metabolismus:

Meist gute und schnelle Resorption aus dem Intestinum. Halbwertszeit 14 Std. Abbau in der Leber zu aktiven und inaktiven Metaboliten. Plasmaproteinbindung 20%. Ausscheidung vorwiegend renal (60% innerhalb von 72 Std.)

Toxizität:

Dosierung: TMD Erw. 400 mg

Letaldosis: 2-3 g

Therapeut. Konzentration: 0,1-0,2 mg/l (LOGA 1975)

Letale Konzentration: 4 mg/l im Blut, 100 mg/l im Urin (BOZZA-MARRUBINI, 1977)

Symptome:

Anticholinergische Erscheinungen (trockener Mund, Sehstörungen, Tachykardie, Herzrhythmusstörungen, Schwäche, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Koma, Krämpfe, Atemdepression, Herzstillstand)

Nachweis:

Qualitativ: Dünnschichtchromatographie, UV

Quantitativ: Gaschromatographie (ROBINSON, 1977, BILZER, 1973, LABOUT, 1977, WILKINSON, 1982)

Therapie:

- evtl. Intubation, Beatmung, Plasmaexpandergabe
- Giftelimination durch Magenspülung, Kohle, Glaubersalz
- bei anticholinergischer Wirkung Antidot Physostigminsalicylat (2 mg i.m. oder langsam i.v.)

Literatur:

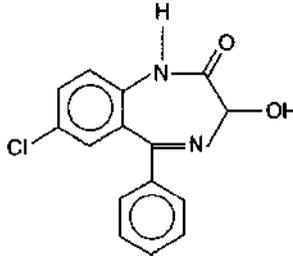
- BECKETT, A. H., KHAN, F.: Metabolism, distribution and excretion of orphenadrine in man. *J. Pharm. Pharmac.* 23 (Suppl.): 222, 1971.
- BILZER, W., GUNDERT-REMY, U.: Determination of nanogram quantities of diphenhydramine and orphenadrine in human plasma using gas-liquid chromatography. *Eur. j. Clin. Pharm.* 6: 268-270, 1973.
- BLOMQUIST, W., BONNICHSEN, R., SCHUBERT, B.: Lethal orphenadrine intoxication. *Z. Rechtsmed.* 68:111-114, 1971.
- BOZZA-MARRUBINI, M., FRIGERIO, A., GHEZZI, R. et al.: Two cases of severe orphenadrine poisoning with atypical features. *Acta Pharm. Tox.* 41: (Suppl. 2): 137-152, 1977.
- BUCKLE, R. M., GUILLEBAUD, J.: Hypoglycaemic coma occurring during treatment with chlorpromazine and orphenadrine. *Brit. med. J.* 1967IV. 599.
- CLARKE, E. G. C.: *Isolation and Identification of Drugs*. Pharmaceutical Press, London, 1969, p. 456.
- DEMERCURIO, D., CHIAROTTI, M., GIUSTI, G. V.: Lethal orphenadrine intoxication: report of a case. *Z. Rechtsmed.* 82: 349-353, 1979.
- DEN BESTEN, W., MULDER, D., FUNCKE, A. B. H., NAUTA, W. T.: The effect of alkyl substitution in drugs. *Arz. Forsch.* 20: 538-542, 1970.
- ELLISON, T., SNYDER, A., BOLGER, J., OKUN, R.: Metabolism of orphenadrine citrate in man. *J. Pharm. Exp. Ther.* 176: 284-295, 1971.
- HEINONEN, J., HEIKKILA, J., MATTILA, M. J., TAKKI, S.: Orphenadrine poisoning. *Arch. Tox.* 23: 264-272, 1968.
- HESPE, W., DE ROOS, A. M., NAUTA, W. T.: Investigation into the metabolic fate of orphenadrine hydrochloride after oral administration to male rats. *Arch. intern. Pharmacodyn.* 159, 180 (1965)
- HUISMAN, J., LIEBREGT, L. L., THYSSEN, J. H. H.: Gas Chromatographic determination of (o-methyl-a-phenylbenzyl)oxyacetic acid levels in human serum following therapeutic doses of orphenadrin (Disipal). *J. Chrom.* 164: 510-514, 1979.
- LABOUT, J. J. M., THIJSEN, C. T., HESPE, W.: Sensitive and specific gas chromatographic and extraction method for the determination of orphenadrine in human body fluids. *J. Chrom.* 144: 201-208, 1977.
- LOGA, S., CURRY, S., LADER, M.: Interactions of orphenadrine and phenobarbitone with chlorpromazine: plasma concentrations and effects in man. *Brit. J. Clin. Pharm.* 2: 197-208, 1975.
- ROBINSON, A. E., HOLDER, A. T., MCDOWALL, R. D. et al: Forensic toxicology of some orphenadrine-related deaths. *For. Sci.* 9: 53-62, 1977.
- SANGSTER, B., VAN HEIJST, A. N. P., ZIMMERMANN, A. N. E., DE VRIES, H. W.: Intoxication by orphenadrine HCl, mechanism and therapy. 7th Intern. Congr. Eur. Assoc. Poison. Control Centers, Oslo 1976.
- SANGSTER, B.: Vergiftiging door orfenandrine. Dissertation Dezember 1976 (Academisch Ziekenhuis Utrecht)
- STODDART, J. C., PARKIN, J. M., WYNNE, N. A.: Orphenadrine poisoning. A case report. *Brit. J. Anaesth.* 40, 789 (1968)
- WILKINSON, L. F., THOMSON, B. M., PANNELL, L. K.: A report on the analysis of orphenadrine in postmortem specimens. *J. Anal. Tox.* 6: 1982.

Oxazepam

Synonym:

7-Chlor-1,3-dihydro-3-hydroxy-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-on

Chemische Formel:



Verwendung:

Schwere Angst- und Erregungszustände, Angstneurosen, Aggressivität, Unruhe, Überregbarkeit, Schlaf- und Einschlafstörungen.

Vorkommen:

Adumbran® forte Tabletten (Thomae)
 Adumbran® Tabletten (Thomae)
 Durazepam® forte Tabletten (Durachemie)
 Noctazepam® Tabletten (Brenner-Efeka)
 Praxiten® (Wyeth)
 Sigacalm® forte Tabletten (Kyttä-Siegfried)
 Sigacalm® Tabletten (Kyttä-Siegfried)
 Uskan® Tabletten (Desitin)
 Mirfudorm® Tabletten (Merckle)
 Azutranquil® Tabletten (Azupharma)
 USA: Serax

Wirkungscharakter und Stoffwechselverhalten:

Oxazepam ist ein Benzodiazepin-Derivat mit sedierender, hypnotischer und relativ schwacher antikonvulsiver Wirksamkeit. Es besitzt darüber hinaus eine „anxiolytische“ Wirkung. 10-15 mg Oxazepam entsprechen in ihrer Wirkung etwa 5 mg Diazepam oder 10 mg Chlordiazepoxid.

Pharmakokinetik:

Der pK_a beträgt 1,7 und 6,6. Oxazepam wird nach p.o. Gabe gut resorbiert, mit maximalen Plasmaspiegeln in 1-2 (bis 4) h. Die Plasmaproteinbindung liegt um 90 %, das V_D um 1,6l/kg. Oxazepam wird in der Leber metabolisiert. Wird rasch glukuronidiert als N-Desmethyldiazepam über den Urin ausgeschieden (61 % im 48-Stunden-Urin) mit einer Halbwertszeit von 48-57 Stunden. Leichte anticholinerge Wirkung. Der größte Teil der Dosis wird über die Nieren ausgeschieden, bis zu 10% sind unverändert im Urin. Geringe Mengen erscheinen unverändert in den Fäzes. Die Plasma-HWZ beträgt durchschnittlich 7-14 h (3-21 h). Plasmahalbwertszeit, Plasma-Clearance, Plasmaproteinbindung und Urinausscheidung sind weder altersabhängig noch werden sie von Lebererkrankungen beeinträchtigt.

Toxizität:

Therapeutische Konzentration: 0,18-1,44 mg/l im Blut (WRETLIND 1977; KNOWLES 1978; SHULL 1976)
 Toxische Konzentration: 0,5 mg/l im Blut, 1,3-20 mg/l im Urin (SHIMKIN 1966)

Symptome:

- Müdigkeit bis zum Koma
- Cyanose
- Blutdruckabfall
- Hyporeflexie
- hochgradige Erregungszustände in der Aufwachphase möglich.

Nachweis:

Colorimetrie (WALKENSTEIN, 1964); GC (KNOWLES, 1972, VESSMANN, 1977, KABRA, 1978)

Therapie:

Kohle-Pulvis, Magenspülung, Kohle, Natriumsulfat. Beatmen, Plasmaexpander im Schock. Bei anticholinergem Wirkung Antidot Physostigmin (Anticholium® 2 mg i.m. oder Anexat® (Ro 1517-88/0,3-1 mg i.V.)

Literatur:

- ARGEN, T.: Oxazepam-intoxication. T. norske Laegeforen 4,280 (1968)
- DESILVA, J. A. F., BEKERSKY, I., PUGLISI, C. V. et al.: Determination of 1,4-benzodiazepines and -diazepin-2-ones in blood by electron-capture gas-liquid chromatography. Anal. Chem. 48: 10-19,1976.
- GILES, H. G., FAN, T., NARANJO, C. A., SELLERS, E. M.: A simple electron-capture gas-chromatographie analysis of oxazepam in plasma by determination of its thermal degradation product. Can. J. Pharm. Sei. 13: 64—65.
- KABRA, P. M., STEVENS, O. L., MARTON, L. J.: High-pressure liquid Chromatographie analysis of diazepam, oxazepam and N-desmethyldiazepam in human blood. J. Chrom. 150: 355-360,1978.
- KNOWLES, J. A., RUELIUS, H. W.: Absorption and excretion of 7-chloro-1,3-dihydro-3-hydroxy-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-one (oxazepam) in humans. Arz. Forsch. 22: 687-692, 1972.
- RANDALL, L. O.: Pharmacology of methaminodiazepoxide. Dis. nerv. Syst. Suppl. 1, 7 (1960).
- SHIMKIN, P. M., SHAIVITZ, S. A.: Oxazepam poisoning in a child. J. Am. Med. Asso. 196: 662-663,1966.
- SHULL, H. J., Jr., WILKINSON, G. R., JOHNSON, R., SCHFENKER, S.: Normal disposition of oxazepam in acute viral hepatitis and cirrhosis. Ann. Int. Med. 84: 420-425,1976.
- VESSMAN, J., JOHANSSON, M., MAGNUSSON, P., STROMBER, S.: Determination of intact oxazepam by electron capture gas chromatography after an extractive alkylation reaction. Anal. Chem. 49: 1545-1549,1977.
- WALKENSTEIN, S. S., WISER, R., GUDMUNDSEN, C. H.: Absorption, metabolism, and excretion of oxazepam and its succinate half-ester. J. Pharm. Sei. 53: 1181-1186,1964.
- WRETLIND, M., PILBRANDT, A., SUNDWALL, A., VESSMAN, J.: Disposition of three benzodiazepines after single oral administration in man. Acta Pharm. Tox. 40: 28—39, 1977.
- ZILELI, M. S., TELETAR, F., DENK, S. et al.: Oxazepam intoxication simulating non-keto-acidotic diabetic coma. J. Am. Med. Asso. 215: 1986,1972.
- ZILELI, M., TELATAR, F., DENIZ, S., ILTER, E., DALAR, N.: Pseudohyperosmolar nonketoacidotic coma due to oxazepam intoxication. Clin. Toxicol. 5, 337 (1972).

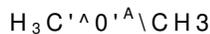
Paraldehyd

Synonym:

2,4,6-Trimethyl-1,3,5-trioxan

Chemische Formel:

CK,



Wirkungscharakter und Stoffwechselverhalten:

Schlafmittel. Bei Zimmertemperatur aromatische Flüssigkeit; zersetzt sich bei Luftexposition zu Essigsäure. Paraldehyd ist ein Kondensationsprodukt von Acetaldehyd mit zyklischer Polätherstruktur. Es besitzt sedierende, hypnotische, antikonvulsive und in hohen Dosen atemdepressive und hypotensive Wirkungen. Der genaue Wirkungsmechanismus ist unbekannt. Paraldehyd wird nach p.o., rektaler und i.m. Gabe rasch resorbiert, maximale Plasmaspiegel treten nach 20-60 min. auf. Paraldehyd wird in der Leber zu 70-90 % zu Acetaldehyd und Acetessigsäure abgebaut, das in den Krebszyklus eintritt und dann als CO₂ und H₂O ausgeschieden wird. 11-28% werden unverändert über die Lunge abgeatmet, bis zu 2,5 % erscheinen unverändert im Urin. Die HWZ liegt bei 7,5 h (3,5-9,5 h). Bei Patienten mit Lebererkrankungen kann der Metabolismus verlangsamt und die Wirkung verlängert sein.

Toxizität:

Therapeutische Konzentration: 100-330 mg/l im Blut (MAES, 1969, GARDNER, 1940)

Letale Konzentration: 500-1000 mg/l im Blut (FIGOT, 1952, HAYWARD, 1957, DIMAIO, 1974, CAPLAN)

Symptome:

Lokale Reizung (oral, rektal), Übelkeit, Erbrechen, Blutdruckabfall, Tachykardie, Zyanose, Hyperpnoe, Hustenreiz, Koma, Azidose(!), Oligo-Anurie, Albuminurie, toxische Hepatitis und Nephritis, massive Lungenblutungen, Lungenödem, hämorrhagische Gastritis, Muskelunruhe, Dilatation des rechten Herzens, Leukozytose, Schock, Atemstillstand. Drogenabhängigkeit bei chronischem Gebrauch (Alkohol-Symptome).

Nachweis:

Acetaldehyd: in Ausatemluft mit Dräger-Gasspürgerät, UV (FIGOT, 1952), enzymatisch (THURSTEN, 1968), GC (HANCOCK, 1977).

Paraldehyd: GC (MAES, 1969, ANTHONY, 1978)

Therapie:

Kohle-Pulvis (10 g) nach oraler Aufnahme, Magenspülung, Kohle, Natriumsulfat, Plasmaexpander im Schock, Natriumbikarbonat-Infusion zum Azidoseausgleich. Hämodialyse oder Peritonealdialyse bei akutem Nierenversagen und schwerer Azidose.

Literatur:

- ANTHONY, R. M., BOST, R. O., THOMPSON, W. L., SUNSHINE, L.: Paraldehyde, toluene, and methylene chloride analysis by headspace gas chromatography. *J. Anal. Tox.* 2: 262-264, 1978.
- BEIER, L. S., PITTS, W. H., GONICK, H. C.: Metabolic acidosis occurring during paraldehyde intoxication. *Ann. int. Med.* 58, 155 (1963).
- DIMAIO, V. J. M., GARRIOTT, J. C.: A fatal overdose of paraldehyde during treatment of a case of delirium tremens. *J. For. Sci.* 19: 755-758, 1974.
- ELKINTON, J. R., HUTH, E. J., CLARK, J. K., BARKER, E. S., SELIGSON, D.: Renal tubulär acidosis with organic aciduria during paraldehyde ingestion. *Amer. J. Med.* 23, 977 (1957).
- FIGOT, P. P., HINE, C. H., WAY, E. L.: Estimation and significance of paraldehyde levels in blood and brain. *Acta Pharm. Tox.* 8: 290-304, 1952.
- GARDNER, H. L., LEVINE, H., BODANSKY, M.: Concentration of paraldehyde in the blood following its administration during labor. *Am. J. Obs. Gyn.* 40: 435-439, 1940.
- GUTMANN, R. A., BURNELL, J. M.: Paraldehyde Acidosis. *Amer. J. Med.* 42, 435 (1967).
- HADDEN, J. W., METZNER, R. J.: Pseudoketosis and hyperacetaldehydemia in paraldehyde acidosis. *Amer. J. Med.* 47, 642 (1969).
- HANCOCK, J. P., HARRILL, J. C., SOLOMONS, E. T.: Head space gas Chromatographie analysis of paraldehyde in toxicologic specimens. *J. Anal. Tox.* 1: 161-163, 1977.
- HAYWARD, J. N., BOSHELL, B. R.: Paraldehyde intoxication with metabolic acidosis. *Am. J. Med.* 23: 965-976, 1957.
- HITCHCOCK, P., NELSON, E. E.: The metabolism of paraldehyde. *J. Pharm. Exp. Ther.* 79: 286-294, 1943.
- KAYE, S., HAAG, H. B.: Study of death due to combined action of alcohol and paraldehyde in man. *Tox. Appl. Pharm.* 6: 316-320, 1964.
- LEVINE, H., BODANSKY, M.: Determination of paraldehyde in biological fluids. *J. Biol. Chem.* 133, 193-198, 1940.
- LEVINE, H., GILBERT, A. J., BODANSKY, M.: The pulmonary and urinary excretion of paraldehyde in normal dogs and in dogs with liver damage. *J. Pharm. Exp. Ther.* 69: 316-323, 1940.
- MAES, R., HODNETT, N., LANDESMAN, H. et al.: The gas Chromatographie determination of selected sedatives (ethchlorvynol, paraldehyde, meprobamate and carisoprodol) in biological material. *J. For. Sci.* 14: 235-254, 1969.
- REHLING, C. J.: Poison residues in human tissues. In *Progress in Chemical Toxicology*, Vol. 3 (A. Stolman, ed.), Academic Press, New York, 1967, pp. 363-386.
- SHOOR, M.: Paraldehyde poisoning. *J. Am. Med. Asso.* 117: 1534-1535, 1941.
- SINAL, S. H., CROWE, J. E.: Cyanosis, cough, and hypotension following intravenous administration of paraldehyde. *Pediat.* 57: 158-159, 1976.
- THURSTON, J. H., LIANG, H. S., SMITH, J. S., VALENTINI, E. J.: New enzymatic method for measurement of paraldehyde: correlation of effects with serum and CSF levels. *J. Lab. Clin. Med.* 72: 699-704, 1968.
- WATERHOUSE, C., STERN, E. A.: Metabolic acidosis occurring administration of paraldehyde. *Amer. J. Med.* 23, 987 (1957).
- WESTERFIELD, W. W.: A colorimetric determination of paraldehyde. *J. Lab. Clin. Med.* 30: 1076-1077, 1945.
- WILLIAMS, E. Y., BOWIE, Z.: Paraldehyde intoxication. *J. Nat. Med. Asso.* 55: 154-156, 1963.

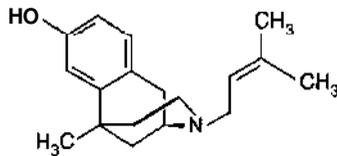
Pentazocin

Synonyma:

1,2,3,4,5,6-Hexahydro-6,11-dimethyl-3-(3-methyl-2-butenyl)-2,6-methano-3-benzazocin-8-ol
 11-Dimethyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-hydroxy-2,6-methano-3-(3-methyl-2'-butenyl)-benzazocin
 2-(3,3-Dimethylallyl)-sydazocin;2-(3,3-Dimethylallyl)-2-hydroxy-5,9-dimethyl-6,7-benzomorphan

Chemische Formel:

$C_{19}H_{27}NO$



Beschaffenheit:

MG: 285,43

Pentazocin ist eine weiße, in säurebildenden Lösungen lösliche Substanz.

Verwendung:

Pentazocin ist eine synthetische Verbindung, die 1964 von KEATS und TELFORD in die Klinik eingeführt wurde. 1967 wurde sie unter dem Namen Fortral® in den Handel gebracht. Es hat sowohl agonistische als auch schwache antagonistische Opioidwirkung.

Therapeutische Anwendung:

- Akute und chronische Schmerzen starker Intensität, z. B. bei Tumoren, Koliken, Frakturen, Neuralgien, Arthralgien, Myalgien, Herz- und Gefäßleiden,
- prä-, per- und postoperative Analgesie,
- als Anschlußanalgetikum nach Neuroleptanalgesie,
- bei schmerzhaften diagnostischen oder therapeutischen Eingriffen,
- zur Analgesie in der Geburtshilfe,
- zur Analgesiedierung.

Vorkommen:

Fortral® (Sanofi Winthrop)

Wirkungscharakter:

Pentazocin ist ein synthetisches Opioid mit Benzomorphanstruktur. Es ist in üblicher Dosierung ein starkes Analgetikum.

Eine Dosissteigerung bewirkt keine entsprechende Zunahme der analgetischen Wirksamkeit, da Pentazocin in höheren Dosen als Morphinantagonist wirkt (etwa 1/50 der Wirkungsstärke von Nalorphin). Damit können die opioidartigen Eigenwirkungen aufgehoben werden. Bei Gabe an opiatabhängige Patienten kann ein Entzugssyndrom ausgelöst werden.

Analgesie:

Auf der Suche nach einem Analgetikum mit weniger Nebenwirkungen als das Morphin gelang es Anfang der sechziger Jahre, unter einer Reihe von Benzomorphan-derivaten das Pentazocin als einen geeigneten partiellen Opioid-Antagonisten zu synthetisieren.

Vergleichende Untersuchungen haben gezeigt, daß ungefähr 30 mg Pentazocin bei parenteraler Zufuhr eine gleich starke analgetische Wirkung haben wie 10 mg Morphin. Obwohl die analgetische Wirkung von Pentazocin der des Morphins entspricht, ergeben sich Unterschiede hinsichtlich der Zeit-Effekt-Kurve:

- Pentazocin hat einen schnelleren Wirkungseintritt
- und eine stärkere Analgesie als Morphin,
- allerdings ist die Wirkungsdauer von etwa 4 Stunden bei Pentazocin kürzer als die des Morphins.

Das Intervall bis zum Eintritt der Analgesie beträgt im Durchschnitt bei

- intravenöser Applikation: 2-6 Min.
- intramuskulärer Applikation: 15-20 Min.
- oraler Applikation: 20-30 Min.
- rektaler Applikation: 15-20 Min.

Für die orale und rektale Applikation erwies sich eine Dosis von 50 mg Pentazocin als ausreichend, um eine gute bis ausgezeichnete Schmerzlinderung zu erzielen.

Da Pentazocin ein partieller Opioid-Antagonist ist, kann es die schmerzstillende Wirkung anderer Opioide aufheben.

Wirkung des Pentazocin auf die Atmung:

Auch Pentazocin hemmt die Atmung wie Morphin, wenn man äquianalgetische Dosen vergleicht. Eine Atemdepression wird gewöhnlich nach parenteraler Applikation beobachtet, nach oraler und rektaler Gabe ist dieser Effekt nur vereinzelt beobachtet worden.

Bei respiratorischer Insuffizienz kann Pentazocin eine schwerwiegende Atemdepression auslösen. Hierfür genügen schon 30 mg intramuskulär. Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit verminderter respiratorischer Reserve geboten.

Pentazocin scheint in einigen Aspekten etwas günstiger zu sein als Morphin (KEATS). Bei Untersuchungen am Menschen war nach Pentazocin eine Verringerung des Verhältnisses von Totraum zum Volumen des einzelnen Atemzuges festzustellen. Nach Morphin wurde das Verhältnis Totraum: Atemzugvolumen dagegen erhöht. Ob dies ein nur günstiges Zeichen ist, bleibt abzuwarten. Es kann sich dabei um eine Folge der Erhöhung des Druckes im Gebiet der Pulmonalarterie handeln, die nach Pentazocin gemessen wurde. Der entscheidende Unterschied zwischen Pentazocin und den Opioiden hinsichtlich der Atemdepression besteht darin, daß bei einer Pentazocin-Dosis von etwa 1 mg/kg Körpergewicht ein Plateau erreicht wird, bei dem eine Wiederholung der Pentazocingaben nicht zu einer weiteren Steigerung des atemdepressori-schen Effektes führt. Es wurde noch kein Fall von Apnoe bei einem wachen Patienten beobachtet. Selbst im Dosisbereich unter 1 mg/kg Körpergewicht, also unterhalb des Plateaus, führen weitere kurz aufeinanderfolgende Dosen Pentazocin nicht zu einer Kumulation des atemdepressori-schen Effektes (DAVIC).

Als Anschlußanalgetikum nach einer Fentanyl-Neuroleptanalgesie wirkt Pentazocin antagonistisch auf die durch Fentanyl hervorgerufene Atemdepression. Während Levallorphan den Fentanyl-Effekt vollständig antagonisiert, bleibt unter Pentazocin die Analgesie erhalten.

Kardiovaskuläre Wirkungen:

Die kardiovaskulären Wirkungen des Pentazocin unterscheiden sich von denen der Opioide, indem sie in hohen Dosen einen Anstieg des Blutdrucks und der Pulsfrequenz bewirken. Bei gesunden Personen bewirkt Pentazocin eine Abnahme der glomerulären Filtrationsrate.

Am Herzen wurden leichte, die Beta-Rezeptoren stimulierende, positiv inotrope und frequenzerhöhende Wirkungen beobachtet (MOSTERT).

Pentazocin kann zu einem Anstieg des Pulmonalarteriendruckes führen. Man hat bisher bei der Therapie des Herzinfarktes nach Pentazocin keine nachteiligen Wirkungen gesehen. Trotzdem muß beachtet werden, daß eine Erhöhung des Pulmonalarteriendruckes eine zusätzliche Belastung für das Herz bedeuten kann (JEWITT). Deshalb muß Pentazocin bei Patienten mit Mitralstenose auch mit Vorsicht angewandt werden.

Wirkung auf den Gastrointestinaltrakt:

In niedriger Dosierung sind die Wirkungen des Pentazocin auf den Gastrointestinaltrakt qualitativ den Opioiden ähnlich, aber anscheinend geringer ausgeprägt. Dies gilt auch für die Obstipation.

Bei intramuskulärer Injektion relativ geringer Dosen (15 mg) von Pentazocin kommt es zu einer beachtlichen Verzögerung der Magenentleerung, bei höheren Dosen (30-45 mg) zu einer Beschleunigung der Darmpassage.

Bei der direkten Messung des Druckes im Ductus choledochus war nach äquivalenten Dosen von Morphin die Druckerhöhung wesentlich höher als nach Pentazocin (ECONOMON).

Erbrechen:

Im Falle des Pentazocin liegen Untersuchungen vor, aus denen hervorgeht, daß die Substanz wesentlich seltener emetisch wirkt als Morphin oder Pethidin. Auch bei Pentazocin führt die orale Verabreichung häufiger zu Erbrechen als die parenterale.

Harnwege, Uterus, Geburt:

Die Wirkungen von Pentazocin auf Harnblase und Uterus scheinen gering zu sein. Vor allem sollen keine Miktionsstörungen vorkommen wie nach Morphin und anderen Opioiden.

Bei der Geburt wird eine leichte Beschleunigung in der Eröffnungsperiode beschrieben. Der Zustand des Neugeborenen wurde meistens für normal gehalten (MOORE, MOWAT).

Wirkung auf das Auge:

Bei oraler Verabreichung von Pentazocin wurde keine Beeinflussung von Augeninnendruck und Pupillengröße beobachtet. Unter intravenös verabreichtem Pentazocin kann es zu einer Miosis kommen ohne Einschränkung der Lichtreaktion oder Änderung des Augeninnendrucks.

EEG:

In den üblichen therapeutischen Dosen zeigt Pentazocin keinen konvulsiven Effekt.

Konvulsionen sind vereinzelt nur bei extrem hohen Dosen im Zusammenhang mit einer Anästhesie beobachtet worden.

Liquordruck:

Bei Patienten mit normalen initialen Druckwerten beeinflußt Pentazocin den Liquordruck nicht. Zu einem Druckanstieg kann es jedoch kommen, wenn intrakranielle, raumfordernde Prozesse vorliegen.

Wegen einer möglichen Sedierung sollte Fortral® nicht bei Patienten mit erhöhtem intrakraniell Druck angewendet werden, da dadurch die Symptomatik verschleiert und die Diagnostik erschwert werden könnte.

Wirkungen auf Haut und Muskulatur:

Pentazocin wirkt bei subcutaner und intramuskulärer Verabreichung gewebsirritierend. Wiederholte Injektionen über lange Zeit können ausgedehnte Fibrosen des subcutanen und des Muskelgewebes verursachen (JOHNSON).

Ferner wurden beobachtet:

- Ausgedehnte Fibrosen, die weit über das Gebiet der Injektionsstelle hinausreichen,
- unregelmäßig begrenzte, tiefe Ulcera, oft tief genug, um den Muskel freizulegen,
- ein Hof von Hyperpigmentierungen um das Ulcus herum und
- Schmerzlosigkeit aufgrund des indolent mutilierten Prozesses.

Untersuchungen an Tieren bestätigen die klinische Beobachtung, daß diese Läsionen die Folge einer vaskulären Ischämie sind (vasokonstriktorische Wirkung des Pentazocin), die histologisch zu einer chronisch granulomatösen Fettgewebsnekrose führt.

Die kutane Gewebsschädigung bei Pentazocinabhängigkeit äußert sich wahrscheinlich in einer spezifischen obliterativen Vaskulitis, die sich von den Gefäßveränderungen bei anderen Drogen unterscheidet (COSMAN, SCHIFF).

Rekurrierende Schulterluxation wurde als höchst außergewöhnliche Folge von Pentazocininjektionen in den M. deltoideus mit nachfolgender Abduktionskontraktur beschrieben.

Stoffwechselverhalten:

Pentazocin ist eine Base, der pK_a beträgt 9,0. Es wird nach p.o. Gabe gut resorbiert, mit maximalen Plasmaspiegeln nach 1-3 h. Gute Resorption auch nach i.m. und s.c. Gabe mit maximalen Plasmaspiegeln in 15—60 min nach i.m. Gabe. Das Verteilungsvolumen beträgt etwa 3 l/kg. Die Plasmaspiegel variieren inter- und intraindividuell (unter anderem wegen unterschiedlicher Metabolisierung). Die Plasmaproteinbindung schwankt zwischen 50 und 75 %.

Pentazocin wird in der Leber ausgeprägt metabolisiert (95 %) (u.a. First-pass-Metabolismus). Etwa 60 % der Dosis erscheinen in 24 h im Urin. Geringe Mengen werden unverändert in Urin und Fäzes ausgeschieden (5%).

Die Plasma-HWZ beträgt durchschnittlich 2 h (1,5-6 h).

Dialysierbarkeit: Hämodialyse ja.

Der Wirkungseintritt erfolgt bei Pentazocin schneller als bei Morphin, bei intramuskulärer Verabreichung z.B. binnen 4 Minuten.

Die Wirkungsdauer ist etwas kürzer als die des Morphin, z.B. bei intramuskulärer Verabreichung 4 Stunden.

Die HWZ im Blut beträgt nach parenteraler Zufuhr etwa 2 Stunden, die HWZ für die Ausscheidung im Urin etwa 3 Stunden (PITTMANN, 1969).

Verteilung:

Pentazocin ist nach intravenöser Verabreichung binnen 5 Minuten im Liquor cerebrospinalis. Pentazocin hat also ein großes Verteilungsvolumen im ZNS.

Toxizität:

LDL₀ oral Mensch: 18 mg/kg

TDL₀ intramuskulär Frau: 1400 mg/kg

TDL₀ intravenös Mensch: 300 mg/kg

Im Tierversuch ergaben Dosen von 180 mg/kg die toxische Erscheinungen (reduzierte Aktivität, Ataxie, Mydriasis), es wurden allerdings keine makroskopischen oder histopathologischen Veränderungen beobachtet.

Der Index der therapeutischen Sicherheit, d.i. die Spanne zwischen der wirksamen Dosis einer Substanz und der Menge, die Nebenwirkungen provoziert, hauptsächlich im Hinblick auf das kardiovaskuläre System, hat praktisch die gleiche Bedeutung wie die ED₅₀/LD₅₀ der Pharmakologen. Dieser Index liegt für Pentazocin niedriger als für Morphin.

Der therapeutische Index (ED 50/LD 50) bei der Ratte:

Morphin: 20

Pentazocin: 2

Pethidin: 1

Symptome und klinische Befunde:

Hohe Dosen verursachen eine beachtliche Zunahme der Atemfrequenz, einhergehend mit erhöhtem Blutdruck und Tachykardie.

Nebenwirkungen wie Sedation, Schwindel, Verwirrtheit, Schwitzen und Übelkeit können schon nach therapeutischen Dosen von Pentazocin auftreten.

Unerwünschte flüchtige toxische Symptome wie rauschartige Zustände, euphorische oder dysphorische Verstimmungen, Angstreaktionen, Wachträume, verschiedenartige Sinnesstörungen und Depersonalisationserlebnisse sind gelegentlich beobachtet worden. Bei niedrigen Dosen sollen inkohärentes Denken und Gedankenflucht vorherrschen, unter höheren Dosen stellen sich häufig optische Halluzinationen ein. Psychotomimetische Effekte wie Angst, Alpträume, Halluzinationen kommen gewöhnlich bei Anwendung therapeutischer Dosen nicht vor, aber nach gehäufter Verabreichung von Dosen über 60 mg Pentazocin (ALEXANDER, TILZ, WOOD).

BYRD und KANE berichteten von einem akuten organischen Hirnsyndrom nach einer einzigen Verabreichung.

Weitere Nebenwirkungen des Pentazocin sind flache und noduläre Sklerosen und Ulcera, mitunter ausge dehnte nekrotische,

gelegentlich Grand-mal-Anfälle,

bei schweren Leberkrankheiten möglicherweise Auslösen eines Leberkomas.

Nach Parainjektion bei Drogenabhängigen typische massive derbe Schwellung — z.B. an Armen und Beinen. Bei Opiatabhängigen Auslösung eines Entzugssyndroms.

Nachweis:

Asservate: Urin, Mageninhalt, Blut

Extraktion: Zum Nachweis muß zunächst biologisches Untersuchungsmaterial, zweckmäßigerweise Urin, extrahiert werden. Erst diese Extrakte können für die einzelnen analytischen Methoden herangezogen werden. Aufgrund der basischen Eigenschaften fällt Pentazocin bei der Extraktion in der alkalischen Extraktionsphase des nach STAS-OTTO durchgeführten Trennungsverfahrens an.

- Farbtaste (CLARKE)
- Papierchromatographie (CLARKE)
- Dünnschichtchromatographie (CLARKE)
- Gaschromatographie (CLARKE)
- Ultraviolett-Absorptionsspektrum (CLARKE)

Quantitativer Nachweis:

- Gaschromatographie (BEYER)

Therapie:

Die Therapie der akuten Intoxikation besteht in Gabe eines spezifischen Antagonisten, des Naloxon (Narcanti®, Dosierung: 0,4—0,8 mg intravenös, Wiederholung bei Bedarf), einer primären Giftentfernung durch Magenspülung, in Gabe von Kohle und Glaubersalz und evtl. in einer mechanischen Beatmung.

Von einer chronischen Abhängigkeit haben wir abrupt seit Unterstellung unter die BTMVV nichts mehr gehört. Auch früher kam sie fast nur bei Angehörigen des ärztlichen Berufes vor, häufig im Anschluß an eine (zu intensive) Migränetherapie. Entgiftung und Entwöhnung wie beim Heroin (s. dort).

Besonderheiten:

Pentazocin unterliegt der BTMVV.

Aufgrund früherer Testungen glaubte man, daß Pentazocin keine beachtliche abhängigkeits erzeugende Potenz habe, und es wurde für den allgemeinen Gebrauch freigegeben ohne besondere Verschreibungsbeschränkungen. Später wurden Fälle von Selbstverabreichung bei abhängig gewordenen berichtet, und zwar von primär parenteraler Verabreichung (bis 20 Amp./die).

Bei häufigem und wiederholtem Gebrauch entwickelt sich eine Toleranz gegenüber der Analgesie und den subjektiven Wirkungen. Subkutane oder intravenöse Verabreichung von 40 mg Pentazocin erzeugt bei Abhängigen morphinähnliche Effekte. Höhere Dosen bis zu 60 mg führen zu Symptomen wie die von Nalorphin erzeugte Nervosität und der Energieverlust.

Im Gegensatz zum Morphin und anderen Opioiden kann Pentazocin bei Verabreichung an körperlich vom Morphin abhängigen Personen die Morphinentzugssymptome weder verhindern noch mildern. Bei Verabreichung hoher Dosen von Pentazocin an solche Personen lösen die wenn auch schwachen antagonistischen Wirkungen sogar Entzugssymptome aus.

Nach wiederholter Verabreichung (60-90 mg alle 4 Std.) entwickelt sich eine körperliche Abhängigkeit, die durch Naloxon provoziert werden kann, nicht aber durch Nalorphin.

Literatur:

- ALEXANDER, J. L., SPENCE, A.: Central nervous system effects of pentazocine. *Brit. med. J.* 2 (1974) 224.
 BROGDEN, R. N., SPEIGHT, T. M., AVERY, G. S.: Pentazocine: A review of its pharmacological properties, therapeutic efficacy and dependence liability. *Drugs* 5, 6-91 (1973)
 BEYER, K.-H.: Biotransformation der Arzneimittel. Wiss. Verlagsgesellschaft Stuttgart (1975).
 BYRD, G. J., KANE, F. J.: Persistent Psychotic Phenomena following one dose of pentazocine. *Texas Med.* 72 (1976) 68.
 CLARKE, E. G. C., BERLE: Isolation and Identification of Drugs. *The Pharmac. Press.* Bd. I (1969).
 COSMAN, B.: Cutaneous manifestations of pentazocine addiction. *J. Amer. med. ass.* 239 (1978) 404.
 DAVIE, I. T., SCOTT, D. B., STEPHEN, G. W.: Respiratory effects of pentazocine and pethidine in patients anaesthetised with halothane and oxygen. *Brit. J. Anaesth.* 42 (1970) 113,

- ECONOMOU, GL., WARD-MCQUAID, J. N.: A crossed-over comparison of the effect of morphine, pethidine, pentazocine and phenazocine on biliary pressure. *Gut* 12 (1971) 218.
- JEWITT, D. E., MAURER, B. J., HÜBNER, P. J. B.: Increased pulmonary arterial pressure after pentazocine in myocardial infarction. *Brit. med. J.* 1 (1970) 795.
- JOHNSON, K. R., HSUCH, W. A., GLUSMAN, S. M., ARNET, F. C.: Fibrous myopathy. A rheumatic complication of drug abuse. *Arthritis Rheum.* 19 (1976) 923-926.
- KALLOS, T., SMITH, T. C.: Naloxone reversal of pentazocine-induced respiratory depression. *JAMA* 204, 932 (1968)
- KEATS, A. S., TELFORD, J.: Studies of analgesic drugs. VIII. A narcotic antagonist analgesic without psychotomimetic effects. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 143 (1964) 157.
- KINCAID-SMITH (Hrsg.): Analgesic nephropathy. *Kidney International* 13: 1 (1978).
- MOORE, J., CARSON, R. M., HUNTER, R. J.: A comparison of the effects of pentazocine and pethidine administered during labour. *J. Obstet. Gynaec.* 77 (1970) 830.
- MOSTERT, J. W., EVERS, J. L., HOBICA, G. H., MOORE, R. H., MURPHY, G. P.: Circulatory effects of analgesic and neuroleptic drugs in patients with chronic renal failure undergoing maintenance dialysis. *Brit. J. Anaesth.* 42 (1970) 501.
- PITTMAN, K. A., ROSI, CHERNIAK, R., MEROLA, A. J., CONWAY, W. D.: Metabolism in vitro and in vivo of pentazocine. *Biochem. Pharmacol.* 18 (1969) 1673.
- SCHIFF, B. L., KERN, A. B.: Unusual cutaneous manifestations of pentazocine addiction. *J. Amer. med. Ass.* 238 (1977) 1542.
- TILZ, G. P.: Dependence and pseudohallucinatory Symptoms with pentazocine. *Münch. med. Wschr.* 115 (1973) 699.
- WOOD, A. J. J., MOIR, D. C., CAMPBELL, C: Medicines evaluation and monitoring group: Central nervous System effects of pentazocine. *Brit. med. J.* 1 (1974) 305.

Pentobarbital

Synonym:

5-Ethyl-5-(1-methylbutyl)-barbitursäure

Chemische Formel:**Wirkungscharakter und Stoffwechselverhalten:**

86 % werden über den Urin in 6 Tagen ausgeschieden, 73 % davon als 3-Hydroxypentobarbital, 15 % als N-Hydroxypentobarbital, 1 % als Reinsubstanz. Pentobarbital ist ein ultrakurzwirkendes Barbiturat mit mehrfacher Alkylsubstitution. Es wirkt sedierend, hypnotisch, antikonvulsiv und narkotisch. Über den möglichen Wirkungsmechanismus siehe Hexobarbital. Pentobarbital ist eine Säure, der pK_a beträgt 7,6. Es wird nach p.o., i.m. und rektaler Gabe gut resorbiert. Die orale Bioverfügbarkeit beträgt 90-100 %. Maximale Plasmaspiegel treten bei nüchternem Magen in 0,5-2 h und nach Mahlzeiten etwas verzögert auf. Das V_D beträgt 0,9-1 l/kg. Die Plasmaproteinbindung liegt bei 45-70 %, sie nimmt bei Niereninsuffizienz ab. Pentobarbital wird in der Leber zu etwa 80 % inaktiviert. Die Plasma-HWZ liegt bei 20 h (-40 h). Sie ist bei dekompensierter Leberzirrhose verdoppelt, bei extrahepatischem Gallengangsverschluß um 30 % und bei cholestatischer Hepatitis um etwa 60 % verlängert. MG 226; hohe Fettaffinität, Anreicherung in lipoiden Geweben. Nierenclearance: 4 ml/min; Clearance bei forcierter Diurese: 6-14 ml/min; Clearance bei Hämodialyse: 90-120 ml/min; Clearance bei Ultrafiltrations-Peritonealdialyse: 72 mg/h, bei Peritonealdialyse mit Albuminzusatz: 40 mg/h.

Toxizität:

Therapeutische Konzentration: 1-3 mg/l im Blut (SMITH, EHRNEBO, KONZ); Konzentration bei chron. Gabe: 50 mg/l im Blut (MARSHALL)
Letale Konzentration: 30 mg/l im Blut (REHLING, BASELT, CRAVEY, ROBINSON)
LD: 40^{15} mg/kg KG (3-5 g b. Erw.)

Symptome:

Koma, Schock, Atemdepression

Nachweis:

DC (BROUGHTON, quant.), GC, HPLC

Therapie:

Kohle-Pulvis (10 g) nach oraler Aufnahme, Magenspülung, Kohle, Natriumsulfat, Plasmaexpander im Schock, Natriumbikarbonat-Infusion zum Azidoseausgleich. Forcierte alkalisierende Diurese, Hämodialyse, Hämo-perfusion, Peritonealdialyse (Ultrafiltration oder Albuminzusatz). Bei Areflexie solange dialysieren, bis möglichst alle Reflexe wieder da sind.

Literatur:

- ALGERI, E. J., MCBAY, A. J.: The identification of pentobarbital by paper chromatography in a medicolegal death. *New Eng. J. Med.* 248: 423-424, 1953.
- BASELT, R. C., CRAVEY, R. H.: A compendium of therapeutic and toxic concentrations of toxicologically significant drugs in human biofluids. *J. Anal. Tox.* 1: 81-103, 1977.
- BREIMER, D. D.: Clinical pharmacokinetics of hypnotics. *Clin. Pharmacokin.* 2: 93-109, 1977.
- CRAVEY, R. H., REED, D., SEDGWICK, P. R., TURNER, J. E.: Toxicologic data from documented drug-induced or drug-related fatal cases. *Clin. Tox.* 10: 327-339, 1977.
- DOLUISIO, J. T., SMITH, R. B., CHUN, A. H. C., DITBERT, L. W.: Pentobarbital absorption from capsules and suppositories in humans. *J. Pharm. Sci.* 67: 1586-1588, 1978.
- EHRNEBO, M.: Pharmacokinetics and distribution properties of pentobarbital in humans following oral and intravenous administration. *J. Pharm. Sci.* 63: 1114-1118, 1974.
- MARSHALL, L. F., SHAPIRO, H. M., RAUSCHER, A., KAUFMAN, N. M.: Pentobarbital therapy for intracranial hypertension in metabolic coma. *Crit. Care Med.* 6: 1-5, 1978.
- MARSHALL, L. F., SMITH, R. W., SHAPIRO, H. M.: The outcome with aggressive treatment in severe head injuries. *J. Neurosurg.* 50: 26-30, 1979.
- MAYNERT, E. W., DAWSON, J. M.: Ethyl (3-hydroxy-1-methylbutyl) barbituric acids as metabolites of pentobarbital. *J. Biol. Chem.* 195: 389-395, 1952.
- MAYNERT, E. W.: The alcoholic metabolites of pentobarbital and amobarbital in man. *J. Pharm. Exp., Ther.* 150: 118-121, 1965.
- PARKER, K. D., ELLIOT, H. W., WRIGHT, J. A., et al.: Blood and urine concentrations of subjects receiving barbiturates, meprobamate, glutethimide, or diphenylhydantoin. *Clin. Tox.* 3: 131-145, 1970.
- PRESCOTT, L. F., ROSCOE, P., FORREST, J. A. H.: Plasma concentrations and drug toxicity in man. In *Biological Effects of Drugs in Relation to their Plasma Concentrations* (D.S. Davies and B.N.C. Prichard, eds.), University Park Press, Baltimore, 1973, pp. 51-81.
- REHLING, C. J.: Poison residues in human tissues. In *Progress in Chemical Toxicology*, Vol. 3 (A. Stolman, ed.), Academic Press, New York, 1967, pp. 363-386.
- ROBINSON, A. E., MCDOWALL, R. D.: The distribution of amylobarbitone, butobarbitone, pentobarbitone and quinalbarbitone and the hydroxylated metabolites in man. *J. Pharm. Pharmac.* 31: 357-365, 1979.
- SMITH, R. B., DITBERT, L. W., GRIFFEN, W. O. Jr., DOLUISIO, J. T.: Pharmacokinetics of pentobarbital after intravenous and oral administration. *J. Pharm. Biopharm.* 1: 5-16, 1973.
- SUN, S., CHUN, A. H. C.: Determination of pentobarbital in serum by electron-capture GLC. *J. Pharm. Sci.* 66: 477-480, 1977.
- TANG, B. K., INABA, T., KALOW, W.: N-hydroxylation of pentobarbital in man. *Drug. Met. Disp.* 5: 71-74, 1977.
- TITUS, E., WEISS, H.: The use of biologically prepared radioactive indicators in metabolic studies: metabolism of pentobarbital. *J. Biol. Chem.* 214: 807-820, 1955.

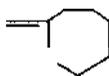
Pentylentetrazol

Synonyma:

Pentetrazol; 6,7,8,9-Tetrahydro-5H-tetrazolo-(1,5)-azepin; β -Cyclopentamethylenetetrazol; 1,5-Pentamethyltetrazol; 6,7,8,9-Tetrahydro-5-azepotetrazol; 1,2,3-Tetrazacyclohepta-8,2-cyclopentadien; 7,8,9,10-Tetrabicyclo-(5,3)-8,10-decadien; Metrazol;

Chemische Formel:

$C_6H_{10}N_4$



Beschaffenheit:

Geruchlose, farblose Kristalle oder weißes Pulver mit leicht scharfem, bitteren Geschmack; gut löslich in Wasser und organischen Lösungsmitteln; 4,91 %ige Lösung ist isoton; SP = 57-60°C; MG = 138,17. Vor Licht und Feuchtigkeit schützen!

Verwendung:

Zentral bedingte Kreislaufschwäche, geistige Erschöpfungszustände, Atemschwäche und -kollaps während Anästhesie, Vergiftung mit Narkosemitteln besonders Barbituraten, Unterstützung bei Herz-Kreislauf stillstand; früher in der Psychiatrie zur Krampftherapie. Wegen heute besserer Alternativen, wird Pentetrazol im allgemeinen nicht mehr empfohlen.

Wirkungscharakter:

Allgemeines zentrales Stimulans; wirkt besonders exzitatorisch auf Neurone des Atem- und Kreislaufzentrums; das Blutangebot in den Koronarien steigt; wirkt stark krampferregend; trizyklische Antidepressiva erniedrigen die Krampfschwellendosis, durch Elektroschock wird die Schwelle erhöht; bei Ratten fand man verringertes Ansprechen auf Pentetrazol nach Reduktion des Plasmafolsäurespiegels.

Stoffwechselverhalten:

Schnelle orale Resorption, schnelle und unveränderte Ausscheidung mit Urin; Wirkdauer 3–8 min; HWZ 15 min

Toxizität:

LD₅₀ Ratten oral 170 mg/kg

Krampfdosis beim Menschen: 0,3-0,5 g i.v.

0,9-1,5 g s.c.

1,5-3,0 g oral

Letaldosis beim Menschen: doppelte Krampfdosis!

Symptome:

ZNS: epileptische Krämpfe, häufig mit Frakturen, Luxationen, danach Depression; Atemlähmung, Hypoxie, Schock; psychisch: Erregung, Angst, Wahn.

Auge: Blepharospasmen, Pupillenreaktionsstörungen, Lähmung äußerer Augenmuskeln

Nachweis:

Dünnschicht-, Papierchromatographie

Infrarot-, UV-Spektrometrie

Therapie:

- sofortige iv.-Injektion von Diazepam, Thiopental oder Suxamethonium
- Beatmung
- im Schock Plasmaexpander, Azidoseherapie mit Natriumbikarbonat
- nach oraler Aufnahme primäre Giftentfernung durch Kohle-Pulvis, Magenspülung und Kohle-Pulvis

Literatur:

BERCEL, N. A.: Experiences with pharmacological methods for the lateralization of temporal epileptic foci. Acta Neurochir. (Wien) 23 Suppl; 271-81 (1976).

DAVID, J.: Pholic ant pentylenetetrazole induced seizure susceptibility in Macaca mullatta. J. Med. Primatol; 6 (6), 337-43 (1977).

LIETZ, S.: Tauglichkeitsdiagnostik mit Hilfe des EEG: die Metrazol-Provokation. Verkehrsmed. 27, 1-14 (1980).

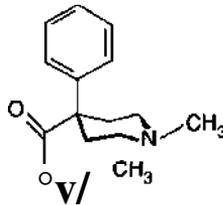
LIETZ, S., SCHROEDER, W.: Der Wert der Pentetrazol-Provokation im EEG für die Begutachtung der Fahrtauglichkeit. Psychiatr. Neurol. Med. Psychol. (Leipz.); 12, 726-33 (1981).

Pethidin

Synonyma:

1-Methyl-4-phenyl-piperidin-4-carbonsäure-ethylester
 Pethidin, 1 -Methyl-4-phenyl-isonipecotinsäure-ethylester; Isonipecaïn

Chemische Formel:



Beschaffenheit:

MG: 247, 34

Pethidin ist ein feinkristallines, weißes und geruchloses Pulver mit salzigem, bitterem Geschmack. Gegenüber UV-Licht ist Pethidin empfindlich. Es ist gut löslich als Hydrochlorid. Wäßrige Lösungen zersetzen sich allmählich (BROCKELT, 1972).

Verwendung:

Pethidin ist ein 1939 eingeführtes synthetisches Piperidinderivat, das ursprünglich wegen seiner atropinartigen Wirkung auf der Suche nach einem Spasmolytikum auffiel.

Pethidin wird in Form seines salzsauren Salzes als starkes Analgetikum und Spasmolytikum verwendet. Seine Indikationen decken sich weitgehend mit denen des Morphin. Wegen seines guten sedierenden Effektes wird es vor allem auch in der chirurgischen Prämedikation und in der Geburtshilfe bevorzugt. Bei Koliken der Harn- und Gallenwege ist es dem Morphin überlegen, da es Spasmen dieser Organe weniger intensiv fördert. Pethidin unterliegt der BTMVV.

Vorkommen:

Dolantin® (Hoechst)

Wirkungscharakter und Stoffwechselverhalten:

Pethidin ist eine Base, der pK_a beträgt 8,7. Es wird nach oraler Gabe rasch und gut resorbiert (wegen eines First-pass-Metabolismus systemische Bioverfügbarkeit um 50 %), mit maximalen Plasmaspiegeln in 1-2 h. Nach intramuskulärer Gabe treten maximale Plasmaspiegel in 25 min (bis 60 min) auf, 80 % der Dosis sind in 6 h resorbiert. Bei Patienten mit Lebererkrankungen (Leberzirrhose, akute Hepatitis) ist die orale Bioverfügbarkeit deutlich erhöht. Das V_D beträgt zu Behandlungsbeginn etwa 1,5 l/kg, während Gleichgewichtskonzentrationen etwa 4 l/kg. Die Plasmaproteinbindung liegt bei 40–60%, sie nimmt im Alter und mit steigender Alkoholeinnahme ab.

Pethidin wird in der Leber zu aktiven und inaktiven Metaboliten abgebaut (60-95 %). Die Ausscheidung erfolgt in den Urin, hauptsächlich als Metabolite, nur etwa 5 % sind unverändert. Durch Harnansäuerung erhöht sich der Anteil unveränderten Pethidins im Urin (bis 28 %).

Die Plasmahalbwertszeit ist vom Urin-pH abhängig, sie beträgt durchschnittlich 2–4 h. Sie ist bei opiatabhängigen Patienten nicht verändert, bei Patienten mit akuter Hepatitis oder Leberzirrhose auf 7-8 h verlängert. Bei Niereninsuffizienz kann nach wiederholter Gabe von Pethidin Norpethidin (ein aktiver Metabolit

mit der Hälfte der analgetischen und dem Doppelten der konvulsiven Wirkung von Pethidin) kumulieren. Dialysierbarkeit: Unbekannt.

Die Wirkung tritt nach p.o. Gabe in 20 min, nach s.c. und i.m. Gabe in 10 min und nach i.v. Gabe in 5 min ein. Sie erreicht nach p.o., s.c. und i.m. Gabe ihr Maximum nach etwa 1 h und dauert nach p.o., s.c. und i.m. Gabe 2 h an, nach i.v. Gabe etwa 2 h. Der Wirkungsmechanismus wird mit einer Stimulierung enkephalinerger Neuronen erklärt (siehe Morphin). Es besitzt möglicherweise nur eine geringe obstipierende und antitussive Wirkung. Eine vagolytische und anticholinerge Eigenwirkung ist relativ gering.

Wirkungen auf das ZNS:

Die Wirkungen des Pethidins auf das ZNS sind denen des Morphin sehr ähnlich.

Analgesie:

Pethidin kann in allen Fällen verabreicht werden, in denen ein Opioid angezeigt ist. Allerdings ist das Pethidin in einigen Situationen wegen seiner geringeren spasmogenen Wirkung dem Morphin vorzuziehen. Die Analgesie ist wie beim Morphin zentral bedingt. Der analgetische Effekt ist beim Pethidin 5—10mal schwächer als beim Morphin. Die Wirkungsdauer ist kürzer.

Applikationsformen, Wirkungseintritt, Wirkungsmaximum, Wirkungsdauer und Dosierung:

Pethidin kann parenteral, oral und rektal verabreicht werden.

Eine Dosis von 50—100 mg Pethidin ist bei parenteraler Verabreichung einer Dosis von 10 mg Morphinäquivalent. Da weder Morphin noch Pethidin in dieser Dosierung bei allen Patienten in allen Situationen eine ausreichende Analgesie bewirken, sind manchmal höhere Dosen erforderlich.

Hinsichtlich des gesamten analgetischen Effektes ist Pethidin nur halb so wirksam bei oraler als bei parenteraler Verabreichung.

Parenterale Verabreichung:

intramuskulär:	Dosierung (ED):	50-100 mg
(subcutan)	Wirkungseintritt:	nach 5-20 Minuten
	Wirkungsmaximum:	nach 1 Stunde
	Wirkungsdauer:	2-4 Stunden (bis zu 6 Stunden)

Die Pharmakokinetik nach subcutaner Verabreichung entspricht der nach intramuskulärer, jedoch kommt es nach dieser Applikationsform häufig zu lokaler Irritation und Gewebsinduration. Häufig wiederholte subcutane und intramuskuläre Gaben können zu schweren Muskelfibrosen führen (JOHNSON).

Zur sofortigen Schmerzbeseitigung, z.B. von Steinkoliken und ähnlichen schweren Schmerzzuständen können 50-100 mg Pethidin intravenös verabreicht werden. Diese Applikationsform erhöht das Auftreten und die Schwere der Nebenwirkungen. Bei Asthenikern kann es zu Blutdruckschwankungen kommen. Die intravenöse Injektion soll deshalb langsam erfolgen und zweckmäßigerweise zusammen mit etwa 10 ml 10%iger Traubenzucker- oder physiologischer Kochsalzlösung.

Orale Applikation:	Dosierung:	25-30 mg
	Wirkungseintritt:	nach 20-40 Minuten
	Wirkungsmaximum:	nach ca. 2 Stunden
	Wirkungsdauer:	mehrere Stunden.

Die Effektivität des Pethidin bei oraler Verabreichung ist nicht in demselben Maße reduziert wie bei Morphin. Die orale Verabreichung ist bei leichteren bis mittelstarken Schmerzzuständen indiziert.

Die Einzeldosis bei rektaler Verabreichung beträgt 100 mg, die Wirkung tritt mit einer Latenz von 20—40 Minuten ein.

EMD: 150 mg

TMD: 500 mg

Höchstverschreibungsmenge: 1000 mg

Kinder:	EMD: 1 mg/kg
	TMD: 3 mg/kg.

Darm:

Pethidin erzeugt im Gegensatz zum Morphin keine Obstipation. Der Dickdarm wird nicht beeinflusst, der Tonus des Dünndarms wird leicht erhöht.

Gallenwege:

Nach äquianalgetischen Dosen ist der Pethidin-induzierte Spasmus im Ductus choledochus als auch die Druckerhöhung im Ductus hepaticus communis geringer als bei Morphin. Die spasmogene Wirkung auf die Gallenwege ist jedoch ausreichend, um bei Koliken und nach Cholecystektomie das Pethidin zusammen mit einem Spasmolytikum zu verabreichen.

Ureter und Harnblase:

Pethidin kann auch den Tonus des Ureters erhöhen. Allerdings treten Miktionsstörungen im Vergleich zu Morphin hier selten auf.

Wie Morphin hat auch Pethidin einen antidiuretische Effekt.

Uterus:

Der gesunde Uterus einer nicht-schwangeren Frau wird durch Pethidin kaum beeinflusst. Pethidin findet Anwendung in der Geburtshilfe, da es bei ungenügender Dehnung des unteren Uterinsegments Spasmen löst und den Wehenschmerz dämpft. Der Einfluß therapeutischer Dosen auf die Wehentätigkeit ist gering. Zur Ausschaltung oder Verminderung eines eventuellen atemdepressorischen Effekts auf das Neugeborene sollte hier Pethidin auch mit einem Zusatz von Levallorphan verabreicht werden.

Der Geburtsverlauf wird, vor allem durch Verkürzung der Eröffnungsperiode, in seiner Dauer durchschnittlich um 30 % herabgesetzt. Auch die Austreibungszeit wird erheblich beschleunigt.

Pethidin hat keinen Einfluß auf die postpartale Kontraktion und Involution des Uterus. Ein vermehrtes Auftreten einer postpartalen Hämorrhagie ist nicht bekannt.

Bronchialmuskulatur:

Die relativ schwach atropin-artige Wirkung des Pethidin ist immerhin so stark ausgeprägt, daß eine Lösung von Spasmen der Bronchialmuskulatur möglich ist und die Bronchialsekretion vermindert wird.

Wirkungen auf die Haut:

Bei subcutaner Injektion kann es zu Rötung und örtlicher Blasenbildung kommen, wahrscheinlich durch Histaminfreisetzung.

WAISBRENT und SMITH (1978) beschrieben zwei Fälle von multiplen kalten Abszessen an den Injektionsstellen von Pethidin.

Allergische Reaktionen:

Pethidin führt in seltenen Fällen auch zu Allergien. Beschrieben wurden Urtikaria, angioneurotische Ödeme und auch ein anaphylaktischer Schock sowie Asthma bronchiale. Diese seltenen Nebenwirkungen spielen praktisch keine größere Bedeutung.

Stoffwechselverhalten:

Pethidin wird hauptsächlich in der Leber metabolisiert. Es wird im tierischen und menschlichen Stoffwechsel durch ein besonderes Enzym, die „Dolantin“-Esterase abgebaut, die sich fast ausschließlich in den Lebermikrosomen findet. Die Plasma-Halbwertszeit beträgt etwa 3 Stunden. Bei Patienten mit Leberzirrhose erhöht sich die FTWZ auf 6 Stunden (KLOTZ, 1974).

Etwa 60 % des Pethidin liegen im Plasma in protein-gebundener Form vor. Ältere Patienten weisen eine höhere Plasmakonzentration und eine verminderte Proteinbindung auf (MATHER).

Pethidin unterliegt im menschlichen und tierischen Stoffwechsel einer verhältnismäßig schnellen und fast vollständigen Metabolisierung (ALEXANDER, 1974; DHILLON, 1973).

Die menschliche Leber deakyliert pro Stunde ca. 15% des aufgenommenen Pethidin (CALDWELL). Die Elimination erfolgt überwiegend über die Niere. Beim Menschen werden innerhalb 1 Stunde ca. 20 % einer intravenös verabreichten, therapeutischen Dosis von Pethidin eliminiert. Nach intravenöser Verabreichung von 175 mg Pethidin konnten innerhalb 24 Stunden 65 % desselben in unveränderter Form oder in

Form von Metaboliten im Urin gefunden werden. Folgende Metaboliten werden im Urin gefunden:

Norpethidin (7% der ausgeschiedenen Gesamtwirkstoffe)

Pethidinsäure, unkonjugiert (21 %)

Pethidinsäure, konjugiert (16%)

Norpethidinsäure, unkonjugiert (7,5 %)

Norpethidinsäure, konjugiert (15 %).

Etwa 1/3 des verabreichten Pethidin kann im Urin in Form N-demethylierter Derivate erscheinen. Weniger als 10 % der Dosis werden unverändert im Urin ausgeschieden (MISTRA, 1978).

Der Metabolit Nor-Pethidin unterscheidet sich vom Pethidin, indem er einen stärker erregenden Effekt und einen geringeren depressorischen Effekt besitzt. Bei parenteraler Verabreichung toxischer Dosen von Pethidin übersteigt die Resorptionsrate die Nor-Pethidin-Bildungsrate, und im klinischen Bild überwiegt die ZNS-Depression. Bei oraler Verabreichung toxischer Dosen übersteigt die Resorptionsrate nicht die Kapazität der Leber, Pethidin in Nor-Pethidin umzuwandeln. Daher nimmt das Verhältnis Nor-Pethidin zu Pethidin zu, was sich klinisch in Stupor und Konvulsionen äußert. Ein ähnliches Bild zeigt sich bei Patienten mit Niereninsuffizienz nach Pethidin-Verabreichung, bei denen die Konzentration von Nor-Pethidin abnorm hoch sein kann (SZETO). Opioidantagonisten blockieren den konvulsiven Effekt bei der Maus (GILBERT).

Nach verschiedenen Untersuchungen differiert der Stoffwechsel bei Gesunden und Süchtigen nur unwesentlich (CALDWELL). Jedoch bei akuter (Virushepatitis) oder massiver chronischer Leberschädigung (Zirrhose) sind je nach Schwere der Erkrankung die Metabolisierungsraten manchmal um mehr als 50 % reduziert. Trotz Leberschadens liegt allerdings eine gleiche Organverteilung von Pethidin und seinen Metaboliten vor bei ähnlicher Proteinbindung bzw. Konjugierung wie im gesunden Organismus (MCHORSE).

Die Metabolisierung und Elimination von Pethidin ist vom pH-Wert des ausgeschiedenen Urins abhängig. Je niedriger der pH-Wert, desto höher der Anteil des ausgeschiedenen Pethidin und dessen Metaboliten, insbesondere nehmen unverändertes Pethidin und Norpethidin prozentual zu, die konjugierten und hydrolysierten Metaboliten jedoch ab (RITSCHERL). Tierversuche ergaben, daß männliche Tiere Pethidin wesentlich schneller abbauen und ausscheiden als Weibchen (KATO).

Pethidin passiert die Placentaschranke und bewirkt schon bei therapeutischer Dosierung eine beachtliche Zunahme des Prozentsatzes von Babies, bei denen die Atmung verzögert einsetzt, AMV und Sauerstoffsättigung vermindert sind und eine Wiederbelebung erforderlich ist. Die Konzentration im kindlichen Kreislauf kann zum Zeitpunkt der Geburt höher sein als im mütterlichen Kreislauf (MORGAN). Pethidin hat beim Neugeborenen allerdings einen geringeren atemdepressorischen Effekt als Morphin.

Toxizität:

LDL₀ spez. Mann: 15 mg/kg

LD₅₀ oral Ratte: 162 mg/kg

LD₅₀ oral Maus: 200 mg/kg

Therapeut. Dosis: 0,15-0,55 mg/l im Blut (GLARKO), 1-10 mg/l im Urin

Letale Dosis: 4,12 mg/l im Blut (i.v. oral)

Letale Dosis 15; 150 mg/l im Urin (i.v.; oral; SIEK, 1978).

Beim Menschen liegt die letale Dosis bei oraler Aufnahme bei 1 g Pethidin. Bei Süchtigen allerdings werden Tagesdosen von 3-4 g und mehr vertragen.

LD 50 (Ratte): orale Applikation: 170 mg/kg

intraperitoneale Appl.: 90 mg/kg

LD 50 (Maus): subcutane Appl.: 150 mg/kg

intravenöse Appl.: 70 mg/kg

intraperitoneale Appl.: 50 mg/kg

Tödliche Dosis beim Kaninchen: 30 mg/kg intravenös

700 mg/kg peroral.

Symptome **und** klinische Befunde:

Vergiftungserscheinungen bei Mißbrauch von Pethidin ähneln den Symptomen einer Atropin-Vergiftung. Im Gegensatz zur Morphin-Vergiftung findet sich nach Pethidin-Einnahme keine Miosis, sondern eine Mydriasis, verbunden mit z.T. erheblichen Sehstörungen, Mundtrockenheit, Hyperthermie, Tachykardie,

Nausea, Schwindel, Muskelzittern im Gesicht, Koordinationsstörungen, Ataxie, Tremor und Krämpfe werden beobachtet. Schlafstörungen, Bewußtseinstörung, allgemeine Abgeschlagenheit, Gähnen und Niesen können vorkommen (STEINBRECHER).

Später kann es, vor allem bei hohen Dosen, zu Atemdepression, Parästhesien mit teilweisem Verlust von Kälte- und Schmerzempfindungen kommen.

Der Pethidin-Abhängige bietet ein ähnliches Bild wie der Morphinist: Krankes Aussehen, blaßgelbes Hautkolorit, halonierte Augen, Kachexie, im fortgeschrittenen Zustand psychische Veränderungen und allgemeine körperliche und seelische Depravation.

Bei Verabreichung von Pethidin an Kinder und Epileptiker können bereits therapeutische Dosen Krämpfe und Erregungszustände auslösen. Die spasmolytischen Eigenschaften von Pethidin vermindern den Tonus der glatten Muskulatur der Blutgefäße, so daß ein orthostatischer Kollaps die Folge sein kann.

Dosisreduktion oder Absetzen des Pethidin bei Gewöhnung führen zu weniger bedrohlichen Abstinenzerscheinungen als ein Morphinentzug. Morphinantagonisten führen bei Pethidinabhängigkeit nicht regelmäßig zu Abstinenzerscheinungen außer bei sehr hoher Toleranz. Morphinentzugerscheinungen werden durch Pethidin unterdrückt. Die Abstinenzerscheinungen bestehen vor allem in allgemeinem Unwohlsein, Schlaflosigkeit und Reizbarkeit.

Nachweis:

Asservate:

Urin, Mageninhalt, Blut

Extraktion:

Zum Nachweis ist zunächst die Hydrolyse des biologischen Materials (z. B. Urin, Organparenchym) erforderlich. Pethidin wird aus wäßrigen Lösungen bei alkalischer Reaktion (pH 8-10) mit verschiedenen organischen Lösungsmitteln extrahiert.

Qualitative Nachweis:

Farbtest (BURNS, 1955), Papierchromatographie, Dünnschichtchromatographie, Gaschromatographie (MATHER), Ultraviolett-Absorptionsspektrum (KAZYAK, 1959), Massenspektrum (HORNING, 1976), Radio- und enzymimmunologische Nachweismethoden (CLEELAND, 1976),

Quantitative Nachweis:

Als Farbkomplex (BURNS, 1955), in Blut, Urin und Organewebe, Gaschromatographische Bestimmung (MATHER, 1975), Fluorometrische Bestimmung (DAL CORTIVO, 1970), UV-analytische Bestimmung (KAZJAK, 1959).

Therapie:

Bei Atemdepression infolge Überdosierung Gabe spezifischer Morphin-Antagonisten z. B. Levallorphan-tartrat oder Naloxon (Narcanti®).

Nach Abklingen der Wirkung werden stets Nachinjektionen erforderlich werden.

Magenspülung erst nach Gabe des Antagonisten. Giftentfernung bei Injektion sehr großer Mengen („Fixer“): Umspritzung mit 1 mg Suprarenin (1 ml der Lösung 1 : 1000).

Bei Vergiftung mit Dolantin Spezial ist zu berücksichtigen, daß Dolantin® Spezial bereits 0.625 bzw. 1.25 mg Lorfan pro Ampulle (1 bzw. 2 ml) enthält. Bei Opioidabhängigen kann Dolantin® Spezial zu akuten Entziehungserscheinungen führen.

Sauerstoffbeatmung und Anregung der Diurese durch Infusion. Bei allergischen Zwischenfälle antiallergische Behandlung. Bei chronischer Abhängigkeit Entwöhnung siehe Heroin.

Literatur:

- ALEXANDER, F., COLLETT, R. A.: Res. Vet. Sei. 17 (1974) 136.
 BURNS, D. J., BERGER, B. L., LIET, P. A.: The physiological disposition and fate of meperidine (Demerol) in man and a method for its estimation in plasma. J. Pharm. Exp. Ther. 114: 289-298, 1955.
 BROCKELT, G., POHLOUDEK-FABINI, R., KEMPA, H.: Pharmazie 27 (1972) 449.
 CALDWELL, J., SEVER, P. S.: Clin. Pharmac. and Therapeutics 16 (1974) 999.

- CHAN, K., KENDALL, M. J., WELLS, W. D. E.: Factors influencing the excretion and relative physiological availability of pethidine in man. *J. Pharm. Pharmacol.* 27: 235-241, 1975.
- CLEELAND, R., CRISTENSON, J., USATEGUI-GOMEZ, M., HEVERAB, J., DAVIS, R., GRUNBERG, E.: *Clin. Chem.* 22 (1976) 712.
- DAL CORTIVO, L. A., DEMAYO, M. M., WEINBERG, S. B.: Fluorometric determination of microgram amounts of meperidine. *Anal. Chem.* 42: 941-942, 1970.
- DHILLON, K. S., PAUL, B. S.: *Indian J. Physiol. Pharmacol.* 17 (1973) 75.
- EVANS, M. A., HARBISON, R. D.: Micromethod for determination of meperidine in plasma. *J. Pharm. Sci.* 66:599-600, 1977.
- GILBERT, P. E., MARTIN, W. R.: Antagonism of the convulsant effects of heroin, d-propoxyphen, meperidine, normeperidine and thebaine by naloxon in mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 192 (1975) 538-541.
- HARTVIG, P., KARLSSON, K., JOHANSSON, L.: Determination of pethidine in plasma by electron-capture gas chromatography after reaction with trichloroethyl chloroformate. *J. Chrom.* 121: 235-242, 1976.
- HARTVIG, P., KARLSSON, K. E., LINDBERG, C., BOREUS, L. O.: Simultaneous determination of therapeutic plasma concentrations of pethidine and norpethidine in man by electron capture gas chromatography. *Eur. J. Clin. Pharm.* 11: 65-69, 1977.
- HORNING, M. G., THENOT, J. P., HAEGELE, K., NOWLIN, J., STAAORD, M., SOMMER, K. FL: *Fed. Proc.* 35 (1976) 1557.
- MCHORSE, T. S., WILKINSON, G. R., JOHNSON, R. F., SCHENKER, S.: *Gastroenterology* 68 (1975) 775.
- JOHNSON, K. R., HSUCH, W. A., GLUSMAN, S. M., ARNET, F. C.: Fibrous myopathy. A rheumatic complication of drug abuse. *Arthritis Rheum.* 19 (1976) 923-926.
- KATO, R.: *Drug Metabol. Res.* 3 (1974) 1.
- KAZYAK, L.: Determination of meperidine in biological specimens in conjunction with a case of Demerol intoxication. *J. For. Sci.* 4: 264-275, 1959.
- KLOTZ, U., MCHORSE, T. S., WILKINSON, G. R., SCHENKER, S.: The effect of cirrhosis on the disposition and elimination of meperidine in man. *Clin. Pharmacol. Ther.* 16 (1974) 667-675.
- LAWRENCE, C. A.: Pethidine-induced hypertension in pheochromocytoma. *Brit. med. J.* 1 (1978) 149.
- LINDBERG, C., BOGENTOFT, U., BONDESSON, U.: Mass spectrometric identification of a new metabolite of pethidine. *J. Pharm. Pharmacol.* 27: 975-976, 1975.
- LINDBERG, C., BERG, M., BOREUS, L. O.: A selected monitoring method for the determination of pethidine and norpethidine in plasma. *Biomed. Mass. Spec.* 5: 540-543, 1978.
- LINDBERG, C., BONDESSON, U., HARTVIG, P.: Investigation of the urinary excretion of pethidine and five of its metabolites in man using selected ion monitoring. *Biomed. Mass. Spec.* 7: 88-92, 1980.
- MATHER, L. E., TUCKER, G. T., PFLUG, A. E., LINDOP, M. J.: *Pharmacol. Ther.* 17 (1975) 21-30.
- MATHER, L. E., TUCKER, G. T.: Meperidine and other basic drugs: general method for their determination in plasma. *J. Pharm. Sci.* 63: 306-307, 1974.
- MATHER, L. E., TUCKER, G. T., PFLUG, A. E. et al.: Meperidine kinetics in man. *Clin. Pharm. Ther.* 17: 21-30, 1975a.
- MATHER, L. E., LINDOP, M. J., TUCKER, G. T., PFLUG, A. E.: Pethidine revisited: plasma concentrations and effects after intramuscular injection. *Brit. J. Anaesth.* 47: 1269-1275, 1975b.
- MATHER, L. E., TUCKER, G. T.: Systemic availability of orally administered meperidine. *Clin. Pharm. Ther.* 20: 535-540, 1976.
- MISRA, A. L.: Metabolism of opiates. In: *Factors Affecting the Action of Narcotics*. Hrsg. Adler, M.L., L. Manara and R. Samanin. Raven Press New York (1978) 297-343.
- MORGAN, D., MOORE, G., THOMAS, J., TRIGGS, E.: Disposition of meperidine in pregnancy. *Clin. Pharmacol., Ther.* 23 (1978) 288-295.
- RITSCHHEL, W. A.: *Angewandte Biopharmazie*. Wissenschaftl. Verlagsges. Stuttgart (1973).
- SHIN, A. P. L., ROBINSON, K., AU, W. Y. W.: Determination of therapeutic serum concentration of oral and parenteral meperidine by gas liquid chromatography. *Eur. J. Clin. Pharm.* 9: 451-456, 1976.
- SIEK, T. J., EICHMEIER, L. S., CAPLIS, M. E., ESPOSITO, F. E.: The reaction of normeperidine with an impurity in Chloroform. *J. Anal. Tox.* 1: 211-214, 1977.
- SIEK, T. J.: The analysis of meperidine and normeperidine in biological specimens. *J. For. Sci.* 23: 6-13, 1978.
- STAMBAUGH, J. E., WAINER, I. W., SANSTEAD, J. K.: The clinical pharmacology of meperidine-comparison of routes of administration. *J. Clin. Pharm.* 16: 245-256, 1976.
- STEINBRECHER, W., SOLMS, H.: *Sucht und Mißbrauch*. Thieme Verlag Stuttgart (1975) IV S. 61 VIII S. 60 und S. 130.
- STILLWELL, W. G., MYRAM, C. S., STEWART, J. T.: Meperidine metabolites: identification of N-hydroxynormeperidine and hydroxy-methoxy derivative of meperidine in biological fluids. *Res. Comm. Chem. Path. Pharm.* 14: 605-619, 1976.
- STOELTING, R. K.: Ventilatory arrest after meperidine. *Clin. Rep.* 56 (1977) 727.
- SZETO, H. H., INTURRISI, C. E.: Simultaneous determination of meperidine and normeperidine in biofluids. *J. Chrom.* 125: 503-510, 1976.
- SZETO, H. H., INTURRISI, C. E., HOUDE, R., SAALS, S., CHEIGH, J., REICHENBERG, M. M.: Accumulation of normeperidine, an active metabolite of meperidine in patients with renal failure or Cancer. *Ann. Intern. Med.* (1977) 738-741.
- TODD, E. L., STAFFORD, D. T., MORRISON, J. C.: Determination of meperidine and normeperidine in serum by gas chromatography/mass spectrometry. *J. Anal. Tox.* 3: 256-259, 1979.

VERBEECK, R. K., JAMES, R. C., TABER, D. F.: The determination of meperidine, normeperidine and deuterated analogs in blood and plasma by gas chromatography mass spectrometry selected ion monitoring. *Biomed. Mass. Spec.* 7: 58-60, 1980.

WAINER, I. W., STAMBAUGH, J. E.: GLC determination of meperidinic and normeperidinic acids in urine. *J. Pharm. Sci.* 67: 116-118, 1978.

WAISBREN, B. A., SMITH, M. B.: Hypersensitivity to meperidine. *J. Amer. med. Ass.* 239 (1978) 1395

Phenacetin

Synonyma:

4-Ethoxy-Acetanilid

(4-Ethoxyphenyl)-acetamid

2,3-Dihydro-1,5-dimethyl-2-phenyl-1H-pyrazol-3-on

p-Ethoxyacetanilid, Acet-p-phenetidin, 4-Acetamino-phenol-ethylether, 4-Acetaminophenetol, Acetophenetidin, Acetylphenetidin, Paracetophenetidin, p-Acetophenethidin, p-Phenetidin, Phenazon

Chemische Formel:

$C_{10}H_{13}NO_2$

Beschaffenheit:

MG: 179,24

Färb- und geruchlose Kristalle von schwach bitterem Geschmack, in Wasser kaum löslich.

Verwendung:

Therapeutische Anwendung als Analgetikum und Antipyreticum, als Ersatz für Acetylsalicylsäure bei Patienten, bei denen ASS kontraindiziert ist, z. B. bei peptischen Ulcera oder wenn die durch Aspirin verlängerte Blutungszeit nachteilig wäre.

Vorkommen:

Phenacetin wurde 1887 in die Therapie eingeführt und findet heute nur noch selten Anwendung, wenn es auch früher häufig in Kombinationspräparaten enthalten war.

Frühere Handelsformen:

Acetophenedin, Phenin u.a., sowie in zahlreichen Kombinationspräparaten wie z.B.: Antifönon, Cachets Dolomo Oblaten, Commotional, Compretten Analgeticum „MBK“, Contraneural, Dolviran, Eu Med, Gelonida antineuralgica, Grippex, Melabon, Neuralgin, Octadon, Quadronal, Saridon, Siguran, Temagin, Thomapyrin, Tipsol, Treupel,

Phenacon: Eu-med, Migräne-Kranit, Sanalgutt

Wirkungscharakter:

Analgetische, antipyretische und antiphlogistische Wirkung.

Phenacetin hat analgetische und antipyretische Effekte, die sich nicht bemerkenswert von denen des Aspirin unterscheiden. Der antiphlogistische Effekt ist beim Phenacetin schwach ausgeprägt.

Für die Wirkung im Organismus entscheidend ist das Hauptstoffwechselprodukt des Phenacetin, das Paracetamol (N-Acetyl-p-Aminophenol). Dieses ist für eine zentralangreifende, antipyretische und analgetische Wirkung von Bedeutung.

Paraaminophenol-Derivate wirken über eine geringe Hemmung der Prostalglandinsynthetase in der Peripherie. Sie wirken gegen peripher bedingte Schmerzen schlechter als Salicyl- und Pyrazolderivate. Andererseits sind sie gut magenverträglich (AMEER).

Subjektive Effekte und Entstehung von Mißbrauch.

Phenacetin kann Entspannung, Schläfrigkeit, Euphorie, Erregung und vermehrte Leistungsfähigkeit bewirken. Diese Effekte können zu Mißbrauch verleiten. Bei gesunden Personen sind die subjektiven Effekte nach einer Einzeldosis von 2 g Phenacetin Schläfrigkeit (geringer ausgeprägt, aber unangenehmer als nach 150 mg Pentobarbital), leichte Verwirrtheit, Schwindel und eine gewisse Loslösung von der Realität. Unruhe und Erregung können 3-4 Tage nach dem Abbrechen einer chronischen Phenacetin-anwendung auftreten,

Verschiedene Wirkungen im Organismus:

Einzelne oder wiederholte Gaben von Phenacetin haben keine Auswirkung auf das Herz-Kreislauf- und das Atmungssystem. Es kommt zu keinen Veränderungen im Säure-Basen-Haushalt. Auch Irritationen, Erosionen und Blutungen der Magenschleimhaut kommen nach Phenacetinverabreichung nicht vor. Es besteht nur ein geringer Einfluß auf Thrombocyten, die Blutungszeit wird nicht beeinflusst. Auch die Ausscheidung der Harnsäure bleibt unverändert.

Stoffwechselverhalten:

Phenacetin wird praktisch vollständig und rasch aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert. Die maximale Konzentration im Blut wird $1/2$ -2 Stunden nach oraler Anwendung erreicht. Die Proteinbindung im Blut beträgt 30 %, die Plasma-HWZ 1-3 Stunden.

Die metabolische Elimination von Phenacetin ist unproblematisch, wenn die Konjugation mit Glukuronsäure (85%) und mit Schwefelsäure (5%) gewährleistet ist. Bei Kleinkindern und Säuglingen sind die Fähigkeiten zur Konjugation noch nicht „ausgereift“. Der Anfall der auf dem Nebenweg entstehenden toxischen Oxidationsprodukte ist besonders groß, es kommt zur Methämoglobinämie. Bei Dosen von 3 x 100 mg Phenacetin täglich stieg der Met-Hb-Gehalt bei 3 Monate alten Säuglingen auf 3,5 %, bei 1 Monat alten auf 6 %. Säuglingen und Kleinkindern soll deshalb kein Phenacetin gegeben werden.

Phenacetin wird hauptsächlich durch hepatische mikrosomale Enzyme metabolisiert (MARGETS). Der Hauptmetabolit ist das N-Acetyl-Paraaminophenol (= NAPAP), das Paracetamol, welches hinsichtlich der Methämoglobulinbildung ungefährlich ist. Phenacetin wird zu mindestens einem Dutzend anderer Stoffwechselprodukte umgewandelt. Die Metaboliten Hydroxyphenitidin und p-Phenetidin werden für die Methämoglobinämie verantwortlich gemacht und angeschuldigt, Karzinombildung im urogenitalen System zu verursachen.

Die Elimination erfolgt über die Niere. Nach Gabe von 1-2 g Phenacetin erscheint dieses zu 80-90% innerhalb 24 Stunden in Form der Konjugate mit Glukuronsäure und Schwefelsäure im Harn. Die freie Form tritt zu etwa 3,5 % auf.

Therapeutische Dosierung:

Erwachsene: ED: 0,2-0,4 g

EMD: 1 g

TMD: 2,4 g.

Da Kleinkinder sehr viel empfindlicher reagieren als Erwachsene, wurde empfohlen, diesen überhaupt kein Phenacetin oder Phenacetin-haltige Mischpräparate zu geben.

Toxizität:

TDL₀ oral Mensch: 1000 mg/kg

TDL₀ oral Mensch: 57 mg/kg

LD₅₀ oral Ratte: 1650 mg/kg

Die letale Dosis für den Menschen dürfte zwischen 5 und 20 g liegen. Es sind aber Fälle bekannt, in denen Dosen von 30-50 g von Erwachsenen überlebt wurden.

Lebertoxizität:

Paracetamol, ein Phenacetin-Metabolit, erzeugt Leberzellnekrosen. Paracetamol ist toxischer als Phenacetin. Dosen ab 10 g wirken lebertoxisch, ab 25 g kommt es zu tödlicher, akuter Lebernekrose.

Symptome und klinische Befunde:*Akute Intoxikation:*

Die akute Intoxikation beginnt mit schmutzig-grauer Zyanose, Schwindel, Ohrensausen, Flimmern vor den Augen. In schweren Fällen beherrschen Somnolenz, Temperatur- und Blutdrucksenkung das klinische Bild. In tiefer Bewußtlosigkeit kann schließlich der Tod eintreten, doch sind letale Vergiftungen durch Phenacetin allein selten. Auch verhindert ein oft anfänglich eingetretenes Erbrechen die Resorption über großer Mengen.

Der guten Verträglichkeit bei Erwachsenen steht eine ausgesprochene Phenacetintoxizität beim Säugling gegenüber: Methämoglobin- und Verdoglobin-S-Bildung mit lebensbedrohlichem Blutdruckabfall und u.U. bleibenden hypoxischen Schäden können auftreten.

Hautausschläge und allergische Reaktionen können gelegentlich vorkommen. Die Ausschläge sind meistens erythematös oder urtikariell, können manchmal auch ernster sein und von Arzneimittelfieber und Schleimhautläsionen begleitet sein. Überempfindlichkeit gegen Salicylate äußert sich meist auch bei Phenacetin in Überempfindlichkeitsreaktionen.

*Chronische Intoxikation:***Blut**

Der chronische Phenacetinabusus führt zunächst ebenso wie die akute Intoxikation zu einer Bildung der pathologischen Blutfarbstoffe Sulf- und Methämoglobin sowie zu einer toxischen Anämie hämolytischen Charakters mit typischen Heinz'schen Innenkörperchen. Äußerlich schmutzig-graue Zyanose, wahrscheinlich bedingt durch die abnormen Blutfarbstoffe und durch Abbauprodukte des Phenacetins. Meist normochrome Anämie mit Hb-Werten bis herab zu 3,2 %. Die Hämolyse ist wahrscheinlich durch Metaboliten bedingt, die Gluthation und Komponenten der Erythrocytenmembran oxidieren und die Erythrocytenüberlebenszeit verkürzen. Die Retikuloctyten sind leicht bis stark erhöht. Splenomegalie wurde beobachtet. Bilirubin und Eisen im Serum sind leicht erhöht, im Knochenmark finden sich eine gesteigerte Erythrocytopoese und Eisenspeicherzellen. Hämoglobinurie, Leucocytosen und leukämoide Reaktionen des weißen Blutbildes sind vereinzelt beobachtet worden.

Die Anämie muß nicht mit einer interstitiellen Nephritis einhergehen, kann also pathogenetisch von dieser unabhängig sein. Nach Absetzen des Phenacetins ist sie reversibel. Die individuelle Empfindlichkeit des erythrocytären Systems unterliegt erheblichen Schwankungen, so daß die Schwere der Anämie nicht mit der eingenommenen Phenacetindosis in Beziehung gesetzt werden kann.

Toxische Knochenmarksschäden dürften für Phenacetin auch bei chronischem Abusus nicht typisch sein, nur in Kombination mit anderen knochenmarksschädigenden Stoffen kann es zu aplastischer Anämie und Pancytopenie kommen.

Niere

Die langdauernde Einnahme größerer Mengen von Phenacetin führt bei gewissen Individuen nach 6-20 Jahren zu einer eventuell tödlichen Nierenschädigung im Sinne einer interstitiellen Nephritis mit tubulärer Schädigung und Entwicklung einer Papillennekrose (KINCAID-SMITH). Obwohl anfangs nur Phenacetin für nephrotoxisch gehalten wurde, scheinen doch alle einfachen Analgetika einschließlich Aspirin, Paracetamol, Phenazon, Aminodpyrin und Phenacetin mit eine Rolle zu spielen.

Die Pathogenese der „Phenacetinniere“ ist noch nicht völlig geklärt. Neben toxischen und ischämischen Schäden kommt auch eine individuelle Überempfindlichkeit in Betracht, die auf einer Sensibilisierung gegenüber Phenacetin oder eines seiner Abbauprodukte beruhen könnte.

Die klinischen Symptome einer „Phenacetinniere“ bestehen in einer sich zunehmend verschlechternden chronischen Niereninsuffizienz von vor allem tubulärem Typus. Mangelnde Rückresorption im tubulären Apparat führt zu herabgesetzter Konzentrationsfähigkeit mit niedrigem spezifischem Gewicht, heller Urinfarbe, allmählichem Ansteigen des Harnstoffs und des Kreatinins mit zunehmender Acidose (Abfall der Alkalireserve, niedrige Ca-Werte) bei in der Regel fehlender Blutdrucksteigerung, was für diese Form der interstitiellen Nephritis typisch ist. Eine mäßige Blutdrucksteigerung kann in der terminalen Phase auftreten. Ein Ansteigen des Kaliums ist ein prognostisch schlechtes Zeichen. Das Urinsediment ist unauffällig. Eiweiß ist im Urin eventuell in Spuren vorhanden. Es besteht eine ausgeprägte Anämie (Urämiewirkung auf das Knochenmark und Hämolyse). Die Haut ist graubraun pigmentiert.

Zwischen dem Auftreten einer Analgetika-Nephropathie und der Entstehung von Urotheltumoren besteht eine immerhin bemerkenswerte Koinzidenz (BENGTSSON; JACKSON, LORNOY, SCHELSTRAETE, SYMPOS).

LEISTENSCHNEIDER beobachtete in der Klinik in 10,2 % von 49 Patienten mit Nierenbeckentumoren, 3,84 % von 26 Patienten mit Harnleitertumoren und 3,72% von 160 stichprobenartig befragten Patienten mit Harnblasentumoren eine Koinzidenz mit Phenacetinabusus (LEISTENSCHNEIDER).

Ein Kausalzusammenhang ist bisher zumindest bei Tumoren des Nierenbeckens und Phenacetinabusus allgemein akzeptiert, bei Harnleiter- und Blasentumoren hingegen fraglich.

Andererseits kamen Berichte über die Carcinogenität von Analgetika aus Ländern, in denen Antipyrine und Aminopyrine jahrelang in Gebrauch waren. Aminopyrin ist als Mutagen bekannt, und die Nitrosoverbindungen beider Substanzen sind ebenfalls mutagen. Das Risiko eines weit verbreiteten Analgetikums kann leicht einem anderen zugeteilt werden (MACKLIN).

LEISTENSCHNEIDER ist aufgrund seiner Ergebnisse und der Literatur der Ansicht, daß Phenacetinabusus in der BRD bisher noch nicht als wesentlicher Grund für die Häufigkeitszunahme von Urotheltumoren angesehen werden kann.

Es ist fraglich, ob Phenacetin bei chronischem Mißbrauch zu einer Schädigung der Leber führt. Nach chronischem Abusus findet sich eine vermehrte Einlagerung von Lipofuscin im Leberparenchym, ein Zeichen vorzeitiger Gewebsalterung und möglicherweise auch einer eingeschränkten Leberfunktion.

Nachweis:

Asservate:

Urin, Mageninhalt, Blut

Extraktion:

Phenacetin ist aus sauren und alkalischen Lösungen am besten mit organischen Lösungsmitteln extrahierbar.

Qualitativer Nachweis:

Farbreaktionen (CLARKE; PREUSS), Papierchromatographie (PREUSS), Dünnschichtchromatographie (PREUSS), Gaschromatographie (CLARKE), Ultra violett-Absorptionsspektrum (CLARKE), Infrarot-Absorptionsspektrum (CLARKE).

Quantitativer Nachweis:

Spektrophotometrische Methoden (PREUSS), Bestimmung des 4-Chloracetanilids (JONES), Gaschromatographie (OESCH).

Therapie:

Die Behandlung der akuten Intoxikation besteht in primärer Giftentfernung mittels Magenspülung, Kohle und Glaubersalz. Eine Hämodialyse ist bei Nierenversagen und metabolischer Acidose indiziert. Bei Methämoglobin-Bildung (über 40 %) Gabe von Toluidinblau, 2-4 mg/kg Körpergewicht i.v.

Die Behandlung der Nephritis besteht in eiweißarmer und KH-reicher Diät, sowie Infusionen mit 5-10%iger Lävulose, Alkalitherapie zur Kompensation der Acidose (Natriumbikarbonat), Ausgleich von Elektrolytstörungen (Na, K, Ca, P) und Behandlung von Infekten.

Bei chronischer Abhängigkeit:

1. Aufklärung über langanhaltende Schmerzen als Leitsymptom des Entzuges.
2. Erlernen eines Entspannungstrainings (Autogenes Training)
3. Physikalische Maßnahmen gegen die Schmerzen (z.B. Kälte bei Kopfschmerzen)
4. Verlernen süchtigen Verhaltens durch Verhaltenstherapie (s. chronischer Alkoholismus)
5. Lebenslang meiden aller psychotropen Drogen incl. Alkohol.

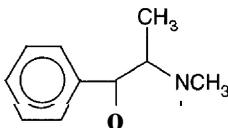
Literatur:

AMEER, B., GREENBLATT, D. J.: Acetaminophen. Ann. Intern. Med. 87 (1977) 202-209.

BASSET, P., BERGERAT, J. P., LANG, J. M. et al.: Hemolytic anemia and sulfhemoglobinemia due to phenacetin abuse: a case with multivisceral adverse effects. Clin. Tox. 18: 493-499, 1981.

- BRODIE, B. B., AXELROD, J.: Metabolic fate of acetophenetidin in man. *J. Pharm. Exp. Ther.* 97: 58-67, 1949.
- CLARKE, E. G. C. (ed.): *Isolation and Identification of Drugs*, Pharmaceutical Press, London, 1969, p. 478.
- FIFIELD, M. M.: Renal disease associated with prolonged use of acetophenetidin-containing Compounds. *New Eng. J. Med.* 269: 722-726, 1963.
- FINDLAY, J. W. A., DEANGELIS, R. L., BUTZ, R. F. et al.: Disposition of phenacetin in dog and man determined by a sensitive and specific radioimmunoassay. *J. Pharm. Exp. Ther.* 210: 127—133, 1979.
- GARLAND, W. A., HSIAO, K. C., PANTUCK, E. J., CONNE, A. H.: Quantitative determination of phenacetin and its metabolite acetaminophen by GLC-chemical ionization mass spectrometry. *J. Pharm. Sci.* 66: 340-344, 1977.
- GOTELLI, G. R., KABRA, P. M., MARTON, L. J.: Determination of acetaminophen and phenacetin in plasma by high-pressure liquid chromatography. *Clin. Chem.* 23: 957-959, 1977.
- JACKSON, B., KIRKLAND, J. A., LAWRENCE, J. R., NARAYAN, A. S., BRWON, H. E., MILLS, L. R.: Urine cytology findings in analgesic nephropathy. *J. Urol.* 120 (1978) 145.
- JoNes, R., PAGE, B. C.: *Analyt. Chem.* 36 (1964) 35.
- LEISTENSCHNEIDER, W., NAGEL, R.: Urotheltumoren und Phenacetinabusus. *Therapiewoche* 27 (1977) 4221-4230.
- LORNOY, W., MORELLE, V., BEGAUS, L., FONTEYNE, E.: Analgesic Nephropathy. *New Engl. J. Med.* 300 (1979) 319.
- MACKLIN, A. W., WELCH, R. M., CUATRECASAS, P.: Drug safety: Phenacetin. *Science* 205 (1970) 144.
- MARGETTS, G.: Phenacetin and Paracetamol. *J. Int. Med. Res.* 4 Bd. 4 (1976) 55-77.
- OESCH, M., SAHL: *Pharmac. Acta Helv.* 49 (1974) 317.
- PREUSS, FR. R. (Hrsg.): *Gadamer's Lehrbuch der chemischen Toxikologie und Anleitung zur Ausmittlung der Gifte*. Bd. 1/2 Vandenhoeck & Ruprecht Göttingen 1979.
- SCHELSTRAETE, J., BOELAERT, J., DANEELS, R., VERGISON, R.: Uroepitheliale tumoren van het nierbekken geassocieerd met bisbruik van fenacetinehoudende analgetica. *T. Geneesk.* 35 (1979) 395.
- NANRA, R. W.: Analgesic nephropathy. *Med. J. Aust.* 1: 745-748, 1976.
- PORESCOTT, L. F., SANSUR, M., LEVIN, W., CONNEY, A. H.: The comparative metabolism of phenacetin and N-acetyl-p-aminophenol in man, with particular reference to effects on the kidney. *Clin. Pharm. Ther.* 9: 605-614, 1968.
- PRESCOTT, L. F., STEEL, R. F., FERRIER, W. R.: The effects of particle size on the absorption of phenacetin in man. *Clin. Pharm. Ther.* 11: 496-504, 1970.
- PRESCOTT, L. F.: The gas-liquid Chromatographie estimation of phenacetin and Paracetamol in plasma and urine. *J. Pharm. Pharmac.* 23: 111-115, 1971.
- SHAHIDI, N. T., HEMAIDAN, A.: Acetophenetidin-induced methemoglobinemia and its relation to the excretion of diazotizable amines. *J. Lab. Clin. Med.* 74: 581-585, 1969.
- SHIVELY, C. A., VESELL, E. S.: Temporal variations in acetaminophen and phenacetin half-life in man. *Clin. Pharm. Ther.* 18: 413-424, 1975.
- SYMPOSIUM ON ANALGESIC NEPHROPATHY (1978) *Kidney int.* 13 (1978) 1-113.
- THOMAS, H. H., COLDWELL, B. B., ZEITZ, W., SOLOMONRAJ, G.: Effect of aspirin, caffeine, and codeine on the metabolism of phenacetin and acetaminophen. *Clin. Pharm. Ther.* 13: 906-910, 1972.
- WRIGHT, J. A., BASELT, R. C., HINE, C. H.: Blood codeine concentrations in fatalities associated with codeine. *Clin. Tox.* 8: 457-463, 1975.

Phendimetrazin

Chemische Formel:**Vorkommen:**

USA: Bontril, Plegine, Statobex

Wirkungscharakter:

Anticholinergikum, Abmagerungsmittel, Sympathikomimetikum

Toxizität:

Therapeut. Konz.: 0,04–0,2 mg/l im Blut (HADLER)

Symptome:

Unruhe, Verwirrung, Halluzinationen, Tachykardie, Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Krämpfe, Schock.

Nachweis:

DC, GC (BECKETT)

Therapie:

Kohle-Pulvis (10 g) nach oraler Aufnahme, Magenspülung, Kohle, Natriumsulfat, Plasmaexpander im Schock, Natriumbikarbonat-Infusion zum Azidoseausgleich. Antidot Physostigmin (Anticholium 2 mg

Literatur:

BECKETT, A. H.: Kinetics of the absorption and elimination of „amphetamines“ in normal humans. In *Abuse of Central Stimulants* (F. Sjoqvist and M. Tottie, eds.), Almqvist and Wiksell, Stockholm, 1969, pp. 375-408.

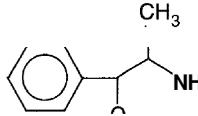
BECKETT, A. H., TUCKER, G. T., MOFFAT, A. C.: Routine detection and identification in urine of stimulants and other drugs, some of which may be used to modify Performance in sport. *J. Pharm. Pharmac.* 19: 273-294, 1967.

HADLER, A. J.: Substained-action phendimetrazine in obesity. *J. Clin. Pharm.* 8: 113-117, 1968.

HUNDT, H. K. L., CLARK, E. C., MÜLLER, F. O.: GLC determination of phendimetrazine in serum. *J. Pharm. Sci.* 64: 1041-1043, 1975.

Phenmetrazin

Chemische Formel:



Wirkungscharakter und Stoffwechselverhalten:

Abmagerungsmittel. Halbwertszeit 8 Std., 19 % werden innerhalb von 24 Stunden im Urin ausgeschieden, weitere 19 % werden als Lactam ausgeschieden (5-Methyl-3-oxy-6-phenylmorpholin) 22 % als p-Hydroxy-phenmetrazin, 5 % als N-Hydroxyphenmetrazin (FRANKLIN). Anticholinerge Wirkung.

Toxizität:

Therapeutische Konzentration: 0,07-0,13 mg/l im Blut (QUINN), Konz. bei chron. Gebr.: 0,5–40 mg/l im Blut (BÖNNICHSEN)

Letale Konzentration: 0,7 mg/l im Blut

Symptome:

Kopfschmerzen, Tachykardie, Hypertonie, Verwirrheitszustände, Halluzinationen, Agression, Herzrhythmusstörungen, Krämpfe, Koma, Schock

Nachweis:

DC, GC (BECKETT, FRANKLIN, QUINN)

Therapie:

Kohle-Pulvis (10 g) nach oraler Aufnahme, Magenspülung, Kohle, Natriumsulfat, Plasmaexpander im Schock, Natriumbikarbonat-Infusion zum Azidoseausgleich. Antidot Physostigmin (Anticholium)

Drogenabhängigkeit vom Amphetamintyp.

Literatur:

BECKETT, A. H., TUCKER, G. T., MOFFAT, A. C.: Routine detection and identification in urine of stimulants and other drugs, some of which may be used to modify performance in sport. *J. Pharm. Pharmac.* 19: 273-294, 1967

BECKETT, A. H.: Kinetics of the absorption and elimination of » amphetamine « in normal humans. In *Abuse of Central Stimulants* (F. Sjoqvist and M. Tottie, eds.), Almqvist and Wiksell, Stockholm, 1969, pp. 375-408.

BÖNNICHSEN, R., MAEHLY, A. C., MARDE, Y. et al.: Determination and identification of sympathomimetic amines in blood samples from drivers by a combination of gas chromatography and mass spectrometry. *Z. Rechtsmed.* 67: 19-26, 1970.

FRANKLIN, R. B., DRING, L. G., WILLIAMS, R. T.: The metabolism of phenmetrazine in man and laboratory animals. *Drug Met. Disp.* 5: 223-233, 1977.

NORHEIM, G.: A fatal case of phenmetrazine poisoning. *J. For. Sci. Soc.* 13: 287-289, 1973.

QUINN, G. P., COHN, M. M., REID, M. B. et al.: The effect of formulation on phenmetrazine plasma levels in man studied by a sensitive analytical method. *Clin. Pharm. Ther.* 8: 369-373, 1967.

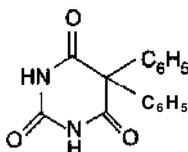
Phenobarbital

Synonym:

5-Ethyl-5-phenylbarbitursäure

Chemische Formel:

$C_{16}H_{12}N_2O_3$



MG 232,23

Vorkommen:

Luminal® (Desitin)

Phenaemal® (Desitin)

Lepinal® (Arzneimittelwerk Dresden)

Lepinaletten® (Arzneimittelwerk Dresden)

Luminaletten® (Desitin)

Phenaemaletten (Desitin)

Wirkungscharakter **und** Stoffwechselverhalten:

Phenobarbital ist ein Phenylethylbarbiturat mit sedierender, hypnotischer, antikonvulsiver und in höheren Dosen narkotischer Wirkung. Der Wirkungsmechanismus beruht möglicherweise auf einer Hemmung der aktivierenden Anteile der Formatio reticularis und in hohen Dosen auch auf einer Hemmung der Großhirnrinde und bestimmter Zentren in der Medulla oblongata. In hohen Dosen kann es zu einer Verminderung der Kontraktilität des Herzens und der Gefäßmuskulatur führen. Phenobarbital ist eine Säure, der pK_a beträgt 7,4. Es wird nach p.o. Gabe zu mindestens 80% resorbiert. Maximale Plasmaspiegel treten nach p.o. Gabe in 6-18 h, nach i.m. Gabe in 1,5 h auf. Das V_D beträgt 0,75 l/kg, bei Neugeborenen 0,97 l/kg. Die Plasmaproteinbindung beträgt 40-60%. Die antikonvulsiv wirksamen Plasmaspiegel liegen zwischen 15-25 [µg/ml, manchmal sind jedoch Spiegel bis zu 40 µg/ml erforderlich. Phenobarbital wird in der Leber metaboliert. 10-25 % der Dosis erscheinen unverändert im Urin, etwa 75 % als inaktiver Metabolit. Die Plasma-HWZ schwankt interindividuell, sie liegt meist bei 3-4 Tagen. Neugeborene besitzen eine HWZ von 60-180 h, Kinder von 37-73 h. Bei Patienten mit Leberzirrhose ist sie auf 4-8 Tage verlängert.

spontane Ausscheidung über die Nieren	1 ml/min
renale Ausscheidung unter forcierter Diurese	
mit sulfonamidhaltigen Diuretika	3,5 ml/min
renale Ausscheidung unter Alkalisierung	5 ml/min
renale Ausscheidung unter Mannit	5 ml/min
renale Ausscheidung unter osmotischer Diurese und Alkalisierung	8 ml/min
renale Ausscheidung unter forc. Diurese mit Furosemid	8 ml/min
PD	9 ml/min
HD	45 ml/min

Dialysierbarkeit: Hämodialyse ja, Peritonealdialyse ja (25 % der Hämodialyse).

Postnatale Entzugssymptomatik:

Antiepileptische Medikamente, während der Gravidität eingenommen, können beim Feten Mißbildungen hervorrufen, den Kalziummetabolismus stören und Abstinenzsymptome herbeiführen. Unruhe, Krämpfe, Fieber und Tachypnoe sind die unspezifischen Symptome bei diesen Neugeborenen. Am dritten Lebenstag kann das Kind plötzlich Symptome bieten, die einem Narkotikaentzug entsprechen. Bei anfänglich hoher Phenobarbital-Konzentration im kindlichen Blut wird eine Normalisierung erst nach drei Wochen erreicht. In diesem Zusammenhang wird darauf hingewiesen, daß wegen der Änderung des Metabolismus von Antiepileptika während der Gravidität eine kontinuierliche Kontrolle der Serumwerte unerlässlich ist. Als gute Prophylaxe hat sich ein Zusatz von Vitamin K und D und Folsäure, zusätzlich zur antiepileptischen Therapie, bewährt.

Niedrigerer IQ durch Phenobarbital in der Schwangerschaft?

Phenobarbital wurde schon längere Zeit verdächtig, Störungen im Gehirn von Feten zu verursachen, allerdings bisher nur in Tierversuchen belegt. In einer jetzt in JAMA publizierten Studie des Kinsey Instituts in Bloomington, Indiana, untersuchten die Forscher die Kinder von Schwangeren, die in den Jahren 1959 bis 1961 in einem dänischen Hospital Phenobarbital verabreicht bekommen hatten. In den achtziger Jahren wurden Intelligenztests mit deren Kindern durchgeführt, die alle einen deutlich erniedrigten IQ im Vergleich zur Altersgruppe ergaben. Bei der Geburt hatte keines der Kinder Anzeichen einer geistigen Beeinträchtigung, so das Wall Street Journal.

Es wurde auch eine direkte Beziehung zwischen der eingenommenen Menge des Phenobarbitals und den schlechteren Ergebnissen der Tests festgestellt. Dieser Effekt war stärker ausgeprägt in Familien unterer Gesellschaftsschichten, bei ungeplanten Schwangerschaften und bei Einnahme des Medikamentes in den letzten drei Monaten der Schwangerschaft.

In den 50er bis hin zu den 70er Jahren wurden allein in den USA von ca. 22 Millionen Schwangeren Phenobarbital oder andere Barbiturate eingenommen. Obwohl die Einnahme von Phenobarbital nach Einführung des Valiums deutlich rückläufig war, wird es schwangeren Frauen immer noch als Antikonvulsivum und bei Frühgeburten verabreicht: Ein großer Pharmavertrieb registrierte in den USA im letzten Jahr über 4 Millionen Verordnungen.

Jetzt muß geprüft werden, ob die Warnungen auf den Beipackzetteln nicht deutlich verschärft werden müssen. (Wall Street Journal, 16. November 1995)

Fahrtüch tigkeit:

Antiepileptika beeinträchtigen mehr oder weniger die Funktion des Zentralnervensystems. Es ist immer damit zu rechnen, daß ein mit Antiepileptika behandelter Patient beim Führen eines Kraftfahrzeuges versagt.

Toxizität:

Tagesdosen von 150 mg führen bei Erwachsenen meist zu Plasmaspiegelwerten von 10 bis 40 mg/l. Kinder brauchen häufig höhere Dosen (bezogen auf das Körpergewicht) als Erwachsene zur Erreichung desselben Plasmaspiegels. Konstante Plasmaspiegel stellen sich zwei bis drei Wochen nach täglich gleicher Dosis ein. Als therapeutischer Plasmaspiegel gelten 10 bis 30 mg/l. Spiegel unter 10 mg/l sind für Anfallsfreiheit meist nicht ausreichend. Ab 40 mg/l werden häufig Intoxikationserscheinungen in Form von Somnolenz beobachtet. Bei höheren Dosen treten auch Nystagmus und Unruhe auf, doch sind individuelle Variationen bei den Patienten recht ausgeprägt. Zu Beginn der Therapie kann bereits bei niedrigen Plasmaspiegeln Schläfrigkeit auftreten, die jedoch bei längerer Behandlung wieder verschwindet. Die Plasmaspiegel von Phenobarbital werden bei einigen Patienten nach zusätzlicher Verabreichung von Diphenylhydantoin oder Carbamazepin erhöht. Alkalinisierende Pharmaka können umgekehrt eine Erniedrigung von Phenobarbitalspiegeln bewirken, eine Methode, die bei der Behandlung von Überdosierungen verwendet worden ist. Letale Dosis: 1-4-6 g (65-75 mg/kg KG); 25 g wurden unter Therapie überlebt.

Symptome:

Koma, Atemdepression, Schock

Nachweis:

EMIT, UV (GOLDBAUM, 1952, BRONGHTON), GC (RITZ, 1975, KANANEN, 1972, VANDEMARK, 1976), HPLC (KABRA, 1978)

Therapie:*akut:*

Kohle-Pulvis, Magenspülung, Kohle, Natriumsulfat, Plasmaexpander im Schock, Natriumbikarbonatinfusion zum Azidoseausgleich, Forcierte alkalisierende Diurese, Hämodialyse, Hämooperation, Peritonealdialyse.

Indikationen zu HD oder PD:

a) absolute Indikationen (nach klinischem Bild)

1. bei Areflexie, vor allem, wenn keine Schmerzreflexe mehr ausgelöst werden können,
2. bei Fehlen von Darmgeräuschen (cave: paralytischer Ileus durch Atonie des Darmes),
3. bei schwerer Vergiftung (potentiell letale Dosis, verlängertes Koma) und Niereninsuffizienz bzw. Leberschädigung,
4. bei langanhaltendem Koma, Richtwert > 48 h,
5. bei Vorliegen von Nulllinienmustern im EEG

b) relative Indikation

1. bei Einnahme einer potentiellen letalen Dosis (etwa ab 65-75 kg/KG bzw. um 7 g), wenn davon ausgegangen werden kann, daß die Substanz mehr oder weniger vollständig im Gastrointestinaltrakt resorbiert worden ist oder werden wird,
2. bei einem potentiell letalen Serumspiegel > 15 mg/100 ml,
3. bei fortschreitender Vertiefung eines bestehenden Komas bzw. Verschlechterung des klinischen Zustandes (schwere Ateminsuffizienz, Areflexie, Hypotonie, Schock, Cyanose),
4. bei Entwicklung schwerer Komplikationen wie Fieberanstieg, Pyämie, Bronchopneumonie, Thrombophlebitis oder Bedingungen, die die Gefahr einer Verlängerung des Komas bewirken,
5. bei zusätzlicher Einnahme synergistisch wirkender Substanzen, z. B. Alkohol, Sedativa und Tranquillizer,
6. bei Ansteigen des Serumspiegels trotz forcierter Diurese

chronisch:

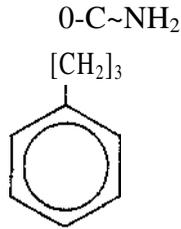
s. Barbituratabhängigkeit

Literatur:

- BRUCE, A. M., SMITH, H.: The investigation of phenobarbitone, phenytoin and primidone in the death of epileptics. *Med. Sci. Law* 17: 195-199, 1977.
- GOLDBAUM, L. R.: Determination of barbiturates. *Anal. Chem.* 24: 1604—1607, 1952.
- HARVEY, D. J., GLAZENER, L., STRATTON, C. et al.: Detection of a 5-(3,4-dihydroxy-1,5-cyclohexadien-1-yl)-metabolite of phenobarbital and mephobarbital in rat, guinea pig and human. *Res. Comm. Chem. Path. Pharm.* 3: 557-565, 1972.
- KABRA, P. M., MCDONALD, D. M., MARTON, L. J.: A simultaneous high-performance liquid chromatographic analysis of the most common anticonvulsants and their metabolites in the serum. *J. Anal. Tox.* 2: 127-133, 1978.
- KALLBERG, N., AGURELL, S., ERICSSON, O. et al.: Quantitation of phenobarbital and its main metabolites in human urine. *Eur. J. Clin. Pharm.* 9: 161-168, 1975.
- KANANEN, G., OSIEWICZ, R., SUNSHINE, I.: Barbiturate analysis - a current assessment. *J. Chrom. Sci.* 10: 283-288, 1974.
- KUTT, H., PENRY, J. K.: Usefulness of blood levels of antiepileptic drugs. *Arch. Neurol.* 31: 282-288, 1974.
- PARKER, K. D., ELLIOTT, H. W., WRIGHT, J. A. et al.: Blood and urine concentrations of subjects receiving barbiturates, meprobamate, glutethimide, or diphenylhydantoin. *Clin. Tox.* 3: 131-145, 1970.
- IPATEL, I. H., LEVY, R. H., NEAL, J. M., TRAGER, W. F.: Simultaneous analysis of phenobarbital and p-hydroxyphenobarbital in biological fluids by GLC-chemical-ionization mass spectrometry. *J. Pharm. Sci.* 69: 1218-1219, 1980.
- PLAA, G. L., HINE, C. H.: Hydantoin and barbiturate blood levels observed in epileptics. *Arch. Int. Pharm. Ther.* 128: 375-383, 1960.

- Rrrz, D. P., WARREN, C. G.: Single extraction of GLC analysis of six commonly prescribed antiepileptic drugs. *Clin. Tox.* 8: 311-324, 1975.
- SUGERMAN, H. J., NEALON, I. E.: Effect of pH on phenobarbital extraction by hemoperfusion over anion exchange resins. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 175: 22, 1970.
- SUNSHINE, I.: Chemical evidence of tolerance to phenobarbital. *J. Lab. Clin. Med.* 50: 127-133, 1957.
- TANG, B. K., KALOW, W., GREY, A. A.: Metabolic fate of phenobarbital in man. *Drug Met. Disp.* 7: 315-318, 1979.
- VANDEMARK, F. L., ADAMS, R. F.: Ultramic gas-chromatographic analysis for anticonvulsants, with use of nitrogen-selective detector. *Clin. Chem.* 22: 1062-1065, 1976.
- IVESTERHUS, P., JOHENNESSEN, S. J.: Neonatale Abstinenzsyndrome bei Kindern, deren Mütter in der Schwangerschaft antiepileptisch behandelt werden. *Tudsskr. Nor Laegeforen.* 98 (1978) 1435-1436.
- IVISWANATHAN, C. T., BOOKER, H. E., WELLING, P. G.: Pharmacokinetics of phenobarbital following single and repeated doses. *J. Clin. Pharm.* 19: 282-289, 1979.
- WALLACH, J. E.: Simultaneous spectrophotometric determination of diphenylhydantoin and phenobarbital in biologic specimens. *Clin. Chem.* 14: 323-330, 1969.
- WHYTE, M. P., DEKABAN, A. S.: Metabolic fate of phenobarbital. *Drug Met. Disp.* 5: 63-70, 1977.

Phenprobamat

Chemische Formel: $C_{10}H_{13}NO_2$ **Wirkungscharakter:**

Carbinol, anxiolytisch, sedierend, muskelrelaxierend, Abhängigkeit.

Symptome:

Nausea, Erregung, Koma, Herzrhythmusstörungen, Atemdepression.

Nachweis:

qualitativ: Dünnschichtchromatografie

quantitativ: Gaschromatografie

Therapie:

- evtl. Intubation, Beatmung, Plasma(expander)gabe
- Giftelimination: Kohle-Pulvis-Gabe, Magenspülung, Kohle, Glaubersalz
- bei anticholinerger Wirkung Antidot Physostigminsalicylat (Anticholium® 2 mg i.m. oder langsam i.v.)

Phencyclidin

Synonyme:

1-(1-Phenylcyclohexyl)-Piperidin

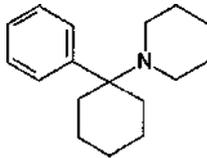
1-(1-Phenylcyclohexyl)-Piperidin (CI-395) ist ein Acrylcyclohexylamin-Derivat.

PCP-Analoga sind Ketamin, das heute noch als intravenöses Anaesthetikum verwendet wird und gelegentlich in »Street Drugs« auftaucht, 1-(2-Thienylcyclohexyl) Piperidin, TCP, das N-Ethyl-Analog, PCE und das Pyrrolidin-Homolog, die als PCP-Ersatz oder als Bestandteile einer PCP-Droge verkauft wurden. TCP findet sich heute noch gemischt oder als Einzelbestandteil von psychoaktiven Drogen (SHULGIN, 1976).

Angel dust	Killerweed
Crystal	KW
Cyclones	Mintweed
DOA (dead on arrival)	Mist
Dust	Monkey
Elephant— (tranquilizer)	Parsley
Embalming fluid	PCP (PeaCePill)
Fill	Rocket fuel
Flakes	Scuffle
Hog	Superweed
Horse— (tranquilizer)	Surfer

Chemische Formel

$C_{17}H_{25}N$



Beschaffenheit:

Phencyclidin ist ein weißes, kristallines Pulver, löslich in organischen Flüssigkeiten mit einem Schmelzpunkt von 135-137°C (bei 1 Torr) und einem Molekulargewicht von 243,8 (MUNCH).

Das Hydrochlorid-Salz ist ein weißer, fester Stoff, löslich in H_2O und Ethanol mit einem Schmelzpunkt von 234-236°C (DOMINO). (Nach LiNetal., 1975: 219-220°C).

Synthese:

Nach SHULGIN et al. (1976) können die Herstellungsmöglichkeiten in 3 Gruppen unterteilt werden:

- über Cyclohexancarbonitril,
- über ein Zwischenprodukt mit einer Schiff-Base und
- über eine Enaminzusammensetzung.

Bei der gebräuchlichsten Herstellungsart von PCP wird die leichte Abspaltung der Nitrilgruppe vom Zwischenprodukt (a) mit einem Aryl-Grignard-Reagens (Phenylmagnesium Bromid) durchgeführt.

Eine Möglichkeit Cyclohexylcarbonitril zu synthetisieren, besteht in der Addition von Cyclohexanon und KCN zu einer wäßrigen Lösung von Piperidin-Hydrochlorid (SHULGIN).

SHULGIN et al. faßte die Vielzahl der Chemikalien, die zur illegalen Herstellung benutzt werden, in fünf chemischen Gruppen zusammen, von denen je eine Substanz bei der Synthese vertreten sein muß:

- ein aliphatisches Amin,
- ein aliphatisches Keton,

- c) ein aromatisches Halogen,
- d) eine initiierende Gruppe wie KCN und
- e) ein Metall.

Hervorzuheben ist bei dieser illegalen Synthese, daß das Zwischenprodukt Piperidincyclohexancarbonitril, PC ähnliche basische und Lösungseigenschaften aufweist wie das Endprodukt PCP und deshalb bei jeder unvollständig durchgeführten PCP-Synthese in beträchtlichen Mengen (bis zu 20%) in der Phenyleclidin-Droge enthalten sein kann (SHULGIN).

Dieses restliche PCC, toxischer als PCP, könnte im Zusammenhang stehen mit auftretenden Komplikationen wie blutiges Erbrechen, Halluzinationen, Koma und Tod (HELISTEN, SHULGIN).

Verwendung:

Therapeutisch:

Veterinärmedizin: als Anaesthetikum

Mißbrauch:

PCP wird geraucht, geschnupft, geschluckt oder in seltenen Fällen als reine Base injiziert (BURNS, 1976, LUNDBERG). Oft ist es gesprenkelt auf Petersilie, Oregano, Minze oder minderwertigem Marijuana und wird als Joint geraucht.

Nach amerikanischen Analysen beträgt der PCP-Anteil in Tabletten durchschnittlich 5,3 mg; der prozentuale Anteil von PCP variiert bei pulverisierten Drogen zwischen 88-100% (»Angel Dust«) und 55-98% (sog. »Kokain«). Joints enthalten gewöhnlich 1 bis 3 mg PCP (LUNDBERG).

Vorkommen:

Phenyleclidin (PCP), 1-(1-Phenylcyclohexyl)-Piperidin wurde 1950 von CHENENSOR, RÜSSEL und BOHNER erstmals als Anaesthetikum getestet (BURNS). Ab 1957 war das Hydrochlorid-Salz als intravenöses Anaesthetikum unter dem Namen Sernyl erhältlich, wurde aber 1965 wieder aus dem Verkehr gezogen wegen seiner unerwünschten Nebenwirkungen wie Erregung, Verwirrtheit und Halluzinationen, die bis zu einigen Tagen anhielten (BURNS).

Seit der Wiederzulassung für veterinärmedizinische Zwecke 1967 wird es unter dem Namen Sernylan als »Animal Tranquilizier« verwendet.

Zu diesem Zeitpunkt erschien Phenyleclidin erstmals auf dem Drogenmarkt in den Vereinigten Staaten.

Wirkungscharakter **und** Stoffwechselverhalten:

Phenyleclidin scheint schnell und vollständig resorbiert zu werden. Nach Inhalation, intravenöser und intramuskulärer Applikation tritt die Wirkung sofort ein (BURNS, 1975), bei oraler Verabreichung, je nach Dosis, nach ca. 15 Minuten (DOMINO).

Offensichtlich wird es in der Leber rasch oxidativ hydroxiliert und renal eliminiert.

Phenyleclidin wird beim Menschen in der Leber metabolisiert. Die beiden nierengängigen Hauptmetaboliten sind 1-(1-Phenyl-4-hydroxycyclohexyl)piperidin, d.h. 4-OH-Cyclo-phenyleclidin, und 1-(1-Phenylcyclohexyl)-4-hydroxypiperidin, d.h. (4-OH-Pip-phenyleclidin). Beide Metaboliten werden als Glucuronide in den Urin ausgeschieden (BURNS, 1976, BURNS, COOPER, DANDAVINO). Von jeweils 30-50% einer markierten, intravenös verabreichten Dosis, die in den 72-Stunden-Urin ausgeschieden werden, liegen 4-19% als unveränderte Substanz vor und 25-30% als konjugierte Metaboliten. Innerhalb von 10 Tagen werden 77% einer intravenösen Dosis mit Urin und Faeces ausgeschieden, jedoch werden insgesamt nur 2% der Dosis mit den Faeces ausgeschieden (BURNS). Die Phenyleclidin-Konzentration im Urin ist vom pH abhängig, da Phenyleclidin basisch und lipophil ist (BURNS, BURNS, 1976, DANDAVINO, 1975, DOMINO, 1964). Phenyleclidin wird wesentlich besser aus dem Körper eliminiert, wenn der Urin angesäuert wird (BURNS, DOMINO).

Bei Versuchen mit Primaten fand man nach Verabreichung von 2-6 mg/kg Körpergewicht zwölf Stunden später 60% der applizierten Menge und ca. 75% innerhalb von acht Tagen, vorwiegend in der Form von konjugierten Hydroxymetaboliten und einen geringen Teil unverändertes PCP (BURNS). Beim Menschen wird fast ausschließlich das Mono-4-Hydroxy-Piperidin Derivat ausgeschieden (DOMINO).

LIN et al. fanden 1975 zwei Metaboliten (nach enzymatischer Lösung aus der Konjugation) im menschlichen Urin.

Die Plasmahalbwertszeit (HWZ) ist vermutlich speziesabhängig. Beim Hund wurde nach intravenöser Injektion eine HWZ von 30-60 Minuten gefunden, bei Ratten betrug sie nach intraperitonealer Applikation ca. 3,5 Stunden (LIN, 1975), beim Ferkel 10-20 Stunden, das Zehnfache der HWZ des Mutterschweins (COOPER).

Beim Menschen wurde (bei Anwesenheit von Pentobarbital) eine Plasmahalbwertszeit von ca. 11 Stunden gemessen (MARSHMAN).

Die lange Wirkung von PCP scheint auf einem Umverteilungsmechanismus zu beruhen.

Die Droge zeigt eine starke Affinität zum Fettgewebe; hohe Fettgewebsspiegel existieren noch lange nachdem im Blut nichts mehr nachgewiesen werden kann. Im Gehirn finden sich noch Spuren von PCP, obgleich Blutkonzentrationen nicht ersichtlich sind.

Bei Ratten wurden eine Stunde nach Injektion Konzentrationen im Fettgewebe gemessen, die das 13fache bzw. das 20fache der Konzentrationen im Gehirn bzw. im Blut betragen.

Innerhalb von zwei Stunden sanken die Fettgewebsspiegel auf 50% ab und waren nach 48 Stunden äquivalent der höchsten gemessenen Konzentration im Blut. JAMES und SCHNOLL schlossen aus diesen Ergebnissen, daß Phencyclidin langsam vom Fettgewebe abgegeben und selektiv vom Gehirn aufgenommen wird. Die Freisetzung der Droge aus dem Fettgewebe konnte im Blut nicht nachgewiesen werden. Die langsamere Aufnahme ins Gehirn als ins Fettgewebe könnte erklärt werden durch das langsame Überwinden der Blut-Hirn-Schranke, die lange Anwesenheit im Gehirn durch Sequestration von PCP ins ZNS, bedingt durch seine lipophile Natur oder eines anderen Hindernisses der Exkretion.

Die Autoren führen den Liquorspiegel eines Patienten an, der nach 48 Stunden noch höher als der initiale Blutspiegel war (JAMES).

Wirkungsmechanismus:

PASTER et al. sind der Meinung, daß PCP, durch ähnliche Molekülstruktur des reaktiven Zentrums und somit Bindung an derselben Rezeptorstelle der cholinergen Rezeptoren, Acetylcholin kompetitiv verdrängt (PASTER).

MAAYANI et al. stellten im Tierversuch fest, daß PCP im ZNS eine anticholinerge und psychotrope Aktivität entwickelt; die durch PCP induzierte Hyperaktivität und Allgemeinaesthesia konnte durch Takrin vollständig behoben werden (MAAYANI). In vitro hemmt Phencyclidin die Acetylcholinesterase reversibel und blockiert die Wiederaufnahme von Dopamin und Norepinephrin in dopaminergen und noradrenergen Hirnregionen. Bei Messungen der Akkumulation und des Verschwindens von Dopamin und Norepinephrin sowie ihrer Metaboliten fanden sich reduzierte Dopamin- und Norepinephrinspiegel, jedoch erhöhte Konzentrationen der Metaboliten im synaptischen Spalt (MAAYANI).

TONGE et LEONARD vermuten, daß PCP die Freisetzung von Noradrenalin aus zentralen Neuronen bewirken kann (TONGE). In einer anderen Studie führen sie die cerebellären Dysfunktionen auf Veränderung des Aminosäurespiegels im Plasma zurück. PCP senkte den Tyrosinspiegel im Plasma und erhöhte ihn im Gehirn. Die Tryptophankonzentration war im Gehirn und Plasma reduziert. Die Autoren dachten hierbei an Azidurien, deren Charakteristikum ein Ansteigen des Plasmaspiegels einzelner Aminosäuren ist (TONGE).

In weiteren Studien fanden die gleichen Autoren, daß PCP, abhängig von der Rattenart, die Konzentrationen von 5-Hydroxytryptamin und 5-Hydroxytryptamin erhöht bzw. senkte (TONGE). Der durch Reserpin erniedrigte 5-Hydroxytryptaminspiegel wurde durch PCP erhöht. Da 5-Hydroxytryptamin eine mögliche Bedeutung als Transmitter im ZNS zugesprochen wird, wurden die Ergebnisse in Beziehung gebracht mit Erregung, Hyperaktivität, stereotypem Verhalten und Ataxie, als physiologische Korrelate (TONGE). Diese Verhaltenseffekte konnten durch eine Kombination von Tetrabenzen und Imipramin komplett antagonisiert werden (TONGE).

Phencyclidin bewirkt bei Tier und Mensch einen Blutdruckanstieg, der weder durch Reserpin oder durch Ganglienblocker wie Nikotin (ILET) und Hexamethonium noch durch Sympatholytika (DOMINO) gesenkt werden konnte, jedoch vollständig durch Kokain (ILET, 1966). Die pressorische Wirkung von Noradrenalin und die vasokonstruktive Wirkung von Adrenalin wurden potenziert (ILET). Am isolierten Papillarmuskel (Schwein) wurde eine negativ inotrope Wirkung gefunden.

Nach KLETT et al. potenziert PCP die Wirkung der zirkulierenden Katecholamine; sie schlossen aus ihren Ergebnissen, daß die Droge direkte und indirekte sympathische Eigenschaften aufweist, direkt auf α -adrenerge Rezeptoren wirkt und vermutlich die Katecholaminspeicher der peripheren Nervenendigungen beeinflusst (ILET).

Nach WHITE et al. erniedrigt PCP die Amplitude des monosynaptischen Reflexes und unterdrückt evozierte Potentiale in der *Formatia reticularis* (WHITE).

Toxizität:

Phencyclidin hat — bei Tier und Mensch, abhängig von Spezies und Dosis - sowohl stimulierende als auch dämpfende Wirkungen auf das Zentralnervensystem.

Bei Mäusen steigert es die Aktivität, bei Katzen, Hunden und Primaten hat es bei niedrigen Dosen einen beruhigenden Effekt und bewirkt bei hoher Dosierung einen kataleptoiden Zustand oder generelle Anaesthetie. Sehr hohe Dosen riefen bei Tauben, Hunden und Primaten Konvulsionen hervor (DOMINO, 1964). Diese hohen Dosen führten bei Tieren zu Atemdepression, einem leichten Blutdruckabfall und gelegentlich zu Arrhythmien.

Nach intravenöser subanaesthetischer und anaesthetischer Verabreichung von 0,06-0,25 mg/kg Körpergewicht zeigte sich beim Menschen ein Anstieg des Atemminutenvolumens, des Atemzugsvolumens und der Respirationsrate, sowie ein leichtes Ansteigen des systolischen und des diastolischen Blutdrucks, begleitet von einer weniger beständig auftretenden Erhöhung der Pulsfrequenz (DOMINO, 1964). Elektroencephalographisch fand sich eine diffuse Verlangsamung mit Auftreten von Theta- und Deltawellen, die gut von den durch Barbiturate induzierten Veränderungen unterscheidbar waren (MEYER).

Subanaesthetische Dosen von 0,1 mg/kg Körpergewicht bewirkten bei schizophrenen und gesunden Personen rotatorischen Nystagmus, Ataxie und Gangalterationen, eine Verminderung von Schmerz-, Berührungs- und Lagesinn sowie eine leichte Herabsetzung von Visus- und Gehörschärfe. Veränderungen der Wahrnehmung des Körperbildes, Denkerfahrenheit, Negativismus, Feindseligkeit, Somnolenz und Apathie sowie Rausch- und hypnoseähnlicher Zustand wurden beobachtet (DOMINO).

Nach intravenöser Verabreichung von 0,1 mg/kg Körpergewicht zeigten sich bei 7 freiwilligen Probanden Denk- und Konzentrationsschwierigkeiten und Störungen des Sequenzdenkens (z.B. konnten mathematische Aufgaben nicht mehr gelöst werden). Wahnvorstellungen wurden nicht berichtet, jedoch Störung des Denkprozesses und fehlendes Vermögen zu abstrahieren. Die Probanden klagten über beeinträchtigte motorische Funktion, Gefühle der Depersonalisierung und der Entfremdung. Zwei Personen erbrachen sich wiederholt; alle wiesen eine leichte Erhöhung von Blutdruck und Pulsfrequenz auf.

Bei zwei Personen hielt die Drogenwirkung 12-14 Stunden an, und eine Person mußte sieben Tage hospitalisiert werden (MELTZER).

BAKKER et AMINI (1961) testeten die Droge ebenfalls bei sieben freiwilligen Probanden und kamen zu ähnlichen Ergebnissen.

8-12 mg PCP wurden über eine Dauer von 30 Minuten injiziert. Subjektive und objektive Tests wurden benutzt, um die Drogeneffekte zu bestimmen. PCP verlangsamte oder dämpfte generell die Ausführung zahlreicher Aufgaben. Nach Injektion von 5 mg klagten alle Personen über Schwindel, Entfremdung und ungewöhnliche körperliche Sensationen. Mit anwachsender Dosis schien sich die Umgebung der Personen zu verändern; Zeit wurde bedeutungslos, Denkerstreutheit war ersichtlich und die Fähigkeit, sich zu konzentrieren, das Lern- und Merkvermögen waren erheblich gestört. Zum Zeitpunkt der stärksten Intoxikation waren die Personen total desorientiert und verharren schließlich stumm, nicht ansprechbar und in katatonem Stupor. Dieser Zustand dauerte zehn Minuten. Während der Erholungsphase, die einige Stunden dauerte, klagten einige über Schwindel und Diplopie und litten an schwallartigem Erbrechen (BAKKER).

MEYER et GREIFENSTEIN fanden bei Untersuchungen an achtzig Patienten vertikalen Nystagmus und bilaterale Ptosis nach intravenöser Applikation von 9,5 mg PCP. Bei Verabreichung von 10 mg wurden Halluzinationen beobachtet, die der Persönlichkeitsstruktur und den individuellen Verhaltensweisen zuzuordnen waren (z.B. Halluzinationen religiöser Art bei einem stark gläubigen Patienten). Nach 10,5 mg PCP wurden die Patienten schläfriger; visuelle und taktile Agnosie war ersichtlich bei noch erhaltener motorischer Funktion. Eine noch stärkere Dosierung resultierte in Ptosis, vertikalem und horizontalem Nystagmus, Dysarthrie, stridoröser Atmung, abgeschwächten Pupillen- und Cornealreflexen, gesteigerten Tiefe-Sehnen-Reflexen

und nicht auslösbarer Plantarreflex. In diesem Zustand war keine Reaktion auf jegliche Art von Stimuli vorhanden.

Subjektiv schienen die Personen »wegzuschwimmen«, sie hatten das Gefühl, ihr Körper würde erstarren und sich von ihnen entfernen. Während der 12-96stündigen Erholungsphase blieben einige verwirrt und erwähnten Gefühle von Unwirklichkeit, Depersonalisierung und intensiver Beklemmung. Von Verfolgungswahn und Depressionen wurde berichtet. Einige waren ängstlich und agitiert. Während dieser Zeit konnten ebenfalls sensorische Ausfälle nachgewiesen werden (MEYER).

Die Autoren vermuten, daß die Droge eine relativ selektive Wirkung auf sensorischen Cortex, Thalamus und Mittelhirn hat, die in der Beeinträchtigung von Schmerz-, Berührungs-, Lage-, Unterscheidungssinn resultiert. ITIL et KESINER fanden bei Verabreichung der Droge an chronisch Schizophrene eine stärkere Wirkungsausprägung bei nicht lobotomisierten (nicht organischen) Schizophrenen als bei bilateral präfrontal Standardlobotomisierten (organischen); sie nehmen an, daß starke Ausprägungen nur bei erhaltenem thalamocorticalen Integrationsmechanismus offensichtlich sind (ITIL).

Dies würde übereinstimmen mit der Annahme von BAKKER et al., nach der Phencyclidin die integrativen Funktionsmechanismen beeinträchtigt, durch die zielgerichtetes Handeln möglich wird (BAKKER).

Phencyclidin kann gewisse psychotische Reaktionen verursachen, die im Erscheinungsbild denen schizophrener Personen ähneln. Es verstärkt die Kardinalsymptome der Schizophrenie-Beeinträchtigung von primär Konzentration und motorischer Funktion und sekundär Auftreten von Depersonalisierung, subjektiver Disorganisation und Halluzinationen - und kann ein Wiederausbrechen von Schizophrenie bewirken (BURNS, ITIL, ROSENBAUM).

Nach BURNS et LERNER liegt jedoch die geschätzte orale sedative Dosis bei 1-5 mg; jedoch können sich dabei schon Agitation und Muskelrigidität zeigen. 10 mg per os können zu Halluzinationen und 100 mg per os zu mehr als 24stündigem Koma führen (GUPTA). Tägliche orale Ingestion von 7,5 mg PCP bewirkte Trunkenheit, visuelle Halluzinationen und Wahnvorstellungen (DOMINO, 1964). Die übliche anaesthetische Dosierung lag bei 0,25 mg/kg und intravenöser Verabreichung. Intravenöse Dosen von 1 mg/kg Körpergewicht bewirkten Anfallsaktivität, postoperative Nausea und Erbrechen und exzessive Salivation (DOMINO).

COOPER et al. fanden im Tierversuch, daß PCP die Plazentaschranke durchdringt; beim Ferkel wurde der 10fache Wert der Plasmakonzentration des Mutterschweins gemessen (COOPER).

Über teratogene Wirkungen von Phencyclidin wurde bei MUNCH berichtet: »PCP bewirkte bei Frauen eine erhöhte Abortrate, eine geringere Fruchtbarkeit, exzessive Chromosomenbrüche und das Auftauchen eines kleinen Chromosoms ähnlich dem Philadelphia Chromosom. Die Nachkommen zeigten eine abnorm hohe Rate spinaler Defekte, Extremitätenanomalien sowie Triploidie und Trisomie.«

KESSLER et al. berichten von einem letal endenden Status Epilepticus nach PCP-Ingestion mit Zeichen von ernsthafter ischämisch-anoxischer Encephalopathie und progressivem Nieren- und Leberausfall; Blut- und Urinspiegel lagen bei 0,7 mg/100 ml bzw. bei 0,3 mg/100 ml. Dieselben Autoren erwähnen einen weiteren Todesfall mit einer PCP-Konzentration von 0,25 mg/100 ml Blut (KESSLER).

EASTMAN et al. berichten den Tod eines 13jährigen Jungen, bedingt durch eine PCP-induzierte hypertensive Krise am siebten Tag der Hospitalisierung. Postmortale Untersuchungsergebnisse zeigten spontane intracerebrale Haemorrhagien, Lungenstau und Herdpneumonie (EASTMAN). Die Konzentration des aufgefundenen Phencyclidins war nicht angegeben.

Eine andere Überdosierung endete letal nach fokalen Anfällen und finaler Hyperpyrexie. Als Todesursache wurde Herzstillstand angegeben. Die Menge des aufgenommenen PCPs war aus der Literatur nicht ersichtlich (FAUMAN).

Nicht letale Konzentrationen reichten von 24,0 µg/l Blut bis zu 171,0 ng/l Serum und von 0,4-92,0 µg/l Urin (LUNDBERG, TONGE). BURNS et al. fanden im Urin eine nicht tödliche Konzentration von 340,0 µg/ml (BURNS).

DANDAVINO et al. berichten von einem Patienten, der eine orale Überdosierung von 28 Gramm (125 Kapseln Meskalin, das sich als PCP erwies) nach fünfzehnmaliger Hämodialyse überlebte und unglücklicherweise am 50. Tag der Hospitalisierung an einer Aspirationspneumonie verstarb. Der Patient war dreißig Tage lang anurisch (DANDAVINO).

Interaktion mit anderen Drogen:

Da PCP vorwiegend als Gemisch mit anderen aktiven Drogen angeboten wird, ist es wichtig, die Interaktion mit anderen Suchtmitteln zu kennen.

Soweit aus der Literatur ersichtlich, potenziert es die Wirkung von Amphetaminen (ILET), verstärkt den durch THC induzierten Puls- und Temperaturabfall (BALSTER), erhöht die narkotische Wirkung von Pentobarbital und kann somit Atemdepressionen hervorrufen.

Der halluzinogene Charakter von PCP wird vermutlich durch LSD verstärkt (GUPTA). Barbiturate verhindern offensichtlich das Auftreten von generalisierten Anfällen während der Vergiftung (BURNS).

Toxizität:

Orale Verabreichungen ergaben bei verschiedenen Vogelarten LD₅₀ Werte von 5,6-237 mg/kg Körpergewicht (MUNCH, 1974); bei Mäusern betrug der LD₁₀ Wert 76,5 mg/kg Körpergewicht nach intraperitonealer Verabreichung von PCP HCL. LD₅₀ Werte von 133,0 mg/kg für PCC, dem toxischen Präkursor von PCP, und 59,5 mg/kg PCC HCL wurden von BAILEY et al. bei Versuchen mit Mäusen gefunden (BAILEY, 1976).

Über die Dosis letalis beim Menschen liegen bis jetzt keine genauen Ergebnisse vor.

Bei letal endenden Intoxikationen mit PCP als vermuteter primärer Todesursache streuten die Werte zwischen 0,5-5,0 µg pro ml Blut bzw. 5,0-120,0 µg pro ml Urin. Bei anderen tödlich ausgehenden Vergiftungen wurden als primäre Ursachen Asphyxie und Ertrinken, Erschießen oder Pentobarbitalüberdosierung eruiert. Die Werte streuten hierbei zwischen < 0,05-1,06 µg pro ml Blut bzw. 0,6-10,6 µg pro ml Urin (REYNOLDS, 1976). Im Mageninhalt fanden sich bis zu 185,0 µg/ml. Von vergleichbaren Werten berichtet PEARCE, 1976, der postmortale Blutkonzentrationen angibt von 0,3-7,0 mg/l bei PCP.

Die Werte der Urinkonzentrationen streuten zwischen 0,6 und 330 mg/l (PEARCE).

Symptome und klinische Befunde:

Die Variationsbreite der Symptome ist groß und individuell verschieden. Durch die »unsaubere« illegale Herstellung kann die Wirkung deletär sein: Die Beimischung anderer Drogen kann die PCP-induzierten Symptome überlagern bzw. diese verstärken.

Beeinträchtigung des autonomen Nervensystems.

Akute Vergiftungen werden gelegentlich begleitet von starker Diaphoresis, »Flushing«, Hauteffloreszenzen (BURNS, BURNS, TONGE, RAINEY), konjunktivaler Hyperämie (Marshman, Pearce). Ein Fall von generalisierter Pyodermie im Finalstadium wurde berichtet (Eastman). Häufige Nebenerscheinungen sind wiederholtes Erbrechen, Nausea, exzessive Hypersalivation, starke Lakrimation und bronchiale Sekretion (BURNS, BURNS, DORAND, MARSHMAN).

Kardiovaskuläre und respiratorische Symptome

Phencyclidin bewirkte bei fast allen akuten Intoxikationen einen Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdruckes, verbunden mit Tachykardie (BURNS, BURNS, BURNS, DORAND, FAUMAN, LIDEN, LIDEN, MARSHMAN, STOCKARD, TONGE). Ein Abfall der Pulsrate und des Blutdruckes wurde bei drei akuten Intoxikationen mit hohen oral aufgenommenen Dosen registriert (DANDAVTNO, LIDEN, TONG).

Initiale Hypotension, die anschließend in Hypertension überwechselte, wurde ebenfalls beobachtet (RAINEY, TONGE).

Blutdruckwerte variierten bei Kindern und Erwachsenen zwischen systol. 90-200 und diastol. 50-110 (BURNS, BURNS, BURNS, DORAND, EASTMAN, GREEN, LIDEN, EASTMAN, FAUMAN, LIDEN, LIDEN, MARSHMAN, STEIN, STOCKARD, TONG).

Respirationsrate und -tiefe sind bei leichten Intoxikationen normal bzw. leicht erhöht (BURNS, BURNS, DANDAVINO, DORAND, LIDEN, STEIN). Bei starker Intoxikation kann die Respiration gesteigert sein (BURNS), die überwiegende Zahl der Autoren berichtet jedoch von schwacher, unregelmäßiger Atmung, mit Hypoventilation und intermittierender Apnoe und Atemstillstand. Respirationsraten von 8-30 Atemzügen wurden angegeben. Das Atemzugvolumen sank bei zwei Personen auf 50—100 ccm. Die Apnoe dauerte bis zu vier Stunden und in einem Fall die Hypoventilation bis zu 60 Stunden (BURNS, BURNS, LIDEN, TONG, MARSHMAN).

Respirative und pulmonale Komplikationen ergaben sich durch Laryngospasmus, Stimmbandödem (DORAND), exzessive Salivation und Bronchosekretion, die zu Atemwegsobstruktion führten, Pulmonalödem und Pneumonien (BURNS, DORAND, EASTMAN, STEIN).

Neurologische und neurophysiologische Wirkungen:

Bei leichten Vergiftungen wurden übereinstimmend Gangalterationen diagnostiziert. Merkmale waren: taumelnder, schleppender oder stolpernder Gang, Unfähigkeit zum Zehen- oder Fersenstand, einbeinig zu stehen oder überhaupt zu gehen (BURNS, FAUMAN, PEARCE). Die Personen sind leicht bis stark ataktisch (BURNS, LIDEN, PEARCE), zeigen im allgemeinen horizontalen, vertikalen oder rotatorischen Nystagmus (BURNS, BURNS, FAUMAN, LIDEN) bei normalen oder enggestellten Pupillen. Dysarthrie und Anarthrie erscheinen (BURNS, FAUMAN, PEARCE), sensorische Ausfälle, wie visuelle Agnosie und Analgesie, Hyperreflexie und Muskelrigidität sind vorhanden (BURNS, DORAND, FAUMAN, LIDEN, MARSHMAN, PEARCE, RAINEY). Starke Intoxikationen resultieren, dosisabhängig, in katatonem Stupor oder Koma mit einer Dauer von einigen Stunden bis zu fünf Tagen (BURNS, FAUMAN). Die Augen können im komatösen Zustand geöffnet sein (Burns), die Pupillen sind in der Regel miotisch und isokorisch (BURNS, BURNS, EASTMAN, LIDEN, LIDEN, MARSHMAN, STEIN, TONG) - in zwei Fällen waren sie dilatiert (MARSHMAN, PEARCE) - und reagieren oft nur langsam auf Licht; Nystagmus ist immer vorhanden.

Die Patienten reagieren auf starke Schmerzreize nur mit dyskinetischen, unmotivierten Bewegungen bzw. überhaupt nicht mehr. Kennzeichen der sehr starken Intoxikation sind: gesteigerte (BURNS, DORAND, LIDEN, LIDEN, MARSHMAN, STOCKARD) bzw. abgeschwächte (EASTMAN, LIDEN, LIDEN, MARSHMAN, TONG) oder in manchen Fällen fehlende Sehnenreflexe (EASTMAN, LIDEN, TONG), Muskelrigidität bis zur Katalepsie oder Katatonie (FAUMAN) - in einem Fall fehlender Muskeltonus (DORAND) - Opisthotonus, tonische Extensor-spasmen, intermittierende und wiederholte fokale und generalisierte Anfälle bis zum Status Epilepticus (BURNS, BURNS, BURNS, DORAND, FAUMAN, LIDEN, LIDEN, MARSHMAN, RAINEY, REYNOLDS, STEIN). Nach BURNS et al. folgen die generalisierten Anfälle im allgemeinen auf Muskelzittern, Muskelzittern, Opisthotonus und Dezerebrationsstarre (Burns). Corneal- und Würgridreflex waren normal, abgeschwächt oder nicht vorhanden (BURNS, DORAND, EASTMAN, FAUMAN, MARSHMAN, PEARCE, STOCKARD, TONG).

EEG-Befunde wiesen bei tiefem Koma eine generalisierte, diffuse Verlangsamung mit Theta- und Deltawellen auf (BURNS, TRINLER). Amnesie für die Dauer des verwirrten und stuporösen Zustandes wurde berichtet (LIDEN, LUISADA, RAINEY).

Psychiatrische Effekte:

Mentale Störungen sind gekennzeichnet durch: zeitliche, örtliche und persönliche Disorientiertheit, Denkerstreuung, Fehlwahrnehmungen, Depersonalisierung, somatische und visuelle Halluzinationen. Andere Charakteristika sind Verhaltensalterationen, wie regressives oder selbstzerstörerisches Verhalten, Inkontinenz, Somnolenz, gefolgt von Depressionen, starker Reizbarkeit, Affektlabilität und Angriffslust. Je nach Dauer erfordern diese psychischen Veränderungen eine Hospitalisierung bis zu zwei Monaten (BURNS, BURNS, BURNS, FAUMAN, LIDEN, PEARCE, REYNOLDS, STEIN).

LUISADA et al., deren Ergebnisse auf Erfahrungen mit über hundert Patienten beruhen, fassen die Vielzahl dieser Erscheinungen unter dem Begriff »PCP-Psychose« zusammen, die sie als schizophreniforme Psychose definieren und zwar aufgrund der auftretenden Primärsymptome der Schizophrenie mit unberechenbarem, aggressivem Verhalten. Sie unterteilten die Psychose in drei Phasen:

Initialphase: auffällig durch anhaltende Paranoia, Schlaflosigkeit, Anorexie, intermittierende Agitiertheit, Mißtrauen, Feindseligkeit und Furcht.

Gemischte Phase: Zurückgehen der Hyperaktivität, jedoch immer noch Verwirrtheit, Denkerstreuung und paranoide Gedankenwelt und intermittierende Gewaltausbrüche.

Endphase: Einsicht in die Ereignisse, die zur Hospitalisierung führten und Besserung der Psychose (Luisada).

Weitere Befunde:

Abweichende Laborbefunde werden nur von zwei Autoren angegeben (DANDAVTNO, MARSHMAN); die übrigen bezeichnen diese als normal bzw. innerhalb der Norm liegend. Die Patienten zeigten eine metabolische Azidose.

Nach BURNS et al. finden sich Leukozytose, Erhöhung der Plasmakreatininkinase und Ketokörper im Harn (Burns).

Leichte Vergiftungen treten gewöhnlich auf nach Rauchen eines »Joints« oder Ingestion der üblichen »Street«-Dosis. Sie sind charakterisiert durch Agitation oder Erregung und eine ausdruckslose, starre

Erscheinung bei einem ataktischen, nicht kommunikativen Patienten. Die Gehfähigkeit ist meist noch erhalten, die Sprache oft verwaschen, Analgesie und Nystagmus sind bei Prüfung vorhanden.

Höhere orale Dosen, die oft akzidentuell oder in suizidaler Absicht eingenommen werden, resultieren in katonomem Stupor oder Koma, wobei die Augen geöffnet bleiben können und der Patient scheinbar wach ist, obgleich nicht auf starke Schmerzreize reagierend. Die Pupillen sind miotisch und reagieren verzögert auf Licht. Hypertension, Spontannystagmus, repetitive unmotivierte Bewegungen, Grimassieren und Muskelrigidität sind zusätzliche Erscheinungen.

Massive Überdosen können zu verzögert auftretender und langdauernder Hypoventilation, zu Apnoe und Atemstillstand führen. Konvulsionen und generalisierte Anfälle sind nicht selten (BURNS).

Begleiterscheinungen sind: Erbrechen, Nausea und Vertigo, Diaphoresis, Hypersalivation und Hypersekretion der Bronchien.

Charakteristisch ist bei starker Intoxikation die lange Erholungsphase mit wechselnden Schlaf-Wach-Phasen, Verwirrtheit, Disorientiertheit, Fehlwahrnehmung und »halluzinatorischen Phänomenen« (BURNS, BURNS).

Die Differentialdiagnose zu anderen psychodelischen Drogen besteht im Fehlen von Mydriasis, Vorhandensein starker Ataxie und horizontalem und vertikalem Nystagmus (BURNS).

Zur Unterscheidung von sedativen Hypnotika sind Hyperreflexie, Hypertension und das Fehlen von hervorsteckender Atemdepression bedeutsam.

Das PCP-Koma ist nur schwer von anderen komatösen Zuständen zu unterscheiden, es kann auch hier wieder bei Hypertension, Hyperreflexie, Fehlen von Atemdepression, Opisthotonus und Anfallsaktivität vermutet werden (BURNS, BURNS). PCP-induzierte Psychosen sind gewöhnlich gewalttätiger und unberechenbarer als schizophrene Psychosen (LUISADA).

Nachweis:

Extraktion von PCP aus dem Urin:

1. 25 ml Urin mit 5 Tropfen 20% NaOH alkalisieren (pH 8) und in 100 ml Chloroform extrahieren; nach Filtration 15 ml 1 N Phosphorsäure zugeben. Die Chloroformschicht abtrennen, 2 ml 6N HCL und 75 ml Chloroform hinzufügen. Filtrieren und in kochendem Wasserbad unter leichtem Luftstrom auf 3 ml konzentrieren. Zusammen mit einem zweiten Konzentrat bis zur Trockenheit evaporieren (25-30° C) unter Luftstrom. Den Rückstand in 100 µl Alkohol lösen (GUPTA).
2. 5 ml Urin mit NaOH alkalisieren, in 10 ml Äther extrahieren, evaporieren bis zur Trockenheit und den Rückstand in 50 µl Chloroform aufnehmen (MARSHMAN).
3. 1 ml Urin + 50 µg pentadeuterisiertes PCP HCL (1 g/ml Ethanol) + 1 ml destilliertes Wasser + 1 ml Carbonat-Puffer (pH 9,5) mischen und in 7 ml Hexan extrahieren. Nach Zentrifugation die organische Schicht abtrennen und mit der gleichen Menge von 0,2 N H₂SO₄ extrahieren. Die wäßrige Schicht auf pH 5 justieren mit 3 N KOH und 1 ml Carbonat-Puffer; mit dem gleichen Volumen Hexan extrahieren. Nach Zentrifugation die organische Schicht abtrennen und unter Nitrogenstrom (< 50° C) zur Trockenheit evaporieren. Den Rückstand in 10 µl Hexan aufnehmen (LIN).
4. 2 ml Urin und 10 ml 0,2 M Phosphat-Puffer (pH 7) mit 10 ml Chloroform nach Methode 1. Blut extrahieren (MARSHMAN).
5. 5 ml Urin mit 5 ml Cyclohexan extrahieren, zentrifugieren, das Extrakt mit einem zweiten 5 ml Extrakt kombinieren und auf 0,5 ml unter Nitrogenstrom evaporieren. Den Überschuß aufteilen, zur Trockenheit evaporieren und in 50 µl Cyclohexan aufnehmen (MACLEOD).

Extraktion von PCP aus dem Blut:

1. PCP aus 2 ml Plasma mit 10 ml Petroleum-Ether extrahieren, danach zentrifugieren und bis zur Trockenheit evaporieren (Unterdruck, 30°C). Den Rückstand in 0,5 ml Chloroform lösen, evaporieren und in 25 µl Chloroform aufnehmen (MARSHMAN).
2. 5 ml Blut mit 2 Tropfen Ammoniumhydroxid in 10 ml n-Butylchlorid extrahieren. Das Butylchlorid abtrennen und mit 5 ml 0,5 N HCL zurück extrahieren. Die Salzsäure abtrennen und mit NaOH stark alkalisieren. Mit 3 ml Chloroform nochmals extrahieren, evaporieren bis zur Trockenheit und den Rückstand in 20 ml Chloroform aufnehmen (REYNOLDS).
3. 1 ml heparinisertes Blut mit 3 ml destilliertem Wasser verdünnen, mit 2 N HCL auf pH 1 einstellen, zweimal mit 15 ml Chloroform extrahieren, filtern und bis auf 100 µl evaporieren unter Nitrogenstrom (JAMES).

4. 1 ml Blut mit 1 ml H₂O verdünnen und mit 1 ml Carbonat-Puffer (pH 9,5) alkalisieren; 7 ml Hexan zugeben. Nach Zentrifugation mit 0,2 N H₂SO₄ extrahieren. Zentrifugieren und Hexanschicht abtrennen. Die wäßrige Schicht mit 3 N KOH auf pH 9,5 justieren, 1 ml Carbonat-Puffer zufügen und mit gleichem Volumen Nanogradhexan extrahieren; zentrifugieren und die organische Schicht unter leichtem Nitrogenstrom evaporieren. Den Rückstand in 50 µl Chromatogradhexan aufnehmen.

Nachweis mit Dünnschichtchromatographie:

PCP wurde identifiziert durch Farbreaktionen mit Jodoplatinat (dunkelrote Farbe, die nach einigen Stunden in blau-rot verfärbte), fehlende Fluoreszenz, fehlende Farbreaktion mit Dimethylaminobenzaldehyd und durch einen R_F Wert von 0,79 (PCP • HCl) wurde extrahiert mit 95 % Ethanol-H₂O aus kristallinem Pulver (LIN, 1975). Bei HELISTEN und SHULGIN (1976) ergab sich mit Jodoplatinat eine graue und mit Ninhydrin keine Farbe.

Tab. 1: Nachweis von PCP mit verschiedenen Laufmitteln:

Lösungsmittelsystem	R _F Werte
Chloroform-Ethanol-Azeton-H ₂ O 40:36:20:4	0,85
Hexan-Ethylazetat-Ethanol 70:25:5	0,80
Benzen-Azeton-Ammoniumhydrid 50:10:5	?
Äthylazetat-n-Propanol-2 8% Ammoniumhydroxid 40:30:3	0,79
Benzen-Azeton-Pyridin 16:8:1	0,24

Tab. 2: Nachweis von Phencyclidin mit reverse-Phase-Flüssigkeitschromatographie nach TRINLER et al. (1976):

stationäre Phase	mobile Phase	Fließrate	Detektion	R _F Wert
Phenyl/Corasil	50/50 Azetonitril/H ₂ O	3 ml/Min	UV254nm	210 sec.

Die UV-Absorption betrug für PCP • HCl in Ethanol 320-220 nm und für die reine PCP-Base 180-255 nm (GUPTA, 1975).

Weitere spezifische Verfahren zum Nachweis von Phencyclidin sind Gaschromatographie, allein oder kombiniert mit Wasserspektrometrie und mit GC/MS. Die letzte Methode beruht auf einer automatischen Erfassung spezifischer Komponenten in Mischungen, die bis zu zwanzig charakteristische Ionen aus dem Massenspektrum jeder Komponente aufzeichnet. Das Spektrum wird vorher standardisiert mit einer bekannten Menge des Stoffes.

TD_x Phencyclidin ist ein Reagenziensystem zum Nachweis von Phencyclidin (1-[1-Phenylcyclohexyl]piperidin, PCP) in Humanurinproben.

Therapie:

Die Therapie des akut verwirrten Patienten sollte vorsichtig begonnen werden, da diese Personen für sich und andere eine unmittelbare Gefahr darstellen, bedingt durch ihre falsche Wahrnehmung, Feindseligkeit, Verwirrtheit, Tendenz zur Gewalt und extreme Unberechenbarkeit des Verhaltens. Versuche, den Patienten mit einem »talk down« zu beruhigen, sollten vermieden werden, da sie die Agitiertheit verstärken können.

Nach LUISADA et al. sind fünf Punkte bei der Therapie zu beachten:

- Schutz vor Selbstverletzung und Verletzung des Personals,
- Gewährleistung einer fortlaufenden Behandlung,

- c) Reduktion jeglicher Stimuli,
- d) Verbesserung der Psychose und
- e) Reduktion der Agitiertheit (LUISADA).

Dies bedeutet, den Patienten in einer warmen und unbedrohlichen Umgebung zu verwahren und nur durch eine betreuende Person zu kontaktieren (BURNS, FAUMAN, PEARCE, MARSHMAN, 1976). 10-15 mg oral verabreichtes Diazepam war erfolgreich zur Kontrolle von Agitation und Nystagmus (BURNS, LIDEN, TONGE). Die Erstversorgung des stuporösen oder komatösen Patienten soll Magenspülung, im Hinblick auf oft große im Magen befindliche tödliche Überdosen von PCP und nasotracheales Absaugen bei starker Sekretion einschließen (BURNS).

Eine Intubation ist oft schwierig, bedingt durch den gesteigerten Muskeltonus, und kann bei erhaltenem Larynxreflex einen Laryngospasmus auslösen. Atemdepression kann jedoch verzögert auftreten und eine längere Periode assistierter Beatmung notwendig machen. In einigen Fällen wurde deshalb Succinylcholinchlorid appliziert, um eine Intubation zu ermöglichen (BURNS).

Aufgrund der klinischen Probleme, die mit akuter PCP-Intoxikation verbunden sein können, wie Atemstillstand, Aspiration, Hypertension oder Hypotension, Herzstillstand, Rigidität, fortgesetzte Anfallsaktivität, Muskeluntergang mit Myoglobinurie und akutem renalem Ausfall sollten nach BURNS et al. unbedingt folgende Funktionen überwacht werden.

- Respiration
- Blutdruck
- Herzrhythmus und -frequenz
- Muskeltonus und -aktivität und
- Ausscheidung.

Zur Kontrolle von Opisthotonus, Spastizität und Konvulsionen war Diazepam, intravenös appliziert, erfolgreich (BURNS, BURNS, DORAND, FAUMAN, LIDEN, LIDEN).

Chlompromazin sollte nicht gegeben werden, da das mögliche Vorhandensein von Belladonna-Alkaloiden in Drogen in Kombination mit Phenothiazinen eine Atropinkrise auslösen kann (REED, 1972); Phenothiazine produzieren in hohen Dosen Dyskinesien ähnlich denen von PCP und langdauernde Hypotonien durch adrenerge Blockade; außerdem, ist nicht bewiesen, daß sie die Erholungsphase verkürzen oder den Verhaltenseffekt antagonisieren (BURNS, VARIPAPA).

Chlorpromazin wurde jedoch in Dosierungen von 200-1600 mg/die verabreicht (LUISADA, 1976, RAINEY, 1975, STEIN, 1973, TONG, 1975). Nach LUISADA et al. (1976) ist Chlor-Promazin das einzig antipsychotische Mittel, um eine Verbesserung der Psychose und zugleich Sedation zu erreichen. Ausreichende Hydratation zur Aufrechterhaltung der Diurese sollte beachtet werden, da PCP Oligurie und Anurie verursachen kann (BURNS, DANDAVINO, DORAND, LIDEN, MARSHMAN).

Diazoxid wurde in einem Fall erfolgreich zur Behandlung einer hypertensiven Krise eingesetzt (EASTMAN, 1975), Hydralazin Hydrochlorid (Apresolin) wurde als mögliches Ersatzmittel in Betracht gezogen (BURNS), wir empfehlen Nitrit (Nitrolingual).

Naloxon, Physostigmin, Benadryl zeigten sich erfolglos (DORAND, RAINEY, STEIN). Die Wirksamkeit von Succinat als Antidot wurde als nicht erwiesen betrachtet (REED). Die Verabreichung von Sympathomimetika sollte vermieden werden wegen einer möglichen Exazerbation von Hypertension und Tachykardie (LIDEN).

Besonderheiten:

Ketamin gehört zusammen mit Phencyclidin und dessen engeren Verwandten in eine Sondergruppe, die zwischen den ZNS-erregenden, -lähmenden und halluzinogenen Substanzen einzuordnen ist. Ketamin verbindet deren Eigenschaften mit einer kataleptisch-narkotischen Wirkung und ist somit, auch weil es die Schutzreflexe nicht aufhebt, gut geeignet für die Kurz- und Einleitungsanästhesie - geeignet aber auch für den nicht-medizinischen Gebrauch auf dem Boden einer psychischen Abhängigkeit (TONGE, TONGE). Zu letzterem Zweck dienen Mengen von 50-100 mg nasal oder 1-2 mg parental (i.v., i.m.) mit einer Wirkungs-dauer von einigen Stunden. Zwangshafter Dauergebrauch scheint nicht häufig zu sein.

Die auch bei Anwendung in der Narkose auftretenden, traumartigen Halluzinationen haben oft einen dissoziativen Charakter, werden aber gewöhnlich als wenig bedrohlich oder sogar angenehm geschildert (TRINLER). Eine toxische Psychose pflegt sich nicht zu entwickeln. Jedoch sind »flashbacks« mit Halluzinationen beschrieben worden.

Literatur:

- BAILEY, K., ALAN, Y.K., DOWNIE, R.H., PIKE, R.K.: Spectroscopic and Chromatographic Studies of PCP, *J. of Pharmacy and Pharmacology* 9 (1976), 713-4.
- BAKKER, C.B., AMINI, F.B.: Observations on Psychotomimetic Effects of Sernyl, *Compar. Psychiatrics* 2 (1961), 269-80
- BALSTER, R.L., CHAIT, L.D.: The behavioural pharmacology of phencyclidine. (1976) *Clin. Toxicol* 9, 513.
- BALSTER, R.L., CHAIT, L.D.: The Behavioral Pharmacology of Phencyclidine, *Clin. Toxicology* 9 (4), 1976, S. 573-28
- BROWN, J.K., SHAPAZIAN, L., GRIFFIN, G.D.: A Rapid Screening Procedure for Some »Street Drugs« by Thin-Layer Chromatography, *J. of Chromatography* 64 (1972), S. 129-33.
- BURNS, R.S., LERNER, S.E.: Management and Treatment of Acute Phencyclidine Intoxications, Acute Drug Abuse Emergencies. A Treatment Manual, 7, 1977, S. 297-305.
- BURNS, R.S., LERNER, S.E., CORRADO, R., JAMES, S.H., SCHNOLL, S.H.: Phencyclidine - States of Acute Intoxication and Fatalities, *The West. J. of Medicine*, 123, 1975, S. 345-9
- BURNS, R.S., LERNER, S.E.: Phencyclidine: An Emerging Drug Problem (Editorial), *Clin. Toxicol*, 9(4), 1976, S. 473-5.
- BURNS, R.S., LERNER, S.E.: Perspectives: Acute Phencyclidine Intoxication, *Clin. Toxicol*. 9 (4), 1976, S. 477-501
- COOPER, J.E., CUNNINGHAM, A.J., JONES, H.: The Placental Transfer of PCP in the Pig. Plasma Levels in the Sow and Its Piglets, *J. of Physiol*, 267(1), 1977, S. 17-8
- DANDAVINO, R., FRIBORG, J., BEAUDRY, C., LAPLANTE, L.: Un cas d'intoxication aigue à la phencyclidine avec atteinte musculaire importante et insuffisance renale aigue, *L'union medicale du Canada* 104, 1975, S. 57-60
- DOENICKE et al.: Ein Leistungsvergleich nach Ketamin und Methohexital, in Kreuzscher, H. (ed.) *Ketamine*. 1969 Springer Berlin.
- DOMINO, E.F.: Neurobiology of Phencyclidine (Sernyl) - A Drug with an Unusual Spectrum of Pharmacological Activity, *Intern. Rev. of Neurobiol.* 6, 1964, S. 303-47.
- DORAND, R.D.: Phencyclidine Ingestion: Therapy Review, *Southern Med. J.* 70 (1), 1977, S. 117-9.
- EASTMAN, J.W., COHEN, S.N.: Hypertensive Crisis and Death Associated with Phencyclidine Poisoning, *J. of the Amer. Med. Assoc.* 231 (12), 1975, S. 1270-1
- FAUMAN, B., ALDINGER, G., FAUMAN, M., ROSEN, P.: Psychiatric Sequela of Phencyclidine Abuse, *Clinical Toxicol.* 9 (4), 1976, S. 529-38
- GOLDSTEIN, G., LEVY, B.: Angel dust in an outpatient setting. (1979) *Amer. J. Drug Alcohol. Abuse* 6, 163.
- GREEN, D.E., CHAO, F.C., LOEFFLER, K.O., LENNON, R.: Phencyclidine Blood Levels by Probability Based Matching GC/MS, *Proc. of West. Pharmacol. Society* 19, 1976, S. 355-61
- GUPTA, R.C., LU, I., OEI, G.L., LUNDBERG, G.D.: Determination of Phencyclidine (PCP) in Urin and Illicit Street Drug Samples, *Clin. Toxicol.* 8 (6), 1975, S. 611-21.
- HELISTEN, C., SHULGIN, A.T.: The Detection of 1-piperidinocyclohexanarbonitrile contmination in Illicit Preparations of 1-(1-phenylcyclohexyl)piperidine and 1-[1-(2-thienyl)-cyclohexyl]piperidine, *J. of Chromatography* 117, 1976, S. 232-5.
- ILET, K.F., JARROTT, B., O'DONNELL, S.R., WANSTALL, J.C.: Mechanism of Cardiovascular Actions of 1-(1-phenyl-cyclohexyl)piperidine Hydrochlorid (Phencyclidine), *Brit. J. of Pharmacol. and Chemotherapy* 28, 1966, S. 73-83.
- ITIL, T., KESKINER, A., KIREMITCI, N., HOLDEN, J.M.C.: Effect of Phencyclidine in Chronic Schizophrenics, *Canad. Association J.*, 12(2), 1967, S. 209-13.
- JAMES, S.H., SCHNOLL, S.H.: Phencyclidine: Tissue Distribution in the Rat, *Clinic. Toxicol.* 9(4), 1976, S. 573-82.
- JOHNSTONE, R.E.: A Ketamine trip. (1973) *Anesthesiol.* 39, 460.
- KESSLER, G.F., DEMERS, L.M., BERLIN, CH., BRENNAN, R.W.: Letter to the Editor: Phencyclidine and Fatal Status Epilepticus, *The New England J. of Med.*, 1974, S. 979.
- LIDEN, C.B., LOVEJOY, F.H., COSTELLO, C.E.: Phencyclidine (Serylan) Poisoning, *J. of Pediatric Pharmac. and Therapy* 83(5), 1973, S. 844-5.
- LIDEN, C.B., LOVEJOY, F.H., CASTELLO, C.E.: Phencyclidine - 9 Cases of Poisoning, *J. of the amer. Med. Assoc.* 234(5), 1975, S. 513-6.
- LIN, D.C.K., FENTIMAN jr. A.F., FOLTZ, R.L., FORNEY, jr. R.D., SUNSHINE, J.: Quantification of Phencyclidine in Body Fluids by Gas Chromatography Chemical Ionization Mass Spectrometry an Identification of two Metabolites, *Biomed. Mass Spectrometry* 2, 1975, S. 206-14.
- LUNDBERG, G.D., GUPTA, R.C., MONTGOMERY, S.H.: Phencyclidine: Patterns Seen in »Street Drug« Analysis, *Clinic. Toxicology*, 9(4), 1976, S. 503-11.
- LUISADA, P.V., BROWN, B.J.: Clinical Management of Phencyclidine Psychosis, *Clin. Toxicol.* 9(4), 1976, S. 539-45.
- MAAYANI, S., WEINSTEIN, H., COHEN, S., SOKOLOVSKY, M.: Acetylcholine Like Molecular Arrangements in Psychomimetic Anticholinergic Drugs, *Proceed. of Nat. Acad. Science*, 70(11), 1973, S. 3103-7.
- MAAYANI, S., WEINSTEIN, H., BEN-ZVI, N., COHEN, S., SOKOLOVSKY, M.: Psychotomimetics as Anticholinergic Agents-I - 1-Cyclohexylpiperidine Derivates: Anticholinesterase Activity and Antagonistic Activity to Acetylcholine, *Biochem. Pharmacology*, 23, 1974, S. 1263-81.
- MACLEOD jr., W.D., GREEN, D.E., SEET, E.: Automated Analysis of Phencyclidine in Urin by Probability Based Matching GC/MS, *Clin. Toxicology* 9(4), 1976, S. 561-72.

- MARSHMAN, J.A., RAMSEY, M.P., SELLERS, E.M.: Quantitation of Phencyclidine in Biological Fluids and Application to Human Overdose, *Toxicol. and Applied Pharmacol.*, 35, 1976, S 129-36.
- MELTZER, H.Y., HOLZMAN, P.S., HASSAN, S.Z., GUSCHWAN, A.: Effects of Phencyclidine and Stress on Plasma Creatinine Phosphokinase (CPK) and Aldolase Activities in Man, *Psychopharmacologia (Berlin)*, 26, 1972, S. 44-53.
- MEYER, J.S., GREIFENSTEIN, F., DEVAULT, M.: A New Drug Causing Symptoms of Sensory Deprivation, *J. of Nervous Mental Diseases*, 129, 1959, S. 54-61.
- MUNCH, J.C.: Phencyclidine: Pharmacology and Toxicology, *Bulletin on Narcotics* 26(4), 1974, S. 9-17.
- PASTER, Z., MAAYANI, S., WEINSTEIN, S., SOKOLOVSKY, M.: Cholinolytic Action of Phencyclidine Derivates, *Europ. J. of Pharmacology* 25, 1974, S. 270--+
- PEARCE, D.S.: Detection and Quantitation of Phencyclidine in Blood by Use of (²H₅) Phencyclidine and Select Ion Monitoring Applied on Non-Fatal Cases of Phencyclidine Intoxications, *Clinical Chemistry* 22, 1976, S. 1623-6.
- PETERSEN, R.C., STILLMAN, R.C. (eds.): Phencyclidine (PCP) Abuse: An appraisal. (1978) NIDA Res. Monogr. No. 21.
- RAINEY jr. J.M., CROWDER, M.K.: More on Angel Dust (Letter to the Editor), *Amer. J. of Psychiatry*, 132, 1975, S. 879.
- RAINEY, jr. J.M., CROWDER, M.K.: Prolonged Psychosis Attributed to Phencyclidine: Report of three Cases, *Amer. J. Psychiatry*, 132, 1975, S. 1076-8
- REED, jr. A., KANE, A.W.: Phencyclidine (PCP): Another Illicit Psychedelic Drug, *J. of Psych. Drugs* 5, 1972, S. 8-12.
- REYNOLDS, P.H. C.: Clinical and Forensic Experiences with Phencyclidine, *Clinical Toxicology* 9(4), 1976; S. 547-52.
- ROSENBAUM, G., COHEN, B.D., LUBY, E.D., GOTTLIEB, J.S., YELEN, D.: Comparison of Sernyl with other Drugs, *Arch. General Psychiatry*, 1, 1959, S. 651-6.
- SHULGIN, A.T., MAC LEAN, D.E.: Illicit Synthesis of Phencyclidine (PCP) and several of its Analogs, *Clinical Toxicology* 9(4), 1976, S. 553-60.
- SIEGEL, R.K.: Phencyclidine and Ketamine intoxication, in Petersen & Stillman eds. *Phencyclidine (PCP) Abuse: An Appraisal*. (1978) NIDA Res. Monogr. No. 21, 119.
- SMITH, D.E.: A clinical approach to the treatment of PCP abuse. (1980) *Psychopharmacol. Bull.* 16, 67.
- STEIN, J.I.: Phencyclidine Induced Psychosis: The Need to Avoid Unnecessary Sensory Influx, *J. of Military Medicines*, 138, 1973, S. 590-1.
- STOCKARD, J.J., WERNER, S.S., AALBERS, J.A., CHIAPPA, K.H.: Electroencephalic Findings in Phencyclidine Intoxications. *Archiv of Neurology*, 33, 1976, S. 200-3.
- TONGE, S.R., LEONARD, B.E.: Interactions of Phencyclidine with Drugs Affecting Noradrenaline Metabolism in the Rat Brain, *Psychopharmacologia (Berlin)*, 23, 1972, S. 86-90.
- TONGE, S.R., LEONARD, B.E.: Partial Antagonism of the Behavioral and Neurochemical Effects of Phencyclidine by Drugs Affecting Monoamine Metabolism, *Psychopharmacologia (Berlin)*, 24, 1972, S. 516-20.
- TONG, T.G., BENOWITZ, N.L., BECKER, C.E., FORNI, P.J., BOERNER, U.: Phencyclidine Poisoning, *J. of Amer. Medical Assoc.*, 234(5), 1975, S. 572-3.
- TONGE, S.R., LEONARD, B.E.: The Effect of Some Hallucinogenic Drugs on the Amino Acid Precursors of Brain Monoamines. *Life Science* 9(1), 1970, S. 1327-35.
- TONGE, S.R., LEONARD, B.E.: The Effect of Some Hallucinogenic Drugs upon the Metabolism of 5-Hydroxy-Tryptamine in the Brain, *Life Science* 8(1), 1969, S. 805-14.
- TRINLER, W.A., REULAND, DJ., HIATT, T.B.: Screening of Street Drugs by High Pressure Liquid Chromatography Part II - The Screening of Some Common Amphetamines, Ephedrine and Phencyclidine by Reverse Phase HPLC, *J. of the Forensic Science Soc.* 16, 1976, S. 133-9.
- VARIPAPA, R.J.: Letter to the Editor: PCP Treatment, *Clin. Toxicology* 10(3), 1977, S. 353-5.
- WHITE, F.P., BARNES, CD.: The Effects of l(1-Phencyclo-hexyl)Piperidine HCL (Sernylan) on Bulbo-Spinal and Spinal Reflexes, *Neuropharmacology*, 14, 1975, 665-74.

Piroxicam

Synonym:

4-Hydroxy-2methyl-N- (2-pyridyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid

Chemische Formel:

Beschaffenheit:

Weißes kristallines Pulver, das in Wasser und den meisten organischen Lösemitteln schlecht löslich ist. Wegen der enolischen Hydroxylgruppe an C₄ zeigt es schwach saure Reaktion; pK_a = 5,1. Molekulargewicht 331,3.

Verwendung:

Indikation: Entzündliche, degenerative und schmerzhafte Erkrankungen des Bewegungsapparates, wie chronische Polyarthrit, Arthrosen, Spondylitis ankylosans, Schulter-Arm-Syndrom, Ischialgien, Entzündungen der Sehnen und Sehnenscheiden, akuter Gichtanfall, posttraumatische und postoperative Schmerzzustände.

Gegenanzeigen: Magen-Darm-Ulcera; eine allergische Kreuzreaktion mit anderen nicht-steroidalen Antirheumatika ist möglich (z.B. Rhinitis, Asthma, Hautreaktionen); Schwangerschaft, Laktation, Kindheit. Bei eingeschränkter Herz-, Nieren- und Leberfunktion sind entsprechende Kontrollen erforderlich.

Vorkommen:

Rheumitin® (Krewel Meuselbach)
 Brexidol® (Pharmacia & Upjohn)
 durapirox® (durachemie)
 Fasax® (BASF Generics)
 Felden® (Mack/Pfizer)
 Flexax® (TAD)
 Jenapirox® (Jenapharm)
 Pirobeta® (betapharm)
 Piroflam® (Lichtenstein)
 Piro-Phlogont® (Azuphaarma)
 PIRO-Puren® (Isis Puren)
 Pirohemm® (Hexal)
 pirox® (ct-Arzneimittel)
 Prä-Brexidol® (Pharmacia & Upjohn)
 Piroximerck® (Merck Generika)
 Piroxicam® (Heumann)
 Pharbital (Aliud Pharma)
 Jenapharm (ratiopharm)
 Stada (Verla)

Wirkungscharakter und Stoffwechselverhalten:

Piroxicam ist ein 1980 eingeführtes nicht-steroidales Antirheumatikum mit antiphlogistischer, analgetischer und antipyretischer Wirkung. Es ist ein Benzothiazinderivat (Oxicamderivat) aus der Substanzklasse der Oxicame. Obwohl chemisch mit keinem der bekannten Antirheumatika verwandt, zeigt es qualitativ das gleiche Wirkungsspektrum. Die genaue Wirkungsweise von Piroxicam ist noch nicht vollständig aufgeklärt, aber man nimmt an, daß Piroxicam an mehreren Stellen in den Entzündungsmechanismus eingreift. Es hemmt die Prostaglandin-Biosynthese und dadurch die erhöhte Plasmaexsudation und verstärkte Schmerzempfindlichkeit gegenüber Histamin und Bradykinin. Es vermindert die pathologisch erhöhte Zahl und die Migration und Chemotaxis polymorphkerniger Granulozyten und Monozyten und die Freisetzung lysosomaler Enzyme. Es wirkt antiproliferativ und bewirkt durch eine konzentrationsabhängige Hemmung der Kollagen-induzierten Thrombozyten-Aggregation eine Hemmung der Freisetzung weiterer Entzündungsmediatoren. Außerdem konnte ein Rückgang der Rheumafaktorsynthese nachgewiesen werden.

Interferenzen:

Durch die für Antirheumatika typische hohe Plasmaproteinbindung kann Piroxicam eine Verdrängung anderer stark proteingebundener Stoffe bewirken. Kein Anhalt ergab sich jedoch bisher für eine Wechselwirkung mit Antikoagulantien, Digitalispräparaten und Sulfonylharnstoff-Antidiabetika. Durch ASS wird der Blutspiegel von Piroxicam nicht beeinflusst, wegen der gleichsinnigen Nebenwirkungen sollten ASS und Piroxicam jedoch nicht kombiniert werden. Durch Eisenll-salze und aluminium- bzw. magnesiumhaltige Antazida wird die Bioverfügbarkeit von Piroxicam ebenfalls nicht beeinflusst.

Pharmakokinetik:

Piroxicam wird rasch und praktisch vollständig resorbiert und aus dem Plasma mit einer Halbwertszeit von 36-45 Stunden eliminiert. Anders als bei Retard-Präparationen sind auch nach 24 Stunden noch hohe Plasmaspiegel vorhanden. Die einmalige tägliche Verabreichung therapeutischer Dosen führt nach 5-7 Tagen zu einem Fließgleichgewicht mit Plasmakonzentrationen zwischen 3 und 7 Mikrogramm/ml, die zwischen den Einzelgaben über 24 Stunden aufrechterhalten werden. Bei weiterer Einnahme erfolgt keine Kumulation. Auch bei eingeschränkter Nierenfunktion (Serumkreatinin 3-4 mg %) bleibt der Plasmaspiegel im Normbereich und die Halbwertszeit unverändert.

Metabolismus und Ausscheidung:

Piroxicam wird stark metabolisiert; weniger als 5 % der Tagesdosis werden unverändert in Urin und Faeces ausgeschieden. Ein wichtiger Stoffwechselvorgang ist die Hydroxylierung des Pyridin-Ringes in der Seitenkette von Piroxicam mit nachfolgender Konjugation an Glukuronsäure und Ausscheidung im Urin.

Toxizität:*akute Toxizität:*

LD₅₀ oral (mg/kg)

Maus	360 (321-404)
Ratte	270 (231-316)
Hund	über 700

Chronische Toxizität:

Bei oralen Dosen von 0,3-10 mg/kg/d, d.h. bis zur 35 fachen humantherapeutischen Dosis, zeigten sich bei Ratte, Maus, Hund und Primaten die auch bei anderen Antirheumatika typischen Schädigungen: Papillennekrosen der Nieren und gastrointestinale Läsionen. Akute Überdosierungen von Piroxicam in suizidaler Absicht führten bei 56 bzw. 70 Kapseln zu folgenden klinisch unwesentlichen Erscheinungen: Somnolenz, Hämokulttest positiv, ohne Ulzeration, Hb-Ab fall von 13,2 auf 12,5% bei 70 Kapseln; RR-Anstieg auf 160/90 ohne neurologische Befunde bei 56 Kapseln.

Symptome:

Gastrointestinal: Übelkeit, Erbrechen, Magenblutungen, Ulcus

Zentralnervös: Benommenheit, Kopfschmerzen, Schwindel, Erregung

Renal: Knöchelödem infolge Natrium- und Wasserretention

Allergisch: Asthma, Hautreaktionen, in Einzelfällen auch z.B. Stevens-Johnson-Syndrom

Blutbild: Erniedrigung des Hämoglobin- und Hämatokritwertes

Serumwerte: Erhöhung der Transaminasen und des Harnstoffspiegels.

Nachweis:

Dünnschichtchromatographie (qualitativ)

Gaschromatographie (quantitativ)

Therapie:

Primäre Giftentfernung durch Magenspülung, Gabe von Medizinalkohle und Glaubersalz; ggf. Antazida. Nierenschutz durch Alkalisierung mit Bikarbonat.

Besonderheiten:

Die nichtsteroidalen Antirheumatika wie Piroxicam waren am 28. September 1983 im BGA, Berlin, Gegenstand einer Sondersitzung zur Abwehr von Arzneimittelrisiken.

Piroxicam ist in Kapselform im Februar 1980, als Zäpfchen im August 1982 vom BGA für Deutschland zugelassen worden. Isoxicam ist seit 31. Mai 1983 auf dem Markt.

Anlaß zur Sondersitzung waren Meldungen über unerwünschte Nebenwirkungen, die dem Amt zwar nicht in der Zahl, wohl aber in der Schwere der einzelnen Wirkung über das Maß vergleichbarer nichtsteroidaler Antirheumatika hinauszugehen scheinen; dies gilt insbesondere für Piroxicam.

Die Zahl der Nebenwirkungen von Piroxicam läuft parallel der weiten Verbreitung von insgesamt 1,2 Milliarden Tagesdosen. Das Nebenwirkungsspektrum entspricht dem anderer Prostaglandinhemmer. Mit 17 Prozent ist die Nebenwirkungsrate insgesamt nicht höher als bei vergleichbaren Präparaten und sogar gegenüber Indometacin und Acetylsalicylsäure geringer. Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft hält jedoch die Tatsache, daß zwei Drittel der gemeldeten Magen-Darm-Schäden mit Blutungen, Ulkus und Perforation so schwer waren, daß Krankenhausaufenthalte und Noteingriffe erforderlich wurden, für sehr problematisch.

Ob die Schwere der Nebenwirkungen, wie die Hersteller und Sachverständige betonen, auf der Nichteinhaltung der Dosierungsvorschriften durch Arzt und eigenmächtige Patienten beruht oder aber auf Kumulation der toxischen Wirkung infolge der langen Halbwertszeit der Oxicame, ist offen.

Piroxicam zeigt große individuelle Streuungen in der Halbwertszeit, die zwischen 17 und 158 Stunden liegt, im Durchschnitt jedoch zwischen 30 und 60 Stunden angenommen werden muß. Für Isoxicam gelten mittlere Halbwertszeiten zwischen 23 und 35 Stunden.

Von den weltweit gemeldeten Todesfällen ist allerdings nur bei einer sehr geringen Zahl ein Zusammenhang mit der Einnahme von Piroxicam nachgewiesen. Inwieweit Kausalzusammenhänge zwischen Todesfällen und Arzneimittelleinnahme überhaupt nachzuweisen sind, wird versucht zu klären.

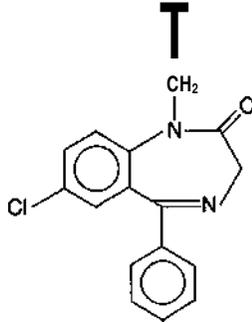
Literatur:

- ISHIZAKI, T., NOMURA, T., ABE, T.: Pharmacokinetics of Piroxicam. *J. Pharmacokin. Biopharmac.* 7 (1979), 369-381.
- SCHIANTARELLI, P., ACERBI, D., BOVIS, G.: Some Pharmacokinetic Properties and Bioavailability by oral and Rectal Route of Piroxicam in Rodents and Man. *Arzneim. Forsch. (Drug Res.)* 31 (1981), 92-97.
- SCHIANTARELLI, P., CACEL, S.: Piroxicam - Pharmacologic Activity and Gastrointestinal Damage by Oral and Rectal Route. *Arzneim. Forsch. (Drug Res.)* 31 (1981), 87-92.
- TWOMEY, T. M., HOBBS, D. C.: Biotransformation of Piroxicam by Man. *Fed. proc.* 37 (1978), 271.
- WISEMANN, E. H., CHANG, Y.-H., LOMBARDINO, J. G.: Piroxicam, a Novel Anti-inflammatory Agent. *Arzneim. Forsch. (Drug Res.)* 26 (1976), 1300-1303.
- WISEMANN, E. H.: Piroxicam: Theorie und Wirkungsweise. *Akt. Rheumatol.* 5 (1980), 1-8.

Drogen

Prazepam

Chemische Formel:



Vorkommen:

Demetrin® (Goedecke/Parke/Davis)

Verwendung:

Anxiolytikum

Wirkungscharakter und Stoffwechselverhalten:

Benzodiazepinderivat, Metabolismus zu 3-Hydroxyprazepam, Nordiazepam und Oxazepam. 38% werden innerhalb von 48 Std. über den Urin ausgeschieden, 60% innerhalb von 7 Tagen (DICARLO). Totale Clearance 8 ml/min. Leichte anticholinerge Symptome.

Toxizität:

Therapeutische Konzentration: 0,07-0,17 mg/l Nordiazepam im Serum (ALLEN)

Nachweis:

EMIT - Benzodiazepine
GC (MAIER, NAU)

Symptome:

- Benommenheit, Müdigkeit, Kopfschmerzen
- Muskelschwäche
- Ataxie
- Blutdruckabfall
- Mundtrockenheit
- Seh-, Sprach- und Miktionsstörungen

Nach sehr hohen Dosen:

- Bewußtlosigkeit
- Atemdepression

Literatur:

- ALLEN, M. D., GREENBLATT, D. J., HARMATZ and SHADER, R. I. Single-dose kinetics of prazepam, a precursor of desmethyldiazepam. *J. Clin. Pharm.* 19: 445-450, 1979.
- DICARLO, F. J., VIAU, J. P., EPPS, J. E. and HAYNES, L. J. Prazepam metabolism by man. *Clin. Pharm. Ther.* 11: 890-897, 1970.
- MAIER, R. D. and WEHR, K. H. Zum Nachweis von Prazepam, einen neuen Tranquilizer aus der Reihe der Benzodiazepine. *Arch. Tox.* 32: 341-345, 1974.
- NAU, H., LIDDIARD, C., JESDINSKY, D. et al. Quantitative analysis of prazepam and its metabolites by electron capture gas chromatography and selected ion monitoring. *J. Chrom.* 146: 227-239, 1978.
- SMITH, M. T., EVANS, L. E. J., EADIE, M. J. and TYRER, J. H. Pharmacokinetics of prazepam in man. *Eur. J. Clin. Pharm.* 16: 141-147, 1979.
- VIAU, J. P., EPPS, J. E. and DICARLO, F. j. Prazepam metabolism after chronic administration to humans. *Xenobiotica* 3:581-587, 1973.

Prethcamid

Synonyma:

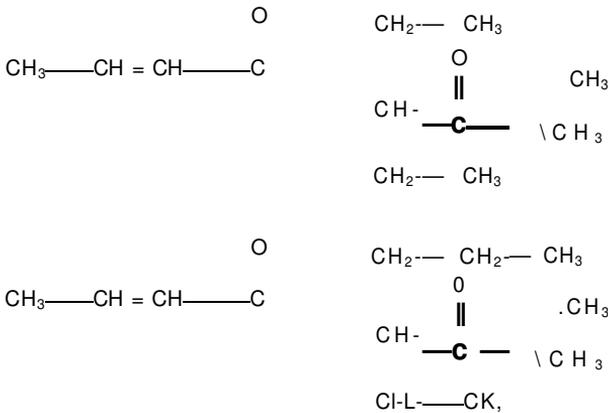
Prethcamid = Cropopamid (I) + Crothetamid (II)

I. N-(1-Dimethylaminocarbonyl)-propyl-N-propyl-2-butenamid; N-(1-Dimethylcarbamoylpropyl)-propylcrotonamid; a-(N-crotonyl-N-propyl)-amino-N,N-dimethylbutyramin;

II. N-(1-Dimethylamino)-carbonylpropyl)-N-ethyl-2-butenamid; N-(1-Dimethylcarbamoylpropyl)-N-ethyl-crotonamid; a-N-crotonyl-N-ethylamin-o-dimethylbutyramid;

Chemische Formel:

I. $C_{13}H_{24}N_2O_2$



Beschaffenheit:

Flüssigkeit, leicht mischbar mit Ether, Alkohol, Wasser; vor Feuchtigkeit und Hitze schützen! Nicht über 25°C aufbewahren!

Verwendung:

Bei akutem und chronischem Sauerstoffmangel bzw. respiratorischer Azidose, zur Anregung der Atmung bei leichter Dyspnoe und Emphysem, bei Asphyxia neonatorum, postnarkotisch; wird auch als Dopingmittel verwendet;

Kontraindikation: Patienten mit Neigung zu Krampfanfällen; gleichzeitig mit Medikamenten, die die Krampfbereitschaft erhöhen, z.B. Phenothiazine

Wirkungscharakter und Stoffwechselverhalten:

Zentrales, respiratorisches Stimulans; die Erregbarkeit des Atemzentrums wird gesteigert, indem die Reizschwelle herabgesetzt wird; Prethcamid erhöht die absolute und relative Ventilation; Atemtiefe und -frequenz werden gesteigert; die CO_2 -Spannung im Blut nimmt ab, nach körperlicher Leistung wird weniger Milchsäure produziert (deshalb auch als Dopingmittel verwendet); anfangs leichte Blutdruckerhöhung

Pharmakokinetik:

Ausscheidung erfolgt langsam, Nachweis im Urin noch nach 24 Std. möglich;

Toxizität:

Große therapeutische Breite; Krampfschwelle beim Menschen liegt bei 15-20 mg/kg KG i.V., die Nebenwirkungsrate erhöht sich bei i.v.-Applikation um 25 %

Tab. 1: Mittlere Letaldosen (LD₅₀ in mg/kg KG)

	Kaninchen	Ratte	Maus
i.v.	250	475	550
i.p.	450	595	660
s.c.	400	1270	860
oral	-	2850	990

Symptome:

Hitzwallungen, Kribbeln in den Händen, Hautrötung, innere Erregung, Kopfschmerzen, Parästhesien, Husten, Niesen, Erbrechen; zwanghafte, unmotivierte Bewegungen, Muskelzuckungen, Tremor, Krämpfe, Atemdepression, Zyanose, Koma (besonders bei i.v.-Applikation)

Nachweis:

Papier-, Dünnschicht-, Gaschromatographie; Infrarot-Spektrometrie

Therapie:

Kohle-Pulvis, evtl. Magenspülung, bei Krämpfen Diazepam oder Thiopental, Beatmen, im Schock Plasmaexpander, Azidoseausgleich mit Natriumbikarbonat

Literatur:

- BABBINI, M.: Some behavioural effects of prethcamide compared with those of its two Compounds. *Pharmacology* 14(5): 455-63, 1976.
 BREWIS, R., HODGES, N. G.: Respiratory failure. *Br. Med. J.* ii: 764, 1970.
 BROGHAMMER, H.: An investigation of the effects of prethcamid on respiration and circulation in more than 200 patients. *Arzneimittelforsch.* 70: 220, 1967.
 CHELIUS, H. H.: Drugtherapy of asphyxia neonatorum. *Geburtshilfe Frauenhilk.* 29: 994-1004, 1969.
 LANSER, K. G.: Pharmacological respiratory Stimulation. *Epidemiol Sit. Tuberk.* 168-74, 1974.

Prolintan

Wirkungscharakter:

Amphetaminähnlich, schwach anticholinerg.

Symptome:

Unruhe, Angstgefühl, Harndrang, zentrale Erregung, Tremor, Tachykardie, Blutdruckanstieg, Schlaflosigkeit, Halluzinationen, Krämpfe, Schock, Atemlähmung, Drogenabhängigkeit vom Amphetamintyp.

Therapie:

Medizinalkohle, Magenspülung. Evtl. beatmen. Bei ausgeprägter anticholinergischer Wirkung Antidot **Physostigmin** (**Anticholinium**[®]; Erwachsene 2 mg, Kinder 0,5 mg i.m. oder langsam i.v.). Schocktherapie, Monitorkontrolle, evtl. Beatmung, evtl. Amphetaminentzug

Kasuistik:

14 Monate altes und 8,4 kg schweres Kind wies 3 Stunden nach Einnahme von 10 Dragees (= 100 mg Prolintan) Katovit folgende Symptome auf: ausgeprägte Unruhe, Schreien; klares Bewußtsein. Nach Aussage der Mutter war das Kind „verändert“. Trotz Sedierung Steigerung der Unruhe, Klinikeinweisung am nächsten Tag. Therapie: **Luminal**[®] und Chloralhydrat, keine Magenspülung. BSG 5/14. Blutbild und Urinstatus normal. Entlassung ohne pathologische Befunde nach 24 Stunden.

Eine etwa 30jährige Frau hatte in suizidaler Absicht 20 Dragees (= 200 mg Prolintan) Katovit eingenommen. Innerhalb einer Stunde nach Einnahme wurde eine Magenspülung vorgenommen, die Dragee-rest erbrachte. Außer einer Erregung mit Tachykardie, bei einem Blutdruck von 140/70 waren keine Ausfälle oder Besonderheiten festzustellen. Die Patientin erhielt ein Abführmittel und i.m. 1 Amp. Megaphen.

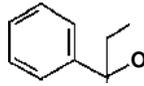
Propoxyphen

Synonyme:

Propionsäure-[(4-Dimethylamino-1,2-diphenyl)-3-methyl-2-butyl]-ester
 4-Dimethylamino-1,2-diphenyl-3-methyl-2-propoxybutan
 a-(2-Dimethylamino-1-methyl)-a-phenylphenethylester

Chemische Formel:

$C_{22}H_{29}NO_2$



CH

$H_3C / \quad \wedge \quad CH_3$

Beschaffenheit:

Polamidon-ähnlich.

Verwendung:

Analgesie

Tagesdosen: 128-390 mg als Hydrochlorid, 200-600 mg als Napsylat (bei Morphinabhängigen bis 1400 mg).

Vorkommen:

Kombination mit Paracetamol und Acetylsalicylsäure

Halbwertszeit (8-24 Std): 15 Std. bzw. 27 Std. für Norpropoxyphen oral und parenteral (Hydrochlorid).

Wirkungscharakter und Stoffwechselverhalten:

Morphinartiges Analgetikum; Polamidon-ähnliche Struktur.

Nach parenteraler Applikation lokale Schädigung möglich.

Metabolisierung über N-Demethylierung zu Norpropoxyphen (13,2%), das im Serum infolge der längeren Halbwertszeit kumuliert (Nickander), weiterer Abbau zu Dinorpropoxyphen (0,7%) 75,1% werden unverändert im Urin in 7 Tagen ausgeschieden (MCMAHON; GRAM). In toxischer Dosis Atemdepression

und Kardiotoxizität. (Norpropoxyphen hierfür verantwortlich).

Die minimal toxische Dosis liegt bei 500 mg bei Erwachsenen.

Therapeutische Konzentration:

0,23 mg/l nach 2 Std.

0,27 mg/l nach 4 Std.

0,42 mg/l bei chronischem Gebrauch (VEREBELY).

Toxizität:

LDL₀ oral Mensch: 20 mg/kg

LD₅₀ oral Ratte: 18 mg/kg

LD₅₀ subkutan Maus: 204 mg/kg

Toxische Blutkonzentration: 1 mg/l (1,6-2) (Schon).

Letale Blutkonzentration: 2 mg/l (1-1,7), d.h. 500-800 mg oral (STUVNER; CRAVEY, BASELT; FINKLE; MCBAY; CAPLAN; FINKLE)

Letale Konzentration:

Hirn	21 mg/l	(8,8-40)
Leber	59 mg/l	(7,3-119)
Urin	20 mg/l	(2,5-35)

Symptome und klinische Befunde:

Bewußtlosigkeit, Koma, Krämpfe, Atemdepression, Herzrhythmusstörungen, Schock, Lungenödem, Herzversagen, helle, rote Haut. Morphinabhängigkeit bei chronischem Gebrauch.

Nachweis:

UV (WALLACH; MCBAY)

GC (NORHEIM; SERFONTEIN; ANGELO; CHRISTENSEN; CLEEMANN)

MS (WOLEN)

Therapie:*Akut:*

Beatmen, Antidot Naloxon (KERSH), da das jedoch nicht immer wirkt (KARLINER; BOGARTZ; WARREN; MAUER; NICKANDER).

Chronisch:

Verhaltenstherapeutische Entwöhnung nach Entgiftung siehe Heroin.

Literatur:

- AMUNDSEN, M.E., JOHNSON, M.L., MANTHEY, J.A.: Urinary excretion of d-propoxyphene hydrochloride in man. *J Pharm Sei* 54: 684-686, 1965.
- ANGELO, H.R., CHRISTENSEN, J.M.: Gas Chromatographie method for the determination of dextropropoxyphene and nordextropropoxyphene in human plasma, serum and urine. *J. Chrom.* 140: 280-283, 1977.
- ANILINE, O., PITTS, F.: Phencyclidine (PCP): A review and perspectives. CRC critical reviews in toxicology. April 1982: 145-77. In: LENTNER, C., ed. Geigy scientific table, Vol 1, Basle, Switzerland: Ciba-Geigy Ltd. 1981; 53.
- BASELT, R.C, WRIGHT, J.A., TURNER, J.E., CRAVEY, R.H.: Propoxyphene and norpropoxyphene tissue concentrations in fatalities associated with propoxyphene hydrochloride and propoxyphene napsylate. *Arch. Tox.* 34: 145-152, 1975.
- BASELT, R.C.: Disposition of toxic drugs and chemicals in man. 2nd Edition, Davis, CA: Biomedical Publications, 1982: 616-9.
- BASELT, R.C: Urine drug Screening by immunoassay: Interpretation of results. In: Baselt R.C., (ed.), *Advances in Analytical Toxicology*, Vol. 1. Foster City, CA: Biomedical Publications 1984; 81-123.
- MCBAY, A.J.: Chemical findings in poisonings. *New Engl J Med* 274: 1257-1258, 1966.
- MCBAY, A.J.: Propoxyphene and norpropoxyphene concentrations in blood and tissues in cases of fatal overdose. *Clin. Chem.* 22: 1319-1321, 1976.
- MCBAY, A.J., TURK, R.F., CORBETT, B.W., HUDSON, P.: Determination of propoxyphene in biological materials. *J. For. Sei.* 19: 81-89, 1974.
- BELLVILLE, J. W., SEED, J.C: A comparison of the respiratory depressant effects of dextropropoxyphene and codeine in man. *Clin Pharmacol Ther* 9: 428-434, 1968.
- BILLIG, N.: Propoxyphene hydrochloride (Darvon) poisoning in a 3-year-old child. *Amer J Dis Child* 116: 187-189, 1968.
- BOGARTZ, L.J., MILLER, W.C.: Pulmonary edema associated with propoxyphene intoxication. *JAMA* 215: 259-262, 1971.
- BOWER, B.F., WEGIENKA, L. C, FORSHAM, P.H.: In vitro studies of the mechanism of polyuria induced by propoxyphene (Darvon). *Proc Soc Exp Biol Med* 120: 155-157, 1965.

- CANN, H.M., VERHULST, H.L.: Convulsions as a manifestation of acute dextropropoxyphene intoxication. *Amer J Dis Child* 99: 380-382, 1960.
- CAPLAN, Y.H.: Analytical techniques. In: Cravey, R.H., Baselt, R. C, eds. *Introduction to forensic toxicology*. Davis, CA: Biomedical Publications, 1981: 161.
- CAPLAN, Y.H., THOMPSON, B.C., FISHER, R.S.: Propoxyphene fatalities: blood and tissue concentrations of propoxyphene and norpropoxyphene and a study of 115 medical examiner cases. *J. Anal. Tox.* 1: 27-35, 1977.
- MCCARTHY, W.H., KEENAN, R.L.: Propoxyphene hydrochloride poisoning: Report of the first fatality. *JAMA* 187: 460-461, 1964.
- CAWOOD, R., THIRKETTLE, J.L.: Poisoning by propoxyphene hydrochloride (Doloxene). *Brit. Med. J* 2: 1324, 1966.
- CHAPMAN, J.E., WALASZEK, E.J.: Antagonism of some toxic effects of dextropropoxyphene by nalorphine. *Toxic Appl Pharmacol* 4: 752-758, 1962.
- CHRISTENSEN, H.: Determination of dextropropoxyphene and norpropoxyphene in autopsy material. *Acta Pharm. Tox.* 40: 289-297, 1977.
- CLEEMANN, M.: Gas chromatography determination propoxyphene and norpropoxyphene in plasma. *J. Chrom.* 132: 287-294, 1977.
- CORBY, D.G., DECKER, W.J.: Treatment of propoxyphene poisoning. *JAMA* 205: 250-251, 1968.
- CORBY, D.G., DECKER, W.J.: An antidote of propoxyphene HCl. *JAMA* 203: 1074, 1968.
- CRAVEY, R.H., SHAW, R.F., NAKAMURA, G.R.: Incidence of propoxyphene poisoning: a report of a fatal case. *J. For. Sci.* 19: 72-80, 1974.
- DOGLOFF, L.I., ANGAROLA, R.T.: *Urine testing in the workplace*. Rockville, MD: The American Council for Drug Education, 1985: 20.
- EMMERSON, J.L., WELLES, J.S., ANDERSON, R.C.: Studies on tissue distribution of d-propoxyphene. *Toxic Appl Pharmacol* 11: 482-488, 1967.
- FINKLE, B.S., MCCLOSKEY, K.L., KIPLINGER, G.F., BENNETT, I.F.: A national assessment of propoxyphene in post-mortem medicolegal investigation, 1972-1975. *J. For. Sci.* 21: 706-742, 1976.
- FINKLE, B.S., CAPLAN, Y.H., GARRIOTT, J.C.: Propoxyphene in postmortem toxicology. *J. For. Sci.* 26: 739-757, 1981.
- FIUT, R.E., PINCCHIONI, A.L., CHIN, L.: Antagonism of convulsive and lethal effects induced by propoxyphene. *J Pharm Sci* 55: 1085-1087, 1966.
- FRÄSER, H.F.: Propoxyphene antidotes. *JAMA* 204: 549, 1968.
- FRASER, S.D., CRUDO, F.S., JOHNSON, D.H.: Dextropropoxyphene hydrochloride poisoning in two children. *J Pediat* 63: 158-159, 1963.
- GARY, N.E., MÄHER, J.F., DEMYTTENAERE, M.H. et al.: Acute propoxyphene hydrochloride intoxication. *Arch. Intern Med* 121: 453^57, 1968.
- GOLDFRANK, L., LEWIN, N., WEISSMAN, R.: *Phencyclidine (angel dust)*. Toxicological emergencies. 2nd Edition, New York, NY: Appleton-Century-Crofts, 1982: 139^5.
- GRAM, L.E., SCHOU, J., WAY, W.L.: d-Propoxyphene kinetics after single oral and intravenous doses in man. *Clin. Pharm. Ther.* 26: 473-482, 1979.
- HARA, S.: Darvon poisoning: Case report of a 3 year old Negro male and review of the literature. *J Nat Med Assoc* 56: 427-428, 1964.
- HOLT, L.E. Jr., HOLZ, P.H.: The black bottle: A consideration of the role of charcoal in the treatment of poisoning in children. *J Pediat* 63: 306-314, 1963.
- HOLLAND, D.R., STEINBERG, M.I.: Electrophysiologic properties of propoxyphene and norpropoxyphene in canine cardiac conducting tissues in vitro and in vivo. *Tox. Appl. Pharm.* 47: 123-133, 1979.
- HYATT, H.W.: Near fatal poisoning due to accidental ingestion of an overdose of dextropropoxyphene hydrochloride by a 2 year old child. *New Eng J Med* 267: 710, 1962.
- KARLINER, J.S.: Propoxyphene hydrochloride poisoning: Report of a case treated with peritoneal dialysis. *JAMA* 199: 1006-1009, 1967.
- KERSH, E.S.: Treatment of propoxyphene overdose with naloxone. *Chest* 63: 112-114, 1973.
- LEE, H.M., SCOTT, E.G., POHLAND, A.: Studies on the metabolic degradation of propoxyphene. *J Pharmacol Exp Ther* 125: 14-18, 1959.
- MCMAHON, R.E., RIDOLFO, A.S., CULP, H.W.: The fate of radiocarbon-labelled propoxyphene in rat, dog, and human. *Tox. Appl. Pharm.* 19: 427-444, 1971.
- MANN, D.E.: Antagonism of propoxyphene poisoning in albino mice with nalorphine HCl, methylene blue and tolonium chloride. *J Pharm Sci* 56: 130-131, 1967.
- MAUER, S.M., PAXSON, C.L., VON HARTIZSCH, B. et al.: Hemodialysis in an infant with propoxyphene intoxication. *Clin. Pharm. Ther.* 17: 88-92, 1975.
- PETERSEN, R., STILLMAN, R.: Phencyclidine (PCP) abuse: An appraisal. NIDA research monograph 21. Rockville, Maryland: Department of Health and Human Services Public Health Services, August 1978: 1-43.
- QURESHI, E.H.: Propoxyphene hydrochloride poisoning. *JAMA* 188: 470-471, 1964.
- RAWLS, W.N.: Urine drug analysis and the treatment of substance abuse. In: *Bottoff M. ed. Drug monitoring forum*. Irving, TX: Abbott Laboratories, 1985; 4(2): 3.
- STORTS, B.P.: Accidental poisoning by Darvon occurring in a 4 year old girl. *Ariz Med* 20: 119-120, 1963.

- SUNSHINE, I.: Methodology for analytical toxicology. Boca Raton, FL: CRC Press, Inc., 1975: 393.
- SWARTS, C.L.: Propoxyphene (Darvon) poisoning: A nearly fatal case with coma, convulsion, and severe respiratory depression, successfully treated with nalorphine. *Amer J Dis Child* 107: 177-179, 1964.
- WALLACE, J.E., BIGGS, J.D., DAHL, E.V.: A rapid and specific spectrophotometric method for determining propoxyphene. *J Forensic Sci* 10: 179-190, 1965.
- WOLEN, R.L., GRUBER, C.M.: Determination of propoxyphene in human plasma by gas chromatography. *Anal Chem* 40: 1243-1246, 1968.
- WONG, L., BIEMANN, K.: Metabolites of phencyclidine. *Clin Toxicol* 1976; 9(4): 583-91.
- YOUNG, D.J.: Propoxyphen Suicides. *Arch. Int. Med.* 129, 62-65, 1972.

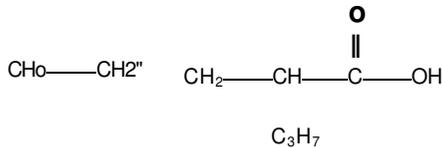
2-Propylvaleriansäure

Synonym:

Valproinsäure, 2-Propylpentansäure

Chemische Formel:

$C_8H_{16}O_2$



Vorkommen:

Ergenyl® (SAnofi Winthrop)

Orfiril® (Desitin)

Convulex® (Promonta Lundbeck)

Convulsofin® (Arzneimittelwerk Dresden/Boehringer Mannheim)

Leptilan® (Geigy)

Mylproin® (Desitin)

Wirkungsmechanismus:

2-Propylvaleriansäure wird schnell resorbiert. Maximale Plasmaspiegel werden eine halbe bis zwei Stunden nach oraler Gabe von 800 mg erreicht. Die Halbwertszeit wird mit sechs bis 15 Stunden angegeben.

Daten über Plasmaspiegel nach täglicher Dosierung sind noch nicht divergent (10 bis 160 mg/l) nach täglich 300 bis 2400 g).

Der „steady State“-Zustand wird nach etwa 24 Stunden erreicht. Allerdings ist zu beachten, daß wegen der schnellen Elimination des Pharmakons Schwankungen des Plasmaspiegels in den Intervallen zwischen den einzelnen Gaben beobachtet werden. Wie beim Carbamazepin erwähnt, sind daher im Zweifelsfall mehrere Bestimmungen zu verschiedenen Zeitpunkten nach Gabe des Medikaments ratsam.

Als therapeutische Plasmaspiegel gelten 40 bis 100 mg/l.

Symptome:

wie Schlafmittel: Koma, Atemdepression, Schock.

Therapie:

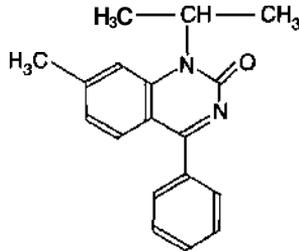
wie Schlafmittel: Medizinalkohle in leichten Fällen, sonst Magenspülung, Instillation von Medizinalkohle, Plasmaexpander im Schock, Azidoseausgleich mit Natriumbikarbonat. Forcierte alkalisierende Diurese.

Proquazon

Synonym:

1-Isopropyl-7-methyl-4-phenyl-2(1H)-quinazolinon

Chemische Formel:



Beschaffenheit:

Fein-kristallines Pulver von gelber Farbe; leicht löslich in Chloroform, unlöslich in Wasser; Molekulargewicht 278,36; Schmelzpunkt 140-143°C.

Verwendung:

Entzündungs- und Schmerzzustände bei rheumatischen Gelenkerkrankungen, Arthrosen, Weichteilrheumatismus, Gicht, Verrenkungen und Verstauchungen.

Wirkungscharakter und Stoffwechselverhalten:

Proquazon ist ein 1979 neu eingeführtes nicht-steroidales Antirheumatikum aus der neuen Substanzklasse der Quinazolinone. Im Gegensatz zu den übrigen Antirheumatika ist Proquazon keine Säure. Das Fehlen der Säurefunktion hat jedoch kaum Einfluß auf die gastrointestinale Verträglichkeit; denn die antiphlogistische, analgetische und antipyretische Wirkung beruht auf der Hemmung der Prostaglandin-Biosynthese, besonders der von PGE₂ und PGF₂. Damit verbunden ist die Hemmung der Bradykininwirkung und der Kollagen-induzierten Thrombozytenaggregation sowie der Bindegewebsneubildung.

Pharmakokinetik:

Aufnahme:

Proquazon wird gut resorbiert; die Resorptionsquote liegt bei 70—90 % der oral zugeführten Dosis, die Halbwertszeit der Resorption bei 1 Stunde. Maximale Blutspiegel werden nach 1-1,5 Stunden erreicht. Die Plasmaproteinbindung beträgt 96-98 %; konstante Plasmaspiegel werden bereits bei 3mal 300 mg/d nach 24 Stunden erreicht, eine Kumulation findet nicht statt.

Metabolismus:

Proquazon unterliegt einem sehr ausgeprägten First-Pass-Effekt; 85-90 % einer oralen Dosis werden bereits bei der ersten Leberpassage zu Metaboliten umgewandelt, die ähnlich antiphlogistisch wirksam sind wie Proqueron. Die Biotransformation erfolgt vor allem durch Hydroxylierung in meta-Stellung des Phenylrings und der 7-Methylgruppe.

Ausscheidung:

25 % werden als m-Hydroxy-Derivat, 16 % als m-Hydroxy-7-Carboxy-Derivat, 14 % als Dihydroxymetabolit, der Rest als weitere Metabolite und als unverändertes P. ausgeschieden, und zwar rasch und zu gleichen Teilen renal und über die Galle mit den Faeces. Die Halbwertszeit der Elimination liegt zwischen 5 und 14 Stunden.

Toxizität:*Akute Toxizität:*

Die LD₅₀ beträgt bei Mäusen, Ratten und Kaninchen über 200 mg/kg KG. prä mortal treten Sedation und Krämpfe auf; z.T. sterben die Tiere an gastrointestinalen Blutungen.

chronische Toxizität:

Bei 25 mg/kg und mehr zeigen sich an der Ratte erwartungsgemäß gastrointestinale Läsionen mit Hämorrhagica Peritonitiden, Anämie, Splenomegalie und extramedullärer Hämopoese. Bei Hunden treten bei 80 mg/kg KG zusätzlich leichte Trübungen der Cornea auf. Die Toxizität des Hauptmetaboliten m-Hydroxy-P. ist quantitativ wesentlich geringer, aber qualitativ gleich. Vergiftungen beim Menschen sind bisher nicht bekannt geworden.

Symptome:

Gastrointestinal: Magen- und Unterleibsschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe

Zentralnervös: Kopfschmerzen

Kardiovaskulär: Blutdruckabfall, Herzjagen

Allergisch: Exantheme

evtl. Blutbildveränderungen

Nachweis:

Dünnschichtchromatographie (qualitativ)

Gaschromatographie (quantitativ)

Therapie:

Primäre Giftentfernung durch Magenspülung; Gabe von Medizinalkohole und Glaubersalz; ggf. Antazida; Nierenschutz durch Alkalisierung mit Bikarbonat.

Literatur:

COLLIER, H. O., SHORLEY, P. G.: Analgetic antipyretic Drugs as antagonists of bradykinin. Brit. J. pharmacol. 15: 601, 1960.

GABKA, J.: Analgetische und antiphlogistische Wirksamkeit von Biarison. Münch. Med. Wschr. 120: 331, 1978.

GUBLER, H. U., BAGGIOLINI, M.: Pharmacological properties of proquazone. Scand. J. Rheumatol. Suppl. 21: 8, 1978.

OTT, H., MEIER, J.: The distribution of proquazone and three of its metabolites in serum and synovial fluid. Scand. J. Rheumatol. Suppl. 21: 12, 1978.

STUHLSATZ, H. W., GREILING, H.: Zum biochemischen Wirkungsmechanismus von Proquazon unter Berücksichtigung des Bindegewebsstoffwechsels (Biochemische Untersuchung zur Prüfung der antiphlogistischen Wirksamkeit). Z. Rheumatol. 38: 99, 1979.

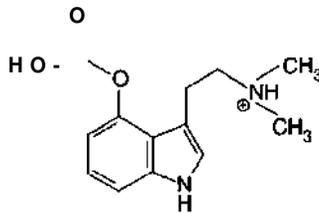
Psilocybin

Synonyme:

3-(2-Dimethylaminoethyl)-indol-4-ol-dihydrogenphosphat
 Indocybin, 0-Phosphoryl-4-hydroxy-N,N-dimethyltryptamin, Teonanacatl, 3-(2-Dimethylaminoethyl)-indol-4-phosphat, 4-Phosphoryloxy-N, N-di-methyltryptamin

Chemische Formel:

$C_{12}H_{17}N_2O_4P$



Beschaffenheit:

MG 284,28. Farblose Kristalle. Schmelzpunkt 185 bis 195° C (wasserfrei). Löslich in Wasser; wenig löslich in Alkohol; unlöslich in Chloroform und Benzol. Psilocybin ist der Phosphorsäureester des Indolalkaloides Psilocin und kommt mit diesem zusammen vor. Während Psilocybin relativ stabil ist, wird Psilocin rasch unter Bildung eines blaugefärbten Produktes oxidiert. So erklärt sich, daß in der Natur die phosphorylierte Form überwiegt.

Verwendung:

Vor allem als Rauschgift. - In geringem Umfang in der neuropsychiatrischen Forschung.

Vorkommen:

In halluzinogenen Pilzen der Gattungen Psilocybe (Kahlkopf), Panaeolus (Düngerling), Conocybe (Samthäubchen) und Gymnopilus (Flämmling). Neben Psilocybin können diese Pilze Psilocin und andere Tryptaminderivate enthalten, beispielsweise das unmethylierte Psilocin-Homologe Norbaeocystin und das Mono-N-methyl-Homologe Baeocystin. Als halluzinogen gelten 81 Arten von Psilocybe und einige wenige aus den anderen Gattungen; alle halluzinogenen Psilocyben gehören zur Sektion Caerulescentes Sing., d.h., sie verfärben sich auf Druck blau. Ihr Psilocybingehalt wird mit 0,01 bis 2% der Trockensubstanz angegeben. Zwischen dem Grad des Blauens und dem Psilocybingehalt besteht kein Zusammenhang. Psilocybinhaltige Pilze sind weltweit verbreitet, aber die meisten Arten kommen in Mexiko und dem angrenzenden Mittelamerika vor.

Von den einheimischen Pilzen sind nachweislich psilocybinhaltig: Psilocybe semilanceata (Spitzkegeliger Kahlkopf, „Liberty Cap“) mit einem Gehalt um 1 % (0,2 bis 2%) und Panaeolus subbalteatus (Gezonter Düngerling).

Wirkungscharakter und Stoffwechselverhalten:

Psilocybin wird in biologischen Systemen rasch zu Psilocin dephosphoryliert. Bei der Ratte wird Psilocin vom Magendarmtrakt zu etwa 50% resorbiert und in alle Gewebe verteilt. Es passiert die Blut-Hirnschranke und erreicht im Gehirn die Blutkonzentration bei lokaler Anreicherung in Neocortex, Hippocampus und Thalamus. Innerhalb von 24 Stunden wird der größte Teil im Urin ausgeschieden, 10 bis 20 %

aber erst innerhalb einer Woche. Dabei bleiben 20 % unverändert, das meiste wird in Form löslicher Konjugate ausgeschieden; nur wenige Prozent werden von der Monoaminoxidase abgebaut, Psilocin hat strukturelle Ähnlichkeit mit dem Neurotransmitter Serotonin und beeinflusst die Funktion serotonerger Neurone im Gehirn. Der Mechanismus ist noch ungenügend geklärt.

15 bis 30 min nach der Einnahme treten Angst und somatische Störungen auf. Wie Pupillendilatation, Schwindel, Übelkeit, Müdigkeit, Muskeler schlaffung und Parästhesien. Innerhalb von 30 bis 60 min folgen Veränderungen der Wahrnehmung und der Stimmungslage: neben der realen Welt werden lebhaft farbige Bilder gesehen, die als schön oder abstoßend empfunden, aber noch als unwirklich erkannt werden. Zeit und Raum erscheinen gedehnt; die Konzentrationsfähigkeit ist vermindert, die Stimmung euphorisch oder dysphorisch. Höhere Dosen führen zum Gefühl der Persönlichkeitsspaltung, zum Verlust des Körperschemas und des Zeit- und Raumgefühles und zu optischen, seltener zu akustischen und taktilen Halluzinationen, die als wirklich und meist als unheimlich erlebt werden. Wie bei allen Halluzinogenen wird die Art des Erlebnisses von der Persönlichkeit, ihren Erwartungen, ihrer Drogenerfahrung und der Situation geprägt. Personen mit psychischen Störungen oder gar latenten Psychosen neigen zu Horrorerlebnissen. Die Psilocybinwirkung dauert 4-6 Stunden, ausnahmsweise 10-15 Stunden und klingt folgenlos ab. Müdigkeit und vorübergehende Kopfschmerzen sind nach solchen Rauschzuständen nicht ungewöhnlich, ausnahmsweise kann die Konzentrationsfähigkeit noch tagelang gestört sein.

Inwieweit beim Menschen chronisch-toxische Wirkungen zu befürchten sind, ist strittig. Bei wiederholter Einnahme ist mit Toleranzentwicklung zu rechnen; dabei besteht Kreuztoleranz gegen LSD. Körperliche Abhängigkeit ist nicht bekannt.

Toxizität:

TDL₀ intramuskulär Mensch: 75 µg/kg

TDL₀ oral Mensch: 60 µg/kg

TDL_Q intraperitoneal Mensch: 37 µg/kg

ED: 4-12 mg

LD₅₀ (Maus): 275 mg/kg (intravenös), 420 mg/kg (interperitoneal).

Symptome **und** klinische Befunde:

Mydriasis, Tachykardie, Schwindel, Brechreiz, Magen-Darm-Koliken, Blutdruckerhöhung, Reflexsteigerung, Hyperthermie, Krampfanfälle; Derealisations- und Depersonalisationsphänomene, Veränderungen des Raum- und Zeiterlebens, halluzinatorische und wahnhaftige Erlebnisse, Verlust der Ich-Kontrolle, Körperschemastörungen, Angstattacken und Panikreaktionen, depressive Verstimmungen, Suizidimpulse (Horror- und Flash-back-Phänomene).

Latenzzeit: Minuten bis 2-4 Stunden.

Nachweis:

DC und PC, HPLC, GC, fluorometrisch, massenspektrometrisch.

Therapie:

Akut:

Vitaltherapie (Atmung, Kreislauf), Entgiftung (Medizinalkohle 10 g Kohle-Pulvis; Magenspülung). Bei anticholinergem Symptomatik (Krämpfe, Herzrhythmusstörungen) Antidot Physostigmin (2 mg i.m., i.v., Wiederholung bei Bedarf).

Überwachen! Selbstmordverhütung.

Chronisch:

Verhaltenstherapie (Ablenken, Beschäftigung, Lernen von Problemlösungen, Freizeitplanung u.a.).

Besonderheiten:

Vorsicht vor Umsteigen auf Alkohol, Sedativa oder andere Halluzinogene (atropinhaltige Pflanzenabkochungen).

Literatur:

BRON, B.: Drogeninduzierte Intoxikationen und Psychosen. Fortschr. Med., 4, 73-76 (1987)

HELMANN, H.: Ausdrucksphänomenologie der Modellpsychosen (Psilocybin). Psychiat. Neurol., Basel, 141, 69-100 (1961).

KONZETT, H.: Halluzinogene: LSD, Psilocybin und Mescaline. D. Ä., 7, 283-286 (1981)

PEDEN, N.R., PRINGLE, S.D., CROOKS, J.: The Problem of Psilocybin Mushroom Abuse (Human Toxicology 1982: 1: 417).

SEEGER, R., NEUMANN, H.G.: DAZ-Giftlexikon, Psilocybin. D. A. Z., 2, 65-66 (1985).

WEIDMANN, R., TAESCHLER, M., KONZETT, H.: Zur Pharmakologie von Psilocybin, einem Wirkstoff aus Psilocybe mexicana. Heim, Experientia, 14, 378-379 (1958).

Psychopharmaka

Verwendung:

Medikamente gegen Depressionen.

Vorkommen:

Mao-Hemmer:

Aurorix

Jatrosom N

Tri-, Tetracyclische:

Amineurin	Gamonil	Mareen 50	Remergil
Amitriptilin	Herphonal	Mianeurin	Saroten
Amioxid-neuraxpharm	Hopacem	Mianserin	Sinquan
Anafranil	Hydiphen	Mirpan	Stangyl
Aneuril	Idom	Nortilen	Syneudon 50
Aponal	Imipramin	Noveril	Tofranil
Clomipramin	Insidon	Novoprotect	Tolvin
Deprilept	Limbatriil	Pertofran	Trimipramin
Desidox	Ludiomil	Petylyl	Zoloft
Doneurin	Mapro-Gry	Prisma	
Doxepin	Maprolu	Pryleugan	
Equiliprin	Maprotilin	Psymion	

Andere Antidepressiva:

Ardeyotropin	Fevarin	Kalma	Tagonis
Cipramil	Fluctin	Lyphan	Thombran
Dogmatil	Fluoxetin	Nefadar	Trevilor
Esparon	Gladem	Seroxat	Vivalan

Neuroleptika:

Atosil	Lyogen	Perazin	Psyquil
Dapotum	Lyorodin	Perphenazin	Sinopenin
Decentan	Melleril	Promethawern	Thioridazin
Eusedon mono	Neurocil	Protactyl	Taxilan
Levopromazin	Omca	Prothazin	Tisercin

Tricyclische Neuroleptika:

Chlorprothixen	Dominal forte	Nipolept	Truxal
Ciatyl	Fluanxol		

Butyrophenone:

Benperidol	Eunerpan	Haloperidol	Tesoprel
Buteridol	Glianimon	Haloper	Triperidol
Dehydrobenzperidol	Haldol	Sigaperidol	
Dipiperon	Haloneural		

Neuroleptika:

Antalon	Dogmatil	Lyogen	Risperdal
ArminolAforte	Fluanxol	Lyorodin	Serdolect
Ciatyl-Z	Fluphenazin	Meresa	Sulpiri
Dapotum D	Haldol	NeogamaAforte	Sulpivert
Decentan	Imap	Orap	
Desisulpid	Leponex		

Psychoanaleptika:

AN1	PK-Merz	Senior 20	Tradon
Captagon	Ritalin		

Neuroleptika- Anxiolytika:

Dapotum D	Fluspi	Jatroneural	Meileretten
Dominal	Imap	Kivat	Orap

Benzodiazepine Mittellang (6-24 h):

Adumbran	Esparon	Neo Opt	Tafil
Axazepam	Faustan	Noctazepam	Tavor
Azutanquil	Frisium	Normoc	Tolid
Bromazaniil	Gityl6	Oxa	Tranquase
Bromazep	Laubeel	Oxahexal	Tranxilium
Bromazepam	Lexostad 6	Praxiten	Trecalmo
Cassadan	Lexotanil 6	ProDorm	Uskan
Demetrin	Lorazep	Punktyl	Valiquid
Diazep	Lorazepam	Radepur	Valium
Diazepam	Medazepam	Rudotel	Valocordin
Duralozam	Meprobamat	Sigacalm	Visano N
Durazaniil	Mono Demetrin	Somagerol	Xanax
Durazepam/-forte	Multum	Stesolid	

Anxiolytika:

Bespar	Elroquil N	Kavaform N	Neuronika
--------	------------	------------	-----------

Psychoenergetika:

Risatarun

Glutamat-Modulatoren:

Akatinol Memantine

Andere Wirksubstanzen:

Ardeyotropin	Distraneurin	Kalma	Somsanit
Atosil	Eunerpan	Lyphan	Stilnox
Bikalm	Hypnomidate	Scopolaminum hydrobromicum	Ximovan

Wirkungscharakter und Stoffwechselverhalten:

Rasche Resorption, sehr langsame Elimination (Abbau und renale Ausscheidung), Verlauf wie Barbiturat-intoxikation, meist Gefahr durch kardiotoxische Wirkung.

Toxizität:

Potenzierung durch Alkohol; allgemein sehr niedrige Letaldosis bei Kindern.

Symptome und klinische Befunde:

Trockenheit der Schleimhäute, Tachykardie, Mydriasis, Schwitzen, Müdigkeit, Agitiertheit, Verwirrheitszustände, extrapyramidale motorische Störungen (Schiefhals, Zungenschlundkrämpfe), Ataxie, Libidoverlust, Parkinsonismus, Stuhl- und Galleretention, Hypotonie, Herzrhythmusstörungen, EKG-Veränderungen, akute Herzinsuffizienz, Asystolie, tonisch-klonische Krämpfe, Hyperthermie, Allergie, Koma, Atemlähmung, Schock, evtl. rascher Tod durch Herzversagen.

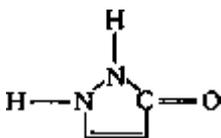
Therapie:

Schocktherapie, beatmen, sofort erbrechen lassen oder Magenspülung vornehmen (möglichst nur nach Intubation) wegen Hemmung des Brechzentrums, Aspiration, (Glottis-) Krampfneigung, Natriumsulfat- und Kohlegabe, forcierte Diurese, bei Krämpfen Diazepam (10 mg i.v.) bzw. Physostigmin, bei Parkinsonismus Akineton® (4 bis 10 mg i.v.), physikalische Therapie, Digitalisierung, Monitor, Infektionsprophylaxe, evtl. Dialyse, Defibrillator bereithalten, evtl. Pacemaker.

Bei anticholinerger Symptomatik (heiße, trockene Haut, Test (s.u.), Mydriasis, Tachykardie, Krämpfe) Physostigmintest: 2 mg Physostigmin (Anticholium®) i.v. oder i.m. Falls der Test positiv war, kann das Antidot bei erneuter Symptomverschlechterung alle 2 bis 4 Std. erneut appliziert werden.

Pyrazolon

Chemische **Formel:**



Vorkommen:*

Für pyrazolonhaltige Monopräparate hat das Bundesgesundheitsamt Beschränkungen der Anwendungsgebiete verfügt. Sie dürfen ab 1. Juli 1982 nur noch mit einer neu abgefaßten Packungsbeilage abgegeben werden, in der ebenso wie auf der äußeren Umhüllung auf die Risiken hingewiesen wird. Das Bundesgesundheitsamt setzte damit das im Dezember 1981 angekündigte Maßnahmenbündel in seinem ersten Teil dem Terminplan entsprechend in Kraft (vgl. bga-p 22/81), allerdings mit einigen Änderungen. Dabei berücksichtigte es die bis zur Entscheidung eingegangenen Stellungnahmen der pharmazeutischen Unternehmer. Mit einer entsprechenden Entscheidung für die über 1.000 pyrazolonhaltigen Kombinationspräparate ist zu rechnen.

Von den jetzt beschlossenen Maßnahmen sind 70 Hersteller und 162 Arzneimittel betroffen. Ihre Wirkstoffe unterliegen dem begründeten Verdacht, in relativ seltenen und in ihrer Häufigkeit umstrittenen Fällen Blutbildschädigungen (Agranulozytose) und Schockzustände auslösen zu können. Für drei Arzneimittel wird die Zulassung widerrufen, da sich die bisher von ihm in Anspruch genommenen Anwendungsgebiete nicht mehr mit den vom Bundesgesundheitsamt anerkannten Indikationen in Einklang bringen lassen. Gegen die angeordneten Maßnahmen können die Hersteller binnen Monatsfrist Widerspruch beim Bundesgesundheitsamt einlegen. Auf die Zulassung von 278 pyrazolonhaltigen Arzneimitteln - überwiegend Kombinationspräparate - haben pharmazeutische Unternehmer bisher verzichtet.

Metamizolhaltige Arzneimittel können künftig weiter vertrieben werden zur kurzfristigen Behandlung von schweren Schmerz- und Fieberzuständen. Dazu zählen:

- kolikartige Schmerzen, insbesondere Gallen- und Nierensteinkoliken,
- akute starke Schmerzen, z. B. nach operativen Eingriffen, Verletzungen oder bei nicht entzündlichen arthrotischen Gelenkveränderungen,
- Tumorschmerzen und vergleichbare schwere Schmerzzustände,
- schwere Fieberzustände, die auf andere ärztliche Maßnahmen nicht ansprechen.

Andere Anwendungsgebiete werden ausgeschlossen. Bei Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen, fehlender Fiebersenkung und Schockzeichen soll das Präparat sofort abgesetzt und ein Arzt aufgesucht werden.

Metamizolhaltige Injektionslösungen (parenterale Anwendung) sollen darüber hinaus vom Bundesminister für Jugend, Familie und Gesundheit der Rezeptpflicht unterstellt werden. Tabletten und andere orale Darreichungsformen dieses Wirkstoffes (enterale Anwendung) bleiben entsprechend der Empfehlung des Sachverständigen-Ausschusses für die Verschreibungspflicht voraussichtlich rezeptfrei.

Arzneimittel, die Propyphenazon oder Phenazon als Monosubstanz enthalten, werden in ihren Anwendungsgebieten nicht eingeschränkt. Gegenanzeigen, Angaben von Nebenwirkungen und Warnhinweise werden detailliert vorgeschrieben.

Das Bundesgesundheitsamt beabsichtigt, auch andere sogenannte »kleine Schmerzmittel« unter Risiko-Nutzen-Gesichtspunkten zu bearbeiten, um eine mögliche Risikoverschiebung von den pyrazolonhaltigen Wirkstoffen zu anderen Substanzen, die ebenfalls unerwünschte Wirkungen besitzen, zu begrenzen.

* Quelle: BGA-Pressedienst 6.4.82

Aufstellung der pyrazolonhaltigen **M** **ite** und deren Hersteller (Stand: 5.4.1982)

1. Metamizolhaltige Monopräparate

Aci-Pyrin Tropfen	Ahorn-Apotheke Valenciener Str. 112 5160 Düren-Gürzenich
Novaminsulfon, Flüssigkeit	Albipharm
Novaminsulfon, Tropfen	Rathausplatz 12
Novaminsulfon, Tabletten	4540 Lengerich 1
Nova-Tropfen	Allgemeines Krankenhaus Altona, Apotheke Paul-Ehrlich-Str. 1 2000 Hamburg 50
Novaminsulfon-Tropfen	Allgemeines Krankenhaus Barmbek , Apotheke Rübenkamp 148 2000 Hamburg 60
Novaminsulfon-Zäpfchen 1,0 g	Allgemeines Krankenhaus
Novaminsulfon-Zäpfchen 0,5 g	Harburg, Apotheke
Novaminsulfon-Kinderzäpfchen 0,3 g	Eissend. Pferdeweg 52 2100 Hamburg 90
Novaminsulfon Tabletten 0,5 g	Allgemeines Krankenhaus
»Metamizol«, Tabletten	Heidberg, Apotheke
Novaminsulfon Tropflösung	Tangstedter Landstr. 400 2000 Hamburg 62
Supp. Metamizol 0,5 g, Zäpfchen	Allgemeines Krankenhaus St. Georg, Apotheke
Supp. Metamizol 1,0 g, Zäpfchen	Lohmühlenstr. 5 2000 Hamburg 1
Novaminsulfon-Tropfen 50 ml Flüssigkeit	Kliniken der Seestadt Bremerhaven, Apotheke Postbrookstraße 2850 Bremerhaven 1
Dipyron, Injektionslösung	Astrapin
Dipyron, Tabletten	Pharmazeutische Präparate
Novaminsulfon, Tropfen	Karlstr. 1 6555 Sprendlingen
Novaminsulfon-Tropfen	Auguste-Victoria-Krankenhaus Rubensstr. 125 1000 Berlin 41
Lologan, Tabletten*	Avion-Pharma *
Lologan, Dragees	Julius Lachmann
Lologan, Injektionslösung	Schulterblatt 58 2000 Hamburg 6
* Zulassung widerrufen	
Novaminsulfon, Zäpfchen	Azupharma GmbH & Co
Novaminsulfon, Tabletten	Dieselstr. 5
Novaminsulfon, Injektionslösung	7016 Gerlingen

Evadent, Tabletten	Bahnhof Apotheke Münchener Str. 79 8070 Ingolstadt
Baldo-Schmerz-Zäpfchen Baldo-Schmerz-Tabletten	Baldenau-Apotheke Bahnhofstr. 10 5552 Morbach
Novaminsulfon Ampullen 1 ml, Injektionslösung Novaminsulfon Tabletten 0,5 g Novaminsulfon Ampullen 5 ml Injektionslösung Novaminsulfon Suppositorien Novaminsulfon Tropfen, Lösung	Karl-Max-Besch Pharmazeutica Auguste-Victoria-Str. 55a 1000 Berlin 33
Novaminsulfon Injection 2 ml 50 %, Novaminsulfon Injection 2 ml 25 % Novaminsulfon Injection 5 ml 50 % Novaminsulfon Sodium Dragees Novaminsulfone Drops 20 ml 50 %	Gerhard Buchmann KG Ehrenbergstr. 34 7200 Tuttlingen
Metamizol 500 mg, Tabletten Suprapygin, Zäpfchen Suprapygin, Tabletten Metamizol, Zäpfchen Metamizol, Injektionslösung Metamizol, Dragees Suprapygin, Tropfen	E. Denk OHG Pharmazeutika Prinzregentenstraße 79 8000 München 80
Supp. Metamizol 500 mg, Zäpfchen Metamizol 1000mg: 2 ml Metamizol 2500 mg: 5 ml	Deutsches Rotes Kreuz- und Freimaurer-Krankenhaus Suurheid 20 2000 Hamburg 56
Novaminsulfon 0,3 g, Tabletten Novaminsulfon 50 % Injektionslösung Novaminsulfon 0,5 g, Tabletten Novaminsulfon 0,1 g, Tabletten Metamizol 50 %, Tropfen	Drobena Arzneimittel GmbH Seier Weg 43-45 1000 Berlin 41
Novalnat Lösung 50 %, Lösung	Freie Hansestadt Bremen Zentralkrankenhaus Apotheke St.-Jürgen-Straße 2800 Bremen
Novaminsulfon Tropfen, Lösung Novaminsulfon Suppositorien	Freie Universität Berlin, Klinikum Charlottemburg, Apotheke Spandauer Damm 130 1000 Berlin 19 Freie Universität Berlin Universitäts-Klinikum Steglitz Hindenburgdamm 30 1000 Berlin 45

Hostalgin Injection 2 ml 50 %	Gertex GmbH
Hostalgin Injection 5 ml 50 %	Postfach 1 7200 Tuttlingen 1
Novamin Tropfen	Gisela-Apotheke Leopoldstr. 52 8000 München 40
Novalgin, Injektionslösung	Hoechst AG
Novalgin, Zäpfchen	Brüningstr. 45
Novalgin, Tropfen	6230 Frankfurt 80
Novalgin, Sirup	
Novalgin, Filmtabletten	
Solutio-Metamizol-50 % , Lösung	Kliniken der Landeshauptstadt Düsseldorf, Apotheke Gräulicher Str. 120 4000 Düsseldorf 12
Metamizol-Tropfen, Tropfen	Kliniken der Landeshauptstadt Apotheke
Metamizol für Kinder, Zäpfchen	Schwalbacher Str. 62
Metamizol für Erwachsene, Zäpfchen	6200 Wiesbaden
Metamizol-Zäpfchen	Klinikum Rechts der Isar Apotheke Ismaninger Str. 22 8000 München 80
Metamizol-Zäpfchen 1.0, Zäpfchen	Klinische Universitäts- anstalten, Apotheke
Metamizol-Zäpfchen 0.3, Zäpfchen	Pettenkoferstr. 8 a 8000 München 2
Metamizol-Tropfen 50 % G/V	
Metamizol Supp. f. Erwachs.	Krankenhaus Nordwest Apotheke
Metamizol Supp. f. Kinder	Steinbacher Hohl 2-26 6000 Frankfurt 90
Metamizol Tropfen	Krankenhaus III. Orden Nymphenburg, Apotheke Menzinger Str. 48 8000 München 19
Metamizol, Tabletten	Kur-Apotheke Westerwaldstr. 81 5455 Rengsdorf
Metamizole, Injektionslösung	Julius Lachmann Avion Pharma KG Schulterblatt 58 2000 Hamburg 6
Novalgin Tropfen	Landkrankenhaus Apotheke Ketschendorfer Str. 33 8630 Coburg
Elimspasma, Tabletten	Hans-E. Lembcke
Elimspasma , Injektionslösung	Spargelkoppel 7 2000 Norderstedt 3

Novaminsulfon, Tabletten	Lichtenstein Pharma-
Novaminsulfon, Zäpfchen	ceutica GmbH & Co. KG
Novaminsulfon 50 %, Injektionslösung	Hohenheim 87-89
Novaminsulfon, Tropfen	5420 Lahnstein
Metazol-Tabletten , Tabletten	Loens-Apotheke
Metazol Zäpfchen für Kinder,	2110 Buchholz
Metazol Zäpfchen für Erwachs.	
Metazol Tropfen, Tropfen	
Febron, Flüssigkeit	Löwen-Apotheke
	Pfintzalstr. 32
	7500 Karlsruhe-Durlach
Narium-Novaminsulphon-Dragees	Lomapharm
500 mg, Dragees	Rudolf Lohmann GmbH KG
	Langes Feld 5
	3254 Emmerthal 1
Metamizol Tropfen 50 %, Lösung	Medizinische Hochschule
	Lübeck, Apotheke
	Kronsfordter Allee 71-73
	2400 Lübeck
Morapyrin, Tabletten	Mohren-Apotheke
	Königstr. 32
	8500 Nürnberg
Novaminsulfon, Tabletten	Pharma Hameln
Novaminsulfon Tropfen	Kerstein GmbH KG
	Langes Feld 30-38
	3250 Hameln 1
Dolo-Neuro-Cur,	Pharma Selz GmbH & Co. KG
Injektionslösung	Am Marktplatz
	6501 Wörrstadt
Novaminsulfon, Tabletten	G. Pohl-Boskamp GmbH & Co
Novaminsulfon-Dragees	Breite Str. 41
	2214 Hohenlockstedt
Novaminsulfon-ratiopharm	Ratiopharm GmbH
Tabletten	Arzneimittel
Novaminsulfon-ratiopharm,	Im Gehrn
Zäpfchen	7902 Blaubeuren
Novaminsulfon, Injektionslösung	
Novominsulfon, Tabletten	Walter Ritter KG
	Chilehaus a, IV
	2000 Hamburg 1
Novaminsulfon 50 % 2 ml Amp.	Rotexmedica GmbH
Injektionslösung	Bunsenstraße 4
Novaminsulfon 50 % 5 ml Amp.	2077 Trittau
Injektionslösung	
Novaminsulfon 50 % 25 ml	
Injektionslösung	

III-8.3 Pyrazolon

Dipyrone 500 mg, Tabletten	Chemische Fabrik Rottendorf Ostenfelder Straße 51-61 4722 Enningerlon
Novaminsulfon-Ampullen Injektionslösung Novaminsulfon-Lösung 50 %	Rudolf-Virchow-Krankenhaus Augustenburger Platz 1 1000 Berlin 65
Metamizol-Tropfen	Sanitätsamt der Bundeswehr Platanenweg 29 5300 Bonn 3
Pacipyrene, Tabletten	Siemsglueck und Sohn Heidenkampsweg 74 2000 Hamburg 1
Metamizol, Tabletten Metamizol 50 % Injektionslösung	Schi-Wa Arzneimittelwerk GmbH 4518 Bad Laer/Glandorf
Priluneural, Kapseln	Dr. Lutz Schneider Heinrich-Feuchter-Weg 12 3600 Wuppertal 2
Lutalgin-Tropfen-50 % Lutalgin-Zäpfchen Lutalgin-Lösung-50 %	Städtische Krankenanstalten Apotheke Bremsersstraße 79 6700 Ludwigshafen
Novasulf Lösung 50 %, Tropfen	Städtisches Krankenhaus Apotheke Celler Straße 38 3300 Braunschweig
Novaminsulfon-Suppositorien	Städtisches Krankenhaus Apotheke Röntgenstraße 2 7990 Friedrichshafen
Novaminsulfon 1,0 g, Zäpfchen Novaminsulfon, Tropfen	Städtisches Krankenhaus Apotheke Robert-Koch-Straße 1 8300 Landshut
Novaminsulfon, Tropfen	Städtisches Krankenhaus Hannover-Nordstadt Apotheke Haltenhoffstraße 41 3000 Hannover
Dinalgin, Tabletten	Stadt-Apotheke Hauptstraße 51 7590 Achern
Novaminsulfontropfen	Stadtkrankenhaus Apotheke Laustraße 30 3590 Bad Wildungen
Metamizol Novalgin-Tropfen 50 %	Universitätskliniken Robert-Koch-Straße 40 3400 Göttingen

Novaminsulfon-Tabletten 0.5 g
 Novaminsulfon-Zäpfchen 250 mg
 Novaminsulfon-Zäpfchen 500 mg
 Novaminsulfon-Zäpfchen 100 mg

Novaminsulfon Tabletten 500 mg
 Novaminsulfon Tabletten 300 mg
 Novaminsulfon, Tropfen
 Novaminsulfon, Injektionslösung

Pharmalgine-Dragees

Novaminsulfon »Mernagin«,
 Injektionslösung
 Novaminsulfon, Injektionslösung
 Novaminsulfon, Tropfen
 Novaminsulfon 500 mg, Tabletten
 Novaminsulfon 300 mg, Tabletten
 Pharmalgine, Injektionslösung

Universität Hamburg
 Krankenhaus Eppendorf
 Apotheke
 Martinistraße 52
 2000 Hamburg 20

Weber & Co.
 Arzneimittel
 Neue Mainzer Straße 26
 6000 Frankfurt

Waldemar Weimer
 Chem. pharm. Fabrik
 Schlackenwerther Str. 8
 7550 Rastatt

2. Phenazonhaltige Monopräparate

Grippezäpfchen Ottermann

Bahnhof-Apotheke
 Mainzer Straße 212
 6580 Idar-Oberstein

Dichloralphenazone Tabletten

Holsten-Chemie
 Kirchenallee 57
 2000 Hamburg 1

3. Propyphenazonhaltige Monopräparate

Propyphenazon 0.2 g f. Kinder
 Zäpfchen
 Propyphenazon 0.5 g, Zäpfchen

Karl-Max-Besch-Pharmaz.
 Auguste-Victoria-Str. 55
 1000 Berlin 33

Isopropylantipyrin 300 mg
 Tabletten

E. Denk OHG
 Pharmazeutika
 Prinzregentenstraße 79
 8000 München 80

Propyphenazon-Supp. 0.3 g
 f. Erwachsene
 Propyphenazon-Supp. 0.1 g
 f. Kinder

Krankenhaus Nordwest
 Apotheke
 Steinbacher Hohl 2-26
 6000 Frankfurt 90

Propyphenazon, Zäpfchen

Lichtenstein
 Pharmazeutika GmbH & Co. KG
 Hohenrhein 87-89
 5420 Lahnstein

Propyphenazon für Erwachsene
 Zäpfchen

Kliniken d. Landeshaupt-
 stadt, Apotheke
 Schwalbacher Straße 62
 6200 Wiesbaden

Wirkungscharakter:

Rasche orale Resorption (wie beim Phenazon), maximale Blutkonzentration nach ca. 1 Std. erreicht, rasche renale Elimination 3 % unverändert, der Rest in Form mehrerer Metabolite. Analgetikum, Spasmoly-

tikum, anticholinerge Wirkung. Bei Vergiftungen ist die renale Elimination stark gesteigert (Müller); Sekundäre Giftelimination kaum effektiv.

Toxizität:

Letale Dosis ab 8 g beim Erwachsenen, ab 3 g beim Kleinkind, ab 0,8 g beim Säugling. Nach rektaler Verabreichung toxischer als nach oraler Verabreichung.

Nachweis:

Dünnschichtchromatographie, Roter Urin (Rubaronsäure)

Symptome:

Erregung, heiße, trockene Haut, Tachykardie, Mydriasis, Krämpfe, Koma, Azidose, Atemdepression, Herzrhythmusstörungen, Anurie, Herzstillstand (evtl. 1 Std. nach Giftaufnahme); Hirnödem, Lungenödem.

Therapie:

Sofort Erbrechen auslösen (E 3) oder Gabe von Kohle-Pulvis, dann Magenspülung (E8), Kohle (G25), Natriumsulfat; evtl. forcierte Diurese (E11), Hämodialyse (E14), oder bei Säuglingen Austauschtransfusion. Bei anticholinergen Symptomen Antidot Physostigmin (**Anticholium**®: Kinder 0,5 mg, Erwachsene 2 mg).

Literatur:

KOCH, R., HÜBNER, A.: Zur Toxikologie des Pyramidons. Med. Klin. 44: 1571–1573, 1949.

RAUSCHKE, J., BURGER, E.: Tödliche Pyramidon-Vergiftung eines Kleinkindes mit einem kombinierten Pyramidon-Chinin-Präparat. Die Medizinische 45: 1833–1844, 1958.

Schlafmittel

Handelspräparate:

Pflanzlich:

Ardeysonedon
 Avedorm
 Avedorm N + 41 % Alkohol
 Baldrian-Dispert
 Baldrian Dispert Nacht
 Baldrianox S
 Baldriparan N
 Baldriparan stark N
 Baldrian-Phyton
 Benedorm Baldrian
 Biosedon S
 Biral forte
 Boxocalm
 Cefasedativ
 Doppelherz Melissengeist + 71 % Alkohol
 Dormarist
 Dormeasan
 Dormo-Sern
 Dormoverlan Einschlaf-Kapseln
 Euvegal forte/N
 Habstal-Nerv N
 Hewedormin
 Hingfong-Essenz Hofmann's + 70 % Alkohol
 Hovalletten N
 Hyposedon N + Alkohol
 Ivel Schlaf-Dragees
 JuDorm
 Kavain Harras Plus Kavosporal comp.
 Klosterfrau Melissengeist + 63 % Alkohol
 Kneipp Baldrian
 Kneipp Melissen-Pflanzensaft
 Kneipp Nerven und Schlaf A
 Kytta-Sedativum f
 Luvased
 Luvased Tropfen N
 Melival-Tropfen Hofmann's
 Moradorm S
 Nervendragees
 Nerventrost
 Nervinetten

Barbiturate:

Lepinal
 Lepinalletten

Chloralhydrat:

Chloraldurat

Nervipan
 Nervoregin forte
 PascosedonAS
 Passiflora Curarina
 Passiorin N + 11 % Alkohol
 Phytogran
 Phytonoctu
 Phytonoxon N + 96 % Alkohol
 Plantival novo
 Pronervon Phyto
 Psychotonin
 Recvaysat Bürger
 Regiesan + 40% Alkohol
 Regivital Baldrian
 RubieDorm
 RubieSed
 Salus Gutnacht
 Salus Gutnacht-Kräuter-tonikum
 Sedacur forte
 Sedalint Baldrian
 Seda Kneipp N
 Sedalect N
 Seda-Plantina
 Sedariston
 Sedasyx
 Sedatruw S
 SEDinfant N
 Sedonium
 Selon
 Sensinerv forte
 Sirmiosta SX Valeriana comp.
 Somnuvis S
 Valdispert comp
 Valdispert
 Valena N
 Valeriana mild
 Valmane
 Visinal
 Vivinox N

Luminal
 Luminaletten

Benzodiazepine:

Dalmadorm	Neodorm SP
Dormalon	Nitrazepam AL
Dormicum	Nitrazepam-neuraxpharm
Dormo-Puren	Noctamid
Eatan N	Norkotral
Ergocalm	Novanox/-forte
Flunimerck	Planum/-mite
Fluninoc 1	Pro Dorm
Flunitrazepam-neuraxpharm 1	Pronervon
Flunitrazepam-ratiopharm 1	Radedorm 5
Flurazepam Riker	Remestan/-mite
Halcion	Rohypnol
Imeson	Sonin
Lendormin	Staurodorm Neu
Loretam	Temazep von et
Mogadan	

An tihistaminika:

Dolestan/forte comp.	Nervo OPT N
Dormigoa N	Nytol
Dormutil N	Palmicil
Doxylamin von et	S. 8
Gittalun	Sedaplus
Halbmond	Sediat
Hevert-Dorm	Sedopretten
Hewedormir forte	Sedovegan Novo
Hoggar N	Betadorm A
Lupovalin	Valeriana comp. Hevert SL
Moradorm	Valeriana forte Hevert
Munleit	

Stoffwechselverhalten:

Schlafmittel durchlaufen im Organismus eine umfangreiche Biotransformation, bei der vielfach auch pharmakologisch wirksame Produkte entstehen können, z.B.: Glutethimid und 4-Hydroxyglutethimid, Carbromal und Carbromid und Äthylbuturylharnstoff.

Diagnostik von Intoxikationen:*Kom asta dienein teilungen:*1. Die Einteilung nach *Reed*:

- Gruppe 0: Schlafender Patient, kann geweckt werden und Fragen beantworten, sitzt im Bett, trinkt, etc.
 Gruppe 1: Komatöser Patient, Reaktion auf Schmerzreize wie Venenpunktur, Schlag, Druck etc. Keine Kreislaufstörung, alle Reflexe intakt.
 Gruppe 2: Patient ohne Reaktion auf Schmerzreize, aber ohne Störung von Atmung und Kreislauf. Die meisten der Reflexe sind intakt.
 Gruppe 3: Patient mit Fehlen aller oder fast aller Reflexe, aber ohne Störung von Atmung und Kreislauf.
 Gruppe 4: Patient mit Fehlen aller oder fast aller Reflexe, mit Atemdepression, mit Zyanose und mit Kreislaufversagen, Schock oder beidem.

2. *Matthew* teilt seine komatösen Patienten nach folgendem Schema ein:

- Gruppe 1: Schläfriger Patient, antwortet auf verbale Aufforderung.
 Gruppe 2: Patient antwortet sofort auf leichten Schmerzreiz.
 Gruppe 3: Patient gibt nur minimale Antwort auf maximalen Schmerzreiz.
 Gruppe 4: Patient gibt keine Antwort auf maximalen Schmerzreiz.

3. Grade der Bewußtlosigkeit nach *Gulbrandsen*:

- Grad 1: Das Bewußtsein des Patienten ist regelmäßig herabgesetzt, er kann jedoch einfache Fragen durch Blinkeln der Augenbrauen oder Kopfnicken richtig beantworten.
- Grad 2: Stuporöser Patient, kann durch alle Reize geweckt werden, reagiert auf eine sich bewegende Hand oder andere bewegte Gegenstände, oder er führt einfache Befehle aus wie »Halte meine Hand«, »Augen öffnen«.
- Grad 3: Bewußtloser Patient, der auf Schmerz, laute akustische und taktile und/oder stimmliche Reize reagiert.
- Grad 4: Tief bewußtloser Patient, antwortet auf Schmerzreize und auf laute akustische Reize.
- Grad 5: Tief bewußtloser Patient, antwortet nur auf Schmerzreize.
- Grad 6: Sehr tief bewußtloser Patient, gibt keine Antwort auf Schmerzreize.

4. Einteilung nach *Chazan* und *Garella*:

Leichte Vergiftung: Reaktion auf Schmerzreize

Mittlere Vergiftung: Keine Reaktion auf Schmerzreize

Schwere Vergiftung: Keine Reaktion auf Schmerzreize, Schock, Atemdepression.

5. Münchner Coma-Skala (v. *Cramon*, *Brinkmann*, *Schulz*):

- 0 = nicht reaktiv
 1 = motorisch reaktiv
 2 = motorisch und mimisch reaktiv
 3 — motorisch, mimisch und orientierend reaktiv
 4 = uneingeschränkt reaktiv

Für die Beschreibung der vier Reaktionsarten ergibt sich:

- Motorisch:** Jede Bewegung des Rumpfes, der Extremitäten oder des Kopfes ohne klar abgrenzbaren, direkten Bestandteil in Bezug auf den Reiz oder den Untersucher
- Mimisch:** Stirnrunzeln, jede Bewegung der Perioralmuskulatur, der Zunge, der Schlundmuskulatur, einzelne oder wiederholte Kontraktionen der Augenlider bei geöffneten oder geschlossenen Augen
- Orientierung:** Zu- oder Abwendung des Kopfes vom Reiz in einer bestimmten Richtung und Dauer; Öffnen der Augen oder das Geöffnetbleiben der Augen
- Mitteilungs-
fähigkeit:** Gemäß Richtung und Dauer abgrenzbare Blickzuwendung zum Reiz oder Untersucher; verbale, sprachliche Äußerung in der Muttersprache des Patienten.

6. Einteilung nach *Adams* (siehe auch Tab. 1)

Zur ersten diagnostischen Orientierung schlägt Adams folgende vereinfachte Einteilung in vier Stufen vor:

- I. Bewußtseinstäubung: Schläfriger Patient, leicht weckbar, zeigt Haltungstonus und reagiert verbal.
- a) heterogene Form: produktiv agitiert, affektiv wechselhaft, meist desorientiert, anamnestisch-konfabulatorisch oder illusionär-wahnhaft oder rauschartig-fragmentierte Zerfahrenheit. Breites EEG-Spektrum.
- b) homogene Form: adynamisch, mutistisch, eng determiniert und scheinbar besonnen, erlebnisarm, affektiv indifferent, oft großzügig orientiert. Enges EEG-Spektrum.
- II. Bewußtlosigkeit. Erhöhte Weckschwelle, kein Haltungstonus, averbale ungezielte Reaktionen.
- III. Koma. Nicht weckbar, verminderter Ruhetonus der Muskeln. Verminderte Reflexe.
- IV. Vita reducta. Reflexe erloschen. Muskulatur atonisch. Intermittierend apnoisch. Keine EEG-arousal.

7. Einteilung nach *O. Bartels*:

- Stadium I ansprechbar, erweckbar, geringe Symptomatik, keine zentralen Ausfälle
- Stadium II bewußtlos, Reaktion auf Schmerzreiz, Reflexe vorhanden, Atmung und Kreislauf intakt
- Stadium III komatös, keine Reaktion auf Schmerzreiz, Reflexe nicht auslösbar, Atmung und Kreislauf gestört

Es wird noch erwähnt, daß dieses Schema nur bei Schlafmittelintoxikationen anwendbar ist und - was auch in der Einteilung v. *Clarmanns* deutlich betont wird - nicht für Schlafmittel mit Methaqualon oder Glutethimid gültig ist. Atropin- und Parathion-(E 605-)Vergiftungen lassen sich in dieses Schema ebenfalls nicht einordnen.

Tab. 2: Verschiedene Stufen der Schlafmittelvergiftung

	Stufe I	Stufe II	Stufe III	Stufe IV	Stufe V
Bewußtsein		Benommenheit	Bewußtlosigkeit		Bewußtlosigkeit
Bewegung	Anamnese möglich u.U. Exzitation und Psychosen, »safe State«	vereinzelte Antworten Schmerzureize meist ruhig	Geringe Reaktion auf Schmerzureize Spontaner Lagewechsel selten		Dekubitus- und Pneumoniegefahr Keine Reaktion auf Schmerzureize Kein spontaner Lagewechsel
Reflexe	Sehnen und Hustenreflexe erhalten. Kornealreflexe erhalten, prompte Lichtreaktion der Pupillen keine Krampfneigung	Reflexsteigerungen und Krampfneigung oft bei Carbromal, Glutethimid und Methaqualon		Sehnen- und Hustenreflexe meist fehlend Kornealreflex meist erhalten, keine oder sehr schwache Pupillenreaktion	Kornealreflex fehlt Anisokorie und Mydriasis als Signum mali ominis
Atmung	In Seiten- oder Bauchlage regelmäßig und mitteltief Atemwege frei		Verlegung der Atemwege möglich Alveolen frei	Globalinsuffizienz (oberflächlich, verlangsamt, Zyanose) leichte Verlegung der Atemwege möglich	ausgeprägte Verlegung der Atemwege in Rückenlage Bronchiale Sekretflut
Kreislauf	Alveolen und Bronchien frei normale Puls- und Blutdruckverhältnisse			Alveolen frei Vasomotorenkollaps Puls flach ohne Tachykardie, RR meist niedrig, besonders diastolisch, annähernd normale Amplitude oft Untertemperatur	Pulmonale Komplikationen Hypovolämischer Schock Tachykardie, schlecht gefüllter Puls, RR-Abfall mit kleiner Amplitude, blasse Zyanose Hypo- oder Hyperthermie
Temperatur	normal	oft Untertemperatur		oft Untertemperatur mäßigen Grades	
Blutbild	Normale Leukozytenwerte Hämoglobin- und Erythrozytenwerte normal			ohne stärkere Linksverschiebung Hämoglobin und Erythrozytenwerte normal	Leukozytose durch Azidose Linksverschiebung nur bei infektiösen Komplikationen Hämoglobin und Erythrozyten-Anstieg

8. 5. *Moeschlin*:

	Atmung	Corneal	Rachen Tracheal Reflexe	Sehnen
1. leicht	gut	+++	+++	++
2. mittelschwer	oberflächl.	++	+	+
3. schwer	schlecht evtl. Cheyne-Stokes u. Lähmung	-	-	oft- evtl. ++

9. Narkosestadien nach *Guedel*:

Stadium I Einschlaf Stadium: Einschränkung des Bewußtseins, der Sinnes Wahrnehmung, der Kritik und der Orientierung. Die Atmung ist gleichmäßig, die Pupillenweite sowie der Verlauf der Reflexe ist normal. Der Muskeltonus vermindert sich zusehends. Vor dem Übergang in das zweite Stadium tritt eine zentrale Analgesie auf.

Stadium II Excitation: allgemeine Unruhe, unkoordinierte Bewegungen bis zu tonischen und klonischen Zuckungen, die sich zu schweren Erregungen steigern können. Die Atmung wird unregelmäßig; Herzfrequenzsteigerung und Blutdruckerhöhungen sind möglich; die Pupillen sind weit, reagieren jedoch auf Licht und die Bulbi rollen hin und her.

Stadium III Toleranzstadium: narkotischer Zustand; wird in vier Einzelstadien unterteilt:

1. Leichte Anaesthetose: Die Atemtätigkeit ist wieder koordiniert, die Extremitätenmuskulatur ist erschlafft, Bauchdeckenspannung besteht noch. Enge Pupillen, Korneal- und Lichtreflexe sind erhalten, erloschen sind Lid- und Schluckreflexe.
2. Chirurgische Anaesthetose: Reine Zwerchfellatmung, die Bauchdecken sind entspannt. Die Pupillen sind weiter als in III/1 und reagieren träge auf Licht. Der Kornealreflex ist erloschen.
3. Tiefe Anaesthetose: Pupillen sind stärker erweitert als in III/2, Lichtreflexe sind erloschen. Depression von Atmung und Kreislauf kann auftreten. In der Atmung ist die Inspiration verkürzt, die Expiration verlängert.
4. Profunde Anaesthetose: Pupillen sind stärker erweitert als in III/3 und lichtstarr.

Stadium IV Asphyktisches Stadium: maximal erweiterte und lichtstarre Pupillen. Reflexe sind völlig erloschen, Zyanose, Gefahr der Asphyxie und des Herzstillstandes.

Korrektion zwischen Komatiefe und Komastadium:

Die Tiefe der Bewußtlosigkeit hängt z.B. von der Barbituratkonzentration im Gehirn und nicht von der im Blut ab.

Die Dauer der Bewußtlosigkeit hängt ab von der aufgenommenen Dosis, der Geschwindigkeit der metabolischen Inaktivierung, der Toleranzentwicklung des Patienten, der Geschwindigkeit der Elimination aus dem Körper und der nichtmetabolisierten Barbiturate aus dem ZNS. Durch die Vielzahl dieser verschiedenen Prozesse variieren Komadauer und Serumspiegel erheblich.

Die Dauer der hypnotischen Wirkung ist eine Funktion der Fettlöslichkeit und der Proteinbindung der einzelnen Barbiturate. Es wird als Irrtum bezeichnet, zu glauben, langwirkende Barbiturate seien gefährlicher als kurzwirkende.

Vom Medikament aus betrachtet kann die fehlende oder schlechte Korrelation aus den verschiedenen pharmakodynamischen Gesetzen abgeleitet werden, denen sie unterworfen sind, wie Resorption (daraus folgen die Unterschiede bei der absoluten Menge der aufgenommenen Droge), Fettlöslichkeit, Metabolisierung, Verteilung, Plasmaproteinbindung, Elimination. Für jeden dieser Prozesse gelten ja für jedes Medikament eigene Kenngrößen, weshalb nicht allein die Serum-Barbiturat-Konzentration als Vergleichsgröße herangezogen werden kann. Gleichermassen müssen beim Patienten Unterschiede in der Toleranzentwicklung, im Körpervolumen, durch Vorerkrankungen, durch gleichzeitige Alkoholintoxikation oder allgemein: durch Synergismus oder Potenzierung mit anderen Pharmaka usw. bedacht werden.

Bei allen Stadieneinteilungen, bei denen auch ein Giftnachweis mit durchgeführt wurde, konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Dauer und dem Stadium des Komas sowie zwischen Komatiefe und Mortalität nachgewiesen werden (STADLER).

Von allen Stadieneinteilungen ist die von *Chazan* die am leichtesten praktikable mit der größten Korrelation zur erforderlichen Therapie.

Tab. 3: Pulmonale Komplikationen bei Schlafmittelvergiftungen

- | | | |
|---|---|--|
| 1. Bewußtseinsstörungen,
Bewußtlosigkeit | fehlender Hustenreflex,
verstärkter Sekretfluß | a) Aspiration von festem Material = obstruktiver Typ
b) Aspiration von saurem Magensaft = asthmatischer Typ = Mendelson Syndrom, Endothelläsionen durch den sauren Magensaft (pH unter 2,5) |
| 2. Atemdepression | Hypoxie, Hyperkapnie | a) Azidose, hypoxische Endothelläsionen der Lungengefäße
b) Neurogener Reflexmechanismus induziert Lungenödem (Zerebrale Hypoxie führt zu pulmonaler Venenkontraktion) |
| 3. Schädigung durch Schlafmittelsubstanzen | | a) Direkter toxischer Effekt an den Alveolar-Kapillarmembranen
b) Nachfolgende Verbrauchskoagulopathie |
| 4. Kreislaufzentralisation,
Kreislaufchock | Hypovolämie, Hypotomie | a) Mangelhafte Mikrozirkulation (Zyanose), Endothelläsionen
b) Verbrauchskoagulopathie (DIC)
c) Begleitende Katecholamin- und Fettmobilisation |

(Quelle: WOLFF, T., Pulmonale Komplikationen bei Schlafmittelvergiftungen. Diss. TU München 1978)

Tab. 4: Pathohistologische Lungenveränderungen nach Aspiration, bei toxischem, hypoxischem Lungenödem und beim Schocklungensyndrom

Struktur	Aspirations-syndrom		Toxisches Lungenödem		Schocklungen-syndrom	
		Stadium		Stadium		Stadium
Alveolen	Alveolares Ödem	I	Alveolares Ödem Alveolarepten- verbreiterung	I	Alveolares Ödem	II, III
					Alveolareptenverbreiterung	II
	Alveolarepithel-schädigung	I			Alveolarepithelproliferation	
	Surfactantüber-produktion	I				
	Lytische Nekrose	II				
	Aushöhlung der Nekrose	III			Mesenchymale Proliferation	II, III
					Hyaline Membranen	III
Inter-stitium	Interstitielles Ödem	I	Interstitielles Ödem	I	Interstitielles Ödem	II
			Perivaskuläres Ödem	I	Perivaskuläres Ödem	II
			Vakuolen, Pinozytose-Bläschen (Grundvorgang der Phagorglose)		Lymphspaltenerweiterung	II
					Interstitielle Fibrose	III
Gefäße			Endothelläsionen	II	Endothelläsionen	I,II
			Mikrothromben	II	Mikrothromben	I
					Perivaskuläre Hämorrhagien	I
					Granulozytensticking	I, II
				Kapillarschwund	III	

Tab. 5: Differentialdiagnose von Aspirationssyndrom, (toxischem) Lungenödem und Schocklungensyndrom — klinische Befunde

	Aspirationssyndrom	tox. Lungenödem	Schocklungensyndrom
Zeitangaben	1 h-1 1/2 h - mehrere Stunden - 4 8 h tritt ein akutes Lungenödem auf, nach der Aspiration	1 h - mehrere Stunden nach der Intoxikation	Wenige Stunden - mehrere Tage nach dem Schockereignis treten erste pulmonale Symptome auf. Das Terminalstadium entwickelt sich in einem mittleren Zeitraum von 7,5 Tagen.
Anamnestiche Verdachtshinweise	Aspiration, Verdacht auf Aspiration		Unruhe des Patienten, Kreislaufsituation, Hyperventilation, eventuell schon Hypoxie
Lokalisation	Abhängig von der Patientenlage entsteht das Lungenödem: Bauchlage: beide Lungenflügel Seitenlage: einseitige Veränderungen Rückenlage: initial Lungenoberfelder Bevorzugt entsteht das Lungenödem aus anatomischen Gründen auf der rechten Seite.	diffus, bilateral Oft aber auch asymmetrische Anordnung, was die Abgrenzung zur Pneumonie erschwert. So ist es nur an der schnellen Rückbildungsfähigkeit zu erkennen.	Nur initial zentral
Hautfarbe	Zyanose	Zyanose Schweißbedecktes Gesicht	Zyanose
Auswurf	Hämorrhagischer, wäßriger, schaumiger, sofort starker Sekretfluß	Hämorrhagischer, sofort wenig produktiver, schaumiger Sekretfluß	Hämorrhagischer, eitriger Sekretfluß als Zeichen einer Superinfektion im Verlauf des Schocklungensyndroms im Stadium III
Atemtyp, Atemfrequenz	Dyspnoe Tachypnoe über 40/Minute	Dyspnoe Tachypnoe	Dyspnoe im Stadium I Tachypnoe als tachypnoeische Ruhedyspnoe im Stadium II Hyperventilation initial Cheyne-Stokesscher Atemrhythmus wird häufig bei Hypnotika-Intoxikationen beobachtet.
Atemgeräusche	Trockene und feuchte Rasselgeräusche (über beiden Lungenfeldern)	Feuchte Rasselgeräusche (klingend und nicht klingend, fein bis mittelblasig) bei vesikulärem, meist verschärftem Atemgeräusch. Der physikalische Befund kann noch negativ sein, wenn die Lungenfunktion schon meßbar eingeschränkt ist, maximale Intensität aus der Basis.	Im Beginn ist das Lungenödem weder auskultatorisch noch perkutorisch erfaßbar (das ist erst nach der Hypoxie und den Röntgenveränderungen möglich). So sind erst im Finalstadium positive Befunde zu erheben, die im Sinn eines intraalveolären Ödems zu deuten sind.

Tab. 5: Fortsetzung

	Aspirationssyndrom	tox. Lungenödem	Schocklungensyndrom
Puls EKG	Tachykardie als zunehmende Tachykar die über 120 Schläge/Minute EKG: Sinustachykardie Präfinale Herzrhythmus-Störungen Bemerkung: Die Angaben über den Herzrhythmus auch im Laufe der pulmonalen Komplikationen bei Schlafmittelvergiftungen sind sehr unterschiedlich. So wird über eine Bradykardie bei Barbituratvergiftungen und eine Tachykardie bei Bromcarbamidvergiftungen berichtet. Zerebrale, vaskuläre, neutrale Ursachen sind in der Diskussion. Hauptsächlich aber werden direkte toxische Effekte auf periphere Gefäße, das Arbeitsmyokard des Herzens und auf kreislaufregulatorisch wirkende zerebrale Strukturen für die unterschiedlichen Herzrhythmen, zumeist für die Bradykardie, angeführt.	Uncharakteristischer Puls, der normal oder auch weich oder frequent sein kann Relative Bradykardie möglich	Tachykardie Therapierefraktäre Rhythmusstörungen im Stadium III Bradykardien in III beim Absaugen der Trachea
Blutdruck	Abfall des Blutdrucks bis auf 60-40 mmHg systolisch, meistens zum Zeitpunkt des maximalen Lungenödems, als Folge der Hypoxie und des intravasalen Volumenmangels	Abfall des Blutdrucks als Folge der Abnahme der Herzauswurfleistung, und als Folge des Verlustes von Flüssigkeit an alveoläre und interstitielle Kompartments der Lunge	(Anstieg im frühen Stadium) Abfall des Blutdrucks im Stadium III
Zentraler Venendruck	Normalwerte oder leicht erhöhte Werte bei Beatmung. Das erleichtert die Abgrenzung zur globalen Herzinsuffizienz oder zur isolierten Rechtsherzinsuffizienz	Normalwerte	Normalwerte oder uncharakteristische Veränderungen
Temperatur	Anstieg der Temperatur nach einigen Tagen, in mehreren Fällen auch schon in der akuten Phase Bemerkung: Hinweise in der Literatur über das Temperaturverhalten bei Schlafmittelvergiftungen beziehen sich nur auf die vorpneumonische Phase. So wird hauptsächlich von Hypothermien im Verlauf von Schlafmittelvergiftungen berichtet. Erst die Pneumonien führen zur Temperaturerhöhung. Nur in einigen Fällen des Aspirationssyndroms wird von einem Temperaturanstieg schon in der akuten Phase berichtet.	(Keine Hinweise auf Temperaturanstieg im vorpneumonischen Stadium)	(Anstieg der Körpertemperatur) (Keine Hinweise auf ein charakteristisches Temperaturverhalten beim Schocklungensyndrom)
Stoffwechselfstörungen	Oligurie Präfinale Anurie	(Keine Hinweise)	Oligurie im Stadium III Störung des Fettstoffwechsels

Tab. 6: Differentialdiagnose — Laborbefunde

	Aspirationssyndrom	Lungenödem	Schocklungensyndrom
pO_2	Abfall des Sauerstoffpartialdrucks sowohl im Stadium I als auch im Stadium II und Stadium III Beatlungsmaßnahmen vermögen oftmals nicht die Hypoxie zu verbessern, infolge Bronchusobliteration, Atelektasen, abnehmender Dehnungsfähigkeit der Lungen und Ausdehnung des Schadens.	Abfall des Sauerstoffpartialdrucks	Abfall des Sauerstoffpartialdrucks mäßig im Stadium I stark im Stadium II bedrohlich im Stadium III Beatlungsmaßnahmen vermögen oftmals nicht die Hypoxie zu verbessern: Zunahme der Totraumventilation, Rechts-Links Shunts, abnehmende Dehnungsfähigkeit der Lungen, Fibrose und Versteifung der Lunge sind die Gründe
P^{rCO_2}	Anstieg des Kohlendioxidpartialdrucks Uncharakteristisches Verhalten	Abfall des Kohlendioxidpartialdrucks	Normal oder leicht erniedrigt im Stadium I, trotz Hyperventilation, vor ersten Röntgenanzeichen. Erhöht im Stadium II oder Normokapnie. Erhöht im Stadium III meist über 70 mmHg
pH	Respiratorische Azidose Metabolische Azidose mitverursacht durch die Hypoxie	Leichte Azidose	Respiratorische Alkalose im Stadium I mit alveolärer Hyperventilation Respiratorische Alkalose im Stadium II Respiratorische Alkalose im Stadium III pH unter 7,35 Zusätzlich tritt eine metabolische Azidose auf (Lactatazidose) = Signum malum
	<p>Im Rahmen einer schweren Schlafmittelvergiftung ist stets mit dem Auftreten einer Verbrauchskoagulopathie zu rechnen. Synonyme Begriffe sind DIC (Disseminated intravascular coagulation) und Thrombohamorrhagic Syndrome. Das DIC-Syndrom wird nicht als ein Symptom einer spezifischen Schlafmittelvergiftung angesehen, sondern als eine Komplikation der Sedativa-Intoxikation allgemein. Makroskopisch wie mikroskopisch entsteht das Bild einer Schocklunge. So kann eine Verbrauchskoagulopathie auf 3 Wegen entstehen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. als Komplikation einer Sedativa-Vergiftung 2. als Folge eines Schockereignisses (mit Hypovolämie, Hypotonie, mangelhafte Mikrozirkulation) 3. im Rahmen einer dir. tox. Schädigung <p>Betroffen sind am ehesten die Lungen. Ihre Filterfunktion und ihre metabolische Aktivität dürfen nicht unterschätzt werden. Allerdings ist der kausale Zusammenhang zwischen DIC-Syndrom und Schock nicht unbestritten und noch nicht endgültig geklärt.</p> <p>Thrombozyten: Abfall (als guter Indikator) Fibrinogen: Abfall (als guter Indikator) Quick: Abfall (untergeordnete Bedeutung) Faktor II: Abfall Faktor V: Abfall (als guter Indikator) Faktor VII: Abfall Faktor VIII: Abfall (als guter Indikator: initialer Anstieg im Tierversuch) Faktor XIII: Abfall (als guter Indikator) Faktor I: Abfall</p>		
Leukozytenzahl	Erhöhung der Leukozytenzahl Mit Linksverschiebung 80% segmentkernige Neutrophile am 6. Tag	Normalwerte oder leichte Erhöhung mit normalem Differentialbild	
Hämatokrit	Erhöhung der Hämatokritwerte infolge der Bluteindickung beim Lungenödem Bemerkung: Bei 21,9% der Schlafmittelvergiftungen sind	erhöht	Hämatokritwerte erhöht.

Tab. 7: Differentialdiagnose - Röntgenbefunde

Aspirationssyndrom	Lungenödem	Schocklungensyndrom
<p>Stadium I: oft unauffällig</p> <p>Periphere Verschattungen, rechts bevorzugt</p>		<p>Stadium I: oft unauffällig Verstärkte Gefäß- und Lungengerüstzeichnung Erweiterung der zentralen und mittelgroßen Lungengefäße, gefäßarme Peripherie Trübung des Hilusschattens, Unscharfe der Hilusgefäße Fehlen der Air interface</p>
<p>Stadium II: diffuse Trübung bilateral, über allen Lungenfeldern</p>	<p>Diffuse, alveoläre Trübung bilateral, bevorzugt Mittelgeschosse</p> <p>Kerley-Lines (als Verdickung der interlobulären Septen)</p> <p>Schmetterlingsform (als Zeichen für ein akutes Ödem)</p>	<p>Stadium II: Zeichen des interstitiellen Lungenödems Diffuse Trübung (milchig) zentrale und periphere Partien der Lunge Gelegentlich Platten- und Streifenatelektasen, periphilär Interlobuläre Pleuraverdichtung Kerley-Lines können fehlen</p>
<p>Stadium III: Totalverschattung der Lunge</p>		<p>Stadium III: Azinäre Verschattungen Großflächige, konfluierende Infiltrationen Schmetterlingsform (infolge der Anatomie der Lungenkerne) Blasige Aufhellungen (akuter Spannungspneumothorax bei Überdruckbeatmung) Totalverschattung der Lungen in ca. 7,5 Tagen netzförmig (als Zeichen einer Fibrose)</p>
<p>Differentialdiagnose: Normale Herzgröße und Fehlen von Zeichen der pulmonal-venösen Druckerhöhung als DD zum kardial bedingten ödem.</p> <p>Lokalisation: Die Veränderungen sind abhängig von der Position des Patienten bei der Aspiration.</p> <p>Zeitlicher Ablauf: Die ersten radiologischen Zeichen treten in den ersten 12 Stunden auf.</p>	<p>Differentialdiagnose: Normale Herzgröße und Fehlen von Zeichen der pulmonal-venösen Druckerhöhung als DD zum kardial bedingten Ödem</p>	<p>Differentialdiagnose: Milchige (keine wolkige) Trübung, fehlende Kerley-Lines als DD zum kardial bedingten Ödem und zur Pneumonie</p> <p>Zeitlicher Ablauf: Vor den ersten radiologischen Zeichen stehen respiratorische Insuffizienzerscheinungen. So wird das DIC-Syndrom erst nach 18-72 Stunden radiologisch sichtbar. Erst danach werden die physikalischen Befunde positiv.</p> <p>Besonderheiten: Durch forcierte Beatmung kann eine Aufhellung der Verschattungen erfolgen, die eine Zustandsbesserung vortäuscht.</p>

Schocklungensyndrom - Synonyma und verwandte Bezeichnungen

1. Shock lung, Schocklunge(-nsyndrom)
2. Acute respiratory distress Syndrome (ARDS)
3. Capillary leak(-age) Syndrome
4. Respiratory Syndrome, Syndrom der respiratorischen Insuffizienz
5. Congestive atelektasis
6. Da Nang lung
7. Postperfusion lung Syndrom = pump lung
8. Progressive pulmonary insufficiency
9. Respiator lung
10. Pulmonary massive collapse
11. Wet lung
12. Stiff lung
13. Hemorrhagic lung Syndrome
14. Traumatic wet lung
15. Hypostatische Pneumonie
16. Mikroembolielunge
17. Beatmungslunge
18. Interstitielles Lungenödem
19. Transfusionslunge
20. Sauerstofflunge
21. Respiratorische Insuffizienz bei nicht thorazischem Trauma
22. Hämorrhagische Atelektase
23. Traumatisch bedingte Ateminsuffizienz

Nach neuesten Veröffentlichungen ist bei jeder zweiten schweren Schlafmittelvergiftung mit pulmonalen Komplikationen zu rechnen. Besonders gefährdet sind Patienten mit hohem Alter und mit sehr schweren Vergiftungen, von denen schon 40% mit einer Pneumonie zur Aufnahme kamen. Unter Berücksichtigung aller Altersstufen und aller Intoxikationsgrade ließen sich im Gegensatz dazu nur in 2% eine Pneumonie schon bei der Aufnahme feststellen. So bedeutet eine Pneumonie als Aufnahmebefund eine sehr schlechte Prognose. Immerhin kamen schon 48% von den Patienten, die später an der Intoxikation verstarben, mit einer Pneumonie in die Klinik. Auch bei den Sektionen bildete sie die häufigste Diagnose.

Aspirationen traten in Relation zur Schwere der Vergiftungen in bis zu 40% der Fälle auf.

Lungenödeme, insbesondere toxische Lungenödeme, spielen als selbständige Diagnosen eine untergeordnete Rolle, da sie mit den anderen Komplikationen untrennbar vergesellschaftet sind und somit nicht speziell erkannt werden können.

Herz- und Kreislaufstörungen sind ebenfalls wieder stark abhängig vom Patientenalter und dem Intoxikationsgrad. Allgemein hatten nur 29% der Patienten unter 60 Jahren, aber schon 63% der Patienten über 60 Jahren Funktionsstörungen des Herzkreislaufsystems. Die Angaben in der Literatur über Häufigkeiten von Hypotonie und Kreislaufstillständen sind sehr unterschiedlich, da sie von jeweils verschiedenen Zusammensetzungen des Krankenguts ausgehen. So schwanken die Zahlen über die Hypotonie (Blutdruck unter 90 mmHg systolisch) zwischen 5% und 41%, und die Angaben über Kreislauf stillstände zwischen 1% im gesamten Krankengut, 22% der schweren Vergiftungen und sogar 42% der Patienten, die an der Intoxikation verstarben.

Die Prognose der Schlafmittelvergiftungen verschlechtert sich also zunehmend mit dem Alter des Patienten, der Schwere der Vergiftung und dem Auftreten von Komplikationen, wie Aspirationen, Lungenödeme, Störungen des Herzkreislaufsystems und schließlich Pneumonien. Je früher und je tiefgreifender diese Komplikationen auftreten, um so schlechter sind die Aussichten für den Patienten. Als ebenfalls von großer Bedeutung in diesem Zusammenhang ist das Zeitintervall zwischen der Giftaufnahme und dem Beginn der klinischen Behandlung zu nennen.

Für die Diagnose und die Therapie der pulmonalen Komplikationen bei Schlafmittelvergiftungen ist eine differenzierte, pathohistologische Gegenüberstellung der Schlafmittelwirkungen auf die Lunge notwendig. Sie bildet die Basis für die Differentialdiagnose und die unterschiedlichen Ansatzpunkte der Therapie. Denn Sedativintoxikationen können auf sehr unterschiedlichen Wegen zu Schädigungen an der Lunge führen:

1. Bewußtseinsstörungen bis zur Bewußtlosigkeit können durch den fehlenden Hustenreflex und den verstärkten Sekretfluß Aspirationen von festem Material und saurem Magensaft verursachen. Während das feste Material nur lokal obstruktiv wirkt und nur lokale Entzündungen hervorruft, setzt der saure Magensaft ausgedehnte Läsionen an den Alveolarendothelien. Diese Schäden sind um so stärker, je saurer der pH des Magensaftes ist. Schon im ersten Stadium entsteht ein alveoläres und ein interstitielles Ödem. In den nächsten Stadien schließen sich lyrische Nekrosen und deren spätere Aushöhlung an.
2. Atemdepressionen führen über Hypoxie, Hyperkapnie und Azidose ebenfalls zu Endothelschäden, diesmal aber an den Lungengefäßen. Wiederum entsteht in deren Folge ein interstitielles und alveoläres Ödem. Ein Nebeneffekt der Hypoxie ist ein neurogener Reflexmechanismus, der eine pulmonale Venenkontraktion bewirkt. Die Folge ist eine Erhöhung des Drucks in den Gefäßen und damit ein Ödem.
3. Schlafmittelsubstanzen selbst können die Permeabilität der Alveolar-Kapillarmembranen verändern. Die damit verbundene Flüssigkeitsverschiebung bedingt ein interstitielles und alveoläres Ödem. Im Gegensatz zum Aspirationssyndrom und zum hypoxischen Syndrom entstehen hier die Endothelschäden erst später im Stadium II, also infolge des Ödems. Die Möglichkeit einer damit in Zusammenhang stehenden Verbrauchskoagulopathie ist in Diskussion.
4. Kreislaufzentrahsation und Kreislaufchock haben Hypovolämie und Hypotonie zur Folge und eine daraus resultierende mangelhafte Mikrozirkulation. Wie beim hypoxischen Syndrom werden dadurch zuerst Endothelläsionen an den Lungengefäßen gesetzt. Eine Verbrauchskoagulopathie mit Mikrothromben als ersten Zeichen entsteht. Im Stadium II bildet sich ein im Gegensatz zu allen anderen Mechanismen nur interstitielles Ödem.

Erst in der Terminalphase schließt sich ein alveolares Ödem an. In diese Phase fällt auch die Bildung hyaliner Membranen und die Entstehung einer interstitiellen Fibrose. Besonders in dem Anfangsstadium sind diese Veränderungen von einer Katecholamin- und Fettmobilisation begleitet.

Da das oben genannte »Hypoxische Syndrom« im Rahmen dieser Arbeit eher von allgemeinerer Natur ist, konzentriert sich die differenzierte Betrachtung hauptsächlich auf

1. das Aspirationssyndrom,
2. das toxische Lungenödem und
3. das Schocklungensyndrom

So ergibt die Auswertung der Literatur und der eigenen Kasuistiken im Hinblick auf die drei obengenannten pulmonalen Komplikationen folgende differentialdiagnostische und therapeutische Kriterien und Probleme:

1. Zeitpunkt des Krankheitsbeginns:

Da alle drei Komplikationen schon eine Stunde nach dem verursachenden Ereignis auftreten können, ist den anamnestischen Angaben besonderer Wert beizumessen. Schon bei Verdacht auf eine Aspiration, die Einnahme von Sedativa, Unruhe des Patienten, Kreislaufschwierigkeiten, Hyperventilation oder schon Hypoxie sollte eine intensive pulmonale Beobachtung veranlaßt werden. Intubationen und andere Intensivmaßnahmen sind gerechtfertigt. Dagegen sind Lungenbiopsien als frühdiagnostische Maßnahmen für die Routine geeignet.

2. Pulmonales Erscheinungsbild:

Zyanose, Dyspnoe und Tachypnoe sind in allen drei Fällen anzutreffen. Für das Schocklungensyndrom ist weiterhin eine initiale Hyperventilation kennzeichnend.

Aufgrund der Magensaftaspiration und dem verstärkten Sekretfluß ist beim Aspirationssyndrom ein starker, hämorrhagischer Auswurf zu beobachten, und sind sofort trockene und feuchte Rasselgeräusche auskultatorisch feststellbar. Der Sekretfluß beim toxischen Lungenödem ist dagegen wesentlich schwächer, womit auch der physikalische Befund erst später zu erheben ist, oftmals erst nach einer meßbaren Einschränkung der Lungenfunktion.

Auswurf und auskultatorische sowie perkutatorische Befunde gehören nicht zum akuten Bild des Schocklungensyndroms.

Somit sollte die Sekretdrainage im Vordergrund der Therapie stehen, die besonders im Fall des Aspirationssyndroms unter Sicht (mit einem *flexiblen Bronchoskop*) oder als Bronchialwäsche durchgeführt werden sollte.

Sekretolytika können unterstützend wirken. Ebenfalls können Bronchodilatoren in allen drei Fällen von Nutzen sein, deren Erfolg beim Schocklungensyndrom aber auch ungenügend sein kann. Wie auch Atmungsanaleptika bei den erhöhten Atemwegwiderständen nicht immer zu dem erwünschten Ziel führen müssen.

3. Herz und Kreislauf:

Im Rahmen der Schlafmittelvergiftungen sind sowohl Tachykardien als auch Bradykardien möglich, deren Ursachen noch in der Diskussion sind. Hauptsächlich aber werden direkte toxische Effekte an kreislaufregulatorisch wirkenden Strukturen angeführt. Bei den pulmonalen Komplikationen ist demgegenüber jedoch mit Tachykardien und präfinalen Herzrhythmusstörungen zu rechnen. Allen drei Syndromen ist auch ein Abfall des Blutdrucks gemeinsam. Damit ist eine Anwendung von Herzglykosiden und kreislaufaktiven Pharmaka, deren Erfolg zumindest beim Schocklungensyndrom als noch fraglich gilt, in der Therapie zu erwägen. Beim toxischen Lungenödem werden daneben Ganglienblocker und für das Schocklungensyndrom eine medikamentöse Sympathikusblockade empfohlen, wogegen letztere noch eine umstrittene Methode darstellt.

Der zentrale Venendruck verhält sich uncharakteristisch.

4. Diagnose und Therapie einer Infektion:

Die Temperatur ist ein schlechter Parameter für die Erkennung einer pulmonalen Infektion. Einerseits induzieren Schlafmittel Hypothermien, andererseits gibt es kein kennzeichnendes Verhalten der Temperatur bei den pulmonalen Komplikationen. Selbst bei den Patienten, die an einer Pneumonie infolge einer Schlafmittelvergiftung verstarben, war eine Temperaturerhöhung über 38,5° nur in 13% nachweisbar. Dagegen bestand regelmäßig eine Leukozytose, die somit ein sicheres Zeichen für eine Infektion darstellt. Aber auch das Aspirationssyndrom geht mit einer Erhöhung der Leukozytenzahl einher. Therapeutisch wird demnach eine rechtzeitige antibiotische Absicherung für ein breites Spektrum empfohlen. Für die Verhinderung einer Pneumonie stellen antibiotische Prophylaxe und ständige Sputumkulturen die wichtigsten Maßnahmen dar. Besonders für das Aspirationssyndrom wird auch ohne Erregerbestimmung eine antibiotische Basistherapie empfohlen.

5. Röntgen-Befunde:

Das Aspirationssyndrom und das Schocklungensyndrom lassen sich prinzipiell in drei ähnlichen Phasen röntgenologisch erfassen. Das Stadium I kann bei beiden unauffällig sein, das Stadium II ist von einer diffusen Trübung gekennzeichnet und das Stadium III endet in einer Totalverschattung. Das schattige Lungenödem weist dagegen keinen phasenhaften Verlauf auf.

Im Stadium I ist das Schocklungensyndrom an einer verstärkten Gefäß- und Gerüstzeichnung, gefäßarmer Peripherie und wie das Aspirationssyndrom an einer Hilusverschattung zu erkennen.

Im Stadium II des Aspirationssyndroms und des Schocklungensyndroms schließt sich eine zentrale und periphere Trübung an, die auch für den Beginn des toxischen Lungenödems kennzeichnend ist, bei diesem jedoch die Mittelgeschosse bevorzugt. Platten- und Streifenatelektasen, interlobuläre Pleuraverdickungen und nur gelegentliche Kerley-Lines sind weitere Röntgenzeichen des Schocklungensyndroms im Stadium II. Auch beim toxischen Lungenödem finden sich Kerley-Lines. Das Stadium III des Aspirationssyndroms und des Schocklungensyndroms ist durch großflächige, anfänglich noch azinäre, später jedoch totale Verschattungen charakterisiert. Diese können beim Schocklungensyndrom netzförmig als Zeichen einer Fibrose sein, und sich in ca. 7,5 Tagen entwickeln. Die ersten radiologischen Zeichen treten beim Aspirationssyndrom schon nach 12 Stunden auf, während beim Schocklungensyndrom vor den ersten radiologischen Zeichen respiratorische Insuffizienzerscheinungen stehen und die physikalischen Befunde erst ganz am Schluß zu finden sind.

Spezifisch für das Aspirationssyndrom ist die Lokalisation der Lungenveränderung. Sie ist im wesentlichen abhängig von der Position des Patienten während der Aspiration.

Als wichtigste differentialdiagnostisches Mittel zur Abgrenzung der drei Syndrome gegenüber der kardial bedingten Ödemen stehen die normale Herzgröße und die fehlenden Zeichen einer pulmonalvenösen Druckerhöhung zur Verfügung. Beim Schocklungensyndrom ermöglicht außerdem die fehlende wolkige Trübung die Abgrenzung.

Letztlich ist noch zu beachten, daß eine forcierte Beatmung eine Aufhellung der Verschattungen bewirkt.

6. Blutgasanalyse und Beatmungstherapie:

Allen drei Syndromen ist ein Abfall des Sauerstoffpartialdrucks gemeinsam. Das Verhalten des Kohlendioxidpartialdrucks dagegen ist sehr unterschiedlich. Während er noch beim Aspirationssyndrom ansteigt, als Folge der durch Magensaft und Sekret verstopften Atemwege, fällt er beim toxischen Lungenödem durch die Tachypnoe ab. Durch die initiale Hyperventilation beim Schocklungensyndrom ist er bei diesem im Stadium I entweder normal oder erniedrigt, erhöht sich dann aber wesentlich im Stadium II und III. Eine Zunahme der Totraumventilation, Rechts-Links-Shunts, abnehmende Dehnungsfähigkeit der Lungen, Fibrosen und Versteifungen der Lunge sind die Gründe.

So kommt es beim Aspirationssyndrom zu einer respiratorischen Azidose, die durch eine metabolische Azidose ergänzt wird.

Auch beim toxischen Lungenödem entsteht eine leichte Azidose. Beim Schocklungensyndrom dagegen entwickelt sich durch die initiale Hyperventilation eine respiratorische Alkalose im Stadium I und II. Erst im Stadium III ist eine respiratorische Azidose infolge des erhöhten Kohlenstoffdioxiddrucks zu finden, die oft mit einer metabolischen Azidose (Lactatazidose) verbunden ist und somit ein Signum malum darstellt. Aufgrund dieser komplizierten Blutgasverhältnisse, die mit Fortschreiten der Krankheit immer schwerer zu beherrschen sind, wird allgemein eine Beatmungstherapie mit IPPB (Intermittent positive pressure breathing) in verschiedenen Modifikationen empfohlen:

PEEP: Positiver endexpiratorischer Druck, zur Therapie des interstitiellen Ödems.

NEEP: Negativer endexpiratorischer Druck, zur Therapie der Totraumventilation.

HOLD: Endinspiratorisches Plateau, zur Therapie der restriktiven Inhomogenität

DEEP: Periodische Tiefatemzüge, zur Therapie von Kohäsionen und Adhäsionen bei Sekretretentionen und zur Atelektasenprophylaxe.

LOW FLOW: Niedrige inspiratorische Atemstromstärke, zur Therapie der obstruktiven Inhomogenität.

Eine prophylaktische Beatmung mit PEEP wird nur für ein zu befürchtendes Schocklungensyndrom angeraten. Zur Therapie des Aspirationssyndroms und des Lungenödems ergeben PEEP, eventuell in Kombination mit DEEP, und im Fall des Lungenödems in Verbindung mit HOLD blutgasanalytisch die besten Verhältnisse.

Die Beatmungsmodifikationen beim Schocklungensyndrom sind nach der Stadieneinteilung des Syndroms auszurichten. So ergeben sich im Stadium I und II mit PEEP, HOLD, LOW FLOW die besten Blutgasergebnisse. Der damit verbundene hohe Beatmungsmitteldruck durch HOLD bewirkt allerdings einen Blutdruckabfall. Für das Stadium II und III erweist sich PEEP und HOLD als günstig. Im Stadium III ist es schon sehr schwierig, die besten Beatmungsformen zu bestimmen. NEEP und HIGH FLOW sind zwar kreislauf-freundlich, bedingen aber eine beträchtliche respiratorische Beeinträchtigung. PEEP und HOLD wirken sich blutgasanalytisch günstiger aus, die Kreislaufsituation verschlechtert sich dagegen durch HOLD wesentlich.

Neben diesen beatmungstechnischen Schwierigkeiten, ist wegen der zunehmenden Hypoxie eine hohe Sauerstoffkonzentration notwendig, womit das Problem der Sauerstofftoxizität mit Bildung von hyalinen Membranen und Fibrosen die Prognose erheblich verschlechtert. Dem ist durch gezielte Beatmungstechnik und damit niedrig zu haltenden Sauerstoffkonzentrationen Rechnung zu tragen. Dies wird in den terminalen Phasen um so schwieriger, als Beatmungsmaßnahmen hier die Blutgasverhältnisse kaum noch beeinflussen können.

Letztlich besteht noch die Gefahr bei IPPB-Beatmung, daß Pneumothoraces und Emphyse auftreten können. Die durch forcierte Beatmung röntgenologische Aufhellung wurde schon oben erwähnt.

7. Gerinnungsstörungen und deren Therapie:

Eine Verbrauchskoagulopathie kann entstehen:

1. als Komplikation einer Sedativvergiftung,

2. als Folge eines Schockereignisses

3. im Rahmen einer direkten toxischen Schädigung, z.B. von Alveolar-Kapillarmembranen, in deren Folge das toxische Lungenödem entsteht.

Inwieweit diese einzelnen Mechanismen in Zusammenhang miteinander stehen, oder auch unabhängig voneinander auftreten können, oder sogar überhaupt existieren (Punkt 3), ist noch nicht geklärt. Da aber die Verbrauchskoagulopathie in letzter Zeit als Komplikation immer häufiger in Erscheinung tritt, was eine Folge der in den letzten Jahren erarbeiteten genaueren Begriffsbestimmung und verbesserter

Labortechniken ist, muß auf jeden Fall bei Schlafmittelvergiftungen und deren pulmonalen Komplikationen mit ihrem Auftreten gerechnet werden. Auch im eigenen Krankengut waren bei fast jedem der in Frage kommenden Patienten Anzeichen für eine Verbrauchskoagulopathie vorhanden. Schon diese Tatsachen, aber auch die Schwierigkeiten, die bei der Therapie einer einmal begonnenen Verbrauchskoagulopathie mit ihrer Eigengesetzlichkeit anzutreffen sind, rechtfertigen eine prophylaktische Heparinisierung. Dabei sind etwa 15.000 E pro Tag in einer Dauerinfusion ausreichend. Hat die Verbrauchskoagulopathie bereits eingesetzt, erkenntlich am Abfall der Thrombozyten, Fibrinogen, der Faktoren II, V, VIII, XIII, die dafür besonders gute Indikatoren sind, ist die Gabe von Heparin nicht mehr zu umgehen. Je nach den Veränderungen sind zwischen 10.000 E und 30.000 E/Tag für 4-23 Tage notwendig (siehe Therapie-Tabelle 5), wobei die Dosierung sich nach den Gerinnungsfaktoren, der Hypoxie und den Lungenveränderungen zu richten hat. Daneben ist selbstverständlich eine symptomatische Therapie anzustreben. Vitamin K Antagonisten sind nur bedingt von Nutzen, Dicumarol dagegen überhaupt nicht, da seine Wirkung zu spät einsetzt. Da Heparin Hämorrhagien und intraalveoläre Blutungen verursachen kann, muß die Dosierung immer so niedrig wie möglich erfolgen. Häufig folgt auf die Verbrauchskoagulopathie die sekundäre Fibrinolyse, welche »einen Versuch des Organismus zur Selbstheilung« darstellt. Das bedeutet, daß man mit Fibrinolytika, wie Streptokinase und Urokinase, die Fibrinolyse unterstützen kann. Allerdings können sie zwar ausgefallenes Fibrin auflösen und neue Plättchenaggregate verhindern, aber fertig gebildete Thromben nicht mehr zersetzen. Deshalb sollten sie nur solange verabreicht werden, wie die intravasale Gerinnung noch im Laufen ist. Erfolgswachweise stehen aber noch aus. Auch ist hier mit einer hämorrhagischen Diathese zu rechnen. Aus den oben genannten Gründen sollten Epsilon-Aminokapronsäure und Aprotinin (Trasylol) als Antifibrinolytika nicht gegeben werden, oder nur dann, wenn die Fibrinolyse zum vorherrschenden Problem wird.

Kallikreininhibitoren sollten nur zur Prophylaxe angewendet werden.

Bei einer akuten Verbrauchskoagulopathie kann ebenfalls eine Substitutionstherapie mit Vollblut, Plasma und Fibrinogen von Nutzen sein.

Gelingt es nicht, die Gerinnungsstörungen frühzeitig zu erkennen und zu beherrschen, können sie neben den pulmonalen Komplikationen gleichwohl zum limitierenden Faktor in der Prognose für Schlafmittelvergiftungen werden.

8. Kortikoid-Therapie:

Die Ziele einer Kortikoid-Therapie können sehr unterschiedlich sein. Sie reichen von einer Vasodilatation, über eine Verminderung der Kapillarpermeabilität, spasmolytische und antiphlogistische Effekte, bis zu einer Einwirkung auf Blutbestandteile. Zur Prophylaxe eines zu erwartenden Schocklungensyndroms eignet sich Prednisolonhemisuccinat und nach einem kürzlich veröffentlichten Bericht Methylprednisolonnatriumsuccinat (MSS). MSS, in vierzehnmal höheren Dosen als üblich gegeben, soll die Formveränderungen der Leukozyten beim Schocklungensyndrom verhindern, und damit die Freisetzung der Enzyme zur Infektabwehr und die hiermit verbundene Zerstörung des Lungengewebes. MSS soll das unschädlichste der Steroide sein und keine Nebenwirkungen besitzen.

Im Stadium I des Schocklungensyndroms ist die Anwendung von Methylprednisolon (30 mg/kg Körpergewicht in einer einmaligen Kurzinfusion von 10-15 Minuten) zur Vasodilatation und Verminderung der Kapillarpermeabilität von Nutzen. Der Erfolg von einer Methylprednisolon-Langzeittherapie ist noch umstritten. Antiphlogistische und spasmolytische Effekte am Bronchialsystem und eine Mehrproduktion von Surfactant durch Pneumozyten II Stimulation wären ihr Ziel.

Der direkten Schädigung der Schlafmittelsubstanzen an den Alveolar-Kapillarmembranen, die eine erhöhte Eiweißdurchgängigkeit zur Folge hat, kann man mit Solu-Decortin begegnen. Kalzium und Antihistaminika können hier unterstützend wirken.

Bei Aspirationssyndrom sollen Kortikoide hauptsächlich vor größeren Schäden durch den Magensaft schützen. Dabei stehen Prednisolon (750-1000 mg in 24 Stunden) und Hydrokortison (100 mg i.v. sofort, dann 100 mg alle 8 Stunden für 72 Stunden, dann 25 mg alle 6 Stunden für 2 Tage) zur Verfügung. Erfolgswachweise stehen auch hier noch aus.

Bei der Kortikoid-Therapie ist zu bedenken, daß die Infektabwehr stark eingeschränkt wird, was eine mögliche Entwicklung einer Pneumonie beschleunigen könnte. So sollte sich die Gabe von Kortikoiden auf die Prophylaxe und besonders schwere Krankheitsverläufe beschränken und immer von einer antibiologischen Abschirmung begleitet sein.

9. Flüssigkeitshaushalt:

Beim Aspirationsyndrom und beim Schocklungensyndrom ist bei Fortschreiten der Krankheit eine Oligurie und teilweise eine präfinale Anurie zu beobachten. Flüssigkeitsverluste an die Ödeme und Abfall des Blutdrucks sind die Gründe. Insbesondere beim Aspirationsyndrom erhöhen sich die Hämatokritwerte. Wobei festzustellen ist, daß bei 21% der Schlafmittelvergiftungen ebenfalls die Hämatokritwerte ansteigen, als Folge der Dehydration. Somit ist sowohl bei den Schlafmittelvergiftungen allgemein, als auch bei ihren pulmonalen Komplikationen der Infusionstherapie ein großer Wert beizumessen, besonders deshalb, weil auf der einen Seite genug infundiert werden muß, auf der anderen Seite der Flüssigkeitsgehalt der Lunge nicht mehr wesentlich steigen darf, da damit die Sauerstoffaufnahme noch weiter vermindert würde. Die forcierte Diurese bei Sedativavergiftungen stellt hier ein spezielles Problem dar. Die Entwicklung eines Schocklungensyndroms kann kurzzeitig durch Blut-, Plasma- und Dextraninfusionen verhindert werden. Allerdings kann das Bild einer Schocklunge auch noch 72 Stunden nach dem Schockereignis auftreten. Zur Therapie eignen sich niedermolekulare Dextrane für die Aufrechterhaltung der Mikrozirkulation; Albuminsubstitutionen normalisieren den intravasalen onkotischen Druck. Diuretika können diese Therapie hilfreich unterstützen, werden aber im Stadium III des Schocklungensyndroms keinen Erfolg mehr zeitigen, so daß man hier zur Dialyse greifen muß. Ein Nebeneffekt der Peritonealdialyse ist ein verbesserter pulmonaler Gasaustausch.

Verkehrstüchtigkeit:

Infolge der langen Wirkdauer (Plasmahalbwertszeit von Phenobarbital-Luminal® von 24-96 Stunden, Gluthemid-Doriden® 12 Stunden) kann die Wirkung einer am Abend zuvor eingenommenen Schlaftablette am nächsten Tag eventuell noch nicht abgeklungen sein.

Bei täglich wiederholter Zufuhr und langsamer Elimination des Schlafmittels kann es kumulieren (Plasmahalbwertszeit von Bromid 12 Tage).

Chloralhydrat (Chloralhydrat) läßt am nächsten Tage keine Nachwirkungen auftreten. Allerdings ist die zu empfehlende Dosis von 0,5 bis 1,5 Gramm für manchen Menschen nicht ausreichend. Außerdem läßt die Wirkung nach einigen Tagen nach. Sonst gehört es, gemessen an der Verkehrstüchtigkeit am darauffolgenden Tag, zu den Mitteln erster Wahl.

Methaqualon ist unzuverlässig in bezug auf Plasmahalbwertszeit (6 bis 19 Stunden). Es kann zu Rauschzuständen führen. Zunehmend wird es in Kombination oder als Ersatz für Haschisch genommen. Verkehrsteilnehmern ist es wegen der Gefahr der Instabilität der Stimmungslage nicht zu empfehlen.

Hausarzt:

Prinzipiell sollte bei jeder Verschreibung von zentral dämpfenden Mitteln auf die mögliche Gefährdung im Straßenverkehr hingewiesen werden.

Toxizität:

Als Faustregel kann gelten, daß mit gefährlichen Vergiftungen dann zu rechnen ist, wenn Schlafmittel in 15- bis 20facher Normdosis (d.h. 15-20 Tabletten!) eingenommen wurden.

Hypothermie:

Eine häufige Komplikation von Schlafmittelvergiftungen ist eine Hypothermie. Eine schlafmittelbedingte Hypothermie von 22,7 °C wurde überlebt (eigene Beobachtung). Eine möglicherweise letale Komplikation einer schweren Hypothermie ist eine Pankreatitis mit irreversiblen Schock.

Durch wiederholte Gaben von Medizinalkohle über eine Magensonde kann dem vorgebeugt werden.

CPK-Erhöhung:

Infolge einer langen Liegezeit bei veränderter Stoffwechsellage kann es bei Schlafmittelvergiftungen zu schweren Dekubitalgeschwüren kommen und die CPK auf Werte bis 55.000 ansteigen (anschließend GPT bis 400, später LDH bis 300 erhöht). Die Dekubitalgeschwüre sind charakteristisch, wenn auch nicht pathognomonisch.

Es handelt sich dabei um Erytheme, in deren Zentrum zunächst Blasen, später Nekrosen entstehen können. Prädispositionsstellen sind Knöchel, laterale und kardiale Kniegelenkregion und Hüfte, weiterhin Finger- und Handgelenke und Ellenbogen- und Schulterregion.

Myoglobinurie:

Es wurde eine schwere Schlafmittelvergiftung beschrieben, die durch Myoglobinurie tödlich endete. Meist handelt es sich um die kombinierte Einwirkung einer schlechten Durchblutung durch sehr langes Liegen mit Drosselung der Arterien in einer ungünstigen Lage bei gleichzeitiger Abkühlung. Neu ist der Behandlungsvorschlag, daß man, wenn eine Hämodialyse nicht durchführbar ist oder sich nicht als wirksam erweist, einen frühzeitigen und wiederholten Plasmaaustausch in Erwägung ziehen soll. Bei den hier mitgeteilten vier Fällen wurde diese Maßnahme aber noch nicht durchgeführt, und alle vier Fälle kamen ad exitum.

Therapieschema:**Hausarzt:**

Atmung und Kreislauf stabilisieren: Atropin-Injektion (1 mg i.m.).

Klinik:

Vergiftung leicht	mittel	schwer
Reaktion auf Schmerzreize	keine Reaktion auf Schmerzreize	keine Reaktion auf Schmerzreize
		+ Schock und/oder Atemdepression

O₂Intubationsversuch, O₂

Intubation, Beatmung

peripherer Venenzugang

zentraler Venenzugang

100 mval Natriumbikarbonat
500,0 0,5% NaCl
100 ml/h

250 mval Natriumbikarbonat
500,0 Plasmagexpander

Blasenkatheter (nur 500 ml initial ablassen)

1 mg Atropin i.m. Magenspülung, Kohle (10 g Kohle-Pulvis) und Natriumsulfat (2 Eßlöffel) instillieren.
Erste Portion asservieren und untersuchen

500,0 Glukose
5% 100 ml/h

500,0 0,9%
NaCl 100 ml/h

500,0 Glukose
5% 100 ml/h

Kalium-Substitution usw.
bis zum Erwachen

Röntgen-Thorax: Tubuslage + Lage des zentralen Katheters
Röntgen-Thorax: Giftreste-Magen

Dialyse organisieren
falls Atemdepression und
Schock 500,0 Mannit 10%
500 ml/h

(400 ml/h: ausreichende Nierenfunktion für forcierte Diurese)

nicht ausreichend: evtl.
Dialyse

nicht ausreichend:
unbedingte Dialyse
(Hämoperfusion und Hämodialyse kombiniert, evtl. Peritonealdialyse)

ausreichend:
forcierte alkalisierende
Diurese (Urin pH 7-8)

ausreichend bei Atemdepression
oder Schock:
forcierte alkalisierende Diurese
(Urin pH 7-8)

Besserung Verschlechterung
Fortführung (nach 8 Stunden)
Dialyse

Vergiftung leicht	mittel	schwer
	6stündlich Kohlekompressen und Natriumsulfat über Magensonde bis zum Erwachen instillieren 12stündlich hohen Darmlauf bis zum Erscheinen eines Kohlestuhls	
	stündliche Urin pH-Kontrolle	
	8stündlich Notfall-Labor-Bestimmung (Elektrolyte in Harn und Blut; Blut: Harnstoff, Kreatinin, CPK, GOT, GPT, Bili, <i>Quick</i> , Gerinnungsfaktoren, Hb, Hk)	
	Monitorüberwachung	
	stündlicher Lagewechsel zur Dekubitusprophylaxe	
		nur bei gesicherter Aspirationspneumonie (Röntgen) Antibiotika protrahierter Schock: 500 IE <i>Heparin/h.</i> ZVD mit Plasmaexpandern auf 7 cm H ₂ O anheben PEEP-Beatmung zur Prophylaxe bzw. Therapie einer Schocklunge bei protrahiertem Schock oder massiver Aspirationspneumonie falls nach Beatmung und Volumenzufuhr immer noch eine Hypotonie besteht: Dopamin im Dauertropf nach dem Erwachen bzw. Sinken der Giftkonzentration im Blut ZVD niedrig halten: um 0 cm H ₂ O (Verhinderung eines Hirnödems bzw. einer Schocklunge) vor und nach Extubation Auxiloson Spray (Glottisödem-Prophylaxe)

Stets (sozial-) psychiatrische Nachbetreuung!

Den Einsatz nicht abhängig machen von der Schwere der Vergiftung!

Tab. 8: Therapie - Allgemeine Therapie

Aspirationssyndrom	Toxisches Lungenödem	Schocklungensyndrom
Übliche Intensivtherapie - Maßnahmen		
Als prophylaktische Verhinderung der Aspiration ist zu einer sofortigen Intubation zu raten		Zur Erfassung des Frühstadiums des Schocklungensyndroms ist eine Lungenbiopsie notwendig. Als Routineuntersuchung ist sie jedoch mit zu vielen Komplikationen verbunden
<p>Sekretdrainage</p> <p>Absaugen unter Röntgendurchleuchtung</p> <p>Bronchoskopisches Absaugen</p> <p>Bronchialwäsche mit verdünnter Humanalbuminlösung (zu jeweils 10 ml)</p> <p>Sputumkultur</p> <p>Liegt die Aspiration mehr als 12 Stunden vor Therapiebeginn, sind diese Maßnahmen meistens ohne Erfolg.</p>	Sekretdrainage	<p>Sekretdrainage</p> <p>Eventuell Sekretolytika</p>

Tab. 9: Therapie - Medikamentöse Therapie

Aspirationssyndrom	Toxisches Lungenödem	Schocklungensyndrom
<p>Bronchodilatoren</p> <p>Aminophyllin 250 mg i.v. in 500 ml Dextrose und H₂O in 8 Stunden</p>	<p>Brochodilatoren</p> <p>Euphyllin 0,24 bewirkt neben Bronchodilatation mit Senkung der inspiratorischen Atemwiderstände auch eine periphere Vasodilatation</p> <p>Eventuell auch Nitroglycerin und Papaverin (Diktator glatter Muskeln)</p>	<p>Brochodilatoren</p> <p>Der Erfolg kann ungenügend sein.</p> <p>Atmungsanaleptika</p> <p>Mit nur begrenztem Erfolg bei erhöhten Atemwegwiderständen</p> <p>Micoren 0,22, 4–6 Ampullen täglich i.m. oder als Infusion für längerdauernde Wirkung</p>
<p>Herz- und Kreislaufmittel</p> <p>Eventuell Digitalis im akuten Stadium</p> <p>Eventuell Blutdruckmittel</p>	<p>Herz- und Kreislaufmittel</p> <p>Keine Blutdruck- und Pulssteigernden Pharmaka, da sie den Druck in den Pulmonalarterien erhöhen.</p> <p>Adrenolytika wie Hydrazinophtalazine (Nepresol, Adelphan) und Veratrum-Alkaloide</p> <p>Ganglienblocker wie Dibenamin, Pendiomid, Hexamethonium zur Gefäßdilatation</p>	<p>Herz- und Kreislaufmittel</p> <p>Eventuell Herzglycoside</p> <p>Kreislaufaktive Pharmaka wie Novadral, Akrinor</p> <p>Vasodilatatorische Pharmaka wie Hydergin, Alupent</p> <p>Der Erfolg von gefäßaktiven Pharmaka ist noch nicht erwiesen.</p> <p>Medikamentöse Sympathikus-Blockade verhindert die sympathikusinduzierte Vasokonstriktion. Eine umstrittene Methode</p>
	<p>Kalzium und Antihistaminika beugen der erhöhten Eiweißdurchgängigkeit der Kapillarwände beim toxischen Lungenödem.</p> <p>Eventuell in Kombination mit Prednisolon oder Dexamethason.</p>	

Tab. 9: Fortsetzung

Aspirationssyndrom	Toxisches Lungenödem	Schocklungensyndrom
<p>Antibiotika Als Basistherapie ohne Erregertest: Ampicillin 15-20 g und Gentamycin 180-240 mg in 24 Stunden Als Therapie verschiedene Kombinationen von Penicillin G, Streptomycin, Ampicillin, Tetracyclin, Cephalotin Bei St. aureus: Methicillin mit Penicillin G und Streptomycin Bei Pseudomonas und E. Coli: Colistimethate (Colistin), oder Kanamycin mit Cephalotin Bei forc. Diurese ist eine Erhöhung der Dosis notwendig</p>		<p>Frühe Basensubstitution Bewirkt oft eine überschießende metabolische Alkalose</p> <p>Antibiotika Als prophylaktische Abschirmung Antibiotika mit breitem Spektrum</p>
<p>Kortikoide</p> <p>Als Therapie: 1. Prednisolon, 750-1000 mg in 24 Stunden 2. Hydrokortison, 100 mg i.v. sofort, dann 100 mg alle 8 Stunden für 72 Stunden, dann 25 mg alle 6 Stunden für 2 weitere Tage, begleitet von antibiotischer Abschirmung</p> <p>Kortikoide sollen die Lunge vor größeren Schäden durch den Magensaft schützen. Jedoch fehlen dafür Nachweise, und außerdem ist die Infektabwehr eingeschränkt</p>	<p>Kortikoide</p> <p>Als Therapie: Solu-Decortin, 25 mg i.m., schränkt die erhöhte Eiweißdurchgängigkeit der Kapillärwände beim toxischen Lungenödem ein</p>	<p>Kortikoide Als Prophylaxe: 1. Prednisolonhemisuccinat 2. Methylprednisolon = MSS - Natriumsuccinat in 14mal höheren Dosen als üblich. MSS verhindert die Formveränderung der Leukozyten und die Freisetzung der Leukozytenenzyme. MSS ist das unschädlichste der Steroide und hat keine Nebenwirkungen.</p> <p>Als Therapie: 1. Methylprednisolon, 30 mg/kg Körpergewicht, in einer einmaligen Kurzinfusion (10-15 min), bewirkt Vasodilatation und Verminderung der Kapillarpermeabilität. Positiver Erfolg ist nur im Stadium I möglich. 2. Methylprednisolon, 1-2 mg/kg Körpergewicht als Langzeittherapie ist noch umstritten. Es hat einen anti-phlogistischen und spasmolytischen Effekt am Bronchialsystem und soll eine Mehrproduktion von Surfactant durch Pneumozyten II Stimulation bewirken.</p>

Tab. 9: Fortsetzung

Aspirationssyndrom	Toxisches Lungenödem	Schocklungensyndrom
<p>Infusionen</p> <p>Therapie: Die Infusionstherapie hat mit großer Vorsicht zu geschehen, da sie den Flüssigkeitsgehalt der Lunge wesentlich steigern kann, und die Sauerstoffaufnahme somit weiter vermindern kann.</p>		<p>Infusionen</p> <p>1. Prophylaxe: Blut, Plasma und Dextran können die Entwicklung einer Schocklung kurzzeitig verhindern. Sie kann aber auch noch 72 Stunden nach dem Schockereignis auftreten.</p> <p>2. Therapie: Die Volumensubstitution hat mit kolloidosmotisch wirksamen Infusionen zu geschehen, um den Flüssigkeitsgehalt der Lunge so niedrig wie möglich zu halten. Kristalloide Lösungen und Plasmaersatzmittel sind mit Vorsicht anzuwenden. Dagegen scheinen niedermolekulare Dextrane sich günstig auf die Mikrozirkulation auszuwirken. Albuminsubstitution kann den intravasalen onkotischen Druck mit normalisieren.</p>
		<p>Diuretika</p> <p>Diuretika halten den Flüssigkeitsgehalt der Lunge niedrig und können den intravasalen Druck normalisieren. Im Stadium III wird man bei der Niereninsuffizienz zu Dialyseverfahren greifen müssen, wobei sich unter einer Peritonealdialyse der pulmonale Gasaustausch verbessern kann.</p>

Tab. 10: Beatmungstherapie

Aspirationssyndrom	Toxisches Lungenödem	Schocklungensyndrom
<p>IPPB (intermittent positive-pressure breathing) in Kombination mit PEEP (Positiver Endexpiratorischer Druck)</p> <p>DEEP</p>	<p>IPPB (intermittent positive-pressure breathing) in Kombination mit HOLD (Endinspiratorisches Plateau)</p> <p>PEEP (Positiver Endexpiratorischer Druck)</p>	<p>IPPB (intermittent positive-pressure breathing) in Kombination mit: PEEP (Positiver Endexpiratorischer Druck) HOLD (Endinspiratorisches Plateau) NEEP (Negativer Endexpiratorischer Druck) DEEP (Periodische Tiefatemzüge) FLOW (Inspiratorische Atemstromstärke)</p>
<p>Therapie: PEEP (Indikation für das interstitielle Lungenödem bei der Aspiration)</p>	<p>Therapie: PEEP (Indikation für das interstitielle Lungenödem) HOLD (Indikation für die restriktive Inhomogenität beim Lungenödem)</p>	<p>1. Prophylaxe: IPPB und PEEP</p> <p>2. Therapie: Stadium I—II: PEEP, HOLD, LOW FLOW Stadium II-III: PEEP, HOLD Stadium III: PEEP, HOLD verursachen kritische Kreislaufverhältnisse. NEEP, HIGH FLOW sind kreislauffreundlicher, bedingen aber eine bedrohliche respiratorische Insuffizienz</p>

1. Wegen der Hypoxie sind oft sehr hohe Sauerstoffkonzentrationen notwendig (40-100%). Dabei verschlechtert sich die Prognose um so mehr, je höher die Sauerstoffkonzentration sein muß. Die Sauerstofftoxizität mit Bildung von hyalinen Membranen und Fibrosen muß also durch Modifikationen der Beatmungsformen eingeschränkt werden (möglichst niedrige Sauerstoffkonzentrationen)
2. Die Gefahr bei der Therapie mit IPPB besteht darin, daß Pneumothoraces, Haut- und Medistinalempyeme auftreten können.

Literatur:

- ADAMS, A.E.: Über Grundlagen und Störungen des Bewußtseins. Fortschr. Neurol. Psychiat. 40: 308 (1972)
- BARTELS, O.: Notfalltherapie exogener Vergiftungen. Münchner Medizinische Wochenschrift 7/1972, 282
- CHAZAN, J.A., and GARELLA, S.: Glutethimide Intoxication. Arch. Intern. Med. 128: 215 (1971)
- v. CRAMON, D., BRINKMANN, R., SCHULZ, H.: Entwicklung eines Meßinstrumentes zur Bestimmung der Aufmerksamkeit bei Patienten mit cerebralen Läsionen und Funktionsstörungen. J. Neurol. 208: 241 (1975) Springer-Verlag
- GULBRANDSEN, G.B., KRISTIANSEN, K., URSIN, H.: Response Habituation in Unconscious Patients. Neuropsychologia 10: 313 (1972)
- MOESCHLIN, S.: Klinik und Therapie der Vergiftungen. Thieme, 4. Aufl.: 465 (1965)
- REED, C.E., DRIGGS, M.F., FOOTE, C.C.: Acute Barbiturate Intoxication: A Study of 300 Cases Based on a Physiologic System of Classification of the Severity of the Intoxication. Ann. Intern. Med. 37: 290 (1952)
- STADLER, R.: Stadieneinteilung bei narkotischen Vergiftungen. Diss. Universität München (1980)

Schnüffelstoffe

Synonyme:

In der Drogenszene: Popper (Amyl- und Isobutyl-Nitrit-haltige Präparate).

Beschaffenheit:

Zum Schnüffelrausch werden fast ausschließlich organische Lösemittel eingeatmet; die häufigsten Grundstoffe der Schnüffelpräparate sind:

Aceton (Nagellackentferner, Abbeizer, Verdünner, Klebstoffbestandteil),

Benzin, Benzol (Gummiklebemittel, u.a. in der Schuhindustrie),

Butan (Feuerzeug, Gasflaschen),

Dichlormethan (Abbeiz- und Reinigungsmittel, Kleber, Treibgas für Sprays),

Fluorkohlenwasserstoffe der aliphatischen Reihe (Treibgase wie Freon, Frigen, Kaltron etc.),

Hexan (Hauptbestandteil des Benzins),

Isopropylalkohol,

Methylethylketon-Methylisobutylketon (Haushaltskleber),

Methanol,

Perchlorethylen (PER),

Propylalkohol,

Tetrachlormethan = Tetrachlorkohlenstoff,

Toluol, befindet sich in fast allen Lösungsmitteln für Klebstoffe etc.,

Trichlorethan = Methylchloroform,

Tnchlorethylen (TRI),

Xylol (universales Lösemittel).

Verwendung:

Der Abusus von Schnüffelstoffen, d.h. die gezielte tiefe Inhalation von Dämpfen organischer Lösemittel und anderer flüchtiger Stoffe zum Zweck der Rauscherzeugung (inhalant abuse, solvent abuse, sniffing) betrifft fast ausschließlich Jugendliche und Kinder, vor allem aus ärmeren Sozialschichten („broken hörne“-Situation).

In der Regel werden Schnüffelstoffe aus einer schmalen Plastiktüte inhaliert, die über den Kopf gezogen wird oder fest über Mund und Nase gedrückt wird. Seltener wird die Flüssigkeit in einen Lappen gegossen. Aerosole und Sprays werden ebenfalls aus einem Plastikbeutel oder direkt aus der Dose eingeatmet. Auch kombinierter Alkohol- und Lösemittelmißbrauch.

In Großstädten wie Hamburg oder Berlin wird die Zahl der Lösemittel-Abhängigen auf jeweils rund 2000 geschätzt.

Vorkommen:

Zu den zum Schnüffeln mißbrauchten Produkten zählen Klebstoffe, Klebstoffverdünner, Farben, Lacke, Lackverdünner, Nitroverdünner, Trichlorethylen, Fleckenentferner, Nagellackentferner, Wachslöser, Schnellreinigungs-Lösungsmittel, Feuerzeugbenzin, Kfz-Benzin, Haarsprays, Deodorantien, Möbelpolitur-sprays, Schuh-sprays, Klarlacksprays, Fensterreinigungssprays, Insektizide, Luftduschen, Desinfektionsmittel, Gasflaschen.

Ein Problem bei der Bekämpfung der Schnüffelsucht ist die leichte Erreichbarkeit dieser Produkte.

In britischen Supermärkten werden Produkte, die Lösemittel enthalten, nicht mehr unbeobachtet gelagert. Solche Erzeugnisse werden inzwischen nicht mehr an Heranwachsende abgegeben, wenn auch nur ein leiser Verdacht auf möglichen Mißbrauch besteht.

Wirkungscharakter und Stoffwechselverhalten:

Lösemittel zeichnen sich durch hohes Fettlösungsvermögen und hinreichende Flüchtigkeit aus. Die hohe Lipidlöslichkeit hat einige allen Lösemitteln gemeinsame pharmakologische Eigenschaften zur Folge:

Entfettung der äußeren Haut, starke Schleimhautreizung, leichte Resorption und Lähmung von Funktionen des ZNS. Alle Wirkungen werden durch Metaboliten der Lösemittel verursacht. Die Metabolisierungsmöglichkeiten bei diesen heterogenen Wirkstoffgruppen sind vielfältig. Häufig gehen dabei Bioaktivierungs- und Entgiftungsreaktionen parallel, und es entscheidet lediglich die Dosis oder auch eine quantitative Überforderung des Entgiftungsmechanismus über das Ausbleiben oder Auftreten von Schäden.

Die kommerziellen Lösemittel bestehen praktisch nie aus Einzelstoffen, sondern aus Gemischen mit zehn, zwanzig oder mehr Komponenten, deren Interaktionen untereinander unzureichend bekannt sind. Auch spielen die Kombinationswirkungen verschiedener Lösemittel eine Rolle. So traten durch toxische Wirkungen bedingte Krankheiten bei Schnüflern teilweise erst dann auf, nachdem sie das Präparat gewechselt hatten oder der Hersteller die Zusammensetzung geändert hatte. Je nach toxischem Wirkungsmuster muß mit additiven, antagonistischen oder potenzierenden Wirkungen gerechnet werden.

Am ZNS sind die Lösemittel narkotisch oder erregend wirksam. Die narkotischen Wirkungen können sich von Schwindel, Kopfschmerzen, Nausea, Erbrechen, Gangunsicherheit, Beklemmungsgefühl in der Brust, Atemnot, Herzklopfen bis zu tiefem Koma und Atemlähmung erstrecken. Die erregenden Effekte reichen von leichter Unruhe und psychischer Erregung bis zu schweren Krampfanfällen. Bewußtseinsverlust und Erregungssymptome sind häufig gemischt oder wechseln miteinander ab.

Die Funktion peripherer Nerven kann geschädigt werden: Bei Jugendlichen traten nach Inhalation eines Lösungsmittelgemisches aus n-Hexan und Methyl-Ethyl-Koton filamentöse Axonopathien auf.

An Leber, Niere und Herz treten oft degenerative Veränderungen auf. Flüchtige Kohlenwasserstoffe machen das Herz empfindlich gegenüber den arrhythmogenen Effekten der endogenen Katecholamine, so daß cardiale Arrhythmien und Kammerflimmern entstehen können. Als chronischer cardiotoxischer Effekt kann eine dilatative Myocardiopathie auftreten. Einige der Lösemittel ähneln in ihrer chemischen Struktur den Inhalationsnarkotika, vor allem den Halogenkohlenwasserstoffen, wodurch unerwünschte Interaktionen z.B. mit Halothan auftreten können.

Bekannt als neurotoxisch ist das n-Hexan, das als Lösungsmittel und Zusatz bei Lacken und Klebern oder in Benzingemischen verwendet wird. Schon nach einstündiger Inhalation des Stoffs sind meßbare Werte im Serum feststellbar, obwohl nur 28 Prozent von der Lunge aufgenommen werden bzw. 6 Prozent des Stoffes in der Lunge verbleiben. Von den „leichten“ Vergiftungssymptomen werden die Erregungszustände als positiver Effekt von den sogenannten „Schnüflern“ geschätzt. Bei hoher Exposition kann es akut auch zu Krämpfen, tiefer Bewußtlosigkeit und Atemlähmung kommen. Bei chronischer Vergiftung treten Kopfschmerzen, gastrointestinale Störungen und Anämie auf. Viele der n-Hexan-Vergifteten — Freiwillige und Unfreiwillige — entwickeln eine Polyneuropathie.

Der akute Lösemittelrausch ähnelt deliranten Bildern: psychomotorische Ungeschicklichkeit, Verwirrtheit, affektive Störungen und emotionale Enthemmung, halluzinatorische Erlebnisse vom Typ kleiner bewegter Objekte (rote Männchen, Spinnen, Käfer) und illusionäre Verkennungen. Farb Wahrnehmung und akustische Sinneseindrücke werden intensiver erlebt. Für die Intoxikationsperiode kann eine totale oder partielle Amnesie bestehen.

Der chronische Lösemittelabusus führt zu einer psychischen Abhängigkeit und ist mit einer Toleranzentwicklung verbunden, die zu einer erheblichen Steigerung der täglichen Konsummengen- und -zeiten führt. Physische Abhängigkeit im Sinne echter Enzugssyndrome wird nicht beobachtet.

Durch die bewußt tiefe Inhalation können extrem hohe Konzentrationen entstehen, die den MAK-Wert bis zum Fünfzigfachen übertreffen.

Die meisten der rund 80 Todesfälle, die jährlich in Großbritannien auf das Konto von Solvenzien-Abusus gehen, dürften durch Arrhythmien ausgelöst sein. Belegen läßt sich dies allerdings selten sehr gut.

Schon 1970 gab es in den USA eine Welle plötzlicher Todesfälle von Lösungsmittel-Schnüflern. Damals wurde bereits die Vermutung geäußert, Arrhythmien seien die Ursache, weil die flüchtigen Kohlenwasserstoffe das Herz empfindlich gegenüber den arrhythmogenen Effekten der endogenen Katecholamine machen. Heute kennt man zahlreiche Befunde, die diese Auffassung stützen.

So konnte man Kammerflimmern nach Solvenzien-Abusus dokumentieren. Vielfach ereigneten sich die Todesfälle während intensiver kardialer Sympathikus-Stimulation, etwa durch körperliche Aktivität.

Außer den akuten scheint der Solvenzien-Abusus auch chronische kardiotoxische Effekte zu entfalten. Berichte darüber sind zwar spärlich, doch sollte eine dilatative Myocardiopathie auch an Lösungsmittel-Mißbrauch denken lassen. Und Anästhesisten sollten wissen, daß Halothan und vergleichbare Mittel den Schnüflern gefährlich werden können.

Symptome und klinische Befunde:*Bei akuter Intoxikation:*

Euphorie, Erregung, Erbrechen, Diarrhoe, Reizung der Atemwege, Gleichgewichtsstörungen, Koordinationsstörungen, optische Halluzinationen, Stupor, Rausch, Psychose, Bewußtlosigkeit, Erstickungstod, Leberkoma, Anämie, Hämaturie, Hypokaliämie, Proteinurie, Pyurie, Anurie, distale tubuläre Azidose, Verwirrtheit, Somnolenz, verwaschene, lallende Sprache, vertikaler Nystagmus, weitgestellte Pupillen, bilateral positiver Babinski, Herzrhythmusstörungen, Herzstillstand.

Bei chronischem Mißbrauch:

Psychische Abhängigkeit, Persönlichkeitsveränderungen, epileptische Anfälle, Polyneuropathien, Blutschädigung, Encephalopathie, zerebrale Atrophie, periorale und perinasale Hautirritationen, Steinbildungen, hypokaliämische Lähmungen, antiglomeruläre Basalmembranephrisis, Fanconi-Syndrom, Reizerscheinungen im Rachenraum und an den Konjunktiven, schlechter Ernährungszustand, ausgeprägte kariöse Zahnveränderungen, embryo- bzw. fetotoxische Schäden bei Schwangerschaften unter Lösemittelmißbrauch.

Nachweis:

Träger Gasspürgerät und entsprechende Teströhrchen

Haedspace-Gaschromatographie,

Fujiwara-Probe für Urinproben oder Mageninhalt (Schnelltest für halogenierte Kohlenwasserstoffe)

Diagnostik der Leberschäden (Quick, GPT, Cholinesterase, Bilirubin), der Nierenschäden (Kreatinin, Harnsäure, Kalium, Phosphor) und der Blutbildungsstörungen (Erys, Leukos, Thrombos), EEG.

Hinweise auf Mißbrauch: starker aromatischer Geruch des Lösungsmittels in der Atemluft und in der Kleidung.

Therapie:

In schweren Fällen:

Frischluf, forcierte Abatmung bei Dichlorethan, Trichlorethylen, Tetrachlorkohlenwasserstoff u.a., Monitorkontrolle (Kammerflimmern, Lidocain i.v. bei ventrikulärer Extrasystole), Hämodialyse bei Nierenschäden, Therapie des Leberkomas bzw. Prophylaxe bei Tetrachlorkohlenstoff (Paromomycin zur Darmsterilisierung, AT III und Heparin zur Gerinnungsprophylaxe).

In leichten Fällen:

Verhaltenstherapie zur Entwöhnung süchtigen Verhaltens.

Kasuistik:

1. Fall:

Ein 14-jähriger Junge hatte offensichtlich Lösemittel geschnüffelt. Als er für eine Tonsillektomie mit Halothan narkotisiert wurde, erlitt er multiple ventrikuläre Extrasystolen und Kammertachykardie. Postoperativ blieben Herzrhythmusstörungen zurück, die den Einsatz eines Schrittmachers erforderten.

Es wurde angenommen, daß ein erster Schaden durch Trichloethan entstand, der sich unter Umständen durch „Kreuzreaktionen“ mit Halothan verschlimmerte.

2. Fall:

Ein 15-jähriger hatte zwei Jahre lang Klebstoff geschnüffelt. Er litt an chronischer Myokarditis mit interstitieller Fibrose ohne akute Entzündungszeichen. Er wurde mit Digoxin, Diuretika, Nitraten, Salbutamol und Enalapril behandelt. Zwei Wochen, nachdem er erneut intensiv geschnüffelt hatte, wurde er nach einem heißen Bad für kurze Zeit ohnmächtig. Obwohl man wegen seines extrem niedrigen Blutdrucks die Diuretika absetzte und Dobutamin infundierte, verschlechterte sich sein Zustand rasch. Zehn Tage nach der Attacke erhielt er ein fremdes Herz eingepflanzt. Das exzidierte Organ zeigte das histologische Bild einer heilenden Myokarditis. Aufgrund einiger fleckiger Eosinophilen-Infiltrate war eine toxische Medikamentenreaktion nicht völlig auszuschließen. Im übrigen fanden sich die Zeichen einer dilatativen Kardiomyopathie.

3. Fall:

Ein zuvor gesunder 16jähriger hatte intensiv Toluol aus Klebstoffen inhaliert. Als er nach erneutem Abusus zum Schwimmen ging, wurde er im flachen Wasser bewußtlos. Eine sofort alarmierte mobile Koronareinheit stellte Kammerflimmern fest und konnte den Jungen wiederbeleben. In der Klinik diagnostizierte man einen Vorderwandinfarkt. Hier dürften Koronarspasmen den Infarkt und das primäre Kammerflimmern ausgelöst haben.

Besonderheiten:

Gefährlicher als chronische Spätschäden ist das Ersticken unter einer Plastiktüte, die vom Anwender zur Einsparung des Schnüffelstoffes über den Kopf gestülpt wird.

Literatur:

- ACKERLY, W.C., GIBSON, G.: Lighter fluid sniffing. *Amer. J. Psychiat.*, 120,1056 (1964).
- ALTENKIRCH, H., MAGEN, J.: Toxische Polyneuropathien durch Schnüffeln von Patecx-Verdünner. *Dtsch. Med. Wschr.*, 6,195(1976).
- ALTENKIRCH, H., SCHULZE, H.: Schnüffelsucht und Schnüfflerneuropathie. *Nervenarzt*, 50,21 (1979).
- ALTENKIRCH, H.: »Schnüffelsucht« Lösungsmittelmißbrauch und Lösungsmittelabhängigkeit bei Kindern und Jugendlichen, *DÄB*, 43, 2025-2030 (1981)
- BAERG, R.D., KIMBERG, D.V.: Centrilobular hepatic necrosis and acute renal failure in »solvent sniffers«. *Ann. intern. Med.*, 73, 713 (1970).
- BROZOVSKY, M., WINKLER, E.G.: Glue sniffing in children and adolescents. *N.Y. St. J. Med.*, 65,1984 (1965).
- CHRISTIANSSON, G., KARLSSON, B.: Sniffing: method of intoxication among children. *Svensk. Läk. Tidn.*, 54,33 (1957).
- CLEARFIELD, H.R.: Hepatorenal toxicity from sniffing spotrennover(trichloroethylene). *Report of 2 cases. Digest Dis.*, 15, 851 (1970).
- COLLOM, W.D., WINEK, CL.: Detection of glue constituents in fatalities due to »glue sniffing«. *Clin. Toxicol*, 3, 125-130 (1970).
- GLASER, H.H., MASSENGALE, O.N.: Glue-sniffing in children. *J. amer. med. Ass.*, 181, 300 (1962).
- HAAN, J.: Sucht und Mißbrauch von illegalen Drogen und Schnüffelstoffen. *Diagnostik*, 15, 518—526 (1982).
- JACOBIZER, H., RAYBIN, H.W.: Lead poisoning and glue sniffing intoxications. *N.Y.St.J. Med.*, 63,2846 (1963).
- LITT, LR., COHEN, M.L.: Danger... vapor harmful: spot-remover sniffing. *New Engl. J. Med.*, 281, 543 (1969).
- MASSENGALE, O.N., GLASER, H.H., LELIEVRE, R.E., DODDS, J.B., KLOCK, M.E.: Physical and psychologic factors in glue sniffing. *New Engl. J. Med.*, 269,1340 (1963).
- O-BRIEN, E.T., YEOMAN, W.B., HOBBY, J.A.E.: Hepatorenal damage from toluene in a »Glue Sniffer«. *Brit. med. J.*, 19711,29.
- OH, S.J., KIM, J.M.: Giant axonal swelling in »Huffer's« neuropathie. *Arch. Neurol.*, 33,583-586 (1976).
- PROCKOP, L.D. et al.: »Huffer's« neuropathie. *J. Am. Med. Ass.*, 229,1083-1084 (1974).
- RECKNAGEL, R.O., GLENDE, E.A. Jr.: Carbon tetrachloride hepatotoxicity: An example of lethal cleavage. *CRC Crit. Rev. Toxicol.*, 2,263 (1974).
- THOMASIUS, R.: Hirnorganische Veränderungen nach Lösungsmittelmißbrauch. *Nervenarzt*, 57,596-598 (1986).

Secale

Synonyma:

Ergotoxin, Ergotamin

Verwendung:

Früher als Ausgangsstoff für die partialsynthetische Gewinnung von Lysergsäure und damit für die Herstellung von LSD und Arzneimitteln, wie z.B. Dihydroergotamin.

Vorkommen:

In Mutterkorn und verschiedenen Arzneimitteln, wie

Agit (Winthrop)

Angionorm (Farman)

Clavigrenin (Hormosan)

DET (Rentschier)

Dihyergot (Novartis)

Dihydroergotamin (Aliud)

Ergomimet (Klinge)

Ergot (Desitin)

Ergotan (et)

Tonopres (Boehringer)

Verladyn (Verla)

Wirkungscharakter und Stoffwechselverhalten:

Vasokonstriktorische (direkte Muskeleregung) und vasodilatatorische (a-Rezeptorenblocker-)Wirkung. Langsame enterale Resorption, langsame renale Elimination.

Toxizität:

LD: 5 bis 10 g

Symptome und klinische Befunde:

Erregungszustände, Verwirrung, Halluzinationen (Desiril®), Angstzustände, Psychosen, Delirium, Kopfschmerzen, Schwindel, Erbrechen, Diarrhoe, Dyspnoe, Blutdruckanstieg, Augenflimmern, Gefäßspasmen, Thrombosen, Gangrän, Uteruskontraktur, Abort, Muskelschmerzen, Ataxie, Parästhesien, Miktionshemmung, tonisch-klonische Krämpfe, Schock, Beschwerden beim "Wasserlassen und Atmen durch retroperitoneale, pneumopulmonale und Herzklappenfibrose nach chronischem Mißbrauch.

Nachweis:

Dünnschichtchromatographie

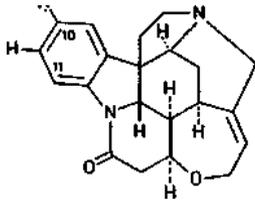
Therapie:

Sofortige Giftelimination (Spülung mit Kaliumpermanganatlösung), Kohlegabe, Diazepam bei Krämpfen, Vorsicht bei Blutdrucksenkung (keine a-Rezeptorenblocker, Plasmaexpander bereithalten, 1/2 Ampulle Isoptin® i.v.), Spasmolytikgabe (Papaverin), Kontrolle der Körpertemperatur, Blasenkatheter

- FINKLE, B.S.: Ubiquitous reds: a local perspective on secobarbital abuse. *Clin. Tox.* 4: 253-264, 1971.
- ODONNELL, C.M., SMITH, R., RODGERSON, D.O.: Letter to the editors. *J. Anal. Tox.* 2: 75, 1978.
- PARKER, K.D., ELLIOTT, H.W., WRIGHT, J.A. et al.: Blood and urine concentrations of subjects receiving barbiturates, meprobamate, glutethimide, or diphenylhydantoin. *Clin. Tox.* 3: 131-145, 1970.
- PRESCOTT, L.F., ROSCOE, P., FORREST, J.A.H.: Plasma concentrations and drug toxicity in man. In *Biological Effects of Drugs in Relation to their Plasma Concentrations* (D.S. Davies and B.N.C. Prichard, eds.), University Park Press, Baltimore, 1973, pp. 51-81.
- ROBINSON, A.E., MCDOWALL, R.D.: The distribution of amylobarbitone, butobarbitone, pentobarbitone and quinalbarbitone and the hydroxylated metabolites in man. *J. Pharm. Pharmac.* 31: 357-365, 1979.
- WADDELL, W.J.: The metabolic fate of 5-allyl-5-(1-methylbutyl) barbituric acid (secobarbital). *J. Pharm. Exp. Ther.* 149: 23-28, 1965.

Strychnin

Chemische Formel:



In *Strychnos nux-vomica* L. (= *Strychnos colubrina* Wight = *Strychnos lucida* R. Br.), einer von Indien bis Australien vorkommenden baumförmigen Loganiacee, und in *Strychnos ignatius* Berg., einem rankenden Kletterstrauch von den Philippinen, der in Indien und China angebaut wird. Als Drogen werden die reifen, getrockneten Samen verwendet. Samen von *Strychnos nux-vomica* (Semen Strychni, Brechnüsse) enthalten durchschnittlich 2 bis 3% (0,25 bis 5%) Alkaloide, davon die Hälfte Strychnin, außerdem Brucin > Pseudostrychnin, Pseudobrucin, α - und β -Colubrin, Vomycin und Novacin. Samen von *Strychnos ignatii* (Semen ignatii, Ignatiusbohnen) enthalten 2,5 bis 4% Alkaloide, davon 45 bis 60% Strychnin, daneben vor allem Brucin (Roth).

Obwohl Strychnin kaum mehr verwendet wird, ereignen sich auch heute noch Vergiftungen: bei Rauschgiftsüchtigen durch illegales Cocain, das mit Strychnin gestreckt sein kann (Goodmann; O-Callaghan; Boyd); bei Kindern durch versehentliche Einnahme strychninhaltiger Tonika (Stannard; Jackson; Hawkins; Swissman); suizidal durch die Substanz selbst (Scaragli; Oliver; Mannaioni; Clement) oder durch alte Bestände strychninhaltiger Rodentizide (Swissman; Lambert; Bismuth; Maron; Teitelbaum; Blain). Trotz des bitteren Geschmacks gelang eine ganze Anzahl von Morden (Oliver; Ioanid; Schrader). Früher waren medizinale Vergiftungen mit Strychnin und Strychnin-N-oxid üblich. In Ländern, in denen noch strychninvergiftete Köder verwendet werden, kommen häufig akzidentelle und kriminelle Vergiftungen bei Hunden vor (Hunter; Jacobus).

Verwendung:

Strychnin hat erhebliche Bedeutung in der neuropharmakologischen Forschung. In manchen Ländern - nicht in der Bundesrepublik Deutschland - dient es auch heute noch als Rodentizid, zum Erlegen von Pelztieren und zum Vergiften streunender Hunde und Katzen. Therapeutisch ist es wertlos (Goodman); seine Anwendung erscheint allenfalls gerechtfertigt bei der nichtketotischen Hyperglycinämie, einer seltenen angeborenen Stoffwechselstörung, bei der die Umwandlung von Glycin zu Serin unterbleibt; die Glycinkonzentration im Liquor cerebrospinalis steigt auf das 20- bis 30fache; die resultierende Enzephalopathie führt meist schon in den ersten Lebenstagen zum Tod. Da Strychnin ein Glycinantagonist ist, erschien ein Behandlungsversuch damit erfolgversprechend; die bisherigen Ergebnisse waren jedoch enttäuschend: Nur bei leichteren Erkrankungsformen trat eine gewisse Besserung ein (Gitzelmann; Ch'ien; Melancon), die Prognose schwerer Fälle blieb unverändert infaust (von Wendt 1980; Mac Dermet; Steinmann). Auch bei der experimentellen Glycinvergiftung des Kaninchens war Strychnin wirkungslos (von Wendt, 1979).

Beschaffenheit:

Farbloses, in orthorhombischen, keilförmigen Prismen kristallisierendes Indolalkaloid. Molekulargewicht 334,40. Schmelzpunkt 268 bis 290° C. Siedepunkt 270° C (5 Torr). Spezifische Drehung $a^{25}_D - 104^\circ$ C ($c = 0,5$ in abs. Alkohol). Dichte 1,36 kg/l. Sehr wenig löslich in Wasser; wenig löslich in Ethanol, Ether und Benzol; gut löslich in Chloroform. Bildet Salze mit Salzsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure u. a. Kristallisiertes Nitrat löst sich in 90 Teilen Wasser. Strychninlösungen schmecken noch in einer Verdünnung von 1 : 130 000 bitter.

Wirkungscharakter:

Strychnin blockiert im Zentralnervensystem die postsynaptische Hemmung; es antagonisiert spezifisch und kompetitiv die Wirkung des inhibitorischen Neurotransmitters Glycin; dadurch steigert es die Erregbarkeit aller Teile des Zentralnervensystems. Seine Wirkung manifestiert sich vor allem am Rückenmark (»Rückenmarkskrämpfgift«), wo die Glycinrezeptoren ihre größte Dichte aufweisen (Zarbin; Seeger). Hier wird auch die reziproke Hemmung zwischen antagonistischen Muskeln aufgehoben. Geringfügige sensorische Reize lösen typische symmetrische Krämpfe aus, deren Muster durch die kräftigsten Muskeln an einem Gelenk, beim Menschen die Strecker, bestimmt wird. Krämpfe der Atemmuskulatur können rasch zum Tod durch Ersticken oder Herzstillstand führen. Die Krämpfe führen zu Hyperthermie, schwerer Azidose und Rhabdomyolyse, die Myoglobinfreisetzung u. U. zur Nierenschädigung. Schwere Hypertonie kann auch ohne Krämpfe auftreten und ist dann zentral bedingt (Zarbin). Das Bewußtsein bleibt klar, solange es nicht zu einer Hypoxie kommt. Subkonvulsive Dosen verstärken die Sinnesempfindungen (Goodman; Zarbin).

Strychnin wird von den Schleimhäuten aus prompt resorbiert und verschwindet sofort aus dem Blut in die Gewebe. Der größte Teil wird rasch in der Leber metabolisiert (Adamson); der Abbau wird durch Enzyminduktoren vom Phenobarbitaltyp beschleunigt (Katz). Bis zu 15% werden unverändert im Urin ausgeschieden, bei hohen Dosen viel weniger: Von 700 mg weniger als 1% (Scaragli). Die Ausscheidung beginnt nach wenigen Minuten und ist nach 10 Stunden weitgehend abgeschlossen, Spuren können noch tagelang nachweisbar sein (Scaragli; Egloff; Goodman; Swissman; Lambert; Teitelbaum)

Toxizität:

Strychnin ist ein Krampfgift; die meisten anderen Erscheinungen sind Folge der Krämpfe. Im *Tierexperiment* bestehen erhebliche Empfindlichkeitsunterschiede zwischen den Spezies und den Geschlechtern: LD₅₀ Ratte, per os 5 mg/kg (Roth) bis 16 mg/kg (Duke); Ratte, i.p., Weibchen 1,6 mg/kg; Männchen 3,0 mg/kg (Kato). Minimale tödliche Dosis per os für den Hund 1,1 mg/kg; für die Katze 0,75 mg/kg (Duke). Die Dosis-Wirkungs-Kurve (Maus) ist sehr steil. - *Akut* können beim erwachsenen *Menschen* 2 mg leichtere subjektive Vergiftungserscheinungen hervorrufen (Jackson), 15 mg können zu Krämpfen führen (Schrader). Tödlich sind (1 bis) 5 mg für das Kind, 100 bis 300 mg, ausnahmsweise schon 30 mg, für den Erwachsenen; andererseits wurden 3,75 g überlebt (Dennis, von Wendt; Schrader; Seeger). *Chronische* Vergiftungen sind früher bei langdauernder Strychninmedikation vorgekommen (Schrader). *MAK-Wert* 0,15 mg/m³.

Nachweis:

In Pflanzen, Drogen und Arzneizubereitungen (siehe auch Arzneibücher) titrimetrisch, UV-spektrophotometrisch oder kolorimetrisch (mit Bromthymolblau 0,8 mg/ (Barrett); mit Methylorange 0,08 mg (El-Masry)). Zur isolierten Bestimmung des Strychnins bzw. zur getrennten Bestimmung von Strychnin und Brucin vorherige Zerstörung des Brucins oder Wahl einer Farbreaktion, die Brucin nicht ergibt (mit Nitroprussid-Acetaldehyd 0,025 mg (Karawya)) bzw. UV- Spektrophotometrie bei zwei verschiedenen Wellenlängen (Graf). (0,05 bis 0,1 mg für jedes Alkaloid (Bardhan)). Da die kolorimetrischen Nachweise nicht spezifisch sind, bei Gegenwart anderer Alkaloide bzw. unbekanntem Material vorherige elektrophoretische (Bardhan), papierchromatographische (Adamson) oder dünnschichtchromatographische (Roth; Scaragli; Oliver; Sunshine) Auftrennung; diese Methoden dienen auch dem qualitativen Nachweis (Hunter; Metwally). Zur Strychninbestimmung in Körperflüssigkeiten und Geweben sind die Gaschromatographie ((Sunshine); 10 (ig/kg aus 50 g Gewebe (Platanow) und die hochleistungsflüssigchromatographischen Verfahren (Platanow); 1,5 µg (Wu); 15 µg (Dennis); 50 µg/l (Hunter); 2 bis 4 ng = 5 bis 10 µg/l Urin (Egloff) überlegen, bei forensischem Material eventuell gekoppelt mit Massenspektrometrie (Hunter).

Symptome:

Nach (5 bis) 10 bis 30 Minuten, selten noch nach mehr als einer Stunde, treten als Prodromalerscheinungen eine Steigerung der Sehnenreflexe, schmerzhafte Rigidität der Nacken- und Rückenmuskulatur und eine Verschärfung bestimmter Sinneswahrnehmungen (Gehör, Tastgefühl, Geruchswahrnehmung, Vergrößerung des Gesichtsfeldes und intensivere Farbwahrnehmung) auf, auch Gleichgewichtsstörungen und Änderung des Atemrhythmus. Rasch folgen myoklonische Zuckungen, tonische Krämpfe der Masseter- und

Nackenkulatur, Engegefühl auf der Brust, Unruhe und Atemnot, auch Schluckbeschwerden; eigentliche Schluckkrämpfe sind aber selten. In schweren Fällen kommt es plötzlich zu qualvollen typischen Starrkrampfanfällen mit Kontraktion der gesamten Körpermuskulatur, Opisthotonus, Protrusion der Augen, Aussetzen der Atmung durch Kontraktion der Atemmuskulatur und Zyanose. Das Bewußtsein ist nicht getrübt, die Schmerzempfindung gesteigert. Die Krampfanfälle werden durch minimale Reize (Geräusch, Luftzug, leichte Erschütterung des Bettes) ausgelöst, dauern einige Sekunden bis maximal 2 bis 3 Minuten und klingen dann allmählich ab, um beim geringsten Reiz erneut aufzutreten. Wirbelbrüche können vorkommen (Schrader); Rhabdomyolyse mit Myoglobininurie. Laktatazidose. Anstieg der CPK und LDH (O'Callaghan; Boyd; Bismuth) Hypertonie, Hyperthermie. Kein Erbrechen. Unauffälliger Sektionsbefund.

Therapie:

A 3 Rettung aus Gasmilieu

Zur Rettung von bewußtlosen Vergifteten aus *gasverseuchten* oder verrauchten Räumen möglichst vorher Brandschutzkleidung (Wolle statt Kunststoff) und Atemschutzmaske anlegen und anseilen, die Sicherungen herausdrehen (Explosionsgefahr), sofort Fenster aufreißen oder einschlagen, kein Licht machen und den Vergifteten rasch aus dem Raum entfernen. Bei Bränden zum Schutz vor giftigem Rauch und zur besseren Orientierung mit dem Kopf nahe am Boden (30 cm) kriechen.

Bei Bergung aus *Gruben und Silos* unbedingt vorheriges Anlegen von schwerem Atemschutz beim Retter und anseilen.

Kontaminierte Kleidung sofort entfernen, Haut mit warmem Wasser duschen oder PEG 400 auftragen, Augen spülen.

B 1 Frischluft

Sofort Frischluft, besser mit Sauerstoff angereicherte Luft, zuführen.

B 2 Künstliche Beatmung

Bei Patienten mit blauen Lippen sofort mit der künstlichen Beatmung beginnen, am besten mit einem Beatmungsbeutel; nur im Notfall durch Mund-zu-Mund- oder Mund- zu-Nase-Beatmung. Der Retter vermeidet einen Kontakt mit der Ausatemluft des Vergifteten.

Die Beatmungsfrequenz beträgt bei Erwachsenen 15-10 mal pro Minute, bei Kindern 30mal pro Minute.

Am Ende des Beutels kann eine Sauerstoffleitung angeschlossen werden, falls mit sauerstoff-angereicherter Luft beatmet werden soll. Richtige Maskengröße wählen!

Der Arzt wird Bewußtlose *intubieren* und bei geblockter Manschette mit dem Atembeutel beatmen.

In der Klinik wird die Beatmung maschinell, z. B. mit PEEP durchgeführt.

C 1 Herz-Lungen-Wiederbelebung

Sowohl toxisch als auch anoxisch können Herzrhythmusstörungen auftreten. Bradykarde Herzrhythmusstörungen werden mit Atropin (G 6) oder Orciprenalin (G 2), tachykarde Herzrhythmusstörungen werden mit Lidocain (G 61) oder Phenytoin (G 71) therapiert.

Ein Herzstillstand liegt vor bei:

- plötzlicher Bewußtlosigkeit
- weiten, lichtstarrten Pupillen
- Fehlen des Pulses (am Hals oder in der Schenkelbeuge)
- Schnappatmung, dann Atemstillstand

Herzmassage und Beatmung werden von einem oder von zwei Helfern durchgeführt.

Den Erfolg der Herzdruckmassage stellt man durch folgendes fest:

- tastbarer Puls
- Reagieren der Pupillen auf Licht
- Wiederauftreten spontaner Atembewegungen

Intratracheal oder i.v. Injektion von Adrenalin (G 56) bis 0,5 mg.

C 2 Schock

Zeichen des Schocks:

- a) aschgraue, kalte Arme und Beine
- b) kaum tastbarer, schneller Puls (über 100 Schläge pro Minute)
- c) Schlecht meßbarer Blutdruck (unter 100 mm/Hg)
- d) oberflächliche, schnelle Atmung
- e) Ausbleiben einer ausreichenden Urinproduktion (unter 20 ml pro Std.)

Der Vergiftete kann im Schock sterben, daher stets dem Schock vorbeugen durch Laienmaßnahmen:

- a) Ruhe
- b) Wärme (Unterlage, Zudecke)
- c) flache Lagerung (Beine hoch, Kopf tief = Körperergone »Bluttransfusion«)
- d) warme Getränke (Tee, Kaffee) bei Ansprechbaren

Schocktherapie (Arzt):

- a) Als Therapievoraussetzung wird vom Arzt meist ein zentraler Zugang z.B. über eine Subclavia-Anonyma-Punktion gelegt.
- b) Beim *hypovolämischen*, dem häufigsten Schock bei Vergiftungen, erfolgen sofortige Infusionen ausreichender Mengen von Gelatine- oder HES- Lösungen (Plasmaexpander). Bei Vergiftungen wird wegen Urineindickung möglichst wenig Dextran infundiert. Keine peripheren Kreislaufmittel, die die Nierendurchblutung drosseln wie Adrenalin- oder Noradrenalinderivate, sondern anschließend Infusion von Dopamin (**G19**).
- c) Beim *kardiogenen* Schock kann Dopamin (G 19) im Dauertropf gegeben werden (Dosierung: 4 gamma/kg/min, d. h. 50 mg in 500 ml Laevulose).
- d) Es folgt die Bekämpfung der *Azidose* mit Bikarbonatdosen entsprechend wiederholten arteriellen Blutgasanalysen oder im Notfall vorübergehend dem Urin pH (über 7) (s. G 35).
- e) Bei Spastik im Bronchialtrakt Theophyllin (G 20) oder Orciprenalin (G 2).

E 1 Haut

Sofort unter die lauwarne Dusche gehen oder ein Vollbad nehmen, in jedem Fall benetzte Kleider entfernen, sofort Wasser trinken. Benetzte Haut mit Wasser und Seife reinigen. Möglichst sollte Polyethylenglykol 400 (G 33) verwandt werden. In keinem Fall Benzin oder andere Lösungsmittel, die die Resorption des Giftes fördern könnten, verwenden! Das volle Ausmaß der Hautschäden kann erst nach Stunden sichtbar werden.

Nach Verätzungen Grad I und II Flumetason Schaum auftragen (G 31). Bei Verbrennungen ebenfalls sofort mit Kleidern in kaltes Wasser springen bzw. Extremitäten unter fließendes kaltes Wasser mindestens 15 (!) Minuten halten; dabei Kleider entfernen. Dann in Rettungsdecke (Aluminiumfolie, s. H 14) einwickeln und wie unter C 2 (Schocktherapie) angegeben verfahren. Viel trinken lassen; Volumina notieren, keine Hautcremes, -puder oder -salben auftragen, steril verbinden. Als Schmerzmittel kann Metamizol G 42 oder, nur durch den Arzt, Morphin (G 18) gegeben werden.

E 2 Augen

Mit beiden Händen das Auge weit aufhalten und ca. 10 Min. unter fließendem Wasser oder mit der Augenspülflasche oder mit einer Plastikspritzflasche, die mit Leitungswasser oder physiologischer Kochsalzlösung gefüllt ist oder mit Isogutt-Augenspülflasche (G 23) spülen.

Bei Schmerzen in das betroffene Auge zur Schmerzlinderung Chibro-Kerakain-Tropfen (G 13) tropfen und anschließend zur Pufferung mit Isogutt-Augenspülflasche (G 23) beide Augen spülen. Anschließend wird ein Deckverband (Taschentuch oder Halstuch) über das vergiftete Auge gelegt und der Verletzte möglichst bald zum Augenarzt geführt.

E 4 Entgiftung verschluckter Gifte durch Kohle

Bei jeder Vergiftung durch geschluckte Gifte sollte - auch im Anschluß an ein Erbrechen oder eine Magenspülung - ein Fertigbecher Kohle-Pulvis (G 25) in Wasser aufgelöst getrunken werden. Kohle bindet das Gift, und es kann dann evtl. nach Gabe eines Abführmittels (Natriumsulfat; G 27) den Darm verlassen.

£ 8 Magenspülung (Arzt)

Die sicherste und schonendste Art der Giftentfernung ist die Magenspülung. Da ein Arzt nur mit Unterstützung von 1–2 Helfern eine Magenspülung durchführen kann, ist wichtig, daß diese vorher wissen, wie diese durchgeführt wird.

Angezeigt ist die Magenspülung bei allen lebensgefährlichen Giftmengen, auch nach vorausgegangenem Erbrechen sowie bei allen Bewußtlosen (nach Intubation) ohne Zeitgrenze.

Bei *Krämpfen* sollte vorher als krampfblösendes Medikament 1 Amp. Diazepam i.v. (s. G 60) injiziert werden. Bewußtlose können vorher intubiert werden. Eine Atem- und Kreislaufinsuffizienz sollte vorher behandelt werden (C 1, 3).

Vor jeder Magenspülung unbedingt Atropin (0,001 g i.v. oder i.m., s. G 6) injizieren zur Vermeidung eines vagalen Reflexes (Herz-, Atemstillstand). Bei Hypotonie vorherige Infusion eines Plasma(ersatz)präparates (G 39), bei Azidose Infusion von Natriumbikarbonat (G 35). Asservierung der ersten Spülportion. Ca. 30 Liter Leitungswasser als Spülmittel. Instillation von Medizinalkohol (G 25) und Abführmittel (G 37).

E 11 Forcierte (alkalisierende) Diurese

Indikation: Zu erwartende Organschädigung ohne Beschleunigung der Giftauusscheidung.

Definition: Bei einem Urinvolumen unter 12 L pro 24 Stunden spricht man von einer verstärkten Flüssigkeitszufuhr, erst darüber kann man von einer forcierten Diurese sprechen, am zweckmäßigsten bezüglich Giftelimination und Elektrolytzufuhr ist ein Urinvolumen von 20 L pro 24 Stunden.

Durchführung: In der Regel kombiniert mit der Alkalisierung zum Schutz der gefährdeten Nierenfunktion im Schock und durch Giftwirkung. Wiederholte Bikarbonatzufuhr, bis der Urin-pH bei 7–8 liegt. Bei einer massiven Überalkalisierung sind eine klinisch beherrschbare Atemdepression, eine intra- extrazelluläre Elektrolytverschiebung und eine leichte Hypoglykämie zu erwarten.

F 5 Spätschäden

Nachkontrolle der Leberwerte (Cholinesterase, Gamma GT, GPT, Quickwert, Blutgerinnungsfaktoren), der Nierenwerte (Kreatinin, Harnstoff, Kalium, Natrium, Phosphor), des Blutbildes, der Lungenfunktion, des Röntgenbildes und des EEG's bei ZNS-Schäden drei bzw. 10 Tage nach einer Vergiftung, die zu möglichen Spätschäden führen kann.

Medikament**Dosierung**

G 54	Suxamethonium (SuccinylAsta) 1% i g 10 ml (1 ml = 10 mg) 100 mg	50–100 mg i.v. dann Intubation und künstliche Beatmung, später 2,5 mg/min, Dauertropf Antidot Physostigmin Depolarisierendes Muskelrelaxans
------	---	---

Besonders zu beachten:**Differentialdiagnose:**

Tetanus! Ferner: Lyssa; Meningitis; Epilepsie; Urämie.

Unzureichend behandelt kann Strychninvergiftung innerhalb von Minuten bis Stunden zum Tod durch Erstickten, Herzstillstand oder Erschöpfung führen. Je mehr Krampfanfälle auftreten, desto schlechter wird die Prognose. Bei sehr hohen Dosen kann der Tod im ersten Krampfanfall oder sogar ohne eindeutige Krämpfe eintreten (Schrader). Bei richtiger und rechtzeitiger Behandlung ist die Prognose günstig. Wenn die ersten 6 bis 12 Stunden überstanden sind, ist Heilung wahrscheinlich und Symptomfreiheit innerhalb weniger Tage üblich. Wenn es zu einer Rhabdomyolyse gekommen ist, können Muskelschmerzen und Muskelschwäche noch für Tage bis Wochen bestehen. Folgekrankheiten sind nicht zu befürchten.

Literatur:**ADAMSON**

, R. H., FOUTS, J. R.: Enzymatic metabolism of strychnine. J. Pharm. Exp. Ther. 127: 87-91, 1959.

BARDHAN, D. K., CHAKRAVARTY, D.: Method for the quantitative estimation of strychnine and brucine in nux vomica by paper electrophoresis. J. Pharm. Pharmacol. 13, 504–506 (1961).

- BARRETT, J., PUCKETT, R., POE, R. D.: A spectrophotometric method for the analysis of strychnine phosphate in the presence of magnesium stearate. *J. Pharm. Sci.* 57, 1249-1250 (1968).
- BASELT, R. C., CRAVEY, R. H.: A compendium of therapeutic and toxic concentrations of toxicologically significant drugs in human biofluids. *J. Anal. Tox.* 1: 81-103, 1977.
- BISMUTH, C., CARAMELLA, J.-P., ROSENBERG, N.: Rhabdomyolyse au cours d'intoxication par la strychnine - a propos de 2 cas. *Nouv. Presse Med.* 6, 3549-3550 (1977).
- BLAIN, P. G., NIGHTINGALE, S., STODDART, J. C.: Strychnine poisoning: abnormal eye movements, *Clin. Toxicol.* 19, 215-217 (1982).
- BOGAN, J., RENTOUL, E., SMITH, H., WEIR, W. P.: Homicidal poisoning by strychnine. *J. For. Sci. Soc.* 6: 166-169, 1966.
- BOYD, R. E., BRENNAN, P. T., DENG, J. F., ROCHESTER, D. F., SPYKER, D. A.: Strychnine poisoning: recovery from profound lactic acidosis, hyperthermia, and rhabdomyolysis. *Am. J. Med.* 74, 507-512 (1983).
- CHIEN, L. T., CHANCE, Ph., ARNESON, D., WILROY, R. S., RANU, G. S.: Glycine encephalopathy. *N. Engl. J. Med.* 298, 687 (1978).
- CLEMENT, J. A., HOLLOWAY, A. M.: Suicidal strychnine poisoning. *Lancet* I, 983 (1964).
- DENNIS, R.: The rapid estimation of strychnine in tincture of nux vomica BP by high-performance liquid chromatography. *J. Pharm. Pharmacol.* 36, 332-333 (1984).
- DROST, M. L.: Strychnine overdose in man. *Can. Soc. For. Sei. J.* 12: 125-131, 1979.
- DUKE, J. A.: Phytotoxin tables. *Crit. Rev. Toxicol.* 5, 189-237 (1977).
- EGLOFF, Th., NIEDERWIESER, A., PFISTER, K., OTTEN, A., STEINMANN, B., STEINER, W., GITZELMANN, R.: A new high performance liquid chromatography (HPLC) method for the quantitation of strychnine in urine and tissue extracts. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 20, 203-206 (1982).
- EL-MASRY, S., WAHBI, A.-A. M.: Spectrophotometric determination of strychnine and brucine in liquid galenicals. *J. Assoc. Off. Anal. Chem.* 61, 65-67 (1978).
- GITZELMANN, R., STEINMANN, B., OTTEN, A., DUMERMUTH, G., HERDAN, M., REUBI, J. C., CUENOD, M.: Nonketotic hyperglycemia treated with strychnine, a glycine receptor antagonist. *Helv. Paediatr. Acta* 32, 517-525 (1977).
- GOODMAN GILMAN, A., GOODMAN, L. S., RALL, Th. W., MURAD, F. (Eds.): Goodman and Gilman's. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 7^e Ed. Macmillan Publishing Company, New York/Toronto/London, S. 582-584.
- GRAF, E., WITTLINGER, Ch.: Alkaloidbestimmungen in Drogen und Zubereitungen zweier Strychnosarten. *Dtsch. Apoth. Ztg.* 125, 2417-2422 (1985).
- HAWKINS, G. F.: Two cases of strychnine poisoning in children. *Br. Med. J.* II, 26 (1962).
- HEIDRICH, H., IBE, K., KLINGE, D.: Akute Vergiftung mit Strychnin-N-oxyhydrochlorid (Movellan®-Tabletten) und ihre Behandlung mit Diazepam. *Arch. Toxikol.* 24, 188-200 (1969).
- HUNTER, R. T., CREEKMUR, R. E., Jr.: Liquid Chromatographie determination of strychnine as poison in domestic animals. *J. Assoc. Off. Anal. Chem.* 67, 542-545 (1984).
- IOANID, N., BANCUI, D., BORS, G.: Contributions à l'étude medico-legale des intoxications criminelles par la strychnine. *Acta Med. Leg. Soc.* 16, 107-111 (1963).
- JACKSON, G., NG, S. H., DIGGLE, G. E., BOURKE, I. G.: Strychnine poisoning treated successfully with diazepam. *Br. Med. J.* III, 519-520 (1971).
- JACOBUS, J., HOOGENBOOM, L., RAMMELL, C. G.: Liquid Chromatographie determination of strychnine in stomach contents. *J. Assoc. Off. Anal. Chem.* 68, 1131-1133 (1985).
- KARAWYA, M. S., GHOURAB, M. G.: Assay of strychnine in nux vomica galenicals and in formulations. *J. Assoc. Off. Anal. Chem.* 55, 177-179 (1972).
- KATO, R., CHIESARA, E., VASSANELLI, P.: Increased activity of microsomal strychnine-metabolizing enzyme induced by phenobarbital and other drugs. *Biochem. Pharmacol.* 11, 913-922 (1962).
- LAMBERT, J. R., BYRICK, R. J., HAMMEKE, M. D.: Management of acute strychnine poisoning. *Can. Med. Assoc. J.* 124, 1268-1270 (1981).
- MACDERMOT, K. D., NELSON, W., REICHERT, Ch. M., SCHULMAN, J. S.: Attempts at use of strychnine sulfate in the treatment of nonketotic hyperglycemia. *Pediatrics* 65, 61-64 (1980).
- MANNAIONI, P. F.: Über einen Fall akuter Strychnin-Vergiftung. Behandlung mit Barbituraten und Muskelrelaxantien. *Arch. Toxikol.* 19, 5-7 (1961).
- MARON, B. J., KRUPP, J. R., TUNE, B.: Strychnine poisoning successfully treated with diazepam. *J. Pediatr.* 78, 697-699 (1971).
- MELANCON, S. B., DALLAIRE, L., VINCELETTE, P., POTIER, M., GEOFFROY, G.: Early treatment of severe infantile glycine encephalopathy (nonketotic hyperglycemia) with strychnine and sodium benzoate. *Prog. Clin. Biol. Res.* 34, 217-229 (1979).
- METWALLY, A. M.: A paper Chromatographie method for the estimation of strychnine in nux-vomica seed. *Pharmazie* 33, 763-764 (1978).
- NEUMÜLLER, O.-A.: *Römpps Chemie-Lexikon*. 7. Aufl. Franckh'sche Verlagshandlung. Stuttgart. Bd. 1, 1972, S. 439, Bd. 5, 1975, S. 3376-3377.
- O'CALLAGHAN, W. G., JOYCE, N., COUNIHAN, H. D., WARD, M., LAVELLE, P., O'BRIEN, E.: Unusual strychnine poisoning and its treatment: report of eight cases. *Br. Med. J.* 285, 478 (1982).

- OLIVER, J. S., SMITH, H., WATSON, A. A.: Poisoning by strychnine. *Med. Sei. Law.* 19,134-137 (1979).
- PLATONOW, N., FUNNELL, H. S., OLIVER, W. T.: Determination of strychnine in biological materials by gas chromatography. *J. Forensic Sei.* 15,443-46 (1970).
- ROTH, L., DAUNDERER, M., KORMANN, K.: Giftpflanzen - Pflanzengifte. Vorkommen, Wirkung, Therapie. Ecomed Verlagsgesellschaft, Landsberg/München 1984.
- SCARAGLI, G. P., MANNAIONI, P. F.: Pharmacokinetic observations on a case of massive strychnine poisoning. *Clin. Toxicol.* 6,533-540 (1973).
- SCHRADER, G.: Strychnin-Vergiftungen. *F. Samml. Vergift.-Fälle* 8 C, 39-56 (1937).
- SEEGER, R.: Pflanzengifte. In: Moeschlin, S. (Hrsg.) - *Klinik und Therapie der Vergiftungen*. 7. Aufl. Georg Thieme Verlag. Stuttgart/New York 1986 (im Druck).
- SEEGER, R., NEUMANN, H. G.: Strychnin/Brucin. *Dtsch. ApoZeitg.* 126/26,1386-1387 (1986).
- STANNARD, N. W.: Child death due to Easton's tablets. *Practitioner* 203, 668-669 (1970).
- STEINMANN, B., GITZELMANN, R.: Strychnine treatment attempted in newborn twins with severe nonketotic hyperglycinemia. *Helv. Paediatr. Acta* 34, 589-599 (1979).
- SUNSHINE, I.: *Handbook of Analytical Toxicology*. The Chemical Rubber Co., Cleveland 1969.
- SWISSMAN, N., JACOBY, J.: Strychnine poisoning and its treatment. *Clin. Pharmacol. Ther.* 5,136-140 (1964).
- TEITELBAUM, D. T., OTT, J. E.: Acute strychnine intoxication. *Clin. Toxicol.* 3, 267-273 (1970).
- VON WENDT, L., SIMILÄ, S., SAUKKONEN, A.-L., KORVIKSTO, M.: Failure of strychnine treatment during the neonatal period in three Finnish children with nonketotic hyperglycinemia. *Pediatrics* 65,1166-1169 (1980).
- VON WENDT, L.: Experimental hyperglycinaemia — an evaluation of the efficacy of strychnine therapy in nonketotic hyperglycinaemia. *J. Ment. Defic. Res.* 23,195-205 (1979).
- WIRTH, W., GLOXHUBER, Ch.: *Toxikologie*, 3. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart/New York 1981, S. 279-281.
- Wu, Ch.-Y., SIGGIA, S.: Analysis of purine and strychnos alkaloids by high-speed liquid chromatography. *Anal. Chem.* 44,1499-1501 (1972).
- ZARBIN, M. A., WAMSLEY, J. K., KUHAR, M. J.: Glycine receptor: light microscopic autoradiographic localization with ³H strychnine. *J. Neurosci. Res.* 1, 532-547 (1981).

Sympathikomimetika - Rhinologika

Substanzen:

a-sympathomimetisch wirkende Imidazolinderivate

Synonyma:

Naphthylimidazoline:

Naphazolin: 2-(1-Naphthylmethyl)-2-imidazolinnitrat

Tetryzolin: 2-(1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthyl)-imidazolm-HCl

Tramazolin: 2-(5,6,7,8-tetrahydro-1-naphthylamino)-2-imidazolm-HCl

Benzylimidazoline:

Hylometazolin: 2-(4-tert. Butyl-2,6, dimethyl- benzyl)-2-imidazolm-HCl

Oxymetazolin: 2-(4tert. Butyl-2',6'dimethyl-3'-hydrobenzyl)-2-imidazolm-HCl

Beschaffenheit:

lokal als Tropfen oder Spray applizierbare Lösungen

Vorkommen:

Naphazolin:

Naphazolin Augentropfen (Kanoldt)

Piniol® Dosierspray gegen Schnupfen (Spitzner)

Privin® (Ciba)

Proculin® Augentropfen (Ankerpharm)

Rhinex® Nasenspray und Nasentropfen (Pharma Wernigerode)

Vistalbalon® Liquifilm Augentropfen (Pharm-Allergan)

Tetryzolin:

Berberil® N Augentropfen (Mann)

Caltheon® Nasentropfen und Nasenspray (Chephasaar)

Diabenyli®T Augentropfen (anderpharm)

Exrhinin®-Nasenspray und -Nasentropfen (Pharma Wernigerode)

Rhinopront® (Mack)

Tyzine® Nasenspray (Pfizer)

Vasopos® N Augentropfen (Ursapharm)

Vidiseptal® EDO sine Augentropfen (Mann)

Yxin® Augentropfen (Pfizer)

Tramazolin:

Biciron® Augentropfen (Basotherm)

Ellatun® Nasentropfen (Bastotherm)

Rhinospray® Nasenspray (Thomae)

Xylometazolin:

Balkis® Nasentropfen und Schnupfenspray (Dolorgiet)

Dorenasin® Schnupfenspray (Rentschier)

Gelonasal® - Spray und -Tropfen (Pohl)

Imidin® Nasengel-, -spray und -tropfen (Pharma Wernigerode)

Logomed® Nasentropfen (Logomed)

mentopin® (Hermes)

Nasan® Nasentropfen, -spray und -gel (Hexal)

Nasentropfen/-spray AL (Aliud Pharma)
 NasenGel-ratiopharm (ratiopharm)
 Olynth® (Warner-Lambert)
 Otagicin® Nasendosierspray (Südmedica)
 Otriven® Augentropfen (CIBA Vision)
 ®Otriven gegen Schnupfen (Zyma)
 Rapako® xylo (Trow)
 schnupfen endrine® Spray und Tropfen (Asche)
 stas® Nasenspray und -tropfen (Stada)
 ViviRhin® Nasenspray (Ursapharm)
 xylo von et Nasengel-, -tropfen und -spray (et-Arzneimittel)

Oxymetazolin:

Larylin® Nasenspray (Bayer)
 Nasivetten® Nasentropfen (Merck)
 Nasivin® Nasentropfen (Merck)
 Vistoxyn Liquifilm Augentropfen (Pharm-AUergan)
 Wick® Sines (Wick Pharma)

Wirkungsmechanismus:

Durch die sympathomimetische Wirkung kommt es lokal zur Vasokonstriktion und damit zur Abschweifung der Nasenschleimhaut. Bei besonders empfindlichen Personen (Hyperthyreose, Hypertonie) können bereits bei therapeutischer Dosierung systemisch α -sympathomimetische Reaktionen durch die resorbierten geringen Wirkstoffmengen auftreten (Tachykardie, Blutdrucksteigerungen)!

Toxizität:

Benzylimidazoline sind wesentlich weniger toxisch als die Naphthylimidazoline (unterschiedliche Resorption?, Wirkung des Naphthalins?)

Benzylimidazoline: Bei Ingestionsunfällen tritt in ca. 20 % eine resorptive Symptomatik auf.

Grenzdosis: ca. 0,1-0,2 mg/kg Körpergewicht

Dauer der Symptomatik: ca. 6 Stunden

Naphthylimidazoline: Bei Ingestionsunfällen tritt in 90-100 % eine resorptive Symptomatik auf.

Grenzdosis: unter 0,005 mg/kg Körpergewicht

Wirkungsmaximum: 8 Stunden

Dauer der Symptomatik: bis 24 Stunden und länger

Symptome:

Bei Ingestionsunfällen und akuter Überdosierung:

Benzylimidazoline: Somnolenz, Erbrechen > Blässe, Tachykardie, Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Atemdepression!

Naphthylimidazoline: Somnolenz, Blässe > Schwitzen, Hypertonie > Brachykardie bzw. Brachyarrhythmie > Untertemperatur > Atemstörung

Symptome bei subakuter Überdosierung bei Säuglingen: Trinkunlust, Apathie, Somnolenz bis hin zum Koma. Symptome bei chron. Überdosierung: Rhinitis vasomotorica

Nachweis:

Dünnschichtchromatographie

Therapie:

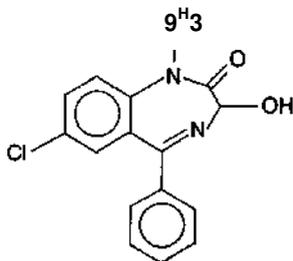
Entgiftung (Magenspülung, Kohle, Natriumsulfat), Beobachtung über 8 bis 24 Stunden, Monitorkontrolle. Bei anticholinergem Wirkung (Herz, Atmung) Antidot Physostigmin (Anticholinum®, 2 mg i.V.).

Temazepam

Synonym:

7-Chlor-3-hydroxy-1-methyl-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)on

Chemische Formel:



Vorkommen:

Neodorm® (Knoll Deutschland)
 Norkortral Tema® (Desitin)
 Planum® (Pharmacia & Upjohn)
 Pronervon® (Produpharm Lappe)
 Remestan® (Wyeth)
 temazep® (ct-Arzneimittel)

Wirkungscharakter und Stoffwechselverhalten:

Benzodiazepinderivat. Rasche Resorption: schon nach 20 Minuten werden 80 % des Maximums und nach 50 Min. der maximale Plasmaspiegel erreicht. Metabolit des Diazepam (MANDELLI; SCHWARZ; OCHS) Halbwertszeit 3-13 Std. (verlängert bei alten Patienten). 82% werden über den Urin, 12% über den Stuhl ausgeschieden. Im Urin erscheinen 1,5 % als Reinsubstanz, 73 % als konjugiertes Temazepam und 6% als Oxazepam (SCHWARZ). Totale Clearance 80—120 ml/min. Keine aktiven Metaboliten, die zur klinischen Wirksamkeit beitragen.

Im Gegensatz zu Benzodiazepinen, die oxydiert werden, wird die Clearance von Temazepam nur ganz geringfügig durch das Alter beeinflusst (DIVOLI). Dieses Ergebnis stimmt mit Studien bei Oxazepam und Lorazepam überein. Beide Substanzen werden ebenfalls äußerst geringfügig durch das Alter der Probanden beeinflusst (GREENBLATT). Wie beim Oxazepam und Lorazepam führt auch beim Temazepam die gleichzeitige Gabe von Cimetidin nicht zu einer wesentlichen Beeinflussung des kinetischen Profils. Es kann daher angenommen werden, daß auch bei Patienten mit Zirrhose keine bedeutsame Änderung der Kinetik eintreten wird.

Toxizität:

Therapeutische Konzentration: 0,3-0,8 mg/l im Blut (BITTENCOURT)

Symptome:

Müdigkeit, Benommenheit, Koma, Blutdruckabfall, Atemdepression.

Nachweis:

DC; GC (DIVOLL; BELVEDERE; HUGGETT); HPLC (VREE)

Therapie:

Kohle-Pulvis (10 g) nach oraler Aufnahme; Magenspülung, Kohle, Natriumsulfat; Plasmaexpander im Schock, Natriumbikarbonat-Infusion zum Azidoseausgleich; bei anticholinerger Wirkung Antidot Physostigmin (Anticholium). Bei Atemdepression Antidot Flumazenil (Anexate® i.V., 0,2 mg i.V., Wiederholung bei Bedarf).

Literatur:

- BELVEDERE, G., TOGNONI, G., FRIGERIO, A., MORSELLI, P.: A specific, rapid and sensitive method for gas-chromatographic determination of methyloxazepam in small samples of blood. *Anal. Letters* 5: 531-541, 1972.
- BITTENCOURT, P., RICHENS, A., TOSELAND, P.A. et al.: Pharmacokinetics of the hypnotic benzodiazepine, temazepam. *Brit. J. Clin. Pharm.* 8: 37S-38S, 1979.
- DIVOLL, M., GREENBLATT, D.J.: Plasma concentrations of temazepam, a 3-hydroxy benzodiazepine, determined by electron-capture gas-liquid chromatography. *J. Chrom.* 222: 125-128, 1981.
- DIVOLL, M., GREENBLATT, D.J., HARMATZ, J.S., SHADER, R.I.: *J. pharm. Sci.* 70: 1104-1107 (1981).
- PUCCELLA, L.M., BOLCIONI, G., TAMASSIA, V. et al.: Human pharmacokinetics and bioavailability of temazepam administered in soft gelatin capsules. *Eur. J. Clin. Pharm.* 12: 383-386, 1977.
- FUCCELLA, L.M., BOLCIONI, G., TAMASSIA, V., FERRARIO, L., TOGNONI, G.: *Europ. J. Clin. Pharmacol.* 12: 383-386 (1977).
- FUCCELLA, L.M., TOSOLINI, G., MORO, E., TAMASSIA, V.: *Int. J. clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* 6: 303-309 (1972).
- GREENBLATT, D.J.: *Clin. Pharmacokinetics* 6: 89-105 (1981).
- HUGGETT, A., STOREY, G.C.A., FLANAGAN, R.J.: Rapid high-performance liquid Chromatographic method for the measurement of temazepam in blood-plasma or serum. In *Forensic Toxicology* (J.S. Oliver, ed.), Croom Helm, London, 1979, pp. 259-267.
- MANDELLI, M., TOGNONI, G., GARATTINI, S.: *Clin. Pharm.* 3: 72-91 (1978).
- OCHS, H.R., GREENBLATT, D.J., HEUER, H.: IS temazepam an accumulating hypnotic? *J. Clin. Pharm.* (1987)
- SCHWARZ, H.J.: Pharmacokinetics and metabolism of temazepam in man and several animal species. *Brit. J. Clin. Pharm.* 8: 23S-29S, 1979.
- SCHWARZ, H.J.: *Brit. J. Clin. Pharmacol.* 8: 23-29 (1979).
- VREE, T.B., BAARS, A.M., HEKSTER, Y.A., VANDER KLEIJY, E.: *J. Chromatography* 162: 605-614 (1979).

Tetrazepam

Synonym:

7-Chlor-1,3'-hydro-1-methyl-5-(cyclohexen-1-yl)-2H-1,4-benzodiazepin-2-on

Chemische Formel:

CH₃

Beschaffenheit:

gelblichbraune Kristalle, in Propandiol und Essigsäureethylester leicht löslich, in Wasser und 96igem Alkohol gering löslich; Molekulargewicht 288,79; Schmelzpunkt **144°C**.

Vorkommen:

Mobiforton® (Sanofi Winthrop)
Musaril® (Sanofi Winthrop)
Muskelat® (Azupharma)
Myospasmal® (TAD)
Rilex® (Lindopharm)
Tepam-BASF® (BASF Pharma)
Tethexal (Hexal)
Tetrandura (durachemie)
Tetra-saar® (Chephasaar)
Tetrazepam-ratiopharm® (ratiopharm)
tetrazep von et (ct-Arzneimittel)

Verwendung:

Muskelrelaxans bei Spannungszuständen und Kontrakturen der Skelettmuskulatur.

Wirkungscharakter:

1982 eingeführtes Muskelrelaxans aus der Reihe der 1,4-Benzodiazepine; die Relaxation beruht auf der Verstärkung der durch Gamma-Amino-Buttersäure (GABA) vermittelten präsynaptischen Hemmung an zentralen Synapsen und an den Schalterneuronen der Reflexbögen des Rückenmarks. Die neuromuskuläre Übertragung wird dabei nicht beeinflusst. Im Vergleich zu Diazepam ist die relaxierende Wirkung dreifach stärker.

Darüber hinaus besitzt Tetrazepam analgetische und wie andere Benzodiazepine psychisch entspannende Eigenschaften.

Interferenzen:

Tetrazepam verstärkt die Wirkung von anderen Psychopharmaka, von Alkohol, Schmerz- und Schlafmitteln.

Stoffwechselverhalten:*Aufnahme:*

rasche und vollständige Resorption, halbmaximale Plasmaspiegel werden nach 30 Minuten, maximale Spiegel nach 2 Stunden erreicht.

Metabolismus:

Demethylierung und Hydroxylierung in 3-Stellung, anschließend O-Glukuronidierung; die Plasmaproteinbindung beträgt ca. 70 %.

Ausscheidung:

fast ausschließlich renal und überwiegend als O-Glukuronid; die Eliminationshalbwertszeit beträgt 12 ± 2 Stunden.

Toxizität:*akute Toxizität:*

LD₅₀ (mg/kg KG): Maus per os 2000; Ratte per os 6000; Meerschweinchen per os 2400

chronische Toxizität:

Bei Hunden zeigte sich bei einer Dosis von bis zu 25 mg/kg/d über 3 Monate ein Anstieg der Erythrozyten und Lymphozyten sowie ein Abfall der neutrophilen Leukozyten.

Nachweis:

Dünnschichtchromatographie (qualitativ), Gaschromatographie (quantitativ)

Symptome:*ZNS:*

Müdigkeit, Benommenheit, Schwindelgefühl, Artikulationsstörungen; Somnolenz, Ataxie und andere Zeichen zentraler Dämpfung

endokrin:

Libido-Abnahme und Menstruationsstörungen, besonders bei längerer Anwendung.

Therapie:

primäre Giftentfernung durch Magenspülung, Gabe von Medizinalkohle und Natriumsulfat; evtl. Intubation und Beatmung in schweren Fällen, sonst unter engmaschiger Kontrolle der Vitalfunktionen ausschlafen lassen.

Bei anticholinergem Wirkung Physostigmin als Antidot.

Besonderheit: Spezifischer Benzodiazepin-Antagonist Flumazenil (Anexate®) behebt eine Atemdepression.

Literatur:

LAUX, G.: Neue Benzodiazepin-Tranquilizer. Z. Allg. Med. 58 (1982), 813-820

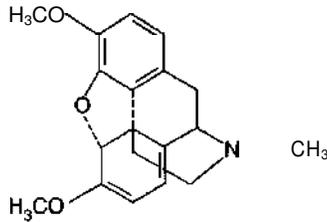
LOUYOT, P. et al.: Tetrazepam (Musaril), ein neues Präparat mit muskelrelaxierenden und analgetischen Eigenschaften. IMMEX 6, 7 (1969)

SCHALLEK, J. et al.: Recent developments in the pharmacology of the benzodiazepines. Adv. Pharmacol. Chemother. 10, 121 (1972)

Thebain

Synonyma:

Paramorphin

Chemische Formel:
 $C_{19}H_{21}NO_3$

Beschaffenheit:

Molekulargewicht: 311,37

Glänzend weiße Blättchen oder Prismen.

Löslich in Chloroform, Benzol, Pyridin.

Schmelzpunkt: 193°C

 Spezifische Drehung: $[\alpha]_D^{20} -21,9^\circ$ (p = 2 in Alkohol)

Wirkungscharakter:

Alkaloid

Symptome:

Verursacht strychninähnliche Konvulsionen. Atemdepression, Herzrhythmusstörungen, Herzstillstand. Mißbrauch führt zur Abhängigkeit.

Therapie:
Frischluf:

Sofort Frischluft, besser mit Sauerstoff angereicherte Luft, zuführen.

Künstliche Beatmung:

Bei Patienten mit blauen Lippen sofort mit der künstlichen Beatmung beginnen, am besten mit einem Beatmungsbeutel; nur im Notfall durch Mund-zu-Mund- oder Mund-zu-Nase-Beatmung. Der Retter vermeidet einen Kontakt mit der Ausatemluft des Vergifteten.

Die Beatmungsfrequenz beträgt bei Erwachsenen 15-10 mal pro Minute, bei Kindern 30mal pro Minute. Am Ende des Beutels kann eine Sauerstoffleitung angeschlossen werden, falls mit sauerstoff-angereicherter Luft beatmet werden soll. Richtige Maskengröße wählen!

 Der Arzt wird Bewußtlose *intubieren* und bei geblockter Manschette mit dem Atembeutel beatmen.

In der Klinik wird die Beatmung maschinell, z.B. mit PEEP durchgeführt.

Herz-Lungen- Wiederbelebung:

Sowohl toxisch als auch anoxisch können Herzrhythmusstörungen auftreten. Bradykarde Herzrhythmusstörungen werden mit Atropin oder Orciprenalin, tachykarde Herzrhythmusstörungen werden mit Lidocain oder Phenytoin therapiert.

Ein Herzstillstand liegt vor bei:

- a) plötzlicher Bewußtlosigkeit
- b) weiten, lichtstarrten Pupillen
- c) Fehlen des Pulses (am Hals oder in der Schenkelbeuge)
- d) Schnappatmung, dann Atemstillstand

Herzmassage und Beatmung werden von einem oder von zwei Helfern durchgeführt.

Den Erfolg der Herzdruckmassage stellt man durch folgendes fest:

- a) tastbarer Puls
- b) Reagieren der Pupillen auf Licht
- c) Wiederauftreten spontaner Atembewegungen

Intratracheal oder i.v. Injektion von Adrenalin bis 0,5 mg.

Schock:

Zeichen des Schocks:

- a) aschgraue, kalte Arme und Beine
- b) kaum tastbarer, schneller Puls (über 100 Schläge pro Minute)
- c) Schlecht meßbarer Blutdruck (unter 100 mm/Hg)
- d) oberflächliche, schnelle Atmung
- e) Ausbleiben einer ausreichenden Urinproduktion (unter 20 ml pro Std.)

Der Vergiftete kann im Schock sterben, daher stets dem Schock vorbeugen durch Laienmaßnahmen:

- a) Ruhe
- b) Wärme (Unterlage, Zudecke)
- c) flache Lagerung (Beine hoch, Kopf tief = Körpereigene „Bluttransfusion“)
- d) warme Getränke (Tee, Kaffee) bei Ansprechbaren

Schocktherapie (Arzt):

- a) Als Therapievoraussetzung wird vom Arzt meist ein zentraler Zugang z.B. über eine Subclavia-Anonyma-Punktion gelegt.
- b) beim *hypovolämischen*, dem häufigsten Schock bei Vergiftungen, erfolgen sofortige Infusionen ausreichender Mengen von Gelatine- oder HES-Lösungen (Plasmaexpander). Bei Vergiftungen wird wegen Urineindickung möglichst wenig Dextran infundiert. Keine peripheren Kreislaufmittel, die die Nierendurchblutung drosseln wie Adrenalin- oder Noradrenalin-derivate, sondern anschließend Infusion von Dopamin.
- c) Beim *kardiogenen* Schock kann Dopamin im Dauertropf gegeben werden (Dosierung: 4 μ g/kg/min, d.h. 50 mg in 500 ml Laevulose).
- d) Es folgt die Bekämpfung der *Azidose* mit Bikarbonatdosen entsprechend wiederholten arteriellen Blutgasanalysen oder im Notfall vorübergehend dem Urin pH (über 7).
- e) Bei Spastik im Bronchialtrakt Theophyllin oder Orciprenalin.

Nierenschäden:

Neben einer schockbedingten kann eine toxische Nierenschädigung eintreten. Diagnostik durch Eiweiß im Urin, Azidose, Erhöhung von Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, Absinken des Phosphats.

Therapie durch kontinuierlichen Abgleich des Säure-Basen-Haushalts, da die Alkalisierung nierenprotektiv wirkt, Ausgleich eines Elektrolyt- und Wasserdefizits, Furosemidgabe.

Haut:

Sofort unter die lauwarme Dusche gehen oder ein Vollbad nehmen, in jedem Fall benetzte Kleider entfernen, sofort Wasser trinken. Benetzte Haut mit Wasser und Seife reinigen. Möglichst sollte Polyethylenglykol 400 verwandt werden. In keinem Fall Benzin oder andere Lösungsmittel, die die Resorption des Giftes fördern könnten, verwenden! Das volle Ausmaß der Hautschäden kann erst nach Stunden sichtbar werden.

Nach Verätzungen Grad I und II Flumetason Schaum auftragen. Bei Verbrennungen ebenfalls sofort mit Kleidern in kaltes Wasser springen bzw. Extremitäten unter fließendes kaltes Wasser mindestens 15 (!)

Minuten halten; dabei Kleider entfernen. Dann in Rettungsdecke (Aluminiumfolie) einwickeln und wie unter Schocktherapie angegeben verfahren. Viel trinken lassen; Volumina notieren, keine Hautcremes, -puder oder -salben auftragen, steril verbinden. Als Schmerzmittel kann Metamizol oder, nur durch den Arzt, Morphin gegeben werden.

Augen:

Mit beiden Händen das Auge weit aufhalten und ca. 10 Min. unter fließendem Wasser oder mit der Augenspülflasche oder mit einer Plastikspritze, die mit Leitungswasser oder physiologischer Kochsalzlösung gefüllt ist oder mit Isogutt-Augenspülflasche spülen.

Bei Schmerzen in das betroffene Auge zur Schmerzlinderung Chibro-Kerakain-Tropfen tropfen und anschließend zur Pufferung mit Isogutt-Augenspülflasche beide Augen spülen. Anschließend wird ein Deckverband (Taschentuch oder Halstuch) über das vergiftete Auge gelegt und der Verletzte möglichst bald zum Augenarzt geführt.

Entgiftung verschluckter Gifte durch Kohle:

Bei jeder Vergiftung durch geschluckte Gifte sollte - auch im Anschluß an ein Erbrechen oder eine Magenspülung - ein Fertigbecher Kohle-Pulvis in Wasser aufgelöst getrunken werden. Kohle bindet das Gift, und es kann dann evtl. nach Gabe eines Abführmittels (Natriumsulfat) den Darm verlassen.

Magenspülung (Arzt):

Die sicherste und schonendste Art der Giftentfernung ist die Magenspülung. Da ein Arzt nur mit Unterstützung von 1-2 Helfern eine Magenspülung durchführen kann, ist wichtig, daß diese vorher wissen, wie diese durchgeführt wird.

Angezeigt ist die Magenspülung bei allen lebensgefährlichen Giftmengen, auch nach vorausgegangenem Erbrechen sowie bei allen Bewußtlosen (nach Intubation) ohne Zeitgrenze.

Bei *Krämpfen* sollte vorher als krampflösendes Medikament 1 Amp. Diazepam i.v. injiziert werden. Bewußtlose können vorher intubiert werden. Eine Atem- und Kreislaufinsuffizienz sollte vorher behandelt werden.

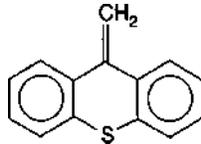
Vor jeder Magenspülung unbedingt Atropin (0,001 g i.v. oder i.m.) injizieren zur Vermeidung eines vagalen Reflexes (Herz-, Atemstillstand). Bei Hypotonie vorherige Infusion eines Plasma(ersatz)präparates, bei Azidose Infusion von Natriumbikarbonat. Asservierung der ersten Spülportion. Ca. 30 Liter Leitungswasser als Spülmittel. Instillation von Medizinalkohle und Abführmittel.

Literatur:

ROTH, L., DAUNDERER, M., KORMANN, K.: Giftpflanzen - Pflanzengifte, ecomed, 1994

Thioxanthene

Chemische Formel:



Unterschied zu den Phenothiazinen: am Grundgerüst ist das Stickstoff atom durch ein Kohlenstoff atom mit einer Doppelbindung zur Seitenkette ersetzt. Die Seitenkette hat unterschiedliche Struktur. Klinische Wirkung nicht prinzipiell anders.

Vorkommen:

Chlorprothixen:

Chlorprothixen-neuraxpharm (neuraxpharm)
Truxal® (Promonta Lundbeck)

Metixen:

Metixen (Berlin-Chemie)
Tremarit® (Wander Pharma)

Clopenthixol:

Ciatyl® (Bayer)

Flupentixol:

Fluanxol® (Bayer)

Verwendung:

Behandlung endogener Psychosen, in geringerer Dosierung Wirkung als Tranquilizer.
Halluzinationen, Wahnsymptomatik, psychomotorische Erregbarkeit können beseitigt werden.
Außerdem Wirkung auf das extrapyramidal-motorische System.

Wirkungscharakter:

Die Wirkung der Neuroleptika liegt in der blockierenden Wirksamkeit auf die Dopaminrezeptoren.
Unerwünschte Folgeerscheinungen der Dopaminrezeptorenblockade sind extrapyramidale Symptome.
Dazu gehören:

- a) medikamentöser Parkinsonismus (Rigor, Tremor, Akinesie), vorwiegend im Rahmen der neurologischen Behandlung älterer Patienten.
- b) das „bizarre neurologische Syndrom“ (bei akuter Vergiftung).

Außer dem Einfluß auf den Dopaminstoffwechsel haben die meisten Neuroleptika eine mehr oder weniger stark ausgeprägte anticholinergische Wirkung.

Wirkungsverstärkung:

Verlängerung der Dauer einer durch Narkotika oder Alkohol ausgelösten Narkose und Hemmung zentraler Amphetamin- und Apomorphinwirkungen.

Die Analgesie nach Morphin und morphinähnlichen Verbindungen wird verstärkt.

Stoffwechselverhalten:

Aufnahme:

Schnelle Resorption, hohe Eiweißbindung, lipophil.

Metabolismus:

Inaktivierung erfolgt in der Leber.

Ausscheidung:

Hauptsächlich in konjugierter Form über die Niere.

Störungen im Stoffwechsel der Monoamine (Noradrenalin, Dopamin und Serotonin) - wahrscheinlich verantwortlich für das Auftreten psychischer Störungen - werden therapeutisch beseitigt.

Symptome:

- vegetative Erscheinungen: schwankende Blutdruckwerte, Hypotonie, Tachykardie, Temperaturregulationsstörungen, Schwitzen, Mundtrockenheit, Akkomodationsstörungen, Delirien mit Halluzinationen
- haematologische Erscheinungen: Leukopenie, Agranulocytose und Pancytopenie
- Ikterus als Folge einer Cholestase in der Leber
- Allergien, Photosensibilisierungen
- kardiale Spätkomplikationen, Koma, Atemstillstand
- extrapyramidale Erscheinungen: Krämpfe im Mund-, Zungen-, Schlundbereich, Schauanfälle und Blickkrämpfe, Streck- und Torsionskrämpfe im Bereich der Stamm- und Extremitätenmuskulatur und striäre Hyperkinesen nach Art einer Chorea, eines Ballismus, einer Torsionsdystonie und Athetose

Nachweis:

qualitativ:

Dünnschichtchromatografie

quantitativ:

Gaschromatografie

Therapie:

- primäre Giftelimination: Kohle-Pulvis-Gabe, Magenspülung, Kohle, Glaubersalz
- sekundäre Giftelimination: sehr ungünstig (großer Verteilungsraum, niedriger Blutspiegel dieser lipophilen Stoffe)
- beim anticholinergen Syndrom Physostigminsalicylat (Anticholinium® 2 mg i.v. oder langsam i.v., Wiederholung bei Bedarf)

Thiopental

Synonym:

Thiopenton

Chemische Formel:**Vorkommen:**

Seit 1935 im Handel.

Thiopental „Nycomed“ (Nycomed)

Trapanal® (Byk Gulden)

Wirkungscharakter und Stoffwechselverhalten:

Ultrakurz wirkendes Barbiturat (Kurznarkotikum). Halbwertszeit 6-46 Std., Plasma-Proteinbindung 80 %. Senkt den Hirndruck (Schädel-Hirn-Trauma) in einer Dosierung von 25 mg/min, um eine Plasmakonzentration von 60-100 mg/l zu halten.

Aufgrund einer raschen Zellverteilung kommt es initial zu einem starken Plasmaabfall. Nach einer I.-v.-Injektion enthalten nach 30 Min gut durchblutete Eingeweide 5 % der Substanz, das Fettgewebe 18 % und der übrige Körper 75 % (PRICE). Im 48-Std.-Urin werden 0,3 % als Reinsubstanz, der größte Teil oxidiert und ein kleiner Teil desulfuriert als Pentobarbital ausgeschieden (BRODIE). Weniger Nebenwirkungen als andere Barbiturate; jedoch Anaphylaxie möglich (BARJENBRUCH; BALDWIN; DOLOVICH).

Toxizität:

Therapeutische Blutkonzentration: 4-134 mg/l (BRODIE; BECKER)

Toxische Blutkonzentration: 6 mg/l

Letale Blutkonzentration: 11-392 mg/l (CAMPBELL; WINEK; YIP; BACKER; BRUCE; NOIRFALISE)

Symptome:

Koma, Atemdepression - Atemstillstand, Schock, Herzstillstand.

Abhängigkeit vom Barbituratyp.

Nachweis:

DC (UV) (BRODIE; BRUCE)

GC (BECKER; BRUCE; van HAMME; SENNELLO; JUNG; BLACKMAN; CHRISTENSEN; FREEMAN; SALVADORI)

Therapie:

Kohle-Pulvis (10 g) nach oraler Aufnahme; Magenspülung, Medizinalkohle, Natriumsulfat; Plasmaexpander im Schock; Natriumbikarbonat-Infusion zum Azidoseausgleich; Alkalisierende forcierte Diurese; bei vitaler Bedrohung Hämo-perfusion, Hämodialyse; bei Niereninsuffizienz oder Schock Peritonealdialyse.

Literatur:

- BACKER, R.C., CAPLAN, Y.H., DUNCAN, C.E.: Thiopental suicide-case report. *Clin. Tox.* 8: 282-287, 1975.
- BALDWIN, A.C.: Thiopentone anaphylaxis. *Anaesthesia* 34: 333-335, 1979.
- BARJENBRUCH, K.P., JONES, J.R.: Thiopental anaphylaxis: a case report. *Anesth. Anaig.* 51: 113-116, 1972.
- BECKER, K.E. Jr.: Gas Chromatographie assay for free and total plasma levels of thiopental. *Anesthesiol.* 45: 656-660, 1976.
- BECKER, K.E. Jr.: Plasma levels of thiopental necessary for anesthesia. *Anesthesiol.* 49: 192-196, 1978.
- BLACKMAN, G.L., JORDAN, G.J., PAULL, J.D.: Analysis of thiopentone in human plasma by high-performance liquid chromatography. *J. Chrom.* 145: 492-495, 1978.
- BRODIE, B.B., MARK, L.C., PAPPER, E.M. et al.: The fate of thiopental in man and a method for its estimation in biological materials. *J. Pharm. Exp. Ther.* 98: 85-96, 1950.
- BRUCE, A.M., OLIVER, J.S., SMITH, H.: A suicide by thiopentone injection. *For. Sci.* 9: 205-207, 1977.
- CAMPBELL, J.E.: Deaths associated with anesthesia. *J. For. Sci.* 5: 501-549, 1960.
- CHRISTENSEN, J.H., ANDREASEN, F.: Determination of thiopental by high pressure liquid chromatography. *Acta Pharm. Tox.* 44: 260-263, 1979.
- DOLOVICH, J., EVANS, S., ROSENBLUM, D. et al.: Anaphylaxis due to thiopental sodium anesthesia. *Can. Med. Asso. J.* 123: 292-294, 1980.
- FREEMAN, D.J.: Monitoring serum thiopental concentrations by liquid chromatography. *Clin. Chem.* 27: 1942-1943, 1981.
- JUNG, D., MAYERSOHN, M., PERRIER, D.: Gas-chromatographic assay for thiopental in plasma, with use of a nitrogen-specific detector. *Clin. Chem.* 27: 113-115, 1981.
- MORGAN, D.J., BLACKMAN, G.L., PAULL, J.D., WOLF, L.J.: Pharmacokinetics and plasma binding of thiopental. I: studies in surgical patients. *Anesthesiol.* 54: 468-473, 1981a.
- MORGAN, D.J., BLACKMAN, G.L., PAULL, J.D., WOLF, L.J.: Pharmacokinetics and plasma binding of thiopental. II: studies at cesarean section. *Anesthesiol.* 54: 474-480, 1981b.
- NOIRFALISE, A.: Fatal intoxication by thiopental. *For. Sci.* 11: 167, 1978.
- PRICE, H.L., KOVNAT, P.J., SAFER, J.N. et al.: The uptake of thiopental by body tissues and its relation to the duration of narcosis. *Clin. Pharm. Ther.* 1: 16-22, 1960.
- SALVADORI, C., FARINOTTI, R., DUVALDESTIN, P., DAUPHIN, A.: Liquid chromatography determination of thiopentone in human plasma. *Ther. Drug Mon.* 3: 171-176, 1981.
- SENNELLO, L.T., KOHN, F.E.: Gas Chromatographie determination of thiopental in plasma using an alkali flame ionization detector. *Anal. Chem.* 46: 752-754, 1974.
- STANSKI, D.R., MIHM, F.G., ROSENTHAL, M.H., KALMAN, S.M.: Pharmacokinetics of high-dose thiopental used in cerebral resuscitation. *Anesthesiol.* 53: 169-171, 1980.
- VAN HAMME, M.J., GHONEIM, M.M.: A sensitive gas chromatography assay for thiopentone in plasma. *Brit. J. Anaesth.* 50: 143-145, 1978.
- WINEK, C.L., COLLOM, W.D., DAVIS, E.R.: Death from rectal thiopental. *Clin. Tox.* 2: 75-79, 1969.

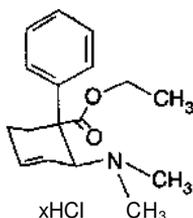
Tilidin

Synonyma:

±-trans-2-Dimethylamino-1-phenylcyclohex-3-en-1-carbonsäureethylester-hydrochlorid
 trans-(±)-N-6-(carboethoxy-6-phenyl-cyclohex-2-enyl)-N,N-dimethylamin
 DL-trans-2-Dimethylamino-1-phenylcyclohex-3-en-trans-1-carbon-säureäthylester-hydrochlorid»

Chemische Formel:

$C_{17}H_{24}Cl N O_2$



Beschaffenheit:

MG: 309,84.

Die Substanz kann je nach Bedingungen wasserfrei oder mit 0,5 Mol H_2O kristallisieren:

$C_{17}H_{23}NO_2 \cdot HCl$, Molekulargewicht 309,9; Schmelzpunkt $162^\circ C$ oder

$C_{17}H_{23}NO_2 \cdot HCl \cdot \frac{1}{2} H_2O$, Molekulargewicht: 318,9; Schmelzpunkt 128° .

Tilidin-Hydrochlorid-Semihydrat ist ein feines, färb- und geruchloses, kristallines Pulver von bitterem Geschmack. Die Struktur der Substanz wurde auf chemischem Wege und durch Analyse ihres Massen-, Kernresonanz-, Infrarot- und UV-Spektrums bewiesen (Goedecke, 1974).

Vorkommen:

Tilidalor® (Hexal)

Valoron® N (Goedecke)

Findol (Mundipharma)

Gruntin (Grünenthal)

Tilidalor (Hexal)

Tiligetic (Azupharma)

Tili-Puren (Isis Puren)

Valomerck (Merck)

(stets 50 mg Tilidin plus 4 mg Naloxon)

Verwendung:

Tilidin fand als Analgetikum mit schnellem Wirkungseintritt und starker Potenz eine rasche Verbreitung. Tilidin (Valoron®) diente ausschließlich zur Behandlung starker und stärkster akuter sowie chronischer Schmerzen. Bei leichten Schmerzen wurde es nicht empfohlen (Goedecke, 1970).

Es kann sowohl parenteral als auch intravenös und intramuskulär oder oral appliziert werden.

Bis zu seiner Verschreibungspflicht als Betäubungsmittel wurde Tilidin als preisgünstige Ersatzdroge für Heroin gehandelt (BERGER, BÖRSCH-ISING, 1979).

Als erste warnten BEIL (1974) und DAUNDERER (1976) vor dem Mißbrauch von Tilidin. BEIL berichtete 1974, daß Tilidin aufgrund der Annahme, daß es nicht abhängig mache, in dem Zeitraum von 1971-1972

zur Kupierung von Entzugerscheinungen angewandt wurde. In Analogie zur Heroinbehandlung bei Opioidabhängigen um die Jahrhundertwende wurde bei den von BEIL beobachteten jugendlichen Opioidabhängigen Tilidin zur Ersatzdroge.

Tilidin wurde nur oral mißbraucht (Kapseln, Tropfen), kaum mißbräuchlich gespritzt (DAUNDERER, 1976; BEIL, 1977). Die Angaben schwankten hier von 10 bis 70 Kapseln pro die und bis zu 100 ml Tropfen oral. Die Wirkung wurde als eine euphorisierende beschrieben; bei Absetzen der Droge setzten Entzugerscheinungen ein, die wiederum denen bei Opioidabhängigen identisch waren.

Rezepte wurden gefälscht und von den Ärzten wurde Tilidin als Droge anfangs meist bedenkenlos oft und in größeren Mengen verschrieben (JAKOB, 1976; MAY et al., 1978). Ähnliches berichtet DAUNDERER (1976-1977).

Wirkungscharakter und Stoffwechselverhalten:

TAMMISTO et al. (1974) fanden, daß Tilidin bei doppelter Dosierung im Vergleich zu Pethidin den gleichen analgetischen Effekt hat, jedoch bei gleicher Dosierung dieselbe atemdepressorische Wirkung eintritt (1976).

10 mg Morphin intravenös verursachen die gleiche atemdepressorische Wirkung wie 80-120 mg Tilidin intravenös (ROMAGNOLI et al., 1975).

SCHMID, RÖTHLEIN (1972) fanden bei 100 Patienten mit chronisch rezidivierenden Schmerzzuständen mit 10 bis 15 Minuten einen schnelleren Wirkungseintritt der Tropfen gegenüber den Kapseln mit 15 bis 25 Minuten.

TEICHER und STELZER (1970) beschrieben folgenden Wirkungseintritt: Tropfen 15,7 Minuten, Kapsel 20,3 Minuten, Ampullen 14,9 Minuten, Suppositorien 20,4 Minuten bei einer Wirkungsdauer nahe der Vierstundengrenze.

WIECK et al. (1977) sehen nach einem Literaturstudium bei Anwendung von Tilidin über längere Zeit und in hohen Dosen keine Anzeichen einer Abhängigkeitsentwicklung. Tilidin besitzt nach Ansicht dieser Autoren jedoch einen deutlich Opioiden Charakter.

Die Autoren stützen ihre Behauptung hauptsächlich auf eine Studie, die an Primaten und morphinabhängigen Affen erfolgte. Bei diesen konnte parenteral verabreichtes Tilidin die nach Morphinentzug auftretenden Abstinenzsymptome nicht kupieren, im Gegenteil, die Abstinenzsymptome verstärkten sich. Nach wiederholter parenteraler Applikation konnte sich keine physische Abhängigkeit entwickeln.

Eine Doppelblind-Cross-over-Studie an Probanden (JASINSKI, NUTT, 1973) erbrachte nach oraler Gabe ein anderes Ergebnis. Im Substitutionsversuch konnten mit Tilidin die nach Morphinentzug auftretenden Abstinenzsymptome abgeschwächt werden. Auch hier wurde die Beobachtung gemacht, daß die analgetische und damit opioidähnliche Wirkung nach oraler Applikation besser sei als nach parenteraler.

Dieses und die Tatsache, daß das Maximum der Wirkung nach oraler Tilidingabe bezüglich der opioidähnlichen Symptome später als bei anderen Opioiden eintritt, spricht für die „Metaboliten-Wirkung“; das heißt, parenteral appliziertes Tilidin hat eine ganz andere Wirkung als oral verabreichtes, das im first pass effect in der Leber sofort in seine Metaboliten Nortilidin und Bisnortilidin zerlegt wird (VOLLMER, POISSON, 1970), und nur diese haben eine stark opioidähnliche Wirkung. Auch die analgetische Wirkung oral verabreichten Tilidins ist stärker als die parenteral verabreichten Tilidins. Schmerzpatienten vermieden stets die Verabreichung parenteraler Tilidingaben wegen ihrer Nebenwirkungen und ihrer geringen analgetischen Wirkung und bevorzugten die orale Gabe.

Der Hersteller zog daher auch vorübergehend die Ampullenform aus dem Handel. Auch Drogenabhängige mieden nach einmaligen Versuch die parenterale Gabe von Tilidin und mißbrauchten lediglich die orale Form in steigender Dosierung und Häufigkeit (BERGER et al., 1979).

HÄRLE und NIEDERDELLMANN (1970) fanden bei einer klinischen Prüfung eine opioidähnliche analgetische Wirkung mit einem durchschnittlich 10 Minuten schnellem Wirkungseintritt nach oraler Applikation. Bei unzerbissenen Kapseln trat die Wirkung erst nach 20 bis 30 Minuten ein. Die Wirkung betrug 3 bis 4 Stunden.

Wegen nicht ausreichender analgetischer Wirkung nach intramuskulärer Injektion von Tilidin mußte bei 37 von 185 Fällen von Carcinompatienten zusätzlich Promethazin dazugegeben werden, in weiteren 7 Fällen war das Präparat unwirksam (SCHOLZ, 1972).

TEICHER und STELZER (1970) fanden im Doppelblindversuch bei 10 Patienten nach einer intramuskulären Injektion nur in 51 % der Fälle eine analgetische Wirkung (Placebo 28 %).

FRÖHLICH therapierte 1971 15 Patienten mit malignen Tumoren, mit neurologischen Erkrankungen, mit Arthrosen, mit Koliken, Pleuritis und mit Thrombophlebitis 10 bis 31 Wochen lang in einer durchschnittlichen Dosierung von 3 mal 50 mg Tilidin oral oder intramuskulär.

In 3 Fällen war die Applikation von Tilidin wirkungslos. Hier erwähnt der Autor nicht, ob Tilidin parenteral appliziert wurde. Drei weitere Patienten hatten Schwindel und ein Patient 15 Minuten nach Tropfengabe Erbrechen.

TOMEK (1972) fand eine Wirkungsdauer von 50 mg Tilidin intramuskulär, die er 50 Patienten postoperativ verabreichte — meist allerdings in Kombination mit Triflupromazin — von vier Stunden im Mittel. ROMAGNOLI und KEATS, 1975, fanden dieselben Nebenwirkungen nach Gabe von Tilidin wie nach Gabe von Morphin, nur war deren Dauer mit häufiger Übelkeit und Erbrechen länger.

36% (n = 38) aller Polytoxikomanen bezeichneten Tilidin als Ersatzmittel, 30% beschafften sich Tilidin illegal. 54% (n = 59) gaben die Notwendigkeit einer Dosissteigerung an, 80,8% (n = 42) verspürten nach alleiniger Einnahme von Tilidin Entzugserscheinungen. 57% der Befragten applizierten Tilidin oral in Tropfenform (BERGER, BÖRSCH-ISING, 1979).

KUSCHINSKY und LÜLLMANN schrieben 1978, daß sich Tilidin wie ein typisches Opiat in bezug auf Schmerzlinderung, Euphorieauslösung und Suchtentstehung verhält und keinerlei Vorteile gegenüber anderen Opiaten besitzt.

Tab. 1: Resorptions- und Eliminationszeiten von Tilidin (nach RINGWELSKI; 1975)

Beschreibung des Vorganges	Halbwertszeiten
Elimination aus dem Resorption-Komp. (1) durch Fäzes	2,37 h
Resorption aus dem Resorption-Komp. (1) in das Plasma	0,57 h
Überang aus dem Plasma in das extravasale Komp. (3)	2,21 h
Übergang aus dem extravasalen Komp. (3) in das Plasma	3,86 h
Elimination aus dem extravasalen Komp. (3) durch Urin	8,75 h
Elimination aus dem Plasma über Urin	8,75 h
Resultierende Elimination mit Fäzes nach biliärer Elimination und Rückresorption in das Plasma	29,5 h.

Die drei für die Beschreibung der Pharmakokinetik entscheidenden Kompartimente sind: Resorptionskompartiment (1), intravasales Kompartiment (2) und extravasales Kompartiment (3).

Toxizität:

LD₅₀ oral Ratte: 412 mg/kg

LD₅₀ subcutan Ratte: 400 mg/kg

LD₁₀ intravenös Ratte: 74 mg/kg

Die Herstellerfirma nennt keine Toxizitätsangaben beim Menschen, sondern berichtet lediglich über Tierversuche (Tab. 2).

Tab. 2: Toxizität von Tilidin (LD₅₀ mg/kg)

	i.g.	s.c.	i.v.
Maus	437,0	490,0	52,0
Ratte	417,7	400,0	74,1
Neugeb. Ratte	190,0		
Hund	500,0		

(Goedecke, 1974)

Bei Fütterungsversuchen von 200 mg/kg Tilidin an Ratten über sechs Monate hinweg fanden sich Erregung, Haarausfall, eine auffallend blasse Leber mit erhöhtem Lebergewicht, z.T. mit einer läppchenzentralen Leberverfettung oder Follikelepipithelaktivierung in der Schilddrüse mit weitgehendem Kolloid-schwund. An Beaglehunden trat bei 12,5-25 mg/kg Körpergewicht vereinzelt Erbrechen auf, bei 50 mg/kg

gehäuft Erbrechen sowie eine Sedierung. Nach 18 mg/kg kam es zu tonisch-klonischen Krampfanfällen mit anschließender Ataxie. Nach s.c. Injektion an Ratten trat an der Injektionsstelle Haarausfall, nässende Dermatitis mit gelegentlicher Nekroseneigung auf. Bei 100 mg/kg s.c. trat eine Sedierung auf, der ab der 3. Versuchswoche eine kurze Erregungsphase folgte.

Histologisch fand sich neben einer mäßig auftretenden trüben Leberschwellung regelmäßig eine ausgeprägte, vorwiegend feintropfige Epithelverfettung (HERMANN et al., 1970).

Tilidin wurde von einem 20jährigen Patienten angeblich in einer Menge von etwa 1000 ml in Kombination mit Alkohol eingenommen (KLAPETEK, 1973). Es wurden leider weder qualitative noch quantitative Untersuchungen durchgeführt. Der Patient wurde wegen sekundärer Kopfschmerzen bei chronischer bilateraler Sinusitis maxillaris mit Einzeldosen von 50 mg Tilidin behandelt.

Klinisch zeigte sich eine massive Hyperventilation mit Tetanie, starker Speichelfluß, Ataxie, psychomotorische Unruhe und mittelgradige Verwirrtheit. Der Blutdruck lag bei 110/80 mmHg, die Pulsfrequenz bei 120 Schlägen pro Minute. Außerdem konnte der Patient einzelne Farben nicht unterscheiden. Nach Gabe von Calciumgluconum intravenös und 500 ml 5 %iger Glucose und 5 mg Valium intramuskulär konnte der Patient einen Tag später entlassen werden, da sich alle oben genannten Symptome zurückgebildet hatten. Außer einer anamnestisch bekannten Achylie befanden sich alle Blutbildkontrollen im Normbereich.

Aufgrund dieser Symptombeschreibung und des Verlaufes läßt sich jedoch nicht ausschließen, ob es sich hierbei nicht um eine reine Alkoholintoxikation gehandelt hat.

BOVEN et al. (1976) beschreiben einen Barbiturat-Tilidin-Todesfall. Die Barbituratblutkonzentration betrug 33 mg/kg, die von Tilidin 4,3 mg/l (Nortilidin: 3,0 mg/l, Bisnortilidin: 0,6 mg/l). In diesem dokumentierten Falle kann die zusätzliche Einnahme von Tilidin zur täglich gewohnten Einnahme von Barbituraten die tödliche Atemdepression ausgelöst haben. Durch eine Anfrage eines Giftnotrufzentrums wurde der Fall einer suizidalen Alkohol-Tilidin-Intoxikation (20 ml Valoron® oral) bekannt, bei der eine Atemdepression behandelt werden mußte.

Durch die Gabe von Levallorphan (Lorfan®) intravenös wurde bei laborchemischer Tilidinabhängigkeit mit Ausschluß eines vorausgegangenen Heroinmißbrauchs eine Entzugssymptomatik vom Herointyp ausgelöst (DAUNDERER, 1977).

DIECKHÖFER et al. berichten 1977 über drei Fälle primärer Tilidinabhängigkeit. Die neurologisch bedingten Schmerzsyndrome, die mit Tilidin behandelt wurden, waren im einzelnen eine Trigeminalneuralgie, ein Wurzelreizsyndrom nach Polytrauma mit Wurzelaußriß und eine chronisch sensible Polyneuropathie. Die Dauer des Abusus betrug zwischen ein und sechs Jahren, wobei die mittlere Tagesdosis 300 bis 750 mg Tilidin betrug. Alle drei Patienten wurden wegen nicht beherrschbarer Schmerzsyndrome stationär aufgenommen. Die Entzugssymptomatik stellte sich zwischen ein und vier Tagen nach Absetzen von Tilidin ein. Bei einem Patienten stellte sich zu Beginn des Entzuges eine lebensbedrohliche Ateminsuffizienz ein, die eine maschinelle Beatmung erforderte.

Die Behandlung erfolgte mit Distranerin von maximal 12 Tabletten/die bzw. bis zu einer 34 Tabletten entsprechenden Infusionsmenge. Die Patienten wurden schmerzfrei bzw. deutlich gebessert entlassen und nach sechs bis zwölf Monaten zur Nachuntersuchung einbestellt. Dabei wurden bei allen erneuter Analgetika-Mißbrauch und -Abusus festgestellt.

Tilidin hat wie Morphinanalgetika folgende Nebeneffekte: zentralnervöse Erregung neben Dämpfung, veränderte Sinneswahrnehmung, sedierende und hypnotische Wirkung, psychomimetische Effekte, Gewöhnung und Abhängigkeitsentwicklung, stimulierende Wirkung auf den kranialen Parasympathikus (Miosis, Bradykardie), Hemmung sowie bei höheren Dosen Förderung der spinalen Reflexe, Hirndurchblutungssteigerung mit Liquordruckerhöhung, Histaminliberalisation, Depression thrombocipheraler Atmungssubstrate, Depression des Hustenreflexes, Bronchokonstriktion, Herzrhythmusstörungen, Myokarddepression, Tonus-, Sekretions- und Motilitätsänderungen des Gastrointestinaltraktes, Druckzunahme in den Gallenwegen, Stimulation der emetischen Triggerzonen in der Medulla oblongata, anti-diuretische Wirkung, Stimulierung der abführenden Harnwege (LANGREHR, 1978).

Symptome und klinische Befunde:

Im Tierversuch traten bei toxischen Dosen das Straub'sche Schwanzphänomen, klonische Krämpfe und zuletzt Seitenlage auf (Goeddecke, 1974).

GROH et al. (1971) verabreichten 40 Carcinom-Patienten mit starken Schmerzzuständen, die zuvor Opiode eingenommen hatten, Tilidin oral in einer Dosierung von 50 mg (20 Tropfen entsprechen 50 mg)

täglich, über mehrere Tage oder Wochen hinweg. In dieser Doppelblindstudie traten bei den Patienten folgende Symptome auf: Schwindel, leichte Müdigkeit, Übelkeit, Benommenheit, Drehschwindel mit Übelkeit. Bei zwei Patienten trat eine Empfindung mit gehobener Stimmungslage wie nach Alkoholgenuß auf.

HÄRLE und NIEDERDELLMANN (1970) beobachteten bei 96 Patienten mit Schmerzen im Kiefer- und Gesichtsbereich nach Applikation von Tilidin in Kapsel- und Tropfenform Übelkeit, Erbrechen, Schweißausbruch, Schwindel, Benommenheit, Müdigkeit — wahrscheinlich vorübergehende zentralbedingte Nebenwirkungen.

KLAPETEK (1971) fand bei Langzeitapplikation von Tilidin bei Trigeminusneuralgien (10 Patienten) bei einer täglichen Mitteldosis von 196,1 mg oral sowie einer Kasuistik nach 219 g in 30 Monaten (1972) keine Nebenwirkungen.

SCHOLZ berichtete 1972 bei gynäkologischen Carcinompatienten nach oraler bzw. intramuskulärer Applikation von 50 bis 200 mg Tilidin bei 185 Patienten über Schwindel (9 Patienten), Müdigkeit und Benommenheit (11 Patienten), Erbrechen und Übelkeit (6 Patienten), Herzklopfen (4 Patienten) und sonstige Nebenwirkungen (5 Patienten).

SCHMID und RÖTHLEIN (1972) fanden in 8 % der Fälle Müdigkeit und Benommenheit, in 3 % Erbrechen (100 Patienten).

TEICHER und STELZER (1970) fanden folgende unerwünschte Wirkungen: am häufigsten Schwindel, dann folgten Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit und Stimulation.

Nachweis:

Der laborchemische Nachweis von Tilidin erfolgt bevorzugt durch alkalische Extraktion im Urin, dann dünn-schichtchromatographisch nach Stas-Otto. Auch im Trennungsgang nach Cronheim-Ware wird der Nachweis für Tilidin durchgeführt.

Pfleger, Ehrenthal und Birc (Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Universität des Saarlandes in Homburg, Medizinische Poliklinik der Universität des Saarlandes in Homburg) hatten immunologisch den Nachweis von Tilidin an Kaninchen durchgeführt.

Gaschromatografisch kann leicht der Nachweis von Tilidin, Nortilidin und Bisnortilidin durchgeführt werden.

Therapie:

1. Bei Intoxikationen mit Tilidin erfolgt zunächst die Behandlung der Elementarhilfe:

A = Atemwege freimachen (Erbrochenes entfernen, Intubation)

B = Beatmung

C — Zirkulation aufrechterhalten (Venenzugang, Plasmaexpander)

2. Bei Atemstillstand wird das Antidot Naloxon (Narcanti®) empfohlen (ROMAGNOLI et al., 1975).

Falls keine Atemdepression besteht, sollte kein Morphinantagonist parenteral verabreicht werden, da sonst bei Drogenabhängigkeit vom Tilidintyp akut Entzugserscheinungen ausgelöst werden.

3. Entgiftung:

Lediglich nach oraler Giftaufnahme (Überdosierung, Suizidversuch) erfolgt eine Magenspülung und anschließende Kohle-, Natriumsulfatgabe.

4. Abhängigkeit:

Entgiftung und Entwöhnung siehe Heroin.

Besonderheiten:

a) Tilidinmetaboliten

Die Frage, ob nur Tilidinmetaboliten, z.B. Nortilidin und Bisnortilidin eine analgetische Wirkung hervorrufen, scheint bisher nicht untersucht zu sein. Die klinischen Befunde mit dem schnelleren Wirkungseintritt nach oraler Applikation, die hierbei seltener auftretenden Nebenwirkungen und die nie fehlende Wirkung mit Euphorie scheinen dies zu bestätigen. Bei Patienten mit starken Schmerzzuständen könnten die reinen Metaboliten parenteral oder oral verabreicht das optimale Analgetikum darstellen.

b) Eigene Bemühungen, das Suchtpotential zu dokumentieren:

DAUNDERER (1976) warnte erstmals vor der Gefahr der Verschreibung von Tilidin an Drogenabhängige: „In letzter Zeit häuft es sich bedenklich, daß Münchener Ärzte an jugendliche Drogenabhängige angeblich für deren Entzug laufend und ohne Kontrolle Valoron® verschreiben. Valoron® (Tilidin) kann man als synthetisches Opioid bezeichnen, es unterliegt z.B. in den USA und in Frankreich den Bestimmungen der Betäubungsmittelverordnung und verursacht bei wiederholtem Gebrauch die Notwendigkeit einer Dosissteigerung und bei Absetzen schwere Entzugserscheinungen, die diejenigen des Heroins zum Teil überreffen. Im Gegensatz zum Heroin ist lediglich die psychostimulierende Wirkung geringer. Man muß sich daher im Klaren sein, daß eine Verschreibung an Abhängige nur eine Substitution und keine echte Therapie beinhaltet. Dies ist nur vorübergehend in Ausnahmefällen gerechtfertigt. Abhängige Patienten sollten unbedingt nur von Fachstellen weiter betreut werden, die auch die Möglichkeit einer sinnvollen Entzugsbehandlung haben.

Eine Aufnahme von Valoron® in das BTM-Gesetz wird leider noch einige Zeit in Anspruch nehmen.“ Darauf erwiderte der Hersteller, daß Tilidin kein synthetisches Opiat bzw. Opioid sei, sondern ein Cyclohexenderivat, das bei Absetzen keine Entzugserscheinungen hervorrufen könne. Er meinte, daß die beobachteten Entzugserscheinungen in Wirklichkeit von einer vorausgegangenen Heroinabhängigkeit stammten.

Daunderer stellte daraufhin richtig:

„In Erwiderung auf meinen Leserbrief der Fa. Goedecke vermissen ich jede moralische Sorge um das Wohl von Hunderten von Patienten, die durch mangelnde wissenschaftliche Aufklärung in den letzten sechs Jahren von Valoron® abhängig wurden bzw. ihre Morphinabhängigkeit auf Rezept weiterpflegten und somit ihre Therapiechancen verschlechterten.

Es wurde nie bestritten, daß Valoron® eines der besten Analgetika ist, was auch nach Einstufung in das BTM-W bleiben wird. Was kann einen verantwortungsvollen Medikamentenhersteller hindern, diesen zum Besten von zahlreichen Patienten unumgänglichen Schritt hinauszuzögern?

Es ist bemerkenswert, daß die klinische Erfahrung der Humantoxikologie an Hunderten von Patienten durch höchst fragwürdige Experimente an vier Affen, mit denen die Abhängigkeitsentstehung widerlegt werden soll, vom Tisch gewischt wird. Von unseren Drogenpatienten wissen wir, daß diese, wegen der dabei auftretenden Horrorzustände, Valoron® nicht parenteral applizieren. So wundert es uns nicht, daß die Affen nicht mehr die Taste zu einer erneuten i.v.-Zufuhr drückten.

Es stimmt auch sicher nicht, daß bei Gabe von Valoron® gegen morphinbedingte Entzugserscheinungen nur die Entzugsschmerzen unterdrückt werden und nach Absetzen von Valoron® wieder die ursächlichen Entzugserscheinungen auftreten. Dies wäre bei morphinfremden Stoffen nach vier Tagen nicht mehr möglich. Außerdem kennen wir einige Fälle ausschließlicher Valoron®-Abhängigkeit. Es handelt sich hierbei meist um Erwachsene. Die dabei auftretenden Entzugserscheinungen waren denen des Heroins in der Art, jedoch nicht im zeitlichen Ablauf völlig identisch. Notabene waren dies alles Patienten ohne Drogenvorgeschichte. Wir haben gemeinsam mit dem Max-Planck-Institut für Psychiatrie in München im Rahmen eines Forschungsprojektes für jugendliche Drogenabhängige (Heroinabhängige) solange ambulant in einer absteigenden Dosis mit Tilidin substituiert, bis die Kriterien des ambulanten Programms erreicht waren (wie drogenfreie Bezugsperson, fester Wohnsitz, Arbeits- und Lehrstelle). Nach drei bis sechs Wochen machten die Patienten dann in der Klinik den Entzug von Tilidin, der völlig gleich verlief wie bei den direkt von Heroin entzogenen Jugendlichen. Durch Untersuchungen im Institut für Rechtsmedizin in München wurde ausgeschlossen, daß die Patienten zusätzlich weiter Heroin genommen haben. Ein weiterer wichtiger Grund, die Verschreibung von Valoron® auf Spezialrezepten zu fordern, ist, daß nach Angaben des Landeskriminalamtes in München Rezeptfälschungen seit einiger Zeit fast ausschließlich mit Valoron® vorkommen.

Auch kommt es vor, daß Patienten dreimal täglich ein Privatrezept für je zwanzig Milliliter Valoron® vorlegten. Auf Veranlassung von einigen Apotheken ermittelte das LKA, daß es sich um ordnungsgemäß von Ärzten um >3x repetere< ausgestellte Rezepte handelte. Solche Auswüchse können nur durch die Verschreibung nach der BTM-W verhindert werden.

Die Frage, ob es sich bei Tilidin um einen opioidähnlichen Stoff handelt, ist weniger eine pharmakologische Frage, sondern muß anhand der klinischen Wirkung am Menschen entschieden werden.

Ich sehe hierin eine geschichtliche Parallele zum Versuch, Heroin zur Behandlung der Morphinabhängigen einzusetzen, — der Name stammt von der „heroischen“ Behandlungsmethode — bis man feststellte, daß

gerade Heroin zur Abhängigkeit führt. Auch Valoron® wurde anfangs zur Behandlung von Heroinabhängigen durch die Firma empfohlen. Erst seit 1975 wurde die Verschreibung an Drogenabhängige als Kontraindikation in den Packungsprospekt aufgenommen. Sicherlich spielt die Verschreibung von Valoron® an einige hundert Drogenabhängige für die Firma Umsatzmäßig keine große Rolle. Jeder einzelne Patient aber bedeutet für den Therapeuten ein schwerlösbares Problem und für die jeweilige Familie eine unsagbare Belastung. Zur Unterstellung unter die Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung sollte es nicht nötig sein, nachzuweisen, daß 600 Patienten (BEIL, 1976) oder noch viel mehr Patienten Valoron® mißbräuchlich anwenden, oder ob das Medikament chemisch als opioidähnlich einzuordnen ist. Als Parallele sei unsere Erfahrung mit Ritalin® angeführt. Vor Unterstellung unter die BTM-W hatten wir trotz langjähriger Bemühungen keinen Ritalin®-Abhängigen erfolgreich behandeln können, danach trat bei uns kein einziger Fall von Ritalin®-Abhängigkeit mehr auf, und die damaligen Abhängigen sind heute nahezu alle wieder voll sozial integriert. Die Anzahl der damals Ritalin®-Abhängigen war dabei unvergleichlich geringer als heute die Zahl der Valoron®-Abhängigen. Auf der gemeinsamen Fortbildungsveranstaltung der Münchner Ärzte, die Drogenabhängige betreuen, und der Verantwortlichen der Fa. Goedecke wurden offenbar, daß die praktischen Erfahrungen mit Valoron® in der Drogenszene der Firma völlig unbekannt sind, und die Verantwortlichen nicht gewillt sind, die Konsequenzen zu ziehen. Der Versammlungsleiter, Dr. Waldmann, beendete wegen nicht zu schlichtender Differenzen die Fortbildungsveranstaltung, nachdem der Vertreter des Bayerischen Innenministeriums zugesichert hatte, alles zu unternehmen, daß Valoron® baldmöglichst der BTM-W unterstellt wird. Hoffentlich arbeiten bald alle Beteiligten zum Wohle unserer Patienten zusammen."

Die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft warnte erneut in allen Ärzteblättern vor der Verschreibung von Tilidin (1977), die erste Warnung erfolgte am 7.12.1972.

Andererseits wurden Warnungen vor der gedankenlosen Verschreibung von Tilidin von anderer Seite unterdrückt (JÄGER, 1977).

Am 29.4.1978 wurde Tilidin und seine Salze in der 8. Betäubungsmittelgleichstellungsverordnung dem BTM-W gleichgestellt (Arzneimittelkommission, 1978).

Kasuistiken:

a) Fälle aus der Literatur:

Einen eindrucksvollen Fall von Valoron®-Abhängigkeit mit Dosissteigerung und körperlichen Entzugerscheinungen schildert SCHUBERT (1975) bei einem 24jährigen Patienten, der seit einigen Jahren wegen wiederholten Gallenkoliken mit Analgetika behandelt wurde. Seit 1972/73 wurden ihm vom Hausarzt Valoron®-Kapseln verschrieben. Anfangs mißbrauchte er täglich 5-7 Kapseln, nach Wochen steigerte der Patient auf die Dosis auf 70 Kapseln pro die.

Auf Empfehlung des Gesundheitsamtes ging er schließlich freiwillig in die Klinik, um sich entziehen zu lassen. Am Tag der Aufnahme nahm er noch 20 Kapseln Valoron® zu sich. Nach 12-14stündiger Abstinenz: Zittern am ganzen Körper, Schweißausbrüche, bleierne Schwere in den Beinen und Rückenschmerzen. Er glaubte mit dem Kopf gegen die Wand rennen oder einen Berg hinauflaufen zu müssen. Außerdem Mundtrockenheit, starker Durst, Gewichtsverlust von 20 Pfund in drei Monaten. 30-35 Zigaretten am Tag, kein Alkohol, Schlaflosigkeit ohne Valoron®.

Beruflich wird ihm eine Kündigung wegen „Nachlässigkeiten“ ins Haus geschickt. Er gerät in immer größere Geldschwierigkeiten wegen der immensen Medikamentenkosten. Körperlich läßt sich ein Libido- und Potenzverlust feststellen.

Bei Aufnahme waren erhöhte CPK-Werte (Muskeltrauma?), grenzwertige alkalische und saure Phosphatase festzustellen.

Die zunehmende Unruhe und Schlaflosigkeit wird zunächst mit Haloperidol behandelt. Keine Besserung. Danach spritzt man ihm wegen Dyskinesien im Kiefer-Halsbereich, auffallender Blässe und Schweißausbruch Akineton. Beides wird wenig später wegen mangelnden Erfolges abgesetzt.

Nach geringfügiger Besserung der Entzugerscheinungen bricht der Patient am darauffolgenden Tag gegen ärztlichen Rat die Behandlung ab und verlangt noch am gleichen Tag von seinem Hausarzt Valoron®.

21 Fälle einer primären Tilidinabhängigkeit werden von TROJAN et al., 1979, DIECKHÖFER et al., 1977 und BERGER, BÖRSCH-ISING, 1979, beschrieben. Hier wird widerlegt, daß die nach Absetzen auftretenden Entzugerscheinungen von einer vorausgegangenen Einnahme eines anderen Opioids stammen können.

b) Eigene Fälle:

Bei der Auswertung der im Laufe eines Jahres (Mitte 1976–Mitte 1977) auf der Toxikologischen Abteilung der II. Medizinischen Klinik der TU München behandelten Drogenabhängigen vom Tilidintyp wurden folgende Beobachtungen gemacht (dankenswerterweise von Herrn Chefarzt Prof. PD Dr. v. Clarmann zur Verfügung gestellt):

Häufigkeit von Tilidin im Vergleich zu anderen Opioiden

Von den 293 Abhängigen (Heroin, Polamidon, Pentazocin, Tilidin, Polytoxikomane) waren 78, d.h. 26,6% der Patienten tilidinabhängig. In 12 Fällen konnte eine primäre Abhängigkeit nachgewiesen werden, wohingegen kein einziger Fall von primärer Heroinabhängigkeit beobachtet wurde. Als Nebeneffekt des Analgetikums Tilidin trat ein wohliges Gefühl der Entspannung auf. Aus diesem Grund nahmen die Patienten auch dann das Medikament noch ein, als sie keine eigentlichen Schmerzen mehr empfanden. Im weiteren Verlauf kam es zu einer beträchtlichen Dosissteigerung und zum Auftreten von unangenehmen Entzugserscheinungen bei kurzzeitigem Aussetzen der Einnahme, die bei erneuter Einnahme schlagartig wieder verschwanden. Bei allen diesen Patienten handelte es sich nicht um jugendliche Drogenabhängige, sondern um Erwachsene, die durch die Verschreibung des Hausarztes die Droge kennenlernten und sie dann mißbrauchten.

Insgesamt wurden 15,4% primäre Abhängigkeiten, 21,8% in Kombination mit Heroin, 26,9% mit Schlafmitteln und 35,9% mit anderen Morphinderivaten, Psychopharmaka und Äthanol erfaßt.

Nachweis des Tilidins und seiner Metaboliten erfolgte durch Untersuchung des Urins bzw. Vollblutes nach Stas-Otto.

Statistik:

Bei einer Gesamtzahl von 78 Patienten mit Tilidinabhängigkeit bzw. -Intoxikation im Patientengut der Toxikologischen Abteilung des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München zeigte sich folgende Verteilung:

Tilidin	12
Tilidin und Ethanol	2
Tilidin und Blausäure	1
Tilidin und Heroin	17
Tilidin und Heroin und Haschisch	1
Tilidin und Heroin und Schlafmittel	4
Tilidin und Methadon und Heroin	1
Tilidin und Schlafmittel	21
Tilidin und Schlafmittel und Ethanol	2
Tilidin und Morphinderivate	3
Tilidin und Morphinderivate und Ethanol	1
Tilidin und Schlafmittel und Psychopharmaka	1
Tilidin und Schlafmittel und Morphinderivate und Ethanol	2
Tilidin mit abgesetzter Drogenanamnese	2
Tilidin mit Drogenanamnese	5
Tilidin und Kokain und Ethanol	1
Tilidin und Folidolöl	1

Nachweis:

Laborchemisch:

Tilidin bzw. seine Metaboliten wurden in 13 Fällen, basische Suchtmittel (Cronheim-Ware) in 8 Fällen, Opioide in 1 Fall und unbekannte basische Substanzen in 1 Fall nachgewiesen.

Bei allen Patienten wurde eine Drogenabhängigkeit durch eine dokumentierte Anamnese, durch das klinische Bild sowie bei obigen Patienten durch den Giftnachweis und Ausschluß anderer Giftsubstanzen belegt.

Entzugserscheinungen:

Körperliche Entzugserscheinungen bei chronischem Gebrauch wurden bei wiederholter Anwendung festgestellt:

Grad	Zeit (Std. nach letzter Drogeneinnahme)	Symptome
0	3–6	Verlangen nach Drogen
1	12	Ängstlichkeit, Ratlosigkeit
2	48	Zunahme der genannten Symptome, Mydriasis, Gänsehaut, Muskelzuckungen, heiße und kalte Schauer, Knochen- und Muskelschmerzen, Appetitlosigkeit
3	72	Zunahme der genannten Symptome, Hypertonie, Hyperthermie, Tachykardie, Tachypnoe, Schlaflosigkeit, Übelkeit
4	72	Zunahme der genannten Symptome, fiebriges Aussehen, Muskelkrämpfe, Diarrhoe, Erbrechen, Hyperglykämie, Schock, Tod im Kreislaufversagen.

Die Symptome waren denen der übrigen Opioide identisch, nur im zeitlichen Ablauf gegenüber Heroin verzögert.

Fetale Abhängigkeit:

Durch uns wurde in einem Münchener Krankenhaus ein Neugeborenes mit Entzugserscheinungen des Grades 4 (Krämpfe, Schweißausbrüche, Zittern) ausfindig gemacht, dessen Mutter während der gesamten Schwangerschaft ausschließlich tilidinabhängig war, was durch eine Unzahl von gefälschten Rezepten nachweisbar war.

Verabreichung und durchschnittliche Dosis.

Durch die bei allen Drogenabhängigen schriftlich fixierte Drogenanamnese wurde eine mittlere Tagesdosis von 15 ml pro die und Patient ermittelt. Extremwerte waren 60 ml. Kapseln wurden nur selten, Suppositorien nur in einem mitgeteilten Fall gebraucht. Alle Drogenabhängigen erklärten auf Befragen, nur einmalig die parenterale Applikationsform von Tilidin versucht und hierbei Kreislaufsymptome, Horrorzustände und Erbrechen beobachtet zu haben. Einige Pharmakologen meinen, daß Tilidin sublingual über den enterohepatischen Kreislauf in Nortilidin und Bisnortilidin verwandelt wird und daß nur diese Metaboliten morphinähnlich wirken.

Drogenbeschaffung:

Während zu Beginn des Beobachtungszeitraumes fast ausschließlich Ärzte diese Droge verschrieben, stand gegen Ende des Beobachtungszeitraumes eine Beschaffungskriminalität in Form von Rezeptfälschungen, Diebstählen und Einbrüchen im Vordergrund. Zwischenzeitlich hatten vier alle Ärzte, die Valoron® an Drogenabhängige verschrieben hatten, persönlich aufgeklärt. Laut Angaben des Landeskriminalamtes München beinhalteten 1976 80% aller verfolgten Rezeptfälschungen Valoron®. Im Juli 1977 wurden in einer Münchener Großapotheke 10 000 10 ml-Fläschchen Valoron® von einem Drogenabhängigen entwendet und damit der Schwarzmarkt versorgt. Nach Angaben der Drogenabhängigen schwankte im Frühjahr 1977 der Schwarzmarktpreis zwischen 50 - DM und 220 - DM/10 ml.

Komplikationen:

Einige Patienten gefährdeten sich und ihre Umwelt durch Fehlverhalten im tilidinbedingten Drogenrausch, was in einem Fall eines jugendlichen Abhängigen verhängnisvolle Folgen hatte. Er zog sich am Arbeitsplatz eine schwere Blausäurevergiftung mit Verbrennungen zu, mußte im Hubschrauber eingeliefert und monatelang behandelt werden.

Eine 82jährige Patientin, die zuletzt 5 mal 30 Tropfen Valoron® von ihrem Hausarzt gegen Osteoporoseschmerzen verschrieben bekam, verstarb im Laufe des klinischen Entzugs an einem Herz-Kreislaufversagen (Tachyarrhythmia absoluta mit heterotropen Extrasystolen und Bigeminus, Hyperglykämie).

Ein weiterer Patient spritzte sich im Tilidinentzug Folidolöl (Alkylphosphat) in die Vene.

Ein 35jähriger Tilidinabhängiger wurde nach einem Apothekeneinbruch, wobei er Valoron®-Ampullen entwendet hatte, gestellt und wegen Entzugserscheinungen in das Bezirkskrankenhaus eingewiesen. Dort schluckte er auf dem Höhepunkte der Entzugserscheinungen in suicidalen Absicht eine Kapsel mit ca. 350 g Kaliumcyanid. Wir flogen mit dem Hubschrauber dorthin, führten die Diagnostik und die Antidottherapie durch. Der Patient verstarb jedoch an den Folgen multipler Thrombosen am Hirnstamm am fünften Tag.

Ein 23jähriger Patient mit einem insulinpflichtigen Diabetes mellitus machte einen freiwilligen Entzug von Tilidin. Bis dahin hatte er täglich 20 ml Valoron® zu sich genommen. Am 2. Tag, bei Beginn der Entzugsercheinungen, entläuft er von der Station.

Ein 54jähriger Patient, der organisch an einer Leberzirrhose litt, starb an den Folgen der Intoxikation durch Valoron®. Tilidin und seine Metaboliten wurden im Blut des Patienten gefunden.

Ein 20jähriger Patient, der schon zweimal in stationärer Behandlung zum Tilidinentzug bzw. -intoxikation war, wurde wegen Selbstgefährdung bei Intoxikation in das Bezirkskrankenhaus eingewiesen und dort nach einem Rückfall verwahrt. Er hatte sich dort zu Beginn der Entzugsercheinungen in suicidalen Absicht 2 ml eines Pflanzenschutzmittels (Dichlorphos) i.v. injiziert. Durch sofortige Antidotbehandlung, Hub-schrauberübernahme und Hämodialyse mit Hämo-perfusion konnte er gerettet werden. Der Patient schluckte täglich 20 ml Valoron®.

Ein 50jähriger Patient mit Tilidin-Alkohol-Entzugsdelir bot während seines dreimonatigen Krankenhausaufenthaltes auf einer Intensivstation das Bild eines schweren verlängerten fünfwöchigen Delirs mit Tracheotomie und Pneumonie. Der Tilidinnachweis im Blut des Patienten war positiv.

Primäre Abhängigkeit

Ein 38jähriger Patient, der seit sechs Jahren nachgewiesen primär und ausschließlich Valoron®-abhängig war, schluckte täglich 20 ml. Er wird zum klinischen Entzug eingewiesen, der sich in Unruhe, Mydriasis, Durchfällen, starken Schmerzen und Colitis ulcerosa und Anorexia nervosa als Begleiterscheinungen äußert. Als Komplikation stellte sich eine intrahepatische Cholestase ein, die während des Entzugs zunimmt (AP: von 299 U/l auf 840 U/l; gamma-GT: 1640 U/l). Größe: 175 cm, Gewicht: 33,5 kg.

Eine 25jährige Krankenschwester, die nachgewiesen seit vier Jahren tilidinabhängig ist, erhielt nach einer Zahnextraktion Valoron® gegen Schmerzen. Seither verschrieben ihr verschiedene Ärzte und ihr Hausarzt laufend Valoron®. Außerdem erwarb die Patientin die Droge durch zahlreiche Rezeptfälschungen und Diebstähle auf Station, um ihren täglichen Bedarf von 60 ml zu decken. Sie unternimmt mehrere Entzugsversuche, wird jedoch immer wieder rückfällig. Vor einem Jahr wurde eine tilidinbedingte cholestatische Hepatitis konstatiert, die mehrmonatige Krankenhausaufenthalte zur Folge hatte.

Ein 31 j ähriger Patient, der an PCP leidet, ist nach eigenen Angaben seit zwei Jahren tilidinabhängig (10 ml/ die). Er begibt sich freiwillig in stationäre Behandlung und wird von Tilidin entzogen.

Literatur:

- BOVENVAN, M., DAENENS, P., BRUNEEL, N.: A Death Gase Involving Tilidine, Arch. Tox. 36, (1976), 121-125.
 BEIL, H.-W.: Warnung vor der Verschreibung von Valoron® (Tilidin) an Jugendliche, Hamb. Ärztbl. (1974), 177-178.
 BEIL, H.-W.: Ist der Tilidinmißbrauch gestiegen? Med. Klin. 72, 26, (1977), 4-6.
 BEIL, H.-W., TROJAN, A.: Tilidin (Valoran®)-Mißbrauch, MMW 118,20, (1976), 633-638.
 BERGER, H., BÖRSCH-ISING, M.: Zum Mißbrauchspotential von Tilidin (Valoron®), Med. Klin. 74, 15, (1979), 563-569.
 CRONHEIM, G., WARE, P.A.: Int. Pharm. Exp. Ther. 92, (1948), 48-53.
 DAUNDERER, M.: Valoron®—ein gefährlicher Stoff? MAA 27, (1976), 14.
 DAUNDERER, M.: Pro und Contra Tilidin, Deutsche Apoth. Zeit. 49, (1977), 2069.
 DAUNDERER, M.: Die Auslösung von Entzugsercheinungen bei Tilidinabhängigkeit mit Levallorphan, MAA 45, (1977), 20.
 DAUNDERER, M., LANDVOGT, E.: Fallbeschreibung einer Valoron® N-Abhängigkeit, Arzn. Tel. 2 (1979), 9-10.
 DIECKHÖFER, K., WOLF, R., SCHOLL, R.: Tilidin (Valoran®)-Mißbrauch und -Delir bei chronisch neurologischen Schmerzsyndromen. MMW 119, 44, (1977), 1431-1432.
 ECONOMOU, G.: Valoron® in der Unfallchirurgie. MMW 11, (1972), 509-511.
 DEGENERING, F.H., RADECK, R.: Die Wirkung von DL-trans-2-Dimethylamino-1-phenyl-cyclohex-3-en-trans-1-carbonsäureäthylester • HCL auf den Lungenkreislauf beim Menschen im akuten Versuch. Arz. Forsch. (Drug Res.) 22,3, (1972), 580-582.
 EINEM, J.v.: Schreiben der Fa. Goedecke: „Im April 1987“, MAA 22, (1978), 15.
 FELDHEGE, F.-J., DAUNDERER, M.: Die medizinisch-psychologische Entzugsbehandlung im Rahmen eines ambulanten Therapieprogramms für jugendliche Drogenabhängige (‘Fixer’), (1975).
 FINK, M., ZAKS, A., RESNICK, R.B., FREDMAN, A.M.: Narcotic Antagonists in the Treatment of Opiate Dependence, Int. Zeitschr. f. Klin. Pharm., Ther. u. Tox. 4, (1971), 446-454.
 FISHMAN, J., ROFFWARG, H., HELLMAN, L.: Disposition of Naloxone-7,8-H in Normal and Narcotic-Dependent Men. Journ. Pharm. and Experim. Therap., 3, (1973), 575-580.

- GABKA, J.: Die analgetische Potenz von Valoron® - Bestimmungen der Dosisrelationen durch Reizschwellenmessungen. *Krankenhausarzt* 51, (1978), 436-439.
- GATTIKER, R., DIMAI, W., BERLIN, J., HOSSL, G.: Aufhebung der Atemdämpfung durch Naloxone nach hochdosierter Fentanyl-Anaesthetie in der Gefäßchirurgie. *Anaesth.* 27, (1978), 267—271.
- GEISLER, L.S., ROST, H.-D., VOGEL, F.: Doppelblindstudie über das Verhalten der Atmung nach intravenöser Verabreichung von Tilidin und Pentazocin. *Prakt. Anästh.* 10 (1975), 81-87.
- GOEDECKE: Produktinformation zu Valoron®, (1974), 941/34/VII.
- GOEDECKE: Leserschrift: Tilidin (Valoron®), *MÄA* 32, (1977), 11.
- GOEDECKE: Produktinformation zu Valoron® N (1978), 610/48/7.
- GOEDECKE: Godecke® Tilidin Injektionslösung. *Pharm. Zeit.* 125, 15, (1980), 772.
- HÄRLE, F., NIEDERDELMANN, H.: Klinische Prüfung eines neuen Analgetikums bei Schmerzen im Kiefer- und Gesichtsbereich. *Med. Welt* 21/34, (1970), 1453-1455.
- HANLON, T.H.E. MCCABE, O.L., SAVAGE, C., KURLAND, A.A.: A Controlled Comparison of Cyclazocine and Naloxone Treatment of the Paroled Narcotic Addict. *Int. Pharmacopsychiatr.* 10, (1975), 240-250.
- HEINZOW, B., LÜLLMANN, H.: Pharmakokinetische Grundlage eines möglichen Mißbrauchs von Valoron® N. *Deutsches Ärztebl.* 15, (1979), 1003-1006.
- HERMANN, W., WIEGLEB, J., LEUSCHNER, F.: Toxikologische Untersuchungen über ein neues star wirksames Analgetikum. *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)* 8, (1970), 983-990.
- HUG, P., KUGLER, J., ZIMMERMANN, W., LAUB, M., DOENICKE, A.: Die Wirkung von Naloxon und Levallorphan nach Fentanyl auf Blutgase, EEG und psychodiagnostische Tests. *Anaesthesist* 27, (1978), 280-286.
- JÄGER, H.: Mehr Sicherheit für Tilidin (Valoron®). Gleichstellung durch Betäubungsmittelverordnung. *Ärztl. Praxis*, Leitartikel vorgesehen, (1977).
- JAKOB, F.J.: Drogen-Notfälle. *Fortschr. Med.* 94, (1976), 1218-1222.
- JASINSKI, D.R., Nurr, J.G.: Proceedings of the Comitee on Problems of Drug Dependence. National Academy of Sciences, National Research Council, (1973), 108-118.
- JASINSKI, D.R., GRIFFITH, J.D., CARR, C.B., GORODETZKY, C.W., KULLBERG, M.P.: In: Proceedings of the Comitee on Problems of Sciences, National Research Council, (1974), 88-95.
- KLAPETEK, J.: Langzeitanwendung von Valoron® bei Trigeminalneuralgien. *Med. Welt* 22/39, (1971), 1523-1526.
- KURLAND, A., HANLON, T., MCCABE, O.L.: Naloxone and the Narcotic Abuser: A Controlled Study of Partial Blockade. *Int. Journ. of the Addictions* 9/5, (1974), 663-672.
- KURLAND, A., MCCABE, O.L., HANLON, T.: Contingent Naloxone (N-allylnoroxymorphone) Treatment of the Paroled Narcotic Addict. *Int. Pharmacopsychiat.* 10 (1975), 157-168.
- KURLAND, A., MCCABE, O.L., HANLON, T.: Contingent Naloxone Treatment of the Narcotic Addict: A Pilot Study. *Int. Journ. of the Addictions* 11(1), (1976), 131-142.
- KUSCHINSKY, G., LÜLLMANN, H.: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. Thieme Verl., Stuttg., 7. Aufl., (1978).
- LANDVOGT-HIEBER, E.M.: Klinischer Nachweis der Opioidwirkung von Tilidin und Valoron N. Diss, München 1980.
- LANGREHR, D.: Antagonisten morphinartiger Analgetika. *Anaesthesist* 27, (1978), 257-258.
- MOYES, D.G., KINGSTON, H.G.G.: The Respiratory Effects of Tilidine Hydrochloride. *Med. Journ.* 49, (1975), 1297-1298.
- ROMAGNOLI, A., KEATS, A.S.: Comparative respiratory depression of tilidine and morphine. *Clin. Pharmac.* 5, (1975), 523-528.
- SCHMID, G., RÖTHLEIN, H.: Valoron®-Behandlung chronischer Schmerzzustände eines internistischen Krankengutes. *Zeitschr. f. Allgem. med./D. Landarzt* 48 (1972), 878-879.
- SCHUBERTH, P.-K.: Ein Fall von Valoron®-Abhängigkeit. *Ther. d. Gegenw.* 114, (1975), 387-394.
- TAMMISTO, T., TAKKI, S., AROMAA, K., JANKMAN, L.: Comparison of pethidine and tilidine in man. *Acta anaesth. scand.* 54, (1974), 5-24.
- TAMMISTO, T., TIGLERSTEDT, L.: Respiratory Depressant Action of Tilidine during N₂O 4- O₂ Anaesthesia. *Acta anaesth. scand.* 20, (1976), 378-382.
- TEICHER, H., STELZER, H.G.: Valoron® in der klinischen Prüfung. *Med. Welt* 21/34, (1970), 1456-1460.
- TOMEK, H.: Valoron®, ein neues Analgetikum zur Behandlung postoperativer Schmerzzustände. *Ther. d. Gegenw.*, (1972), 1139-1146.
- TROJAN, A., BEIL, H.W., BERGER, H., DAUNDERER, M., HECKMANN, G., HIEBER-LANDVOGT, E., KELLERMANN, B., SÖLLNER, H.: Zur Frage der „primären“ Abhängigkeit von Tilidin (Valoron® und Valoron® N). *Öff. Gesundh.-Wesen* 41, (1979), 864-870.
- VOLLMER, K.-O., ACHENBACH, H.: Zum Metabolismus von DL-trans-dimethylamino-1-phenylcyclohex-3-en-trans-1-carbonsäureäthylester-hydrochlorid. *Arzneim. Forsch. (Drug Res.)* 24, 9, (1974), 1237-1242.
- WIECK, H.H., HERMANN, M., HEINRICH, G.P.: Beitrag zur Analyse des Abhängigkeits- und Mißbrauchspotentials von Tilidin (Valoron®). *Ther. Woche* 27, (1977), 3183-3198.

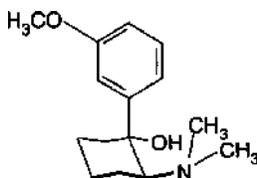
Tramadol

Synonyma:

(±)-trans-2-(Dimethylaminomethyl)-1-(m-methoxyphenyl)-cyclohexanolhydrochlorid
N,N-Dimethyl-N¹[2-hydroxy-2-(m-methoxyphenyl)cyclohexyl]methylamin

Chemische Formel:

$C_{16}H_{25}NO_2$



Beschaffenheit:

MG: 299,8; Schmelzpunkt 182°C;
weißes, kristallines, geruchloses Pulver von bitterem Geschmack; leicht wasserlöslich; $pK_a = 8,3$; pH einer wäßrigen Lösung (1 g in 100 ml Wasser) = 5,4.

Verwendung:

Starke bis mittelstarke akute oder chronische Schmerzzustände sowie bei schmerzhaften diagnostischen Gegenanzeigen:
akute Alkohol-, Schlafmittel-, Analgetika- und Psychopharmakaintoxikationen.

Vorkommen:

Amadol® (TAD)
TRADOL-PUREN® (Isis Puren)
Trama-BASF® (BASF Generics)
Tramabeta (betapharm)
Tramadol (Heumann)
Tramadol AL (Aliud Pharma)
Tramadol AWD (Arzneimittelwerk Dresden)
Tramadolor® (Hexal)
Tramadol-ratiopharm® (ratiopharm)
Tramadol Stada® (Stada)
Tramadol Tabs Lichtenstein (Lichtenstein)
tramadol von et (et-Arzneimittel)
Trama-Dorsch® (Nycomed)
Tramadura® (durachemie)
Tramagetic® (Azupharma)
Tramagit® (Krewel Meuselbach)
Tramal® (Grünenthal)
Tramamerck® (Merck Generika)
Trama-Sanorania (Sanorania)
Tramedphano® (medphano)
Tramundin® (Mundipharma)

Wirkungscharakter und Stoffwechselverhalten:

Tramadol ist ein 1978 eingeführtes, stark wirkendes Analgetikum aus der Klasse der reinen Opiatagonisten, das in therapeutischen Dosen nicht zu Atemdepression, Obstipation und Hemmung der Diurese führt. Es besitzt keine antiphlogistischen und antipyretischen Effekte.

Analgetische Wirkung:

Wie die Opiatanalgetika hemmt Tramadol die Schmerzwahrnehmung in starkem Maß und ermöglicht eine emotionelle „Distanzierung“ von Schmerzgeschehen. Durch den reinen Opiatantagonisten Naloxon kann die analgetische Wirkung aufgehoben werden, durch Nalorphin nur unvollständig.

Die analgetische Potenz entspricht nach subkutaner Injektion an der Maus der von Codein oder Dextropropoxyphen; im Vergleich zu Pethidin ist es halb so wirksam, gegenüber Morphin 5mal schwächer.

ED₅₀ (mg/kg KG) subkutan an der Maus:

Tramadol	16	Codein	15
D-Propoxyphen	12	Morphin	3
Pethidin	9		

Bei oraler Verabreichung wirkt Tramadol so stark wie Pethidin oder Codein und stärker als D-propoxyphen. Der Wirkungsunterschied zwischen oraler und subkutaner Applikation ist bei Tramadol nur gering. Das Verhältnis ED₅₀ oral zu subkutan beträgt bei Tramadol 1,5, Codein 1,3, Pethidin 2,4, D-propoxyphen 7 und Morphin 4,7.

Entwicklung von Toleranz und Abhängigkeit:

Entsprechend dem opiatartigen Wirktyp kann Tramadol Toleranz und Abhängigkeit auslösen, aber im Vergleich zu Morphin wesentlich schwächer. Die körperliche Abhängigkeit nach Langzeitbehandlung mit Tramadol ist vergleichbar mit der nach Pentazocingabe. Entzugsverhalten ist wesentlich seltener und in geringerer Intensität auszulösen als mit Morphin.

Bei Kreuzapplikationsversuchen an morphinabhängigen Ratten konnten keine Entzugssymptome durch Tramadol aufgehoben werden. Die Wirkintensität von Tramadol reicht nicht aus, Morphin zu substituieren. Von über 150 Patienten mit starken Tumorschmerzen zeigten nach 3 Wochen Tramadolbehandlung mit 200 bis 400 mg/d 85,4 % keine Entzugssymptome, 7,9 % marginale und 6,7 % leichte Entzugssymptome.

Antitussive Wirkung:

Tramadol hemmt dosisabhängig den Hustenreiz. Nach parenteraler Gabe ist Tramadol ebenso wirksam wie Codein, bei oraler Applikation aufgrund der besseren Verfügbarkeit fünffach stärker.

Wirkung auf die Atmung:

Bei wachen Tieren erhöht Tramadol bis 20 mg/kg i.v. das Atemvolumen über eine Steigerung der Atemfrequenz. Diese Dosis liegt etwa 20fach über der therapeutischen Dosis beim Menschen.

Im Unterschied zu der atemstimulierenden Wirkung niedriger Morphindosen, die durch den Opiatantagonisten Naloxon aufhebbar ist, ist die Atemstimulierung durch hohe Tramaldosen, die durch den alpha-Blocker Phentolamin aufhebbar ist, nicht Ausdruck einer opiattypischen, sondern einer schwach sympathikomimetischen Wirkung.

Die Spontanatmung narkotisierter Tiere wird ebenso wie die CO₂-stimulierte Atmung wacher Tiere durch Tramadol in Dosen über 200 mg/kg i.v. mit etwa 1/10 bzw. 1/5 der Wirkstärke von Morphin dosisabhängig vermindert.

Kardiovaskuläre Wirkung:

Tramadol steigert bei einer Dosierung von 1 mg/kg i.v., die etwa der therapeutischen entspricht, gering den Blutdruck und die Herzfrequenz aufgrund einer leichten sympathikomimetischen Wirkung, die auf einer Hemmung des neuronalen Noradrenalin-Uptake beruhen dürfen.

Bei intravenöser Gabe in hoher Dosierung (10 mg/kg) senkt Tramadol initial den arteriellen Blutdruck und vermindert die kardiale Kontraktilität, die Herzfrequenz und das Herzminutenvolumen.

Wirkung auf den Intestinaltrakt:

Die Wirkung von Tramadol auf den Intestinaltrakt ist opiattypisch, aber im Gegensatz zu Morphin und vergleichbar mit anderen schwachen Opiatanalgetika werden für die sekretionshemmende anti diarrhoi-

sehe Wirkung wesentlich höhere Dosen benötigt als für die Hemmung der intestinalen Passage (Morphin 1 : 1,6; Tramadol 1 : 4,6; Pentazocin 1 : 9,2; Tilidin 31,7). Aus dem Unterschied der Wirkdosen für die Hemmung der Passage und der Sekretion wird für Tramadol eine im Vergleich zur analgetischen Wirkung geringe obstipierende Nebenwirkung abgeleitet.

Wirkung auf die Pupillenweite:

Tramadol hat eine opiattypische Wirkung auf die Pupillenweite. Die Tramadolmydriasis ist allerdings durch Opiatantagonisten nur teilweise hemmbar; sie beruht z.T. offensichtlich auf sympathikomimetischen sowie zentralen anticholinergen Eigenschaften von Tramadol.

Interferenzen:

Aufgrund der Hemmung des Noradrenalin- und Serotonin-Uptake verstärkt Tramadol die Wirkung von MAO-Hemmern, so daß bei einer Kombination mit MAO-Hemmern Vorsicht geboten ist. Die Krampfwirkung hoher Tramaldosen wird durch Barbiturate und Benzodiazepine abgeschwächt und durch Neuroleptika verstärkt. Die sedierende Wirkung von Tramadol wird dagegen durch zentraldämpfende Substanzen allgemein erhöht.

Da Tramadol keine Induktionswirkung auf Leberenzyme besitzt und nur eine sehr geringe Eiweißbindung eingeht, ist eine Beeinflussung der Wirkung anderer Substanzen bzw. Modifizierung der Eigenwirkung durch Enzyminduktion oder Verdrängung aus der Proteinbindung nicht zu erwarten.

Stoffwechselverhalten:

Bei oraler Gabe werden ca. 90% resorbiert, die absolute Bioverfügbarkeit liegt bei 65%. Zwei Stunden nach Einnahme von Tramadol-Kapseln werden maximale Serumspiegel erreicht, bei 100 mg Tramadol 250-300 ng/ml. Nach intravenöser Gabe wird Tramadol rasch verteilt. Die Proteinbindung beträgt 4% und kann deshalb klinisch vernachlässigt werden.

Metabolismus:

Die Metabolisierung erfolgt durch N- und O-Demethylierung sowie durch Konjugierung der O-Demethylierungsprodukte mit Glukuron- und Schwefelsäure. Von den 11 bekannten Metaboliten ist nur O-Desmethyl-Tramadol pharmakologisch aktiv. Die biologische Halbwertszeit von Tramadol und seinen Metaboliten beträgt 6 bzw. 8 Stunden.

Ausscheidung:

Die Ausscheidung erfolgt überwiegend renal, zu ca. 30% wird dabei unverändertes Tramadol ausgeschieden.

Toxizität:

LDL₀ oral Ratte: 228 mg/kg

LDL₀ subkutan Ratte: 286 mg/kg

LD₅₀ oral Maus: 350 mg/kg

An Maus und Ratten treten unterhalb des letaltoxischen Bereichs opiattypische und durch Naloxon antagonisierbare Symptome wie Hemmung des Schmerzreflexes, Mydriasis, Strausbschwanz und leichter Rigor auf, im letaltoxischen Bereich Tremor und klonische Krämpfe, die durch Naloxonvorbehandlung nicht antagonisierbar und somit von der Opiatwirkung unabhängig sind.

Tab. 1: LD₅₀-Werte (mg/kg) bei verschiedenen Tierspezies (einmalige Applikation)

	oral	s.c.	i.m.	i.v.
Maus	350	200	—	68
Ratte	228	286	-	-
neugeb. Ratte	100	ca. 82	-	-
Meerschweinchen	850	245	-	-
Kaninchen	500	—	150-300	40-50
Hund	ca. 450	-	50-100	ca. 50

Die Tiere sterben wenige Minuten bis Stunden nach der Applikation infolge Atemstillstand. Bei wiederholter oraler Applikation über sechs Wochen ändert sich der LD₅₀ Wert nicht. Dosen im letal-toxischen Bereich führen über zwei bis sechs Monate zu leichten Veränderungen im Blutbild und der Leber sowie zu Krämpfen.

Die therapeutische Breite von Tramadol gemessen am Verhältnis LD₅₀ zu niedrigstem und höchstem gefundenem ED₅₀-Wert, beträgt an der Maus 33-7 : 1, an der Ratte **44-19** : 1. Die höchste bisher bekannt gewordene Einmaldosis am Menschen beträgt 600 mg (300 mg s.c. und 300 mg oral). Dabei tragen Unruhe, Ängstlichkeit, Zittern und gesteigerte Reflexe auf; durch Pentobarbitalbehandlung konnten diese Symptome reduziert werden. Puls und Blutdruck waren normal geblieben.

Symptome und klinische Befunde:

Schwitzen, besonders bei zu rascher i.v.-Anwendung

Schwindel

Übelkeit

Erbrechen (sehr häufig)

Mundtrockenheit

Müdigkeit und Benommenheit

selten Angeregtheit oder dysphore Reaktionen

Blutdrucksenkung, besonders bei kreislauf labilen Patienten nach i.v.-Injektion um 20-30 mm Hg; dadurch evtl. Krämpfe.

Nachweis:

Dünnschichtchromatographie zum qualitativen Nachweis im Urin;

Gaschromatographie zur quantitativen Bestimmung in Serum und Urin;

Gaschromatographisch-massenspektrometrische Methode (Serum);

Hochdruckflüssigkeitschromatographische Methode für Tramadol und alle bekannten Metabolite nach Applikation von radioaktivem Tramadol.

Therapie:

Akut:

Nach oraler Aufnahme primäre Giftentfernung durch Magenspülung, Gabe von Medizinalkohol und Glaubersalz.

Bei Atemdepression Antidot: Naloxon (Narcanti®) i.v.

Chronisch:

Entwöhnung siehe Heroin.

Besonderheiten:

Wegen starker emetischer Nebenwirkung extrem seltener Mißbrauch.

Literatur:

ERLACIN, S., FRANKUS, E., LINTZ, W.: Metabolism of Tramadol in Man and Animals. Joint Meeting of the Scandinavian and German Pharmacological Societies, Lübeck-Travemünde. Naunyn-Schmiedeberg'sche Arch. Pharmacol. 313 (1980) R51.

FLICK, K., FRANKUS, E., FRIDERICHS, E.: Untersuchungen zur chemischen Struktur und analgetischen Wirkung von phenylsubstituierten Aminomethylcyclohexanolen. Arzneim. Forsch. (Drug Res.) 28 (I) (1978) 107-113.

FLOHE, L., AREND, I., CODAL, A., RICHTER, W., SIMON, W.: Klinische Prüfung der Abhängigkeitsentwicklung nach Langzeitapplikation von Tramadol. Arzneim. Forsch. (Drug Res.) 28 (I) (1978) 213-217.

FRANKUS, E., FRIDERICHS, E., KIM, S.M., OSTERLOH, G.: Über die Isomerentrennung, Strukturklärung und pharmakologische Charakterisierung von 1-(m-Methoxyphenyl)-2-(dimethylaminomethyl)-cyclohexanol-1. Arzneim. Forsch. (Drug Res.) 28 (I) (1978) 114-121.

FRANKUS, E., FRIDERICHS, E., WILSMAN, K.: Phenylsubstituted Aminomethylcyclohexanole Derivates with Potential Analgesic Action. Joint Meeting of the Scandinavian and German Pharmacological Societies. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 313 (1980) R28.

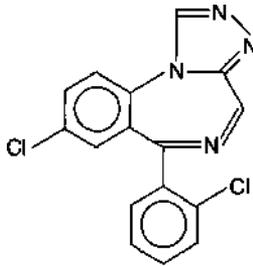
- FRIDERICH, E., FELGENHAUER, F., JOUGSCHAAP, R., OSTERLOH, G.: Pharmakologische Untersuchungen zur Analgesie, Abhängigkeits- und Toleranzentwicklung von Tramadol, einem stark wirkenden Analgetikum. *Arzneim. Forsch. (Drug Res.)* 28 (I) (1978) 122-134.
- FRIDERICH, E., MÜLLER, B., WILSMAN, K.: Pharmacological Characterization of Tramadol - A New Synthetic Opioid Analgesic. Joint Meeting of the Scandinavian and German Pharmacological Societies. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 313 (1980) R29.
- FRIEDEL, B.: Die Wirkung von Tramadol auf das Elektroenzephalogramm und Elektronystagmogramm. *Arzneim. Forsch. (Drug Res.)* 28 (I) (1978) 187-189.
- HUBER, H.P.: Psychologische Wirkungsprüfung eines neuen Analgetikums aus der Cyclohexanol-Reihe: Ein Beitrag zur Abklärung des psychischen Abhängigkeitspotentials der Substanz Tramadol. *Arzneim. Forsch. (Drug Res.)* 28 (I) (1978) 189-191.
- KARSCH, R., WIEGAND, V., BLANKE, H., KREUZER, H.: Wirkung eines neuen Analgetikums (Tramadol) auf die Hämodynamik bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit. (*Z. Kardiol.* 68 (1979) 599-603.
- LAGLER, F., HELM, F., ETZEL, V., KIEL, H.: Toxikologische Untersuchungen mit Tramadol, einem neuen Analgetikum. *Arzneim. Forsch. (Drug Res.)* 28 (I) 1978, 164-172.
- LINZ, W.: Pharmacokinetics of Tramadol in Man and Animals. Joint Meeting of the Scandinavian and German Pharmacological Societies. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 313 (1980) R53.
- MURANO, T. et al.: Studies of dependence on Tramadol in rats. *Arzneim. Forsch. (Drug Res.)* 28 (10) (1978) 152-158.
- OSTERLOH, G., FRIDERICH, E., FELGENHAUER, F.: Allgemeine pharmakologische Untersuchungen mit Tramadol, einem stark wirkenden Analgetikum. *Arzneim. Forsch. (Drug Res.)* 28 (I) (1978) 135-151.
- RICHTER, W., FLOHE, L., GIERTZ, H.: Clinical Evaluation of Dependence Liability of Tramadol. Joint Meeting of the Scandinavian and German Pharmacological Societies. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 313 (1980) R62.
- SCHÜTZ, H.: Zum Nachweis des neuen Analgetikums Tramadol. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 17 (1979) 85-88.
- TOMIZAWA, S. et al.: Chronic Toxicity of 1-(m-Methoxyphenyl)-2-dimethyl-aminomethyl-cyclohexanol-1-ol Hydrochlorid in Rabbits. *Pharmacometrics* 7 (1973) 1087-1095.
- VOGEL, W., BURCHARDI, H., SIHLER, K., VALIC, L.- Über die Wirkung von Tramadol auf Atmung und Kreislauf. *Arzneim. Forsch. (Drug Res.)* 28 (I) (1978) 183-186.
- YANAGITA, T.: Drug Dependence Potential of 1-(m-Methoxyphenyl)-2-(dimethylaminomethyl-cyclohexanol-1-ol Hydrochloride (Tramadol) in Monkeys. *Arzneim. Forsch. (Drug Res.)* 28 (I) 1978, 159-163.

Triazolam

Synonym:

8-Chlor-6-(2-chlorphenyl)-1-methyl-4H-1,2,4-triazolo(4,3-a)-(1,4)benzodiazepin

Chemische Formel:



Beschaffenheit:

Geruchloses, weißes kristallines Pulver; gut löslich in Chloroform (35-55 g/l), weniger Ethanol (1-2 g/l) und Wasser (unter 1 g/l); Molekulargewicht 343,2; Schmelzbereich 238-241°C.

Vorkommen:

Halcion® (Pharmacia & Upjohn)

Verwendung:

Schlafstörungen.

Wirkungscharakter:

1980 eingeführtes kurz wirkendes Benzodiazepinderivat zur Behandlung von Schlafstörungen. Mit relativ hoher Affinität zu benzodiazepinspezifischen Rezeptoren im ZNS verstärkt es die Wirkung inhibitorischer Neurone, bei denen Gamma-Amino-Buttersäure (GABA) als Transmitter dient.

Halbwertszeit 2-5 Std.; totale Clearance 280 ml/min. Eiweißbindung 89 %.

Hypnotikum mit zwei aktiven Metaboliten von kurzer Halbwertszeit (3-8 Std.). (PAKES).

Verstärkt die Wirkung von anderen Psychopharmaka, von Alkohol, Schmerz- und Schlafmitteln.

*Angstzustände statt Schlafstörungen?**

120 Schlafgestörten (82 Frauen, 83 Männern) wurde nach einer 15tägigen Anpassungsphase unter Plazebo an 25 aufeinanderfolgenden Abenden in Gruppen à 40 Personen jeweils 0,5 mg Triazolam, 2 mg Lormetazepam und Plazebo verabreicht. Für die letzten fünf Nächte der insgesamt 45tägigen Studie erhielten alle Patienten wiederum Plazebo.

Beide Medikamente bewirkten eine subjektive Verbesserung des Schlafes, die triazolambehandelten Patienten gaben jedoch tagsüber vermehrt Angst, unangenehme somatische Empfindungen, nach zehn Tagen unter Triazolam auch psychotisch anmutende Symptome einschließlich Derealisations- und Depersonalisationsempfindungen an. Von den Untersuchungen wurde der seelische Zustand triazolambehandelter Patienten am Ende der Studie deutlich häufiger als „sehr schlecht“ eingestuft (ADAM 1989). Hatten die Autoren ähnliche Bilder bislang als reine Entzugseffekte aufgefaßt, so stellen sie nunmehr drei andere Mechanismen zur Diskussion: Akkumulation eines nicht identifizierten toxischen Metaboliten von Alpra-

* Quelle: OEMLING, J.: Fortschritt!. Med. 29 (1989), 9

zolam, eine Überschneidung von Wirk- und Entzugssymptomen sowie die Induktion eines endogenen inversen Benzodiazepinantagonisten durch das Pharmakon.

Die Entwicklung von Benzodiazepinhypnotika zielt auf Präparate mit kürzerer Serumhalbwertszeit (HWZ) und inaktiven Metabiliten. Unerwünschte Wirkungen von Benzodiazepinderivaten mit ultrakurzer HWZ (Triazolam: 1,5 bis 3 Stunden) im Sinne vermehrter Angst und Schlafstörungen sind bekannt. Die vorliegende Arbeit untersucht erstmals im direkten Vergleich das Auftreten derartiger Effekte unter einer längerdauernden Behandlung mit Triazolam gegenüber einem anderen Benzodiazepinhypnotikum, das mit Ausnahme der längeren HWZ (8 bis 13 Stunden) sehr ähnliche Eigenschaften aufweist. Insofern dürften die beobachteten, bereits früher als „Halcion-Syndrom“ bezeichneten Symptome auf die ultrakurze Plasma-HWZ dieser Verbindung zurückzuführen und als Entzugsphänomen zu deuten sein.

Die von einigen Triazolam-Probanden geklagte innere Unruhe bei äußerlich auffälliger Müdigkeit könnte auf unterschiedliche Affinitäten von Triazolam zu den Benzodiazepinrezeptoren in den funktionell unterschiedlichen Wirkregionen zurückzuführen sein. Für die Verordnungspraxis von Benzodiazepinen ist zu beachten, daß die Verstärkung einer Angstsymptomatik unter dieser Medikation auch vom Pharmakon selbst herrühren kann und, sofern eine weitere medikamentöse Anxiolyse angezeigt ist, ein Benzodiazepin mit längerer HWZ erwogen werden sollte. Auch hat sich bewährt, bei Entzugssymptomen nach Absetzen eines kurzwirksamen Benzodiazepins auf eine Verbindung mit geringerer Eliminationsgeschwindigkeit überzugehen und diese dann auszuschleichen.

Der Gedanke, daß Benzodiazepinderivate in der Lage sein könnten, im Sinne einer Gegenregulation die Bildung eines endogenen inversen Benzodiazepinagonisten (mit entgegengesetztem Wirkungsspektrum, also anxiogen, epileptogen usw.) zu induzieren, ist überaus interessant und liefert für die zu den gewünschten Benzodiazepineffekten „spiegelbildliche“ Entzugssymptomatik eine plausible Erklärung. Allerdings ist diese Möglichkeit noch sehr spekulativ (LITTLE, 1987).

Mit 1,8 Millionen Packungen im Jahr 1990 im Wert von 21 Millionen DM (Apotheken-Abgabepreis) nahm Triazolam (HALCION) hinter Flunitrazepam (2,7 Millionen Packungen ROHYPNOL für 32 Millionen DM) Rang zwei unter den meist verordneten Benzodiazepinen ein, die ausschließlich als Schlafmittel angeboten wurden. Das Temazepam-haltige PLANUM erreichte nur ein Drittel der HALCION-Verkaufszahlen.

Mehrfach wurde vor schwerwiegenden ZNS-Störwirkungen unter Triazolam gewarnt. Innerhalb von acht Jahren erhielt die US-amerikanische FDA fast 200 Berichte über unerwünschte Wirkungen in Verbindung mit Triazolam - bezogen auf die Zahl der Verordnungen mehr als fünfmal häufiger als für andere Benzodiazepin-Hypnotika wie Temazepam (PLANUM, REMESTAN).

Bezogen auf 1 Million Verordnungen ruft das kurz wirkende (etwa 3 Stunden) Triazolam über 45fach häufiger anterograde Amnesien hervor als Temazepam, das wir wegen seiner günstigen Halbwertszeit von 5-12 Stunden neben Oxazepam (ADUMBRAN u.a.) als Standardtherapeutikum einstufen. Ein Arbeitsmediziner berichtet beispielsweise über einen Geschäftsreisenden, der sich nach der HALCION-Einnahme nicht daran erinnern kann, wie er durch die Flughafenkontrolle in das Hotel gekommen ist. Mit Agitiertheit, Psychose, Verwirrtheit, aggressiven Reaktionen und Krampfanfällen bei Entzug ist nach FDA-Daten unter Triazolam 8-34mal häufiger zu rechnen als nach Temazepam.

Wegen der nicht vertretbaren hohen Risiken von Abhängigkeit und erhöhter Nebenwirkungshäufigkeit wurden 1987/88 in Deutschland, Frankreich und Italien Zubereitungen mit 0,5 mg Triazolam vom Markt genommen. Die in der Bundesrepublik erhältlichen Tabletten zu 0,25 mg wurden in Australien wegen des Risikos unerwünschter Wirkungen nicht zugelassen. Dort ist lediglich eine 0,125 mg-Dosis auf dem Markt, die wahrscheinlich der therapeutisch vertretbaren Höchstdosis entspricht.

Häufigkeit und Schwere der zum Teil „paradoxen“ und daher von Arzt und Patienten nicht erwarteten Störwirkungen erfordern in den Triazolam-Produktinformationen auffällige Warnhinweise mit Erläuterung der ZNS-Effekte: „Anterograde Amnesie“ (Erinnerungsstörungen für Ereignisse nach Einnahme von Triazolam), „Travellers Amnesia“ und die folgenden ZNS-Reaktionen verschiedener Schwere werden nach therapeutischen Dosen von Triazolam auffällig häufiger als nach anderen Benzodiazepin-Hypnotika beschrieben: Angstzustand, Agitiertheit, auffälliges und aggressives Verhalten, Verwirrtheit, Delirium, Depression, Halluzination, Übererregbarkeit, Paranoia und Krampfanfälle beim Entzug. Treten solche Symptome bei einem HALCION-Patienten auf, ist die Indikation für die Anwendung des Benzodiazepins sorgfältig zu prüfen... Nach zwei Wochen andauernder Einnahme von Triazolam nimmt dessen Wirksamkeit deutlich ab. Es sollte daher maximal ein Bedarf für zwei Wochen verordnet werden.

(Quelle: HELLANDER F., WOLFE J.S.M.: at, 5 (1990), 49-50)

Stoffwechselverhalten:*Aufnahme:*

Rasche gastrointestinale Resorption, maximale Blutspiegel werden nach ca. 1,5 Stunden erreicht, bei einer Dosis von 0,88 mg ca. 5 mg/l.

Metabolism us:

Wegen des Triazolringes erfolgt nicht die für Benzodiazepine übliche N-Demethylierung, Oxidation in 2-Stellung und Hydroxylierung in 3 (neben Öffnung des Diazepinringes); die Hauptmetaboliten von Triazolam sind 4- und 1'-Hydroxytriazolam mit 11 bzw. 69 %. Die Plasmaproteinbindung beträgt 89 %; sie ist jedoch leicht reversibel (EBERTS).

Die bisherigen Untersuchungen lassen darauf schließen, daß die Clearance von Triazolam bei älteren im Vergleich zu jüngeren Individuen vermindert ist (GREENBLATT). Dies dürfte vorwiegend auf die bei betagten Personen verminderte Oxydationskapazität der Leber zurückzuführen sein, wobei zusätzlich eine bei älteren Menschen verminderte Leberdurchblutung eine Rolle spielen dürfte. Die bei älteren Patienten verminderte Triazolam-Clearance manifestiert sich vorwiegend in Form einer größeren Fläche unter der Serum-Konzentrationszeitkurve (= höhere biologische Verfügbarkeit), weniger in Form einer verlängerten Halbwertszeit.

Von Cimetidin ist bekannt, daß es die Oxydationskapazität der Leber beeinträchtigt und die Leberdurchblutung vermindert (FEELY). Die gleichzeitige Verabreichung von Triazolam und Cimetidin führt daher zu einer Erhöhung der biologischen Verfügbarkeit von Triazolam, ohne jedoch eine Änderung der Eliminationshalbwertszeit nach sich zu ziehen (ABERNETHY). Ähnliche Wirkungen lassen sich feststellen, wenn Triazolam gleichzeitig mit INH verabreicht wird. Obwohl bisher nicht untersucht, dürfte auch bei Patienten mit Leberzirrhose aus den genannten Gründen die biologische Verfügbarkeit von Triazolam nach oraler Gabe erhöht sein.

Ausscheidung:

Fast ausschließlich renal und in Form der Hydroxylierungsprodukte. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt für Triazolam 2,7 Stunden, für die Metaboliten 3,4 Stunden in der Initialphase und 7,8 Stunden in der Terminalphase.

Toxizität:*Akute Toxizität:*

Tab. 1: LD₅₀ (mg/kg KG) von Triazolam

Ratte	oral über 5000 mg/kg	intrapertoneal über 2000 mg/kg
Maus	oral über 2500 mg/kg	intrapertoneal über 1100 mg/kg

Chronische Toxizität:

im Langzeitversuch war Triazolam untoxisch in Dosen von 10-30 mg/kg bei Hunden und 30-100 mg/kg bei Ratten.

Nachweis:

qual.: Dünnschichtchromatografie

quant.: Gaschromatografie (GREENBLATT; JOCHEMSEN; ADAMS; BELVEDERE).

Symptome:*ZNS:*

Benommenheit, Schwindelgefühl, Koordinationsstörungen; Somnolenz und andere Zeichen zentraler Dämpfung (Atemdepression), Kopfschmerzen, Sehstörungen, Geschmacksalterationen; Amnesie; selten Verhaltensstörungen wie depressive Stimmungslage, plötzlich aggressive Anwandlungen, Verwirrung und suizidale Neigungen

gastrointestinal:

Oberbauchbeschwerden, Diarrhoe

allergisch:

Pruritis, Urtikaria

Therapie:

Primäre Giftentfernung durch Kohle-Pulvis-Gabe oder Magenspülung, Gabe von Medizinalkohle und Glaubersalz; Freihalten der Atemwege und ggf. künstliche Beatmung; bei Atemdepression Antidot Flumazenil (Anexate® 0,2 mg i.V., Wiederholung bei Bedarf); intravenöse Flüssigkeitszufuhr. In weniger schweren Fällen unter engmaschiger Kontrolle der Vitalfunktionen ausschlafen lassen.

Bei Überdosierung sofort Kohle-Pulvis, Klinikeinweisung unter Monitorkontrolle, Magenspülung, Kohle, Monitorkontrolle.

Plasmaexpander

Literatur:

ABERNETHY, D.R., GREENBLATT, D.J., DIVOLL, M., MOSCHITTO, L.J., HARMATZ, J.S., SHADER, R.I.: Interactin of Cimetidine with the triazolo Benzodiazepines alprazolam and triazolam. Submitted for publication (1982c).

ADAM, K., OSWALD, I.: Can a Rapidly-eliminated Hypnotic Cause Daytime Anxiety? *Pharmacopsychiatry* 22 (3), 115-119(1989).

ADAMS, W.J.: *Analytical Letters* 12: 657-671 (1979).

ADAMS, W.J., RYKERT, U.M., BOMBARDT, P.A.: *Analytical letters* 13: 149-161 (1980).

BELVEDERE, G., TOGNONI, G., FRIGERIO, A., MORSELLI, P.L.: *Analyt. Letters* 5: 531-541 (1972).

EBERTS, F.S., PHILOPOULOS, Y., REINEKE, L.M., VLIK, R.W.: *Clin. Pharmacol. Ther.* 29: 81-93 (1981).

FEELY, J., WILKINSON, G.R., WOOD, A.J.: *New Engl. J. Med.* 304: 692-695 (1981).

GALL, M. et al.: Synthesis and Pharmacology of Nocel Anxiolytic Agents derived from 2-(Dialkylamino)-methyl-4H-triazol-4-yl)-benzophenones and related Heterocyclic Benzophenones. *J. Med. Chem.* 19 (1976) 1057.

GREENBLATT, D.J., DIVOLL M., MOSCHITTO, L.J., SHADER, R.I.: *J. Chromatography* 225: 202-207 (1981a).

GREENBLATT, D.J., DIVOLL, M., ABERNETHY, D.R., MOSCHITTO, L.J., SMITH, R.B., SHADER, R.I.: Reduced clearance of triazolam in old age: Relation to antipyrine oxidizing capacity. Submitted for publication (1982b).

JOCHENSEN, R., BREIMER, D.D.: *J. Chromatography* 223: 438-444 (1981).

Ko, H. et al.: Radioimmunoassay of Triazolam. *Analytical Letters* 10 (1977) 1019.

LITTLE, H., Nun, D.J., TAYLOR, S.C.: *J. Psychopharmac.* 1: 35^6 (1987).

PAKES, G.E., BRODGEN, R.N., HEEL, R.C., SPEIGHT, T.M., AVERY, G.S.: *Drugs* 22: 81-110 (1981).

WANG, R. et al.: Determining Optimum Dose and Acute Tolerance of Triazolam. *J. Int. Med. Res.* 5 (1977) 184.

