Stimulanzien und Opioide

Die PDF-Datei wurde mit Hilfe des Open-Source-Werkzeugs „mwlib“ erstellt. Für weitere Informationen siehe http://code.pediapress.com/
PDF generated at: Tue, 11 Mar 2014 10:56:01 UTC

Inhalt

Artikel

Stimulanzien

Amphetamin 1

1-Benzylpiperazin 15

Kokain 17

Methylendioxypyrovaleron 33

N-Methylamphetamin 36

Methylphenidat 48

Sedativa

Buprenorphin 59

Codein 67

Dihydrocodein 72

Fentanyl 75

Heroin 80

Methadon 97

Morphin 105

Opium 111

Tramadol 116

Ergänzungen aus en.wikipedia nach s. 124

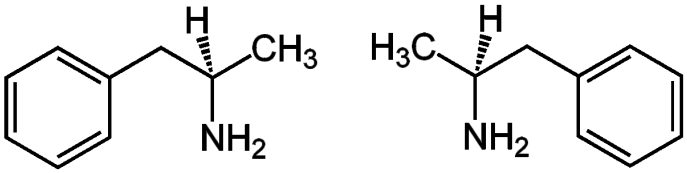
Ergänzungen Stimulanzien

Naphyrone 1 – 2
PMA 1 – 5
PMMA 1 – 3

Ergänzungen Opioide

O-Desmethyltramadol 1 - 3

Amphetamin

Strukturformel	
	
(R)-Amphetamin (links) und *(S)*-Amphetamin (rechts) Stereoisomere	
Allgemeines	
Freiname	Amfetamin
Andere Namen	• (±)-1-Phenylpropan-2-amin (IUPAC) • (±)-1-Phenylpropan-2-ylazan (alte IUPAC-Bezeichnung) • α-Methylbenzenethanamin • α-Methylphenethylamin • 1-Phenyl-2-aminopropan • β-Phenylisopropylamin • β-Aminopropylbenzen • Desoxynorephedrin
Summenformel	$C_9H_{13}N$
CAS-Nummer	• 300-62-9 • 2706-50-5 (als (±)-Hydrochlorid) • 139-10-6 (als (±)-Phosphat) • 60-13-9 (als (±)-Sulfat)
PubChem	3007 [1]
ATC-Code	N06 BA01 [2]
DrugBank	DB00182 [3]
Kurzbeschreibung	amin-artig riechende, scharf schmeckende Flüssigkeit[4]
Arzneistoffangaben	
Wirkstoffklasse	indirektes Sympathomimetikum
Wirkmechanismus	Noradrenalin/Dopamin-Freisetzung
Eigenschaften	
Molare Masse	135,21 $g \cdot mol^{-1}$
Aggregatzustand	flüssig
Dichte	0,93 $g \cdot cm^{-3}$
Schmelzpunkt	27 °C
Siedepunkt	200–203 °C
Dampfdruck	17 hPa (83 °C)
pK_s-Wert	10,13
Löslichkeit	• wenig löslich in Wasser • löslich in Ethanol und Diethylether

Brechungsindex	1,518 (26 °C)
Sicherheitshinweise	
Bitte die eingeschränkte Gültigkeit der Gefahrstoffkennzeichnung bei Arzneimitteln beachten	
GHS-Gefahrstoffkennzeichnung	
Gefahr	
H- und P-Sätze	H: 301 P: 301+310
EU-Gefahrstoffkennzeichnung [5][6]	
T **Giftig**	
Amphetaminsulfat	
R- und S-Sätze	R: 23/24/25 S: (1) - 7 - 22 - 26 - 28 - 36/37/39 - 45
LD_{50}	21 $mg \cdot kg^{-1}$ (Maus, peroral)
Soweit möglich und gebräuchlich, werden SI-Einheiten verwendet. Wenn nicht anders vermerkt, gelten die angegebenen Daten bei Standardbedingungen. Brechungsindex: Na-D-Linie, 20 °C	

Amphetamin (alpha-Methylphenethylamin, auch **Phenylisopropylamin**, umgangssprachlich auch **Speed** oder **Pep**) ist eine synthetisch hergestellte Substanz aus der Stoffgruppe der Phenylethylamine. Sie wird in der Pharmazie als Arzneistoff verwendet sowie als nicht-halluzinogene euphorisierende Droge konsumiert.

Amphetamin ist die Stammverbindung der gleichnamigen Substanzklasse, der etliche weitere psychotrope Substanzen angehören, unter anderem MDMA und das in der Natur vorkommende Ephedrin. Es ist ein indirektes Sympathomimetikum und erhöht somit die Konzentration physiologischer Neurotransmitter in den sympathischen Teilen des Vegetativen Nervensystems.

Der Handel und Besitz von Amphetamin ohne Erlaubnis ist in Deutschland und den meisten europäischen Ländern strafbar.

Überblick

Die Erstsynthese des Amphetamins gelang 1887 dem rumänischen Chemiker Lazăr Edeleanu an der Humboldt-Universität zu Berlin.[7] 1927 prägte der US-amerikanische Chemiker Gordon Alles den Namen *Amphetamin*, sich ableitend aus der heute veralteten chemischen Bezeichnung *a*lpha-*M*ethyl*ph*en*e*thyl*amin*. Es zählt zu den Weckaminen (Amine mit „aufweckender“ Wirkung).

Ursprünglich als Bronchospasmolytikum und zur Gewichtskontrolle verwendet, wird es heute aufgrund des Suchtpotenziales sowie anderer Nebenwirkungen medizinisch nur noch zur Behandlung der Narkolepsie und der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) eingesetzt. Vor allem in den USA steigt die Zahl der Verschreibungen von Amphetamin in Form des Fertigpräparats *Adderall* seit Jahren stetig an. In Deutschland sowie den meisten anderen Ländern werden bei diesen Indikationen allerdings andere, wirkungsähnliche Medikamente bevorzugt: Bei ADHS Methylphenidat, bei der Narkolepsie Modafinil. Als Appetitzügler war das Amphetaminderivat Fenfluramin seit den 1960er-Jahren in Gebrauch, es wurde 1997 aufgrund von Nebenwirkungen, die in seltenen Fällen lebensbedrohlich sein können, vom Markt genommen. Amphetamin wird

auch als Dopingmittel gebraucht.

Als Rauschmittel ist Amphetamin aufgrund seiner Wirkungen wie Unterdrückung von Müdigkeit und der Steigerung des Selbstbewusstseins vor allem in der Partyszene verbreitet. Die Menge an beschlagnahmtem Amphetamin in der Europäischen Union nimmt seit 1985 mehr oder weniger stetig zu; während ab 1999 eine gewisse Stagnation erreicht wurde, stieg die Zahl in den skandinavischen Ländern weiter an.[8][9]

Entwicklung und Verbreitung

Vor 1900 bis 1950

- 18. Januar 1887: Lazăr Edeleanu synthetisierte im Zuge seiner Doktorarbeit als Erster das Amphetamin.
- 1910 entdeckten die englischen Physiologen Barger und Dale die chemische Ähnlichkeit des Amphetamins mit dem Adrenalin.
- 1927 wurde von Gordon Alles der Begriff „Amphetamin“ geprägt.
- in den späten 1920er-Jahren wurde erstmals die Psychoaktivität des Stoffes erkannt, es sollte als billiger synthetischer Ersatz das natürlich vorkommende Ephedrin (aus Meerträubel/Ephedra) ablösen.
- 1932 brachte Smith, Kline & French in den Vereinigten Staaten Amphetamin in Form des Sulfatsalzes als Benzedrine-Inhalator als Asthmamittel auf den Markt, in Deutschland wurde das Mittel als Benzedrin vertrieben.
- 1934: In Deutschland wurde ab 1934 in den Berliner Temmler-Werken an einem weiteren Verfahren zur Herstellung des Amphetaminderivats Methamphetamin geforscht. Im Oktober 1937 reichten die Temmler-Mitarbeiter Werner Dobke und Friedrich Keil dazu ein Patent ein, das am 31. Oktober 1937 als Deutsches Reichspatent No. 767186 erteilt wurde. Methamphetamin wurde 1938 unter dem Markennamen Pervitin® von den Temmler-Werken auf den Markt gebracht und bis 1988 hergestellt
- 1937 entdeckten Studenten der University of Minnesota, dass Amphetamin Müdigkeit effektiv vertreibt, und benutzten es zum nächtlichen Durchlernen.
- In den 1930er-Jahren erlangte Amphetamin Verbreitung als Heuschnupfenmittel, gegen Erkältungen und später für alle möglichen Indikationen, wie Depressionen, Parkinson, Narkolepsie, Impotenz und andere.
- Im Zweiten Weltkrieg wurde es in Deutschland in der Methamphetamin-Variante als Pervitin, den Vereinigten Staaten als *Benzedrin*, Großbritannien und Japan in den Armeen eingesetzt, um Soldaten wach, motiviert und aggressiv zu halten.
- 1941 wurde es in Deutschland aufgrund sich häufenden Missbrauchs und Suchtfällen dem Reichsopiumgesetz unterstellt, wodurch der Verkehr mit dem Stoff reglementiert wurde.
- 1948 brachte Glaxo-Wellcome in den USA Dexedrine (bis zu 15 mg dextro-Amphetamin je Kapsel) als Mittel gegen ADHS auf den Markt.

1950 bis heute

- in den 1950er-Jahren erreichte der Amphetaminge- und -missbrauch in Japan enorme Ausmaße, es wird von über zwei Millionen Konsumenten ausgegangen. In Europa (dort vor allem in Schweden) und den USA steigt die Zahl von Missbrauchsfällen ebenfalls rapide an.
- 1959 gab es erste Berichte über Konsumenten in den USA, die den Inhalt der Benzedrine-Inhalatoren injizieren, im Zuge dessen wurden zur Injektion missbrauchbare Inhalatoren vom Markt genommen; erste Fälle von illegal produziertem Amphetamin wurden bekannt.
- 1970: Amphetamin wird in den Vereinigten Staaten in Schedule II des Controlled Substances Act aufgenommen, somit wurden Handel, Besitz und Herstellung ohne Genehmigung strafbar; durch einen Arzt ist es weiterhin verschreibungsfähig .
- bis in die späten 1970er Jahre war Amphetamin in Form von *Benzedrin* in Deutschland relativ leicht über den Arzt erhältlich.

- im 1981 neugefassten BtMG wurde Amphetamin in Anlage III aufgeführt, was Handel, Besitz und Herstellung ohne Genehmigung unter Strafe stellt, vom Arzt konnte es allerdings nach wie vor verschrieben werden. Heute (Stand: Februar 2013) ist das Racemat und das Dextroisomer weiterhin in Anlage III aufgeführt; d. h., es ist ein verkehrsfähiges und verschreibungsfähiges Betäubungsmittel. Das (kaum psychoaktive) Levoisomer ist in Anlage II als nicht verschreibungsfähig aufgeführt.
- 1994 bringt Shire Pharmaceuticals in den Vereinigten Staaten Adderall (bis zu 30 mg (±)-Amphetamin je Tablette) als Mittel gegen ADHS auf den Markt.
- Amphetamin wird weiterhin weltweit medizinisch genutzt.
- In der Drogenszene ist Amphetamin weltweit verbreitet. Das Amphetaminderivat Methylamphetamin (*Crystal*, *Meth*) hat vor allem in den USA, Asien sowie Osteuropa oft die größere Bedeutung.
- Im Militär verschiedener Länder wird Amphetamin wahrscheinlich bis heute zur Leistungssteigerung eingesetzt.

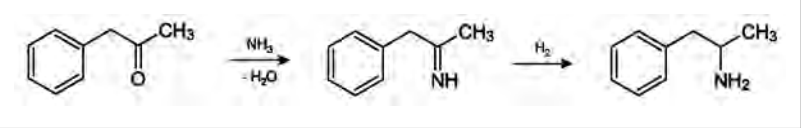
Chemie

Allgemeines

Der offizielle IUPAC-Name ist 1-Phenylpropan-2-amin. Amphetamin enthält ein Stereozentrum am Kohlenstoffatom C_2 und ist damit chiral. Daher existieren zwei Enantiomere, ein D- (Dextro-/Dexamphetamin) und ein L-Isomer (Levo-/Levamphetamin) (siehe auch Wirkung der verschiedenen Enantiomere). Es ist ein Homologon des Phenylethylamins. Die Base, eine farblose bis sehr schwach gelbliche, ölige Flüssigkeit, ist wenig löslich in Wasser, löslich in Alkoholen, Ether und schwachen Säuren wie Essigsäure. Mit alkoholisch verdünnter Schwefelsäure geht es eine Reaktion ein und bildet das ausfallende Sulfat-Salz. Die Base hat einen charakteristischen Amingeruch. Bei höherer Luftkonzentration vermerkt man ein Brennen der Schleimhäute (Augen, Nase).

Industrielle Herstellung

Es existiert eine Vielzahl unterschiedlichster Syntheserouten. In der pharmazeutischen Industrie wird Amphetamin in der Regel durch Kondensation von 1-Phenyl-2-propanon (Phenylaceton/P2P) mit Ammoniak und anschließender Reduktion hergestellt. Dabei entsteht racemisches (*RS*)-Amphetamin [(*RS*)-1-Phenylpropan-2-amin], also ein 1:1-Gemisch aus (*R*)-Amphetamin [(*R*)-1-Phenylpropan-2-amin] und (*S*)-Amphetamin [(*S*)-1-Phenylpropan-2-amin]:



In den USA lag die von der DEA genehmigte Produktionsmenge im Jahr 2000 bei 15.000 kg, entsprechend 500.000.000 Einzeldosen zu 30 mg.[10]

Illegale Synthese

Illegales Methamphetaminlabor in den Vereinigten Staaten.

In der illegalen Produktion wird Amphetamin beispielsweise durch Reduktion von Norephedrin (Phenylpropanolamin) mit Iod und rotem Phosphor oder aus Phenylaceton (P2P) gewonnen. Konnte Amphetamin früher auch von Privatleuten relativ ungehindert aus Vorstufen wie Phenylaceton und Hydroxylamin synthetisiert werden, wurden diese Chemikalien zunehmend von den Behörden beobachtet, bzw. bei Phenylaceton und Norephedrin die ungenehmigte Herstellung und der Handel unter Strafe gestellt (Grundstoffüberwachungsgesetz). Dadurch entstand für illegal arbeitende Produzenten ein Bedarf an Ersatzstoffen, die nicht überwacht wurden. So wurde Phenylessigsäure unter anderem nach und nach in die illegale Produktion einbezogen. Seit Jahrzehnten gibt es immer neue Anweisungen für Herstellungsmöglichkeiten von Amphetamin, die Stoffe benutzen, die noch nicht verdächtig sind. Auch auf diese Herstellungswege werden die Behörden schließlich aufmerksam und der Kreislauf setzt sich fort. Sogenannte „OTC-Methoden“ (Over-the-Counter, englisch für „Über-die-(Laden-)Theke“, was etwa „frei erhältlich“ bedeutet) verbreiten sich daher zunehmend. Die Bezeichnung steht für die Gewinnung von benötigten Vorläuferstoffen aus rezeptfreien Medikamenten oder anderen frei verfügbaren Waren (Reiniger, Autozubehör), deren Abgabe anders als bei Reinstoffen nicht wirksam reglementierbar ist. So konnte beispielsweise Norephedrin (PPA) in den Vereinigten Staaten bis 2002 aus rezeptfreien Appetithemmern gewonnen werden.

Illegal wird Amphetamin hauptsächlich durch Reduktion von Phenyl-2-nitropropen mit Al(Hg) oder $LiAlH_4$ oder reduktive Aminierung von Phenylaceton und Ammoniak + Al(Hg) hergestellt. Als leicht erhältliche Ausgangsstoffe dienen Benzaldehyd und Nitroethan oder die Ester der Phenylessigsäure. Die bei dieser Herstellung anfallenden Chemikalien werden zumeist illegal entsorgt: Lösemittel (Aceton, Ether, Methanol und andere), Säuren (Schwefelsäure, Salzsäure) werden meist in Behältern nachts in freiem Gelände abgeladen oder in Flüsse entleert, teils (dazu gehören Wasserstoffkartuschen) in Brand gesteckt.[11] Unter anderem in den USA und den Niederlanden – beides Staaten mit hoher illegaler (Meth-)Amphetaminproduktion – wachsen die Umweltschäden durch giftige Nebenprodukte teilweise zu gravierenden Problemen heran. Bei der Herstellung von 1 Kilogramm Amphetamin fallen je nach Syntheseroute 5 bis 20 Liter Abfälle an. Neben der Quantität hängt die Art und die Giftigkeit der Abfälle von der jeweiligen Syntheseroute ab.

Pharmakologie

Racemisches Amphetamin besteht aus den beiden Stereoisomeren Dextro- und Levoamphetamin. Ersteres liefert verstärkt die gewünschten zentralen Effekte und wird daher als Eutomer bezeichnet, letzteres als Distomer. (siehe Wirkung der verschiedenen Enantiomere)

Pharmakodynamik

Die Wirkung des D-Amphetamins auf das ZNS besteht hauptsächlich in der Ausschüttung der Neurotransmitter Noradrenalin (NA) und Dopamin (DA) – das Verhältnis beträgt dabei 3,5:1 (NA:DA). Eine wesentliche Ausschüttung von Serotonin (5HT) wird dagegen nicht beobachtet.[12]

Der Freisetzungs-Mechanismus umfasst drei Schritte:

1. den Einstrom des D-Amphetamins in die präsynaptische Zelle über den Transporter

2. die Freisetzung der Neurotransmitter aus den Vesikeln (Speicherbläschen innerhalb der Zelle) in den Zellinnenraum (Zytosol)
3. den aktiven Transport der Transmitter vom Zellinneren in den außerzellulären Raum (synaptischer Spalt), mittels einer Richtungsumkehrung des zellmembranständigen Transporters (Inversion).[13]

Auf diese Weise wird der extrazelluläre Transmitterspiegel erhöht. Im Gegensatz zum Prinzip der Wiederaufnahmehemmung geschieht dies unabhängig vom Signalimpuls der Nervenzelle.

Die wiederholte Einnahme (in rascher Folge) von D-Amphetamin führt zu einer kurzfristigen Toleranzentwicklung durch Tachyphylaxie. Die Speichervesikel in den Neuronen erschöpfen sich nach mehrmaliger Stimulation, sodass nach Eintritt der Tachyphylaxie kein Noradrenalin und Dopamin mehr zur Ausschüttung zur Verfügung steht. Die Tachypyhlaxie endet erst einige Stunden später, wenn sich die Speichervesikel wieder mit den Neurotransmittern aufgefüllt haben.

Pharmakokinetik

Die Plasmahalbwertszeit des D-Amphetamins beträgt ungefähr zehn Stunden, es dauert also etwa zwei Tage, bis der Stoff aus dem Organismus völlig eliminiert ist. Die Lipidlöslichkeit ist LogP = 1,799, es verteilt sich also bevorzugt im Fettgewebe. Seine Proteinbindung beträgt zwischen 25 und 40 %, die Metabolisierung findet in der Leber durch das Cytochrom-P450-Isoenzym 2D6 statt.

Toxikologie

Die LD_{Lo} (engl. Lethal Dose Low, niedrigste publizierte letale Dosis) beim Menschen liegt bei 1,3 mg/kg; bei 75 kg Körpergewicht entspräche das etwa 100 mg. Bei bestehender Toleranz liegt die Dosis bedeutend höher, so sind Fälle von Einzeldosen von 1000 mg und Tagesdosen von bis zu 5000 mg bekannt. Versuche mit Affen zeigten eine deutliche höhere relative Toxizität bei Jungtieren, die LD_{50} in mg/kg lag dort etwa 65 % bis 75 % unter der von adulten Tieren.[14]

Klinische Wirkung

Amphetamin ist ein zentrales Sympathomimetikum und wirkt im Gehirn und Rückenmark stimulierend auf den Sympathikus. Dieser Teil des vegetativen Nervensystems ist dafür verantwortlich, den Organismus in einen ergotropen Zustand zu versetzen, ein Stresszustand, der es ermöglicht, alle Notfallfunktionen des Organismus für eine erhöhte Handlungsbereitschaft zu aktivieren, was in lebensbedrohlichen Situationen sinnvoll ist. Gleichzeitig werden vagotone körperliche Mechanismen wie Hunger, Durst, Müdigkeits- und Schmerzempfinden unterdrückt. Puls, Blutdruck und Blutzuckerspiegel steigen an, und die Bronchien weiten sich zur vermehrten Aufnahme von Sauerstoff.

Außerdem wird der neuronale Dopaminstoffwechsel gesteigert, was zu einer Steigerung des Selbstbewusstseins und zur Euphorie führt und die Aggressionsschwelle senkt. Außerdem wird das Bewusstsein auf ein bestimmtes Ereignis reduziert, was als Tunnelblick bezeichnet wird.

Aus den unterschiedlichen Wirkungen von Amphetamin ergeben mehrere Anwendungsmöglichkeiten.

Zum ersten wurde die Appetithemmung einiger Amphetaminderivate für Appetitzügler und Diätmittel genutzt.

Zum zweiten wurde die Verminderung des Schlafbedürfnisses genutzt, um Soldaten des US-Militärs im Einsatz wach zu halten.

10 mg Adderall-Tablette.

Zum dritten haben einige psychische Krankheiten ihre Ursache in einem Mangel an dopaminergen Botenstoffen, deren Menge sich durch Amphetamin steigern lässt. Es kommt daher als Medikament, beispielsweise bei einigen Formen von ADHS, zum Einsatz. Oft lassen sich jene Krankheitssymptome, die auf mangelndem Konzentrationsvermögen beruhen, dadurch mildern.

Zum vierten kam Amphetamin früher als Asthmamittel zum Einsatz, da das Abschwellen der Schleimhäute und vor allem die Weitung der Bronchien ein freieres Atmen ermöglichen.

Fünftens findet man bis heute verschiedene Antiallergika, die Pseudoephedrin als Wirkstoff enthalten, ein Methamphetamin, welches ein Abschwellen der Schleimhäute bewirkt, was bei Heuschnupfen erwünscht ist. Gleichzeitig besitzt es im Vergleich zu Amphetamin nur geringe zentralnervöse psychoaktive Nebenwirkungen.

Als Letztes wird Amphetamin wegen seiner euphorisierenden und schlafvermindernden Wirkung als Rauschmittel und Partydroge verwendet.

Symptome und Langzeitwirkung

Je nach Dosis und Darreichungsform können nach der Einnahme von Amphetamin folgende Wirkungen auftreten:[15][16][17]

- Appetithemmung
- Mobilisierung von Reservestoffen
- Verringerung des Schlafbedürfnisses und Schlafstörungen
- Steigerung des Selbstbewusstseins bis hin zur Euphorie
- erhöhte Aufmerksamkeit und Konzentrationsfähigkeit
- erhöhter Bewegungsdrang
- gesteigertes sexuelles Verlangen
- Abschwellen der Schleimhäute
- Weitung der Bronchien
- Verengung der Blutgefäße
- Weitung der Pupillen
- Mundtrockenheit
- Erhöhte Herzfrequenz bis hin zur Tachykardie
- Tremor (Zittern), erhöhter Muskeltonus, Nystagmus (Augenzittern) und Bruxismus (Zähneknirschen)
- erhöhte Schweißabsonderung
- fahrige Bewegungsabläufe (Agitation), Unruhe, Nervosität sowie Symptome des Restless-Legs-Syndroms
- erhöhte Risikobereitschaft
- gesteigertes Mitteilungsbedürfnis (Logorrhoe)

Durch chronischen Konsum können zusätzlich folgende Wirkungen eintreten:

- Abhängigkeit
- Gewichtsverlust
- Potenzstörungen
- Nierenschäden
- Auslösung einer Amphetamin-Psychose

Wirkung der verschiedenen Enantiomere

Es existieren zwei Enantiomere des Amphetamins, von denen das Dextroisomer (D-Amphetamin) für die Hauptwirkungen wie Stimulation, Steigerung der Konzentrationsfähigkeit, Appetithemmung oder erhöhtes Selbstbewusstsein verantwortlich ist, während das Levoisomer (L-Amphetamin) eher die rein körperlichen, peripheren Wirkungen wie erweiterte Pupillen (Mydriasis), Mundtrockenheit, Abschwellen der Schleimhäute und Schweißbildung hervorruft. Manche Amphetaminpräparate wie das Dexedrine® enthalten daher nur das Dextroisomer, was eine „sauberere“ Wirkung zur Folge hat. Allgemein handelt es sich bei Amphetamin (sowohl aus legaler wie illegaler Produktion) sonst immer um das Racemat, eine Mischung aus (leicht variierend je nach Syntheseroute) 50 % D-Amphetamin und 50 % L-Amphetamin, so dass hundertprozentige D-Amphetamin-Präparate wie Dexedrine® nur halb so hoch dosiert werden müssen. Da dieser Unterschied in der Wirkung der Isomeren bei fast allen Amphetaminen auftritt, ist in den USA beispielsweise ein Inhalator mit L-Methamphetamin frei erhältlich – anders als das Racemat ruft dieses nämlich nur ein Abschwellen der Schleimhäute hervor.

Medizinischer Gebrauch

D,L-Amphetaminsulfat in Kapseln zu 10 mg.

Ab Anfang der 1930er-Jahre wurde Amphetamin zunächst als Bronchodilatator (Mittel zur Erweiterung der Bronchien, wie es beispielsweise bei Asthma oder Atemwegserkrankungen zum Einsatz kommt) genutzt, die stimulierende und konzentrationsfördernde Wirkung war noch unbekannt.

1937 vergab der Psychiater Charles Bradley in einer Studie Benzedrin an verhaltensauffällige Kinder, deren Störungen sich daraufhin besserten.[18] Er wiederholte die Studie im Jahr 1941. Bradleys Studien gelten als grundlegend für die Psychopharmakotherapie von Kindern.[19]

Gegen Ende der 1930er-Jahre wurden weitere Wirkungen des Amphetamins entdeckt. Mit der Zahl der daraus resultierenden neuen Indikationen stieg die Zahl der Verschreibungen rasch an. Es wurde nun als Asthmamittel, gegen Depressionen, zur Leistungssteigerung, bei Stress, Erkältungen oder Allergien sowie anderen Erkrankungen verordnet, was dazu führte, dass Amphetamin lange Zeit relativ problemlos über einen Arzt erhältlich war. In dieser Zeit gab es schon Kombipräparate (z. B. Dexamyl®) die neben Amphetamin ein starkes Beruhigungsmittel (meistens verschiedene Barbiturate) gegen dessen Nebenwirkungen enthielten, eine Kombination die heute als wenig sinnvoll und riskant angesehen wird, aber damals gerne und oft als Mittel für gestresste Hausfrauen verschrieben wurde. Während Amphetamin bis Ende der 1970er-Jahre als Benzedrin® in Deutschland (frei) verschrieben wurde, ist es heute nur noch auf Betäubungsmittelrezept verschreibungsfähig. Zur Behandlung von Aufmerksamkeitsstörungen (ADHS) hat sich in Deutschland das teilweise umstrittene Methylphenidat durchgesetzt, so dass es zwischenzeitlich in Deutschland kein Amphetamin-Fertigarzneimittel mehr gab. Seit Dezember 2011 ist das Präparat Attentin® mit dem Wirkstoff Dexamfetamin (enthalten als wasserlösliches Dexamfetaminhemisulfat) zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen zwischen 6 und 18 Jahren auf dem deutschen Markt verfügbar. In den Vereinigten Staaten ist Amphetamin für die medikamentöse Behandlung von ADHS schon seit Jahren auf dem Vormarsch und wird in stetig steigender Zahl anstelle von Methylphenidat verschrieben, meistens als Adderall®, seltener als Dexedrine®. Trotz der hohen Anzahl an Verschreibungen in den Vereinigten Staaten, gerade an Schüler, gibt es laut einer Studie von 2001 im Auftrag des US-amerikanischen Kongresses keine Häufung von Missbrauchsfällen.[20]

Bei korrekter Anwendung von Amphetaminderivaten, beispielsweise bei der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung unter ärztlicher Aufsicht, sind keine Fälle von Sucht bekannt. Die Dosierung liegt dabei zu Anfang der Behandlung bei 5 bis 10 mg/Tag und kann bis auf 60 mg/Tag gesteigert

werden. Zum einen sind die verschriebenen Dosen somit meistens wesentlich kleiner als die beim Missbrauch, zum anderen entfällt in diesem Fall meistens die euphorisierende Wirkung, unter anderem da hier stets eine orale Konsumform im Gegensatz zum sonst gängigen „Schniefen“, dem nasalen Konsum, zum Einsatz kommt, was eine weit geringere Anflutgeschwindigkeit zur Folge hat. Es gibt Hinweise nach denen die Anflutgeschwindigkeit (die Geschwindigkeit, mit der eine Substanz das Gehirn erreicht) in sehr engem Zusammenhang mit einer Suchtentwicklung steht, was die angesprochenen fehlenden Suchtfälle erklären würde. Eine weitere Indikation ist die Narkolepsie, bei der heute Modafinil verschrieben wird, das als völlig neuer nicht-amphetamin-ähnlicher Strukturtypus entwickelt wurde.

Nichtmedizinischer Gebrauch

Illegale Amphetamine werden als Pulver oder seltener in Pillenform konsumiert.[21] Das Pulver wird meistens durch die Nase aufgenommen, möglich sind aber auch oraler sowie parenteraler und rektaler Konsum.[22] Während die orale Aufnahme bei medizinischer Anwendung die gängige Darreichungsform ist, ist sie ansonsten wenig verbreitet. Das dürfte daran liegen, dass beim oralen Konsum die Wirkung langsamer eintritt und es aufgrund des langsameren Anflutens zu einem weniger plötzlichen Wirkungseintritt (geringerer „Kick“) kommt. Die Wirkung jedoch hält insgesamt länger an. Amphetamin hat oral eine Bioverfügbarkeit von 25 %.

Anders als beim Methamphetamin („Crystal“) ist es nicht möglich, Amphetamin zu rauchen, weil das enthaltene Amphetaminsulfat einen so hohen Siedepunkt hat, dass es sich vorher durch Pyrolyse zersetzt.

Die Europäische Beobachtungsstelle für Drogen und Drogensucht berichtet, dass 2009 der übliche Verkaufspreis von Amphetamin in der Hälfte der Berichtsländer in Europa zwischen 5 und 30 Euro pro Gramm liegen.[23] Laut Bundeskriminalamt wurden 2010 in Deutschland rund 1.200 Kilogramm Amphetamin sichergestellt, 33.482 Straftaten standen im Zusammenhang mit Amphetaminderivaten.[24]

Amphetamin wird in Deutschland und Europa hauptsächlich in der Techno-Szene konsumiert, um unter anderem länger tanzen zu können. Es wirkt leicht euphorisierend, hält wach und ermöglicht um mehrere Stunden verlängerte Tätigkeiten. Bei nachlassender Wirkung kommt es zu Nervosität und Abgespanntheit („Abturn“); der Körper fordert die dringend benötigte Ruhe ein, aber das noch nicht vollständig abgebaute Amphetamin verhindert das. Aus diesem Grund ist es verbreitet, sich durch den Konsum von Cannabis zu beruhigen („herunterzurauchen“). Teilweise werden auch starke Beruhigungsmittel aus der Stoffgruppe der Benzodiazepine wie Rohypnol oder Valium eingenommen, um zur Ruhe zu kommen.

Gesundheitsgefahren

Zu den gesundheitlichen Risiken, die mit dem nichtmedizinischen Konsum von Amphetamin einhergehen, zählen gesteigerte Aggressivität, Krämpfe, Zittern, Kreislaufkollaps, Herzrasen, Herzinfarkt, Zerfall der Muskulatur, Nierenversagen, Gedächtnisstörungen, Schlaganfall, paranoide Wahnvorstellungen und Depressionen, Bewusstseinstrübung bis hin zu Koma und chronischen Psychosen.[25]

Häufig geraten die Konsumenten in einen Teufelskreis aus abwechselnder Einnahme von aktivierenden und beruhigenden Drogen, wobei jedes Mittel jeweils die Nachwirkungen des anderen mildern soll.

Bei Amphetaminabhängigen kommt es nach dem Absetzen des Amphetamins zu Entzugserscheinungen. Symptome des Amphetaminentzugs sind Lethargie, Depressionen bis hin zum Suizid, taktile Halluzinationen (engl. *crank bugs*),[26] Apathie, Angst und Schlafstörungen.[27] Möglich sind auch Muskelschmerzen, Bauchschmerzen und übermäßiger Appetit. Den Höhepunkt erreichen die Entzugssymptome nach etwa drei Tagen und ebben dann langsam ab. Im Vergleich mit dem Benzodiazepinentzug ist der Amphetaminentzug körperlich ungefährlich.

Abbau und Nachweiszeiten

Amphetamine werden im Darm fast vollständig aufgenommen und dann ungleichmäßig im Körper verteilt. Die höchste Konzentration findet sich im Fettgewebe. Nach enzymatischem Abbau in der Leber werden Amphetamine als wasserlösliche Säure im Urin ausgeschieden. Ca. 90 Prozent der aufgenommenen Droge werden innerhalb von drei bis vier Tagen ausgeschieden. Die Ausscheidungsmenge ist vom pH-Wert des Urins abhängig. Je saurer der Urin (z. B. durch Einnahme von Ascorbinsäure oder sauren Fruchtsäften), umso schneller die Ausscheidung.

Strecken von Amphetamin

Das weiß-gelbliche Pulver, das dem Drogenkonsumenten illegal als *Speed* angeboten wird, besteht nur zu etwa 30% aus Amphetamin, sehr selten kann auch Methamphetamin beigemischt sein. Der Rest sind Streckmittel wie Milchzucker, Coffein, Glucose, seltener sind das Schmerzmittel Paracetamol, Bittersalz oder Mannitol enthalten.[28] Um den bitteren Geschmack zu verbessern, wird Speed manchmal aromatisiert, was allerdings auf dem Drogenmarkt kaum eine Rolle spielt.

Im Gegensatz zu den Europäischen Staaten kam es in den USA häufig vor, dass Speed mit Methamphetamin gestreckt war, was vermutlich auf die bessere Verfügbarkeit der für die Synthese benötigten Ausgangsstoffe zurückzuführen war, weil Ephedrinpräparate in den USA bis März 2005 rezeptfrei erhältlich waren.

Da *Speed* ein Gemisch von diversen Substanzen mit einem unbekannten Amphetaminanteil ist, besteht für den Konsumenten stets das Risiko einer Überdosierung sowie der Unverträglichkeit von Streckmitteln.

Paste

Amphetamin wird illegal auch als „Paste“ gehandelt, die oft leicht feucht und klumpig nach Amin riecht (Geruch von Fisch, der zu verwesen beginnt). Die Masse ist meist eine Mischung aus Base und Salz.

Analytik

Zur zuverlässigen qualitativen und quantitativen Bestimmung von Amphetamin in Körperflüssigkeiten, Haaren und Abwässern werden nach angemessener Probenvorbereitung chromatographische Verfahren, meist in der Kopplung mit der Massenspektrometrie eingesetzt.[29][30][31]

Risiken, Nebenwirkungen und Suchtgefahr

- Zu den Nebenwirkungen zählen erhöhter Blutdruck und Pulsfrequenz, trockene Schleimhäute, erweiterte Pupillen, Appetitlosigkeit (auch als Hauptwirkung zählbar), Harnverhalt (Unvermögen, trotz Harndrang die Harnblase zu entleeren) und eine abführende Wirkung.
- Bei höheren Dosierungen kann es zu zwanghaften Bewegungen oder sogar Krämpfen der Kau- und Wangenmuskulatur kommen. Die Folgen davon sind oft noch Tage nach dem Konsum zu spüren.
- Kurzzeitige Folgen sind Unruhe, Angstzustände sowie Schlaflosigkeit. Amphetamine können eine starke psychische Abhängigkeit hervorrufen. Es besteht die Gefahr einer Amphetaminpsychose.
- Da der Amphetamingehalt im *Speed* nie genau bekannt ist, kann es zu Überdosierungen kommen (eine tödliche Dosis kann bei einem Menschen mit 75 kg Körpergewicht schon bei etwa 100 mg Amphetamin liegen).
- Da Amphetamin den Körper in einen „Notfallbetrieb“ schaltet, werden wichtige Signale wie Hunger, Durst und Müdigkeit unterdrückt, eine möglicherweise daraus resultierende Vernachlässigung dieser Bedürfnisse führt zu einem körperlichen wie geistigen Auslaugen durch Nährstoff- und Schlafmangel. Eine erhöhte Anfälligkeit gegenüber Infekten, körperliche/geistige Schwäche etc. sind die Folgen. Ebenso können aufgrund des Schlafmangels optische Täuschungen bis hin zu Halluzinationen auftreten.
- Es kann zu einer Vernachlässigung sozialer Verpflichtungen (Familie, Schule, Beruf, Beziehung) kommen.

- Wie bei allen illegal erworbenen Drogen ist stets unsicher, woraus der Stoff sich zusammensetzt, oft sind andere psychoaktive Substanzen wie Coffein oder Ephedrin, neutrale Streckmittel wie Lactose oder eventuell auch starkwirksame Substanzen wie Methamphetamin enthalten. Drugchecking hat deshalb eine wichtige Bedeutung zur Risikominderung.
- Werden Amphetamine häufig geschnupft, kann es zu einer Schädigung bis zur Auflösung der Nasenscheidewand kommen, ähnlich wie bei Kokain.
- Das Suchtrisiko hängt von genetischen Faktoren sowie von der psychosozialen Situation der Person ab. Im Tiermodell konnten manche Individuen ihren Amphetaminkonsum lebenslang flexibel regulieren, bei 50 % dagegen trat nach einer gewissen Zeit eine Abhängigkeit mit massiver Dosissteigerung und Erwerb einer Toleranz auf, die auch nach erzwungenem Entzug bestehen blieb.
- Bei höheren Dosen kann es trotz des gesteigerten sexuellen Verlangens bei Männern zu Erektionsstörungen kommen.
- Es kann nach dem Konsum zu einem Zusammenziehen der Schwellkörper bei Männern kommen, welche in der Regel innerhalb von 1 bis 2 Tagen wieder nachlässt.
- Es verdichten sich Hinweise, dass Amphetamingebrauch das Risiko, später an Morbus Parkinson zu erkranken, deutlich erhöht.[32]

Wechselwirkungen mit Arzneimitteln

Mit folgenden Medikamenten (unvollständige Aufzählung) sind teilweise lebensgefährliche Arzneimittelwechselwirkungen bekannt: Chlorpromazin, Fluoxetin, Fluphenazin, Fluvoxamin, Guanethidin, Isocarboxazid, Mesoridazin, Methotrimeprazin, Paroxetin, Perphenazin, Phenelzin, Prochlorperazin, Promethazin, Propericiazin, Rasagilin, Thioridazin und Trifluoperazin. Wechselwirkungen umfassen psychotische Symptome, Gefahr einer hypertensiven Krise und mögliches Auftreten eines Serotonin-Syndroms.[33] Bei gleichzeitigem Gebrauch von Monoaminooxidase-Hemmern kann der Abbau von Amphetamin gehemmt werden, was ebenso lebensgefährliche Wechselwirkungen hervorruft.

Neurotoxisches Potenzial

Amphetamin ist bei chronischem Missbrauch neurotoxisch und führt zur Zerstörung von Gehirnzellen. Ähnlich wie es bei dem Hirnsubstanzabbau durch chronischem Alkoholkonsum bekannt ist, kann es zu einer substanzinduzierten demenziellen Entwicklung kommen. In Folge können unter anderem ein Abbau des Erinnerungs- und Denkvermögens auftreten.[34] Bei medizinischem Gebrauch mit ärztlicher Überwachung scheinen neuere Studien jedoch der Neurotoxizität von Amphetamin zu widersprechen.[35]

Psychische Gefahren

Bei Amphetaminkonsumenten liegt eine Comorbidität von 25 %, im Vergleich zum deutlich geringerem Erkrankungsrisiko in der Gesamtbevölkerung von 1 %, bezüglich der Entwicklung einer Schizophrenie vor. Amphetaminkonsum steigert also das Risiko an einer schizophrenen Psychose zu erkranken auf das 25fache. Zudem treten schwere Affektschwankungen zwischen unangepasster Euphorie und schweren Depressionen durch den Konsum auf.[36]

Rechtsstatus

In der Bundesrepublik Deutschland ist Amphetamin im BtMG aufgeführt: in Form des Racemats oder des Dextroamphetamins in Anlage III (verschreibungsfähig),[37] als Levoamphetamin in Anlage II (nicht verschreibungsfähig; siehe auch BtMVV).[38] Handel und Besitz ohne Rezept oder Genehmigung sind strafbar. In den USA ist Amphetamin erfasst in *Schedule II* des *Controlled Substances Act*, was den Besitz und Handel ohne Rezept oder Genehmigung unter Strafe stellt.[39] Es ist dort zugelassen für die Indikationen Narkolepsie und ADHS.

Seit 1998 lautet in der Bundesrepublik Deutschland die behördliche Schreibweise *Amfetamin*, sie wurde damit der WHO-Nomenklatur angepasst.[40]

Für einen Patienten darf der Arzt in der Bundesrepublik Deutschland innerhalb von 30 Tagen 600 mg Amphetamin oder 600 mg Dexamphetamin verschreiben. In begründeten Einzelfällen und unter Wahrung der erforderlichen Sicherheit des Betäubungsmittelverkehrs darf der Arzt für einen Patienten, der in seiner Dauerbehandlung steht, von dieser Vorschrift hinsichtlich der festgesetzten Höchstmenge abweichen. Eine solche Verschreibung ist mit dem Buchstaben „**A**“ zu kennzeichnen.[41] Bis zur Neufassung der BtMVV vom 20. Januar 1998 (in Kraft getreten am 1. Februar 1998) durfte der Arzt für einen Patienten an einem Tage bis zu 200 mg Amphetamin (das heißt maximal 6 Gramm pro Monat) verschreiben.[42]

Handelsnamen

Monopräparate

Attentin (D) mit dem Wirkstoff Dexamfetaminhemisulfat

Literatur

- Walter Reginald Bett u. a.: *Amphetamin in der klinischen Medizin.* Springer, Berlin 1956.
- Sean Connolly: *Amphetamines.* Heinemann Library, Chicago 2000, ISBN 1-57572-254-2.
- Hans Cousto: *Drogen-Mischkonsum. Das Wichtigste in Kürze zu den gängigsten (Party-)Drogen.* Nachtschatten, Solothurn 2003, ISBN 3-03788-119-4.
- Hans-Christian Dany: *Speed. Eine Gesellschaft auf Droge.* Edition Nautilus, Hamburg 2008, ISBN 978-3-89401-569-5.
- A. K. Cho, David S. Segal: *Amphetamine and Its Analogs. Psychopharmacology, Toxicology, and Abuse.* Academic Press, San Diego 1994, ISBN 0-12-173375-0.
- Nicolas Rasmussen: *On Speed. The Many Lives of Amphetamine.* New York University Press, New York 2008, ISBN 978-0-8147-7601-8.
- Alexander Shulgin, Ann Shulgin: *Pihkal. A chemical Love Story.* Transform Press, Berkeley 1992, ISBN 0-9630096-0-5.
- Stephen Smith: *Sucht. Die Geschichte des Stephen Smith.* Ullstein, Berlin 1998, ISBN 3-548-31215-2.
- Leslie Iversen: Speed, Ecstasy, Ritalin. Amphetamine – Theorie und Praxis. Verlag Hans Huber, 2006, ISBN 3-456-84519-7.

Weblinks

- drogenkult.net: Informationen zu Amphetamin/Methamphetamin [43]
- suchtzentrum.de: Infos zu Risiken und Wirkung [44]
- eve-rave.ch: Substanzinfos, Aufklärung & Safer-Use [45]
- *Amphetamin* [46]. In: *Erowid.* (englisch)
- Amphetamin und Methylphenidat bei Aufmerksamkeitsstörung [47]
- adderallxr.com: Beipackzettel zu Adderall [48] (PDF; 113 kB)
- rxlist.com: Klinische Daten, Dosierung und Risiken zu Amphetamin [49]

Einzelnachweise

[1] http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=3007

[2] http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=N06BA01

[3] http://www.drugbank.ca/drugs/DB00182

[4] Thieme Chemistry (Hrsg.): *Römpp Online.* Version 3.1. Thieme, Stuttgart 2007.

[5] Seit 1. Dezember 2012 ist für Stoffe ausschließlich die GHS-Gefahrstoffkennzeichnung zulässig. Bis zum 1. Juni 2015 dürfen noch die R-Sätze dieses Stoffes für die Einstufung von Gemischen herangezogen werden, anschließend ist die EU-Gefahrstoffkennzeichnung von rein historischem Interesse.

[6] Sicherheitsdatenblatt für *Amphetaminsulfat* – FAGRON GmbH & Co.KG 18. September 2008 (http://www.fagron.de/sicherheitsblaetter/de/sd701700_-_Amfetaminsulfat_(D).pdf)

[7] Lazăr Edeleanu: *Über einige Derivate der Phenylmethacrylsäure und der Phenylisobuttersäure*. In: *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*. Bd. 20 (1887), Nr. 1, S. 616–622. Abstract (http://www3.interscience.wiley.com/journal/112387720/abstract)

[8] EMCDDA 2001 Indikatoren für den Drogenmarkt – Sicherstellungen, Preis, Reinheit (http://ar2001.emcdda.europa.eu/de/chap1/market-b.html)

[9] UNO-Statistik 2003 (http://www.justice.gov.il/NR/rdonlyres/BAE021B4-0F6B-4376-9396-BAE3DBF47B43/0/unodcdrugs_sep03.pdf) (englisch; PDF; 3,7 MB)

[10] PBS Statistics on stimulant use (http://www.pbs.org/wgbh/pages/frontline/shows/medicating/drugs/stats.html) (englisch).

[11] Europol: *The „Dirty" and Dangerous Side Effects of Synthetic Drugs Production.* (http://www.usdoj.gov/dea/programs/forensicsci/microgram/mg0403/mg0403.html) (englisch).

[12] R. B. Rothman, M. H. Baumann: *Therapeutic and adverse actions of serotonin transporter substrates.* In: *Pharmacology & Therapeutics.* Band 95, Nummer 1, Juli 2002, S. 73–88, . PMID 12163129. (Review).

[13] Volltext: bei Google Docs (https://docs.google.com/viewer?a=v&q=cache:dCRe2XhXtyoJ:pharmacology.ucsd.edu/graduate/courseinfo/amph-release%20review.pdf+Mechanisms+of+neurotransmitter+release+by+amphetamines:+a+review.&hl=de&gl=at&pid=bl&srcid=ADGEEShtCValO6u_vtzAFfgqQB4s6jFomaWXHF2g93obLF_1lX_gwnce-dl92-fNTkqnRcAIYDKEhDiYVgfHxjoVGwm4ezQAmMnMYhAtZMhre8zhR
sig=AHIEtbR8jkES91vf3dI5jKy1LV65G4StEg)

[14] IPCS INCHEM: Toxicity of amphetamine (http://www.inchem.org/documents/pims/pharm/pim934.htm#SubSectionTitle:7.2.1 Human data) (englisch).

[15] Medice: Attentin (http://www.medice.de/produkte/adhs/attentinae)

[16] shirecontent.com: ADDERALL (http://pi.shirecontent.com/PI/PDFs/AdderallXR_USA_ENG.PDF) (englisch, PDF; 179 kB)

[17] University of Maryland: Amphetamines (http://www.cesar.umd.edu/cesar/drugs/amphetamines.asp) - Informationen zu Amphetamin mit vielen Literaturangaben (englisch)

[18] C. Bradley: *The Behavior of Children Recieving Benzedrine.* In: *American Journal of Psychiatry.* 1937, Nr. 94, S. 577–581.

[19] Madeleine P. Strohl: *Bradley's Benzedrine Studies on Children with Behavioral Disorders.* In: *Yale Journal of Biology and Medicine.* 2011, Nr. 84, S. 27–33.

[20] United States General Accounting Office 2001: Attention Disorder Drugs. Few Incidents of Diversion or Abuse Identified by Schools (http://www.gao.gov/new.items/d011011.pdf) (englisch, PDF; 1,9 MB).

[21] Nicolas Rasmussen: *On Speed: The Many Lives of Amphetamine.* NYU Press, 2008, ISBN 978-0-8147-7627-8.

[22] *Drogen-Razzia: Größte Amphetamin-Menge seit 15 Jahren beschlagnahmt.* (http://www.morgenpost.de/berlin-aktuell/article106444082/Groesste-Amphetamin-Menge-seit-15-Jahren-beschlagnahmt.html) In: *Berliner Morgenpost.* 8. Juni 2012. Abgerufen am 22. November 2013.

[23] Europäische Beobachtungsstelle für Drogen und Drogensucht: Drogenproblematik in Europa 2009 (http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_93236_DE_EMCDDA_AR2009_DE.pdf) (PDF; 4,0 MB)

[24] Jahreskurzlage Rauschgift 2010 (http://www.bka.de/nn_233148/DE/Presse/Pressemitteilungen/Presse2011/110324__JahreskurzlageRauschgift2010.html), Daten zur Rauschgiftkriminalität des BKA.

[25] drugcom.de über die Gefahren des Konsums (http://www.drugcom.de/haeufig-gestellte-fragen/fragen-zu-speed/welche-akuten-risiken-sind-mit-speedkonsum-verbunden/)

[26] Jan Dirk Blom: *A Dictionary of Hallucinations*. Springer 2009, ISBN 978-1-4419-1223-7, S. 122.

[27] A. Testa, R. Giannuzzi, F. Sollazzo, L. Petrongolo, L. Bernardini, S. Dain: *Psychiatric emergencies (part II): psychiatric disorders coexisting with organic diseases.* In: *European review for medical and pharmacological sciences.* Band 17 Suppl 1, Februar 2013, S. 65–85, . PMID 23436669. PDF (http://www.europeanreview.org/wp/wp-content/uploads/65-85.pdf).

[28] BKA 2002: Reinheitsgehalte (http://www.bka.de/lageberichte/rg/2002/e_rauschgiftpreise_angebot.pdf) (PDF).

[29] Welter J, Meyer MR, Kavanagh P, Maurer HH: *Studies on the metabolism and the detectability of 4-methyl-amphetamine and its isomers 2-methyl-amphetamine and 3-methyl-amphetamine in rat urine using GC-MS and LC-(high-resolution)-MS*, Anal Bioanal Chem. 2014 Jan 23. PMID 24452743

[30] Imbert L, Dulaurent S, Mercerolle M, Morichon J, Lachâtre G, Gaulier JM: *Development and validation of a single LC-MS/MS assay following SPE for simultaneous hair analysis of amphetamines, opiates, cocaine and metabolites.*, Forensic Sci Int. 2014, Jan;234:132-8 , PMID 24378313

[31] Kankaanpää A, Ariniemi K, Heinonen M, Kuoppasalmi K, Gunnar T: *Use of illicit stimulant drugs in Finland: A wastewater study in ten major cities.*, Sci Total Environ. 2013 Dec 9. pii: S0048-9697(13)01378-8, PMID 24331163

[32] American Academy of Neurology vom 20. Februar 2011: Using Amphetamines May Increase Risk of Parkinson's Disease (http://www.aan.com/press/index.cfm?fuseaction=release.view&release=904) (abgerufen 22. Februar 2011).

[33] drugbank.ca: Amphetamine - Drug Interactions (http://www.drugbank.ca/drugs/DB00182)

[34] neuro24.de: Amphetamine (http://www.neuro24.de/show_glossar.php?id=98)

[35] C. Advokat: *Literature Review: Update on Amphetamine Neurotoxicity and Its Relevance to the Treatment of ADHD.* In: *Journal of Attention Disorders.* 11, 2007, S. 8–16, .

[36] J. G. Bramness, ?. ?. Gundersen, J. Guterstam, E. B. Rognli, M. Konstenius, E. M. Løberg, S. Medhus, L. Tanum, J. Franck: *Amphetamine-induced psychosis–a separate diagnostic entity or primary psychosis triggered in the vulnerable?* In: *BMC psychiatry.* Band 12, 2012, S. 221, . . PMID 23216941. .

[37] Anlage III zu § 1 Abs. 1 BtMG (http://bundesrecht.juris.de/btmg_1981/anlage_iii_61.html)

[38] Anlage II zu § 1 Abs. 1 BtMG (http://bundesrecht.juris.de/btmg_1981/anlage_ii_60.html).

[39] Schedule II Section d des CSA (http://isomerdesign.com/Cdsa/scheduleUS.php?schedule=2&section=4&structure=C) (englisch).

[40] 10. BtMÄndV Art. 1 Nr. 1 Buchst. b; Art. 1 Nr. 3; Art. 3 (http://www.eve-rave.net/abfahrer/download.sp?id=2720) (BGBl. I, S. 74).

[41] § 2 BtMVV (Verschreiben durch einen Arzt) (http://bundesrecht.juris.de/btmvv_1998/__2.html).

[42] 4. BtMÄndV Art. 4 (http://www.eve-rave.net/abfahrer/recht.sp?text=41&cat=1&page=0) vom 23. Dezember 1992 (BGBl. 1992 I S. 2483; 2487).

[43] http://www.drogenkult.net/?file=Speed

[44] http://www.suchtzentrum.de/drugscouts/dsv3/stoff/speed.html

[45] http://www.eve-rave.ch/drugs/substanzen/speed.htm

[46] http://erowid.org/chemicals/amphetamines/

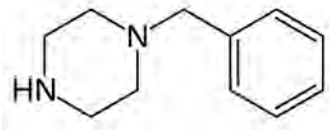
[47] http://biopsychiatry.com/adderall.htm

[48] http://web.archive.org/web/20070819125008/http://www.adderallxr.com/assets/pdf/prescribing_information.pdf

[49] http://web.archive.org/web/20080616000808/http://www.rxlist.com/cgi/generic/amphsulf.htm

Normdaten (Sachbegriff): GND: 4122043-2 (http://d-nb.info/gnd/4122043-2)

1-Benzylpiperazin

Strukturformel	
	
Allgemeines	
Name	1-Benzylpiperazin
Andere Namen	• *N*-Benzylpiperazin • BZP
Summenformel	$C_{11}H_{16}N_2$
CAS-Nummer	2759-28-6
PubChem	75994 [1]
Kurzbeschreibung	hellgelbe Flüssigkeit
Eigenschaften	
Molare Masse	176,26 g·mol^{-1}
Aggregatzustand	flüssig
Dichte	1,01 g·cm^{-3}
Schmelzpunkt	17–20 °C
Brechungsindex	1,547 (20 °C)
Sicherheitshinweise	

GHS-Gefahrstoffkennzeichnung

Gefahr

H- und P-Sätze H: 314

P: 280 - 305+351+338 - 310

EU-Gefahrstoffkennzeichnung [2]

Ätzend

(C)

R- und S-Sätze R: 34

S: 26 - 36/37/39 - 45

Soweit möglich und gebräuchlich, werden SI-Einheiten verwendet. Wenn nicht anders vermerkt, gelten die angegebenen Daten bei Standardbedingungen. Brechungsindex: Na-D-Linie, 20 °C

1-Benzylpiperazin (Abkürzung *BZP*) wurde ursprünglich als Antiparasitikum entwickelt. Im Tierversuch wurden dann jedoch antidepressive und amphetamin-ähnliche Wirkungen bei Ratten entdeckt und BZP als Medikament in Antidepressiva und Appetitzüglern eingesetzt.[3] Nachdem starke Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Bluthochdruck bis zu Erbrechen und Krampfanfällen auftraten, wurde der Wirkstoff vom Markt genommen. Aktuell wird Benzylpiperazin vorwiegend als Partydroge konsumiert, da es eine Amphetamin-ähnliche stimulierende Wirkung aufweist. Als Droge ist BZP unter den Namen *A2*, *Frenzy* oder *Nemesis* bekannt. 1-Benzylpiperazin ist nach der aktuellen Gesetzeslage in den meisten Staaten frei erhältlich. Jedoch sollte es nach Ansicht der Europäischen Kommission Drogenkontrollmaßnahmen und strafrechtlichen Sanktionen unterworfen werden.[4]

Rechtslage (Deutschland und Europa)

Benzylpiperazin (BZP) ist eine synthetische Substanz, die wie Amphetamin und Methamphetamin das zentrale Nervensystem stimuliert. Der wissenschaftliche Beirat der Europäischen Beobachtungsstelle für Drogen und Drogensucht hat gemäß Artikel 6 des Beschlusses 2005/387/JI des Rates vom 10. Mai 2005 betreffend den Informationsaustausch, die Risikobewertung und die Kontrolle bei neuen psychoaktiven Substanzen (ABl L 127 vom 20. Mai 2005, Seite 32) einen Risikobewertungsbericht erstellt. Danach sollte BZP wegen seiner aufputschenden Eigenschaften, der gesundheitlichen Gefahren und des fehlenden medizinischen Nutzens kontrolliert werden. Daraufhin hat die Europäische Kommission dem Rat der Europäischen Union empfohlen, die Mitgliedstaaten aufzufordern, für die neue synthetische Droge BZP im Einklang mit ihren einzelstaatlichen Rechtsvorschriften die Maßnahmen zu treffen, die erforderlich sind, um BZP den den Risiken der Substanz angemessenen Kontrollen und strafrechtlichen Sanktionen zu unterwerfen.

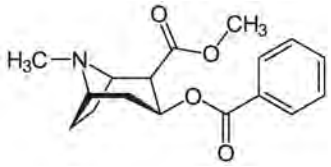
Der Ratsbeschluss (2008/206/JI[5]vom 3. März 2008) ist am 8. März 2008 wirksam geworden. Wegen der mit dem Konsum, der Herstellung und dem illegalen Handel von BZP verbundenen gesundheitlichen und sozialen Risiken und der Gefährdungslage in Deutschland soll BZP bereits im Vorgriff auf den Ratsbeschluss dem Betäubungsmittelgesetz (BtMG) unterstellt werden. Eine Aufnahme in Anlage II des BtMG (verkehrs-, aber nicht verschreibungsfähige Betäubungsmittel) war angezeigt, da BZP in Deutschland derzeit für Forschung und Analytik verwendet wird. Mit Wirkung vom 1. März 2008 ist BZP in Anlage II zum BtMG aufgenommen worden (vgl. BGBl. I S. 246).[6]

Einzelnachweise

[1] http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=75994
[2] Seit 1. Dezember 2012 ist für Stoffe ausschließlich die GHS-Gefahrstoffkennzeichnung zulässig. Bis zum 1. Juni 2015 dürfen noch die R-Sätze dieses Stoffes für die Einstufung von Gemischen herangezogen werden, anschließend ist die EU-Gefahrstoffkennzeichnung von rein historischem Interesse.
[3] Erowid: History of BZP (http://www.erowid.org/chemicals/bzp/bzp_article2.shtml#ref2)
[4] Tagesschau: Eindringliche Warnung vor Partydroge BZP (http://www.tagesschau.de/ausland/meldung12112.html)
[5] Amtsblatt EU L 63 S. 45 (http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2008:063:0045:0046:DE:PDF)
[6] *Einundzwanzigste Verordnung zur Änderung betäubungsmittelrechtlicher Vorschriften* (http://www.bmg.bund.de/cln_041/nn_603214/SharedDocs/Gesetzestexte/Entwuerfe/21-BtMAendVO,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/21-BtMAendVO.pdf), Bundesministerium für Gesundheit, 1. März 2008.

Bitte den Hinweis zu Rechtsthemen beachten!

Kokain

Strukturformel	
	
Allgemeines	
Name	Kokain
Andere Namen	• Cocain • Methyl(1*R*,2*R*,3*S*,5*S*)-3-(benzoyloxy)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxylat (IUPAC) • Ecgonylbenzoat
Summenformel	$C_{17}H_{21}NO_4$
CAS-Nummer	• 50-36-2 (Base) • 53-21-4 (Hydrochlorid)
PubChem	5760 [1]
ATC-Code	• N01 BC01 [2] • R02 AD03 [3] • S01 HA01 [4] • S02 DA02 [5]
DrugBank	DB00907 [6]
Arzneistoffangaben	
Wirkstoffklasse	CNS-Stimulans
Eigenschaften	
Molare Masse	303,36 $g \cdot mol^{-1}$
Schmelzpunkt	• 98 °C (Base) • 195 °C (Hydrochlorid)
Löslichkeit	• 1,8 $g \cdot l^{-1}$ (Base, 22 °C) • 71,4 $g \cdot l^{-1}$ (Hydrochlorid, 25 °C)
Brechungsindex	1,5022 (Base, 98 °C)
Sicherheitshinweise	

Bitte die eingeschränkte Gültigkeit der Gefahrstoffkennzeichnung bei Arzneimitteln beachten	
GHS-Gefahrstoffkennzeichnung	
Gefahr	
H- und P-Sätze	H: 301 - 311 - 317 - 319 - 331 P: 261 - 280 - 301+310 - 305+351+338 - 311
EU-Gefahrstoffkennzeichnung [7]	
T **Giftig**	
R- und S-Sätze	R: 23/24/25 - 43 S: 22 - 36/37/39 - 45
LD_{50}	• 96 mg·kg^{-1} (Maus, peroral) • 13 mg·kg^{-1} (Hund, peroral) [8]
Soweit möglich und gebräuchlich, werden SI-Einheiten verwendet. Wenn nicht anders vermerkt, gelten die angegebenen Daten bei Standardbedingungen. Brechungsindex: Na-D-Linie, 20 °C	

Kokain (auch **Cocain**) ist ein starkes Stimulans und eine weltweit verbreitete Rauschdroge mit hohem psychischem, aber keinem physischen Abhängigkeitspotenzial. Chemisch-strukturell gehört es zu den Tropan-Alkaloiden und ist ein Derivat von Ecgonin. Verwendet wird oft das – im Gegensatz zur wenig wasserlöslichen freien Base – besser lösliche Hydrochlorid.

Geschichte

Die ersten Cocasträucher kamen 1750 aus Südamerika nach Europa. Im Winter 1859/60 isolierte Albert Niemann im Laboratorium von Friedrich Wöhler in Göttingen die aktiven Komponenten des Cocastrauches. Er gab dem Alkaloid den Namen *Kokain*.[9] Es ist allerdings umstritten, ob Niemann tatsächlich als erstem die Isolation von Kokain gelungen ist. Diese Leistung wird auch dem deutschen Chemiker Friedrich Gaedcke zugeschrieben, der schon 1855 einen Stoff, den er Erythroxylin nannte, aus dem Cocastrauch isoliert haben soll.[10] Auch dem an der Universität Pavia lehrenden Neurologen und Pathologen Paolo Mantegazza soll dies bereits im Jahre 1858 (nach anderen Quellen im Jahr 1859) gelungen sein.[11]

Ab 1879 wurde Kokain verwendet, um Morphinabhängigkeit zu behandeln, so im Sanatorium Bellevue unter Robert Binswanger.[12] Im selben Jahr entdeckte Vassili von Anrep (1852–1927) an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg die schmerzstillende Wirkung des Kokains. Um 1884 kam es als lokales Anästhetikum in Deutschland in klinischem Gebrauch, ungefähr zur selben Zeit, als Sigmund Freud über dessen Wirkungen in seinem Werk *Über Coca* schrieb:

> „Die psychische Wirkung des Cocainum mur. in Dosen von 0,05 bis 0,10 Gramm besteht in einer Aufheiterung und anhaltenden Euphorie, die sich von der normalen Euphorie des gesunden Menschen in gar nichts unterscheidet. Es fehlt gänzlich das Alterationsgefühl, das die Aufheiterung durch Alkohol begleitet, es fehlt auch der für die Alkoholwirkung charakteristische Drang zur sofortigen Betätigung. Man fühlt eine Zunahme der Selbstbeherrschung, fühlt sich lebenskräftiger und arbeitsfähiger; aber wenn man arbeitet, vermisst man auch die durch Alkohol, Tee oder Kaffee hervorgerufene edle Excitation und Steigerung der geistigen Kräfte. Man ist eben einfach normal und hat bald Mühe, sich zu glauben, dass man unter irgend welcher Einwirkung steht.“[13]

Der Augenarzt Carl Koller nutzte um das Jahr 1884 die lokalanästhetische Wirkung in der Augenheilkunde[14] Koller gilt damit als Begründer der Lokalanästhesie an den Augen.

Die Fachpresse vermeldete in der Zeit laufend neue Therapieanwendungen für Kokain, so etwa der Lancet 1885: Das Mittel sei von einem renommierten Arzt des Westminister Hospital erfolgreich gegen seinen Heuschnupfen eingesetzt worden. Das Bellevue Hospital Medical College habe gute Erfahrung bei der Therapie von spastischem Asthma durch direktes Einbringen des Kokains in die Nase gemacht.[15] Etwas später im selben Jahr titelte die New York Times erstmals Kritisches über Kokain: *Poisoned by Cocaine*; der amerikanische Chemiker Robert Ogden Doremus berichtete am 18. November 1885 der Medico-Legal Society von einer Frau, die Kokain gegen Zahnschmerzen eingesetzt habe und daran verstorben sei. Sein Kollege Holcourt riet, das Kokain in den Drug Stores eindeutig als Gift zu kennzeichnen. Außerdem war bei der Veranstaltung von einer an einer Überdosis „innerhalb von 12 Minuten verstorbenen“ Katze die Rede.[16]

Im Jahr 1898 beschrieb der spätere Nobelpreisträger Richard Willstätter während seiner Doktorarbeit an der Universität München erstmalig die Molekularstruktur von Kokain (wie auch von Atropin).[17] 1923 erfolgte die Synthese der Reinsubstanz Kokain durch R. Willstätter, D. Wolfes und H. Mäder.[18]

Die erste Rezeptur des Erfrischungsgetränks Coca-Cola enthielt bis 1906 einen Extrakt aus Cocablättern (und erhielt so seinen Namen), so dass ein Liter Coca Cola rund 250 Milligramm Kokain enthielt.[19] Auch heute enthält Coca-Cola noch – allerdings nichtalkaloide – Inhaltsstoffe der Cocablätter. Auch sonst war Kokaingebrauch im letzten Drittel des 19. Jahrhunderts in Europa weit verbreitet und legal. Die Gefährlichkeit der Substanz wurde nur allmählich erkannt.

Vorkommen und Gewinnung

Der Gehalt an Alkaloiden im Cocastrauch (bot. *Erythroxylum coca* Lam.) beträgt 0,5 bis 1 %.[20] Hauptbestandteil ist dabei das (-)-Kokain. Kokain ist der Methylester des linksdrehenden Benzoylecgonins. Daneben sind Cinnamylcocain, Benzoylecgonin, Truxilline sowie Tropacain als Nebenalkaloide enthalten.[21]

Kokapflanze bei La Cumbre, Kolumbien
Erythroxylum coca

Die Cocapflanze als Quelle des Kokains wird in Südamerika (Bolivien, Peru und Kolumbien) in einer Höhe zwischen 600 und 1.000 m angebaut. Man unterscheidet die Herkunftspflanzen wie folgt:

- Bolivianisches bzw. Huanuco-Coca: E. coca var. coca
- Amazonas-Coca: E. coca var. ipadu
- Kolumbianischer Coca: E. novogratense var. novogratense
- Trujillo-Coca: E. novogratense var. truxillense

Zur Kokaingewinnung unter Laborbedingungen werden die Blätter des Cocastrauchs zerkleinert und eingeweicht. Die Alkaloide werden mit Lösungsmitteln extrahiert und der Auszug verseift (Esterspaltung). Die Ecgonine werden dann mit Benzoylchlorid und Methanol zum Kokain verestert. Auf diese Weise werden auch andere enthaltene Alkaloide in Kokain umgewandelt. Die Ausbeute erhöht sich damit um ein Vielfaches.

Die Extraktion des illegalen Kokains wird meist vor Ort als Säure/Base-Extraktion in Plastiktonnen, Badewannen oder ausgehobenen Erdlöchern durchgeführt. Dabei werden technische Chemikalien (Kerosin, Batteriesäure) mit gesundheitlich bedenklichen Reinheitsgraden verwendet, was mit ein Grund für die vielfältigen Verunreinigungen des illegalen Kokains ist. Die Extraktionsmittel umfassen unter anderem: Calciumoxid, Calciumhydroxid, Ammoniak, Kerosin, Salzsäure, Schwefelsäure und Aceton.[22][23][24] Die dabei entstehende Cocapaste hat einen Wirkstoffgehalt von 60 bis 80 %.

Pharmakologie

- Wirkung: Dopamin/Noradrenalin/Serotonin-Wiederaufnahmehemmung
- Toleranzausbildung: Tachyphylaxie
- Bioverfügbarkeit: Oral: 33 %, Nasal: 19 % (11–26 %),[25] Kauen der Blätter 25 %, Oral und Intranasal 20–30 %, Intravenös 100 %, durch Rauchen von Cocapaste, freie Base oder Crack: 6–32 %[26]
- Plasmahalbwertszeit: ca. 1h []
- Lipidlöslichkeit: LogP = 2,4

Kokain ist ein Wiederaufnahmehemmer (Reuptake-Inhibitor) an Dopamin-, Noradrenalin- und Serotonin-Nervenzellen. Es verhindert den Transport und somit die Wiederaufnahme dieser Neurotransmitter in die präsynaptische Zelle, was eine Erhöhung der Transmitterkonzentration im synaptischen Spalt und damit ein erhöhtes Signalaufkommen am Rezeptor zur Folge hat und unter anderem zu einer Erhöhung des Sympathikotonus führt. Bei höherer Dosierung können Symptome wie Nervosität, Angstzustände und paranoide Stimmungen auftreten. Die Dauer des Rausches ist von der Konsumform und der psychischen Konstitution sowie der eingenommenen Menge und Dauer abhängig.

Der Nachweis des Konsums könnte unter günstigen Umständen (insbesondere bzgl. der Haarlänge) noch Wochen später über entsprechende Untersuchung der Haare erfolgen. Da hierbei in dem Inneren der Haare Abbauprodukte des Kokains quantifiziert werden, erscheint eine Beeinflussung des Messergebnisses durch vorherige Präparation der Haare (etwa: Dauerwellen-Mittel) in beide Richtungen als möglich, so dass gegebenenfalls sogar fälschlich der Gebrauch festgestellt werden könnte.[Beleg?]

Analytik

Die zuverlässige qualitative und quantitative Bestimmung in Haar-, Harn- oder Blutproben gelingt nach angemessener Probenvorbereitung durch chromatographische Verfahren meist in der Kopplung mit der Massenspektrometrie[27][28] In aktuellen Untersuchungen wird versucht, den Konsum von Kokain durch die Bestimmung in kommunalen Abwässern einzuschätzen.[29]

Konsumformen

Der Wirkstoff Kokain kann über unterschiedliche Wege in mehreren Formen konsumiert werden. Diese unterschiedlichen Kokainverabreichungsweisen unterscheiden sich in der Zeit bis zum Wirkungseintritt, der Dauer des Rauschgefühls, der mittleren akuten Dosis, der Wirkstoffhöchstwerte im Plasma, dem Wirkstoffgehalt im konsumierten Material und der Bioverfügbarkeit.

Kokain-Hydrochlorid kann peroral, intranasal (Schnupfen, „Ziehen“) oder intravenös konsumiert werden. Cocapaste, die freie Base des Kokains (Freebase) und Crack werden geraucht.

Gerauchtes Kokain wirkt innerhalb von 8–10 Sekunden für 5–10 Minuten und bewirkt eine deutlich höhere Wirkstoffkonzentration als andere Konsumformen. Bei intravenösem Konsum liegen 30–45 Sekunden zwischen Aufnahme und Wirkungseintritt, die Wirkung hält 10–20 Minuten. Der orale oder intranasale Konsum wirkt deutlich schwächer, dafür aber 30–45 Minuten lang. Der Wirkungseintritt erfolgt beim oralen Konsum nach 10–30 Minuten, intranasal nach 2–3 Minuten.

Cocablätter werden in Ländern wie Peru oder Kolumbien gekaut und außerdem traditionell zu einem Tee gekocht, dem eine gesundheitsfördende Wirkung in vielfältigen Bereichen zugeschrieben wird. Die dadurch aufgenommenen Mengen führen nicht zu dem „Kick“, der beim Kokainmissbrauch entsteht. Die Einfuhr von Coca-Tee nach Deutschland ist illegal, da dies nach Ansicht des deutschen Zolls einen Verstoß gegen das Betäubungsmittelgesetz darstellt[30].

Wirkung

Wirkung im Zentralnervensystem

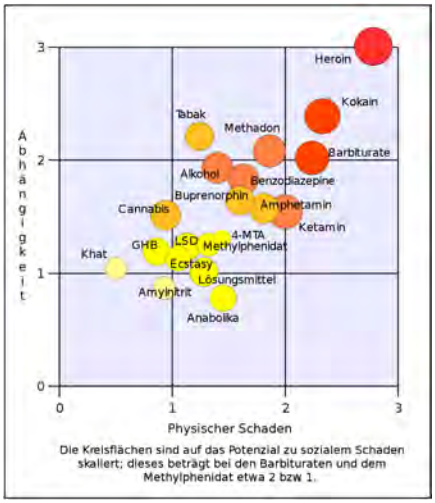
Kokain bewirkt im Zentralnervensystem eine Stimmungsaufhellung, Euphorie, ein Gefühl gesteigerter Leistungsfähigkeit und Aktivität sowie das Verschwinden von Hunger- und Müdigkeitsgefühlen.

Wirkung an peripheren Nerven

Kokain ist das älteste bekannte Lokalanästhetikum. Wegen seines Abhängigkeitspotentials, der rechtlichen Rahmenbedingungen und der Toxizität wird es inzwischen so gut wie nicht mehr eingesetzt. Kokain diente aber als Leitsubstanz für viele synthetische Lokalanästhetika wie z. B. Lidocain, Benzocain oder Scandicain.

1884 wurde Kokain zum ersten Mal in der Augenheilkunde eingeführt. Um das Jahr 1885 wurde Kokain gegen Zahnschmerzen benutzt.

Der Einsatz von Kokain für Eingriffe am Kopf ist nach der deutschen Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung weiterhin zulässig.



Laut Daten von The Lancet ist Kokain unter 20 untersuchten Mitteln die zweitgefährlichste und die am zweitstärksten abhängigmachende Droge.

Nebenwirkungen

Kokain bewirkt eine Erhöhung der Atem- bzw. der Pulsfrequenz evtl. Atemunregelmäßigkeiten (Cheyne-Stokes-Atmung) und gleichzeitig eine Verengung der Blutgefäße und damit eine Erhöhung des Blutdruckes. Dies kann u. a. Herzrhythmusstörungen bis hin zum Herzanfall zur Folge haben. Beim Rauchkonsum erhöht sich zudem das Risiko eines Hirninfarkts, da durch den erhöhten Blutdruck und die Verengung der Blutgefäße das Platzen einer Arterie im Gehirn wahrscheinlicher wird.

Durch die Störung der Gefühle für Hunger, Durst, Schlaf und Wachen kann es zu starken Mangelerscheinungen in diesem Bereich kommen; auch das Furchtempfinden kann gestört werden. Regelmäßiger Konsum kann die Körperreserven ausbeuten. Massiver Schlafentzug aufgrund von Kokainkonsum kann zu paranoiden Halluzinationen, Verfolgungsängsten, zeitlicher und örtlicher Desorientierung, gesteigerter Nervosität und Aggressivität führen.

Beim Rauchkonsum von Kokain werden Schleimhäute, Lippe, Mundhöhle und Bronchien geschädigt. Bei chronischem Konsum durch die Nase kann es zur Schädigung der Nasenscheidewand kommen und sogar zu deren Durchlöcherung.[31]

Nach dem Ausklingen der Wirkung kommt es häufig zu depressionsartigen Zuständen („Crash“). Bei intensiven Konsumformen kann dies zu einem starken Drang zu einem sofortigen weiteren Konsum führen.

Die eigentliche Gefahr beim Rauchkonsum liegt in der Überdosierung. Die Dosierung ist ungleich schwieriger zu kontrollieren als beim Schnupfen oder Spritzen von Kokain in seiner ursprünglichen Form. Beim Schnupfen von Kokain beträgt die lebensbedrohliche Dosis 1,2 bis 1,4 Gramm, beim Spritzen von Kokain zwischen 0,75 und 0,8 Gramm. Beim Konsum von Freebase bzw. Crack ist die lebensbedrohliche Dosis variabel und unberechenbar, die Gefahr der Überdosierung ist wegen der schnellen Aufnahme des hochkonzentrierten und in der Regel reinen Stoffes besonders hoch.

Von einer Überdosierung kann dann gesprochen werden, wenn der Drogenkonsument keine positive Wirkung mehr spürt, erste sichtbare Hinweise sind erweiterte Pupillen, leichte Krämpfe, Koordinationsstörungen, massiv erhöhte Körpertemperatur und Händezittern. Weitere Hinweise sind erhöhte Ängstlichkeit, Angetriebensein, Paranoia,

Aggressivität, Halluzinationen, Übelkeit, Erbrechen, Herzrhythmusstörungen.

Als erster Schritt in einem Kokain-Notfall ist es wichtig, eine vertrauensvolle Atmosphäre zu schaffen, um herauszufinden, auf welche Weise welche Substanz eingenommen wurde. Atmung, Puls und wenn möglich Blutdruck lassen sich in der beruhigten Situation dann kontrollieren. Sehr unruhige Drogenkonsumenten oder solche mit sehr starken Angstsymptomen können mit Valium behandelt werden, bei Atmungsproblemen (Cheyne-Stokes-Atmung) muss der Drogenkonsument wenn möglich mit Sauerstoff beatmet werden. *Siehe auch:* Absatz Behandlung

Gefahren für Schwangere

Bei Schwangeren erhöht sich aufgrund des höheren Blutdruckes und der Verengung der Gefäße die Gefahr der frühzeitigen Ablösung der Plazenta vom Uterus und damit die einer Früh- bzw. Fehlgeburt. Durch die eingeschränkte Durchblutung infolge der Gefäßverengung kann der Fötus zudem Sauerstoffmangel erleiden.

Mögliche Schäden des Ungeborenen durch Kokainkonsum der Mutter: Defekte des Zentralnervensystems, Herzfehler wie Herzrhythmusstörungen, Gefäßverengungen sowie Fehlbildungen im Bereich des Urogenitaltrakts (Nieren, Harnableitungen, Geschlechtsorgane), Hirnzysten und Hirnblutungen nach der Geburt, Fehlbildungen durch Gefäßverengungen. Nach der Geburt können Verhaltensauffälligkeiten bei Kindern auftreten, der Kopfumfang kann geringer sein als durchschnittlich zu erwarten wäre.[32]

Kokainpsychose

→ *Hauptartikel: Drogenpsychose*

Es kann zu einer Kokainpsychose kommen, die durch paranoid wahnhafte Wahrnehmungsstörungen gekennzeichnet ist. Dermatozoenwahn ist ein charakteristisches Symptom, hierbei glaubt der Betroffene, Insekten krabbelten unter seiner Haut. Diese Zustände können chronisch bleiben.[33]

Abhängigkeit

Nach dem Kokainrausch kann eine Depression auftreten. Dieser Zustand lässt diese Konsumenten nicht selten schnell wieder zur Droge greifen, um der „Kokaindepression“ zu entkommen. Dieser Mechanismus ist gefährlich, da er schnell zu einer Abhängigkeit führen kann.

Das extreme Hochgefühl sowie das schnelle Abklingen der Wirkung steigert das Abhängigkeitspotential der Droge erheblich.

Unter Umständen kann es demnach bereits nach dem ersten Kokainkonsum zu einer psychischen Abhängigkeit kommen. Je häufiger und höher dosiert der Konsum, desto eher stellt sich auch körperliche Abhängigkeit ein.

Ein Spezifikum hierbei (noch stärker ausgeprägt beim Rauchen der Kokainbase Crack) ist die „episodische Gier“: Auch bei unerfahrenen Konsumenten kann, wenn die Drogenwirkung abklingt, ein starkes Verlangen eintreten, mehr zu konsumieren. Im Extremfall kann diese Konsumdynamik sog. „Binges“ (engl.; Episoden mit in kurzen Abständen erfolgendem Konsum) zur Folge haben, die viele Stunden oder gar mehrere Tage andauern. Eine Besonderheit bei langfristigem Kokainmissbrauch ist das Auftreten des sogenannten Dermatozoenwahns, der Überzeugung, dass sich Insekten unter der eigenen Haut bewegen. Außerdem wird die Kokainabhängigkeit häufig mit einem Verfall des Gewissens des Konsumenten in Verbindung gebracht – dies vor dem Hintergrund, dass die selbstbewusstseinssteigernde Wirkung im Zusammenspiel mit der Konsumdynamik das soziale Bewusstsein verblassen lässt (weshalb Kokain zuweilen als „Egodroge“ bezeichnet wird).

Kokain-Substanzverlangen/Rückfälle

Kokain-Substanzverlangen wird meist durch Schlüsselreize ausgelöst (Gerüche, Musik, Bilder), durch bestimmte Situationen (Stress, Stimmungen, Orte) und fast immer durch den vorherigen Konsum von Alkohol oder anderen psychotropen Substanzen.

Die Auslöser verändern sich im Laufe der Zeit (während des aktiven Konsums und insbesondere während der Behandlung).

Die Wirkung verändert sich ebenfalls im Laufe der Zeit (während des aktiven Konsums und während der Behandlung). Die positiven Effekte des Kokains treten bei abhängigem Konsum zunehmend in den Hintergrund. Ziel der Behandlung ist es, die eigenen Hochrisikosituationen bzw. Gedanken an Kokain frühzeitig zu erkennen und entsprechende Vermeidungsmaßnahmen zu ergreifen.

Rückfälle bei Abstinenzwilligen sind meistens nicht auf mangelnde Abstinenzmotivation zurückzuführen, sondern eher auf Unvorsichtigkeit oder mangelnde Planung. Resultate aus der Hirnforschung zeigen zudem, dass Substanzverlangen nach Kokain bei ehemals Abhängigen auch nach Jahren von Abstinenz durch entsprechende Schlüsselreize ausgelöst werden können, d. h. das Substanzverlangen nur bedingt willentlich beeinflusst werden kann.

Kokainismus

Als **Kokainismus** wird der Gebrauch von Kokain durch direkte Aufnahme in den Körper bezeichnet. Meistens wird Kokain durch die Nase aufgenommen (Schnupfen; im Szenejargon „eine Line ziehen“), aber auch die orale, inhalative (Rauchen) oder intravenöse Aufnahme ist möglich. Der intravenöse Konsum ist gekennzeichnet durch ein Hochgefühl, das als „ultimative Emotion“ beschrieben wird. Dadurch ist das Abhängigkeitspotenzial um einiges höher als bei den anderen Konsumformen. Auch auf Grund der tiefen Depression nach der Euphorie ist das Verlangen nach dem nächsten „Schuss“ enorm. Die Gefahren, die der intravenöse Konsum mit sich bringt, wie Infektionskrankheiten oder Überdosierung, werden nicht mehr wahrgenommen. Der intravenöse Kokainkonsum ist häufig begleitet von körperlicher und sozialer Verwahrlosung. Eine durchschnittliche Dosis von 20 bis 50 Milligramm führt circa 20 Minuten (durch Schnupfen in kürzester Zeit, beim Spritzen unmittelbar und um ein Vielfaches intensiver) nach der Einnahme zu einem gesteigertem Rededrang, größerer allgemeiner Leistungsfähigkeit, erhöhtem Selbstwertgefühl, Euphorie, Bewegungsdrang, verbesserter Konzentration und Wachheit sowie einer Absenkung der sexuellen und sozialen Hemmungen.

Mortalität

Das Risiko für Kokainkonsumenten, an einer Überdosis Kokain zu sterben, ist etwa 20-mal geringer als für Heroinkonsumenten, an einer Überdosis Heroin zu sterben.[34] Eine Überdosis Kokain ist nur bei weniger als 2 % aller so genannten „Drogentoten“ in Deutschland die Todesursache. Das Risiko, auf Grund einer Mischintoxikation unter Beteiligung von Kokain zu sterben, ist wesentlich größer. Etwa 9 % aller „Drogentoten“ in Deutschland sterben auf Grund einer solchen Mischintoxikation. Von besonderer Bedeutung ist hier einerseits die Mischintoxikation mit Heroin und Kokain und andererseits die von Lidocain respektive Tetracain und Kokain. Besonders die Verunreinigung von Kokain mit Lidocain stellt ein lebensbedrohliches Problem dar, wie eine Studie aus dem Jahr 1999 dreier rechtsmedizinischer Institute in Berlin zur toxikologischen Bewertung der Lokalanästhetika Lidocain und Tetracain bei Drogentodesfällen feststellt.[35] Häufig werden dem Kokain die im Vergleich zu Kokain sehr billigen Lokalanästhetika Lidocain und Tetracain zugesetzt. Hierdurch erhöht sich die Gewinnspanne der am Handel beteiligten Akteure. Sowohl das Landeskriminalamt Berlin als auch das Bundesministerium für Gesundheit warnen daher die Apotheker eindringlich vor einer unkritischen Abgabe von Lidocain. Einer der Hauptgründe für den Lidocainverschnitt liegt in der lokalanästhetischen Wirkung dieses Stoffes, durch den beispielsweise beim Zungentest Kokain leicht vorgetäuscht werden kann. Besonders problematisch ist Lidocain- oder Tetracainverschnitt, wenn Kokain weder geschnupft noch geraucht, sondern intravenös injiziert wird. In Berlin

waren gehäuft Todesfälle zu verzeichnen, bei denen sehr hohe Blutkonzentrationen von Lidocain oder Tetracainmetaboliten ursächlich beziehungsweise maßgeblich als Todesursache festgestellt wurden. Letztendlich führte die Lähmung des zentralen Nervensystems oder die Blockade des Erregungsbildungssystems des Herzens zum Tode. Im Zeitraum zwischen 1994 und Juli 1998 waren insgesamt 46 Fälle im Zusammenhang mit Lidocain und 13 weitere Todesfälle durch Tetracain zu beklagen.

Personen mit unentdeckten, an sich harmlosen Herzfehlern können bereits nach einmaligem Kokainkonsum sterben.[Beleg?]

Besonderheiten einzelner Konsumformen

Infektionsgefahr bei nasaler Applikation

Beim gemeinsamen Gebrauch von Schnupfröhrchen kann es bei der nasalen Applikation von Kokain zur Übertragung von Krankheitserregern kommen. Dies gilt insbesondere für Dauerkonsumenten, da diese häufiger Verletzungen an den Nasenschleimhäuten haben als Gelegenheitskonsumenten. Das gemeinsame Benutzen von scharfkantigen Schnupfröhrchen (z. B. abgeschnittene Strohhalme aus Kunststoff) stellt ein besonders hohes Infektionsrisiko dar, da eine besonders große Verletzungsgefahr der Nasenschleimhäute gegeben ist. Deshalb sollten die Regeln des Safer Sniffing beim Schnupfvorgang eingehalten werden. Safer Sniffing (manchmal auch „Safer Sniefen“ genannt) heißt beim Schnupfen von Drogen (nasale Applikation von psychotropen Substanzen) immer ein sauberes Schnupfröhrchen zu gebrauchen und dieses nie mit anderen gemeinsam zu benutzen. Safer Sniffing ist eine Strategie zu Eindämmung der Ausbreitung von Infektionskrankheiten, vor allem von Hepatitis C. Safer Sniffing ist eine Maßnahme aus dem Bereich Safer Use.

Mischkonsum mit anderen Drogen

Kokain vermindert die subjektiv wahrgenommene Wirkung von anderen Drogen wie beispielsweise Alkohol. Ein Kokainkonsument läuft somit leichter Gefahr, eine Alkoholvergiftung zu bekommen als jemand, der Alkohol ohne Beikonsum anderer Drogen trinkt.

Der kombinierte Konsum von Kokain und Alkohol führt mittels einer Umesterung in der Leber zur Bildung der Substanz Cocaethylen im Körper. Cocaethylen ist der Ethylester von Benzoylecgonin (während Kokain der entsprechende Methylester ist) und hemmt die Wiederaufnahme von Dopamin in gleicher Weise wie Kokain bei längerer Wirkdauer. Es kommt zu einer deutlichen Verstärkung der Wirkung des Kokains auf die vitalen Funktionen, zu einer Steigerung des Aktivitätsdrangs und zu einer Minderung des Alkoholrausches. Dabei sprechen einige Studien dafür, dass Cocaethylen insbesondere für das Herz schädlicher ist als beide Substanzen (Alkohol und Kokain) für sich.

Wird nach dem Konsum von Cannabis Kokain geschnupft, wird ein höherer Blutspiegel von Kokain erzielt als nach dem Schnupfen von Kokain in nüchternem Zustand. Dies führt zu länger anhaltenden Phasen euphorischer Gefühlsempfindungen, die zudem etwas intensiver wahrgenommen werden als nach dem Monokonsum von Kokain. Zu beachten ist jedoch, dass der Mischkonsum von Cannabis und Kokain auch zu einer stärkeren Erhöhung der Herzfrequenz und des Blutdrucks führt als der Monokonsum dieser Substanzen. Besonders in Situationen von Anspannung und Stress tritt dieser additive Effekt verstärkt auf. Für Personen mit vorgeschädigtem Herz-Kreislauf-System ergeben sich aus dem Mischkonsum zusätzliche Gefahren, die über die Summe der Einzelgefahren hinausgehen.

Besondere Problematik der Illegalität Kokains

Gefahren durch (unbekannte) Streckmittel

Das Problem illegaler Drogen ist generell, dass sie meist nur gestreckt auf dem Schwarzmarkt angeboten werden. Näheres hierzu ist im einleitenden Abschnitt nachzulesen.

Daher besteht die Gefahr, dass ein unbekanntes Streckmittel enthalten ist, welches unter Umständen gesundheitsschädlich oder sogar tödlich sein kann. Auch allergische Reaktionen bis hin zum Allergieschock gegen die Beimischungen sind bekannt.

Insbesondere mit Lidocain und oder Tetracain versetztes Kokain ist problematisch, wenn das Gemisch intravenös injiziert wird. Es kann zur Lähmung des zentralen Nervensystems und zur Blockade des Herz-Erregungsleitungssystems führen und deshalb tödlich sein. Allein in Berlin waren in den Jahren 1995 bis 1998 insgesamt 46 Todesfälle im Zusammenhang mit Lidocain und 13 weitere Todesfälle durch Tetracain zu beklagen.[36]

In Europa traten gegen Ende des Jahres 2004 bislang einzigartige, lebensgefährliche Verunreinigungen mit Atropin auf.[37]

In den letzten Jahren wurde vermehrt Levamisol als Streckmittel beigemengt. Das normalerweise als Entwurmungsmittel angewandte Medikament wird in der Regel bereits in den Produktionsländern beigemengt, da es den dortigen Farmen zur Verfügung steht, optisch Kokain gleicht und dessen Wirkung leicht verlängern soll. Im April 2011 enthielten bereits über 80% aller Proben der amerikanischen Drogenbekämpfungsbehörde Levamisol.[38] Dieser Stoff ist mit hohen gesundheitlichen Risiken verbunden. Bei Menschen, die Träger des Histokompatibilitäts-Antigens HLA-B27 sind, kann die oft tödlich verlaufende Agranulozytose auftreten. Die gefährlichsten Nebenwirkungen sind dabei die aplastische Anämie und die Vaskulitis, ferner durch den Abbau von Levamisol zu Aminorex, die pulmonale Hypertonie. Kokainkonsumenten sollten auf HLA-B27 getestet werden.

Gefahren durch unbekannte Reinheit

Des Weiteren kann es zu einer versehentlichen Überdosierung mit schweren gesundheitlichen oder tödlichen Folgen kommen, wenn das Kokain einen höheren Reinheitsgehalt hat als vom Konsumenten erwartet und/oder gewohnt.

Darreichungsformen

Kokainsulfat („Kokainpaste“)

Kokainsulfat ist eigentlich ein Zwischenprodukt bei der Herstellung von Kokainhydrochlorid. Es entsteht bei der Verarbeitung der geernteten Blätter des Cocastrauches unter Zugabe von Wasser und Schwefelsäure.

In Südamerika wird Kokainsulfat allerdings auch häufig vermischt mit Tabak geraucht, da es im Vergleich zu den anderen Kokainformen sehr viel billiger ist. Geläufige Bezeichnungen dort sind „pasta“, „basuco“, „basa“, „pitillo“, „paco“, „paste“.

Kokainbase („Freebase“)

Kokainbase ist die Basenform von Kokain im Gegensatz zu Kokainhydrochlorid. Während letzteres sehr gut wasserlöslich ist, ist Kokainbase unlöslich in Wasser und somit nicht zum Schnupfen, Essen oder zur Injektion geeignet. Kokainbase ist einerseits ebenfalls ein Zwischenprodukt bei der Herstellung von Kokainhydrochlorid, andererseits ist es auch üblich, auf dem Schwarzmarkt erworbenes Kokainhydrochlorid durch Erhitzen in Ammoniumhydroxid wieder zur Base umzuwandeln, da Kokain in Basenform sehr viel effektiver geraucht werden kann als Kokainhydrochlorid.[39]

Kokainhydrochlorid

Kokain·Hydrochlorid, also das Salz, das Kokain mit Salzsäure bildet, ist die gebräuchlichste Form von Kokain auf dem deutschen Schwarzmarkt und außerdem das, was man gemeinhin unter Kokain versteht. Das Hydrochlorid ist gut wasserlöslich und daher zum Schnupfen, Essen oder zur Injektion geeignet. Zum Rauchen eignet es sich schlecht, da es sich erst bei hohen Temperaturen (195 °C) verflüchtigt und dann zu einem großen Teil verbrennt. Deshalb wird für diesen Zweck meist Kokainbase oder *Crack* hergestellt.

Kokainhydrochlorid

Crack

→ *Hauptartikel: Crack (Droge)*

Durch Aufkochen von Kokainhydrochlorid mit Natriumhydrogencarbonat entsteht ein Gemisch aus Kochsalz (NaCl) und Kokain-Hydrogencarbonat, das „Crack“ genannt wird. Crack sind Körner („Rocks“), die bei 96 °C mit knackendem („to crack“) bzw. knisterndem („to crackle“) Geräusch als freie Base verdampfen. Hergestellt wird Crack, indem Kokainsalz mit Natriumhydrogencarbonat („Natron“) vermischt und erhitzt wird. In den USA wird dazu Backpulver verwendet, welches dort ausschließlich aus Natriumhydrogencarbonat besteht. Crack macht deutlich schneller süchtig als herkömmliches Kokain und ist damit die Droge mit dem höchsten psychischen Abhängigkeitspotenzial.

Crack

Schwarzes Kokain

Während die o. g. Formen alle zum Konsum geeignet sind und/oder bei der Herstellung von Kokain entstehen, ist das sogenannte „schwarze Kokain“ („Coca Negra“) eine spezielle Form, die in jüngerer Zeit zum Schmuggeln verwendet wurde. Dabei wird Kokain z. B. mit Kobalt- und Eisenchlorid vermischt. In dieser (nicht konsumierbaren) Form wird Kokain nicht mehr von den üblichen Tests erkannt. Im Zielland wird das Kokain dann reextrahiert. Das vermutlich erste Mal wurde Kokain in dieser Form bei einer Beschlagnahmung 1998 in Deutschland entdeckt, woraufhin auch eine größere Menge von schwarzem Kokain am Flughafen Bogotá gefunden wurde, welches bereits zum Transport nach Afrika vorbereitet war.

Reinheitsgehalte

Heute auf dem Schwarzmarkt verfügbares Kokain ist selten rein, sondern mit verschiedenen Substanzen gestreckt. So liegen die Durchschnittsgehalte bei Kokainhydrochlorid im Kilobereich um die 85 % (Anteil an Kokainhydrochlorid), bei Mengen zwischen einem Gramm und einem Kilogramm um die 60 % und bei Mengen, die kleiner als ein Gramm sind, um die 35 %. Der mittlere Reinheitsgehalt von Proben, die Kokainbase enthalten, liegt bei knapp 75 % (Anteil an Kokainbase). Bemerkenswert hierbei ist, dass in Deutschland der Reinheitsgehalt im Kilobereich bei Kokainhydrochlorid innerhalb der letzten zehn Jahren praktisch stabil geblieben ist, jener der Mengen im Bereich zwischen einem Gramm und einem Kilogramm um etwa 10 % abgenommen hat und jener bei den kleinen Mengen von weniger als einem Gramm um etwa 20 % abgenommen hat.[40]

Reines Kokain (mit mehr als 90 % Wirkstoffgehalt) ist zwar auf dem Schwarzmarkt auch in kleinen Mengen verfügbar, jedoch sehr selten. Wie beim Heroinkonsum besteht somit die Gefahr, dass der Konsument sich an einen Stoff mit niedrigem Reinheitsgehalt gewöhnt hat und – ohne es zu wissen – plötzlich deutlich potentere Drogen mit einem hohen Wirkstoffgehalt konsumiert. Somit geht der Konsument das Risiko ein, durch eine Überdosis einen schweren gesundheitlichen Schaden zu erleiden oder im Extremfall sogar zu sterben, wenn auch bei Kokain dieses Risiko weit weniger stark ausgeprägt ist als bei Heroin.

Als Streckmittel wird hauptsächlich Milchzucker verwendet. 51 % aller Kokainproben 2004 enthielten Milchzucker. Des Weiteren werden als Streckmittel verwendet: Mannit (18 %), Inosit (6 %), Glucose (4 %), Saccharose (4 %), Fruktose (ca. 1 %) und Stärke (ca. 1 %).

Durchaus verbreitet ist der Zusatz von weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen, welche gezielt bestimmte spezifische Wirkungen des Kokains „imitieren“, um die subjektiv wahrnehmbare Qualität des gestreckten Kokains wieder besser erscheinen zu lassen. So wird beispielsweise häufig dem Kokain das Lokalanästhetikum Lidocain beigemengt. Laut Bundeslagebild Rauschgift 2004 konnte in 28 % aller Fälle Lidocain nachgewiesen werden. In den letzten Jahren sehr stark in Erscheinung getreten ist das Entwurmungsmittel Levamisol, welches 2011 in Amerika in über 80 % aller Proben gefunden wurde. Als weitere häufige Zusatzstoffe mit pharmakologischer Wirkung sind zu nennen: Phenacetin (36 %), Koffein (7 %), Procain (2 %), Benzocain (1,4 %) und Paracetamol (1,4 %). Seltene Zusatzstoffe (unter 1 %) sind Diltiazem, Tetramisol, Amphetamin, Ibuprofen, Acetylsalicylsäure, Ascorbinsäure, Ephedrin, Hydroxyzin, MDMA, Methamphetamin, Pholedrin, Tetracain, Articain, Diacetylmorphin, Ketamin, Atropin und Phenmetrazin.

Verbreitung/Konsumentengruppen

Zwischen Ende der 1980er- und Anfang der 1990er-Jahre hat Kokain sich auch verstärkt unter Heroinabhängigen verbreitet, wo es vor allem intravenös konsumiert wird. Zumeist wird dies mit der Verbreitung von Methadonprogrammen in Zusammenhang gebracht, da bei Methadon der „Kick“ fehlt, welchen sich dann viele mit Hilfe von Kokain holen. Der Beikonsum von Kokain stellt für die Drogenhilfe ein großes Problem dar, da die Methadonsubstituierten weiterhin auf die Szene gehen, um sich die Droge zu besorgen, wodurch die für eine erfolgreiche Therapie unerlässliche Ablösung vom alten Umfeld stark erschwert wird. In einigen Städten, insbesondere in Frankfurt am Main und Hamburg, sind seit Ende der 1990er-Jahre viele „Junkies“ von Heroin- auf Crackkonsum umgestiegen.

Ein tauchfähiges selbstfahrendes Schiff mit Kokain im Wert von 352 Millionen Dollar, welches im Pazifik von einer P-3C Orion entdeckt und der USS De Wert (FFG 45) aufgebracht wurde

Eine in den frühen siebziger Jahren anbrechende „Kokain-Epidemie“ wollen Forscher zunächst in einigen europäischen Metropolen (z. B. Rotterdam) beobachtet haben, später auch in deutschen Großstädten wie z. B. München. Bereits in den achtziger Jahren wurde festgestellt, dass Kokain keineswegs eine nur im „Glamour-Milieu“ (Unterhaltungsbranche u. a.) verbreitete Droge ist. In Rotterdam fand sich auch ein erheblicher Anteil von Konsumenten aus der Arbeiter- und Arbeitslosenschicht, während z. B. in München vergleichsweise viele Nutzer aus dem Angestelltenmilieu kamen (Erhebung von 1986/87).

Kokainverkäufer in Berlin, 1929

Kokain ist eine der beliebtesten „Szenedrogen“ der Welt. Vermutlich ist sie insgesamt nach Cannabis die illegale Droge mit der höchsten „Lebenszeitprävalenz“ (diese bemisst sich nach der Menge der Personen, die die Droge mindestens einmal genommen haben). Dementsprechend gibt es relativ viele, die Kokain gelegentlich konsumieren. Die Grenzen zum regelmäßigen Konsum und dann zur Abhängigkeit sind dabei fließend, und gerade im Zusammenhang mit den spezifischen Wirkungen, die bei vielen die Integration der Droge in ein geregeltes Leben ermöglichen, werden vielen der „Kokainisten“ die negativen Auswirkungen des Konsums zunächst nicht bewusst – ganz zu schweigen von den möglichen körperlichen Schäden, die auch im Vergleich zu anderen Drogen bei regelmäßigem Konsum schwerwiegend sein können.

Nach Schätzungen liegt der Jahresverbrauch in Deutschland bei 20 Tonnen Kokain. Im internationalen Vergleich liegt der Verbrauch damit im Mittelfeld . Der größte Pro-Kopf-Verbrauch wurde in den USA festgestellt.[41] Laut Jahresbericht der Europäischen Beobachtungsstelle für Drogen und Drogensucht (EBDD) 2011 liegt die geschätzte Zahl der Konsumenten in Europa (Altersgruppe 15 - 64 Jahre) bezogen auf die Lebenszeit bei 14,5 Mio. und bezogen auf die letzten 12 Monate bei 4 Mio.[42] Knapp 11 Tonnen reines Kokain pro Jahr verbrauchen Messungen zufolge die rund 38,5 Millionen Menschen, deren Abwässer der Rhein bei Düsseldorf enthält.[43]

Szenenamen

Gebräuchliche Szenenamen im deutschsprachigen Raum: Schnee, Weißes Gold, Koks, Coca, Coke, Cola, Charlie, Persil, Schönes, Schubi, Toni, Marschierpulver (Österreich).

Gebräuchliche Szenenamen in den USA: Coke, Blow, Llello (kubanisch/spanisch; gesprochen: „Yay Yo“), Nose Candy, Snow, Dust, (Colombian Marching) Powder.

Preis

Der Schwarzmarktpreis für ein Gramm (i. d. R. gestrecktes) Kokain im Einzelverkauf liegt in Europa etwa zwischen 40 und 90 Euro. In Düsseldorf, Köln, Hamburg und Frankfurt beträgt der Preis durchschnittlich 60 Euro pro Gramm. Der Preis für eine Dosis von 60–100 mg[44] liegt damit zwischen 3,60 und 6 Euro.

Der Schwarzmarktpreis für ein Kilogramm (i. d. R. reines, d. h. 80–90 %iges) Kokain im Großhandelsverkauf liegt in Europa etwa zwischen 17.000 und 78.000 Euro.[45]

Durchschnittspreise im Großhandelsverkauf nach Ländern:

- Niederlande, Polen, Portugal, Belgien, Irland, Rumänien, Slowakei, Litauen = ca. 20.000 €/kg
- Deutschland, Spanien, Ungarn, Bulgarien, Kroatien, Mazedonien, Moldawien = ca. 25.000–40.000 €/kg
- Großbritannien, Frankreich, Schweiz, Schweden, Dänemark, Serbien = ca. 30.000 €/kg
- Italien, Norwegen, Österreich, Finnland, Tschechien, Griechenland, Albanien = ca. 37.000 €/kg
- Russland, Ukraine, Slowenien, Estland = ca. 42.000–78.000 €/kg

Rechtslage

Deutschland

Kokain – Methyl(3beta-(benzoyloxy)tropan-2beta-carboxylat) – ist in der Bundesrepublik Deutschland aufgrund seiner Aufführung in der Anlage III zu § 1 Abs. 1 BtMG ein verkehrsfähiges und verschreibungsfähiges Betäubungsmittel. Dies gilt nicht für *d*-Kokain – Methyl(3beta-(benzoyloxy)tropan-2alpha-carboxylat) –, das in Anlage II zu § 1 Abs. 1 BtMG (verkehrsfähiges, aber nicht verschreibungsfähiges Betäubungsmittel) aufgeführt ist. Der Umgang mit Kokain wie auch mit *d*-Kokain ohne Erlaubnis ist grundsätzlich strafbar. Weitere Informationen sind im Hauptartikel Betäubungsmittelgesetz (Deutschland) zu finden.

Das Gleiche gilt für den Coca-Strauch (Pflanzen und Pflanzenteile der zur Art Erythroxylum coca – einschließlich der Varietäten bolivianum, spruceanum und novogranatense – gehörenden Pflanzen).

Für den Praxisbedarf darf der Arzt Kokain bei Eingriffen am Auge als Lösung bis zu einem Gehalt von 20 % oder als Salbe bis zu einem Gehalt von 2 % verschreiben.[46]

Im Zolltarif hat „Cocain“ (so die dort übliche Schreibweise) den TARIC-Code 2939910000 („Cocain, roh“) und 1211300000 („Cocablätter“). Zollrechtlich bestehen keine generellen Einfuhrverbote, lediglich Exportbeschränkungen im Rahmen allgemeiner Embargos.[47] Da Kokain zollrechtlich also eine normale Ware ist, wird bei deren Verbringung in das deutsche Zollgebiet Einfuhrzoll (derzeit 0 %) und Einfuhrumsatzsteuer fällig (19 %, da in Anlage II zum UStG nicht erwähnt). Neben den im BtMG beschriebenen betäubungsmittelrechtlichen Straftaten und/oder Ordnungswidrigkeiten macht sich der Verbringer, der die Ware nicht anmeldet, somit regelmäßig auch Steuerstraftaten und/oder -ordnungswidrigkeiten schuldig, da die Steuerpflicht auch dann anfällt, wenn das zugrunde liegende Rechtsgeschäft gesetzes- oder sittenwidrig ist.[48]

USA

Die Herstellung, der Vertrieb und Verkauf von Kokainprodukten ist durch die *Single Convention on Narcotic Drugs*, die *United Nations Convention Against Illicit Traffic in Narcotic Drugs and Psychotropic Substances* und den *Controlled Substances Act* beschränkt.

Peru, Bolivien

In Peru und Bolivien ist der indigenen Bevölkerung der Kokaanbau für traditionelle Verwendungszwecke gestattet, die Herstellung, der Verkauf und der Konsum von Kokain verboten.

Behandlung von Kokainabhängigkeit

Seit den 1990er Jahren ist, einhergehend mit einem drastischen Preisverfall des Kokains, in europäischen Großstädten ein Anstieg des Kokain-Konsums durch alle Schichten und Altersgruppen festzustellen. Die vorhandenen Suchthilfesysteme im europäischen Raum waren und sind teilweise nur unzureichend auf diese Entwicklung und auf diese Situation eingestellt. Die meisten ambulanten und stationären Angebote sind auf die Behandlung von Opioidabhängigen angepasst.

Rein kokainabhängige Menschen bilden im Vergleich zu opioidabhängigen eine Zielgruppe mit anderen Bedürfnissen. Sie sind in der Regel in deutlich anderen sozioökonomischen Situationen (sozial integriert und finanziell gesicherter) als Opioidabhängige.

Kokain als Thematik in Liedtexten

- „Meine Seele löst sich, fliegt dahin. Kokain, Kokain./Will nicht bleiben, will nicht fliehn. Kokain, Kokain.“

  Kokain von Konstantin Wecker, Uferlos (1993)
- „Ich bin schon wieder leer… Ich bin schon wieder Kokain… Ich will mehr, immer mehr – meine Heimat ist das Mehr…“

  Kokain von Extrabreit aus der LP *Rückkehr der Phantastischen 5*
- „Du kannst koksen soviel du Bock hast und kriegst nie mein Selbstbewusstsein.“

  Land In Sicht von Glashaus
- „Mein Onkel kam vom Alkohol zum Kokain – jetzt will er sich das Kokain mit Schnaps entzieh'n. Cocaine, all around my brain – Seit gestern liegt er im Delirium, ab morgen steigt er wieder auf die Droge um.“

  Kokain von Hannes Wader
- „Ganz Wien, greift auch zu Kokain, überhaupt in der Ballsaison. Man sieht ganz Wien is so herrlich hin, hin, hin. Kokain und Kodein, Heroin und Mozambin machen uns hin, hin, hin.“

Ganz Wien von Falco, Einzelhaft (1982)

- Mutter, der Mann mit dem Koks ist da, Falco (1995)
- „In meinem Leben führst Du die Regie – du bist mein Motor und meine Energie – doch das was Du gibst, das kriegt man nur gelieh'n – du bist wie Kokain, baust mich auf und machst mich hin."

  Kokain von Boris Bukowski, Intensiv (1987)

- „Du bist das Schönste Kind - *von allen!* In mir ist auch das Böse gut."

  Kokain von Rammstein, Das Modell (1997)

- „Some get a kick from cocaine / I'm sure that if / I took even one sniff / That would bore me terrifically, too / Yet, I get a kick out of you"

  I get a kick out of you von Cole Porter aus dem Musical *Anything Goes* (1934)

- „If you want to hang out / you gotta take her out / Cocaine."

  Cocaine von J. J. Cale, Troubadur (1976)

Literatur

Allgemein/Pharmakologie

- Rätsch, Christian; Ott, Jonathan: *Coca und Kokain.* AT-Verlag 2004; ISBN 3-85502-707-2
- Rätsch, Christian: *Enzyklopädie der psychoaktiven Pflanzen.* AT-Verlag 2004, ISBN 3-85502-570-3
- Hobhouse, Henry: *Sechs Pflanzen verändern die Welt. Chinarinde, Zuckerrohr, Tee, Baumwolle, Kartoffel, Kokastrauch.* Klett-Cotta : Hamburg 4. Auflage 2001, 401 S., ISBN 3-608-91024-7
- Steven B. Karch: *A Brief History of Cocaine.* Taylor & Francis, 2005, ISBN 0-8493-9775-8

Konsummuster und Suchtthematik

- Stöver, H./Prinzleve, M. (Hg.): *Kokain und Crack. Pharmakodynamiken, Verbreitung und Hilfeangebote.* Freiburg, Lambertus 2004, ISBN 3-7841-1494-6
- Kaplan, C. D., D. Korf und C. Sterk: *Estimating Cocaine Prevalence and Incidence in Three European Community Cities*, Commission of the European Communities, Luxemburg 1987.
- Stone, N., Fromme, M., Kagan, D.: *Leistungsdroge Kokain.* ISBN 3-407-55735-3
- Uwe E. Kemmesies, Bernd Werse: *Zwischen Rausch und Realität. Drogenkonsum im bürgerlichen Milieu.* VS Verlag, 2004, ISBN 3-531-14187-2

Politische und wirtschaftliche Aspekte des Kokainhandels

- Günter Amendt: *Die Droge, der Staat, der Tod.* Rowohlt, 1996, ISBN 3-499-19942-4
- Günter Amendt: *No Drugs. No Future. Drogen im Zeitalter der Globalisierung.* Europa-Verlag, 2004, ISBN 3-203-75013-9
- Robert Lessmann: *Kokapolitik und Drogenkontrolle*. In: Ders.: *Das neue Bolivien. Evo Morales und seine demokratische Revolution*. Zürich 2010. ISBN 978-3-85869-403-4. S. 182 - 197.
- Robert Lessmann: *Zum Beispiel Kokain*. Göttingen 2001. ISBN 3-88977-605-1
- Robert Lessmann: *Drogenökonomie und internationale Politik*. Frankfurt/M., 1996, ISBN 3-89354-241-8
- Jan Lohse: *Die Kokain-Industrie. Entwicklung, Globale Konsequenzen, Lösungsansätze.* Vdm, 2006, ISBN 3-86550-166-4
- Peter Dale Scott, Jonathan Marshall: *Cocaine Politics. Drugs, Armies, and the CIA in Central America.* University of California Press, April 1998, ISBN 0-520-21449-8
- Gary Webb: *Dark Alliance: The CIA, the Contras, and the Crack Cocaine Explosion.* Seven Stories Press, 1999, ISBN 1-888363-93-2

Weblinks

- Informationen der Giftzentrale der Uni Bonn [49]
- *Illicit Production of Cocaine* – Artikel über die Herstellung von Kokain (englisch) [50]
- Flusswasser-Studie – Deutsche koksen ungeahnte Mengen Spiegel Artikel vom 9. November 2005 [51]
- *Kokain & Crack* [52]. In: *Erowid.* (englisch)
- K.STEINKE, E.JOSE, H.-U.SIEHL, K.-P.ZELLER, S.BERGER, "Kokain" in Chem. unserer Zeit **2013**, 47, 56 – 60. [53]

Einzelnachweise

[1] http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=5760

[2] http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=N01BC01

[3] http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=R02AD03

[4] http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=S01HA01

[5] http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=S02DA02

[6] http://www.drugbank.ca/drugs/DB00907

[7] Seit 1. Dezember 2012 ist für Stoffe ausschließlich die GHS-Gefahrstoffkennzeichnung zulässig. Bis zum 1. Juni 2015 dürfen noch die R-Sätze dieses Stoffes für die Einstufung von Gemischen herangezogen werden, anschließend ist die EU-Gefahrstoffkennzeichnung von rein historischem Interesse.

[8] Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie, Zürich, Schweiz; CPT: CliniPharm/CliniTox – Kokain - Kleintier (http://www.vetpharm.unizh.ch/clinitox/toxdb/KLT_062.htm?clinitox/klt/toxiklt.htm) (Stand: 3. Oktober 2006)

[9] Albert Niemann: Über eine neue organische Base in den Cocablättern, in: Arch. Pharm 1860; 153:129-155, S. 291-308.

[10] Yentis SM, Vlassakov KV (1999). “Vassily von Anrep, forgotten pioneer of regional anesthesia”. Anesthesiology 90: 890–895. Volltext (englisch). (http://www.anesthesiology.org/pt/re/anes/fulltext.00000542-199903000-00033.htm;jsessionid=FPTdK9WZGYQ91JwmyFQYg3h3zVdpTfLjJKn6qCMgNCK4k3lPYBNQ!2089961419!-949856144!8091!-1)

[11] Giorgio Samorini:Paolo Mantegazza (1831-1910), pioniere italiano degli studi sulle droghe (http://www.museocivico.rovereto.tn.it/pubblicazioni.jsp?ID_LINK=111243&area=3), pubblicato originalmente su Eleusis, n. 2, S. 14-20, 1995.

[12] Katja Gertrud Doneith K.: "Binswangers Privatklinik Bellevue 1881-1885"; Institut für Ethik und Geschichte der Medizin der Universität Tübingen; Dissertation (2008) (http://tobias-lib.uni-tuebingen.de/volltexte/2008/3663/pdf/Katja_Doneith_tobiaslib.pdf) (PDF; 2,7 MB)

[13] Freud, Sigmund. 1884. Ueber Coca. Centralblatt für die gesammte Therapie 2: 289-314, Seite 300 f., Ueber Coca von Dr Sigm. Freud (http://vlp.mpiwg-berlin.mpg.de/library/data/lit29488).

[14] Carl Koller: *Vorläufige Mittheilung über locale Anästhesirung am Auge.* Beilageheft zu den Klinischen Wochenblättern für Augenheilkunde. 22, 1884, S. 60–63

[15] *Cocaine in Hay Fever*, New York Times vom 31. Juli 1885

[16] New York Times, 19. November 1885

[17] Richard Willstätter: Über die Constitution der Spaltungsproducte von Atropin und Cocaïn, in: Ber. dtsch. Chem. Ges. **31**, 1534-1553 (1898) (http://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k907509/f471.image.langDE).

[18] R. Willstätter, D. Wolfes, H. Mäder: Synthese des natürlichen Cocaïns (http://www.erowid.org/archive/rhodium/pdf/cocaine.willstatter-1923.pdf) (PDF; 3,3 MB), in: Justus Liebigs Ann. Chem. 1923; 434: 111-139.

[19] Gold M. S. Cocaine (and Crack): Clinical Aspects. In: Lowinson J. H.; Ruiz P.; Millman R. B. und Langrod J. G. (Hrsg.) Substance Abuse: A Comprehensive Textbook 2, 2. Aufl., Baltimore, Williams & Wilkins, 1992, S. 205.

[20] Julien, Robert M.: Drogen und Psychopharmaka, Heidelberg; Berlin; Oxford; Spektrum, Akad. Verl., 1997, Seite 137

[21] Erowid: *Illicit Production of Cocaine* (http://www.erowid.org/archive/rhodium/chemistry/cocaine.illicit.production.html) Artikel über die Herstellung von Kokain (englisch)

[22] Current TV: Making Cocaine (http://www.youtube.com/watch?v=U_bZZt1zs60)

[23] Youtube: Arte: Kokain und Aufputschmittel - Euphorie und Absturz (http://www.youtube.com/watch?v=n5HJRJp3Lpg&t=1m45s)

[24] Arte: Kokain und Aufputschmittel - Euphorie und Absturz (http://www.arte.tv/de/Gehirn-unter-Drogen/992960.html)

[25] Louis Pagliaro und Ann Marie Pagliaro: *Comprehensive Guide to Drugs and Substances of Abuse*, American Pharmacists Association, Washington D.C, 2004 ISBN 1-58212-066-8

[26] Tabelle 16.5, S. 209 in Gold M. S. Cocaine (and Crack): Clinical Aspects. In: Lowinson J. H.; Ruiz P.; Millman R. B. und Langrod J. G. (Hrsg.) Substance Abuse: A Comprehensive Textbook 2, 2. Aufl., Baltimore, Williams & Wilkins, 1992, S. 205.

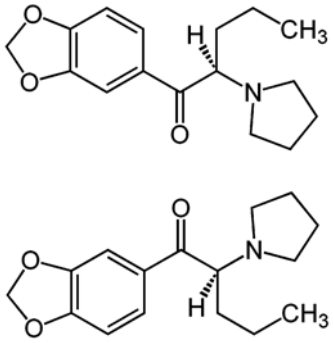
[27] Alves MN, Zanchetti G, Piccinotti A, Tameni S, De Martinis BS, Polettini A: *Determination of cocaine and metabolites in hair by column-switching LC-MS-MS analysis.*, Anal Bioanal Chem. 2013 Jul;405(19):6299-306. Erratum in: Anal Bioanal Chem. 2013 Sep;405(23):7553. PMID 23702902

[28] Xiong L, Wang R, Liang C, Cao F, Rao Y, Wang X, Zeng L, Ni C, Ye H, Zhang Y: *Determination of ecgonine and seven other cocaine metabolites in human urine and whole blood by ultra-high-pressure liquid chromatography-quadrupole time-of-flight mass spectrometry.*, Anal Bioanal Chem. 2013 Dec;405(30):9805-16. PMID 24202193

[29] Kankaanpää A, Ariniemi K, Heinonen M, Kuoppasalmi K, Gunnar T: *Use of illicit stimulant drugs in Finland: A wastewater study in ten major cities.*, Sci Total Environ. 2013 Dec 9. pii: S0048-9697(13)01378-8. PMID 24331163
[30] Auswärtiges Amt: *Bolivien: Reise- und Sicherheitshinweise.* (http://www.auswaertiges-amt.de/DE/Laenderinformationen/00-SiHi/BolivienSicherheit.html) Stand 15. Oktober 2013.
[31] BZgA: *Deutschland – eine Kokaingesellschaft?* (http://www.bzga.de/botpresse_25.html), 9. Nov. 2000
[32] drogerie-projekt.de: Eintrag zu Kokain (http://www.drogerie-projekt.de/index.php?id=39)
[33] BZgA: Suchtmittel, Behandlungsmöglichkeiten, Beratungsstellen (http://www.bzga.de/pdf.php?id=92cfd6f2805a5fab3ad7777188416bf6)
[34] BKA:Daten zur Rauschgiftkriminalität 2005 in Deutschland, Tabellenanhang, Tab. 5.3 (http://www.bka.de/lageberichte/rg/2005/bundeslagebild_rg2005_tabellenanhang.pdf)
[35] S. Herre et al. (1999):Zur toxikologischen Bewertung der Lokalanästhetika Lidocain und Tetracain bei Drogentodesfällen, in: Rechtsmedizin (9), S. 174-83
[36] Techno-Netzwerk Berlin: Drug-Checking-Konzept für die Bundesrepublik Deutschland (http://www.alternative-drogenpolitik.de/drugchecking.pdf) (PDF; 1,6 MB), sich beziehend auf eine Studie dreier rechtsmedizinischer Institute in Berlin, Berlin 2000, S. 42 f.
[37] trimbos.nl: Tientallen slachtoffers in Europa; massale waarschwingscampagna verontreinigde cocaïne (http://edam.volendam.nl/?p=7147), vom 16. Dezember 2004.
[38] Cocaine Adulterated with Levamisole on the Rise (http://www.erowid.org/chemicals/cocaine/cocaine_article2.shtml)
[39] Crack und Freebase (Drugscouts) (http://www.suchtzentrum.de/drugscouts/dsv3/stoff/crack.html)
[40] BKA: *Bundeslagebild Rauschgift 2004* (http://www.bka.de/lageberichte/rg/2004/bundeslagebild_rg2004.pdf), 2005 (pdf)
[41] *Drogenmissbrauch – Deutsche schnupfen tonnenweise Kokain* (http://www.welt.de/wissenschaft/article96330/Deutsche_schnupfen_tonnenweise_Kokain.html). In: welt.de, 22. November 2006. Abgerufen am 27. Juni 2013.
[42] *Jahresbericht 2011 – Stand der Drogenproblematik in Europa* (http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_143743_DE_EMCDDA_AR2011_DE.pdf) *(PDF; 4,4 MB)* Europäische Beobachtungsstelle für Drogen und Drogensucht, 2011
[43] Markus Becker: *Flusswasser-Studie: Deutsche koksen ungeahnte Mengen* (http://www.spiegel.de/wissenschaft/mensch/flusswasser-studie-deutsche-koksen-ungeahnte-mengen-a-383687.html). In: *Spiegel Online.* 9. November 2005.
[44] Günter Amendt, Berliner Zeitung: Kokain ist überall, wo in Hochgeschwindigkeit gearbeitet wird (http://www.berlinonline.de/berliner-zeitung/archiv/.bin/dump.fcgi/2000/1024/none/0250/index.html) (24. Oktober 2000)
[45] United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC): *World Drug Report* 2004 (http://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/WDR-2004.html), 2005 (http://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/WDR-2005.html), 2006 (http://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/WDR-2006.html) (engl.)
[46] Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung (§ 2 Abs. 3 BtMVV) (http://bundesrecht.juris.de/btmvv_1998/__2.html)
[47] TARIC-Abfrage für Cocain mit Zollsätzen, Warenbeschreibung und Handelsbeschränkungen (http://ec.europa.eu/taxation_customs/dds2/taric/measures.jsp?Lang=de&Taric=2939910000&LangDescr=de)
[48] §40 AO (Abgabenordnung) (http://www.gesetze-im-internet.de/ao_1977/__40.html)
[49] http://www.meb.uni-bonn.de/giftzentrale/kokain.html
[50] http://www.erowid.org/archive/rhodium/chemistry/cocaine.illicit.production.html
[51] http://www.spiegel.de/wissenschaft/mensch/0,1518,383687,00.html
[52] http://erowid.org/chemicals/cocaine
[53] http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ciuz.201300614/pdf

Normdaten (Sachbegriff): GND: 4128249-8 (http://d-nb.info/gnd/4128249-8)

Methylendioxypyrovaleron

Strukturformel	
	
1:1-Gemisch aus (*R*)-Form (oben) und (*S*)-Form (unten)	
Allgemeines	
Name	Methylendioxypyrovaleron
Andere Namen	• MDPV • 3,4-Methylendioxypyrovaleron • 1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-2-(pyrrolidin-1-yl)pentan-1-on
Summenformel	$C_{16}H_{21}NO_3$
CAS-Nummer	24622-62-6
PubChem	20111961 [1]
Kurzbeschreibung	weißes (Hydrochlorid) oder braunes, gelb-grünes oder graues (freie Base), amorphes oder kristallines Pulver
Arzneistoffangaben	
Wirkstoffklasse	CNS-Stimulans
Eigenschaften	
Molare Masse	275,35 $g \cdot mol^{-1}$
Schmelzpunkt	238–239 °C (Zersetzung)
Löslichkeit	Löslich in Methanol, Ethanol, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid[2] Schlecht löslich in Wasser Hydrochlorid: Löslich in Chloroform, Methanol und Wasser
Sicherheitshinweise	
GHS-Gefahrstoffkennzeichnung [3] ***keine Einstufung verfügbar*** H- und P-Sätze H: *siehe oben* P: *siehe oben*	
Soweit möglich und gebräuchlich, werden SI-Einheiten verwendet. Wenn nicht anders vermerkt, gelten die angegebenen Daten bei Standardbedingungen.	

Methylendioxypyrovaleron (**MDPV**) ist eine psychotrope Substanz, die als Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmer wirkt. MDPV wird eine Potenz nachgesagt, die viermal stärker sein soll als Methylphenidat (Handelsname *Ritalin*).[4] MDPV wird seit ca. 2008 als Designerdroge (*„research chemical“*) verkauft. Eine medizinisch indizierte Verwendung ist bislang nicht bekannt, die Substanz wurde aber ursprünglich als potentieller Ritalin-Nachfolger erforscht. Sie ist auch unter den Szenenamen *Cloud Nine, Monkey Dust*, *MTV*, *Magic*, *Super Coke* und *Peevee* bekannt.[5] In den Vereinigten Staaten wurde es teilweise unter der irreführenden Bezeichnung *bath salts* (Badesalze) legal, weil diese mit dem Hinweis „nicht zum Verzehr geeignet“ versehen verkauft wurden.[6]

Aussehen

Die Substanz in ihrer Reinform ist ein körniges, oder auch puderartiges Pulver von weißer bis leicht brauner oder leicht gelblicher Farbe. Bei Auflösung in Flüssigkeit wurde ein rascher Verlust der Wirksamkeit beobachtet.

Wirkung

MDPV gehört zur Wirkstoffgruppe der Stimulanzien mit folgenden spürbaren Effekten:

- Physisch: erhöhter Herzschlag, erhöhter Blutdruck, Gefäßverengung, Schwitzen
- Psychisch: erhöhte Wachsamkeit und Aufmerksamkeit, Unterdrückung der Müdigkeit, erhöhte geistige Erregung, Farbintensivierung, Übelkeit, Unruhe und Ruhelosigkeit sowie unterdrücktes Bedürfnis nach Essen.

Die Effekte halten etwa drei bis vier Stunden an. Als Nachwirkungen treten Herzrasen, Bluthochdruck sowie eine leichte Stimulation auf, die sechs bis acht Stunden anhält. Bei höheren Dosierungen wurden intensive Panikattacken bei Konsumenten beobachtet, die eine Intoleranz gegenüber Stimulanzien aufweisen. Außerdem wurde von schlafmangelbedingten Psychosen sowie Suchtverhalten bei hoher Dosierung oder regelmäßiger Anwendung berichtet. MDPV ist darüber hinaus als Aphrodisiakum bekannt, das bei korrekter Dosierung der Wirkung des Methamphetamins *(bekannt als Crystal Meth)* nahekommt. Beim Konsum entsteht zwar ein Drang zum Nachdosieren, der dann aber oft durch die unangenehmen Nebenwirkungen begrenzt wird, die bei stärkerer Dosierung auftreten.

Rechtslage

In Deutschland ist MDPV seit dem 26. Juli 2012 ein gemäß dem Betäubungsmittelgesetz (BtMG) verkehrsfähiges, nicht verschreibungsfähiges Betäubungsmittel.[7]

In der Schweiz wurde MDPV mit Inkrafttreten der revidierten Betäubungsmittelverordnung von Swissmedic[8] am 1. Dezember 2010 dem Betäubungsmittelgesetz unterstellt und somit ab diesem Zeitpunkt illegal. Einfuhr, Besitz, Vertrieb etc. werden nach dem Betäubungsmittelgesetz[9] geahndet.

In Großbritannien ist MDPV als *Class B drug* eingestuft. Handel, Erwerb und Besitz sind daher illegal, sofern keine Lizenz vorliegt.

In Australien ist die Substanz legal, wird aber vermehrt von den Behörden beschlagnahmt.

MDPV wird auch in Finnland, Dänemark und Schweden spezifisch als Betäubungsmittel eingestuft. In Schweden wurde ein 33-jähriger Mann wegen des Besitzes von 250 g MDPV zu sechs Jahren Gefängnis verurteilt, die er erworben hatte, als der Umgang mit der Substanz noch nicht unter Strafe gestellt war. In den USA haben mehrere Staaten ein MDPV-Verbot umgesetzt.

Weblinks

- "Badesalz"-Drogen schockieren US-Mediziner [10]
- Erowid MDPV Vault [11]
- Pubchem - similar compounds [12]
- Meltzer PC, Butler D, Deschamps JR, Madras BK: 1-(4-Methylphenyl)-2-pyrrolidin-1-yl-pentan-1-one (Pyrovalerone) analogues: a promising class of monoamine uptake inhibitors. In: J. Med. Chem.. 49, Nr. 4, Februar 2006, S. 1420–32. doi:10.1021/jm050797a [13]. PMID 16480278. PMC: 2602954 [14] (freier Volltext).
- MDPV report [15] (PDF; 1,8 MB) Psychonaut Research Web Mapping Project
- ChemSub Online: Methylendioxypyrovaleron [16]

Einzelnachweise

[1] http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=20111961

[2] Produktinformation *Methylenedioxy Pyrovalerone* (http://www.caymanchem.com/pdfs/10624.pdf) bei Cayman Chemicals, abgerufen am 1. April 2012.

[3] Diese Substanz wurde in Bezug auf ihre Gefährlichkeit entweder noch nicht eingestuft oder eine verlässliche und zitierfähige Quelle hierzu wurde noch nicht gefunden.

[4] 1-[(3,4-Methylenedioxy)phenyl]-2-pyrrolidino-1-alkanones as stimulants. (Boehringer Ingelheim GmbH). Brit. (1969), 7 pp. CODEN: BRXXAA GB 1149366 19690423 Patent. Priority: DE 19650523. CAN 72:21608 AN 1970:21608 CAPLUS

[5] MDPV report, Psychonaut Research Web Mapping Project (http://www.psychonautproject.eu/documents/reports/MDPV.pdf) (PDF; 1,8 MB)

[6] *Modedroge Bath Salt – Badesalz zum Rauchen.* (http://www.sueddeutsche.de/wissen/modedroge-bath-salt-badesalz-zum-rauchen-1.1061177) In: *Sueddeutsche.de* vom 16. Februar 2011

[7] Gesetz über den Verkehr mit Betäubungsmitteln (Betäubungsmittelgesetz, BtMG): Anlage II (verkehrsfähige, aber nicht verschreibungsfähige Betäubungsmittel) (http://www.buzer.de/gesetz/631/a8073.htm)

[8] Text der Betäubungsmittelverordnung Swissmedic mit Inkrafttreten am 1. Dezember 2010 als PDF (http://www.admin.ch/ch/d/as/2010/4099.pdf).

[9] Text des schweizerischen Betäubungsmittelgesetzes als PDF. Relevante Strafbestimmungen: Art. 19 und folgende. (http://www.admin.ch/ch/d/sr/8/812.121.de.pdf).

[10] http://www.spiegel.de/wissenschaft/medizin/0,1518,774905,00.html

[11] http://www.erowid.org/chemicals/mdpv/mdpv.shtml

[12] http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pccompound&DbFrom=pccompound&Cmd=Link&LinkName=pccompound_pccompound&LinkReadableName=Similar%20Compounds&IdsFromResult=14373&ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pccompound.Pccompound_ResultsPanel.Pccompound_RVDocSum

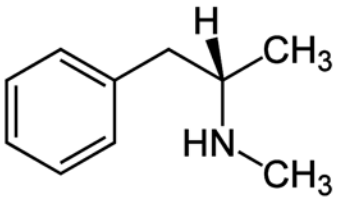
[13] http://dx.doi.org/10.1021%2Fjm050797a

[14] http://www.pubmedcentral.gov/articlerender.fcgi?tool=pmcentrez&artid=2602954

[15] http://www.psychonautproject.eu/documents/reports/MDPV.pdf

[16] http://chemsub.online.fr/name/methylendioxypyrovaleron.htm

N-Methylamphetamin

Strukturformel	
	
Allgemeines	
Freiname	Metamfetamin
Andere Namen	• (*S*)-*N*-Methyl-1-phenyl-propan-2-amin (IUPAC) • *N*-Methylamphetamin (MA) • (*S*)-2-Methylamino-1-phenylpropan • Desoxyephedrin • Crystal • Meth • Pervitin • Yaba
Summenformel	• $C_{10}H_{15}N$ Methamphetamin • $C_{10}H_{15}N{\cdot}HCl$ Methamphetamin-Hydrochlorid
CAS-Nummer	• 537-46-2 (*S*)-Methamphetamin • 51-57-0 (*S*)-Methamphetamin-Hydrochlorid • 7632-10-2 (*R*,*S*)-Methamphetamin • 300-42-5 (*R*,*S*)-Methamphetamin-Hydrochlorid
PubChem	10836 [1]
ATC-Code	N06 BA03 [2]
DrugBank	DB01577 [3]
Arzneistoffangaben	
Wirkstoffklasse	Psychostimulans, indirektes Sympathomimetikum
Eigenschaften	
Molare Masse	• 149,23 $g{\cdot}mol^{-1}$ (Methamphetamin) • 185,69 $g{\cdot}mol^{-1}$ (Methamphetamin-Hydrochlorid)
Aggregatzustand	• flüssig (Methamphetamin) • fest (Methamphetamin-Hydrochlorid)
Schmelzpunkt	170–175 °C [(*S*)-Methamphetamin-Hydrochlorid] [4]
pK_s-Wert	9,9 [5]
Löslichkeit	• schlecht in Wasser, gut in Ethanol, Diethylether, Chloroform und Essigsäureethylester • als Hydrochlorid: gut in Wasser, mäßig in Ethanol, unlöslich in Chloroform, Diethylether und Toluol
Sicherheitshinweise	

Bitte die eingeschränkte Gültigkeit der Gefahrstoffkennzeichnung bei Arzneimitteln beachten	
GHS-Gefahrstoffkennzeichnung	
Gefahr	
H- und P-Sätze	H: 301 P: 301+310
EU-Gefahrstoffkennzeichnung [6]	
T **Giftig**	
Methamphetamin-Hydrochlorid	
R- und S-Sätze	R: 25 S: 45
LD_{50}	• LD_{50}: 15 mg·kg^{-1} (HCl, Maus, i.p.) • LD_{50}: 34 mg·kg^{-1} (Maus, peroral)[7] • LD_{Lo}: 10 mg·kg^{-1} (Hund, peroral)[8]
Soweit möglich und gebräuchlich, werden SI-Einheiten verwendet. Wenn nicht anders vermerkt, gelten die angegebenen Daten bei Standardbedingungen.	

***N*-Methylamphetamin**, auch **Methamphetamin** oder **Metamfetamin** genannt (umgangssprachlich *Crystal Meth*, abgekürzt **Meth** oder **Crystal**), ist ein hochwirksames, (halb)synthetisches Stimulans auf Amphetaminbasis; halbsynthetisch dann, wenn es durch Sauerstoffabspaltung aus Ephedrin synthetisiert wird.

Geschichte

Methamphetamin wurde erstmals 1893 durch den japanischen Chemiker Nagayoshi Nagai in flüssiger Form synthetisiert.[9] 1919 wurde die Substanz im Zuge der Strukturaufklärung von Ephedrin erstmals in Reinform von Akira Ogata kristallisiert und 1921 patentiert.[10][11] In Deutschland wurde ab 1934 in den Berliner Temmler-Werken an einem weiteren Verfahren zur Herstellung von Methamphetamin geforscht, das im Oktober 1937 patentiert wurde.[12] Anschließend wurde Methamphetamin 1938 unter der Marke *Pervitin* von den Temmler-Werken in den Handel gebracht, die auch heute noch die Marke halten.[13] Auch mit Pervitin versetzte Pralinen, sogenannte *Hausfrauenschokolade*, waren erhältlich.[14]

Verwendung im Zweiten Weltkrieg

Dose Pervitin

Insbesondere während der Blitzkriege gegen Polen und Frankreich 1939/40 fand Methamphetamin millionenfache Verwendung. Unter den Spitznamen *Panzerschokolade*, *Stuka-Tabletten* und *Hermann-Göring-Pillen* diente das Mittel zur Dämpfung des Angstgefühls sowie zur Steigerung der Leistungs- und Konzentrationsfähigkeit bei Soldaten, Fahrzeugführern und Piloten.[15]

In der Zeit von April bis Juni 1940 bezogen Wehrmacht und Luftwaffe mehr als 35 Millionen Tabletten Pervitin. Der damalige Reichsgesundheitsführer Leonardo Conti meinte am 19. März 1940 in seiner Rede vor dem NSD-Ärztebund im Berliner Rathaus[16]:

> „Wer Ermüdung mit Pervitin beseitigen will, der kann sicher sein, dass der Zusammenbruch seiner Leistungsfähigkeit eines Tages kommen muss. Dass das Mittel einmal gegen Müdigkeit für einen Hochleistungsflieger, der noch zwei Stunden fliegen muss, angewendet werden darf, ist wohl richtig. Es darf aber nicht angewendet werden bei jedem Ermüdungszustand, der in Wirklichkeit nur durch Schlaf ausgeglichen werden kann. Das muss uns als Ärzten ohne weiteres einleuchten.“

Als dann am 25. Oktober 1940 in der Münchener Medizinischen Wochenschrift (MMW) ein Beitrag erschien, in dem Pervitin für beinahe alles von See- und Bergkrankheit und verzögerter Rekonvaleszenz bis hin zu organischen Hirn- und Rückenmarkstörungen empfohlen wurde, sah sich die Reichsgesundheitsführung veranlasst, den Psychiater Ernst Speer als bekannten Kritiker des Medikaments mit einer Gegendarstellung zu berufen, die ebenfalls in der MMW erschien.[17][18]

Ab Mitte 1941 war das Medikament durch das geänderte Reichsopiumgesetz nicht mehr frei, sondern nur noch auf Rezept erhältlich. Dadurch reduzierte sich der Einsatz der Droge merklich.[19]

Die US-amerikanischen Psychiater Leonard und Renate Heston vermuten aufgrund einer nachträglichen Analyse von Adolf Hitlers Gesundheitsakten, dass Hitler spätestens seit 1943 pervitinabhängig gewesen sei.[20]

Verwendung nach 1945

Auch nach 1945 wurde der Wirkstoff vom Militär zur Leistungssteigerung eingesetzt, beispielsweise während des Vietnam-Kriegs. Im Sport soll *Pervitin* als Dopingmittel genutzt worden sein.[21] Der österreichische Bergsteiger Hermann Buhl benutzte *Pervitin* auf Anraten des Expeditionsarztes bei seiner Erstbesteigung des Nanga Parbat 1953.[22][23] Der deutsche Boxer Jupp Elze hatte sich 1968 vor seinem Kampf um die Europameisterschaft gegen Juan Carlos Duran mit *Pervitin* aufgeputscht und ging als erster deutscher Profisportler in die Geschichte ein, der an den Folgen von Doping verstarb.[24] Elze hatte 150 Kopftreffer erlitten, die er vermutlich nur wegen des durch *Pervitin* herabgesetzten Schmerzempfindens aushalten konnte, fiel ins Koma und starb an einer Gehirnblutung.[25] Das Fertigarzneimittel *Pervitin* blieb bis 1988 im Handel. Anfang November 2009 kam Andre Agassi in die Schlagzeilen, weil er in seiner Biografie zugegeben hatte, bis 1997 mehrfach zu Crystal Meth gegriffen zu haben.[26]

Pharmakologie

Wirkung

N-Methylamphetamin unterdrückt Müdigkeit, Hungergefühl und Schmerz. Es verleiht kurzzeitig Selbstvertrauen, ein Gefühl der Stärke und dem Leben eine ungewohnte Geschwindigkeit. Zu den Nebenwirkungen gehören Persönlichkeitsveränderungen, Psychosen und Paranoia aufgrund von Schlafentzug oder bei Prädisposition. Eine häufige Einnahme führt zu Gewöhnung und schleichendem Wirkungsverlust, der oft eine Dosissteigerung zur Erzielung der ursprünglichen Wirkung nach sich zieht.

Pharmakokinetik

Verglichen mit Amphetamin kann *N*-Methyl-Amphetamin die Blut-Hirn-Schranke besser überwinden und in höheren Konzentrationen im Gehirn wirksam werden. Im Körper wird Methamphetamin durch das Cytochrom P450 CYP2D6 per *N*-Demethylierung zum Amphetamin (Hauptmetabolit) verstoffwechselt, das über die Niere ausgeschieden wird. Je nach pH-Wert des Harns wird eine erhebliche Rückresorption beobachtet. Bei alkalischem Urin liegt Methamphetamin hauptsächlich als freie (relativ unpolare) Base vor, und kann wieder ins Blut diffundieren. In saurem Harn liegt Methamphetamin ionisiert vor und kann die Schleimhautwände nicht passieren. Daher ist im Notfall die Vorsorge für einen sauren Harn eine wichtige Therapiemaßnahme.

Amphetamin wird auch zu Norephedrin und *p*-Hydroxyamphetamin metabolisiert. Diese werden dann glucuronidiert über die Niere ausgeschieden.[27]

Pharmakodynamik

Diese entspricht weitgehend der des *N*-Desmethyl-Homologons (Amphetamin): Siehe dazu die *Pharmakodynamik des Amphetamins*. Der dopaminerge Anteil ist beim Methamphetamin noch stärker ausgeprägt, mit Noradrenalin:Dopamin = 2:1[28] – neben der höheren Lipophilie ein weiterer Umstand, der die stärkere Ausprägung des Rauschgefühls und des Suchtpotenzial gegenüber Amphetamin erklärt. Die Serotonin-Ausschüttung ist gering (Dopamin:Serotonin = 30:1).

Wechselwirkungen mit Drogen und Arzneimitteln

Mit folgenden Medikamenten (unvollständige Aufzählung) sind teilweise lebensgefährliche Arzneimittelwechselwirkungen bekannt: Chlorpromazin, Fluoxetin, Fluphenazin, Fluvoxamin, Guanethidin, Isocarboxazid, Mesoridazin, Methotrimeprazin, Paroxetin, Perphenazin, Phenelzin, Prochlorperazin, Promethazin, Propericiazin, Rasagilin, Terbinafin, Thioridazin, Tramadol, Trandolapril, Tranylcypromin, Trifluoperazin und Triprolidin. Wechselwirkungen umfassen psychotische Symptome, Gefahr einer hypertensiven Krise und mögliches Auftreten eines Serotonin-Syndroms.[29] Bei gleichzeitigem Gebrauch von Monoaminooxidase-Hemmern kann der Abbau von Methamphetamin gehemmt werden, was ebenso lebensgefährliche Wechselwirkungen hervorruft.[30] Bei Versuchen an Ratten wurde eine erhöhte Schädigung des Gehirns bei kombinierter Verabreichung mit MDMA festgestellt.[31]

Medizinischer Gebrauch

] Methamphetamin ist in Deutschland als verkehrsfähiges, aber nicht verschreibungsfähiges Betäubungsmittel eingestuft, es gibt daher keine medizinische Verwendung mehr.[32] Das Fertigarzneimittel Pervitin, ein Mittel zur Unterdrückung von Müdigkeit, wurde 1988 vom Markt genommen. Es enthielt Methamphetamin als Hydrochlorid.

5 mg Desoxyn-Tabletten [(*S*)-Methamphetamin

In den USA wird (*S*)-Methamphetamin-Hydrochlorid (Desoxyn) unter anderem bei der Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bei Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren, der Narkolepsie (einer Störung der Schlaf-Wach-Regulation) und bei krankhaftem Übergewicht angewendet. Die therapeutische Dosis von Desoxyn bei ADHS-Indikation beträgt oral bis zu 25 mg täglich. Die Anwendung von Desoxyn als Anorektikum sollte nicht bei Kindern unter 12 Jahren erfolgen.[33]

Bei der erkältungsbedingten Nasenschleimhautschwellung wird ein Inhalierstift mit Levomethamphetamin in sehr geringer Dosierung verwendet, der euphorisierende Effekte bzw. eine Suchtentwicklung ausschließt (*Vicks Vapor*

Inhaler).

Gebrauch als Droge

Methamphetamin gilt heute unter Modenamen wie *Yaba*, *Ice*, *Meth*, *Crystal* oder *Crystal Meth* als preiswerte Droge mit aufputschender Wirkung. Crystal gehört zu den am schnellsten zerstörenden Drogen überhaupt, wobei für die zerstörerische Wirkung wesentlich die Verunreinigungen verantwortlich gemacht werden[34], mit denen bei illegaler Herstellung zu rechnen ist.

Methylamphetamin-„Crystals“, Längeneinheit 1 inch = 2,54 cm

Das Potential einer Abhängigkeit ist sehr hoch. Crystal wird überwiegend geschnupft, teilweise geraucht, in Wasser gelöst intravenös injiziert oder auch rektal verabreicht. Im deutschsprachigen Raum gehandeltes Methamphetamin wird zumeist in Osteuropa hergestellt.

Wirkung berauschender Dosierungen

Der Konsum verursacht starke Euphorie, verringert das Schlafbedürfnis, steigert die Leistungsfähigkeit und das Mitteilungsbedürfnis. Das sexuelle Verlangen wird gesteigert, die sexuelle Leistungsfähigkeit sinkt allerdings deutlich. Hunger- und Durstgefühl werden gemindert. Außerdem können (bei höheren Dosierungen) Halluzinationen auftreten. Die Wirkung ist ähnlich der von Amphetamin, aber deutlich stärker. Sie hält bis zu elf Stunden an und kann durch weiteren Konsum verlängert werden. Danach tritt meist eine starke Erschöpfung ein. Bei hohen Dosen kann die Wirkung von Methamphetamin unabhängig von der Konsumform von 24 bis 36 Stunden andauern. Gegen Ende des Rauschzustandes stellt sich oft trotz Müdigkeit eine quälende Schlaflosigkeit ein. Auf die Phase des Rausches kann ein von Lethargie und Depression geprägter „Kater“ folgen. Crystal-Konsumenten werden auf längere Sicht emotional sehr labil, sie sind häufig hektisch, gereizt, aggressiv und leiden unter diesen Stimmungen. Beim Entzug können die Gefühle ins Gegenteil kippen. Die Patienten werden dann depressiv und verlieren mitunter den Mut zu leben. Bei langem Konsum ist die Gefahr von Psychosen hoch. Schließlich gibt es noch körperliche Auswirkungen wie Zahnausfall, Hautreizungen, Herz-Kreislauf-Störungen und Muskelkrämpfe.

Risiken

Der Konsum von Methylamphetamin kann sehr schnell zu einer psychischen Abhängigkeit führen. Das gilt besonders für die Konsumformen Inhalation und Injektion. Toleranzentwicklung und damit einhergehende Dosissteigerungen wurden wiederholt beobachtet. Zeichen einer Überdosierung sind erhöhte Körpertemperatur, Schwitzen und trockener Mund, Schwindelgefühl, Zittern, Kreislaufprobleme mit plötzlichem Blutdruckabfall oder Angstzustände, die bis hin zum Tod führen können.

Meth-Mund

Nebenwirkungen

- Schwächung des Immunsystems
- Hautentzündungen
- Haarausfall
- Multiple kariöse Defekte an den Zähnen (sog. Meth-Mund)

- Magenschmerzen
- Magendurchbruch
- Herzrhythmusstörungen
- Schlafstörungen
- Erhöhte Körpertemperatur (Hyperthermie)
- Paranoide Wahnvorstellungen aufgrund des Schlafmangels
- Akutwerden einer latenten Schizophrenie
- Übersteigerte(r) Egozentrik/Narzissmus
- Aggressivität

Chronische Folgen eines starken Konsums

- Nierenschäden durch oxidativen Stress [35]
- Gewichtsverlust
- Zersetzung der Schleimhäute in Mund und Nase (bei Schnupfen oder Rauchen)
- Ausfall der Zähne

Gebrauch in der Schwangerschaft

Obwohl durch den Gebrauch von Crystal Meth der Menstruationszyklus gestört sein kann, kann auch in diesem Fall trotzdem eine Schwangerschaft eintreten. Konsum von Crystal Meth in der Schwangerschaft führt zu einem erhöhten Risiko von Fehlbildungen beim Kind. Es kann zu Defekten des Zentralnervensystems, Herzfehlern und Gefäßverengungen und Fehlbildungen des Urogenitaltrakts kommen. Ebenso kann es durch den Konsum während der Schwangerschaft zu einem verhältnismäßig kleinen Kopfumfang des Kindes, Mikrozephalie, kommen. Die Kinder reagieren auf Umgebungsreize schreckhaft und ihre Feinmotorik und ihr Tag-Nacht-Rhythmus sind gestört. Hyperaktivität und eine gestörte psychosoziale Entwicklung können auftreten.[36]

Konsumformen und Szenenamen

Konsumiert wird Methamphetamin meist nasal, also geschnupft. Methylamphetamin wird als Salz (Methamphetaminhydrochlorid, abgekürzt *Methamphetamin-HCl*) konsumiert und kann auch in einer Pfeife („Icepipe“) geraucht werden; im Vergleich dazu würde sich das chemisch verwandte Amphetaminsulfat (Speed, Pep) bei hohen Temperaturen zersetzen. Geraucht gelangt die Droge schnell in den Blutkreislauf und ruft hier eine intensive Wirkung („Kick“) mit kürzerer Dauer als bei nasaler Einnahme hervor. Wird Methamphetamin oral genommen, tritt eine Wirkung sanfter ein, hält aber sehr lange an. Eine weitere Konsumform ist die Injektion mit wesentlichen Risiken hinsichtlich möglicher Infektionen und Verunreinigungen. Methylamphetamin wirkt geschnupft innerhalb von 10 Min., geschluckt erst nach ca. 30 Min.

Auf dem europäischen illegalen Markt wird Methamphetamin zumeist unter dem Namen „Crystal“ oder „Crystal Speed“ angeboten, in den USA wird die Droge meist als „Crank“, „Meth“ oder „Crystal Meth“ bezeichnet. In Neuseeland ist sie als „Pee“ bekannt. In Thailand wird es als „Yabaa“ oder „Jaba“ bezeichnet und hat Heroin als meist benutzte Droge abgelöst. In Südafrika nennt man es „TIK“; Grund ist das „Tick“-Geräusch, das entsteht, wenn die Droge in einer Glaspfeife geraucht wird.

„Ice“ als Bezeichnung für die Methamphetaminbase

Einer sich recht hartnäckig haltenden Legende nach handelt es sich bei rauchbarem Methamphetamin um die Base, wie es beim Kokain der Fall ist. Methamphetaminbase ist allerdings eine ölige Flüssigkeit, kristallin sind nur ihre Salze. Geraucht wird also die gleiche Substanz, die auch geschnupft oder geschluckt wird, nämlich Methamphetaminhydrochlorid. Wenn man hier von „rauchen“ spricht, so ist eigentlich verdampfen gemeint.

Als Ice (oder Crystal) wird eine sehr reine Form des Methamphetaminhydrochlorids bezeichnet, die durch die klaren Kristalle eine Ähnlichkeit mit Eis (engl. *ice*) aufweist. Zusätzliche Verwirrung bringt die oft unklare Benennung im Drogenjargon. Unter Ice wird teilweise auch 4-Methylaminorex verstanden, eine eher wenig verbreitete Droge, die wie Methamphetamin stimulierend und euphorisierend wirkt, aber chemisch weniger verwandt ist.

Wint

Wint (russ. Винт = Schraube) ist der russische Szenename für privat hergestellte Lösungen, die Ephedrin und Methamphetamin enthalten. Es fand in den Ländern der ehemaligen Sowjetunion große Verbreitung, unter anderem wegen der niedrigen Beschaffungs- und Herstellungskosten. Auch wurde behauptet, Wint würde HI-Viren zerstören; das wurde durch In-vitro-Tests eindeutig widerlegt.[37]

Sisa

Sisa, nicht zu verwechseln mit Shisha, ist ein Derivat der Droge Crystal Meth und findet aktuell in Griechenland, vor allem in der Hauptstadt Athen Verbreitung.[38] Da das Land zu den am schwersten betroffenen der Finanzkrise ab 2007 zählt, erklärt sich die rasante Verbreitung der Droge, vor allem durch deren niedrigen Preis von 1 bis 2 Euro pro Dosis.[39] Wegen der aufputschenden Wirkung wird es oft als billigere Alternative zu Kokain verwendet.[40]

Chemie

Methamphetamin ist als freie Base bei Raumtemperatur flüssig; sein Hydrochlorid dagegen ist als Salz eine farblose kristalline Substanz.

Herstellung

Methamphetamin entsteht durch

- Kondensation von 1-Phenyl-2-propanon (Phenylaceton) mit Methylamin zum entsprechenden *N*-Methylimin, und anschließender Reduktion, entweder durch Aluminium- bzw. Natriumamalgam, durch Lithiumaluminiumhydrid oder mittels katalytischer Hydrierung
- Leuckart-Wallach-Reaktion von Phenylaceton mit *N*-Methylformamid oder *N*-Methylammoniumformiat, gefolgt von saurer Hydrolyse
- Reduktion von L-Ephedrin oder D-Pseudoephedrin mit Iodwasserstoffsäure und rotem Phosphor zu D-MA; diese Reaktion ist auch in Modifikation mit Hydrazin oder Phosphinsäure anstelle des Phosphors bekannt
- Reduktion von L-Ephedrin oder D-Pseudoephedrin mit Lithium oder Natrium in flüssigem Ammoniak (Birch-Reduktion) zu D-MA
- Hydrogenolyse von Ephedrin, Pseudoephedrin bzw. deren funktionellen Derivaten (1-substituiert, wie z. B. Ephedrin-1-ylacetat, Ephedrin-1-ylphenoxycarbonat oder 1-Chlorephedrin), meist mittels katalytischer Hydrierung unter Druck in saurem Milieu

Die drei letzteren Herstellungsprozesse verlaufen enantiospezifisch.

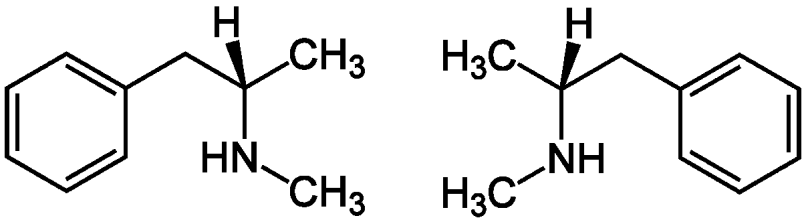
Vor 1980 wurde Methamphetamin oft auf erstgenanntem Herstellungweg aus Phenylaceton synthetisiert, wobei vor allem die Rockergruppe Hells Angels in den 1960ern auf diese Weise große Mengen produzierte. Heute unterliegt Phenylaceton strenger Überwachung (z. B. in Deutschland dem Grundstoffüberwachungsgesetz), weshalb dieser Syntheseweg eher selten geworden ist. Die Reduktion von Ephedrin bzw. Pseudoephedrin ist seit Anfang der

Achtziger wahrscheinlich am verbreitetsten. Ephedrin wird entweder aus frei erhältlichen Schnupfenmitteln extrahiert oder stammt vom osteuropäischen Schwarzmarkt.[41] Anschließend wird Methamphetamin mit Hilfe von Salzsäure als Hydrochlorid gefällt.

Am 7.Januar 2014 berichtete die chinesische Global Times nach einer Drogenrazzia in der Stadt Lufeng, dass aus dem verschreibungspflichtigen Medikament *ContacNT* des britischen Pharmaunternehmens GlaxoSmithKline (GSK) Pseudoephedrin extrahiert wurde, um daraus Methamphetamin herzustellen.[42][43]

Stereochemie

Methamphetamin besitzt ein Stereozentrum am C_2-Kohlenstoff. Das (*S*)-(+)-Isomer ist optisch rechtsdrehend und pharmakologisch etwa 3-4 mal stärker wirksam als das (*R*)-(−)-Isomer. Industriell hergestellte Methamphetamin-Arzneimittel (Desoxyn®) enthalten stets das enantiomerenreine (*S*)-Methylamphetamin bzw. dessen Hydrochlorid, während ein einfacher herzustellendes Racemat [1:1-Gemisch aus (*S*)-Methylamphetamin (links) und (*R*)-Methylamphetamin] auf illegale Herkunft hindeutet.



Strukturformeln von (*S*)-Methylamphetamin (links) und (*R*)-Methylamphetamin (rechts)

Die Literatur über die unterschiedliche pharmakologische Wirksamkeit von Enantiomeren eines Arzneistoffes ist umfangreich.[44]

Rechtslage

Deutschland

In der Bundesrepublik Deutschland ist Methamphetamin laut Anlage II BtMG ein verkehrsfähiges, aber nicht verschreibungsfähiges Betäubungsmittel, jeglicher Besitz ohne Erlaubnis des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (Bundesopiumstelle) ist strafbar.

Zur Begründung der Umstufung von den verschreibungsfähigen in die nicht verschreibungsfähigen Betäubungsmittel heißt es in der 21. Betäubungsmittelrechts-Änderungsverordnung vom 18. Februar 2008:[45] „Der zunehmende Missbrauch von Methamphetamin, in der Drogenszene als „Crystal“ bezeichnet, macht eine Umstufung des Stoffes in die Anlage II des BtMG (verkehrs-, aber nicht verschreibungsfähige Betäubungsmittel) erforderlich. Eine Umstufung in Anlage I des BtMG (nicht verkehrsfähige Betäubungsmittel) ist nicht angebracht, da der Stoff als Ausgangsstoff für die Arzneimittelherstellung dient und deshalb verkehrsfähig bleiben soll. Die bisherige IUPAC-Bezeichnung für Methamphetamin lautete (*S*)-(Methyl)-(1-phenylpropan-2-yl)azan. Nach der neuesten Fassung der IUPAC-Nomenklatur ist der chemische Name (2*S*)-*N*-Methyl-1-phenylpropan-2-amin."

Seit dem 1. Februar 1998 lautet die amtliche Schreibweise im Betäubungsmittelgesetz (BtMG) und in der Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung (BtMVV) der Bundesrepublik Deutschland *Metamfetamin*. Sie wurde mit der Zehnten Verordnung zur Änderung betäubungsmittelrechtlicher Vorschriften (10. BtMÄndV)[46] (BGBl. I S. 74) an die WHO-Nomenklatur angepasst.

Hinsichtlich der Schwere eines Betäubungsmitteldeliktes hat der Bundesgerichtshof mit Urteil vom 3. Dezember 2008 (2 StR 86/08) den Grenzwert der nicht geringen Menge Methamphetamin auf 5 g Metamfetaminbase oder ca. 6,2 g Metamfetaminhydrochlorid festgesetzt. Nach einer Sachverständigenanhörung hält er die Gleichstellung von Methamphetamin mit anderen Amphetaminderivaten nicht für sachgerecht. Laut Einschätzung des BGH entspricht die Gefährlichkeit und Wirkung von Methamphetamin eher der von Crack.[47] Bei Methamphetaminracemat –

(RS)-(Methyl)-(1-phenylpropan-2-yl)azan – beginnt die nicht geringe Menge im Sinne von § 29a Abs. 1 Nr. 2, § 30 Abs. 1 Nr. 4 BtMG nach einem Urteil des Bundesgerichtshofs vom 17. November 2011 (3 StR 315/10) bei 10 g der wirkungsbestimmenden Base.[48]

Österreich

In Österreich ist Methamphetamin als Suchtgift im Sinne des Suchtmittelgesetzes eingestuft, denn es ist in der Anlage II des Übereinkommens von 1971 über psychotrope Stoffe aufgeführt.[49] Somit sind der Erwerb, der Besitz, das Inverkehrbringen, die Ein- oder Ausfuhr, die Erzeugung, das Überlassen oder Verschaffen grundsätzlich verboten. Jedoch darf Methamphetamin unter bestimmten Gegebenheiten zu Erzeugnissen, die keine psychotrope Wirkung entfalten, verarbeitet und zu diesen Zweck eingeführt und erworben werden. So darf Methamphetamin beispielsweise zu Arzneimitteln verarbeitet werden oder in Forschungs- und Lehranstalten, die eine entsprechende Erlaubnis halten, zu Forschungs- und Lehrzwecken verwendet werden.

Schweiz

Methamphetamin ist ein Betäubungsmittel gemäß der Bundesverordnung über die Betäubungsmittel und die psychotropen Stoffe (BetmV).[50][51] Zur Herstellung, Verarbeitung, Ein- und Ausfuhr von Methamphetamin und daraus hergestellten Präparaten sind nur Firmen und Personen berechtigt, die eine Erlaubnis des Schweizerischen Heilmittelinstituts (Swissmedic) zur Herstellung oder zum Handel mit Betäubungsmitteln besitzen.[52]

USA

In den USA ist Methamphetamin gemäß Kategorisierung der amerikanische Drogenbekämpfungsbehörde Drug Enforcement Administration (DEA) als Klasse-II-Droge eingestuft.

Handelsnamen

Monopräparate

Desoxyn (US)

Medien

Literatur

- Hans-Christian Dany: Speed. Eine Gesellschaft auf Droge. Hamburg: Edition Nautilus 2008. ISBN 978-3-89401-569-5
- Paul Dempsey, David S. Segal, Arthur K. Cho: *Amphetamine & Its Analogs: Psychopharmacology, Toxicology, & Abuse*, Academic Press 1994, 503 Seiten, ISBN 0-12-173375-0
- Cousto, Hans: *DrogenMischKonsum – Das Wichtigste in Kürze zu den gängigsten (Party-)Drogen*, Nachtschatten Verlag, Solothurn 2003, ISBN 3-03788-119-4
- Alexander Shulgin, Ann Shulgin: *Pihkal – A chemical Love Story*, Transform Press 1991, 978 Seiten, ISBN 0-9630096-0-5

Film

- Jane Clark: *Meth Head*, Spielfilm; USA, 2012, 108 Min, mit Lukas Haas (Der einzige Zeuge, Mars Attacks!, Inception) u.a.
- Sönke el Bitar, Gorch Pieken: *Schlaflos im Krieg - Die pharmazeutische Waffe.* Dokumentation; Deutschland, USA, 2010, 52 Min. (online bei youtube) [53]
- Jonas Åkerlund: *Spun*, experimenteller Film von 2002, in dem drei Tage eines Methkonsumenten gezeigt werden.
- Vince Gilligan: *Breaking Bad*, vielfach ausgezeichnete TV-Serie aus dem Jahr 2008, in der die Herstellung und der (illegale) Verkauf der Droge "Meth" im Mittelpunkt steht. In der Serie schafft es der Protagonist Walter White ein spezielles, hochreines Meth, das tiefblau ist, herzustellen. Im US-Bundesstaat Utah wurde im August 2013 ebenfalls blaues Meth von den Polizeibehörden sichergestellt. Die blaue Farbe wurde hier allerdings nicht durch einen speziellen Herstellungsprozess herbeigeführt, sondern durch die Zugabe von Lebensmittelfarbe.[54]

Weblinks

- Methamphetamin [55] - Informationen der Europäischen Beobachtungsstelle für Drogen und Drogensucht
- *Methamphetamin* [56]. In: *Erowid.* (englisch)
- ChemSub Online: N-Methylamphetamin [57]
- Fabienne Hurst: *75 Jahre "Pervitin": Großvater des Crystal Meth* [58] - Artikel bei einestages vom 17. Mai 2013.

Einzelnachweise

[1] http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=10836

[2] http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=N06BA03

[3] http://www.drugbank.ca/drugs/DB01577

[4] *The Merck Index. An Encyclopaedia of Chemicals, Drugs and Biologicals*. 14. Auflage, 2006, S. 1027, ISBN 978-0-911910-00-1.

[5] Logan, B.K. (2002): *Methamphetamine - Effects on Human Performance and Behavior* (http://www.biblioteca.cij.gob.mx/Archivos/Materiales_de_consulta/Drogas_de_Abuso/Metanfetaminas/Articulos/methamphetamine.pdf) (PDF; 92 kB). In: *Forensic Science Review.* Bd. 14, S. 134–151.

[6] Seit 1. Dezember 2012 ist für Stoffe ausschließlich die GHS-Gefahrstoffkennzeichnung zulässig. Bis zum 1. Juni 2015 dürfen noch die R-Sätze dieses Stoffes für die Einstufung von Gemischen herangezogen werden, anschließend ist die EU-Gefahrstoffkennzeichnung von rein historischem Interesse.

[7] E. N. GREENBLATT, A. C. OSTERBERG: *Correlations of activating and lethal effects of excitatory drugs in grouped and isolated mice.* In: *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* Band 131, Januar 1961, S. 115–119, . PMID 13708274.

[8] E. G. Zalis, G. D. Lundberg, R. A. Knutson: *The pathophysiology of acute amphetamine poisoning with pathologic correlation.* In: *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* Band 158, Nummer 1, Oktober 1967, S. 115–127, . PMID 6054070.

[9] Nagai, Nagayoshi (1893):*Kanyaku maou seibun kenkyuu seiseki (zoku).* In: *Yakugaku Zashi.* Bd. 13, S. 901.

[10] Ogata, Akira (1919): *alpha and beta-Aminoalkyl(aryl)benzenes and their derivatives*. In: *J. Pharm. Soc. Jpn.* Bd. 445, S. 193-216. Nachdruck 1919 in: *Chem. Abstracts.* Bd. 13, S. 1709.

[11] Ogata, Akira (1919): *Constitution of ephedrine - Desoxyephedrine*. In: *J. Pharm. Soc. Jpn.* 451, 751-764. Nachdruck 1920 in: *Chem. Abstracts.* Bd. 14, S. 475. HTML (http://www.erowid.org/archive/rhodium/chemistry/meth.ogata.html)

[12] Patentschrift Nr. 767186: *Verfahren zur Herstellung von Aminen.* (http://www.amphetamines.com/pervitin-methamphetamine-patent.pdf) *(PDF; 212 kB)* Patentiert im Deutschen Reiche vom 31. Oktober 1937 an, bekanntgemacht am 8. November 1951.

[13] Markenregister Pervitin (http://register.dpma.de/DPMAregister/marke/register/321782/DE) (den Namen hatten sich die Temmler-Werke bereits 1924 sichern lassen)

[14] Thomas Veszelits: *Die Neckermanns: Licht und Schatten einer deutschen Unternehmerfamilie*. Campus Verlag, 2005, ISBN 978-3-593-37406-2

[15] taz.de: Peppige Panzerschokolade (http://www.taz.de/1/archiv/archiv/?dig=2006/12/28/a0217), 28. Dezember 2006

[16] Jens Alexander Steinat: „Ernst Speer (1889-1964), Leben – Werk – Wirkung“ (http://tobias-lib.uni-tuebingen.de/volltexte/2005/1558/pdf/Arbeit_komplett_Speer_mit_IV.pdf) (PDF; 2,3 MB); Dissertation an der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität, Tübingen (2004)

[17] Liebendörfer: „Pervitin in der Hand des praktischen Nervenarztes.“; in: Münchener medizinische Wochenschrift, München, 1940,43, S. 1182-1183.

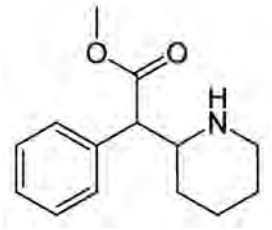
[18] Speer, Ernst: Das Pervitinproblem. In: Dtsch. Ärztebl. 71 (1941), S. 4-6 und S. 15-19, zitiert nach Jens Alexander Steinat: „Ernst Speer (1889-1964), Leben – Werk – Wirkung“ (http://tobias-lib.uni-tuebingen.de/volltexte/2005/1558/pdf/Arbeit_komplett_Speer_mit_IV.pdf) (PDF; 2,3 MB); Dissertation an der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität, Tübingen (2004)

[19] Ulrich A.: *Hitler's Drugged Soldiers* (http://www.spiegel.de/international/0,1518,354606,00.html). Spiegel Online International, 6. Mai 2005.
[20] Der Spiegel: *Hitler An der Nadel* (http://www.spiegel.de/spiegel/print/d-14324358.html), 7/1980, S. 85-87.
[21] Eggers E.: *Mit der Kraft der Panzerschokolade* (http://www.tagesspiegel.de/sport/mit-der-kraft-der-panzerschokolade/779268.html). Der Tagesspiegel 26. November 2006.
[22] Karl M. Herrligkoffer: *Nanga Parbat. Sieben Jahrzehnte Gipfelkampf in Sonnenglut und Eis.* Ullstein Verlag, Berlin 1967, S. 100ff.
[23] Peter Habeler im Interview mit Thomas Hirner: *"Das ist ein Tod, der nicht weh tut"* (http://derstandard.at/1332323368216/Das-ist-ein-Tod-der-nicht-wehtut). In: *Der Standard*. 22. März 2012, abgerufen am 23. März 2012. „Als Hermann Buhl 1953 den Nanga Parbat bestieg, war er 49 Stunden vom letzten Lager bis zum Gipfel und wieder retour unterwegs und hat damals Pervitin, das auch schon im Krieg verwendet wurde, genommen."
[24] Hippe W.: *Sport - Tod durch K.O.* (http://www.geschichte.nrw.de/artikel.php?artikel[id]=917&lkz=de) NRW Chronik. Abgerufen am 30. Januar 2010.
[25] Scholz R.: *Der gedopte Boxer Jupp Elze stirbt nach einem k. o.* (http://www.dradio.de/dlr/sendungen/kalender/126489/) Deutschlandradio Berlin, 20. Juni 2003
[26] SPIEGEL ONLINE: Crystal Meth: Andre Agassi gibt Drogenkonsum zu (http://www.spiegel.de/panorama/leute/0,1518,657795,00.html) vom 28. Oktober 2009, abgerufen am 7. Januar 2012.
[27] H. Lüllmann, K. Mohr, L. Hein; Pharmakologie und Toxikologie; Georg Thieme Verlag Stuttgart New York 16. Auflage ISBN 978-3-13-368516-0
[28] Rothman, R.B. und Baumann, M.H. (2002): *Therapeutic and adverse actions of serotonin transporter substrates*. In: Pharm. Ther. 95, 73-88. (Seite 76) PMID 12163129
[29] drugbank.ca: Methamphetamine - Drug Interactions (http://www.drugbank.ca/drugs/DB01577)
[30] fda.gov: MEDICATION GUIDE DESOXYN® (http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/ucm088582.pdf) (PDF; 125 kB)
[31] Clemens, K.J. et al. (2005): *MDMA ('Ecstasy') and methamphetamine combined: Order of administration influences hyperthermic and long-term adverse effects in female rats*. In: *Neuropharmacology*. Bd. 49, Nr. 2, Jg. 2005, S. 195-207. PMID 15993443
[32] Betäubungsmittelgesetz, Anlage II (http://bundesrecht.juris.de/btmg_1981/anlage_ii_60.html)
[33] Desoxyn (methamphetamine hydrochloride tablets, USP) (http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/005378s028lbl.pdf) (PDF; 105 kB)
[34] Harald G. Schweim: Fertigarzneimittel zur illegalen Rauschmittelproduktion (http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=30527), abgerufen am 22. Juni 2011
[35] Tokunaga, I. et al. (2006): *Changes in renal function and oxidative damage in methamphetamine-treated rat.*. In: *Legal Medicine*. Bd. 8, Nr. 1, Jg. 2006, S. 16-21. PMID 16157497
[36] Drogerieprojekt Deutschland: „Crystal" (http://www.drogerie-projekt.de/index.php?id=27)
[37] Bobkov Aleksei F; Selimova Ludmila M; Khanina Tatyana A; Zverev Sergey Y; Pokrovsky Vadim V; Weber Jonathan N; Bobkov Eugene N; Rylkov Andrey V: *Human immunodeficiency virus type 1 in illicit-drug solutions used intravenously retains infectivity.* Journal of clinical microbiology (2005), 43(4), 1937-9.
[38] Vice Magazine Sisa: Kokain der Armen (http://www.vice.com/alps/read/sisa-kokain-der-armen), abgerufen am 24. Mai 2013
[39] Fragkiska Megaloudi Crisis Changes Habits of Drug Addicts: Death Toll Rising in Greece (http://greece.greekreporter.com/2013/01/07/crisis-changes-habits-of-drug-addicts-death-toll-rising-in-greece/), abgerufen am 24. Mai 2013
[40] sueddeutsche.de: Sisa-Süchtige in Griechenland - Kampf gegen Aids-Explosion (http://www.sueddeutsche.de/leben/sisa-suechtige-in-griechenland-droge-der-krise-1.1702918-3); 23. Juni 2013.
[41] Methamphetamine: a European Union perspective in the global context, [[EMCDDA (http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_82097_EN_Methamphetamine_final.pdf)], Europol, Lisbon, July 2009] (PDF; 1,6 MB)
[42] globaltimes.cn: Flu remedy ContacNT used to make meth in 'drug village' (http://www.globaltimes.cn/content/836120.shtml), 7. Januar 2014, abgerufen am 5. Februar 2014.
[43] Die Zeit: Medien: Crystal Meth teilweise aus Erkältungsmedizin hergestellt (http://www.zeit.de/news/2014-01/07/china-kriminalitaet-gesundheit-justiz-medien-crystal-meth-teilweise-aus-erkaeltungsmedizin-hergestellt-07145604), 7. Januar 2014, abgerufen am 5. Februar 2014.
[44] Irving W. Wainer und Dennis E. Drayer: *Drug Stereochemistry*, Marcel Dekker, New York und Basel (1988), S. 209-368, ISBN 0-8247-7837-5
[45] Einundzwanzigste Betäubungsmittelrechts-Änderungsverordnung - 21. BtMÄndV (http://www.bmg.bund.de/cln_117/nn_1168248/SharedDocs/Downloads/DE/GV/GT/Entwuerfe/21-BtMAendVO,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/21-BtMAendVO.pdf) (PDF; 134 kB)
[46] 10. BtMÄndV Art. 1 Nr. 1 Buchst. b; Art. 1 Nr. 3; Art. 3 (http://www.eve-rave.net/abfahrer/download.sp?id=2720) (PDF)
[47] Urteil des BGH vom 3. Dezember 2008 - 2 StR 86/08, Pressemitteilung vom 9. Dezember 2008 (http://juris.bundesgerichtshof.de/cgi-bin/rechtsprechung/document.py?Gericht=bgh&Art=en&Datum=Aktuell&nr=46198&linked=pm)
[48] Urteil des Bundesgerichtshofs vom 17. November 2011 (3 StR 315/10), Urteilsbesprechung auf der Rechtslupe (http://www.rechtslupe.de/strafrecht/methamphetamin-in-nicht-geringer-menge-336790)
[49] Rechtsinformationssystem des österreichischen Bundeskanzleramts (BKA/RIS), Abfrage Bundesrecht (http://www.ris2.bka.gv.at/Bundesrecht/)

[50] Bundesverordnung über die Betäubungsmittel und die psychotropen Stoffe (BetmV) (http://www.admin.ch/ch/d/sr/c812_121_1.html)
[51] Verzeichnis der Betäubungsmittel (http://www.admin.ch/ch/d/as/2011/2595.pdf) (PDF; 585 kB) des Eidgenössische Departement des Innern (EDI)
[52] Betäubungsmittelgesetz der Schweiz (BetmG) (http://www.admin.ch/ch/d/sr/c812_121.html)
[53] http://www.youtube.com/watch?v=ezyGIPbfx5k
[54] The Salt Lake Tribune: 'Breaking Bad' shows bygone meth era, Utah law enforcement says (http://www.sltrib.com/sltrib/news/56728240-78/meth-says-thomas-enforcement.html.csp), 13. August 2013, abgerufen am 29. September 2013
[55] http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/methamphetamine/de
[56] http://erowid.org/chemicals/meth
[57] http://chemsub.online.fr/name/n-methylamphetamin.html
[58] http://einestages.spiegel.de/s/tb/28487/von-pervitin-bis-breaking-bad-die-karriere-der-droge-crystal-meth.html

Bitte den Hinweis zu Rechtsthemen beachten!

Methylphenidat

Strukturformel	
	
Struktur ohne Stereochemie	
Allgemeines	
Freiname	Methylphenidat
Andere Namen	• 2-Phenyl-2-(2-piperidyl)essigsäure- methylester (IUPAC) • Methylphenidati hydrochloridum
Summenformel	$C_{14}H_{19}NO_2$
CAS-Nummer	• 113-45-1 (Methylphenidat) • 298-59-9 [(2*RS*,2′*RS*)-Methylphenidat·Hydrochlorid]
PubChem	4158 [1]
ATC-Code	N06 BA04 [2]
DrugBank	APRD00657 [3]
Arzneistoffangaben	
Wirkstoffklasse	Sympathomimetikum, Stimulans
Wirkmechanismus	Dopamin-Wiederaufnahmehemmer
Eigenschaften	
Molare Masse	233,31 g·mol^{-1}
Schmelzpunkt	• 224–226 °C [(2*RS*,2′*RS*)-Methylphenidat·Hydrochlorid] • 74–75 °C (Base)
Siedepunkt	135–137 °C (79,98 Pa) (Methylphenidat)
Löslichkeit	gut in Wasser, Ethanol und Chloroform [(2*RS*,2′*RS*)-Methylphenidat·Hydrochlorid][4]
Sicherheitshinweise	

Bitte die eingeschränkte Gültigkeit der Gefahrstoffkennzeichnung bei Arzneimitteln beachten	
GHS-Gefahrstoffkennzeichnung	
Gefahr	
H- und P-Sätze	H: 302 - 334 P: 261 - 342+311
EU-Gefahrstoffkennzeichnung [5]	
Xn **Gesundheits-schädlich**	
R- und S-Sätze	R: 22 - 42 S: 22 - 26 - 36
LD_{50}	350 $mg \cdot kg^{-1}$ [(±)-Methylphenidat-Hydrochlorid, Ratte p. o.]
Soweit möglich und gebräuchlich, werden SI-Einheiten verwendet. Wenn nicht anders vermerkt, gelten die angegebenen Daten bei Standardbedingungen.	

Methylphenidat (kurz: *MPH*; Handelsname u. a. **Ritalin**) ist ein Arzneistoff mit stimulierender Wirkung. Er gehört zu den Derivaten von Amphetamin. Methylphenidat findet bei der medikamentösen Therapie der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) sowie der Narkolepsie Anwendung.

Methylphenidat unterliegt betäubungsmittelrechtlichen Vorschriften: In Deutschland ist es als verkehrs- und verschreibungsfähiges Betäubungsmittel eingestuft[6] und unterliegt einer gesonderten Verschreibungspflicht.

Geschichte

Methylphenidat wurde erstmals 1944 von Leandro Panizzon, einem Angestellten der schweizerischen Firma Ciba (heute Novartis), synthetisiert. Zu der damaligen Zeit war es auch üblich, Selbstversuche mit neu entwickelten Substanzen durchzuführen – so probierten Leandro Panizzon und seine Ehefrau Marguerite („Rita“) Methylphenidat aus. Besonders beeindruckt war Marguerite davon, dass sich ihre Leistung im Tennisspiel nach Einnahme von Methylphenidat steigerte. Von ihrem Spitznamen Rita leitet sich der bekannte Handelsname *Ritalin* für Methylphenidat ab.[7] Ritalin wurde 1954 von Ciba auf dem deutschsprachigen Markt eingeführt.[8]

Das Medikament wurde in Deutschland zunächst rezeptfrei abgegeben, aber 1971 dem Betäubungsmittelgesetz unterstellt.[9]

Pharmakologie

Methylphenidat wirkt anregend und aufregend (psychoanaleptisch). Es unterdrückt Müdigkeit und Hemmungen und steigert kurzfristig die körperliche Leistungsfähigkeit. Normalerweise bei körperlicher Überlastung auftretende Warnsignale wie Schmerz und Erschöpfungsgefühl werden vermindert. Methylphenidat hemmt den Appetit.

Pharmakokinetik

Methylphenidat wird rasch und fast vollständig resorbiert. Die gleichzeitige Einnahme von Nahrung hat keine relevante Wirkung auf die Absorption. Die Bioverfügbarkeit beträgt 22 ± 8 % für das d-Enantiomer und 5 ± 3 % für das l-Enantiomer p.o. in unretardierter Form. Die maximale Plasmakonzentration ist nach ca. 2 Stunden erreicht und liegt bei 11 ng/ml. Methylphenidat wird mit einer mittleren Halbwertszeit von 2 h aus dem Plasma eliminiert und die systemische Clearance beträgt 0,40 ± 0,12 l/h/kg für D-Methylphenidat und 0,73 ± 0,28 l/h/kg für L-Methylphenidat. Die absolute Wirkdauer beträgt ca. 4 Stunden.

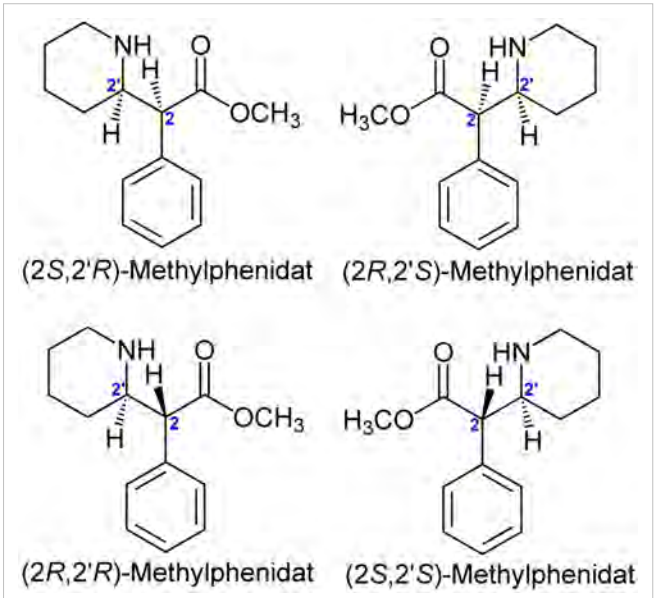
Wirkungsweise

Methylphenidat hemmt die Funktion von Transportern für die Neurotransmitter Dopamin und Noradrenalin. In seinem Wirkungsmechanismus hinsichtlich der Blockade der Dopamintransporter (DAT) ähnelt es dem Kokain.[10] Diese Transporter sitzen in der Zellmembran der präsynaptischen Nervenzelle und dienen einer schnellen Wiederaufnahme der Neurotransmitter aus dem synaptischen Spalt. Infolge der Wiederaufnahmehemmung (Reuptake-Inhibition) ist die Konzentration dieser Neurotransmitter erhöht und länger andauernd. Dies führt zu erhöhtem Signalaufkommen am Rezeptor und unter anderem zu einer Erhöhung des Sympathikotonus. In geringem Maße sorgt Methylphenidat für die Freisetzung von Katecholaminen, die große Erhöhung der Dopaminkonzentration wird aber in erster Linie durch Wiederaufnahmehemmung erreicht. Methylphenidat wirkt außerdem als Agonist am Serotonin-Rezeptor 5-HT_{1A} und 5-HT_{2B}.[11]

Chemie

Isomerie

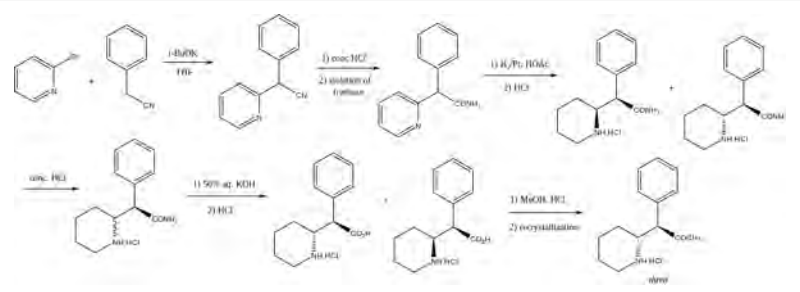
Methylphenidat besitzt zwei stereogene Zentren. Es gibt also vier Konfigurationsisomere: (2*R*,2′*R*)-Form, (2*S*,2′*S*)-Form, (2*R*,2′*S*)-Form und die (2*S*,2′*R*)-Form. Bei der nicht-stereoselektiven Synthese entstehen die (2*R*,2′*R*)-Form und die (2*S*,2′*S*)-Form als Racemat in gleicher Menge sowie das Racemat aus der (2*R*,2′*S*)-Form und der (2*S*,2′*R*)-Form. Arzneilich verwendet werden sowohl das Racemat der *threo*-Form, das [(2*RS*,2′*RS*)-Methylphenidat], als auch die reine D-*threo*-Form, das für die pharmakologische Wirkung ist hauptsächlich verantwortliche Dexmethylphenidat. *Erythro*-Methylphenidat [(2*RS*,2′*SR*)-Methylphenidat] ist in Deutschland als verkehrsfähiges, aber nicht verschreibungsfähiges Betäubungsmittel eingestuft.



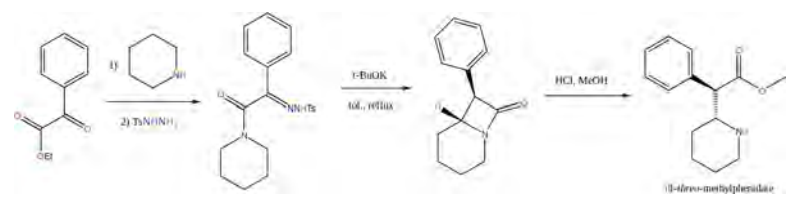
Stereoisomere von Methylphenidat

Synthese

Für die Herstellung von Methylphenidat sind verschiedene Synthesewege bekannt.[12] Bereits 1944 stellte Pannizon einen Syntheseweg vor, der zu einem Diastereomerengemisch von Methylphenidat führt. Neuere Synthesewege ermöglichen die selektive Herstellung von *threo*-Methylphenidat oder Dexmethylphenidat.



Klassische Syntheseroute von Methylphenidat



Selektive Synthese von *threo*-Methylphenidat

Synthese nach Pannizon

Die von Pannizon beschriebene Syntheseroute und die zahlreichen bekannten Abwandlungen dieses Synthesewegs stellen den klassischen Weg zur Herstellung von Methylphenidat dar. Im ersten Schritt dieser Synthese wird im basischen Milieu Benzylcyanid mit 2-Chlorpyridin aryliert. Das erhaltene Phenyl-(2-pyridyl)-acetonitril wird im Sauren hydrolysiert und mit Methanol zum entsprechenden Methylester verestert. Die abschließende Reduktion des Pyridinrings mit Wasserstoff unter Platin-Katalyse in wässriger Essigsäure führt zu einem Diastereomerengemisch von Methylphenidat. Die energetisch begünstigten *threo*-Isomere lassen sich aus den *erythro*-Isomeren des Diastereomerengemischs durch Epimerisierung gewinnen.

Synthese von *threo*-Methylphenidat

Eine Möglichkeit der selektiven Darstellung von *threo*-Methylphenidat besteht in einer Kondensation von Phenylglyoxylsäureestern mit Piperidin und einer anschließenden Lactamspaltung.

Synthese von Dexmethylphenidat

Als anspruchsvoller gilt die Synthese des Eutomers Dexmethylphenidat. Eine Enantiomerenanreicherung durch Rekristallisation erlaubt die Isolierung von Dexmethylphenidat unter Substanzverlust. Die Enantiomerentrennung gelingt auch während der Synthese beispielsweise mit Hilfe von (*S*)-(-)-α-Methylbenzylamin auf der Stufe der intermediär gebildeten (±)-*threo*-Ritalinsäure oder unter Verwendung von Dibenzoyl-D-tartrat auf der Stufe des Amids. Eine Enantiomerentrennung aus (±)-*threo*-Methylphenidat ist unter anderem mit (*R*)-(-)-Binaphthyl-2,2'-diylhydrogenphosphat, (-)-Menthoxyessigäure, O,O'-Di-*p*-toluoyl-D-Weinsäure oder O,O'-Dibenzoyl-D-Weinsäure möglich.

Ausgehend von L-*erythro*-2-Phenyl-2-(2-piperidyl)acetamid wurde 1958 erstmals eine stereoselektive Synthese beschrieben. Weitere stereoselektive Synthesewege für Dexmethylphenidat gehen unter anderem von *R*-Pipercolinsäure und Phenyllithium oder Phenyldiazoessigsäuremethylester und *N*-BOC-Piperidin unter $Rh_2(5R\text{-MEPY})_4$-Katalyse aus.

Struktur-Aktivitäts-Beziehungen

Zur Ergründung von Struktur-Aktivitäts-Beziehungen (engl. SAR) wurden zahlreiche MPD-Analoga synthetisiert. Die Einführung eines einzelnen Bromatoms im Aromaten erhöht am stärksten in *meta*-Stellung die Hemmung bestimmter Monoamin-Transporter (Dopamintransporter (DAT), Noradrenalintransporter (NET), Affinitätserhöhung etwa jeweils 20-fach). Wie anderweitig gezeigt, ist die elektrostatische Eigenschaft des Amino-Stickstoffs für die Monoamintransporter-Bindung (MAT-Bindung) von geringer Bedeutung; dass dagegen das räumliche Profil von entscheidendem Einfluss ist, zeigt der Ersatz durch Bausteine ähnlicher räumlicher Gestalt (Isostere). Durch Ringverengung zum Pyrrolidinyl können zum Serotonintransporter affine (SERT-affine) Verbindungen erzeugt werden. Die Ester-Gruppe ist nach bewährtem Muster austauschbar gegen Alkyle oder Carbonyle.

Klinische Angaben

Anwendungsgebiete

Methylphenidat ist im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung bei Kindern ab einem Alter von 6 Jahren und Jugendlichen angezeigt, wenn sich andere therapeutische Maßnahmen allein als unzureichend erwiesen haben. Die Diagnose darf sich nicht allein auf das Vorhandensein von Symptomen stützen, sondern muss auf einer vollständigen Anamnese und Untersuchung des Patienten anhand der DSM-IV-Kriterien oder der ICD-10-Richtlinien basieren. Eine therapeutische Gesamtstrategie beinhaltet sowohl psychologische, pädagogische, soziale als auch medikamentöse Maßnahmen und zielt auf eine Stabilisierung der Patienten mit einem Verhaltenssyndrom ab, das beispielsweise durch folgende Symptome charakterisiert ist: chronisch kurze Aufmerksamkeitsspanne, Ablenkbarkeit, Impulsivität, mäßige bis starke Hyperaktivität, emotionale Labilität, geringfügige neurologische Anzeichen und abnormales Elektroenzephalogramm. Die Lernfähigkeit kann gegebenenfalls beeinträchtigt sein. Ein Spezialist für Verhaltensstörungen muss die Behandlung beaufsichtigen.[13]

Das Anwendungsgebiet wurde im Juni 2006 in Umsetzung einer Entscheidung der EU-Kommission nach einem europäischen Risikobewertungsverfahren europaweit eingeschränkt. Bei therapiebedürftigem ADHS ist also regelmäßig eine multimodale Therapieform angezeigt; die ausschließlich medikamentöse Behandlung mit Methylphenidat ist normalerweise nicht ausreichend und als unsachgemäß zu betrachten.

In Deutschland hat der Gemeinsame Bundesausschuss dies im September 2010 nachvollzogen und in der Arzneimittel-Richtlinie festgelegt, dass Methylphenidat auch nur in der bestimmungsgemäßen, zugelassenen Anwendung zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen verordnet werden darf.[14][15] Im April 2011 wurde das zugelassene Anwendungsgebiet für ein Methylphenidat-haltiges Medikament (Medikinet adult) um die Behandlung Erwachsener mit ADHS erweitert, deren Therapie bis dahin nur „off label“ möglich und somit auch nicht erstattungsfähig war. Die Zulassung umfasst sowohl die Weiterbehandlung über das Kinder- bzw. Jugendalter hinaus als auch die Neueinstellung mit Methylphenidat im Erwachsenenalter, sofern ein seit der Kindheit fortbestehendes ADHS vorliegt und sich andere therapeutische Maßnahmen allein als unzureichend erwiesen haben. Die Markteinführung von Medikinet adult erfolgte am 1. Juli 2011.[16] Zur Erhöhung der Arzneimittelsicherheit war es notwendig, für Kinder bzw. Jugendliche und Erwachsene unterschiedliche Präparate zur Verfügung zu stellen. Die Packungsbeilagen bzw. Fachinformationen unterscheiden sich wesentlich aufgrund unterschiedlicher Anwendungsdetails wie etwa bezüglich der jeweils empfohlenen Höchstdosis und Einnahmezeitpunkte.

Zudem findet Methylphenidat bei der Therapie der Narkolepsie Anwendung.

Dosierung

Die Dosierung erfolgt individuell nach einer sorgfältigen Diagnosestellung, da die optimale Wirkung bei unterschiedlichen Dosen erreicht wird. Die individuell optimale Wirkung lässt sich weder auf das Körpergewicht noch auf die Plasmakonzentration zurückführen.

Methylphenidatpräparate verschiedener Hersteller

Arzneilich verwendet wird das Methylphenidat-Hydrochlorid. Für die Therapie stehen Tabletten oder Kapseln in verschiedenen Stärken und mit entweder rascher, verlangsamter (retardierter) oder kombinierter (anfangs rasch, danach verlangsamt) Wirkstofffreisetzung zur Verfügung. Entsprechend resultiert eine unterschiedliche Wirkdauer, die von ein bis vier Stunden (nicht retardierte Formen)[17] bis zu zwölf Stunden (retardierte Formen) reichen kann. Nach Ende der Wirkungsdauer können sich die Symptome von ADHS verstärkt zeigen (ein sogenannter *Rebound*).

Die medikamentöse Therapie wird mit einer niedrigen Einzeldosis (z. B. 2,5 oder 5 mg bei Kindern) begonnen und wöchentlich um 5–10 mg pro Tag gesteigert (sog. Titrationsmethode), bis die optimale Dosis erreicht ist. Die durchschnittliche Dosis für Kinder liegt bei 10–20 mg/Tag[18], für Erwachsene bei 20–30 mg/Tag. In vielen Fällen ist nach einigen Monaten eine neue Einstellung auf eine höhere Dosis erforderlich. Die Höchstdosis liegt bei 1 mg pro kg Körpergewicht, höchstens jedoch 60 mg bei Kindern bzw. 80 mg bei Erwachsenen pro Tag.[19] Zu Beginn der Therapie wird Methylphenidat in einer rasch freisetzenden, kurzwirksamen Form verabreicht, weil es so besser zu steuern ist. Später kann dann auf ein Retard-Präparat umgestellt werden. Eine grundsätzliche Aussage über die richtige Dosis zu treffen ist nicht möglich: in manchen Fällen genügt bereits eine Tagesdosis von 5–10 mg, während in anderen Fällen bis zu 60 mg (MPH-HCl) erforderlich sind. Gewöhnlich wird die Tagesdosis auf zwei bis drei Einzeldosen einer kurzwirksamen Arzneiform oder eine bis zwei Dosen einer retardierten Form verteilt. Zur Behandlung von ADHS im Erwachsenenalter wird anfangs gewöhnlich eine Einzeldosis von 10 mg gegeben. Eine Steigerung auf höhere Dosierungen als die für Kinder empfohlene Obergrenze von 60 mg/Tag ist keine Seltenheit. Verschreibungen von mehr als 92,5 mg/Tag (MPH-HCl, entsprechen 80 mg/Tag MPH) sind nach BtMVV nur in begründeten Einzelfällen und unter Wahrung der erforderlichen Sicherheit des Betäubungsmittelverkehrs zulässig.

Seit Juni 2006 ist in den USA als eine weitere Darreichungsform ein transdermales Pflaster (Daytrana von Shire Pharmaceuticals) zur Applikation von Methylphenidat über die Haut erhältlich.[20] Das Pflaster wird täglich für bis zu neun Stunden getragen, wobei sich eine Wirkdauer von bis zu zwölf Stunden erreichen lässt. Wirkung und Nebenwirkungen von transdermal appliziertem Methylphenidat sind mit denen der Retardkapseln vergleichbar. Zusätzlich können am Applikationsort Hautreizungen und allergische Reaktionen auftreten, aus denen sich eine generelle Methylphenidatüberempfindlichkeit entwickeln kann.[21]

Früher wurde empfohlen, Methylphenidat nur an Schultagen zu verwenden. Heute ist vielfach auch die durchgehende Medikation (d. h. auch an schulfreien Tagen) praktikabel,[22][23][] wenn zusätzlich das außerschulische Sozialverhalten im Ziel der Therapie steht.

Nebenwirkungen

Wachstum

Bei Kindern kann die Langzeitanwendung von Methylphenidat auch bei angemessener Dosierung zu einer Wachstumsverzögerung und zu reduzierter Gewichtszunahme führen,[] wobei sich nach dem Absetzen der Medikation in den meisten Fällen der Wachstumsverlauf der Kinder später wieder normalisiert.

Appetit

Rückgang des Appetits und der Flüssigkeitsaufnahme ist eine häufige Nebenwirkung. Dies kann dadurch gemildert werden, dass das Methylphenidat nach dem Essen verabreicht wird oder die Hauptmahlzeit auf den Abend verlegt wird, wenn die Wirkung abgeklungen ist. Gewöhnlich verliert sich diese Nebenwirkung innerhalb einiger Monate.

Gastrointestinale Störungen

Da Methylphenidat in der Regel als Hydrochlorid vorliegt, reagiert es beim Lösen leicht sauer. Wenn Methylphenidattabletten ohne Flüssigkeit eingenommen werden, kann es zu Übelkeit oder Brennen in der Speiseröhre kommen. Zu Beginn der Behandlung treten häufig Bauchschmerzen oder Erbrechen auf.

Haut, Unterhaut

Vermehrtes Schwitzen, Dermatitis (entzündliche Reaktion der Haut), Juckreiz, Quincke-Ödem können bei der Behandlung von Kindern auftreten,[24] ebenso kann es zu Haarausfall kommen. Des Weiteren können schuppende Hauterkrankungen und Nesselsucht auftreten.

Psychische und neurologische Nebenwirkungen

Sehr häufige Nebenwirkungen (>1:10) sind verminderter Appetit, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Mundtrockenheit, Nervosität und Übelkeit zu Beginn der Behandlung. Sie können in der Regel durch Reduktion der Dosis und/oder durch Auslassen der Nachmittags- oder Abenddosis kontrolliert werden.

Häufig (1:100 bis 1:10): Appetitlosigkeit, Angstgefühle, anfängliche Schlafstörungen, depressive Verstimmung, Nervosität, Unruhe, Agitiertheit, Aggressionen, Zähneknirschen, Depressionen, verminderte Libido, Verwirrung, Spannung, Schwindelgefühl, Zittern, Ameisenlaufen (Kribbeln), Dämpfung (Sedierung), Spannungskopfschmerzen, verschwommenes Sehen, Drehschwindel, Schmerzen in Nasen-Rachenraum, Aufstoßen (Dyspepsie), Erbrechen, Verstopfung, übermäßiges Schwitzen, Muskelspannung, Reizbarkeit, Gewichtsverlust, Muskelzuckungen (Tic), emotionale Labilität. Bei Kindern und Jugendlichen außerdem Entzündung des Nasen-Rachenraums, Schwindel, Husten, Oberbauchschmerzen und Fieber.

Sehr selten (<1:10000) treten Orientierungslosigkeit, akustische und visuelle Halluzinationen, Manien und beginnende Psychosen, Zorn, Agitiertheit, Stimmungsschwankungen, depressive Verstimmung, Traurigkeit, Lethargie oder Schläfrigkeit auf.

Suizidalität

Bei Methylphenidat-haltigen Zubereitungen wurden neben erfolgtem Suizid, Suizidversuche und Suizidgedanken beobachtet.[25]

Herz-Kreislauf-System

Häufig (1:100 bis 1:10) kommt es zu Tachykardie (Herzrasen), Palpitationen (Herzklopfen), Arrhythmien (Herzrhythmusstörungen) und Veränderungen (meist Erhöhung) von Blutdruck und Herzfrequenz. Selten (1:10000 bis 1:1000) tritt Angina Pectoris auf.

Wegen Berichten über teilweise schwere unerwünschte kardiovaskuläre Wirkungen wurde für methylphenidathaltige Arzneimittel ein Stufenplanverfahren zur Abwehr von Arzneimittelrisiken eingeleitet,[26] in dessen Folge die Produktinformationstexte hinsichtlich entsprechender Sicherheitshinweise überarbeitet wurden.

Eine Untersuchung der Deutschen Gesellschaft für Kinderkardiologie kommt zum Ergebnis, dass die Verabreichung von Ritalin im Einzelfall eine Steigerung des Blutdrucks zur Folge haben kann.[27]

In einer Studie wurde ein Zusammenhang mit ungeklärten Todesfällen gesehen.[28]

Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Bei der Behandlung mit Methylphenidat können Schläfrigkeit und Schwindel auftreten. Dies kann beim Bedienen von Maschinen und beim Autofahren zu Beeinträchtigungen führen. Grundsätzlich erlaubt der Gesetzgeber das Führen von Kraftfahrzeugen unter Einwirkung von Methylphenidat. In einigen Studien wurde nachgewiesen, dass durch die Einnahme von Methylphenidat die Fahrtauglichkeit von Menschen mit ADHS merklich verbessert wird.

Anwendung in der Schwangerschaft

Es wurden keine klinischen Studien durchgeführt, aus denen hervorgeht, ob die Anwendung von Methylphenidat während der Schwangerschaft sicher ist. Methylphenidat sollte aus diesem Grunde von Schwangeren nur eingenommen werden, wenn es unbedingt erforderlich ist.

Abhängigkeitsgefahr

Methylphenidat wird seit Jahrzehnten in der Therapie von ADHS verwendet. Bei fachgerechter medikamentöser Therapie von ADHS mittels Methylphenidat konnte bisher kein Fall von Abhängigkeit festgestellt werden. Das plötzliche (eigenmächtige) Absetzen von Methylphenidat sollte jedoch unterlassen werden, da dies unter Umständen zu so genannten Absetzerscheinungen wie etwa verstärkter Hyperaktivität, Gereiztheit oder depressiver Verstimmung führen kann.

Studien zeigen, dass der Einsatz von Stimulanzien wie Methylphenidat die ADHS-bedingte Suchtgefährdung bei Betroffenen senkt.

Bei ADHS-Betroffenen wird teilweise eine generell erhöhte Suchtneigung angenommen. Ursächlich hierfür ist jedoch nicht die Behandlung mittels Methylphenidat, sondern der gestörte Dopaminhaushalt. Die Betroffenen versuchten, sich mittels Nikotin und anderer Drogen, die sich auf den Dopaminhaushalt auswirken, selbst zu behandeln.[29]

Priapismus

Die FDA warnt aktuell von der seltenen Nebenwirkung Priapismus.[30] Diese meist schmerzhafte Dauererektion kann unbehandelt auch zu einer erektilen Dysfunktion führen und zählt deswegen zu den medizinischen Notfällen. Von 1997 bis 2012 sind bisher 15 Fälle von Priapismus in Zusammenhang mit Methylphenidat gemeldet worden, bei vier Patienten jedoch erst nach Absetzen des Medikamentes. Die genaue Erhebung ist aber schwierig, weil davon ausgegangen werden muss, dass manche Betroffene die Nebenwirkung aus Scham verschweigen.

Überdosierung

Eine moderate Überdosierung (zum Beispiel durch eine versehentlich doppelt eingenommene Dosis) von Methylphenidat kann zu Schwindel, Herzklopfen, Schlafstörungen, erhöhter Vigilanz („Wachheit“) oder auch zu übermäßiger Beruhigung führen. Durch die kurze Wirkungsdauer von wenigen Stunden ist normalerweise keine Behandlung erforderlich.

Eine starke Überdosierung kann zu Übererregtheit des zentralen Nervensystems, Krämpfen und Delirium bis zum Koma führen. Es können Bluthochdruck und Herzrhythmusstörungen auftreten. Ärztliche Behandlung ist in solchen Fällen dringend notwendig. Ein Delirium kann nur bei starkem Missbrauch über mehrere Wochen durch plötzliches Absetzen des Medikamentes auftreten.

Wechselwirkungen

Methylphenidat darf nicht zu einem nichtselektiven irreversibel wirkenden Monoaminooxidase-Hemmern (MAO-Hemmer) ergänzt werden (bis 14 Tage nach dessen letzter Einnahme), da die Gefahr einer hypertensiven Krise bestehen kann.

Bei gleichzeitiger Anwendung kann Methylphenidat die Wirkung von blutdrucksenkenden Mitteln, insbesondere von Guanethidin, herabsetzen. Andererseits kann die anfängliche sympathomimetische Wirkung von Guanethidin und Amantadin verstärkt werden.

Da Methylphenidat den Abbau von Antikoagulanzien des Cumarintyps, Antiepileptika (zum Beispiel Phenobarbital, Phenytoin, Primidon), Neuroleptika und trizyklischen Antidepressiva (zum Beispiel Imipramin, Desipramin) sowie Phenylbutazon im Organismus hemmt, muss deren Dosis bei gemeinsamer Gabe reduziert werden.

Bei der Einnahme von Alkohol gemeinsam mit Methylphenidat kann es eventuell zu einer überhöhten Dopaminkonzentration im Gehirn kommen. Außerdem kann der Abbau von Alkohol erschwert oder deutlich verzögert werden. Während der Einnahme von Methylphenidat sollte daher auf Alkoholgenuss verzichtet werden.

Einige retardierte Formulierungen von Methylphenidat sollten nicht zusammen mit Antazida oder H_2-Rezeptor-Antagonisten eingenommen werden, da es dabei zu einer rascheren Freisetzung kommen kann.

Missbrauch als Rauschmittel

Bei hochdosierter Anwendung, insbesondere wenn es nasal oder intravenös konsumiert wird, wirkt Methylphenidat stark antriebssteigernd und kann zu überschwänglicher Euphorie führen. Bei intravenösem Konsum besteht die Gefahr einer Embolie durch die Tablettenstoffe (Talkumembolie) nebst anderen Nebenwirkungen. Aufgrund seiner Wirkung, der eingeschränkten Verfügbarkeit und seines Rufes als angebliches Sedativum hat Methylphenidat in der Drogenszene kaum eine Bedeutung. Eine solche Entwicklung kann aber langfristig nicht ausgeschlossen werden.

Methylphenidat wird nach Medienberichten missbräuchlich eingesetzt, um die Lern- beziehungsweise Berufsleistung, v. a. unter Studenten aber auch Professoren, zu steigern. Eine Review aus dem Jahr 2013 untersuchte die Nutzung von Methylphenidat durch Medizinstudierende anhand englischer, spanischer und portugiesischer Publikationen der Jahre 1990 bis 2012. Der Anteil der Medizinstudierenden, welche innerhalb des letzten Jahres Methylphenidat konsumiert hatten wurde je nach Publikation mit 3% bis 16% beziffert, ohne Unterschiede zwischen den Geschlechtern. Die zitierten Gründe der Studierenden subsumieren unter Steigerung ihrer akademischen Leistungsfähigkeit. Die Review kam zu dem Schluss, dass es keine Evidenz für gesteigerte Lern- oder Gedächtnisleistung gäbe. Die Nutzung steigere schlicht die generelle Wachheit und Aufmerksamkeit und verkürze die Schlafdauer. Somit überstiegen die Erwartungen positiver Effekte den tatsächlichen Nutzen.

Handelsnamen

Concerta (D, A, CH, USA), Daytrana (USA), Equasym (D, A, CH), Medikinet (D, A, CH), Medikinet adult (D), Metadate (USA), Ritalin (D, A, CH, USA) sowie diverse Generika.

Literatur

- Michael Schulte-Markwort (Hrsg.): *Methylphenidat.* Thieme Georg Verlag, Stuttgart/New York 2004, ISBN 978-3-13-133441-1.
- Michael Huss: *Medikamente und ADS gezielt einsetzen – umfassend begleiten – planvoll absetzen.* Urania, Berlin 2002, ISBN 3-332-01347-5.
- Gerald Hüther, Helmut Bonney: *Neues vom Zappelphilipp: ADS: verstehen, vorbeugen und behandeln.* 8. Auflage, Patmos, Düsseldorf/Zürich, 2007, ISBN 3-491-40121-6.
- Johanna Krause, Klaus-Henning Krause: *ADHS im Erwachsenenalter.* Schattauer, Stuttgart/New York 2005, ISBN 3-7945-2371-7.
- Roswita Spallek: *Große Hilfe für kleine Chaoten*. Ein ADS-Ratgeber. Patmos Paperback, Düsseldorf/Zürich 2005, ISBN 3-491-69813-8.

Weblinks

- Arzneimittel-Kompendium der Schweiz: Methylphenidat-Präparate [31]
- Vortrag zur Frage der Kosteneffektivität einer Behandlung der ADHS mit Methylphenidat (pdf),(englisch) [32] (790 kB)
- Ausarbeitung von Lisa Weisbrich und Dennis Wippler zum Thema: Ritalin – Vom Medikament zum Hirndoping bzw. Neuroenhancer [33]
- Schaubild zur Verbrauchsstatistik in der BRD 1993–2011 [34] (PDF; 5 kB) nach Zahlen der Bundesopiumstelle (Bundesinsttitut für Arzneimittel und Medizinprodulkte BfArM) [35]

Einzelnachweise

[1] http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=4158

[2] http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=N06BA04

[3] http://www.drugbank.ca/drugs/APRD00657

[4] CliniPharm -Wirkstoffdaten Methylphenidat.

[5] Seit 1. Dezember 2012 ist für Stoffe ausschließlich die GHS-Gefahrstoffkennzeichnung zulässig. Bis zum 1. Juni 2015 dürfen noch die R-Sätze dieses Stoffes für die Einstufung von Gemischen herangezogen werden, anschließend ist die EU-Gefahrstoffkennzeichnung von rein historischem Interesse.

[6] Anlage III des Betäubungsmittelgesetzes (http://www.gesetze-im-internet.de/btmg_1981/anlage_iii_61.html).

[7] Jörg Auf dem Hövel: *Stefan und die Geschichte vom Ritalin* (http://www.heise.de/tp/r4/artikel/23/23863/1.html)

[8] Psychopharmaka Zeittafel (http://www.epsy.de/psychopharmaka/zeittafel.htm)

[9] Fünfte Verordnung über die den Betäubungsmitteln gleichgestellten Stoffe (Fünfte Betäubungsmittel-Gleichstellungsverordnung – 5. BtMGlV), vom 6. April 1971 (http://www.eve-rave.net/abfahrer/recht.sp?text=121&cat=1&page=0), einsehbar bei Eve & Rave (www.eve-rave.net).

[10] Nora Volkow u. a.: *Methylphenidate and cocaine have a similar in vivo potency to block dopamine transporters in the human brain*. In: *Life Sciences*, 65. Jg., Nr. 1, 1999, PMID 10403500, S. 7–12 %BD%B2%A8%CE%BBT%BD%D7%A4%E5/%A4%E5%C4m/20120324/50-Methylphenidate%20and%20cocaine%20have%20a%20similar%20in%20vivo%
(Volltext als PDF) (ftp://cv2.lifescience.ntu.edu.tw/PlexonData4/).

[11] Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology: A Comprehensive In Vitro Screening of d-, l-, and dl-threo-Methylphenidate: An Exploratory Study (http://www.liebertonline.com/doi/abs/10.1089/cap.2006.16.687).

[12] Axel Kleemann, Jürgen Engel, Bernd Kutscher, Dieter Reichert: *Pharmaceutical Substances.* 4. Auflage. 2 Bände. Thieme-Verlag, Stuttgart 2000, ISBN 978-1-58890-031-9; seit 2003 online mit halbjährlichen Ergänzungen und Aktualisierungen.

[13] Annexe II-IV zur Entscheidung der Europäischen Kommission vom 27. Mai 2009 (http://www.bfarm.de/SharedDocs/1_Downloads/DE/Pharmakovigilanz/stufenplverf/methylphenidat_ke_annex.pdf?__blob=publicationFile).

[14] Bundesministerium für Gesundheit: *Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage III Nummer 44 Stimulantien vom 16. September 2010*. In: Bundesanzeiger Nr. 181, 30. November 2010, S. 3975: „Die Änderungen in der arzneimittelrechtlichen Zulassung von Stimulantien zur Anwendung bei hyperkinetischen Störungen bzw. Aufmerksamkeitsdefizit/Hyperaktivitätsstörungen (ADS/ADHS) werden in Bezug auf die Regelung in Anlage III Nummer 44 nachvollzogen."

[15] Gemeinsamer Bundesausschuss: *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage III Nummer 44 Stimulantien*, Berlin, 16. September 2010.

[16] ADHS-Forum: Medikinet Adult, Kostenerstattung durch Krankenkassen (http://adhs-chaoten.net/adhs-erwachsene-medikamente/12665-medikinet-adult-kostenerstattung-krankenkassen.html)

[17] Fachinformation Medikinet 5/10/20 mg. Stand Mai 2009.

[18] E. Mutschler, G. Geisslinger, H. K. Kroemer, P. Ruth, M. Schäfer-Korting: *Arzneimittelwirkungen. Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie.* 9. Auflage. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 2008, ISBN 3-8047-1952-X.

[19] *Änderungen des Betäubungsmittelrechts: BTM-Pflicht ab 1. Januar 2013 für flüssige Tilidin-haltige Fertigarzneimittel, Änderung von Höchstmengen ab 26. Juli 2012.* (http://www.kvs-sachsen.de/mitglieder/verordnungen/aktuelle-verordnungen/aenderungen-des-betaeubungsmittelrechts-btm-pflicht-ab-1-januar-2013-fuer-fluessige-tilidin-haltige-fertigarzneimittel-aenderung-von-hoechstmengen-ab-26-juli-) Kassenärztliche Vereinigung Sachsen, 17. September 2012, abgerufen am 5. Dezember 2012; vgl. auch *Fachinformation Medikinet adult* (https://portal.dimdi.de/amispb/doc/2013/06/12/2163890/OBFMD145CD6401CE574C.rtf) Mai 2013, abgerufen am 21. Dezember 2013 (RTF-Datei).

[20] Shire's transdermales Pflaster DAYTRANA(TM) erhält FDA-Zulassung für Behandlung von ADHS (http://www.presseportal.de/pm/55968/808249/shire_pharmaceuticals_group_plc).

[21] Fachinformation zu Daytrana von Shire Pharmaceuticals.

[22] B. Blanz, C. Filz: Verhaltens- und emotionale Störungen mit Beginn der Kindheit (http://www.buchhandel.de/WebApi1/GetMmo.asp?MmoId=4959269&mmoType=PDF), aus: Kasper et. al: Psychiatrie und Psychotherapie, Thieme Verlag 2008.

[23] W. Kiess (Herausgeber) et al.: Therapie in der Kinder- und Jugendmedizin: Strategien für Klinik und Praxis. Elsevier, München, 2007, S. 284 hier online einsehbar (http://books.google.de/books?id=lSpMfjM7G4IC&pg=PA284&lpg=PA284&dq=methylphenidat+durchgehende+einnahme&source=bl&ots=OQQVKG9SY-&sig=oiCFNWIfmfV57U60kiyaJa15aZI&hl=de&ei=1AbCS42bBtKaONCEmY0H&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=2&ved=0CAwQ6AEwAQ#v=onepage&q&f=false)

[24] Rote Liste 2003.

[25] Annexe II-IV zur Entscheidung der Kommission (http://www.bfarm.de/SharedDocs/1_Downloads/DE/Pharmakovigilanz/stufenplverf/methylphenidat_ke_annex.pdf?__blob=publicationFile), vom 27. Mai 2009.

[26] Methylphenidat-haltige Arzneimittel: Artikel 31-Verfahren (http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/DE/RV_STP/stp-methylphenidat.html), Schreiben des BfArM vom 4. März 2008.

[27] Medical Observer: Einfluss auf den Blutdruck (http://medicalobserver.com/gesundheit/2012023209/adhs-medikament-ritalin-wirkt-massiv-blutdruck-steigernd)

[28] M. S. Gould, B. T. Walsh, J. L. Munfakh, M. Kleinman, N. Duan, M. Olfson, L. Greenhill, T. Cooper: *Sudden death and use of stimulant medications in youths.* In: *The American journal of psychiatry.* Band 166, Nummer 9, September 2009, S. 992–1001, . . PMID 19528194.

[29] Martin Winkler: *ADHS und Drogensucht* (http://web4health.info/de/answers/adhd-drug-selfmed.htm). Web4health.info, 21. April 2005 (geändert am 1. November 2005), abgerufen am 4. April 2013.

[30] FDA Drug Safety Communication: FDA warns of rare risk of long-lasting erections in males taking methylphenidate ADHD medications and has approved label changes (http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm375796.htm)

[31] http://compendium.ch/search/all/Methylphenidat/de

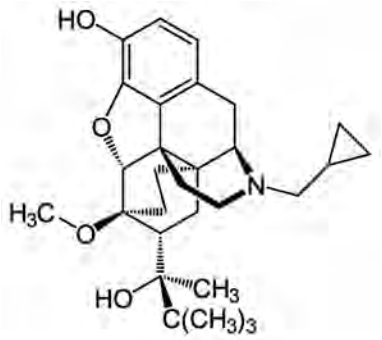
[32] http://www.michaelschlander.com/pnp/presentations_en/Schlander-Melbourne-ADHD-What-Have-We-Learnt-2006-Pres.pdf

[33] http://magazin.gesundsuchen.de/2011/09/09/gesundheitsartikel/ritalin-%E2%80%93-vom-medikament-zum-hirndoping/

[34] http://www.manmed.org/wp-content/uploads/2012/06/2011_Methylphenidat.pdf

[35] http://www.bfarm.de/DE/Bundesopiumstelle/_node.html

Buprenorphin

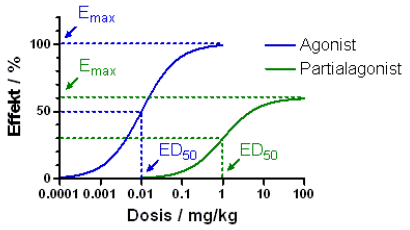
Strukturformel	
	
Allgemeines	
Freiname	Buprenorphin
Andere Namen	• IUPAC: (5*R*,6*R*,7*R*,9*R*,13*S*,14*S*) -17-Cyclopropylmethyl-7-[(*S*)-3,3-dimethyl-2-hydroxybutan-2-yl]-6-methoxy -4,5-epoxy-6,14-ethanomorphinan-3-ol • Latein: Buprenorphinum
Summenformel	$C_{29}H_{41}NO_4$
CAS-Nummer	• 52485-79-7 • 53152-21-9 (Hydrochlorid)
PubChem	40400 [1]
ATC-Code	• N07 BC01 [2] • N02 AE01 [3]
DrugBank	APRD00670 [4]
Kurzbeschreibung	Weißes bis fast weißes, kristallines Pulver
Arzneistoffangaben	
Wirkstoffklasse	• Opioid-Analgetikum • Entwöhnungsmittel
Eigenschaften	
Molare Masse	467,64 $g \cdot mol^{-1}$
Schmelzpunkt	209 °C [5]
pK_s-Wert	8,5; 10,0
Löslichkeit	sehr schwer löslich in Wasser, leicht löslich in Aceton, löslich in Methanol, schwer löslich in Cyclohexan
Sicherheitshinweise	

Bitte die eingeschränkte Gültigkeit der Gefahrstoffkennzeichnung bei Arzneimitteln beachten	
GHS-Gefahrstoffkennzeichnung	
Achtung	
H- und P-Sätze	H: 302 - 361 P: 281
EU-Gefahrstoffkennzeichnung [6]	
Xn **Gesundheits-** **schädlich**	
Buprenorphin·Hydrochlorid	
R- und S-Sätze	R: 22 S: *keine S-Sätze*
LD_{50}	• 31 mg·kg^{-1} (Ratte i.v.) • 90 mg·kg^{-1} (Maus i.p.)
Soweit möglich und gebräuchlich, werden SI-Einheiten verwendet. Wenn nicht anders vermerkt, gelten die angegebenen Daten bei Standardbedingungen.	

Buprenorphin (Abk.: **BUP**) ist ein stark wirksames Schmerzmittel (Analgetikum) aus der Gruppe der Opioide, das zur Behandlung ausgeprägter Schmerzen eingesetzt wird. Es gilt im höheren Alter aufgrund seines guten Sicherheitsprofils als Mittel der ersten Wahl zur Behandlung starker chronischer Schmerzen. Darüber hinaus wird Buprenorphin hochdosiert seit circa Mitte der 1990er Jahre als Substitutionsmittel in der Therapie einer Abhängigkeit von Opioiden verwendet, 2006 wurde es für diese Anwendung in die Liste der unentbehrlichen Arzneimittel der Weltgesundheitsorganisation aufgenommen.[7] Buprenorphin wird halbsynthetisch aus dem Opium-Alkaloid Thebain gewonnen und vermittelt seine Effekte als gemischter Agonist/Antagonist über verschiedene Opioid-Rezeptoren. Sein wichtigstes Abbauprodukt ist das pharmakologisch aktive Nor-Buprenorphin.

Pharmakologische Eigenschaften

Pharmakodynamik (Wirkweise)



Der sogenannte Ceiling-Effekt (Sättigungseffekt) des Buprenorphins bei der Atemdepression wird unter anderem auf einen Partialagonismus zurückgeführt. Buprenorphin führt auch bei maximaler Dosierung nur zu einer teilweisen Atemdepression im Vergleich zu einem vollen Agonisten, wie Morphin.

Buprenorphin bindet mit hoher Affinität an μ-Opioidrezeptoren und wirkt dort als Partialagonist. Am κ-Opioidrezeptor wirkt Buprenorphin als partieller Agonist und sehr wirksamer Antagonist. Wie andere Opioide besitzt Buprenorphin eine schmerz- und hustenreizstillende, aber auch atemdepressive, brechreizfördernde und obstipierende Wirkung. Seine schmerzstillende Potenz ist etwa die 25- bis 50-fache des Morphins.[8]. Bei gesunden Freiwilligen konnte ein sogenannter Ceiling-Effekt (*Sättigungseffekt*) für die Atemdepression nachgewiesen werden. Eine Dosissteigerung bewirkt kaum eine Erhöhung des Risikos einer Atemdepression. Bei Personen mit Opioidvorerfahrung aber ohne Abhängigkeit wird bei einer Dosierung von 32 mg pro Tag eine messbare Abnahme der Atemtätigkeit von vier Atemzügen pro Minute beobachtet. Analgetisch vergleichbare Dosierungen von Morphin (530 mg intramuskulär) oder Methadon (1060 mg oral) wären auf Grund der durch diese Stoffe bedingten starken Atemdepression tödlich. Damit gilt Buprenorphin bei Überdosierung als sicherer im Vergleich zu anderen Opioiden, vor allem nach abgeschlossenem Opioid-Entzug.

Pharmakokinetik

Buprenorphin wird aufgrund seiner hohen Lipophilie[9] im Körper gespeichert und nur langsam aufgrund seiner trägen Rezeptorkinetik sowie des entero-hepatischen Kreislaufs ausgeschieden.

Buprenorphin besitzt nach oraler Gabe eine schlechte Bioverfügbarkeit von nur etwa 6,5 %, bedingt durch einen ausgeprägten First-Pass-Effekt (der unmittelbaren Verstoffwechselung in der Leber nach Aufnahme aus dem Dünndarm). Bei einer Einmalgabe als Sublingualtablette ist die Bioverfügbarkeit durch Umgehung des First-Pass-Effekts etwa doppelt so hoch, bei sublingualer Verabreichung als Flüssigkeit etwa 4-8 mal höher. Bei Einnahme beider Arzneizubereitungen über mehrere Tage erhöht sich allerdings die relative Bioverfügbarkeit der Sublingualtablette.

Das wichtigste Stoffwechselprodukt (Metabolit) ist Nor-Buprenorphin, für dessen Bildung das Cytochrom-P450-Enzymsystem verantwortlich ist. Nor-Buprenorphin ist ebenfalls pharmakologisch wirksam, jedoch ist seine analgetische Potenz gegenüber seiner Muttersubstanz um den Faktor 50 reduziert. Die Verstoffwechslung erfolgt zu 75 % über die Isoenzyme CYP3A4 und CYP3A5. Buprenorphin selbst hemmt CYP3A4. Buprenorphin-Wechselwirkungen sind daher mit einer Vielzahl an Medikamenten möglich. Die Ausscheidung von Buprenorphin und Nor-Buprenorphin erfolgt nach einer optionalen Glucuronidierung zum überwiegenden Teil über die Gallenblase und damit über die Faeces und nur zu etwa 10 bis 30 % über die Nieren und damit über den Urin.

Die Eliminierungsgeschwindigkeit von Buprenorphin folgt einem komplexen bi- oder triexponentiellen Schema. Als Ursache werden komplexe Verteilungvorgänge von Buprenorphin im Organismus betrachtet, welche dessen Rückresorption aus dem Magen-Darm-Trakt (enterohepatischer Kreislauf) und eine langsame Diffusion aus dem Fettgewebe einschließen. Zudem hat die Art der Verabreichung Auswirkungen auf das Verteilungsverhalten von Buprenorphin und somit auch auf dessen pharmakokinetische Eigenschaften. Aus diesen Gründen und je nach verwendeter Bestimmungsmethode werden unterschiedliche Plasmahalbwertzeiten für Buprenorphin ermittelt. Diese liegen zwischen 3 und 44 Stunden. Wegen der lang anhaltenden Rezeptorbindung korreliert die Wirkdauer nicht unmittelbar mit Blutkonzentrationen oder der Plasmahalbwertszeit von Buprenorphin. Die Wirkdauer ist mit 24 bis

69 Stunden mindestens ebenso lang wie die von Methadon.

Klinische Angaben

Anwendungsgebiete (Indikationen)

Buprenorphin ist zur Behandlung starker Schmerzen, ausgenommen Zahnschmerzen, Kopfschmerzen und anderen Schmerzen, die mit Hilfe peripher wirkender Analgetika oder Spasmolytika behandelt werden können, zugelassen. Die Anwendungsgebiete von Buprenorphin umfassen insbesondere Schmerzen nach Operationen und Verletzungen, nach einem Herzinfarkt oder chronischen Schmerzen bei Tumorerkrankungen. Für diese Anwendungsgebiete steht Buprenorphin als Injektionslösung, Sublingualtablette oder transdermales Pflaster zur Verfügung, für ein weiteres Anwendungsgebiet – die Substitutionstherapie bei Opioidabhängigkeit in Kombination mit anderen medizinischen, sozialarbeiterischen und psychotherapeutischen Maßnahmen – nur als Sublingualtablette.

Schmerztherapie

Buprenorphin hat sich in der Therapie chronischer Schmerzzustände bewährt. Die transdermale Verabreichungsform mittels Schmerzpflaster ist angezeigt bei gleichzeitig bestehenden Schluckstörungen oder nicht gewährleisteter regelmäßiger Einnahme und ermöglicht eine gleichmäßige Freisetzung des Wirkstoffs über einen Zeitraum von bis zu sieben Tagen. Für die Behandlung akuter starker Schmerzen sowie zur Behandlung von Durchbruchschmerzen stehen zusätzlich schnellwirksame Arzneiformen, wie Injektionslösungen und Sublingualtabletten, zur Verfügung. Die intravenöse Verabreichung ist hauptsächlich bei postoperativen Schmerzen, in der Palliativmedizin bei instabilem Schmerz und hohem Opioidverbrauch in Form der patientengesteuerten Schmerzbehandlung indiziert.

Substitution

Bei der Substitutionstherapie opioidabhängiger (meist heroinabhängiger) Patienten mit Buprenorphin ist zu beachten, dass es bei der Umstellung auf Buprenorphin – vor allem wenn noch signifikante Mengen anderer Opioide im Körper sind und Buprenorphin in zu geringer Dosis gegeben wird – aufgrund seines partiell antagonistischen Charakters eine verstärkte Entzugssymptomatik ausgelöst werden kann. Bei korrekter Dosierung und einer zeitlichen Differenz von mindestens dreimal der Halbwertszeit des zuletzt konsumierten Opiats zur ersten Gabe von Buprenorphin treten jedoch bei der Buprenorphin-Substitution keine Entzugserscheinungen auf. Die Einnahme selbst kann jeden zweiten Tag (doppelte Menge)[10] oder gar nur jeden dritten Tag (dreifache Menge)[11] erfolgen, wenngleich in den meisten Ländern täglich dosiert wird.

Seine nachgewiesene Wirksamkeit als Substitutionsmittel hat dazu geführt, dass Buprenorphin zusammen mit Methadon von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) 2006 in ihre Liste der unentbehrlichen Arzneimittel aufgenommen wurde. 1995 wurden in Frankreich sowohl Methadon als auch Buprenorphin zur Substitutionstherapie zugelassen und ein Jahr später konnten alle zugelassenen Ärzte Buprenorphin verordnen, ohne eine weitere Ausbildung vorweisen zu müssen. Dies führte dazu, dass 1999 zehnmal mehr Patienten mit Buprenorphin als mit Methadon behandelt wurden, zwölf Prozent der Patienten Buprenorphin von mehr als zwei Verordnern erhielten und 43 Prozent einen Beikonsum von Benzodiazepinen (meist Flunitrazepam) aufwiesen.[12]

Buprenorphin eignet sich gut zur Substitution derjenigen Opiatabhängigen, die auf eine sedierende Wirkung verzichten können oder auch mit der stark sedierenden Wirkung vieler anderer Substitutionsmittel wie zum Beispiel Methadon ihre Pläne für den Tag (Arbeit, etc.) nicht einhalten können: Am Kappa-Rezeptor wirkt Buprenorphin antagonistisch, d. h., es blockiert die Wirkung an jenem Rezeptor. Da dieser spezielle Rezeptor für die sedierenden und dysphorischen Wirkungen von Vollagonisten wie Morphin verantwortlich gemacht wird, fehlt diese Wirkung bei Buprenorphin oder ist deutlich schwächer ausgeprägt. Die Patienten bleiben tendenziell klarer und sind den Tag über aktiver. Die fehlende Sedierung kann für manche Patienten allerdings auch einen Nachteil bedeuten, da so ungelöste psychische Probleme ungedämpft an die Oberfläche kommen. Der Unterschied zum nüchternen Befinden

ist im Vergleich zum Befinden bei Methadon oder Morphin nur marginal. Buprenorphin wird daher vor allem bei jüngeren Patienten mit weniger stark ausgeprägter Symptomatik bevorzugt eingesetzt.

Die Entzugssymptomatik bis zum Erreichen einer normalen Befindlichkeit von Körper und Geist liegt (dosisabhängig) zwischen der von Morphin (etwa ein Monat) und der von Methadon (etwa neun Monate) je nach Konstitution zwischen zwei und fünf Monaten, ist aber meist schwächer ausgeprägt, was man unter anderem auch auf die deutlich längere Halbwertszeit sowie die nur partielle Besetzung der Opioidrezeptoren zurückführt.

Gegenanzeigen (Kontraindikationen)

Neben einer bekannten Überempfindlichkeit gelten eine schwere Ateminsuffizienz und eine schwere Leberinsuffizienz als absolute Kontraindikationen. Daher darf Buprenorphin bei diesen Erkrankungen sowie bei gleichzeitiger Verwendung von MAO-Hemmern nicht angewendet werden. Weitere absolute oder relative Kontraindikationen sind Alkoholismus, Delirium tremens, schwere Kopfverletzungen und ein erhöhter Hirndruck. Die Anwendung bei leichten Formen der Atem- und Leberinsuffizienz sowie bei Niereninsuffizienz ist unter Beachtung einer Dosisanpassung und weiterer Vorsichtsmaßnahmen möglich.

Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Anwendung von Buprenorphin mit anderen Opioiden, Alkohol, Anästhetika, Hypnotika, Sedativa, Antidepressiva, Neuroleptika und weiteren Arzneimitteln mit einer dämpfenden Wirkung auf das Zentralnervensystem kann es zur Verstärkung von zentralnervösen Effekten kommen. Insbesondere bei einer gleichzeitigen Einnahme von Alkohol werden die sedierenden Nebenwirkungen von Buprenorphin verstärkt. Benzodiazepine verstärken insbesondere die atemdepressiven Nebenwirkungen von Buprenorphin. Bei gemeinsamer Anwendung von Buprenorphin mit CYP3A4-Inhibitoren, wie beispielsweise Ketoconazol, Gestoden, Triacetyloleandomycin, Ritonavir, Indinavir und Saquinavir, kann die Wirkung von Buprenorphin verstärkt werden. Eine ausgeprägte Erhöhung des Buprenorphinspiegels ist auch bei gleichzeitigem Konsum mit dem ebenfalls CYP3A4-hemmenden Grapefruitsaft beschrieben worden. Eine eventuelle Interaktion mit CYP3A4-Induktoren, wie beispielsweise Phenobarbital, Carbamazepin, Phenytoin und Rifampicin ist zwar nicht hinreichend untersucht, gilt aber auf Grund der pharmakokinetischen Eigenschaften von Buprenorphin als möglich und kann zu einer Verringerung der Buprenorphinwirkung führen. Zusätzlich ist vereinzelt von einer Verstärkung der Nebenwirkungen von Phenprocoumon durch Buprenorphin berichtet worden.

Nebenwirkungen

In der Indikation der analgetischen Therapie hat Buprenorphin unter den Opioiden ein günstigeres Nebenwirkungsprofil – im Vergleich zu z. B. Morphin treten Symptome wie Obstipation und Juckreiz deutlich seltener auf. Initial auftretende Übelkeit bzw. Erbrechen unterliegen schnell einem Toleranzeffekt und können durch prophylaktische Gabe eines Antiemetikums und langsame Dosissteigerung minimiert werden. Da die Ausscheidung überwiegend über die Gallenblase (biliär) erfolgt, besteht keine Notwendigkeit einer Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion und somit auch kein Risiko einer Substanzkumulation mit Intoxikation bei Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung (auch bei älteren Patienten).

Die Nebenwirkungen von Buprenorphin in der Substitutionstherapie sind im Vergleich zu den Nebenwirkungen, die eine Substitution mit Methadon mit sich bringt (z. B. starkes Schwitzen, Wasseransammlungen im Körper, Antriebslosigkeit, Schlafstörungen, Konzentrationsschwäche, vermindertes sexuelles Empfinden, Depression, Obstipation) weniger stark ausgeprägt.

Am häufigsten treten Störungen des Nervensystems, insbesondere Müdigkeit, Schlafstörungen und Benommenheit mit einer Häufigkeit von über 10 % auf. Ebenso können häufig (1 bis 10 %) Schwindel und Kopfschmerzen sowie gelegentlich (0,1 bis 1 %) Erschöpfung, Mundtrockenheit, verwaschene Sprache, Koma, Tremor, Krämpfe und fehlende Muskelkoordination vorkommen. Ebenso können gelegentlich psychiatrische Störungen, wie Verwirrtheit,

Desorientierung, Nervosität, Depression, Psychose, Halluzinationen, Depersonalisation, Euphorie, Dysphorie und Unruhe auftreten. Die charakteristische Opioid-Nebenwirkung der Miosis kann bei etwa 1 bis 10 % der Patienten beobachtet werden, während weitere Störungen des Auges, wie beispielsweise Doppeltsehen, Sehstörungen und Konjunktivitis, oder des Ohrs, wie Tinnitus, nur gelegentlich auftreten. Die häufigste Nebenwirkung auf das Herz-Kreislaufsystem ist ein orthostatischer Blutdruckabfall (1 bis 10 %). Gelegentlich treten auch Tachykardie, Bradykardie, Zyanose, AV-Block und Hypotonie auf. Eine Atemdepression kann häufig beobachtet werden, sie steigert sich jedoch nur gelegentlich in eine Atemnot oder einen Atemstillstand. Ein Bronchospasmus tritt nur sehr selten auf (<0,01 %). Übelkeit und Erbrechen können als charakteristische Opioid-Nebenwirkungen häufig beobachtet werden, während Obstipation, Dyspepsie, Appetitlosigkeit und Durchfall nur gelegentlich auftreten. Gelegentlich können auch Miktionsbeschwerden und Harnretention beobachtet werden. Störungen, welche die Haut betreffen, äußern sich häufig in Schwitzen sowie gelegentlich in Parästhesie, Juckreiz, Hautausschlag, Blässe und Urtikaria. Das Quincke-Ödem tritt nur sehr selten auf. Allgemeine Überempfindlichkeitsreaktionen können gelegentlich auftreten, schwere anaphylaktische Reaktionen sind sehr selten.[]

Da unter der sublingualen hochdosierten Therapie mit Buprenorphin häufig das Auftreten einer Verlängerung des QT-Intervalls beobachtet wurde, sind Vorsichtsmaßnahmen bei Patienten mit bekannter oder vermuteter EKG-Veränderung, einem Elektrolyt-Ungleichgewicht, einer Verlangsamung der Herzfrequenz (Bradykardie) oder bei der gleichzeitigen Behandlung mit Arzneimitteln gegen Herzrhythmusstörungen nötig.[] Vor und 2 Wochen nach Behandlungsbeginn bzw. Dosiserhöhungen ist daher ein EKG durchzuführen. Verschiedene Studien beschreiben eine sichere Therapie mit Buprenorphin ohne Auswirkungen auf das QT-Intervall.[13][14][15][16][17]

Überdosierung

In jedem Fall treten nach einer Überdosis Buprenorphin ähnliche Symptome auf, wie sie auch bei anderen zentralwirksamen Analgetika zu erwarten sind. Sie umfassen Atemdepression, Sedierung, Somnolenz, Übelkeit, Erbrechen, Kreislaufkollaps und ausgeprägte Miosis. Zu beachten ist, dass Buprenorphin wegen der oben genannten hohen Rezeptoraffinität nur sehr langsam vom Rezeptor dissoziiert, es wirkt also vergleichsweise lange, was bei der Behandlung einer Überdosierung zu beachten ist. Es sollte eine kontinuierliche Infusion mit Naloxon erfolgen, da Naloxon eine viel geringere Halbwertzeit (circa 70 Minuten) und damit kürzere Wirkdauer hat. Des Weiteren muss Naloxon deutlich höher dosiert werden als bei der Antagonisierung von etwa Morphin. Eine Atemdepression kann mit Naloxon nicht sicher aufgehoben werden, so dass eine künstliche Beatmung notwendig werden kann.[18] Zur Atemstimulierung kann ein Analeptikum wie Doxapram eingesetzt werden.[19]

Chemie

Synthese

Die Ausgangssubstanz für die partialsynthetische Herstellung von Buprenorphin ist das Opium-Nebenalkaloid Thebain. Durch Umsetzung mit Methylvinylketon wird in einem ersten Reaktionsschritt das Cycloadditionsprodukt 7-Acetyl-6,14-endoethenotetrahydrothebain gebildet. Nach Reduktion unter Palladium-Kohle-Katalyse wird das Reaktionsprodukt mit *tert*-Butylmagnesiumchlorid im Sinne einer Grignard-Reaktion zu 6,14-Endoethano-7-(2-hydroxy-3,3-dimethyl-2-butyl)-tetrahydrothebain umgesetzt. Die tertiäre Aminogruppe dieses Zwischenprodukts wird mit Bromcyan demethylieriert und mit Hilfe von Cyclopropylcarbonsäurechlorid unter reduktiven Bedingungen in Gegenwart von Lithiumaluminiumhydrid alkyliert. Nach hydrolytischer Abspaltung der phenolischen Methoxygruppe kann Buprenorphin isoliert werden.

Analytik

Das Europäische Arzneibuch verwendet die IR-Spektroskopie zur Identitätsprüfung von Buprenorphin. Die Gehaltsbestimmung sowohl der Base als auch des Hydrochlorids erfolgt als acidimetrische Titration mit Perchlorsäure in Eisessig und potentiometischer Enpunktanzeige.

Für den Nachweis von Buprenorphin im Urin steht ein auf einem Immunoassay basierender Schnelltest zur Verfügung. Zusätzlich kann eine Bestätigungsanalyse auf Buprenorphin mit Hilfe chromatographischer Methoden, wie Hochleistungsflüssigkeitschromatographie mit Fotodiodenzeilendetektion, Gaschromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung oder Flüssigchromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung aus biologischen Proben durchgeführt werden.

Stereochemie

Buprenorphin weist sieben benachbarte Asymmetriezentren auf, von denen vier durch Syntheseschritte eingeführt werden.

Handelsnamen

Monopräparate

- Norspan (D, A), Subutex (D, A, CH), Temgesic (D, A, CH), Transtec (D, A, CH), Triquisic (A) und Generika
- Buprenovet (Veterinärmedizin, D)
- Fixe Kombination mit Naloxon: Suboxone (EU)

Weblinks

- Arzneimittel-Kompendium der Schweiz: Buprenorphin-Präparate [20]
- *Buprenorphin* [21]. In: *Erowid.* (englisch)
- Suboxone® (Buprenorphin/Naloxon) [22] auf der Website der Europäischen Arzneimittelagentur
- Selected Issue 3: Buprenorphine – Treatment, Misuse and Prescription Practices [23] (PDF; 673 kB). In: Annual Report 2005, European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA), Lisbon, November 2005. ISBN 92-9168-246-2

Einzelnachweise

[1] http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=40400

[2] http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=N07BC01

[3] http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=N02AE01

[4] http://www.drugbank.ca/drugs/APRD00670

[5] The Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals, 14. Auflage (Merck & Co., Inc.), Whitehouse Station, NJ, USA, 2006; ISBN 978-0-911910-00-1

[6] Seit 1. Dezember 2012 ist für Stoffe ausschließlich die GHS-Gefahrstoffkennzeichnung zulässig. Bis zum 1. Juni 2015 dürfen noch die R-Sätze dieses Stoffes für die Einstufung von Gemischen herangezogen werden, anschließend ist die EU-Gefahrstoffkennzeichnung von rein historischem Interesse.

[7] Europäische Beobachtungsstelle für Drogen und Drogensucht (EMCDDA): Jahresbericht 2006. Stand der Drogenproblematik in Europa. (http://ar2006.emcdda.europa.eu/de/page010-de.html)

[8] Jasinski DR, Pevnick JS, Griffith JD: "Human pharmacology and abuse potential of the analgesic buprenorphine: a potential agent for treating narcotic addiction." *Arch Gen Psychiatry.* 1978 Apr;35(4):501-516; PMID 215096

[9] Alex Avdeef, David A. Barrett, P. Nicholas Shaw, Roger D. Knaggs, Stanley S. Davis: *Octanol-, Chloroform-, and Propylene Glycol Dipelargonat-Water Partitioning of Morphine-6-glucuronide and Other Related Opiates.* In: *Journal of Medicinal Chemistry.* 39, 1996, S. 4377–4381, .

[10] Richard P Mattick; Robert Ali; Jason M White; Susannah O'Brien; Seija Wolk: *Buprenorphine versus methadone maintenance therapy: a randomized double-blind trial with 405 opioid-dependent patients.*] In: *Addiction.* 2003 Apr;98(4), S. 441-452; PMID 12653814.

[11] Warren K Bickel; Leslie Amass; John P Crean; Gary J Badger: *Buprenorphine dosing every 1, 2, or 3 days in opioid-dependent patients.* In: *Psychopharmacology.* (Berl). 1999 Sep;146(2) S. 111-208; PMID 10525745.

[12] Thirion X, Lapierre V, Micallef J et al.: "Buprenorphine prescription by general practitioners in a French region." Drug Alcohol Depend. 2002 Jan 1;65(2):197-204; PMID 11772481.

[13] Anchersen K, Clausen T, Gossop M, Hansteen V, Waal H.: "Prevalence and clinical relevance of corrected QT interval prolongation during methadone and buprenorphine treatment: a mortality assessment study." Addiction. 2009 Jun;104(6):993-999; PMID 19392907.

[14] Krantz MJ, Garcia JA, Mehler PS.: "Effects of buprenorphine on cardiac repolarization in a patient with methadone-related torsade de pointes." Pharmacotherapy. 2005 Apr;25(4):611-614; PMID 15977920.

[15] Fanoe S, Hvidt C, Ege P, Jensen GB.: "Syncope and QT prolongation among patients treated with methadone for heroin dependence in the city of Copenhagen." Heart. 2007 Sep;93(9):1051-5; PMID 17344330.

[16] Auriacombe M, Franques P, Tignol J.: "Deaths attributable to methadone vs buprenorphine in France." JAMA. 2001 Jan 3;285(1):45. (http://jama.ama-assn.org/cgi/content/full/285/1/45)

[17] Katchman AN, McGroary KA, Kilborn MJ, Kornick CA, Manfredi PL, Woosley RL, Ebert SN.: "Influence of opioid agonists on cardiac human ether-a-go-go-related gene K(+) currents." J Pharmacol Exp Ther. 2002 Nov;303(2):688-94. (http://jpet.aspetjournals.org/content/303/2/688.full)

[18] K. Hardtke et. al. (Hrsg.): Kommentar zum Europäischen Arzneibuch Ph. Eur. 6.5, Buprenorphin. Loseblattsammlung, 35. Lieferung 2010, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart.

[19] F. v. Bruchhausen, S. Ebel, A. W. Frahm, E. Hackenthal: *Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis.* 5. Auflage (*Waren und Dienste*), Stoffe A–D, Birkhäuser, 1995, ISBN 978-3-540-52688-9, S. 560

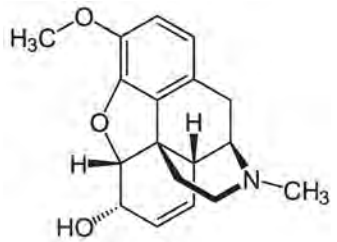
[20] http://compendium.ch/search/all/Buprenorphin/de

[21] http://erowid.org/pharms/buprenorphine

[22] http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000697/human_med_001067.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

[23] http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_37289_EN_sel2005_3-en.pdf

Codein

Strukturformel	
	
Allgemeines	
Name	Codein
Andere Namen	• IUPAC: (5*R*,6*S*,9*R*,13*S*,14*R*) -3-Methoxy-17-methyl-4,5-epoxymorphin-7-en-6-ol • Latein: Codeinum siccum • 3-Methylmorphin
Summenformel	$C_{18}H_{21}NO_3$
CAS-Nummer	• 76-57-3 (Codein) • 6059-47-8 (Codein-Monohydrat) • 41444-62-6 (Codeinphosphat-Hemihydrat)
PubChem	5284371 [1]
ATC-Code	R05 DA04 [2]
DrugBank	APRD00120 [3]
Arzneistoffangaben	
Wirkstoffklasse	Opioid, Antitussivum
Eigenschaften	
Molare Masse	299,36 $g \cdot mol^{-1}$
Aggregatzustand	Feststoff
Dichte	1,32 $g \cdot cm^{-3}$
Schmelzpunkt	154–156 °C (Codein-Monohydrat)[4]
pK_s-Wert	8,21 (25 °C)
Löslichkeit	• Wasser: 9000 $mg \cdot l^{-1}$ (20 °C) • sehr gut in org. Lösungsmitteln • sehr gut in Säuren
Sicherheitshinweise	

Bitte die eingeschränkte Gültigkeit der Gefahrstoffkennzeichnung bei Arzneimitteln beachten		
	GHS-Gefahrstoffkennzeichnung	
	Achtung	
H- und P-Sätze	H: 302 P: *keine P-Sätze*	
	EU-Gefahrstoffkennzeichnung [5]	
	Xn **Gesundheits-schädlich**	
R- und S-Sätze	R: 22 S: 36/37	
LD_{50}	• 427 $mg \cdot kg^{-1}$ (Ratte p.o.) • 60 $mg \cdot kg^{-1}$ (Maus i.p.)	
Soweit möglich und gebräuchlich, werden SI-Einheiten verwendet. Wenn nicht anders vermerkt, gelten die angegebenen Daten bei Standardbedingungen.		

Codein ist eine natürlich vorkommende chemische Verbindung aus der Gruppe der Opiate. In der Medizin wird Codein als Arzneistoff eingesetzt. Es wird als Schmerzmittel meist in Kombination mit Paracetamol sowie als Hustenstiller verwendet. Über das erste Patent zum Einsatz als Arzneimittel verfügte ab 1912 das Pharmaunternehmen Boehringer Ingelheim.

Vorkommen

Schlafmohn, *Papaver somniferum*, dessen Milch Opium liefert woraus Codein gewonnen werden kann.

Der Anteil von Codein in Opiumsaft, der natürlichen Quelle dieser Substanz, liegt bei 0,3–3 %.

Chemische und physikalische Eigenschaften

Codein ist der 3-Monomethylether des Morphins. Die Löslichkeit in Wasser beträgt für Codein-Monohydrat 8 mg/ml bei 20 °C, 17 mg/ml bei 80 °C, für Codeinhydrochlorid 50 mg/ml bei 20 °C, 1000 mg/ml bei 100 °C, für Codeinsulfat 35 mg/ml bei 20 °C, 150 mg/ml bei 80 °C sowie für Codeinphosphat-Hemihydrat 400 mg/ml.

Pharmakologische Eigenschaften

Codein entfaltet seine analgetische Wirkung über die Wirkung des aktiven Metaboliten Morphin, der zu etwa 10 % durch Demethylierung unter Beteiligung von CYP2D6 entsteht. Auch Codein selbst vermittelt eine Wirkung über die Bindung an Opioidrezeptoren (μ-Rezeptoren), jedoch ist seine Affinität zum Rezeptor gering. Bei Einnahme von mehr als 400 mg Codein ist das Maximum der Metabolisierbarkeit erreicht, da die entsprechende Enzymkapazität von CYP2D6 erschöpft ist. Dadurch steigt die Wirkung nicht mehr, sondern hält nur länger an. Bezüglich der hustenhemmenden (antitussiven) Wirkung soll Codein die gleiche Effektivität wie Morphin aufweisen.

Aufgrund eines genetischen CYP2D6-Polymorphismus kann die Codeinwirkung unterschiedlich stark ausfallen: Etwa 10 % der Bevölkerung weißer Hautfarbe können Codein nur langsam metabolisieren, so dass aufgrund einer unzureichenden Morphinbildung die Wirkung wenig ausgeprägt ist. Im Gegensatz dazu können bei Schnellmetabolisierern, zu denen schätzungsweise 1–5,5 % der weißen Bevölkerung gehören, erhöhte Morphinkonzentrationen im Plasma mit dem Risiko morphinbedingter Nebenwirkungen auftreten, bis hin zu Intoxikationen.

Codein wird zu circa 10 % unverändert und ansonsten in Form von Morphin- und Codeinkonjugaten über die Nieren (renal) ausgeschieden.

Klinische Angaben

Codein ist wie Dihydrocodein zur symptomatischen Behandlung des Reizhustens (Unterdrückung des Hustenreizes bei unproduktivem Husten) zugelassen. Die maximale Tagesdosis beträgt 184 mg für Erwachsene.[6] Eine Wirksamkeit von niedrigen, in den USA angewendeten verschreibungsfreien Dosen ist nicht belegt. Die analgetische Potenz im Vergleich zu Morphin liegt in etwa bei 0,1. Die hustenstillende Wirksamkeit von Codein bei der COPD ist fraglich.[7]

In Kombination mit Paracetamol, Acetylsalicylsäure oder Diclofenac wird Codein als Schmerzmitteln zur Behandlung mäßig starker bis starker Schmerzen verwendet.

Codein war bis 1999 in Deutschland bei Heroinsucht ein reguläres Substitutionsmittel, das von Ärzten aus Gründen der Compliance und der relativen Unkompliziertheit der Einleitung und Überwindung eines Entzugssyndroms bevorzugt wurde. Es ist durch Substanzen mit längerer Halbwertszeit wie Methadon verdrängt worden.

Häufigste Nebenwirkungen von Codein sind Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen und Verstopfung. Codein hat ein Abhängigkeitspotential. Codein und sein Metabolit Morphin treten in die Muttermilch über. Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) ordnete 2007 daher an, in die Produktinformationstexte einen Warnhinweis aufzunehmen, beim Säugling auf Nebenwirkungen wie Trinkschwäche, Schläfrigkeit (Somnolenz) und Lethargie zu achten und das Stillen bei wiederholter Einnahme codeinhaltiger Präparate zu unterbrechen.[8][9][10] Vorangegangen war ein Fallbericht über den Tod eines Säuglings, der an einer durch Stillen erworbenen Morphin-Überdosierung starb, nachdem seine Mutter codeinhaltige Schmerzmittel eingenommen hatte.

Im März 2013 gaben die US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA) und die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMEA) eine Warnung heraus, nach der bei Kindern kein Codein nach Tonsillektomie oder Adenektomie als Schmerzmittel verabreicht werden darf. Es wurden schwere und teils tödlich verlaufene Fälle von Atemdepression gemeldt. Bei einigen betroffenen Kindern konnte nachgewiesen werden, dass sie aufgrund einer genetischen Variation "ultraschnelle Metabolisierer" des Cytochrom P450 2D6 gewesen waren, wordurch das verabreichte Codein wurde sehr schnell zum wesentlich stärker wirksamen Morphin umgewandelt wurde.

Pharmazeutische Informationen

Arzneilich verwendet wird neben Codein-Monohydrat ferner das Codeinphosphat-Hemihydrat. Zur Hustenstillung sind wegen der flexiblen Dosierung flüssige Darreichungen wie Tropfen oder Saft verbreitet, aber auch Tabletten bzw. Kapseln sind anwendbar. Codein hat eine Plasmahalbwertszeit von nur circa 2–3 Stunden, eine verlängerte Wirkdauer bieten Retardarzneimittel. Die Retardierung der Codeinwirkung in flüssigen Arzneiformen erfolgt durch Bindung an einen Kationenaustauscher (Codein-Poly(styrol, divinylbenzol)sulfonat).

Betäubungsmittelrechtliche Regelungen

Deutschland

In Deutschland ist Codein durch das Betäubungsmittelgesetz als verkehrsfähiges und verschreibungsfähiges Betäubungsmittel eingestuft,[11] der Umgang ohne Erlaubnis oder Verschreibung ist grundsätzlich strafbar. Niedrige Dosen bzw. Mengen (d. h. „*… ohne einen weiteren Stoff der Anlagen I bis III bis zu 2,5 vom Hundert oder je abgeteilte Form bis zu 100 mg Codein, berechnet als Base*“) sind von betäubungsmittelrechtlichen Vorschriften ausgenommen, solange sie nicht an betäubungsmittel- oder alkoholabhängige Personen verschrieben werden.

Österreich

Die Anwendung von Codein ist rezeptpflichtig und nach der Suchtgiftverordnung geregelt. In Konzentrationen bis 2,5 % in unaufgeteilten Formulierungen beziehungsweise bis 100 mg in aufgeteilten Formulierungen (bezogen auf die freie Base) wird kein Suchtgiftrezept benötigt.[12]

Schweiz

Auch in der Schweiz wird Codein als Betäubungsmittel angesehen. Ausgenommen sind jedoch Zubereitungen, die nicht mehr als 2,5 % in der Zubereitung oder abgeteilter Form 100 mg Codein enthalten; sie sind zum Teil, in sehr niedriger Dosierung, rezeptfrei erhältlich (Abgabekategorie C).

Handelsnamen

Monopräparate

Bronchialpastillen VA (CH), Bronchicum mono (D), Capitole (CH), Codicaps mono (D), Codicompren (D), Codipertussin (D, A), Iropect (CH), Longtussin (D), Makatussin Codein (D, A, CH), Optipect (D), Paracodin-Tropfen (D, A), Pharmacieplusd (CH), Rotpunkt Apotheke Bronchialpastillen mit Codein (CH), Tryasol (D), Tiamon (D), Tussoret (D), zahlreiche Generika (D, CH)

- mit Paracetamol: Azur compositum SC (D), Contraneural Paracetamol/Codein (D), Gelonida (D), Nedolon (D), Optipyrin (D), Talvosilen (D), Titretta (D)
- mit Paracetamol und Coffein: Azur compositum (D)
- mit Paracetamol und Acetylsalicylsäure: Dolomo N (D)
- mit Acetylsalicylsäure: Dolviran N (D)
- mit Diclofenac: Combaren (D), Voltaren plus (D)
- mit Diphenhydramin: Benylin (CH)
- mit Guaifenesin: Resyl mit Codein (A), Resyl plus (A, CH)
- mit Drofenin und Propyphenazon: Spasmoplus (A)

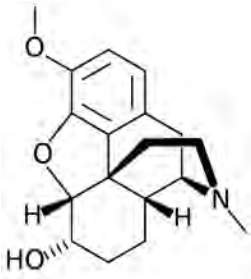
Weblinks

- Arzneimittel-Kompendium der Schweiz: Codein-Präparate [13]

Einzelnachweise

[1] http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=5284371
[2] http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=R05DA04
[3] http://www.drugbank.ca/drugs/APRD00120
[4] *The Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals.* 9. Auflage. Merck & Co., Whitehouse Station, NJ, USA 1976, ISBN 0-911910-26-3, S. 316.
[5] Seit 1. Dezember 2012 ist für Stoffe ausschließlich die GHS-Gefahrstoffkennzeichnung zulässig. Bis zum 1. Juni 2015 dürfen noch die R-Sätze dieses Stoffes für die Einstufung von Gemischen herangezogen werden, anschließend ist die EU-Gefahrstoffkennzeichnung von rein historischem Interesse.
[6] Arzneimittelverzeichnis Rote Liste online, abgerufen 09.März 2014
[7] J. Smith, E. Owen, J. Earis, A. Woodcock: *Effect of codeine on objective measurement of cough in chronic obstructive pulmonary disease.* In: *J Allergy Clin Immunol.* 2006 Apr;117(4), S. 831-835. Epub 2006 Feb 7. PMID 16630941.
[8] *Lancet.* 2006; 368, S. 704.
[9] *Pharm. Ztg.* 2007; 152, S. 125.
[10] *Rheinisches Ärzteblatt.* 11/2007.
[11] Anlage III (zu § 1 Abs. 1) verkehrsfähige und verschreibungsfähige Betäubungsmittel (http://bundesrecht.juris.de/btmg_1981/anlage_iii_61.html) zum Betäubungsmittelgesetz.
[12] Suchtgiftverordnung §20 Abs 4 1 (http://www.apotheker.or.at/Internet\OEAK\NewsPresse_1_0_0a.nsf/webPages/32B730F46360B06BC1256CAA004C5B4A?OpenDocument);
[13] http://compendium.ch/search/all/Codein/de

Dihydrocodein

Strukturformel	
	
Allgemeines	
Freiname	Dihydrocodein
Andere Namen	• DHC • 4,5 alpha-Epoxy-3-methoxy- 9a-methyl-6alpha-morphinanol
Summenformel	$C_{18}H_{23}NO_3$
CAS-Nummer	• 125-28-0 • 5965-13-9 [(*R*,*R*)-Hydrogentartrat]
PubChem	6426647 [1]
ATC-Code	N02 AA08 [2]
DrugBank	DB01551 [3]
Kurzbeschreibung	farb- und geruchloses Pulver (Tartrat)
Arzneistoffangaben	
Wirkstoffklasse	Antitussivum, Analgetikum
Wirkmechanismus	Opioid
Eigenschaften	
Molare Masse	301,37 $g \cdot mol^{-1}$
Schmelzpunkt	193 °C (Tartrat)
Sicherheitshinweise	

Bitte die eingeschränkte Gültigkeit der Gefahrstoffkennzeichnung bei Arzneimitteln beachten		
	GHS-Gefahrstoffkennzeichnung [] **Tartrat**	
	Achtung	
H- und P-Sätze	H: 302 - 332 P: 301 - 313 - 280	
	EU-Gefahrstoffkennzeichnung [4][5]	
	Xn **Gesundheits-** **schädlich**	
	Dihydrocodeinhydrogentartrat	
R- und S-Sätze	R: 20/21/22 - 36/37 - 42/43 S: 22 - 24 - 26 - 35 - 36/37 - 45	
LD_{50}	• 80 $mg \cdot kg^{-1}$ (Maus i.v.) • TDLO: (i.v., Mensch):357 µg/kg • LD50: (oral, Ratte): 359 mg/kg • LD50: (i.p., Maus): 252 mg/kg • LD50: (s.c., Maus): 350 mg/kg • LD50: (s.c., Kaninchen): 142 mg/kg	
Soweit möglich und gebräuchlich, werden SI-Einheiten verwendet. Wenn nicht anders vermerkt, gelten die angegebenen Daten bei Standardbedingungen.		

Dihydrocodein ist ein halbsynthetischer Abkömmling des Opium-Alkaloids Morphin und Derivat des Codeins, das als Schmerzmittel und als Antitussivum angewandt wird. Es war bis vor einigen Jahren ein häufig angewendetes Medikament zur Behandlung opiatabhängiger Patienten. Es wird oral verabreicht.

Anwendung

Dihydrocodein hat ca. die doppelte analgetische Potenz von Codein und ein Fünftel der des Morphins. Hauptsächlich wird es als Hustenmittel (Antitussivum) zur Kurzzeitanwendung bei der symptomatischen Behandlung des Reizhustens (unproduktiver Husten), jedoch auch zur Behandlung mäßig starker Schmerzen sowie zur Heroinsubstitution verwendet. Die Verwendung in Substitutionsprogrammen Opiatabhängiger darf nur unter strenger ärztlicher Aufsicht erfolgen. Seit 2001 ist Dihydrocodein zur Substitutionsbehandlung wie auch Codein nur in begründeten Ausnahmefällen gestattet und wird durch Methadon bzw. Levomethadon ersetzt. In Deutschland fällt Dihydrocodein ab einer Grenze von 100 mg/Einheit unter das Betäubungsmittelgesetz, während es in Österreich bis Stärken von 120 mg als Bitartrat frei verordenbar ist.

Nebenwirkungen

Dihydrocodein bewirkt Sedierung, Euphorie, Pupillenverengung, Blutdrucksenkung und orthostatische Hypotonie. Es kann Übelkeit bis zum Erbrechen auftreten. Die Kontraktion der glatten Muskulatur kann zu Verstopfung (Obstipation), Kontraktion des Harnleiters und Hemmung des Miktionsreflexes führen. Allergische Reaktionen mit Hautjucken und Hautrötung sind selten.

Einzelnachweise

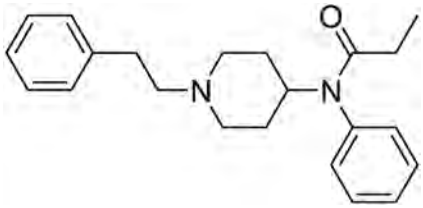
[1] http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=6426647
[2] http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=N02AA08
[3] http://www.drugbank.ca/drugs/DB01551
[4] Seit 1. Dezember 2012 ist für Stoffe ausschließlich die GHS-Gefahrstoffkennzeichnung zulässig. Bis zum 1. Juni 2015 dürfen noch die R-Sätze dieses Stoffes für die Einstufung von Gemischen herangezogen werden, anschließend ist die EU-Gefahrstoffkennzeichnung von rein historischem Interesse.
[5] fagron.de: Sicherheitsdatenblatt *Dihydrocodeinhydrogentartrat* (http://www.fagron.de/sicherheitsblaetter/de/sd700854_-_Dihydrocodeinhydrogentartrat_(D).pdf) 2. August 2008.

Handelsnamen

Monopräparate

Codidol (A), Codicontin (CH), DHC (D), Dehace (A), Paracodin (D, A, CH), Tiamon (D) Escotussin (CH), Makatussin comp. (CH)

Fentanyl

Strukturformel	
	
Allgemeines	
Freiname	Fentanyl
Andere Namen	• IUPAC: *N*-(1-Phenethyl-4- piperidyl)propionanilid • Latein: Fentanylum, Fentanyli citras
Summenformel	$C_{22}H_{28}N_2O$
CAS-Nummer	• 437-38-7 • 990-73-8 (Citrat-Salz)
PubChem	3345 [1]
ATC-Code	N02 AB03 [2] N01 AH01 [3]
DrugBank	APRD00347 [4]
Kurzbeschreibung	Weißes bis fast weißes, polymorphes Pulver
Arzneistoffangaben	
Wirkstoffklasse	Opioid-Analgetikum
Eigenschaften	
Molare Masse	336,47 $g \cdot mol^{-1}$
Schmelzpunkt	• 87,5 °C • 149–151 °C (Citrat)
Löslichkeit	• Wasser 200 $mg \cdot l^{-1}$ (25 °C) • leicht löslich in Ethanol und Methanol
Sicherheitshinweise	

Bitte die eingeschränkte Gültigkeit der Gefahrstoffkennzeichnung bei Arzneimitteln beachten	
GHS-Gefahrstoffkennzeichnung	
Gefahr	
H- und P-Sätze	H: 300 - 310 - 317 - 330 - 334 P: 260 - 264 - 280 - 284 - 302+350 - 310
EU-Gefahrstoffkennzeichnung [5]	
T+ **Sehr giftig**	
Fentanyl·Citrat	
R- und S-Sätze	R: 26/27/28 - 42/43 S: 36/37/39 - 45
LD_{50}	• 18 $mg \cdot kg^{-1}$ (Ratte p.o.) • 76 $mg \cdot kg^{-1}$ (Maus i.p.)
Soweit möglich und gebräuchlich, werden SI-Einheiten verwendet. Wenn nicht anders vermerkt, gelten die angegebenen Daten bei Standardbedingungen.	

Fentanyl ist ein synthetisches Opioid, das als Schmerzmittel in der Anästhesie (bei Narkosen) sowie zur Therapie akuter und chronischer Schmerzen bei Erwachsenen und Kindern (ab 2 Jahren), die nur mit Opioidanalgetika ausreichend behandelt werden können, eingesetzt wird. Fentanyl wirkt als Agonist am μ-Opioidrezeptor. Fentanyl fällt in Deutschland und in der Schweiz unter das Betäubungsmittelgesetz und in Österreich unter das Suchtmittelgesetz.

Entwicklung

1960 wurde Fentanyl von Paul Janssen als erstes Anilinopiperidin (4-Anilinopiperidin-4-carboxamid) entwickelt. Seitdem wurden aus Fentanyl durch Modifikationen der Molekularformel eine Reihe besser steuerbarer Derivate entwickelt.

Anwendung

Gebräuchlich ist Fentanyl als Fentanyldihydrogencitrat. Es gibt es drei Anwendungsformen: als intravenöse Verabreichung (etwa in der Anästhesie oder Notfallmedizin), als transdermales therapeutisches System (z.B. *Durogesic*®, Generika) und in Form schnell freisetzender Formulierungen wie das oral-transmukosale therapeutische System (*Actiq*® von *Elan Pharma*), welches bei Durchbruchschmerzen als Lutschtablette mit integriertem Applikator an der Mundschleimhaut angewendet wird und das Fentanyl-Nasenspray (*PecFent* von *Archimedes Pharma* oder *Instanyl*® von Nycomed). Diese schnell freisetzenden Formulierungen sind indiziert für die Behandlung von Durchbruchschmerzen (sehr intensiver minutenlanger Schmerz, typisch bei fortgeschrittener Krebserkrankung) bei Erwachsenen, die bereits eine Opioid-Basistherapie gegen ihre Tumorschmerzen erhalten.[6]

Wirkung

Fentanyl wirkt vorwiegend stark schmerzlindernd (analgetisch) und beruhigend (sedierend). Es ist etwa 120-mal so potent wie Morphin (gemessen am Gewicht ist nur ein Hundertstel der Menge an Fentanyl nötig, um die gleiche Wirkung zu erzielen), besitzt eine höhere Wirksamkeit (das Wirkungsmaximum ist höher), während seine Wirkdauer in der Regel deutlich kürzer ist. Fentanyl wirkt bei einer intravenösen Gabe nach zwei bis fünf Minuten. Die Halbwertszeit liegt bei drei bis zwölf Stunden, wobei nach 30 Minuten der Blutspiegel unter die effektive Konzentration sinkt. Die zur Behandlung effektive Dosis (ED_{50}) liegt bei 0,01 mg/kg Körpergewicht, die tödliche Dosis (LD_{50}) bei 3,1 mg/kg Körpergewicht. Letztere Angabe bezieht sich allerdings auf Ratten. Beim Menschen führen in der Regel schon deutlich niedrigere Dosen zum Tod durch Atemdepression. Fentanyl ist in übrigen Nebenwirkungen gleichzusetzen mit den Nebenwirkungen von Morphin.

Fentanyl ist lipophil, d. h. gut fettlöslich und verteilt sich daher schnell in fetthaltigem Gewebe. Fentanyl wird hauptsächlich in der Leber verstoffwechselt und nur zu weniger als zehn Prozent unverändert über die Nieren ausgeschieden.

Haupteinsatzgebiet der intravenösen Form ist die Gabe als Schmerzmittel bei Operationen in Verbindung mit einem Schlafmittel und wahlweise einem muskelentspannenden Mittel (Muskelrelaxans). Je nach Wahl des Schlafmittels spricht man von „balancierter Anästhesie“ oder „totaler intravenöser Anästhesie“ (TIVA). Wegen der Gefahr der Atemdepression ist eine ständige Überwachung mit Beatmungsmöglichkeit erforderlich. Aufgrund der Lipophilie wird Fentanyl teilweise schwer kontrollierbar im Fettgewebe eingelagert und wieder freigegeben. Deshalb werden heute anstelle von Fentanyl häufig die verwandten Stoffe Alfentanil, Remifentanil und Sufentanil verwendet.

Bei fentanylhaltigen Wirkstoffpflastern ist durch die gleichmäßige Wirkung und die im Vergleich zur Anästhesie meist deutlich geringere Dosis nach einer Einstellungsphase keine dauerhafte Überwachung der Vitalfunktionen nötig.

Wechselwirkungen

Die sedierende Wirkung von Fentanyl kann durch andere Beruhigungsmittel und Alkohol verstärkt werden. In Verbindung mit Monoaminooxidase-Hemmern können schwere Kreislauf- und Atemstörungen auftreten. Zwischen der Anwendung von MAO-Hemmern und Fentanyl sollen mindestens 14 Tage liegen. Durch die Plasmaeiweißbindung von 90 % kann es bei Verwendung in Schmerzpflastern zu Wechselwirkungen mit Präparaten wie Furosemid, Glibenclamid oder Omeprazol kommen. Der Abbauweg von Fentanyl führt über die Cytochromoxidase 450, so dass bei gleichzeitiger Einnahme von CYP 3A4-Induktoren (z. B. Johanniskraut-Präparate; beschleunigen den Abbau von Fentanyl) oder CYP 3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Erythromycin, Nefazodon, Diltiazem, Grapefruitsaft; verlangsamen den Abbau von Fentanyl und können zu erhöhten Plasmaspiegeln führen) Wechselwirkungen auftreten können. Bei Rauchern kann eine Dosisanpassung von Fentanyl in Frage kommen.

Durch die gleichzeitige Gabe von fentanylhaltigen Arzneimitteln mit serotonerg wirkender Arzneimitteln (SSRI/SNRI) besteht ein Risiko für das Auftreten eines gefährlichen Serotonin-Syndroms mit Symptomen wie Agitiertheit, Koma, Halluzinationen, Blutdruckkrisen, neuromuskulären Veränderungen und Herzrasen, wie im März 2013 gewarnt wurde.[7]

Nebenwirkungen

Wie auch andere Opioide provoziert Fentanyl bei Überdosierung eine Störung des ZNS mit Bewusstseinsstörungen, Somnolenz und Atemdepression. Das akute Bild weist im Wesentlichen ausgeprägte Sedierung, Miosis (Verengung der Pupille) und Atemdepression auf, wobei die Atemdepression bis hin zum Atemstillstand besonders hervorzuheben ist. Fentanyl kann mit Naloxon antagonisiert werden.

Seit 2005 berichtet die FDA wiederholt über schwere Nebenwirkungen und Todesfälle in Zusammenhang mit fentanylhaltigen transdermalen therapeutischen Systemen, allein im Jahr 2009 über 397 Todesfälle. So verwies auch die *Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)* 2012 darauf, daß die Indikation für transdermale, fentanylhaltige Pflaster streng zu stellen ist. So sollen sie nur verordnet werden bei chronische Schmerzen, die nur mit Opioiden ausreichend gelindert werden und einer andauernden, kontinuierlichen Behandlung bedürfen. Während die *FDA* die Anwendung nur bei Patienten erlaubt, die über mindestens eine Woche 60 mg Morphin pro Tag oder mehr eingenommen haben (oder entsprechend ein anderes Opioid), rät die deutsche Fachinformation, bei Patienten ohne bisherige Opioideinnahme zunächst niedrig dosiert unretardierte Opioide zu geben, bis die Dosis der Dosis von 12,5 µg/h Fentanyl (= 45 mg Morphin/Tag) entspricht und erst dann auf ein Pflaster umzustellen. [8]

Missbrauch

Zum Strecken von Heroin wird Fentanyl entgegen einer verbreiteten Meinung nur selten verwendet. Es ist schwer zu beschaffen, da es fast ausschließlich bei Operationen eingesetzt wird und wie Heroin im Betäubungsmittelgesetz aufgeführt ist.

Im April und Mai 2006 wurde in den USA eine Häufung von Vergiftungen mit Fentanyl (in der Form des Citratsalzes) bei Drogenkonsumenten beobachtet, teilweise mit Todesfolge. Das Fentanyl, das meist zum Strecken von Heroin und vereinzelt auch Kokain verwendet wurde, soll illegal hergestellt worden sein. Diese Entwicklung setzte sich fort und in einem Bericht spricht das CDC von 1000 Toten zwischen 2005 und 2007; die meisten Fälle wurden in Chicago, Philadelphia und Detroit registriert.[9]

Neben ihrem Einsatz in der Medizin wurden Fentanyl-Derivate auch auf ihre Verwendbarkeit als chemische Kampfstoffe hin untersucht.[10][11] Es wurden Vermutungen darüber angestellt, ob ein besonders potentes, in der Humanmedizin nicht zugelassenes Fentanyl-Derivat, das Carfentanyl, in Aerosol-Form bei der Geiselbefreiung im Moskauer Dubrowka-Theater im Oktober 2002 zum Einsatz kam und dabei für 127 Todesfälle mitverantwortlich war.[12]

Durch das Einführen verschiedener Reste in das Fentanylmolekül wurden eine Reihe gefährlicher Designerdrogen synthetisiert, beispielsweise Methylfentanyle und Benzylfentanyl .

Einzelnachweise

[1] http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=3345
[2] http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=N02AB03
[3] http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=N01AH01
[4] http://www.drugbank.ca/drugs/APRD00347
[5] Seit 1. Dezember 2012 ist für Stoffe ausschließlich die GHS-Gefahrstoffkennzeichnung zulässig. Bis zum 1. Juni 2015 dürfen noch die R-Sätze dieses Stoffes für die Einstufung von Gemischen herangezogen werden, anschließend ist die EU-Gefahrstoffkennzeichnung von rein historischem Interesse.
[6] *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Instanyl®* (http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000959/WC500033141.pdf), Stand: 20. Juli 2009 auf der Website der Europäischen Arzneimittelagentur EMEA, (PDF, 381 KB) Abgerufen am 1. Oktober 2009.
[7] Rote-Hand-Briefe zu Fentanyl®-Janssen und Durogesic SMAT (12, 25, 50, 75, 100 µg/h), transdermales Pflaster (Wirkstoff: Fentanyl): Neuer Warnhinweis (http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/DE/RHB/2013/rhb-fentanyl-durogesic.html), Mitteilung der Bundesoberbehörde BfArM vom 11. März 2013.
[8] Deutsches Ärzteblatt, Jg. 109, Heft 14, 6. April 2012 (http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/Bekanntgaben/Archiv/2012/201204061.pdf) (PDF; 259 kB) abgerufen von WebSite der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ).

[9] "Nonpharmaceutical Fentanyl-Related Deaths — Multiple States, April 2005–March 2007". CDC, MMWR, 25. Juli 2008/57(29); S. 793–796. (http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5729a1.htm)

[10] *Medical ethics and non-lethal weapons.* In: *Am J Bioeth* 2004; 4(4): W1-2; PMID 16192174.

[11] *Fentanyl and its analogues in clinical and forensic toxicology.* In: *Przegl Lek.* 2005; 62(6): S. 581–584; PMID 16225129.

[12] *Unexpected „gas“ casualties in Moscow: a medical toxicology perspective*, in: *Ann Emerg Med.* 2003 May; 41(5): 700–705; PMID 12712038.

Handelsnamen

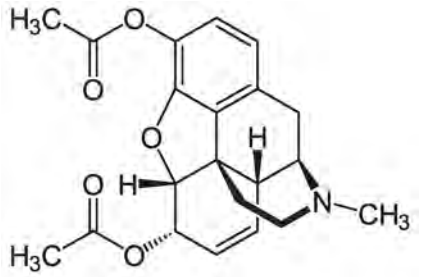
Monopräparate

Abstral (D, A), Actiq (D, CH), Durogesic (D, A, CH), Effentora (D, A), Ernsdolor (A), Fentadolon (D), Fentamed (A), Fentaplast (A), Fentarichtex (A), Fentoron (A), Gelitanyl (A), Ionsys (A), Matrifen (D, A), Sintenyl (CH), zahlreiche Generika (D, A, CH)

Weblinks

- Arzneimittel-Kompendium der Schweiz: Fentanyl-Präparate (http://compendium.ch/search/all/Fentanyl/de)
- *Fentanyl* (http://erowid.org/pharms/fentanyl). In: *Erowid.* (englisch)

Heroin

Strukturformel	
	
Allgemeines	
Name	Heroin
Andere Namen	• Diamorphin • (5α,6α)-7,8-Didehydro-4,5-epoxy-17-methylmorphinan-3,6-dioldiacetat (IUPAC) • (5*R*,6*S*)-4,5-Epoxy-17-methylmorphin- 7-en-3,6-diyl-diacetat (IUPAC)
Summenformel	$C_{21}H_{23}NO_5$
CAS-Nummer	561-27-3
PubChem	5462328 [1]
ATC-Code	N02 AA09 [2]
DrugBank	DB01452 [3]
Arzneistoffangaben	
Wirkstoffklasse	Opioid-Analgetikum
Eigenschaften	
Molare Masse	369,42 $g \cdot mol^{-1}$
Schmelzpunkt	171–174 °C
Löslichkeit	Base: <0,2 $g \cdot l^{-1}$ in Wasser, 0,6 $g \cdot l^{-1}$ in Ethanol
Sicherheitshinweise	

Bitte die eingeschränkte Gültigkeit der Gefahrstoffkennzeichnung bei Arzneimitteln beachten	
GHS-Gefahrstoffkennzeichnung	
Gefahr	
H- und P-Sätze	H: 300 - 310 - 330 P: 260 - 264 - 280 - 284 - 302+350 - 310
EU-Gefahrstoffkennzeichnung [4]	
T+ **Sehr giftig**	
R- und S-Sätze	R: 26/27/28 S: 22 - 36/37/39 - 45
LD_{50}	21,8 mg·kg^{-1} (Maus, i.v.)[5]
Soweit möglich und gebräuchlich, werden SI-Einheiten verwendet. Wenn nicht anders vermerkt, gelten die angegebenen Daten bei Standardbedingungen.	

Heroin (altgr. Kunstwort: ἡρωίνη *heroine*, siehe Heros) chemisch **Diacetylmorphin** oder **Diamorphin** (DAM), ist ein halbsynthetisches, stark analgetisches Opioid mit einem sehr hohen Abhängigkeitspotential bei jeder Konsumform; trotz sechsfach höherer schmerzstillender Wirksamkeit des Heroins im Vergleich zur Stammsubstanz Morphin ist die therapeutische Anwendung von Heroin in den meisten Ländern verboten.[6]

Geschichte

Die Geschichte des Konsums von betäubenden oder euphorisierenden, natürlichen Opiaten reicht bis ungefähr 3000 v. Chr. in das alte Ägypten zurück und führt bis in die Neuzeit zu den Opiumhöhlen von China. Auf die schmerzstillende, beruhigende, manchmal aber auch anregende Wirkung von natürlichen Opioiden wurden Pharmazeuten und Chemiker bereits Anfang/Mitte des 19. Jahrhunderts aufmerksam und versuchten, ein synthetisches Äquivalent zu dem Naturstoffextrakt Opium zu finden und ein Heilmittel zu entwickeln, das schnell herzustellen war und entsprechend auch vermarktet werden konnte.

Heroin-Medikamentenflasche von Bayer

Der englische Chemiker Charles Romley Alder Wright untersuchte 1873 die Reaktionen von Alkaloiden wie Morphin mit Essigsäureanhydrid. Zwanzig Jahre später beschäftigte sich der bei Bayer beschäftigte Chemiker und Pharmazeut Felix Hoffmann mit dieser Reaktion, die direkt zu Diacetylmorphin führte. Am 26. Juni 1896 entwickelte Bayer hieraus ein Verfahren zur Synthese von Diacetylmorphin und ließ sich für diesen Pharmawirkstoff den Markennamen "Heroin" schützen.[7]

Heroin wurde in einer massiven Werbekampagne in zwölf Sprachen als ein oral einzunehmendes Schmerz- und Hustenmittel vermarktet. Es fand auch Anwendung bei etwa 40 weiteren Indikationen, wie Bluthochdruck, Lungenerkrankungen, Herzerkrankungen, zur Geburts- und Narkoseeinleitung, als „*nicht süchtigmachendes Medikament*“ gegen die Entzugssymptome des Morphins und Opiums. Das „heldenhafte“ Mittel *Heroin* sollte also alle Vorteile von Morphin, aber keine Nachteile haben. Als Nebenwirkungen wurden lediglich Verstopfung und leichte sexuelle Lustlosigkeit beschrieben, weshalb das Opioid von der Ärzteschaft sowie von den Patienten zunächst überaus positiv aufgenommen wurde. Bereits 1904 wurde aber erkannt, dass Heroin, genau wie Morphin und sogar noch stärker als dieses, zur schnellen Gewöhnung und Abhängigkeit führt. Zwar warnten daraufhin einige Ärzte, dass es das gleiche Abhängigkeitspotenzial wie Morphin besitze, diese blieben jedoch zunächst in der Minderheit. Das lag einerseits an der aggressiven Vermarktung des Mittels, andererseits daran, dass die orale Darreichungsform zu einer sehr viel langsameren und geringer dosierten Aufnahme des Stoffes führte, wodurch starke Rauschzustände und Abhängigkeit in der Regel ausblieben. Außerdem gab es damals noch keine Stigmatisierung Opioidabhängiger.

Ab etwa 1910 wurde vor allem in den Vereinigten Staaten von Amerika, wo die Morphin- und Opiumsucht häufiger und in breiteren Schichten vorkam als in Europa, die von der Droge Heroin ausgehende Gefahr erkannt. Als in den USA bekannt wurde, dass gerauchtes, geschnupftes und insbesondere intravenös gespritztes Heroin eine weitaus stärkere Wirkung hatte, stiegen viele Opioidabhängige auf die leicht erhältliche Substanz, die außerdem nebenwirkungsärmer als Morphin war (hinsichtlich Histaminreaktion), um. Die Zahl der Abhängigen stieg rasch an. Der Hauptgrund für die Illegalisierung von Heroin ist jedoch bei der damaligen Stigmatisierung chinesischer Einwanderer zu finden, die häufig Opium rauchten und später auch Heroin konsumierten. Dadurch wurden diese Substanzen vermutlich mit den ohnehin unliebsamen Chinesen assoziiert, weswegen zuerst einzelne Bundesstaaten der USA verschiedene Gesetze zwecks Verbot einführten. Später, auf der ersten Opiumkonferenz 1912, wurde zum ersten Mal ein staatenübergreifendes Verbot diskutiert, welches ausschließlich politisch und nicht medizinisch motiviert war.

Insbesondere nach dem Zweiten Weltkrieg und nach dem Vietnamkrieg stieg die Zahl der Heroinsüchtigen weltweit stark an, da viele Soldaten mit Morphin und Heroin in Kontakt kamen. Nach 1945 organisierte vornehmlich die italo-amerikanische Mafia in Zusammenarbeit mit der italienischen Mafia den Schmuggel großer Mengen der Droge in die USA (siehe *Pizza Connection*).

1931 gab Bayer dem politischen Druck nach, stellte die Produktion ein und entfernte Heroin damit aus seiner Produktpalette. Stattdessen konzentrierte sich die Firma nun auf ihre zweite, bahnbrechende Entdeckung: das Aspirin.[8] In Deutschland wurde Heroin noch bis 1958 verkauft. Das Verbot erfolgte am 6. April 1971. Da der medizinische Einsatz von Heroin heute allerdings in mehreren Staaten – darunter seit 2009 auch wieder Deutschland – unter strengen Auflagen erlaubt ist, gibt es nach wie vor eine legale Heroinproduktion.

Herstellung

Heroin wird halbsynthetisch hergestellt, Ausgangssubstanz ist dabei das Morphin. Gewonnen wird Morphin als Extrakt aus Rohopium, dem getrockneten Milchsaft aus den Samenkapseln des Schlafmohns *(Papaver somniferum)*. Zur Herstellung von Heroin wird Morphin an den beiden Hydroxy-Gruppen mittels Essigsäureanhydrid (=Acetanhydrid) oder Essigsäurechlorid acetyliert. Als Nebenprodukt kann monoacetyliertes Morphin entstehen (z. B. 6-MAM). Reines Heroin ist sowohl als Base als auch als Hydrochlorid-Salz ein farbloser kristalliner Feststoff.[9]

Pharmakologie

Metabolisierung

Die Hauptmetabolisierungsroute des Heroins ist:

Heroin → 6-MAM → Morphin

Heroin wird im Körper rasch, mit einer Plasmahalbwertszeit von drei Minuten, zu 6-Monoacetylmorphin (6-MAM) deacetyliert. Es gibt daneben noch den inaktiven Metaboliten 3-MAM. Beide werden weiter zu Morphin hydrolysiert (Halbwertszeit ca. 20 Minuten). Etwa 1–10 % des Morphins werden in den ebenfalls aktiven Metaboliten Morphin-6-Glucuronid umgewandelt, welcher eine deutlich höhere HWZ als Morphin selbst aufweist und deswegen bei Patienten mit einer gestörten Nierenfunktion bei langandauernder Verabreichung kumulieren kann. Weitere 55–75 % des Morphins werden zu inaktivem Morphin-3-Glucuronid metabolisiert. Es wird auch zu etwa 5 % zu Normorphin verstoffwechselt.

Pharmakokinetik

Die Bioverfügbarkeit ist abhängig von der Konsumform. Heroin ist deutlich stärker lipophil (fettlöslich) als Morphin und gelangt daher rasch ins Gehirn, was zu einer starken Anflutung an den Wirkrezeptoren führt; daher löst eine intravenöse Heroin-Injektion einen initialen „Kick“ (auch Flash genannt) aus. Dieser Effekt ist bei allen anderen Konsumformen als der intravenösen Injektion aufgrund der langsameren Anflutung nach dem heutigen Stand der Wissenschaft zumindest stark abgeschwächt, wenn überhaupt vorhanden. Gründe dafür sind die langsamere Resorption, die vorzeitige Hydrolyse und der First-Pass-Effekt.

Pharmakodynamik

Bis vor kurzem nahm die Wissenschaft an, dass Heroin selbst nur als Prodrug wirkt: nach dieser Theorie bindet es sich nicht selbst an die Opioidrezeptoren, es sind vielmehr die aktiven Metaboliten, welche für die Wirkung verantwortlich sind. Neuere Studien kommen allerdings zu dem Ergebnis, dass Heroin unter bestimmten Bedingungen durchaus selbst an Opioid-Rezeptoren andockt.

Erwähnenswert ist die hohe intrinsische Aktivität von 6-MAM am μ-Opioidrezeptor, sie ist höher als die von Morphin und ist daher mitentscheidend für die starke Ausprägung des Rauschgefühls nach intravenöser Heroininjektion.

Die Dosen, die ein körperlich von Heroin Abhängiger zu sich nimmt, überschreiten nicht selten das 10- bis 30-fache der ursprünglich therapeutischen Dosis der Substanz. Wenn man den durchschnittlichen Reinheitsgrad von Schwarzmarktheroin mit berücksichtigt, der in Europa – von den Niederlanden abgesehen – für den Endkunden in der Regel zwischen 5 und 15 %, selten über 20 % (Stand 2006), beträgt – in den USA liegt der Reinheitsgrad inzwischen oft deutlich höher –, kommt ein durchschnittlicher langjähriger intravenöser Heroinkonsument mit einer Menge aus, die 100–200 mg der Reinsubstanz entspricht. Die Rechtsprechung in der Bundesrepublik Deutschland legte bei der Festlegung der nicht geringen Menge Heroin im Sinne von § 29a Betäubungsmittelgesetz zugrunde, dass eine Dosis von 50 mg bei einer nicht drogenabhängigen Person letal wirkt, obwohl diese Zahl

höchstwahrscheinlich nicht der Wahrheit entspricht und einige Studien von weitaus höheren humanen LD50 ausgehen. Diese Zahl scheint eher für Mischkonsum zuzutreffen, der sehr häufig anzutreffen ist und in vielen Toxizitätsberichten von Krankenhäusern nach fatalen Überdosen nicht erkannt wird, speziell, wenn die Substanzen mit einem Standard-Drogenscreening nicht erfassbar sind oder es sich um den weitaus verbreitetsten fatalen Mischkonsum, nämlich jenen mit Ethanol, handelt.[10][11]

Die stärkere Wirkung des Heroins im Gegensatz zum Morphin mag sich dadurch erklären, dass das Heroin (und das primäre Stoffwechselprodukt Monoacetylmorphin) aufgrund der besseren Fettlöslichkeit die Blut-Hirn-Schranke leichter durchdringen kann als das Morphin. Die Wirkung von Heroin hält bei Konsumenten ohne Toleranz 6 Stunden bis oftmals über 24 Stunden an, wobei Nachwirkungen nach dem ersten Konsum manchmal mehrere Tage andauern können. Hingegen dauert die Wirkung von Heroin bei einem körperlich Abhängigen, wenn er eine für sich durchschnittlich hohe Dosis konsumiert, nicht länger als 6–8 Stunden, wonach die Entzugserscheinungen langsam wieder einsetzen. Opioide wie das Heroinsubstitut Methadon besitzen eine Halbwertszeit von bis zu 24 Stunden. Die Dosistoleranz von Opioiden steigt bei täglichem Konsum rapide an, deswegen steigern viele Abhängige die Dosis im Rahmen der Verfügbarkeit der Substanz ständig nach, da bei täglichem Konsum diejenige Menge, die am Vortag noch zum erwünschten Effekt geführt hat, auf das 1,5- bis 2-fache gesteigert werden muss, um einen vergleichbaren Effekt zu erzielen. Da jedoch die meisten Abhängigen durch die astronomischen Schwarzmarktpreise schnell ihre finanziellen Möglichkeiten ausgereizt haben, befinden sich die meisten von ihnen zumeist auf der Jagd nach Geld, um eine halbwegs gleichbleibende Dosierung zu erreichen („steady state“) und Entzugserscheinungen zu verhindern. Zusätzliche Probleme ergeben sich daraus, dass beim illegal gehandelten Heroin nicht erkennbar ist, wie hoch der Reinheitsgrad ist (was zu unabsichtlichen Überdosierungen führen kann) und mit welchen Substanzen die Droge gestreckt wurde. Heroin kann nach oraler oder rektaler Verabreichung als 6-MAM im Blut nachgewiesen werden, Heroin selbst lässt sich im Blut nur wenige Stunden nachweisen. Metabolische Rückstände 1–4 Tage im Urin und mehrere Monate in den Haaren (hierzu siehe auch der folgende Abschnitt *Nachweis*).

Nachweis

In forensischen Erfassungstests, sogenannten *Screeningtests* (engl. *Screening* ≈ dt. *Überprüfung*), können die metabolischen Rückstände chemischer Substanzen verschiedenster Analgetika (beispielsweise Paracetamol), Barbiturate und Opiate wie Heroin toxikologisch im menschlichen Körper nachgewiesen werden. Hierfür wird in der klinischen Chemie bei Verdacht auf Intoxikation mit Medikamenten und Drogen das *Screening* aus Blutserum, Speichel, Sperma, Heparinplasma oder Urin verwendet.

Chemisch standardisiert können halbsynthetische Opiate wie Heroin jedoch nur über Urinausscheidungen nachgewiesen werden, da das Diacetyl-Morphin Heroin vom Organismus relativ schnell zu Morphin metabolisiert wird. Verfälscht werden kann der Urintest überdies durch opiatähnliche Substanzen gleicher Struktur oder Wirkung wie beispielsweise das Codein, welches in handelsüblichen Schmerzmitteln oder in Antitussiva (Hustensäften) vorkommt. Insofern muss ein positives toxikologisches Ergebnis nicht unbedingt auf einen Heroinmissbrauch schließen lassen. Der Urintest erfasst indes nur reine Opiate und Amphetamine; vollsynthetische Opiat-Substitute wie beispielsweise Methadon werden hierbei jedoch nicht erfasst.

Der zuverlässige qualitative und quantitative Nachweis in verschiedenen Untersuchungsmaterialien gelingt nach angemessener Probenvorbereitung durch chromatographische Verfahren in Kopplung mit der Massenspektrometrie[12][13][14]

Toxikologie

Einige Quellen geben für die in 50 % der Fälle tödliche Dosis (LD_{50}) Dosen von 1 bis 5 mg pro Kilogramm Körpergewicht für Erstkonsumenten an (75 bis 375 mg bei einer Person von 75 kg Körpergewicht).[15]

Antidote und Opioidantagonisten

Bei einer opiat- oder heroinbedingten Intoxikation werden Opioidantagonisten eingesetzt. In Deutschland wird häufig Naloxon-Hydrochlorid verwendet, welches die Aufnahme des Opioids an den Opioidrezeptoren blockiert. Problematisch ist hier die weitaus kürzere Halbwertszeit gegenüber dem Opioid. Dieser Antagonist wirkt zu kurzzeitig (etwa eine Stunde) und hebt außerdem die analgetische (schmerzstillende) Wirkung des Heroins auf, was sofort zu heftigsten Entzugssyndromen (Schweißausbrüche, Schmerzen und Krämpfen bis hin zum Kreislaufkollaps) führen kann, wenn der Patient eine auch nur kleine Toleranz gegenüber Opioiden hat. Opioidantagonisten dürfen aufgrund ihrer Nebenwirkungen nur unter ärztlicher Kontrolle verabreicht werden. Vorsicht gilt in besonderem Maße für Substituierte mit dem halbsynthetischen Opioid Buprenorphin (z. B. Subutex), welches eine höhere Rezeptoraffinität als Naloxon besitzt – alle derzeit am Markt verwendeten Opioidrezeptor-Vollagonisten haben eine signifikant niedrigere Affinität als Naloxon und werden daher vom Naloxon schnell verdrängt – hingegen lässt sich aus diesem Grund Buprenorphin nur mit äußerst hohen Dosen Naloxon antagonsieren. Es besitzt außerdem eine interindividuell stark variable Halbwertszeit bis zu 48 Stunden, weshalb zusätzlich Naltrexon gegeben werden muss.

Wirkung

Heroin hat ähnlich wie Morphin eine euphorisierende und analgetische Wirkung; normaler Schlaf wird durch seine Verabreichung aber eher gestört.[16] Es wirkt je nach Applikationsform mit einer Halbwertszeit von vier bis sechs Stunden und ist für die Organe des menschlichen Körpers nicht toxisch. Weitere Wirkungen auf den ungewöhnten Körper sind die emetische (gr. *Emesis* = Brechreiz) und atemdepressive Wirkung. Die Nebenwirkung der Obstipation unterliegt keiner Toleranzbildung – der Wirkstoff wurde um die Jahrhundertwende als Mittel gegen Durchfall eingesetzt. Bei einer Überdosierung ist hauptsächlich eine Atemdepression gefährlich, die, insbesondere wenn zusätzlich andere sedierende psychotrope Substanzen wie Alkohol, Benzodiazepine oder Barbiturate im Sinne einer Polytoxikomanie hinzukommen, zum Atemstillstand mit Todesfolge führen kann (der sogenannte „goldene Schuss“). Um die Wirkung im Falle einer Überdosierung aufzuheben, werden Opioidantagonisten (zum Beispiel Naloxon) eingesetzt.

Preisentwicklungen

Der Schwarzmarktpreis ist stark vom Reinheitsgehalt[17] und dem Verkaufsort abhängig. Die Reinheit des „braunen Heroins“ liegt in den meisten europäischen Ländern zwischen 15 % und 25 %. In Ländern wie Österreich, Griechenland und Frankreich liegt der Wert unter 10 % und in Großbritannien bei sogar 41 %. Die Reinheit des „weißen Heroins“ liegt höher bei 45 % bis 71 %. Der durchschnittliche Preis des „braunen Heroins“ in den meisten europäischen Ländern liegt zwischen 30 und 45 Euro pro Gramm. In Schweden bei 110 Euro pro Gramm. In der Türkei dagegen nur 7–10 Euro pro Gramm bei einer durchschnittlichen Reinheit zwischen 30 und 50 Prozent. Der Preis des „weißen Heroins“ ist wesentlich differenzierter und wird in wenigen europäischen Ländern zwischen 27 und 110 Euro pro Gramm gemeldet. Die Preise haben eine sinkende Tendenz.[18]

Konsumformen

Es gibt verschiedene Konsumformen, die alle mit Risiken verbunden sind. Die Sucht kann bei jeder Konsumform eintreten.

Heroin in Form von Pulver und als Pillen

Intravenöser Konsum

Der intravenöse Konsum (umgangssprachlich „drücken“, „ballern“ oder „fixen“) ist wohl die bekannteste Konsumform. Da die zumeist in Europa erhältliche Heroinbase nicht in Wasser löslich ist, braucht man einen Hilfsstoff, um sie in Lösung zu bringen. Das Heroin wird (in der Regel auf einem Löffel) mit einer Säure (pulverige Ascorbinsäure (Vitamin C) oder Zitronensaft) und Wasser erhitzt und danach durch einen Filter aufgezogen. Die Säure bewirkt beim Aufkochen die für die intravenöse Injektion notwendige Bildung eines wasserlöslichen Heroinsalzes.

Aufkochen von Heroin mit Ascorbinsäure (Vitamin C) oder Zitronensaft

Bei intravenösem Konsum von Heroin steigt die körperliche Toleranz gegenüber dem Opioid am schnellsten. Die Infektionsgefahr ist bei subkutanem Gebrauch, also dem Spritzen unter die Haut, geringer. Durch häufige intravenöse Injektionen unter nicht sterilen Bedingungen, wie sie unter Schwarzmarktbedingungen vorherrschen, bilden sich oft Hämatome und Vernarbungen, die eine Thrombose (Venenverschluss) verursachen können. Allerdings kann auch der injizierende Konsum von reinem Heroin, wenn der Konsument unsauber arbeitet, wie jede andere Injektion auch, zu Abszessen führen. Zittern als Entzugserscheinung führt zu einer erhöhten Verletzungsgefahr bei der Selbstinjektion. Es besteht die Gefahr, die Vene zu verfehlen und sich eine „Kammer“ unter die Haut zu spritzen („sich ein Ei schießen“).

Intravenöser Heroinkonsum

Die Benutzung derselben Kanüle durch mehrere Personen oder das Aufteilen einer aufgekochten Zubereitung birgt das Risiko einer Infektion mit HIV/AIDS und sonstigen durch das Blut übertragbaren Krankheiten (z. B. Hepatitis B und besonders Hepatitis C). Durch die Strecksubstanzen in Schwarzmarktheroin (Strychnin und viele andere) kann es zu lebensbedrohlichen Vergiftungen kommen.[19]

Auf einen intravenösen Heroinkonsum deuten Einstichstellen (nicht nur am Arm) und Vernarbungen hin.

Intranasaler Konsum

Beim „Sniefen“ durch die Nase wird das Heroin zu feinem Pulver zermahlen. Ähnlich wie beim Kokain wird es anschließend mit einem Schnupfröhrchen durch die Nase eingesogen und eingeatmet, wodurch es direkt auf die Nasenschleimhaut gelangt. Dort geht es umgehend in die Blutbahn über und entfaltet seine Wirkung.

Wie auch beim Konsum von Kokain über die Nasenschleimhäute gibt es neben den vorhandenen Gefahren durch Überdosierung und Streckmittel weitere Gefahren. Wird Heroin über einen längeren Zeitraum direkt auf die

Nasenschleimhaut aufgebracht, trocknen die Schleimhäute aus und können reißen. Die Folge ist eine Neigung zu Nasenbluten. Da die Nasenschleimhaut zu den Teilen des menschlichen Körpers gehört, die nach einer toxischen Schädigung nicht regenerierbar sind, können die Nasenscheidewände bei extremem Konsum über die Nase Löcher bekommen. Bei dem gemeinsamen Gebrauch von Ziehwerkzeugen kann es zu Krankheitsübertragungen kommen.[20]

Inhalation

Das Rauchen des Heroins (Slangbegriffe: *„Blowen“*, *„Chasing the Dragon“*, *„den Drachen jagen“*, *“einen Aufleger rauchen“*, *“eine Folie rauchen“*, *„ein Blech rauchen“* oder *„chineesen“*) ist eine Konsumform, bei der das Heroin auf einem Stück Alufolie verdampft wird. Dieser Dampf wird mithilfe eines Aluröhrchens inhaliert. Da sublimiertes Heroin bei Raumtemperatur sehr schnell wieder kondensiert, setzt sich in dem Inhalationsröhrchen schnell eine Schicht Heroin ab, die von den Konsumenten, wenn sie eine bestimmte Menge erreicht hat, dann gesammelt und konsumiert wird. Die Inhalation von Heroin ist besonders beim oberflächlichen Inhalieren aufgrund des großen Anteils nicht in die Lunge gelangenden Wirkstoffes vergleichsweise ineffektiv. Der Vorteil des Inhalierens von Heroin ist die relativ gut kontrollierbare Dosierung. Aufgrund des sofortigen Wirkungseintritts wird eine drohende Überdosis bemerkt, bevor eine zu große Menge der Droge konsumiert wurde, was beim Injizieren oder „Sniefen“ nicht möglich ist. Bei den letzteren Konsumformen wird jeweils eine bestimmte Menge der Droge zugeführt und befindet sich dann im Körper. Die Wirkung erreicht ihren Höhepunkt also erst, nachdem der Konsument sich die volle Menge zugeführt hat, so dass er keine Chance hat, diese zu korrigieren.

Gelegentlich haben unter Suchtdruck stehende Konsumenten zum Aufkochen des Heroins keinen Löffel oder Ähnliches zur Hand und es werden schadstoffbelastete Materialien, wie alte Blechdosen oder genügend tiefe Flaschendeckel aus Metall verwendet

Seit 1982 werden unspezifische Veränderungen der weißen Hirnsubstanz mit der Inhalation von Heroin in Verbindung gebracht und als *spongiforme Leukenzephalopathie* bezeichnet. Auch wenn vermutet worden ist, dass beim Erhitzen des Heroins ein Streckstoff oder eine andere Substanz im Heroin in eine für das Gehirn schädliche Form umgewandelt werden könnte, bleiben Ätiologie und Pathogenese bislang ungeklärt.

Oraler Konsum

Der orale Konsum von Heroin ist nicht weit verbreitet. Der Grund dafür ist, dass je nach Zustand des Verdauungssystems der Wirkungseintritt nach Konsum stark verzögert ist, die Wirkung langsam und graduell eintritt und sich der Rausch auch noch nach Stunden intensivieren kann. Im Gegensatz zum parenteralen Konsum tritt zudem der First-Pass-Effekt ein, der einen Teil des Wirkstoffes noch vor Erreichen der Rezeptoren eliminiert. Die benötigte Dosis ist dadurch größer, teurer und schwerer zu kontrollieren.

Mischkonsum

Der Konsum mehrerer Drogen gleichzeitig kann zu Wechselwirkungen führen, welche die Wirkung von Heroin verstärken. Es gibt sehr wenige Überdosierungen von Heroinabhängigen, die letal enden, wenn nur Heroin allein genommen wurde. Wenn allerdings Mischkonsum mit anderen sedierenden Substanzen wie Alkohol oder Benzodiazepinen wie zum Beispiel Flunitrazepam oder Diazepam betrieben wird, steigt die Gefahr einer lebensgefährlichen Überdosis rapide an.

Eine Mischung aus Heroin und Kokain wird umgangssprachlich *„Cocktail“* oder *„Speedball“* genannt. Hierbei ist die Wirkung der beiden Drogen entgegengesetzt, was vor allem für das Kreislaufsystem eine gefährliche Belastung darstellt. Die Gefahr einer Überdosierung ist dabei besonders hoch.

Werden mit Heroin auch Benzodiazepine eingenommen, besteht die Gefahr eines Atemstillstandes. Beide Stoffe wirken atemdepressiv, rufen also eine verminderte Aktivität der Atemmuskulatur hervor. Heroin kann über eine zerebrale Vaskulitis – vorwiegend in Zusammenhang mit Alkoholaufnahme – auch zu Blutungen im Gehirn führen.[21]

Heroinökonomie

Opiumerzeugung und chemische Umwandlung in Morphin

Heroin wird hauptsächlich in Westeuropa und den USA konsumiert. Der Rohstoff Opium wird vor allem in den Nachbarstaaten Afghanistan, Pakistan und Iran (im Jahr 1979 zusammen 1600 Tonnen), sowie im „goldenen Dreieck” um Thailand (160 Tonnen) und in Mexiko (10 Tonnen, mit zuletzt stark steigender Tendenz) erzeugt. Bis in die 1980er Jahre war auch die Türkei ein wichtiger Opiumproduzent.

Von den 1600 Tonnen Opium, die 1979 in den drei größten Erzeugerländern hergestellt wurden, sind 1000 Tonnen im Inland verbraucht worden. Die restlichen 600 Tonnen wurden in chemischen Labors, die sich vor allem in Pakistan, Syrien, im Libanon, Iran und der Türkei befanden, in etwa 55 Tonnen Morphin umgewandelt.[22]

Der Mohn aus dem das Rohopium gewonnen wird, wird von Bauern angebaut. Es handelt sich dabei oft um Kleinbauern, für die diese Geldeinkommensquelle oft die einzige ist, mit der sie ihre Steuern bezahlen und solche Güter kaufen können, die sie nicht selbst herstellen. Einen Teil des Opiums verkaufen sie legal an staatliche Einrichtungen, die auch für die Kontrolle des Opiumanbaus verantwortlich sind. Der Rest wird an lokale Händler verkauft, die oft ein Vielfaches des offiziellen Preises zahlen. Im Grenzgebiet Afghanistan, Iran, Pakistan wird ein großer Teil der Produktion von eigenen Händlergruppen *en gros* aufgekauft, die das Opium oder das bereits umgewandelte Morphin im Mittleren Osten weiterverkaufen.[23]

Eine Unterhaltung mit einem pakistanischen Opiumhändler:

> „„Augenblicklich verkaufe ich ein Kilo Opium zu 600 Rupien”, erklärt uns unser Händler. „Der Preis liegt nie unter 400 Rupien. Das *charras* (eine Art Haschisch) kostet 200 Rupien. In Karatschi müssen sie für diese Qualität mindestens 600 bis 800 Rupien zahlen.” Und um seine ermutigenden Worte zu unterstreichen, steckt er uns eine Viertelplatte in die Tasche, „damit wir es probieren können, ehe wir uns entscheiden”. Als wir den Ladenbesitzer fragen, wieviel Opium er uns liefern könne, zeigt er mit erhabener Geste auf seine Regale, wo neben allen möglichen Waffen große viereckige Ballen liegen, die in Jutesäcken verpackt sind. „Ich habe eine Tonne auf Lager, die ich Ihnen, wenn Sie wollen, sofort liefern kann. Wenn Sie noch mehr wünschen, kann ich Ihnen in ein paar Tagen weitere Ware besorgen. 5 bis 8 Tonnen habe ich ziemlich schnell beisammen.” Der Paschtu erklärt uns: „Wissen Sie, Sie können mir völlig vertrauen. Ich habe noch andere ausländische Kunden, die hierher kommen und bei mir in wenigen Monaten für drei oder vier Millionen Rupien (das entspricht 6 Tonnen) einkaufen.”“

– Catherine Lamour und Michel Lamberti[24]

Morphinhandel und -transport, Umwandlung in Heroin und Herointransport

Im Mittleren Osten wird das Morphin weiterverkauft, wobei oft Mitglieder der politischen und militärischen Eliten beteiligt sind.[25] Im nächsten Schritt wird es beispielsweise in Zügen, Autos und auf Mauleseln nach Ankara und Istanbul transportiert, dann weiter über den Balkan nach Westeuropa. Hier wird das Morphin in Heroin umgewandelt, das entweder für den europäischen oder nordamerikanischen Markt bestimmt ist. Heroin kann leicht transportiert und versteckt werden, es hat im Verhältnis zu seinem Wert ein leichtes Gewicht und einen kleinen

Umfang. Die Behörden sind daher nur im Stande, einen Bruchteil des im Umlauf befindlichen Heroins zu beschlagnahmen.[26]

Vom Großeinkäufer bis zum Konsumenten

Wie auch legale Waren wird Heroin von verschiedenen Händlern gekauft und weiterverkauft, jedoch wesentlich öfter. Je mehr Händler beteiligt sind, desto schwieriger ist es, die Großhändler ausfindig zu machen. Die Information, die kleinere Dealer vom nächsthöheren Dealerring (zum Beispiel über die Identität der Mitglieder) bekommen, beschränken sich meist auf ein Minimum. Um große Lieferungen kaufen zu können, werden von den Dealern oft vermögende Leute beteiligt, die der legalen und anerkannten Welt angehören (Freiberufler, Geschäftsmänner, Kaufleute). Diese haben mit dem Geschäft nichts zu tun, sie strecken lediglich unter der Hand größere Geldbeträge vor, mit dem die Drogen gekauft werden. Nach Geschäftsabschluss und oft kurzer Zeit erhalten sie ein Vielfaches des schwarz investierten Kapitals zurück.[27]

Der Großhandel mit Heroin wird zu einem erheblichen Teil von kriminellen Organisationen verschiedenster Nationen durchgeführt (zum Beispiel Mafiafamilien oder -Clans). Diese kaufen große Mengen und verkaufen die Drogen weiter an kleinere unabhängige Gruppen. Diese kleineren Gruppen verkaufen das Heroin weiter an die nichtkriminellen Konsumenten.[28] Um im größeren Stil im Heroingeschäft mitmischen zu können, benötigen die kriminellen Organisationen erstens *Kapital* zum Ankauf der Drogen und zur chemischen Umwandlung in geheimen Labors. Zweitens *Gewalt*, um die Konkurrenz zu bekämpfen, Zeugen, Polizisten und Beamte einzuschüchtern und schließlich sicherzustellen, dass eingegangene Abmachungen eingehalten werden. Die zur Gewaltausübung rekrutierten Personen reichen von arbeitslosen Jugendlichen bis hin zu Profimördern. Während sich in den Endphasen des Verteilungsprozess beinahe jeder als kleiner oder mittlerer Dealer am Drogenmarkt betätigen kann, ist der Großhandel umkämpft und nur mit organisierter Gewalt kontrollierbar.[29]

Gewinne lassen sich vor allem dadurch erzielen, dass man die Drogen teurer weiterverkauft, als man sie gekauft hat. Der Wert der Droge ist von Ort zu Ort verschieden. Der Schmuggler Eric Chalier berichtete in den 1970ern vor Gericht, dass ein Kilo Morphin in Afghanistan 2.000 Dollar kostete, in der Türkei 3.500, in Griechenland 8.000 und in Mailand 12.000 Dollar. Eine weitere Möglichkeit, hohe Gewinne zu erzielen, ist die Veredelung des Morphins in das weitaus teurere Heroin. Hier lagen die Profite damals zwischen 1.000 und 2.000 Prozent. Während es in Afghanistan noch jedem größeren Bauern möglich ist, mit Opium zu handeln, erfordert Heroinhandel in Europa also schon ein gewisses verfügbares Kapital.

Gefahren

Abhängigkeit

Heroin zählt aufgrund der für einen hohen Anteil der Konsumenten überwältigenden psychischen Wirkung zu den Substanzen mit dem höchsten Abhängigkeitspotential überhaupt. Körperliche Entzugserscheinungen können je nach individueller Konstellation bereits nach 2 Wochen täglichen Konsums auftreten.

Die Konsumform und -dosis wird in der Regel von dem Grad der körperlichen und psychischen Abhängigkeit beeinflusst. Mit häufigerem Rauchen oder nasalem Konsum und damit steigender Toleranz wird diese Einnahmeform unökonomisch, da bei beiden genannten Konsumformen im Schnitt etwa zwei Drittel des Wirkstoffes bei der Einnahme verloren gehen, ohne dass sie an ihren Wirkort, die Opioidrezeptoren, gelangt sind und Heroin am Schwarzmarkt gekauft extrem teuer ist. So sind Abhängige meist gezwungen, auf intravenöse Injektion überzugehen, was durch die höhere Wirkstoffaufnahme auch die Toleranz noch weiter steigen lässt.

Gesundheitliche Risiken

Nicht jeder mit Heroin experimentierende (psychisch stabile und sozial abgesicherte) Konsument wird zwangsläufig abhängig.[30]

Nichtsdestoweniger führt die sich in der Regel rasch entwickelnde und ausgeprägte körperliche und psychische Abhängigkeit mit ihren Folgen, das Leben in der Drogenszene (mit Vernachlässigung, sozialer Marginalisierung, Disstress, Delinquenz, Obdachlosigkeit), die indirekten Gesundheitsschäden (u. a. Infektionen, Thrombophlebitiden, Embolien bei intravenösem Konsum ohne entsprechende Maßnahmen zur Sterilität) sowie die häufig nachweisbaren Komorbiditäten zu einer gegenüber der Normalbevölkerung 20–50fach erhöhten Sterblichkeit.[31] Die Rate an Suiziden ist gegenüber der gleichaltrigen Normalbevölkerung um das 14fache erhöht.[32] Zunehmend wird erkannt, dass Schadensminimierung (*harm reduction*) sich nicht auf die körperlichen und psychischen Probleme des einzelnen Konsumenten beschränken kann, sondern auch soziale (und damit politische) Lösungen für ein soziales Problem erfordert.[33]

Akutes körperliches Symptom einer Intoxikation ist hauptsächlich eine dosisabhängige Atemdepression, die durch gleichzeitig eingenommene Sedativa (meist den Beikonsum von Benzodiazepinen) erheblich verstärkt wird.

Eine nachgewiesene Folge des Langzeitkonsums ist die Obstipation, welche allerdings auch kurzfristig auftreten kann, da die μ2-Rezeptoren im GI-Trakt wenig oder gar keiner Toleranzentwicklung unterworfen sind, weswegen dieses Symptom bei Dauerkonsum auch langfristig bestehen bleiben kann. Unregelmäßigkeiten des Menstruationszyklus (Oligomenorrhoe oder Amenorrhoe), Unfruchtbarkeit und Abnahme der Libido auf Heroin (oder Opioide) allein zurückzuführen, ist schon bedeutend schwieriger, wenngleich Auswirkungen der Opioide auf das Hormonsystem vielfach nachgewiesen wurden. So kommt es zu einer Abnahme der Blutspiegel des Luteinisierenden Hormons (LH) und Follikel-stimulierenden Hormons (FSH), im Verlauf einer Substitutionsbehandlung bei vielen Frauen aber auch wieder zu einer Normalisierung, womit die Gefahr unerwünschter Schwangerschaften steigt. Es wird angenommen, dass zumindest ein großer Teil dieser hormonellen Veränderungen, die zur Oligo- oder Amenorrhoe führen, auf die Lebensumstände von Opioidabhängigen unter Prohibitionsbedingungen (unausgewogene/Mangelernährung, reduzierter Allgemeinzustand aufgrund diverser Infektionen, welche durch unsauberen IV-Konsum entstehen, soziale Ausgrenzung usw.) zurückzuführen ist.

Neugeborene heroinabhängiger Mütter weisen in der Regel ein Neugeborenen-Entzugssyndrom auf, welches zwar nicht grundsätzlich lebensgefährlich für das Neugeborene ist; jedoch wird angenommen, dass durch den vorgeburtlichen Dauerkontakt mit exogenen Opioiden biochemische/physiologische Veränderungen im ZNS/Neurotransmitterstoffwechsel stattfinden. Welche Auswirkungen das jedoch konkret hat, ist bisher noch nicht genau bekannt.

Injektion oder Folienrauchen von Heroin kann die Krampfschwelle über eine Beeinflussung des Hippocampus senken und damit Krampfanfälle auslösen. Diese stellten im *bundesdeutschen Modellprojekt zur heroingestützten Behandlung Opiatabhängiger* bei den insgesamt 156 Teilnehmern eines Beobachtungszeitraums von vier Jahren mit insgesamt zehn Fällen das häufigste schwerwiegende unerwünschte Begleitsymptom dar.[34] Unter Methadon-Substitution dürften epileptische Anfälle seltener auftreten.[35]

Nach den CASCADE-Daten war die Übersterblichkeit von HIV-infizierten Drogenkonsumenten 2004/2006 insgesamt 3,7-fach höher als bei HIV-infizierten männlichen Homosexuellen.

Soziale Folgen

„Längerdauernde Heroinabhängigkeit führt in einem Teil der Fälle zu schwerwiegenden sozialen Folgen, unter anderem aufgrund der Kriminalisierung durch Beschaffung, Besitz und Handel des illegalen Rauschmittels.“[36] Diejenigen durch Heroinkonsumenten begangenen Straftaten, die in die Kategorie Beschaffungskriminalität fallen, können nicht auf die Substanz an und für sich zurückgeführt werden, sondern müssen mit der Kriminalisierung der Beschaffung erklärt werden. Einer kontrollierte Legalisierung könnte diesen Teil der kriminellen Belastung

beseitigen (siehe erfolgreiche Pilotversuche in Deutschland, Schweiz, Niederlanden, England usw.).[37]

Oft versetzen abhängige Konsumenten ihren gesamten Besitz, um die Substanz zu finanzieren, was mit sozialem Abstieg verbunden ist. Die Betroffenen sind meistens nicht imstande, einer Arbeit nachzugehen, werden häufig obdachlos, auch weil sie es nicht mehr schaffen, ihren Verpflichtungen (Ämtergänge, etc.) nachzukommen oder weil das gesamte Bargeld in Drogen investiert wird. Die sozialen Folgen können als sozialer Abstieg zusammengefasst werden und dieser führt zu einer vermehrten Gesundheitsbeeinträchtigung.

Es gibt allerdings eine nicht bekannte Zahl von Heroinabhängigen (über die z.B. in der niedrigschwelligen Drogenhilfe wiederholt berichtet wurde), die ihrer Arbeit geregelt nachgehen, in Grenzen sozial integriert sind und ihrem Umfeld ihre Abhängigkeit verheimlichen können, sodass ein sozialer Abstieg nicht zwingend folgt. Dieses Phänomen ist auch von anderen Abhängigkeiten wie etwa der Alkoholabhängigkeit bekannt. Hinter der dabei oft notwendigen Unterstützung von Außen kann sich co-abhängiges Verhalten der Helfer verbergen. Die Abhängigkeit von Heroin stellt damit keine prinzipielle Ausnahme unter den Abhängigkeiten dar.

Entzug

Wenn stark Heroinabhängige nicht innerhalb von acht bis zwölf Stunden nach dem letzten Konsum eine weitere Dosis zu sich nehmen, kommt es zu Entzugssymptomen. Dieser Entzug ist im Allgemeinen nicht lebensbedrohlich, aber oft sehr gefürchtet und körperlich sehr anstrengend.

Sämtliche Entzugsmethoden werden kontrovers diskutiert. So kann beispielsweise ein „Turboentzug“ mit Opioidantagonisten wie Naltrexon (Forcierter Opioidentzug in Narkose) mit schwersten gesundheitlichen Risiken verbunden sein. Nach einem körperlichen Entzug besteht die Gefahr, dass die zuvor gewohnte Dosis wegen einer Toleranzabsenkung zu einer Überdosierung führen kann.

Modellversuch zur heroingestützten Behandlung

Das Bundesministerium für Gesundheit initiierte in Kooperation mit den Bundesländern Hamburg, Hessen, Niedersachsen und Nordrhein-Westfalen und den Städten Frankfurt am Main, Hamburg, Köln, Bonn, Hannover, München und Karlsruhe ein Modellprojekt zur heroingestützten Behandlung Opiatabhängiger. Im März 2002 lief das Projekt in Bonn an, die anderen Städte folgten nach und nach. Dabei erhielten Opiatabhängige, bei denen bisherige Drogentherapien nicht erfolgreich waren oder bei denen die Methadonsubstitution nicht befriedigend verlief, pharmakologisch reines Heroin (Diacethylmorphin, Diamorphin) zur intravenösen Einnahme unter Aufsicht; eine Kontrollgruppe erhielt parallel die Ersatzdroge Methadon. Beide Gruppen wurden regelmäßig medizinisch betreut und erhielten eine psychosoziale Begleittherapie. Die Zuweisung zu den beiden Gruppen wurde per Zufall vorgenommen; Teilnehmer der Methadongruppe konnten, als Anreiz, nach dem Jahr zur Heroingruppe wechseln. Die Trennung in Experimentalgruppe (Heroin) und Kontrollgruppe (Methadon) war erforderlich, da es sich bei der Studie eine klinische Arzneimittelprüfung handelte, was für eine mögliche Zulassung von Heroin als Medikament die Voraussetzung darstellte.

Beiden Gruppen wurden nochmals unterteilt in Untergruppen, die mit unterschiedlichen Verfahren psychosozial betreut wurden, entweder durch Case-Management oder in Form von Drogenberatung mit Psychoedukation. Die Rekrutierung erstreckte sich bis Ende 2003. Insgesamt nahmen 1032 Patienten an dem Projekt teil. Im Ergebnis traten in der Diamorphingruppe mehr Zwischenfälle auf, die gesundheitliche und soziale Situation der Patienten verbesserte sich aber im Vergleich zu denen der Methadongruppe signifikant.[38]

Das Projekt war ursprünglich auf zwei beziehungsweise drei Jahre angelegt (zwei Jahre Studie und ein Jahr Auswertung der Studie), wurde aber im August 2004 bis 2006 verlängert, da man die Behandlung nicht abbrechen wollte, aber erst 2006 über die Zulassung von Heroin als Medikament entschieden werden sollte. Nachdem die CDU eine Aufnahme der heroingestützten Behandlung in die Regelversorgung lange Zeit blockiert hatte, wurde diese im Mai 2009 schließlich mit den Stimmen von SPD, FDP, Linkspartei und Grünen beschlossen.

In Großbritannien ist Heroin als Schmerzmittel verschreibungsfähig und wird von einigen Ärzten mit Genehmigung des Home Office auch an Heroinsüchtige verschrieben. Diese Behandlungspraxis existiert schon seit den 1920er-Jahren, wurde in den 1970er-Jahren allerdings stark reduziert. Zurzeit werden in ganz England nur einige hundert Suchtkranke mit Heroin behandelt.

In den Niederlanden liefen ebenfalls schon Versuche einer heroingestützten Behandlung, die sehr positive Ergebnisse erzielten, genauso wie in Spanien, Belgien, Kanada und Dänemark.

In der Schweiz wurde die Heroinabgabe 2008 per Volksabstimmung dauerhaft eingeführt, nachdem sie seit 1994 mittels Sondergenehmigung durchgeführt worden war. Heute ist Heroin unter dem Handelsnamen Diaphin[39] zu einem wichtigen Instrument der Schadensminderung geworden.

Da durch die „Nulltoleranzstrategie“ und Kriminalisierung keine Verringerung der Zahl der Heroinsüchtigen erreicht werden konnte und kann, entstanden dort, wo Heroinsüchtige aufgrund ihrer Anzahl und segregierten Existenz (oft an zentralen Plätzen von Großstädten, etwa am Zürcher Platzspitz) von einer breiteren Öffentlichkeit als Gesundheits- und Sicherheitsproblem wahrgenommen wurden, neue Wege des Umgangs mit Heroinsüchtigen. Insbesondere entstand so die akzeptierende Drogenarbeit, deren wesentliches Merkmal die Einrichtung von Drogenkonsumräumen zur staatlich kontrollierten Drogenabgabe ist.

Heroin und Kunst

Heroin spielt, wie auch andere Drogen, im Leben und Werk vieler Musiker und Musikerinnen eine Rolle. Viele bekannte Rockbands thematisierten den Gebrauch und die Folgen von Heroin in ihren Songs.

John Lennon schrieb 1969 den Song *Cold Turkey*. Darin beschrieb er den Versuch, gemeinsam mit Yoko Ono von der Droge loszukommen. Die Rolling Stones veröffentlichten die Songs *Coming Down Again* und *Before they make me run*, welche von Keith Richards geschrieben wurden und von seiner Heroinsucht handeln. Mick Jagger schrieb die Songs *Monkey Man* und zusammen mit Marianne Faithfull *Sister Morphine*. Das Album *Sticky Fingers*, welches in den britischen und amerikanischen Charts Platz eins erreichte, behandelt in jedem Track Aspekte von Drogenkonsum.

Black Sabbath schrieben mit *Hand of Doom* einen Song, der sich mit der oft vernichtenden Wirkung der Droge befasste.

Die New Yorker Band The Velvet Underground, besonders Lou Reed, schrieb viele Songs über Heroin. Die Songs *Waiting for the Man* und das recht offensichtlich betitelte *Heroin* gelten mittlerweile als Klassiker des drogeninspirierten Rock.[40]

Im Punkrock war Heroin zum Ende der 1970er-Jahre eine häufig anzutreffende Droge. Die Ramones weigerten sich den von Dee Dee Ramone geschriebenen Song *Chinese Rocks* zu spielen, da er zu offensichtlich Drogenmissbrauch thematisierte. Dee Dee vollendete den Song mit Richard Hell von der Band The Heartbreakers. Der Song wurde zu einem der populärsten Stücke der Gruppe.

Der wohl bekannteste Song der Stranglers, Golden Brown, dreht sich nach Aussage deren damaligen Frontmanns Hugh Cornwell um Heroin, zwecks Wahrung der Zweideutigkeit im Text aber auch um ein Mädchen. Eine ähnlich lyrisches Mittel ließ bereits Lou Reed in seiner Ballade *Perfect Day* aus dem Jahr 1972 durchblicken. [41]

Einer der bekanntesten Red Hot Chili Peppers Songs, *Under the Bridge*, thematisiert die Heroinerfahrungen des Sängers Anthony Kiedis in den Drogenregionen von Los Angeles.

Der Christian Death Sänger Rozz Williams beschrieb in seinem letzten Soloalbum vor seinem Suizid, *From the Whorse's Mouth*, seine Suchtprobleme.

Kurt Cobain spritzte zur Zeit der Veröffentlichung von Nevermind bereits regelmäßig Heroin.

Kevin Russell, Sänger der Band Böhse Onkelz, war jahrelang heroinabhängig. Die Band thematisiert dies sehr deutlich im Song *H*.

Der niederländische Rockmusiker Herman Brood war jahrzehntelang von Heroin abhängig. In Liedern wie *Rock'n'Roll Junkie* und *Dope Sucks* setzte er sich mit Heroin auseinander. Brood nahm sich im Juli 2001 nach einer Entgiftung das Leben. In seinem Abschiedsbrief stand, dass ihm ein Leben ohne Drogen nicht lebenswert erschiene.

Nicht nur im Rock und Punk spielte Heroin eine Rolle. Berühmte Jazzmusiker, etwa Chet Baker, Stan Getz, Miles Davis, Charlie Parker, Billie Holiday und Anita O'Day konsumierten jahrelang Heroin. Parker setzte seinem Dealer Emry Bird mit der Komposition *Moose the Moocher* sogar ein musikalisches Denkmal. O'Day nannte ihre 1981 erschienene Autobiografie „High Times, Hard Times".

Einige bekannte Musiker und Musikerinnen sind an den Folgen ihrer Sucht gestorben, unter anderem Janis Joplin, Dee Dee Ramone, Phil Lynott, Hillel Slovak, Charlie Parker und Sid Vicious.

Rechtslage

Deutschland

Mit dem Gesetz zur diamorphingestützten Substitutionsbehandlung (*Diamorphin-Gesetz*) wurde Diamorphin im Juli 2009 ein verschreibungsfähiges Betäubungsmittel, das unter staatlicher Aufsicht in Einrichtungen, die eine entsprechende Erlaubnis besitzen, an Schwerstabhängige abgegeben werden kann. Der verschreibende Arzt muss suchttherapeutisch qualifiziert sein, die Betroffenen müssen mindestens 23 Jahre alt, seit mindestens fünf Jahren opiatabhängig sein und mindestens zwei erfolglose Therapien nachweisen. Durch das Gesetz wurden das Betäubungsmittelgesetz, die Betäubungsmittelverschreibungsverordnung und das Arzneimittelgesetz entsprechend geändert.

Schweiz

In der Schweiz darf Heroin nach dem *Bundesgesetz über die Betäubungsmittel und die psychotropen Stoffe* nicht angebaut, eingeführt, hergestellt oder in Verkehr gebracht werden. Eine ärztlich kontrollierte Abgabe ist unter speziellen Bedingungen jedoch möglich.[42]

Andere Staaten

In Kanada und vor allem in Großbritannien wird Diacetylmorphin nach wie vor als Schmerzmittel eingesetzt, insbesondere bei chronischen Schmerzen und in der Palliativmedizin. In Großbritannien darf es von zugelassenen Ärzten auch zur Erhaltungstherapie bei Opiatabhängigen eingesetzt werden. Großbritannien ist das einzige Land weltweit, in dem Abhängige Heroin tatsächlich „auf Rezept" bekommen können, während entsprechende Behandlungsformen in Deutschland und der Schweiz immer die Einnahme unter Aufsicht voraussetzen.[43]

In Dänemark wird der Besitz einer geringfügigen Heroinmenge zur Deckung des persönlichen Bedarfs nicht bestraft und es wird in diesen Fällen auch die Sicherstellung der Substanz unterlassen, da dies kriminelle Handlungen bei der Beschaffung einer neuen Dosis auslösen könnte.[44]. Aus diesem Grund ist auch in Tschechien Anfang 2010 eines der liberalsten Drogengesetze, das den Besitz von bis zu 1,5 g Heroin erlaubt, in Kraft getreten. Von dortigen Hilfsorganisationen wie „Sananim" oder „Drop" wird die neue Gesetzgebung einerseits wegen der Entkriminalisierung begrüßt, andererseits aber mit dem Argument, der Staat kümmere sich unzureichend um Vorbeugung und Betreuungsangebot für Drogensüchtige, kritisiert.[45] Damit wird eines der wesentlichen Probleme, denen sich die Drogenpolitik zu stellen hat, auf den Punkt gebracht: Eine Teillegalisierung entlastet zwar Abhängige, lässt aber die nicht unbegründete Befürchtung aufkommen, dass der Konsum teil-legaler Drogen damit zunimmt.

Literatur

- Michael de Ridder: *Heroin. Vom Arzneimittel zur Droge.* Campus, Frankfurt am Main 2000, ISBN 3-593-36464-6.
- Herbert Elias: *Der Heroinrausch. Fünfunddreißig Interviews zur Pharmakopsychologie von Diacetylmorphin.* VWB, Berlin 2001, ISBN 3-86135-221-4.
- Lutz Klein: *Heroinsucht, Ursachenforschung und Therapie. Biographische Interviews mit Heroinabhängigen.* Campus, Frankfurt am Main 1997, ISBN 3-593-35828-X (*Campus Forschung.* Bd. 755).
- Andre Seidenberg, Ueli Honegger: *Methadon, Heroin und andere Opioide. Medizinisches Manual für die ambulante opioidgestützte Behandlung.* Huber, Bern 1998, ISBN 3-456-82908-6.
- Hans-Georg Behr: *Weltmacht Droge. Das Geschäft mit der Sucht.* Pabel/Moewig, Rastatt 1985, ISBN 3-430-11293-1
- Robert Knoth und Antoinette de Jong: *Poppy – Trails of Afghan Heroin.* Hatje Cantz, 2012, ISBN 3-7757-3337-X.
- Hamish Warburton, Paul J. Turnbull, Mike Hough: *Occasional and controlled heroin use: Not a problem?* Joseph Rowntree Foundation, York 2005, ISBN 1-85935-424-6.

Einzelnachweise

[1] http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=5462328

[2] http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=N02AA09

[3] http://www.drugbank.ca/drugs/DB01452

[4] Seit 1. Dezember 2012 ist für Stoffe ausschließlich die GHS-Gefahrstoffkennzeichnung zulässig. Bis zum 1. Juni 2015 dürfen noch die R-Sätze dieses Stoffes für die Einstufung von Gemischen herangezogen werden, anschließend ist die EU-Gefahrstoffkennzeichnung von rein historischem Interesse.

[5] InChem: Diamorphine (http://www.inchem.org/documents/pims/pharm/pim261f.htm), abgerufen am 20. Mai 2013.

[6] Wissenschaft-Online-Lexika: *Eintrag zu Heroin im Lexikon der Biochemie*, abgerufen am 27. März 2012.

[7] Markenregister DE 31650, Wort-Bildmarke „Heroin“ vom 16. Mai 1898 (altes Aktenz. F 2456); Marke gelöscht (http://register.dpma.de/DPMAregister/marke/register/31650/DE)

[8] Viel Spaß mit Heroin (http://www.spiegel.de/spiegel/print/d-16748368.html)

[9] Erowid: Rhodium (http://www.erowid.org/archive/rhodium/chemistry/index.html)

[10] Toxic Substances in water. (http://www.pps.k12.or.us/schools/lincoln/files/lscheffl/ToxicSubstances_in_water.htm) Abgerufen 20. Mai 2013.

[11] Bundesgerichtshof, Beschluss vom 7. November 1983 1 StR 721/83

[12] Kim J, Ji D, Kang S, Park M, Yang W, Kim E, Choi H, Lee S: *Simultaneous determination of 18 abused opioids and metabolites in human hair using LC-MS/MS and illegal opioids abuse proven by hair analysis.*, J Pharm Biomed Anal. 2014 Feb 15;89:99-105, PMID 24270290

[13] Concheiro M, González-Colmenero E, Lendoiro E, Concheiro-Guisán A, de Castro A, Cruz-Landeira A, López-Rivadulla M: *Alternative matrices for cocaine, heroin, and methadone in utero drug exposure detection.*, Ther Drug Monit. 2013 Aug;35(4):502-9, PMID 23851907

[14] Mahdy T, El-Shihi TH, Emara MM, Chericoni S, Giusiani M, Giorgi M: *Development and validation of a new GC-MS method for the detection of tramadol, O-desmethyltramadol, 6-acetylmorphine and morphine in blood, brain, liver and kidney of Wistar rats treated with the combination of heroin and tramadol.*, J Anal Toxicol. 2012 Oct;36(8):548-59, PMID 22933659

[15] Toxic Substances in water (http://lincoln.pps.k12.or.us/lscheffler/ToxicSubstances in water.htm)

[16] D C Kay, W B Pickworth und GL Neider: *Morphine-like insomnia from heroin in nondependent human addicts*. In: Br J Clin Pharmacol. 11, Nr. 2, 1981, S. 159–169; .

[17] Jörn Patzak, Wolfgang Bohnen: *Betäubungsmittelrecht.* Beck, München 2009, ISBN 978-3-406-58639-2, Kapitel 1 Rdn. 12

[18] Stand der Drogenproblematik in Europa 2008 (http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_64227_DE_EMCDDA_AR08_de.pdf) (PDF; 4,0 MB)

[19] Gabrielle Drunecky: . Stabstelle Information & Dokumentation, Wien, 2002.

[20] Informationen über Safer Sniefing (http://www.suchtzentrum.de/drugscouts/dsv3/ges/safsniefen.html) Drug Scouts Leipzig

[21] *Nicht traumatische intrazerebrale Blutungen* (http://www.bullmed.ch/k2/pages/support/view.asp?k2dockey=C:\Inetpub\wwwroot\saez\pdf\2000\2000-27\2000-27-730.PDF@saez_d), Fortbildungsskript der Zerebrovaskuläre Arbeitsgruppe der Schweiz (ZAS) und Schweizerische Herzstifung (SHS)

[22] Pino Arlacchi: *Mafiose Ethik und der Geist des Kapitalismus. Die unternehmerische Mafia*, Cooperative Verlag, Frankfurt am Main 1989, S. 186

[23] Pino Arlacchi: *Mafiose Ethik und der Geist des Kapitalismus. Die unternehmerische Mafia*, Cooperative Verlag, Frankfurt am Main 1989, S. 188-189

[24] Catherine Lamour und Michel Lamberti: *Die Opium-Mafia*, Suhrkamp, Frankfurt am Main 1973, S. 217-218
[25] Pino Arlacchi: *Mafiose Ethik und der Geist des Kapitalismus. Die unternehmerische Mafia*, Cooperative Verlag, Frankfurt am Main 1989, S. 189
[26] Pino Arlacchi: *Mafiose Ethik und der Geist des Kapitalismus. Die unternehmerische Mafia*, Cooperative Verlag, Frankfurt am Main 1989, S. 186-188
[27] Catherine Lamour und Michel Lamberti: *Die Opium-Mafia*, Suhrkamp, Frankfurt am Main 1973, S. 190
[28] Pino Arlacchi: *Mafiose Ethik und der Geist des Kapitalismus. Die unternehmerische Mafia*, Cooperative Verlag, Frankfurt am Main 1989, S. 191
[29] Pino Arlacchi: *Mafiose Ethik und der Geist des Kapitalismus. Die unternehmerische Mafia*, Cooperative Verlag, Frankfurt am Main 1989, S. 191-193
[30] Enno Freye: *Opioide in der Medizin.* 8. aktualisierte Auflage. Springer, Heidelberg 2009, ISBN 978-3-540-88796-6.
[31] L. Gronbladh, L.S. Ohlund, L.M. Gunne: *Mortality in heroin addiction: impact of methadone treatment.* In: *Acta Psychiatr Scand.* 1990;82, S. 223–227; PMID 2248048.
[32] S. Darke, J. Ross: *Suicide among heroin users: rates, risk factors and methods.* In: *Addiction.* 2002 Nov;97(11), S. 1383–1394; PMID 12410779.
[33] Nicholas Seivewright, Mark Parry: *Community Treatment of Drug Misuse: More Than Methadone.* Cambridge University Press, 2009.
[34] *Das bundesdeutsche Modellprojekt zur heroingestützten Behandlung Opiatabhängiger – eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte Therapiestudie.* (http://www.heroinstudie.de/ergebnisse_jan_08.html) auf: *heroinstudie.de* 2008.
[35] A. Seidenberg, U. Honegger: *Heroin.* In: *pharma-kritik.* Jahrgang 19, Nr. 9/1998 (online) (http://www.infomed.ch/pk_template.php?pkid=377)
[36] *Pschyrembel klinisches Wörterbuch.* 259. Auflage, 2007.
[37] James Ostrowski: *Thinking about Drug Legalization.* (http://www.cato.org/pub_display.php?pub_id=981) In: *Cato Institute Policy Analysis.* 25. Mai 1989, no. 121.
[38] Christian Haasen u. a.: *Heroin-assisted treatment for opioid dependence: randomised controlled trial.* (http://bjp.rcpsych.org/cgi/content/full/191/1/55) In: *The British Journal of Psychiatry.* 191, 2007, S. 55–62 ()
[39] Diaphin (http://compendium.ch/search/prod/diaphin)
[40] *Music: Loaded – Great heroin songs of the rock era.* (http://www.nuaa.org.au/index.php?option=com_content&view=article&id=123:music-loaded-great-heroin-songs-of-the-rock-era&catid=8:issue-no-52-summer-200708&Itemid=5) auf: *nuaa.org.au*
[41] Hugh Cornwell: *The Stranglers - Song by Song*. 2001
[42] Bundesversammlung der Schweizerischen Eidgenossenschaft: Bundesgesetz über die Betäubungsmittel und die psychotropen Stoffe (http://www.admin.ch/ch/d/sr/8/812.121.de.pdf) (Betäubungsmittelgesetz, BetmG; PDF; 183 kB)
[43] N. Metrebian u. a.: *Patients receiving a prescription for diamorphine (heroin) in the United Kingdom.* In: *Drug and Alcohol Review.* 25, Nr. 2, S. 115–121 ()
[44] *Substitution treatment – In EMCDDA 2000 Annual report on the state of the drugs problem in the European Union.* (http://docs.google.com/viewer?a=v&q=cache:E8-0UHQQWP4J:www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_37235_DE_sel00_1de.pdf+"BEsitz+von+Heroin"&hl=de&gl=at&pid=bl&srcid=ADGEESh7B5r_MnBpPbK091IuM1aAJVoQCu9pmeQeTCq4zsHlQkiXzi1n1mBSV7cvOpYDSsT5q22VydAqk-ADPn_cJUs85OUr8bJJivJwAD9lBR597i
sig=AHIEtbTR4EDbxrHfzQUsl6JFxHOKs0OcuQ) Jahresbericht über den Stand der Drogenproblematik in der Europäischen Union
[45] *Joints erlaubt: Neues Drogengesetz in Tschechien.* (http://www.aerztezeitung.de/panorama/article/585133/joints-erlaubt-neues-drogengesetz-tschechien.html) auf: *Ärzte Zeitung online.* 21. Januar 2010.

Weblinks

- Links zum Thema Heroin (http://www.dmoz.org/World/Deutsch/Gesellschaft/Drogen/Arten/Heroin/) im Open Directory Project
- Geschichte eines „Hustensaftes“: 100 Jahre Heroin von BAYER (http://www.cbgnetwork.org/Ubersicht/Zeitschrift_SWB/SWB_1998/SWB01_98/100_Jahre_Heroin/100_jahre_heroin.html) von *Hubert Ostendorf* aus der Zeitschrift *STICHWORT BAYER* (http://www.cbgnetwork.org/Ubersicht/Zeitschrift_SWB/zeitschrift_swb.html), Ausgabe SWB 01/1998 (http://www.cbgnetwork.org/Ubersicht/Zeitschrift_SWB/SWB_1998/SWB01_98/swb01_98.html)
- *Werbe-Motive von BAYER aus dem Jahr 1912 aufgetaucht* (http://www.cbgnetwork.org/4122.html) Werbung für Heroin
- *Heroin* (http://erowid.org/chemicals/heroin). In: *Erowid.* (englisch)
- Arzneimittel-Kompendium der Schweiz: Heroin-Präparate (http://compendium.ch/search/all/Diaphin/de)

Weblinks zur Pharmakologie

- Institut für Klinische Chemie der Universitäten Heidelberg und Mannheim (http://www.ma.uni-heidelberg.de/inst/ikc/ikc-toxikologie.html)

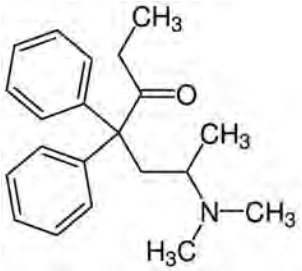
Weblinks zum Thema Heroinabgabe und Methadonprogramme

- Offizielle Seite zum Bundesdeutschen Heroinmodellprojekt (http://www.heroinstudie.de)
- *Liberale Drogenpolitik erfolgreich.* (http://www.tagesanzeiger.ch/dyn/news/zuerich/630903.html) In: *Tages-Anzeiger.* 2. Juni 2006.
- *Unbequeme Sensation – Kontrollierte Herointherapie wirkungsvoller als Methadonersatz.* (http://www.dradio.de/dlf/sendungen/forschak/513595/) Deutschlandradio, 23. Juni 2006.
- *Stoff vom Staat.* (http://www.zeit.de/2006/28/L-Heroin?page=all) In: *Die Zeit.* 6. Juli 2006.
- *Verordnung über die ärztliche Verschreibung von Heroin vom 8. März 1999 (Stand am 1. Januar 2010).* (http://www.admin.ch/ch/d/sr/8/812.121.6.de.pdf) Schweizer Rechtslage (PDF, 28 kB)
- *Heroin für Arne B.* (http://www.zeit.de/2008/12/Heroin) In: *Die Zeit.* 12. März 2008.

Sonstige Presseberichte

- *Mein erstes Mal: Alex, 17, spritzt Heroin.* (http://www.spiegel.de/schulspiegel/leben/0,1518,496792,00.html) auf: *Spiegel online.* 6. August 2007.

Methadon

Strukturformel	
	
Struktur ohne Stereochemie	
Allgemeines	
Freiname	Methadon
Andere Namen	• IUPAC: (*RS*)-6-(Dimethylamino)-4,4-diphenylheptan-3-on • DL-(Dimethylamino)-4,4-diphenylheptan-3-on • (±)-6-(Dimethylamino)-4,4-diphenylheptan-3-on • *rac*-6-(Dimethylamino)-4,4-diphenylheptan-3-on • Latein: Methadonum
Summenformel	$C_{21}H_{27}NO$
CAS-Nummer	• 76-99-3 [(*RS*)-Methadon] • 5653-80-5 [Methadon D- bzw. (*S*)-(+)-Enantiomer] • 125-58-6 [Methadon L- bzw. (*R*)-(−)-Enantiomer] • 1095-90-5 [(*R*)-Methadon·Hydrochlorid]
PubChem	4095 [1]
ATC-Code	N07 BC02 [2] N02 AC52 [3]
DrugBank	APRD00485 [4]
Kurzbeschreibung	Weißes bis fast weißes, kristallines Pulver (L-Polamidon·Hydrochlorid)
Arzneistoffangaben	
Wirkstoffklasse	• Opioid-Analgetikum • Diphenylpropylamin-Derivat
Eigenschaften	
Molare Masse	309,45 $g \cdot mol^{-1}$(Methadon)
Schmelzpunkt	• 100 °C (freie Base, Enantiomer)[5] • 77 °C (freie Base, racemisches Gemisch) • 248 °C (Hydrochlorid, Enantiomer) • 237 °C (Hydrochlorid, racemische Verbindung)
pK_s-Wert	8,94
Löslichkeit	• Wasser: 48,5 $mg \cdot L^{-1}$ (25 °C) • leicht löslich in Ethanol (Hydrochlorid)
Sicherheitshinweise	

Bitte die eingeschränkte Gültigkeit der Gefahrstoffkennzeichnung bei Arzneimitteln beachten	
GHS-Gefahrstoffkennzeichnung	
Gefahr	
H- und P-Sätze	H: 300 P: 264 - 301+310
EU-Gefahrstoffkennzeichnung [6]	
T **Giftig**	
R- und S-Sätze	R: 25 S: 45
LD_{50}	• 86 $mg \cdot kg^{-1}$ (Ratte p.o.) • 35 $mg \cdot kg^{-1}$ (Maus i.p.)
Soweit möglich und gebräuchlich, werden SI-Einheiten verwendet. Wenn nicht anders vermerkt, gelten die angegebenen Daten bei Standardbedingungen.	

Methadon ist ein vollsynthetisch hergestelltes Opioid mit starker schmerzstillender Wirksamkeit. Methadon ist reiner Agonist am μ-Opioid-Rezeptor. Es hat als Heroin-Ersatzstoff im Rahmen von Substitutionsprogrammen seine Wirksamkeit bewiesen[7] und wurde deshalb 2005 von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) in die Liste der unentbehrlichen Arzneimittel der Weltgesundheitsorganisation aufgenommen.[8]

Geschichte

Die später Methadon benannte Substanz wurde 1937[9] von Max Bockmühl und Gustav Ehrhart, zwei Mitarbeitern der zum I.G. Farben-Konzern gehörenden Hoechster Farbwerke, mit der Synthesenummer VA 10820 entwickelt und 1938 zum Patent angemeldet.[10][11] Die analgetische Wirkung von VA 10820 wurde 1942 in einer kleinen klinischen Studie erstmals festgestellt. Erst 1945 wurde diese Wirkung von Otto Schaumann, beziehungsweise unabhängig von ihm von Charles C. Scott und K. K. Chen,[12] beides Mitarbeiter an den *Lilly Research Laboratories* von Eli Lilly, definitiv nachgewiesen. Nach dem Zweiten Weltkrieg kam VA 10820 auf dem Weg der Patent- und Vorschriftenenteignung in die Vereinigten Staaten. 1947 erhielt VA 10820 den Freinamen *Methadon* bzw. in den USA *Methadone*. Im gleichen Jahr erfolgte von Eli Lilly die Markteinführung eines racemischen Methadons unter dem Markennamen *Dolophine*®. Jede ausländische Firma konnte das Herstellungsrecht erwerben. Später wurde Methadon dann weltweit unter verschiedenen Markennamen vertrieben. Im Januar 1949 konnte die nach der Auflösung der I.G. Farben neu gegründete Hoechst AG Methadon unter der Bezeichnung *Polamidon*® als stark wirkendes Schmerzmittel selbst auf den Markt bringen.[13]

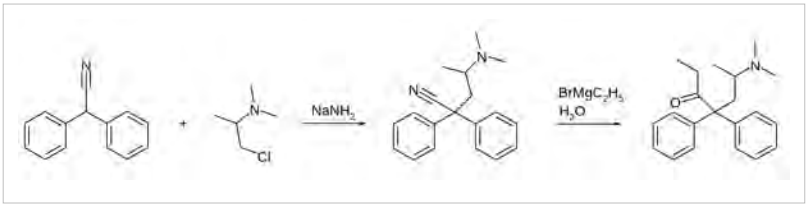
Seit den 1960er Jahren wird Methadon (zuerst in den USA) als Substitutionsmittel bei Heroinabhängigkeit eingesetzt, wobei in den ersten Jahren ausschließlich mit sehr hohen Dosen in hochstruktierten Programmen mit dem Ziel einer Dauersubstitution gearbeitet wurde – dies, weil die Opioidabhängigkeit als metabolische Störung gesehen wurde, die wie andere Stoffwechselerkrankungen auch zu behandeln sei.[14] In Deutschland wurde die Substitutionsmethode mit Dihydrocodein von dem Kieler Arzt Gorm Grimm eingeführt.[15]

Chemie

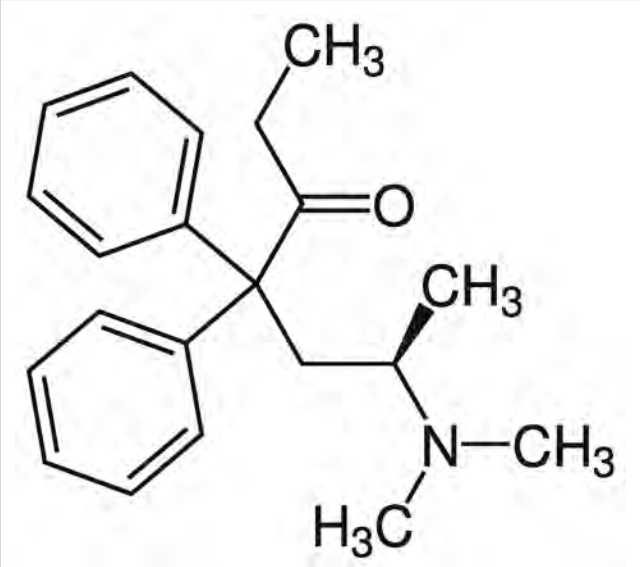
Gewinnung und Darstellung

Methadon wird vollsynthetisch hergestellt, im Gegensatz z. B. zu Heroin, das halbsynthetisch aus dem natürlichen Opium-Alkaloid Morphin hergestellt wird. Chemisch-strukturell unterscheidet sich Methadon deutlich von Morphin und Heroin. Die technische Synthese des racemischen Methadons ist recht einfach und geht aus von dem durch Kolbe-Nitrilsynthese leicht erhältlichen Diphenylacetonitril hervor.[16]

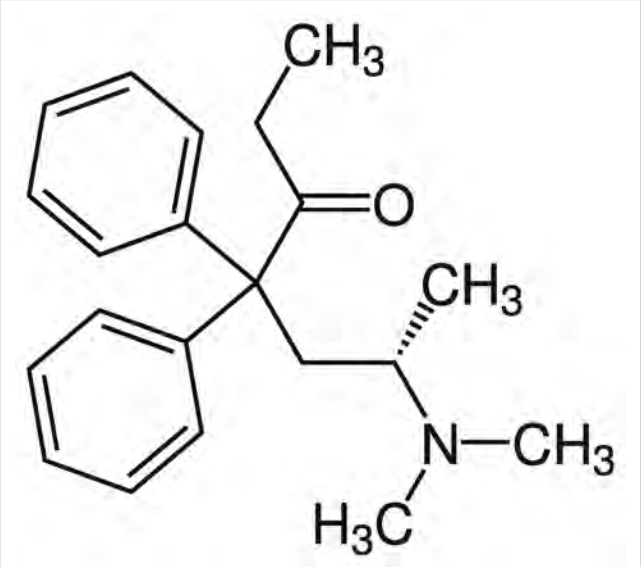
Stereochemie



Methadon ist chiral, es liegt daher in der Regel als 1:1-Gemisch (Racemat) von zwei spiegelbildlichen Molekülen (Enantiomeren) vor. Im Gegensatz zum linksdrehenden *Levomethadon* ist das rechtsdrehende *Dextromethadon* zwar ein potentes Antitussivum, besitzt aber nahezu keine analgetische Potenz. Daraus ergibt sich, dass L-Polamidon® (Levomethadon) doppelt so stark analgetisch wirksam ist wie das *rac*-Methadon, und Polamidon demnach gegenüber *rac*-Methadon nur halb so hoch zu dosieren ist. In Deutschland sind *rac*-Methadon (*Methaddict*® Tabletten bzw. als Grundsubstanz) und Levomethadon zur Heroinsubstitution oder als starkes Schmerzmittel verschreibungsfähig und über Apotheken beziehbar.



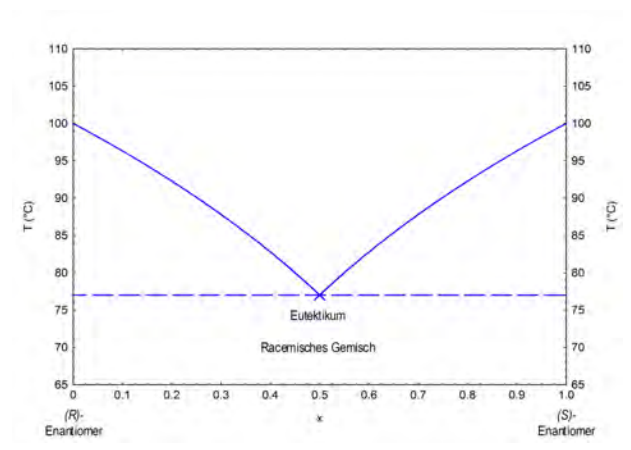
Levomethadon oder L-Methadon



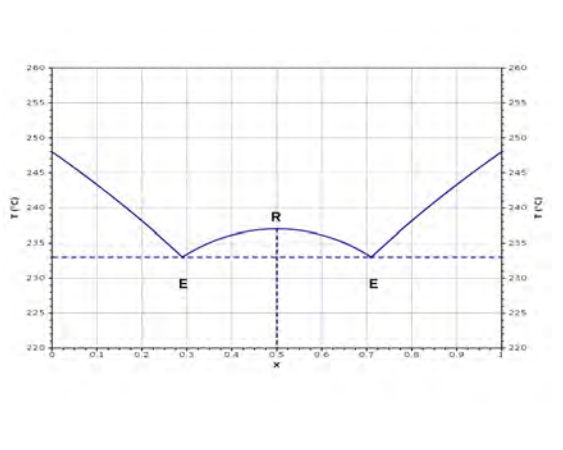
Dextromethadon oder D-Methadon

Eine Trennung des racemischen Gemischs kann über diastereomere Salze mit L-(+)-Weinsäure erfolgen.[17]

Die reinen Enantiomere der freien Base schmelzen bei 100 °C. Das Racemat liegt als racemisches Gemisch mit einem eutektischen Schmelzpunkt von 77 °C vor. Enantiomerenreines Methadon-Hydrochlorid zeigt einen Schmelzpunkt bei 248 °C. Im Falle des 1:1-Gemisches der enantiomeren Hydrochloride wird eine racemische Verbindung mit einem Schmelzpunkt von 237 °C gebildet, die im Phasendiagramm eutektische Schmelzpunkte mit den Enatiomeren bei 233 °C bei Zusammensetzungen von 0.29/0,71 bzw. 0,71/0,29 zeigen.



Phasendiagramm von Methadon Base



Phasendiagramm von Methadon-Hydrochlorid mit R - racemische Verbindung, E - Eutektikum

Pharmakologie

Methadon bindet dosisabhängig an den HERG-Kanal, einen spannungsaktivierten, einwärtsgleichrichtenden Kaliumkanal in Herzmuskelzellen, und blockiert diesen in der Folge, wodurch es zu einer QT-Zeit-Verlängerung kommt (*siehe* Long-QT-Syndrom). Methadon wird hauptsächlich über das Cytochrom P450 (CYP) Isoenzym CYP3A4 zu den inaktiven Metaboliten 2-Ethyliden-1,5-dimethyl-3,3-diphenylpyrrolidin (EDDP) und 2-Ethyl-5-methyl-3,3-diphenylpyralin (EMDP) abgebaut.[18] In geringerem Ausmaß spielen 2B6, 2C8, 2C18, 2C19 und 2D6 eine Rolle.[19] Die gleichzeitige Einnahme von Medikamenten, die diesen Abbauweg blockieren, führt zu einer Erhöhung der Plasmakonzentration von Methadon, ebenso wie die Einnahme von Medikamenten, die stark an Plasmaproteine gebunden werden, da Methadon zu 85–90 % an ebendiese Proteine gebunden wird. Umgekehrt kann Kokain die Plasmakonzentration von Methadon verringern.[20] Tabellarische Auflistungen der Interaktionen von Methadon mit anderen Medikamenten stehen zur Verfügung.[21]

Wirkung

Methadon hat als Opioid dasselbe Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil und somit (Ausnahme: Buprenorphin) im Wesentlichen dasselbe Gefahrenpotential wie andere Opioide. Allerdings erzeugt es wegen der langsamen Anflutung bei oraler Anwendung keinen Kick (jenes plötzliche, intensive Wohlbefinden, das mit zur Entstehung einer Abhängigkeit führt).

Eingesetzt wird Methadon vor allem in unterschiedlichsten Abgabeprogrammen für Heroinabhängige. Diesbezüglich gilt eine Methadongabe als eine der wirksamsten Therapien überhaupt, sodass Vergleichsstudien gegenüber Placebo seit Anfang der 1980er Jahre aus ethischen Gründen nicht mehr vertretbar sind. Allerdings muss auch betont werden, dass ein Großteil der beabsichtigten Methadonwirkung auf der Tatsache beruht, dass es in besonderen, *strukturierten Programmen* angeboten wird.[14] Bei den meisten Teilnehmern führt eine tägliche Einmalgabe zur gewünschten Stabilisierung, wobei durch eine Cochrane-Studie zumindest zweifelsfrei belegt werden konnte, dass durch Methadon Patienten in Betreuung gehalten werden können und es zu weniger Heroin-Konsum kommt. Zu beachten ist hier, dass (vom Patienten selbst als ausreichend bezeichnete) Dosierungen bis zu 40 mg durch handelsübliches Straßenheroin leicht „überwunden“ werden. Eine Opioidblockade-Wirkung kann erst ab Dosierungen von 60 mg erzielt werden: Das heißt, dass ein Beikonsum von handelsüblichen Opioiden wie Morphin, Heroin oder Hydromorphon keine narkotischen (und euphorisierenden) Effekte bewirkt.[22]

Einige Substituierte bauen Methadon schneller ab (sogenannte „*fast metabolizer*“), sodass es zum Ende eines 24-stündigen Dosierungsintervalls zu Entzugssymptomen kommen kann, und hier u. U. eine Abgabe in zwei

Tagesdosen erfolgen muss. Ist eine Abstinenz von Opioiden das Behandlungsziel, können bei langsamem Ausschleichen die Entzugssymptome erträglich gehalten werden. Auch der Heroinentzug selbst kann mit Methadon aufgefangen und zu Ende geführt werden (z. B. bei Krankenhaus- und Gefängnisaufenthalten).

Nebenwirkungen

Eine Beurteilung der unerwünschten Wirkungen des Methadons ist von mehreren Voraussetzungen abhängig. Erstens kann ein Mensch mit einer seit mehreren Jahren bestehenden Opiatabhängigkeit bezüglich Wirkung und Nebenwirkungen eines Opiatersatzstoffes schwerlich einem Menschen ohne Drogenerfahrung gegenübergestellt werden. Zweitens können angegebene Nebenwirkungen des Medikaments als Symptome von Erkrankungen aufgefasst werden, die schon zur Zeit des Drogenkonsums bestanden oder durch den Drogenkonsum entstanden und zu diesem Zeitpunkt nicht entsprechend wahrgenommen oder berücksichtigt wurden. Drittens sind auch Besonderheiten der Drogenkultur mit ihren bestimmten Sichtweisen in Rechnung zu stellen.[23][24] Tatsächlich dürfte es so sein, dass viele unerwünschte Wirkungen als Folge einer zu Beginn der Substitutionsbehandlung ungeeigneten Medikamentendosis zu erklären sind.

So ist auch die gesuchte Euphorie aufgrund der Toleranzentwicklung trotz höherer Heroindosen zunehmend schwerer zu erzielen. Dass Substituierte mit hohen Dosen an Methadon unter ausreichend langer Behandlung kaum mehr über unerwünschte Wirkungen – wie Schläfrigkeit und Benommenheit – klagen als Substituierte mit niedrigen Methadondosen (3,9 % gegenüber 4,3 %),[25] dürfte auf ebendiese Toleranzentwicklung zurückzuführen sein.

Nebenwirkungen können bei Methadondosen auftreten, die die vorbestehende Toleranz gegenüber Opioiden aufgrund des Vorkonsums überschreiten. Dies sind Müdigkeit, Schlafstörungen, Benommenheit, Übelkeit, Erbrechen, Ödeme (Flüssigkeitseinlagerung) in den Beinen, Harnverhaltung und Obstipation (Verstopfung). Sie verschwinden in der Regel mit der Toleranzentwicklung oder Reduktion der Dosis. Am längsten halten sich Schlaf- und sexuelle Störungen (bei einer Substitutionsdauer von drei Jahren noch in ca. 20 Prozent). Bis zu 50 Prozent der Substituierten klagen teilweise noch länger über verstärktes Schwitzen (Hyperhidrose).

QT-Zeit-Verlängerung

Eine Verlängerung der QT-Zeit im EKG stellt einen Risikofaktor für das Auftreten von Herzrhythmusstörungen und hier besonders von potentiell lebensgefährlichen Torsade de pointes (TdP) dar. Eine Reihe von Faktoren wurde identifiziert, die die Wahrscheinlichkeit einer QT-Zeit-Verlängerung und nachfolgenden TdP erhöhen, nämlich weibliches Geschlecht, Hypokaliämie, erniedrigte Magnesium-Serumspiegel, bekannte Arzneimittelinteraktionen in der Vorgeschichte, bestehende Herzprobleme, ein unerkanntes angeborenes Long-QT-Syndrom (LQTS) und ein prädisponierender DNA-Polymorphismus. Zur Bedeutung dieser Faktoren für Methadonsubstituierte können bislang allerdings noch keine Angaben gemacht werden. Trotzdem müssen sie in der Substitutionstherapie berücksichtigt werden.[26] Etwa 2 % der Patienten, die Methadon erhalten, entwickeln eine verlängerte QT-Zeit, von diesen wieder rund 2 % Torsade de pointes. 2009 wurden in den USA Leitlinien für das QT-Zeit-Screening bei Methadonsubstituation veröffentlicht.[27] Verlängerungen der QT-Zeit und Torsade-de-pointes-Episoden waren ursprünglich auch der Grund für das Aussetzen der Vermarktung von LAAM.

Die QT-Zeit-Verlängerung wird hauptsächlich über Dextromethadon vermittelt, eine QT-Zeit-Verlängerung tritt daher auch nur bei der Substitution mit dem Racemat auf. Eine durch das Racemat induzierte QT-Zeit-Verlängerung kann durch einen Wechsel der Substution auf Levomethadon (L-Polamidon) rückgängig gemacht werden.[28]

Eine Methadongabe gilt als sicher, solange die Möglichkeit einer QT-Zeit-Verlängerung berücksichtigt, mittels EKG-Kontrollen vor der Therapie, einen Monat nach Therapiebeginn und dann in jährlichen Abständen überprüft wird, die Patienten informiert und entsprechende Konsequenzen aus den Ergebnissen gezogen werden. Somit empfehlen diese Richtlinien auch keinen Wechsel auf ein anderes Substitutionsmittel,[29][30] nachdem in den USA retardierte Morphine, die keine QT-Zeit-Veränderung bewirken, in Substitutionsprogrammen nicht zugelassen sind. In Österreich ist ein Wechsel auf ebendiese retardierten Morphine möglich.

Intoxikation

Zeichen einer Überdosierung von Opioiden sind bis zur Größe eines Stecknadelkopfes verengte Pupillen (Miosis), schwere Atemdepression und Bewusstseinsstörungen bis zum Koma (als sog. Opioidtrias), Blutdruckabfall mit Tachykardie, Hypothermie und abgeschwächte Reflexe bis zur Areflexie.[31] Bei Personen ohne Opioid-Toleranz können weniger als ein Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht tödlich sein. Das heißt, dass die tödliche Dosis für ein Kleinkind weniger als 10 mg und für Erwachsene bei 40–50 mg betragen kann. Bei einer Einstellung auf Methadon waren Todesfälle in den ersten zwei Wochen der Behandlung mit einem Dosisbereich von 25–100 mg verbunden, wobei die meisten bei Dosierungen von 40–60 mg auftraten. Wenn immer möglich sollten daher Patienten zur Zeit des ersten Wirkungsmaximums (drei bis vier Stunden nach der ersten Einnahme) auf Zeichen der Überdosierung (oder anhaltende Entzugssymptome) überprüft werden. - Zur Behandlung einer Überdosierung stehen antagonistisch wirkende Medikamente wie z. B. Naloxon oder Naltrexon zur Verfügung, wobei die Wirkdauer von ersterem wesentlich kürzer ist (ca. 1 Stunde) als die des Wirkstoffs Methadon bzw. Levomethadon (bis 48 Stunden atemdepressive Wirkung) und deshalb ggf. mehrfach nachdosiert werden muss.

Opioidabhängige mit regelmäßigem Konsum sind für eine Intoxikation weniger empfänglich als Gelegenheitskonsumenten oder Abhängige nach einem Opioidentzug.

Anwendung

Methadon ist in Tropfen- oder Tablettenform, in Österreich ausschließlich als Sirup, erhältlich. Für die Einnahme wird es meist mit Zuckersirup, Saft oder Wasser verdünnt oder eingefärbt, um so bei einer Take Home-Vergabe den missbräuchlichen intravenösen Konsum zu verhindern. In Deutschland hat sich hauptsächlich die Verabreichung und Mitgabe von flüssigen Zubereitungen durchgesetzt; vor allem weil dies den Vorteil bietet, die Dosis langsam in sehr kleinen, (bis hin zu tropfenweisen) Schritten zu verringern, was hilfreich ist, um Entzugserscheinungen zu vermeiden. Überdies wird so vermieden, dass die Patienten ungeschluckte Tabletten anschließend wieder ausspucken, um sich diese später zu injizieren oder veräußern, wie es bei Subutex (Wirkstoff: Buprenorphin) oft geschieht. Methadontabletten können ohne vorherige Auflösung direkt eingenommen werden. Der Vorteil bei der Einnahme als Tablette liegt in der geringeren zahnschädigenden Wirkung gegenüber den häufig zuckerhaltigen Lösungen.

In Deutschland wird Levomethadon als hochpotentes Schmerzmittel zur Behandlung von starken akuten und chronischen Schmerzen eingesetzt. Das Medikament ist als Lösung zur oralen Anwendung und in Ampullen zur Injektion erhältlich.

Missbrauch und „Substitutionserweiterung“

Auch für den Heroinersatzstoff Methadon hat sich ein sog. grauer Markt gebildet, da einige Substituierte das Medikament nach der Abgabe durch die Apotheken weiterverkaufen. Graumarkt weist auf Medikamente, die ursprünglich aus einer legalen Behandlung stammen, während der Schwarzmarkt ausschließlich illegale Strukturen hat. 2007 ergab eine Befragung von 586 Drogenabhängigen in New York City zu Konsum, anders als verordnetem Konsum und illegalem Verkauf, dass 501 dieser Personen schon einmal ein verschreibungspflichtiges Opioid, davon 71,9 % zumindest einmal Methadon, eingenommen und von diesen wieder 64,7 % die Substanz schon einmal weiterverkauft hatten.[32]

Laut einer 2005 veröffentlichten Befragung von Drogenkonsumenten der Berliner Fixpunkt e. V. in deren Einrichtungen[33] hatte mehr als die Hälfte der Befragungsteilnehmer (von denen 60% aktuell substituiert wurden) bereits mindestens einmal Methadon intravenös konsumiert. In den vorangegangenen 30 Tagen hatte dies gut ein Viertel praktiziert, überwiegend in Verbindung mit Benzodiazepin-Tablettenkonsum oder kombiniert mit Kokain.

Der Preis für einen Milliliter bewegt sich regional zwischen 1,00 € und 7,00 €, je nachdem ob es sich um Methadon oder das teuerere L-Polamidon handelt. Außerdem hängt der Preis davon ab, wie der Markt mit Heroin versorgt ist.

Durch jede Weitergabe verordneter Substitutionsmittel wird das Ziel einer geordneten und kontrollierten Abgabe auch bezüglich der gesundheitlichen Konsequenzen ad absurdum geführt. In den USA ist die Anzahl der Todesfälle durch den Missbrauch verordneter Medikamente seit 1999 signifikant angestiegen. Jedes Jahr sterben mehr als 20.000 Personen durch Überdosierungen, besonders in der Altersgruppe von 35 bis 44 Jahren. Opioide, die für gewöhnlich zur Schmerztherapie verordnet werden, sind die häufigste Ursache – und von den Opioiden ist das wieder Methadon.[34] Die Todesfälle durch verordnete Opioide stiegen von 3994 im Jahre 2001 auf 8541 im Jahre 2005.[35]

In Österreich und einigen deutschen Substitutionspraxen muss der Patient auch deshalb täglich sein Substitutionsmittel persönlich abholen. Ausnahmen werden in Österreich mit § 23e der Rechtsvorschrift für die Suchtgiftverordnung geregelt.[36]

In Österreich ist eine Weitergabe des Substitutionsmittels Methadon nach dem Suchtmittelgesetz gerichtlich strafbar. Ein Ausschluss aus der Substitutionsbehandlung kann unter anderem erfolgen durch

- Beigebrauch anderer Substanzen, die die Substitutionsbehandlung oder den Gesundheitszustand gefährden,
- die Weitergabe oder intravenöse Anwendung des Substitutionsmittels,
- den widerrechtlichen Handel mit Suchtgiften oder suchtmittelhaltigen Arzneimitteln und
- die missbräuchliche Verwendung von Rezepten.

Handelsnamen

Monopräparate: Heptadon (A), Ketalgin (CH), Methaddict, (L-)Polamidon, Eptadone (D) sowie als Generikum (CH)

Literatur

- Hans V. Happel, Frank Männike: *Über-Leben mit Methadon. Für eine alternative Drogenpolitik*. Konkret Literatur, Hamburg 1992, ISBN 3-89458-116-6.
- Sandra Trkulja: *Bestimmung und Auswertung von Enantiomeren in Körperflüssigkeiten bei der Methadonsubstitution*. [Diss. Tübingen]. Shaker, Aachen 2003, ISBN 3-8322-2291-X.
- Torsten Schmidt: *Drogenhilfe und Graumarkt: Beispiele Amsterdam und Bremen*. [Diss. Bremen] Leske + Budrich, Opladen 2002, ISBN 3-8100-3403-7.
- U. Honegger, A. Seidenberg: *Methadon, Heroin und andere Opioide: Medizinisches Manual für die ambulante opioidgestützte Behandlung*. Huber, Bern u. a. 1998, ISBN 3-456-82908-6.
- R. Gerlach, H. Stöver: *Vom Tabu zur Normalität – 20 Jahre Substitution in Deutschland*. Lambertus, Freiburg i.Br. 2005, ISBN 3-7841-1605-1.

Weblinks

- Arzneimittel-Kompendium der Schweiz: Methadon-Präparate [37]
- *Index Methadon-/Substitutionsbehandlung* [38]
- *Methadon* [39]. In: *Erowid.* (englisch)

Einzelnachweise

[1] http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=4095

[2] http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=N07BC02

[3] http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=N02AC52

[4] http://www.drugbank.ca/drugs/APRD00485

[5] Kuhnert-Brandstätter, M.; Friedl, L.: *Beitrag zur thermischen Analyse und zur Polymorphie optischer Antipoden: Pantolacton, Methadon und Usninsäure*, Mikrochim. Acta 1979, Vol. 72, S. 97–110, .

[6] Seit 1. Dezember 2012 ist für Stoffe ausschließlich die GHS-Gefahrstoffkennzeichnung zulässig. Bis zum 1. Juni 2015 dürfen noch die R-Sätze dieses Stoffes für die Einstufung von Gemischen herangezogen werden, anschließend ist die EU-Gefahrstoffkennzeichnung von rein

historischem Interesse.

[7] RP Mattick, C Breen, J Kimber, Marina Davoli: "Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence" (http://www.evidencebasedpracticenetwork.net/Documents/Methadone_maintenance_therapy_review.pdf) (PDF; 369 kB) Cochrane Drugs and Alcohol Group, 2009

[8] *WHO Model List of Essential Medicines* (http://whqlibdoc.who.int/hq/2011/a95053_eng.pdf) *(PDF; 442 kB)*, eingesehen am 20. September 2012.

[9] Foundation for a Drug-Free World: *The Truth About Painkillers.* Drug-Free World, S. 16.

[10] M. Bockmühl, G. Ehrhart: *Verfahren zur Darstellung von basischen Estern.* Deutsches Reichspatent Nr. 711069, Anmeldedatum: 11. September 1938, Veröffentlichung: 25. September 1941

[11] P. O. Wolff: *On pethidine and methadone derivatives.* In: *Bulletin of the World Health Organization.* Band 2, Nummer 2, 1949, S. 193–204, . PMID 15409516. .

[12] C. C. Scott, K. K. Chen: *The action of 1,1-diphenyl-1-(dimethylaminoisopropyl)-butanone-2, a potent analgesic agent.* In: *Federation proceedings.* Band 5, Nummer 1, 1946, S. 201, . PMID 20983210.

[13] E. M. Stoya: *M wie Methadon.* (http://www.pta-aktuell.de/praxis/news/7633-M-wie-Methadon/) In: *Die PTA IN DER APOTHEKE.* 11, 2011, S. 20.

[14] Nicholas Seivewright, assisted by Mark Parry: *Community Treatment of Drug Misuse: More Than Methadone.* Cambridge University Press, 2009

[15] A. Ulmer, R. Ullmann: *Nachruf Gorm Grimm.* (http://www.jesbielefeld.de/jesjournal/Nachruf Grimm.pdf) (PDF; 292 kB) In: *Suchttherapie* 2008; 9: S. 185–186. .

[16] E. Breitmaier: *Alkaloide*, Teubner-Verlag, 1997, S. 158.

[17] Merck & Co., US 2 644 010, 1953.

[18] Yutaka Oda and Evan D. Kharasch: „Metabolism of Methadone andlevo-α-Acetylmethadol (LAAM) by Human Intestinal Cytochrome P450 3A4 (CYP3A4): Potential Contribution of Intestinal Metabolism to Presystemic Clearance and Bioactivation.“ J Pharmacol Exp Ther. 2001 Sep;298(3): S. 1021–1032; PMID 11504799.

[19] Stewart B. Leavitt, Marc Shinderman, Sarz Maxwell, Chin B. Eap and Philip Paris: „When "Enough" is not Enough: New Perspectives on Optimal Methadone Maintenance Dose“ (http://www.drugpolicy.org/docUploads/meth404.pdf) (PDF; 95 kB) Mount Sinai Journal of Medicine - Volume 67, Number 5 & 6: S. 404–411.

[20] McCance-Katz EF, Jatlow P, Rainey PM.: „Effect of cocaine use on methadone pharmacokinetics in humans.“ Am J Addict. 2010 Jan-Feb;19(1): S. 47–52; PMID 20132121.

[21] Elinore F. McCance-Katz: Methadone-Drug Interactions (Medications, illicit drugs, & other substances) (http://pain-topics.org/pdf/Methadone-Drug_Intx_2006.pdf) (PDF; 675 kB)

[22] Richard A. Rettig,Adam Yarmolinsky,Institute of Medicine (U.S.). Committee on Federal Regulation of Methadone Treatment: Federal regulation of methadone treatment (1995) (http://www.nap.edu/openbook.php?record_id=4899&page=45)

[23] Goldsmith DS, Hunt DE, Lipton DS, Strug DL: *Methadone folklore: beliefs about side effects and their impact on treatment.* Hum Organ. 1984;43: S. 330–340. (http://sfaa.metapress.com/app/home/contribution.asp?referrer=parent&backto=issue,5,12;journal,101,271;linkingpublicationresults,1:113218,1)

[24] Dana E. Hunt, Douglas S. Lipton, Douglas S. Goldsmith, David L. Strug and Barry Spunt: *Substance Use & Misuse.* 1985, Vol. 20, No. 11-12, S. 1751–1771, DOI 10.3109/10826088509047261 (http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/10826088509047261)

[25] Eric C. Strain, MD; George E. Bigelow, PhD; Ira A. Liebson, MD; Maxine L. Stitzer, PhD. Moderate- vs High-Dose Methadone in the Treatment of Opioid Dependence - A Randomized Trial (http://jama.ama-assn.org/cgi/content/full/281/11/1000) JAMA. 1999;281: S. 1000–1005

[26] Stringer J, Welsh C, Tommasello A. Methadone-associated Q-T interval prolongation and torsades de pointes. Am J Health Syst Pharm. 2009 May 1;66(9): S. 825–833. PMID 19386945

[27] QT-Zeit-Screening bei Methadon – US-Leitlinie 2009 (http://www.medknowledge.de/abstract/med/med2009/02-2009-43-qt-zeit.htm)

[28] Nicolas Ansermot u. a.: Substitution of (R,S)-Methadone by (R)-Methadone - Impact on QTc Interval Clinical Guidelines (http://archinte.ama-assn.org/cgi/content/abstract/170/6/529); Archives of Internal Medicine March 22, 2010 Vol. 170 No. 6 S. 529–536.

[29] Mori J. Krantz u. a.: Clinical Guidelines - QTc Interval Screening in Methadone Treatment (http://www.annals.org/content/150/6/387.full); Annals of Internal Medicine March 17, 2009 vol. 150 no. 6 S. 387–395.

[30] Mori J. Krantz u. a.: Concerns About Consensus Guidelines for QTc Interval Screening in Methadone Treatment (http://www.annals.org/content/151/3/218.2.full); Ann Intern Med. 2009;151: S. 218–219. PMID 19652193

[31] "Opioide in der Medizin". Freye; 8. Aufl., Springer, 2010.

[32] W. R. Davis, B. D. Johnson: *Prescription opioid use, misuse, and diversion among street drug users in New York City.* In: *Drug and alcohol dependence.* Band 92, Nummer 1–3, Januar 2008, S. 267–276, . . PMID 17913395. .

[33] http://www.akzept.org/pdf/aktuel_pdf/nr15/metha_spritz_umfrage05.pdf

[34] Prescription Drug Overdose: State Health Agencies Respond (http://www.cdc.gov/HomeandRecreationalSafety/pubs/RXReport_web-a.pdf) (PDF; 1,2 MB)

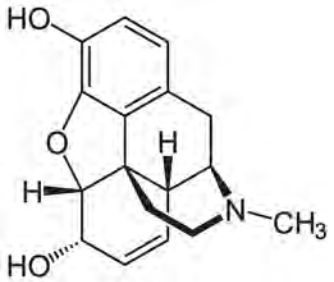
[35] Executive Summary - National Prescription Drug Threat Assessment 2009 (http://www.justice.gov/ndic/pubs33/33775/execsum.htm)

[36] *Rechtsvorschrift für Suchtgiftverordnung in Österreich.* (http://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=10011053) Fassung vom 16. Dezember 2009 (mit Behandlungsvertrag)

[37] http://compendium.ch/search/all/Methadon/de
[38] http://www.indro-online.de/indexmethadon.htm
[39] http://erowid.org/chemicals/methadone

Normdaten (Sachbegriff): GND: 4038959-5 (http://d-nb.info/gnd/4038959-5)

Morphin

Strukturformel	
	
Allgemeines	
Name	Morphin
Andere Namen	• IUPAC: (5*R*,6*S*,9*R*,13*S*,14*R*) -4,5-Epoxy-*N*-methylmorphinan -7-en-3,6-diol • (−)-Morphin • Latein: Morphinum
Summenformel	$C_{17}H_{19}NO_3$
CAS-Nummer	• 57-27-2 (freie Base) • 52-26-6 (Hydrochlorid) • 6211-15-0 (Sulfat-Salz-Pentahydrat)
PubChem	5288826 [1]
ATC-Code	N02 AA01 [2]
DrugBank	APRD00215 [3]
Arzneistoffangaben	
Wirkstoffklasse	Opioid-Analgetikum
Eigenschaften	
Molare Masse	285,34 $g \cdot mol^{-1}$
Aggregatzustand	Feststoff
Schmelzpunkt	253–254 °C[4]
pK_s-Wert	8,21 (25 °C)
Löslichkeit	H_2O: 40 $g \cdot l^{-1}$ (20 °C, als Hydrochlorid)
Sicherheitshinweise	

Bitte die eingeschränkte Gültigkeit der Gefahrstoffkennzeichnung bei Arzneimitteln beachten		
	GHS-Gefahrstoffkennzeichnung	
	Achtung	
H- und P-Sätze	H: 302	
	P: *keine P-Sätze*	
	EU-Gefahrstoffkennzeichnung [5][]	
	Xn **Gesundheits-schädlich**	
R- und S-Sätze	R: 22	
	S: *keine S-Sätze*	
LD_{50}	335 $mg \cdot kg^{-1}$ (Ratte p.o.)	
Soweit möglich und gebräuchlich, werden SI-Einheiten verwendet. Wenn nicht anders vermerkt, gelten die angegebenen Daten bei Standardbedingungen.		

Morphin ist ein Haupt-Alkaloid des Opiums und zählt damit zu den Opiaten. Es gehört zu der Gruppe der *stark wirkendenden* Opioide der Stufe III im WHO-Stufenschema (Klassifizierung der Schmerztherapie) und ist als Schmerzmittel bei starken und stärksten Schmerzen zugelassen. Es ist verschreibungspflichtig und unterliegt dem Betäubungsmittelgesetz. Es ist das erste in Reinform isolierte Alkaloid.

Geschichte und Namensgebung

Morphin wurde erstmals 1804 von dem deutschen Apotheker Friedrich Wilhelm Adam Sertürner in Paderborn isoliert,[6][7] die korrekte Summenformel wurde erst im Jahre 1848 durch Auguste Laurent ermittelt. Sertürner nannte den Stoff zunächst **Morphium** nach Morpheus, dem griechischen Gott der Träume. Erst später bekam die Droge den Namen „Morphin“, der heute hauptsächlich in Gebrauch ist. Bis zur Aufstellung der endgültigen Strukturformel vergingen weitere 77 Jahre.[8] Schon vor 1804 wurde Morphin von Armand Séguin und Bernard Courtois entdeckt, jedoch zunächst nur am eigenen Institut vorgestellt und erst 1816 publiziert.[9][10]

Pharmakologie

Vorkommen und Synthese

Morphin wird aus Opium, d. h. aus dem getrockneten Milchsaft des Schlafmohns (*Papaver somniferum*), gewonnen; der Morphinanteil im Opium liegt bei etwa zwölf Prozent, schwankt aber abhängig von der Herkunft und Vorbehandlung des Milchsafts deutlich.

Die Biosynthese von Morphin – und auch aller anderen natürlich vorkommender Opiumalkaloide – erfolgt aus dem Isochinolin-Alkaloid Reticulin. Auch Säugetiere können Morphin enzymatisch aus L-Tyrosin und L-Dopa aufbauen, die sogenannten Endorphine.

Die Totalsynthese ist aufwändig und liefert geringe Ausbeuten – bei der Fuchs-Synthese beträgt sie etwa 10 %. Die Ausgangsstoffe dazu sind Phenylalanin und 4-Hydroxyphenyl-acetaldehyd. Dabei ist Norcoclaurin ein wichtiges Zwischenprodukt. Über Reticulin werden dann die Morphinan-Alkaloide gebildet, zu denen das Morphin gehört.

Schlafmohn, *Papaver somniferum*, aus dessen Milch Morphin gewonnen werden kann.

Gewinnung

Dem wässrigen Opiumauszug wird eine Calciumchlorid-Lösung zugesetzt. Nach Abtrennung des meconsauren Calciums wird die Lösung eingedampft, wobei sich Morphin und Codein als Hydrochloride abscheiden. Die Hydrochloride werden erneut in eine wässrige Lösung gebracht, aus welcher das Morphin durch Zugabe von Ammoniak ausgefällt werden kann.

Heroin ist ein Derivat des Morphins: 3,6-Diacetylmorphin. Es wird durch Acetylierung (Art der Umwandlung) aus Morphin gewonnen.

In der Haut der Aga-Kröte (*Bufo marinus* L.) konnte man einen erheblichen Gehalt an Morphin nachweisen.[11]

Löslichkeit

Schwer löslich in Wasser (1:5000), etwas leichter löslich in heißem Wasser, löslich in Ethanol (1:250), schwer löslich in Ether (1:7500), in Tetrachlorkohlenstoff (1:6400), leicht löslich in alkalihaltigem Wasser.

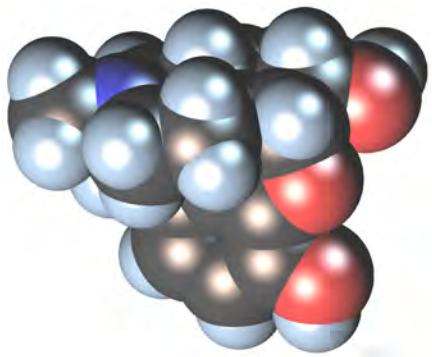
Auf Grund der schweren Löslichkeit von Morphin in Wasser werden von der pharmazeutischen Industrie vor allem das Sulfat und das Hydrochlorid hergestellt, deren Wasserlöslichkeit deutlich, d. h. etwa 300-mal, besser ist. Insbesondere nach der Entdeckung der schmerzstillenden Wirkung des Morphins stellte über lange Zeit die schlechte Löslichkeit von Morphin ein ernsthaftes Problem dar, da zu Injektionszwecken eine wässrige Lösung nötig war.

Stabilität

Morphin ist in stark saurem und in alkalischem Milieu instabil und zersetzt sich zum farbigen Apomorphin.

Pharmakodynamik

Morphin wirkt zentral als Agonist an Opioidrezeptoren. Dadurch wird die Schmerzweiterleitung verhindert und das Schmerzempfinden des Patienten gesenkt. Im Vordergrund steht dabei die Aktivierung der μ-Rezeptoren. Zu κ-Rezeptoren hat Morphin eine geringere Affinität.



3-D Modell eines Morphinmoleküls

Pharmakokinetik

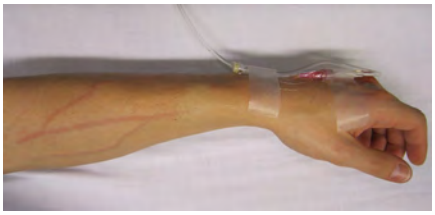
Morphin weist nach oraler Gabe zwar eine gute Resorption auf, die Bioverfügbarkeit ist jedoch aufgrund des hohen First-pass-Effektes mit 20–40% relativ gering.[12] Nach intravenöser oder intramuskulärer Applikation liegt die Bioverfügbarkeit hingegen bei nahezu 100%, wobei die maximale Analgesie bei i.v. Gabe nach 20 Minuten, bei i.m. Gabe nach 30–60 Minuten und bei subkutaner Applikation nach 45–90 Minuten erreicht wird.[13] Die Wirkungsdauer nach intravenöser oder intramuskulärer Gabe beträgt 4–5 Stunden und ist für gewöhnlich und naturgemäß bei der (oralen) Gabe retardierter Darreichungsformen deutlich verlängert.[14] Metabolite sind z. B. das inaktive Morphin-3-Glucuronid sowie das aktive (analgetisch wirksame) Morphin-6-Glucuronid, das eine deutlich

längere Wirkdauer zeigt als das Morphin selber. Andere Metabolite sind u. a. Normorphin und Codein.[15][16] Die Elimination erfolgt überwiegend renal mittels hydrophiler Konjugate. Morphin weist keinen sogenannten Ceiling-Effekt auf.[17]

Wirkungen und Nebenwirkungen

Wirkung

Morphin wird zur Behandlung von starken und stärksten akuten und chronischen Schmerzen verwendet. Als Darreichungsformen gibt es schnell- und langsam freisetzende Medikamente in Form von Kapseln, Tabletten, Brausetabletten, Tropfen, Granulate, Zäpfchen sowie Injektionslösungen. Mit der umgangssprachlichen Bezeichnung „Morphinpflaster“ sind Pflaster mit anderen Opioiden (Fentanyl, Buprenorphin) gemeint.



Eine lokale Reaktion auf die intravenöse Verabreichung von Morphin, ausgelöst durch die Freisetzung von Histamin in den Venen.

Die Hauptindikation für die Gabe von Morphin ist die Therapie akuter und chronischer starker Schmerzen. Da Morphin auch dämpfend auf das Atemzentrum wirkt, wird es insbesondere in der Palliativmedizin auch zur symptomatischen Behandlung der Luftnot verwendet. Es reduziert den Atemantrieb, senkt damit den Stresspegel des Patienten, die Atmung wird ruhiger und ökonomischer, indem die durch Hyperventilation entstandene Totraumatmung reduziert wird. Eine Zulassung für diese Therapie hat Morphin nicht, so dass sie off label durchgeführt werden muss.[18] Morphin unterdrückt den Hustenreiz (antitussive Wirkung); ein anderes Alkaloid des Opiums, Codein (chemisch gesehen Methylmorphin), wird daher als Wirkstoff gegen Husten eingesetzt. In der Akutmedizin wird Morphin auch zur Symtpomlinderung bei akutem Herzinfarkt (siehe dort) eingesetzt, um den circulus vitiosus aus Schmerzen, Luftnot, Angst, psychischem und körperlichem Stress mit Zunahme des Sauerstoffverbrauchs des Herzens zu unterbinden.

Die Behandlung mit Morphin oder anderen Opioiden bei chronischen Schmerzen sollte nach den WHO-Stufenschema, d. h. nach einem abgestuften Plan, angepasst werden: möglichst orale Applikation, in individuell notwendiger Dosierung, in einem festen Einnahmeintervall (nicht "bei Bedarf"), nach Möglichkeit zusammen mit Koanalgetika (Nichtopiod-Analgetika, Antidepressiva, Neuroleptika) und Adjuvantien (Laxantien).

Nebenwirkungen

Wie bei allen stark wirkenden Opioid-Analgetika können Verstopfung, Übelkeit und Erbrechen auftreten. Ebenso kann es zu Benommenheit, Stimmungsveränderungen sowie zu Veränderungen des Hormonsystems und des autonomen Nervensystems kommen. Bei Überdosierung kann es zu Miosis, Hypoventilation und niedrigem Blutdruck kommen. Aufgrund der euphorisierenden Wirkung hat Morphin insbesondere bei Anwendung schnell anflutender Medikamentenformen (intravenöse, Tropfen, nicht retardierte Tabletten) ein hohes Suchtpotential.[19]

Zu Beginn der Morphintherapie kann es zu Übelkeit und Erbrechen kommen, da Morphin direkt auf das Brechzentrum im Hirnstamm wirkt. Nach einiger Zeit lässt diese Nebenwirkung meist nach. Einzig die Obstipation unterliegt keiner Gewöhnung. Bei einer Langzeitanwendung sollte daher ein Abführmittel mitverordnet werden.

Die Hauptgefahr bei der Überdosierung mit Morphin und anderen Opioiden ist die Dämpfung des Atemzentrums (Atemdepression), die zur Bewusstlosigkeit und schließlich zu einem Atemstillstand führen kann. Eine Überdosierung mit Morphin (und anderen Opioden) zeigt sich u.a. an einer vertieften und von der Frequenz her verminderten Atmung mit nur noch wenigen Atemzügen pro Minute. Bei noch ansprechbaren Menschen mit einer derart verminderten Atmung kann die ständig zu wiederholende Aufforderung, regelmäßig zu atmen, lebensrettend sein (sogenannte Kommandoatmung). Bei Verdacht auf das Vorliegen einer Morphinvergiftung muss ein Notarzt

hinzugezogen werden, der als wichtigste Maßnahme für eine Wiederherstellung und Aufrechterhaltung der Atmung sorgt. Eine Morphinintoxikation kann durch die Gabe von Naloxon behandelt werden. Naloxon wirkt als kompetitiver Antagonist, verdrängt Morphin von den Opiatrezeptoren und hebt dadurch dessen Wirkung auf. Die Halbwertszeit von Naloxon liegt deutlich unter jener von Morphin, so dass der Patient also kurzzeitig beschwerdefrei ist, aber nach dem Nachlassen der Wirkung des Naloxons wieder Atemstillstand durch die Opiatüberdosierung droht. Wird zu viel Naloxon verabreicht, kann ein morphinabhängiger Patient von der Überdosis direkt in den Entzug übergehen.

Zur Therapie der Opiatabhängigkeit siehe Opioidentzugssyndrom.

Die für einen durchschnittlichen Erwachsenen tödliche Morphindosis liegt bei oraler Aufnahme bei 0,2 g (bis 1,5 g bei Menschen mit einer Toleranz), nach parenteraler Applikation bei 0,1 g. Allerdings können – insbesondere bei intravenöser Gabe – auch schon deutlich niedrigere Dosen lebensbedrohlich sein. Für Säuglinge können schon zwei bis drei Tropfen Opiumtinktur tödlich sein.

Morphin und andere Opiate bei der Therapie chronischer Schmerzen

Bei Schmerzpatienten, angemessener Dosierung des Morphins und der Verwendung von retardierten Morphinen (und anderen Opioiden) entsteht bei längerer Behandlung eine körperliche und psychische Opiatabhängigkeit. Aufgrund der Abhängigkeit muss eine Beendigung der Schmerztherapie ausschleichend erfolgen (Dosisreduktion pro Woche um 30%). Grundsätzlich gilt die Fahrtüchtigkeit als eingeschränkt. Insbesondere bei einer Neueinstellung oder Therapieumstellung ist ein Fahrverbot auszusprechen.[20]

Eine 2013 veröffentlichte Studie zeigte, daß es in der Zeit von 1999 bis 2012 in den USA zu einer Vervierfachung von opiodinduzierten Sterbefällen durch Überdosierung im Rahmen einer Schmerztherapie gab. Parallel dazu fand sich eine Vervierfachung der Opioidverschreibungen in Folge der Bemühungen um eine bessere Schmerztherapie. Als Faktoren eines Opioidmissbrauchs bis hin zur Überdosierung fanden sich u.a. auf Seiten der Patienten eine vorbekannte Neigung zu Medikamten- oder Alkoholmissbrauch, auf ärztlicher Seite eine zu unkritische Dauerverordnung von Opioiden nach chirurgischen Eingriffen oder bei nicht-Tumor-bedingten Schmerzen.[21].

Verordnungsdaten zu Morphin und anderen Opiaten in Deutschland

Nach einer 2006 erschienenen Veröffentlichung wurde in Deutschland Morphin im Vergleich zu anderen Ländern seltener verschrieben, so war die verordnete Gesamtmenge für Tumorpatienten in Dänemark siebenmal höher. Schätzungen zufolge erhielt nur jeder vierte Patient, der ein mittelstarkes Opioid benötigte, ein entsprechendes Präparat. Bei denjenigen, die ein hochpotentes Opioid benötigten, lag die Quote bei nur fünf Prozent. Als Grund wurden sowohl die Angst vor starken Nebenwirkungen als auch das bürokratische Verschreibungsverfahren, das speziell zu beantragende Betäubungsmittelrezeptformulare erfordert, angegeben. Umfragen Ende der 1990er-Jahre hatten gezeigt, dass lediglich ein Drittel der niedergelassenen Allgemeinmediziner über die notwendigen BtM-Formulare verfügte, bei den Chirurgen waren es sogar nur zehn Prozent. 2001 wurden seitens der Gesetzgebung die verschreibbaren Höchstmengen angehoben und der entsprechende Formalismus vereinfacht. Im Verlauf zeigte sich eine deutliche Zunahme der Opiodverordnungen in Deutschland zwischen den Jahren 2000 und 2010 um 37%, wobei die Opioide überwiegend zur Behandlung von nicht-tumorbedingten Schmerzen verordnet wurden. Nur 23% der Patienten waren Tumorpatienten.[22]

Literatur

- Waltraud Stammel, Helmut Thomas: *Endogene Alkaloide in Säugetieren. Ein Beitrag zur Pharmakologie von körpereigenen Neurotoxinen.* Naturwissenschaftliche Rundschau 60(3), S. 117–124 (2007), ISSN 0028-1050 [23]
- Lüllmann, Mohr, Hein: *Pharmakologie und Toxikologie*. Thieme, Stuttgart/New York 2006, ISBN 3-13-368516-3.
- Karow/Lang: *Pharmakologie und Toxikologie*. 17. Auflage. 2009, Thomas Karow Verlag, ISBN 978-1-00-002009-0.

Handelsnamen

Monopräparate: Capros (D), Compensan (A), Kapanol (D, CH), M-beta (D), M-long (D), Morixon (D), Morphanton (D), MSI (D), MSR (D), MST (D), Mundidol (A), M-retard (CH), M-Stada (D), MST-Continus (D, CH), Painbreak (D), Sevredol (D, CH), Sevre-Long (CH), Substitol (A), Vendal (A), zahlreiche Generika (D, A, CH)

Weblinks

- *Entdeckungsgeschichte des Morphins in der Pharmazeutischen Zeitung* [24]
- *Morphin* [25]. In: *Erowid.* (englisch)

Einzelnachweise

[1] http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=5288826

[2] http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=N02AA01

[3] http://www.drugbank.ca/drugs/APRD00215

[4] *The Merck Index. An Encyclopaedia of Chemicals, Drugs and Biologicals*. 14. Auflage. 2006, S. 1083-1084, ISBN 978-0-911910-00-1.

[5] Seit 1. Dezember 2012 ist für Stoffe ausschließlich die GHS-Gefahrstoffkennzeichnung zulässig. Bis zum 1. Juni 2015 dürfen noch die R-Sätze dieses Stoffes für die Einstufung von Gemischen herangezogen werden, anschließend ist die EU-Gefahrstoffkennzeichnung von rein historischem Interesse.

[6] Morphin wurde 1804 erstmals aus dem Opium isoliert, Österreichische Apothekerkammer, zugegriffen 17. November 2008 (http://www.apotheker.or.at/Internet/OEAK/NewsPresse_1_0_0a.nsf/agentEmergency!OpenAgent&p=139D3FFAFF935883C1256F2B004E9E2F&fsn=fsStartHomeFachinfo&iif=0)

[7] Huxtable RJ, Schwarz SK.:*The isolation of morphine--first principles in science and ethics* Mol Interv. 2001 Oct;1(4):189–191. Volltext (HTML) (http://molinterv.aspetjournals.org/cgi/content/full/1/4/189) Volltext (PDF) (http://molinterv.aspetjournals.org/cgi/reprint/1/4/189.pdf) PMID 14993340

[8] Hans Beyer und Wolfgang Walter: *Organische Chemie*. 20. Auflage. Hirzel Verlag Stuttgart, 1984, S. 778, ISBN 3-7776-0406-2.

[9] *Patricia Swain – Bernard Courtois (1777–1838), Famed for Discovering Iodine (1811), and His Life in Paris from 1798* (http://www.scs.uiuc.edu/~mainzv/HIST/awards/OPA Papers/2007-Swain.pdf) (PDF; 178 kB)

[10] *2007, American Chemical Society, Division of the History of Chemistry, 2007 Outstanding Paper Award* (http://www.scs.uiuc.edu/~mainzv/HIST/awards/paper.php), zugegriffen 12. November 2008.

[11] Bernd Schäfer: *Naturstoffe in der chemischen Industrie*, Spektrum Akademischer Verlag, 2007, S. 240, ISBN 978-3-8274-1614-8.

[12] http://www.compendium.ch/mpro/mnr/6004/html/de#7600

[13] http://www.compendium.ch/mpro/mnr/21758/html/de#7600

[14] http://www.compendium.ch/mpro/mnr/6004/html/de#7600

[15] http://www.compendium.ch/mpro/mnr/21758/html/de#7600

[16] http://www.compendium.ch/mpro/mnr/6004/html/de#7600

[17] Karow/Lang: Pharmakologie und Toxikologie. 17. Auflage 2009, Thomas Karow Verlag, ISBN 978-1-00-002009-0.

[18] Thöns, Matthias, Sitte, Thomas (Hrsg.), Repetitorium Palliativmedizin, Berlin 2013, DOI 10.1007/978-3-642-36997-1

[19] Julien, Robert M., et al, 'A Primer Of Drug Action', erschienen bei: Worth Publishers, 2008

[20] Thöns, Matthias, Sitte, Thomas (Hrsg.), Repetitorium Palliativmedizin, Berlin 2013, DOI 10.1007/978-3-642-36997-1

[21] Dowell D. et al: *Opioid Analgesics – Risky Drugs, Not Risky Patients.* JAMA (2013) 309(21):2219-2220. Volltext (HTML) (http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1686609) PMID 23700072

[22] (http://www.aerzteblatt.de/archiv/134113/Zunahme-der-Opioidverordnungen-in-Deutschland-zwischen-2000-und-2010-Eine-Studie-auf-der-Basis-von-Krankenkassendaten?s=opiate) Zunahme der Opioidverordnungen in Deutschland zwischen 2000 und 2010: Eine Studie auf der Basis von Krankenkassendaten, Deutsches Ärzteblatt online, abgerufen am 15.Februar 2014

[23] http://dispatch.opac.dnb.de/DB=1.1/CMD?ACT=SRCHA&IKT=8&TRM=0028-1050
[24] http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=26551
[25] http://erowid.org/pharms/morphine

Normdaten (Sachbegriff): GND: 4040284-8 (http://d-nb.info/gnd/4040284-8) | LCCN: sh85087342 (http://lccn.loc.gov/sh85087342) | NDL: 01035412 (http://id.ndl.go.jp/auth/ndlna/01035412)

Opium

Opium ist der durch Anritzen gewonnene getrocknete Milchsaft unreifer Samenkapseln des zu den Mohngewächsen (*Papaveraceae*) gehörenden Schlafmohns (bot. *Papaver somniferum L.*). Im Verlauf des Trocknungsprozesses entsteht aus dem Milchsaft durch Autoxidation eine braune bis schwarze Masse, das Rohopium (siehe Abbildung weiter unten). Die wirksamen Hauptbestandteile des Opiums sind die Alkaloide Morphin, Codein und Thebain.

Opium ist ein Rausch- und Betäubungsmittel. Das halbsynthetische Diacetylmorphin, allgemein als Heroin bekannt, ist das weitest verbreitete illegale Morphin-Derivat - siehe auch dort für weitere Eigenschaften und Gefahren der Droge.

Gewinnung von Opium

Schlafmohn, *Papaver somniferum*, aus dessen Milch Opium gewonnen werden kann.

Zur Gewinnung von Opium wird meist folgende Methode verwendet: Ein bis zwei Wochen nach der Blüte werden die Samenkapseln meist am späten Nachmittag etwa einen Millimeter tief angeritzt, wodurch der Milchsaft austritt. Am Morgen danach wird das schwarzoxidierte **Rohopium** von den Kapseln abgeschabt. Eine Kapsel ergibt ca. 20-50 mg Rohopium.

Vom Rohopium zu unterscheiden ist das **Rauchopium** (auch *Chandu* genannt), dessen Dampf inhaliert wird. Dieses wird durch mehrmaliges Erhitzen, Kneten und vorsichtiges Rösten des Rohopiums, nachfolgender Wasserextraktion und mehrmonatiger Fermentation mit dem Schimmelpilz Aspergillus niger hergestellt. Durch dieses aufwändige Verfahren werden Nebenalkaloide wie Codein, Papaverin und Narcotin weitgehend zerstört bei gleichzeitiger Erhöhung des Morphingehalts. Es wird davon ausgegangen, dass dabei, insbesondere aufgrund der Fermentation mit dem Schimmelpilz Aspergillus niger, weitere psychotrope Substanzen entstehen.

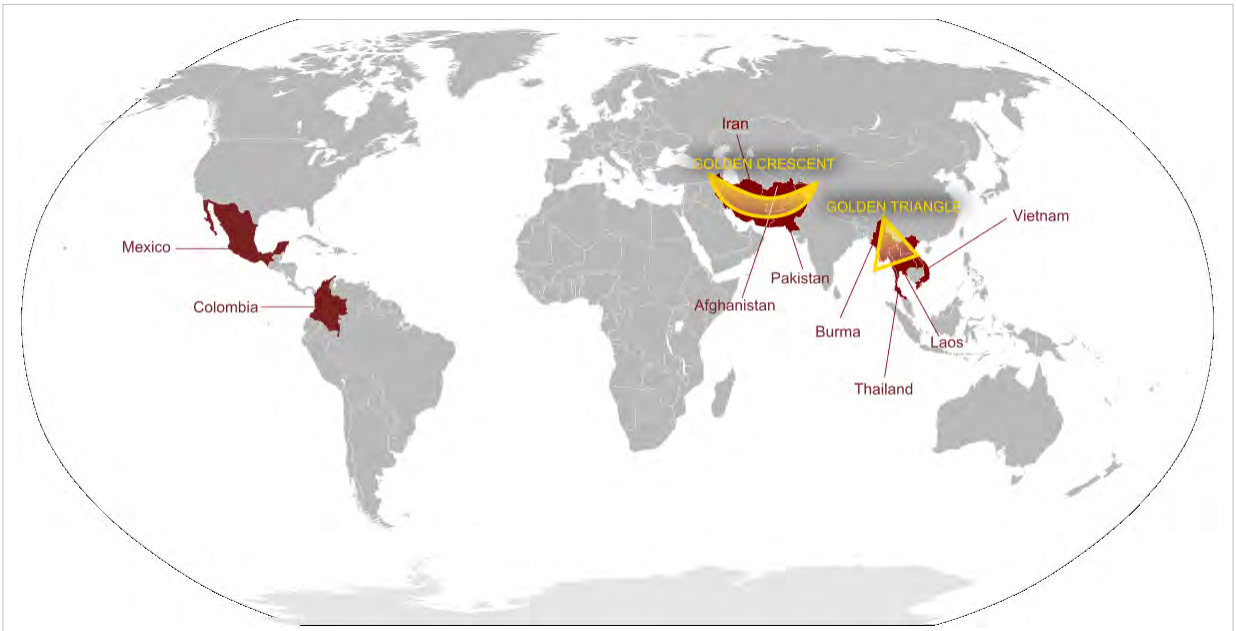
Rauch- oder Rohopium kann aber auch in Alkohol gelöst getrunken (→Opiumtinktur) oder in fester Form gegessen werden. Bei der legalen pharmazeutischen Herstellung wird das Opium aus Mohnstroh gewonnen; die Pflanzen werden hierzu abgemäht, getrocknet, gehäckselt und das Opium aus dem trocknen Stroh mit einem Lösungsmittel herausgelöst.

Opium produzierende Länder

Die größten Opium-Produktionsländer der Welt sind Afghanistan, Myanmar, Laos und Thailand (die letzteren drei bilden das Goldene Dreieck).[1] Im von den Taliban regierten Afghanistan in den späten 90ern verdienten die Taliban am Anbau von Drogen und am Schmuggel mit Opium, Heroin, Haschisch und anderen Gütern.[2] Dabei ließen die Taliban den Bauern und der Weiterverarbeitung des Rohopiums zu Heroin freie Hand und erhoben auf Anbau sowie Handel Steuern.[3] Für das Jahr 1999 werden die Einnahmen der Taliban aus dem Drogenhandel auf 40 Millionen Dollar geschätzt.[4] Für den Transport wurden Flugzeuge der Ariana Afghan Airlines benutzt. Mit der Resolution 1267 des UN-Sicherheitsrats wurden internationale Flüge von Ariana Air verboten, der Drogenschmuggel lief von nun über Land. Im Jahr 2001, vor den Terroranschlägen am 11. September, setzten die Taliban ein rigoroses Anbauverbot für Schlafmohn in Afghanistan durch, welches weltweit den bis dato größten Rückgang an Drogenproduktion innerhalb eines Jahres in einem Land darstellt. Daraufhin wurde nur noch im nicht von den Taliban kontrollierten Norden Afghanistans Schlafmohn angebaut. Jedoch handelten die Taliban weiterhin mit Opium und Heroin aus Lagerbeständen. Der Anbaustop führte zu einer "humanitären Krise," da sich Tausende Kleinbauern ohne Einkommen wiederfanden. Mit dem Anbaustop wollten die Taliban zum einen eine Lockerung der Sanktionen der Resolution 1267 des UN-Sicherheitsrats erreichen. Mit der Machtübernahme der Nordallianz Ende 2001 hat der Schlafmohnanbau jedoch wieder stark zugenommen. Im Herbst 2007 wurden in Afghanistan 8200 Tonnen geerntet, davon mehr als die Hälfte in der afghanischen Provinz Helmand. Das übersteigt den weltweiten Verbrauch um 3000 Tonnen. Mit dem Schlafmohnanbau wird etwa das Zehnfache im Vergleich zum Weizenanbau verdient. [5]

Durch Anritzen unreifer Samenkapseln gewonnener Milchsaft von *Papaver somniferum* liefert beim Trocknen Opium.

Schlafmohnernte im Norden von Mandschukuo, 1930er Jahre



Die größten Opium-Produktionsländer der Welt

Verwendung als Schmerzmittel

Opium spielte in der Antike und im Mittelalter als Bestandteil von Theriak und von Schlafschwämmen eine wichtige Rolle. Opiumtinktur, besser bekannt als Laudanum, fand in der Medizin bis in das frühe 19. Jahrhundert breite Verwendung. In neuerer Zeit werden die potentesten Schmerzmittel nicht mehr aus dem Morphin, sondern aus dessen Dimethylderivat Thebain gewonnen. Beispiel hierfür ist Buprenorphin. Die große Bedeutung von Papaver somniferum wurde schon von Thomas Sydenham (1624-1689), dem „englischen Hippokrates“, hervorgehoben:

> “Among the remedies which it has pleased Almighty God to give to man to relieve his sufferings, none is so universal and so efficacious as opium.”
>
> „Unter all den Mitteln, die dem Menschen zu geben, um seine Leiden zu lindern, dem Allmächtigen gefallen hat, ist keines so umfassend anwendbar und so wirksam wie Opium.“

Daran hat sich auch heute, fast vier Jahrhunderte später, nichts geändert.

Neben seiner analgetischen (schmerzstillenden) Wirkung ist Opium auch appetithemmend und antidiarrhoisch (durchfalllindernd). Daneben wirkt es auch hypnotisch und beruhigend, weswegen es besonders in asiatischen Ländern als Rauschmittel verwendet wird.

Bestandteile von Opium

Opium enthält 37 unterschiedliche Alkaloide, die im Rohopium bis zu einem Viertel der Masse ausmachen. Hauptbestandteil ist das Morphin (ca. 12 %), eines der stärksten bekannten Schmerzmittel (Analgetika). Es wurde 1804 erstmals von dem deutschen Apotheker Friedrich Sertürner isoliert. Ein weiteres Alkaloid, das Codein (0,2 bis 6 %, Ø 1 % Gehalt), findet hauptsächlich als hustenstillendes Mittel Verwendung. Weitere wichtige im Opium vorkommende Alkaloide sind Noscapin (veraltet auch *Narcotin*, 2 bis 12 %, Ø 5 %), Papaverin

Opium

(0,1 bis 0,4 %), Thebain (0,2 bis 1 %, Ø 0,5 %), Papaveraldin (auch *Xanthalin*, 0,5 bis 3 %, Ø 1 %) und Narcein (0,1 bis 1 %, Ø 0,5 %).[6] Diese wirken schon in ihrer natürlichen Zusammensetzung synergisch, da sich die analgetischen und spasmolytischen Eigenschaften gut ergänzen.

Opiumalkaloide, die gleichzeitig Opioide sind, werden Opiate genannt; dazu zählen Morphin, Codein und Narcein. Bei fortgesetzter Einnahme von Opium besteht die Gefahr der Toleranzentwicklung gegenüber der Wirkung der verschiedenen Alkaloide.

Folgen von Opiumgebrauch

→ *Hauptartikel: Heroin*

Zu den körperlichen Langzeitfolgen von missbräuchlichem Opiumgebrauch gehören Appetitlosigkeit und dadurch Gewichtsverlust bis zur Abmagerung und völligen Entkräftung, aber auch Kreislaufstörung und Muskelschmerzen. Bei Überdosierung droht akute Atemlähmung mit Todesfolge. Psychische Auswirkungen sind Abhängigkeit, Antriebsschwäche, Depressionen, häufig starke Persönlichkeitsveränderungen einhergehend mit Apathie.

Gesetzliche Lage in Deutschland

In Deutschland ist gegenwärtig Opium nur noch zur Behandlung chronischen Durchfalls verschreibungsfähig. Da Opium dem Betäubungsmittelgesetz unterliegt, bedarf dessen Verschreibung eines Betäubungsmittelrezeptformulars. Andere Opioide wie z.B. Tilidin oder Tramadol werden u.a. als Schmerzmittel, z.B. bei Zahn- und Kieferoperationen angewendet. Codein wird, neben der Funktion als Schmerzmittel, auch bei Reizhusten verschrieben.

Geschichte

Die Geschichte des Opiums ist praktisch identisch mit der seiner Rohstoffpflanze. Für die Geschichte siehe den Abschnitt Geschichte im Artikel Schlafmohn.

Apothekengefäß zur Aufbewahrung von Opium als Arzneimittel aus dem 18. oder 19. Jahrhundert

Opium in China

Eine besondere Rolle spielte Opium in der Geschichte Chinas: Ab Anfang des 19. Jahrhunderts führten die Briten in großen Mengen Opium aus Bengalen nach China ein, um die bis dahin für sie negative Handelsbilanz zu verbessern. Dies brachte für das Reich der Mitte erhebliche gesundheitliche und soziale Probleme mit sich. Der gegen die Opiumimporte wachsende Widerstand des Kaiserhauses wurde letztlich von den Briten im Ersten Opiumkrieg (1840–1842) gebrochen.

Als schließlich im Jahre 1880 die anhaltenden Opiumeinfuhren nach China auf 6.500 Tonnen gestiegen waren, gab es im Reich der Mitte bereits zwanzig Millionen Süchtige. Trotzdem ließ der Kaiser nunmehr Opium im eigenen Reich, insbesondere in den südlichen Provinzen Sichuan und Yunnan, anbauen. Daraufhin gingen die Importe aus Indien auf 3.200 Tonnen zurück, während die Inlandproduktion auf 22.000 Tonnen stieg. Die in China tätigen Missionare begannen daraufhin, als Ersatzstoff Morphin zu verteilen, das von den Chinesen *Jesusopium* genannt wurde.

Nach dem Sturz der Qing-Dynastie 1911 wurden die Gesetze gegen Opium verschärft. Gleichwohl spielte der Opiumhandel bis in die 1920er Jahre eine erhebliche Rolle, als die Guomindang ihn als Instrument zur Finanzierung von Waffenimporten entdeckte. Die endgültige Eindämmung des Opiumhandels und -konsums gelang indes erst Mao Zedong. Eine stärkere Rolle spielte Opium weiterhin in der ehemaligen britischen Kronkolonie Hongkong, wo es aber auch mit anderen inzwischen in Gebrauch gekommenen Drogen wie Heroin konkurrierte.

Literatur

- Werner Pieper (Hrsg.): *Die Geschichte des O.*. Pieper's MedienXperimente, Löhrbach 1999, ISBN 3-930442-33-7
- Matthias Seefelder: *Opium. Eine Kulturgeschichte.* 3. Aufl., Ecomed, Landsberg 1996, ISBN 3-609-65080-X

Einzelnachweise

[1] UNODC crop monitoring (http://www.unodc.org/unodc/en/crop_monitoring.html)

[2] Peters 2009 (http://www.usip.org/files/resources/taliban_opium_1.pdf) (PDF; 808 kB)*Gretchen Peters: How Opium Profits the Taliban, United States Institute of Peace, 2009.*

[3] International Crime Threat Assessment 2000 (http://www.fas.org/irp/threat/pub45270index.html)*International Crime Threat Assessment, 2000.*

[4] Perl 2001 (http://fpc.state.gov/documents/organization/6210.pdf) (PDF; 48 kB)*Raphael F. Perl: Taliban and the Drug Trade, CRS Report for Congress, 2001.*

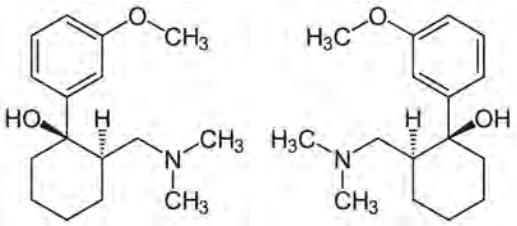
[5] UNODC Afghanistan Opium Survey 2007 Executive Summary (http://www.unodc.org/pdf/research/AFG07_ExSum_web.pdf) (PDF, 2.0 MB)

[6] W. Blaschek, H. H. J. Hager, F. v. Bruchhausen, H. Hager: *Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis: Folgeband 2: Drogen A-K.* S. 296ff, 1998, Springer-Verlag, ISBN 3-540-61619-5

Weblinks

- Geopium: Geopolitics of Illicit Drugs in Asia (http://www.geopium.org)

Tramadol

Strukturformel	
	
1:1-Gemisch aus (1*R*,2*R*)-Tramadol (links) und (1*S*,2*S*)-Tramadol (rechts)	
Allgemeines	
Freiname	Tramadol
Andere Namen	• IUPAC:(±)-(*1R**,*2R**)-2-(Dimethylaminomethyl) -1-(3-methoxyphenyl)cyclohexanol • (±)-*cis*-2-(Dimethylaminomethyl) -1-(3-methoxyphenyl)cyclohexanol • Latein: Tramadolum
Summenformel	$C_{16}H_{25}NO_2$
CAS-Nummer	• 27203-92-5 [Racemat aus (1*R*,2*R*)-Form und der (1*S*,2*S*)-Form] • 36282-47-0 [Hydrochlorid, Racemat aus (1*R*,2*R*)-Form und der (1*S*,2*S*)-Form] • 123134-25-8 [(1*S*,2*S*)-Form] • 148229-79-2 [Hydrochlorid, (1*S*,2*S*)-Form] • 123154-38-1 [(1*R*,2*R*)-Form] • 148229-78-1 [Hydrochlorid, (1*R*,2*R*)-Form] • 152538-36-8 [Racemat aus (1*R*,2*S*)-Form und der (1*S*,2*R*)-Form] • 73806-49-2 [Hydrochlorid, Racemat aus (1*R*,2*S*)-Form und der (1*S*,2*R*)-Form]
PubChem	33741 [1]
ATC-Code	N02 AX02 [2]
DrugBank	DB00193 [3]
Kurzbeschreibung	weißes bis fast weißes, kristallines Pulver (Hydrochlorid) [4]
Arzneistoffangaben	
Wirkstoffklasse	Opioid-Analgetikum
Eigenschaften	
Molare Masse	263,38 $g \cdot mol^{-1}$
pK_s-Wert	9,41 (Hydrochlorid)
Löslichkeit	leicht löslich in Wasser und Methanol, sehr schwer löslich in Aceton (Hydrochlorid)
Sicherheitshinweise	

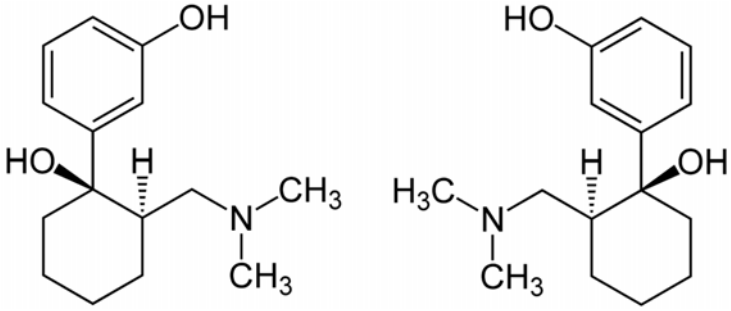
Bitte die eingeschränkte Gültigkeit der Gefahrstoffkennzeichnung bei Arzneimitteln beachten		
	GHS-Gefahrstoffkennzeichnung Hydrochlorid	
	Achtung	
H- und P-Sätze	H: 302 - 319 P: 305+351+338	
	EU-Gefahrstoffkennzeichnung [5]	
	Xn **Gesundheits-** **schädlich**	
R- und S-Sätze	R: 22 S: *keine S-Sätze*	
LD_{50}	228 $mg \cdot kg^{-1}$ (Ratte p.o.)	
Soweit möglich und gebräuchlich, werden SI-Einheiten verwendet. Wenn nicht anders vermerkt, gelten die angegebenen Daten bei Standardbedingungen.		

Tramadol ist ein Arzneistoff aus der Gruppe der Opioide und wird zur Behandlung mäßig starker bis starker Schmerzen verwendet. Von der Grünenthal GmbH wurde die Substanz synthetisch entwickelt und 1977 als Arzneimittel unter dem Namen *Tramal* auf den Markt gebracht. 2013 entdeckten Wissenschaftler aus Frankreich, der Schweiz und Kamerun, dass Tramadol in der Wurzelrinde der afrikanischen Arzneipflanze Nauclea latifolia enthalten ist.

Wirkung

Tramadol ist ein Agonist der μ-,δ- und κ-Opioidrezeptoren im Nervengewebe. Die Affinität ist jedoch gering und zeigt auch keine besondere Spezifität zu den einzelnen Opioidrezeptoren. Die Dämpfung der Schmerzwahrnehmung wird daher auch durch andere Mechanismen vermittelt: durch Hemmung der Wiederaufnahme von Noradrenalin in das Neuron und die Verstärkung der Serotonin-Freisetzung durch das (−)-Enantiomer.[6][7] Dieser Wirkmechanismus erklärt auch die leicht antidepressive und anxiolytische Wirkung, die bei einer Schmerztherapie nicht unerwünscht ist. Das vermehrte Auftreten von Übelkeit als unerwünschte Wirkung wird auch durch die verstärkte Serotonin-Freisetzung erklärt.

Die analgetische Potenz beträgt das 0,1-fache von Morphin. Tramadol ist neben Meptazinol das einzige zugelassene injizierbare Opioid-Analgetikum, das in Deutschland nicht unter das Betäubungsmittelgesetz fällt.



Metabolite (1*R*,2*R*)-Nortramadol (links) und (1*S*,2*S*)-Nortramadol (rechts)

Die beiden Enantiomere des Tramadols [(1*R*,2*R*)-Tramadol und (1*S*,2*S*)-Tramadol] und deren Metabolite, insbesondere die am Sauerstoff demethylierten Derivate (Nortramadole), besitzen unterschiedlich starke pharmakologische Wirkungen [μ-Opioid-Bindung K_i(μM)]:[8]

- (1*R*,2*R*)-Tramadol: 5,1
- (1*S*,2*S*)-Tramadol: 120
- (1*R*,2*R*)-Nortramadol: 0,02
- (1*S*,2*S*)-Nortramadol: 1,8

Hervorzuheben ist die geringe organotoxische Wirkung von Tramadol (und fast aller anderen zentral wirkenden Analgetika/Opioiden); ganz im Gegensatz zu entzündungshemmenden Schmerzmitteln wie NSAR, die in hohem Maße Magen (z. B. Acetylsalicylsäure), Darm, Niere, Leber und andere Organe schädigen können. Dagegen steht die mit bis zu 30 % recht hohe Non-Responder-Rate; dies bedeutet, dass 30 Prozent der Personen, die Tramadol einnehmen, nicht darauf reagieren bzw. nicht die erwartete schmerzstillende Wirkung eintritt.

Tramadol wird bei oraler Gabe zu etwa 95 % resorbiert. Die orale Bioverfügbarkeit wird mit 60 bis 75 % und die Plasmahalbwertszeit mit etwa 5 bis 6 Stunden angegeben.

Anwendungsgebiete

Tramadol ist angezeigt zur Behandlung von mäßig starken bis starken Schmerzen und kann peroral, rektal und intravenös verabreicht werden.

Bei der Einnahme von mehreren unterschiedlich starken Opioiden wird das schwächere Präparat nicht verdrängt, weshalb die WHO eine aufbauend dreistufige Schmerztherapie mit entweder schwachen Opiaten (Stufe 2) oder starken Opiaten (Stufe 3) empfiehlt.

Außerhalb der zugelassenen Anwendungsgebiete wird Tramadol im sogenannten Off-Label-Use zur Behandlung des Restless-Legs-Syndroms verwendet.

Eine weitere Off-Label-Anwendung ist die Behandlung von ejaculatio praecox (vorzeitiger Samenerguss).[9][10]

Nebenwirkungen

Nebenwirkungen wie Schwitzen, Sedierung und Verwirrtheit können auftreten, ebenso wie Schläfrigkeit und verschwommene Sicht. In therapeutischer Dosierung hat Tramadol wegen seiner geringen μ-Selektivität keinen beachtenswerten Einfluss auf die Atmung und den Pulmonalarteriendruck. Häufig wird eine starke Übelkeit beobachtet sowohl bei oraler Gabe als auch bei zu schneller Injektion. Blutdruck und Pulsfrequenz werden kaum beeinflusst. Von Krampfanfällen wurde berichtet, insbesondere bei Gabe von Dosen oberhalb der therapeutischen Dosis.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneistoffen

Pharmakologische

Tramadol darf nicht zusammen mit Bupropion und MAO-Hemmern verwendet werden, da schwerwiegende Nebenwirkungen auftreten können.

Wechselwirkungen treten auch auf mit oralen Antikoagulantien[11], Alkohol, Benzodiazepinen (Dämpfung des Atemzentrums bis hin zum möglichen Atemstillstand) und serotoninergen Stoffen (Gefahr des Serotonin-Syndroms [12][13]). Zu serotoninergen Stoffen zählen SSRI-Antidepressiva wie z. B. Fluoxetin und Citalopram und auch illegale Drogen wie Ecstasy und Kokain. Auch rezeptfreie Zubereitungen aus Johanniskraut (Johanniskrauttee, Johanniskrautextrakt in Kapseln usw.) können ein Serotonin-Syndrom auslösen.

Chemisch-physikalische

Tramadol-Injektionslösungen sind mit parenteralen Darreichungsformen von Diazepam, Diclofenac, Flunitrazepam, Glyceroltrinitrat, Indometacin, DL-Lysinmonoacetylsalicylat, Midazolam, Piroxicam und Phenylbutazon unverträglich, wenn sie in der gleichen Spritze aufgezogen werden; es kommt zur Ausflockung.[14]

Gewöhnung und Abhängigkeitspotential

Als Agonist (u. a.) des μ-Opioidrezeptors besteht grundsätzlich ein Abhängigkeitspotential, besonders bei nicht-bestimmungsgemäßem Gebrauch. Generell sollte die Dosis nach dem Grundsatz „so wenig wie möglich, so viel wie nötig“ gegen den Schmerz titriert werden.

Chemie und Isomerie

Tramadol wird industriell rein synthetisch hergestellt. Die chemische Synthese von Tramadol ist in der Literatur[15] beschrieben. Tramadol [2-(Dimethylaminomethyl)-1-(3-methoxyphenyl)cyclohexanol] besitzt zwei stereogene Zentren am Cyclohexanring. Von 2-(Dimethylaminomethyl)-1-(3-methoxyphenyl)cyclohexanol gibt es also *vier* Konfigurationsisomere: (1*R*,2*R*)-Form (1*S*,2*S*)-Form, (1*R*,2*S*)-Form und die (1*S*,2*R*)-Form. Bei der Synthese entstehen die (1*R*,2*R*)-Form und die (1*S*,2*S*)-Form als Hauptprodukt in gleicher Menge. In geringerer Menge wird bei der Synthese das Racemat aus der (1*R*,2*S*)-Form und der (1*S*,2*R*)-Form gebildet. Die Isolation der (1*R*,2*R*)-Form und (1*S*,2*S*)-Form und somit die Abtrennung des Nebenprodukt-Racemates aus (1*R*,2*S*)-Form und der (1*S*,2*R*)-Form gelingt über die fraktionierende Kristallisation der Hydrochloride. Arzneilich verwendet wird Tramadol als Racemat aus der (1*R*,2*R*)-Form und der (1*S*,2*S*)-Form in Form seines Hydrochlorids. Die (1*R*,2*R*)-Form wird auch (+)-Tramadol, die (1*S*,2*S*)-Form (−)-Tramadol genannt.

Die Trennung des Racemates aus der (1*R*,2*R*)-Form und der (1*S*,2*S*)-Form mit (*R*)-(−)- oder (*S*)-(+)-Mandelsäure ist in der Literatur[16] beschrieben, findet jedoch keine industrielle Anwendung, da Tramadol als *Enantiomerengemisch* benutzt wird, obwohl die unterschiedliche physiologische Wirkung der (1*R*,2*R*)- und (1*S*,2*S*)-Enantiomere belegt[17] ist.

Das Hydrochlorid des Racemates aus der (1*R*,2*R*)-Form und der (1*S*,2*S*)-Form, das Grünenthal in Deutschland als Arzneistoff entwickelte, wurde im ursprünglichen Patent[18] und in den allermeisten Veröffentlichungen[19] fälschlicherweise als (±)-*trans*-Tramadol beschrieben. Im Zuge des Zulassungsverfahrens in den Vereinigten Staaten wurde der Name in (±)-*cis*-Tramadol geändert[20]. Alternativ kann der racemische Arzneistoff (±)-*cis*-Tramadol auch als (±)-(1R*,2R*)-Tramadol bezeichnet werden, wobei mit (1R*,2R*) die *relative* Stereochemie angegeben ist, es sich also um ein 1:1-Gemisch der (1*R*,2*R*)-Form und der (1*S*,2*S*)-Form handelt.

Handelsnamen

Monopräparate

Adamon (A), Amadol (D), Contramal (A), Cromatodol (A), Ecodolor (CH), Jutadol (D), Lanalget (A), Noax (A), Nobligan (A), T-long (D), Tradolan (A), Tradonal (CH), Tramagit (D), Tramal (D, A), Tramundin (D, CH), Travex (D), zahlreiche Generika (D, A, CH) Mit Paracetamol: Dolevar (D), Zaldiar (D, A, CH)

Einzelnachweise

[1] http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=33741
[2] http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=N02AX02
[3] http://www.drugbank.ca/drugs/DB00193
[4] The Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals, 14. Auflage (Merck & Co., Inc.), Whitehouse Station, NJ, USA, 2006; ISBN 978-0-911910-00-1.
[5] Seit 1. Dezember 2012 ist für Stoffe ausschließlich die GHS-Gefahrstoffkennzeichnung zulässig. Bis zum 1. Juni 2015 dürfen noch die R-Sätze dieses Stoffes für die Einstufung von Gemischen herangezogen werden, anschließend ist die EU-Gefahrstoffkennzeichnung von rein

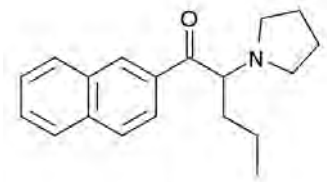
historischem Interesse.
[6] Hans Walter Striebel: *Therapie chronischer Schmerzen: Ein praktischer Leitfaden*. Schattauer Verlag, 4. Ausgabe 2001, ISBN 978-3-7945-2146-3, S. 24.
[7] Raffa RB, Friderichs E, Reimann W, Shank RP, Codd EE, Vaught JL (1992) "Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an 'atypical' opioid analgesic." J Pharmacol Exp Ther 260:275-285.
[8] Bernd Schäfer: Naturstoffe der chemischen Industrie, Elsevier, 2007, S. 255.256, ISBN 978-3-8274-1614-8.
[9] Safarinejad, Mohammad Reza MD; Hosseini, Seyyed Yoosof MD: *Safety and Efficacy of Tramadol in the Treatment of Premature Ejaculation: A Double-blind, Placebo-Controlled, Fixed-Dose, Randomized Study.* Journal of Clinical Psychopharmacology, February 2006 - Volume 26 - Issue 1 - pp 27-31
[10] Salem, E. A., Wilson, S. K., Bissada, N. K., Delk, J. R., Hellstrom, W. J. and Cleves, M. A. (2008), *Tramadol HCL has Promise in On-Demand Use to Treat Premature Ejaculation.* The Journal of Sexual Medicine, 5: 188–193. PDF (http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1743-6109.2006.00424.x/pdf)
[11] Scher ML, et al. Potential interaction between tramadol and warfarin. Ann Pharmacother 1997; 31: 646–7.
[12] Woggon, Brigitte (2005) *Behandlung mit Psychopharmaka* (2. Auflage). Bern: Hans Huber. ISBN 3-456-83538-8.
[13] arznei-telegramm (1/2002): *Serotonin-Syndrom unter Analgetikum Tramadol (Tramal u. a.)* (http://www.arznei-telegramm.de/html/2002_01/0201015_03.html).
[14] Abanmy NO, et al. Compatibility of tramadol hydrochloride injection with selected drugs and solutions. Am J Health-Syst Pharm 2005; 62: 1299–1302.
[15] Pharmaceutical Substances, Axel Kleemann, Jürgen Engel, Bernd Kutscher und Dieter Reichert, 4. Auflage (2000) 2 Bände erschienen im Thieme-Verlag Stuttgart, dort Seiten 2085 bis 2086, ISBN 978-1-58890-031-9; seit 2003 online mit halbjährlichen Ergänzungen und Aktualisierungen.
[16] Zynovy Itov und Harold Meckler: *A Practical Procedure for the Resolution of (+)- and (−)-Tramadol*, Organic Process Research & Development *2000*, 291-294.
[17] D. Burke und D. J. Henderson: *Chirality: a blueprint for the future*, British Journal of Anaesthesia *88* (2002) 563-576.
[18] (a) K. Flick und E. v. Frankus, U.S. Patent 3 652 589 (Grünenthal GmbH) 28. März 1972; Chemical Abstracts *76* (1972) 153321. (b) K. Flick und E. Frankus, U.S. Patent 3 830 934 (Grünenthal GmbH) 20. August 1974; Chemical Abstracts *82* (1974) 21817.
[19] Beispiele: E. v. Frankus, E. Friedrichs, S. M. Kim und G. Osterloh, Arzneimittel-Forschung / Drug Research *28* (1978) 114-121. (b) K. Flick, E. v. Frankus und E. Friedrichs, Arzneimittel-Forschung / Drug Research *28* (1978) 107-113. (c) Y. A. Ardakani und M.-R. Rouini, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis *44* (2007) 1168-1173.
[20] Physicians Desk Reference; Medical Economics Data, Oradell, N.J., *54* (2000) 2218–2219.

Weblinks

- *Tramadol* (http://erowid.org/pharms/tramadol). In: *Erowid.* (englisch)

Naphyrone

Naphyrone



Systematic (IUPAC) name	
(*RS*)-1-naphthalen-2-yl-2-pyrrolidin-1-ylpentan-1-one	
Clinical data	
Legal status	Class B (UK), I-P(Poland)
Identifiers	
CAS number	850352-53-3 [1] 850352-11-3 (hydrochloride)
ATC code	None
PubChem	CID 11243002 [2]
ChemSpider	9418039 [3]
Chemical data	
Formula	$C_{19}H_{23}NO$
Mol. mass	281.391 g/mol

Naphyrone also known as **O-2482** and **naphthylpyrovalerone** is a drug derived from pyrovalerone that acts as a triple reuptake inhibitor,[4] producing stimulant effects and has been reported as a novel designer drug. No safety or toxicity data is available on the drug.

The drug has been marketed under the name **NRG-1**, although only a minority of samples of substances sold under this name have been found to actually contain naphyrone,[5] and even samples that proved to contain genuine β-naphyrone were in some cases also found to contain the 1-naphthyl isomer α-naphyrone in varying proportions, further confusing the reported effects profile.

Use in the United Kingdom

Naphyrone emerged as a new legal high in the United Kingdom only months after the ban of similar drug mephedrone (which was also a cathinone derivative). Until July 2010 the substance was not controlled by the Misuse of Drugs Act 1971 and was therefore not illegal for someone to possess. The Medicines Act prevented naphyrone from being sold for human consumption, and therefore it was sometimes sold as 'pond cleaner' or as another substance not normally consumed by humans. In response to this emerging trend of new legal highs, Home Office Minister James Brokenshire said, "action to address the issue of emerging legal highs coming on to the market is a priority for the government."Wikipedia:Identifying reliable sources

A batch analysis report from the drugs information site Drugs-Forum.com dated 12 June 2010 found that some products labelled as NRG-1 contain the Class B substances MDPV and flephedrone. In the case of an individual possessing a product labelled NRG-1 that contains MDPV, they are in possession of a controlled substance. A

subsequent study by researchers at Liverpool John Moores University found that only one out of ten products labelled as "NRG-1" actually contained naphyrone when they were subjected to laboratory analysis. Compounds found in products labelled NRG-1 included MDPV, flephedrone, mephedrone, butylone and caffeine, one product tested was inorganic in composition.

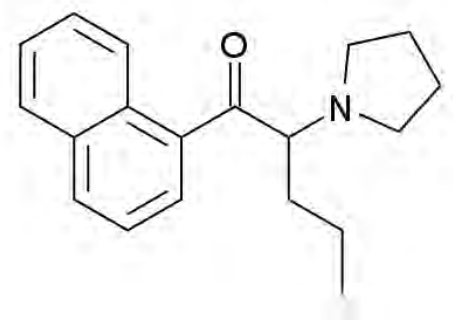
On 12 July 2010, the Home Office announced that naphyrone had been banned and made a Class B drug, following a report from the Advisory Council on the Misuse of Drugs.

Pharmacology

As a triple reuptake inhibitor, naphyrone has been shown *in vitro* to affect the reuptake of the neurotransmitters serotonin, dopamine and norepinephrine by interacting with the serotonin transporter (SERT), dopamine transporter (DAT), and norepinephrine transporter (NET).

One study found that the dissociation constant of naphyrone interacting with SERT is 33.1nM ± 1.1, with DAT is 20.1nM ± 7.1 and with NET is 136nM ± 27. The concentration of naphyrone required to inhibit the transporters by 50% is 46.0nM ± 5.5 for SERT, 40.0nM ± 13 for DAT and 11.7nM ± 0.9 for NET. Of a number of pyrovalerone analogues tested, naphyrone was found to be the only triple reuptake inhibitor found to be active at nM concentrations.

Some samples of genuine β-naphyrone sold as "legal highs" have also been found to contain the alternative isomer α-naphyrone, presumably produced accidentally as an impurity in synthesis.[6] The *in vitro* data available in the scientific literature was all obtained using pure β-naphyrone, and the pharmacological properties of α-naphyrone are unknown, further complicating the pharmacological profile of this little-studied designer drug.



α-naphyrone

References

[1] http://www.nlm.nih.gov/cgi/mesh/2009/MB_cgi?term=850352-53-3&rn=1

[2] http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=11243002

[3] http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.9418039

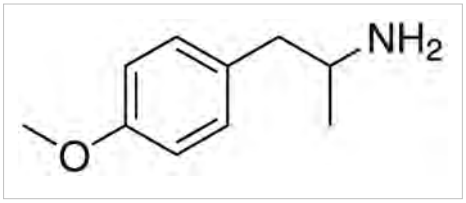
[4] Meltzer PC, Butler D, Deschamps JR, Madras BK. 1-(4-Methylphenyl)-2-pyrrolidin-1-yl-pentan-1-one (Pyrovalerone) analogues: a promising class of monoamine uptake inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2006 Feb 23;49(4):1420-32. PMID 16480278

[5] Wood DM, Davies S, Cummins A, Button J, Holt DW, Ramsey J, Dargan PI. Energy-1 ('NRG-1'): don't believe what the newspapers say about it being legal. *Emergency Medicine Journal*. 2011 Dec;28(12):1068-70. PMID 22101594

[6] An overview of new psychoactive substances and the outlets supplying them (http://www.nacd.ie/publications/Head_Report2011_overview.pdf)

Para-Methoxyamphetamine

para-Methoxyamphetamine



Systematic (IUPAC) name	
1-(4-methoxyphenyl)propan-2-amine	
Clinical data	
Legal status	Schedule I (UN)
Routes	Oral
Identifiers	
CAS number	64-13-1 [1] ✗
ATC code	None
PubChem	CID 31721 [2]
DrugBank	DB01472 [3]
ChemSpider	29417 [4] ✓
ChEMBL	CHEMBL278663 [5] ✓
Chemical data	
Formula	$C_{10}H_{15}NO$
Mol. mass	165.232 g/mol
✗ (what is this?) (verify) [6]	

***para*-Methoxyamphetamine** (**PMA**; "**Death**", "**Dr. Death**"), also known as **4-methoxyamphetamine** (**4-MA**), is a serotonergic drug of the amphetamine class. Unlike other similar drugs of this family, PMA does not produce stimulant, euphoriant, or entactogen effects, and behaves more like an antidepressant in comparison,[*citation needed*] though it does have some psychedelic properties.

PMA has been occasionally found in tablets labeled as MDMA (colloquially known as "ecstasy"), although its effects are markedly different compared to those of MDMA. PMA is commonly synthesized from anethole, the flavor compound of anise and fennel, mainly because the starting material for MDMA, safrole, has become less available due to law enforcement action, causing illicit drug manufacturers to use anethole as an alternative.[7] Once thought to be a human invention,[8] recent research suggests PMA occurs as a trace alkaloid in plants including certain *Acacia* species[9] and *Browningia candelaris*.[10]

The presence of PMA in pills and powders cannot be reliably detected using home pill testing kits.WP:NOTRS

History

PMA first came into circulation in the early 1970s, where it was used intentionally as a substitute for the hallucinogenic properties of LSD. It went by the street names of "Chicken Powder" and "Chicken Yellow" and was found to be the cause of a number of drug overdose deaths (the dosages taken being in the range of hundreds of milligrams) in the United States and Canada from that time. Between 1974 and the mid-1990s, there appear to have been no known fatalities from PMA.

Several deaths reported as MDMA-induced in Australia in the mid-1990s are now considered to have been caused by PMA, the users unaware that they were ingesting PMA and not MDMA as they had intended. There have been a number of PMA-induced deaths around the world since then.

In July 2013, seven deaths in Scotland were linked to tablets containing PMA that had been mis-sold as ecstasy and which had the Rolex crown logo on them. Several deaths in Northern Ireland, Particularly East Belfast were also linked to "Green Rolex" pills during that month. [11]

Distribution

Because PMA is given out through the same venues and distribution channels that MDMA tablets are, the risk of being severely injured, hospitalized or even dying from use of ecstasy increases significantly when a batch of ecstasy pills containing PMA starts to be sold in a particular area.[12] PMA pills could be a variety of colours or imprints, and there is no way of knowing just from the appearance of a pill what drug(s) it might contain. The use of pill testing kits for detection of PMA has been disputed.[*citation needed*] Notable batches of pills containing PMA have included Louis Vuitton,[13] Mitsubishi Turbo, Blue Transformers, Red/Blue Mitsubishi and Yellow Euro pills. Also PMA has been found in powder form.[14]

PMA capsules seized in Maryland, USA

Pharmacology

PMA acts as a selective serotonin releasing agent (SSRA) with weak effects on dopamine and norepinephrine transporters. However, relative to MDMA, it is considerably less effective as a releaser of serotonin with properties more akin to a reuptake inhibitor in comparison. It evokes robust hyperthermia in rodents while producing only modest hyperactivity and serotonergic neurotoxicity, substantially lower than that caused by MDMA, and only at very high doses. Accordingly, it is not self-administered by rodents unlike amphetamine and MDMA, and anecdotal reports by humans suggest it is not particularly euphoric at all, perhaps even dysphoric in contrast.[*citation needed*] PMA has also been shown to act as a potent, reversible inhibitor of the enzyme MAO-A with no significant effects on MAO-B, and the combination of this property and serotonin release is likely responsible for its high lethality potential.

It appears that PMA elevates body temperatures dramatically; the cause of this property is suspected to be related to its ability to inhibit MAO-A and at the same time releasing large amounts of serotonin, effectively causing serotonin syndrome.[15] Amphetamines, especially serotonergic analogues such as MDMA, are strongly contraindicated to take with MAOIs. Many amphetamines and adrenergic compounds raise body temperatures; whereas some tend to produce more euphoric activity, or peripheral vasoconstriction, or tend to favor one effect over another, it appears that PMA activates the hypothalamus much more strongly than MDMA and other drugs like ephedrine, thereby causing rapid increases in body temperature (which is the major cause of death in PMA mortalities).[16][17][18] Many

people taking PMA try to get rid of the heat by taking off their clothes, taking cold showers or wrapping themselves in wet towels, and even sometimes by shaving off their hair.[19]

Dangers

PMA has been associated with numerous adverse reactions including death.[20][21] Effects of PMA ingestion include many effects of the hallucinogenic amphetamines including accelerated and irregular heartbeat, blurred vision, and a strong feeling of intoxication that is often unpleasant. At high doses unpleasant effects such as nausea and vomiting, severe hyperthermia and hallucinations may occur. The effects of PMA also seem to be much more unpredictable and variable between individuals than those of MDMA, and sensitive individuals may die from a dose of PMA that a less susceptible person might only be mildly affected by.[22] While PMA alone may cause significant toxicity, the combination of PMA with MDMA has a synergistic effect that seems to be particularly hazardous.[23] Since PMA has a slow onset of effects, several deaths have occurred where individuals have taken a pill containing PMA, followed by a pill containing MDMA some time afterwards due to thinking that the first pill was not active.[24]

Treatment of overdose

PMA overdose can be a serious medical emergency that may occur at only slightly above the usual recreational dose range, especially if PMA is mixed with other stimulant drugs such as cocaine or MDMA. Characteristic symptoms are pronounced hyperthermia, tachycardia, and hypertension, along with agitation, confusion, and convulsions. PMA overdose also tends to cause hypoglycaemia and hyperkalaemia, which can help to distinguish it from MDMA overdose. Complications can sometimes include more serious symptoms such as rhabdomyolysis and cerebral hemorrhage, requiring emergency surgery. There is no specific antidote, so treatment is symptomatic, and usually includes both external cooling, and internal cooling via IV infusion of cooled saline. Benzodiazepines are used initially to control convulsions, with stronger anticonvulsants such as phenytoin or thiopental used if convulsions continue. Blood pressure can be lowered either with a combination of alpha blockers and beta blockers (or a mixed alpha/beta blocker), or with other drugs such as nifedipine or nitroprusside. Serotonin antagonists and dantrolene may be used as required. Despite the seriousness of the condition, the majority of patients survive if treatment is given in time, however, patients with a core body temperature over 40°C at presentation tend to have a poor prognosis.

Analogues

Four analogues of PMA have been reported to be sold on the black market, including PMMA, PMEA,[25] 4-ETA and 4-MTA. These are the N-methyl, N-ethyl, 4-ethoxy and 4-methylthio analogues of PMA, respectively. PMMA and PMEA are anecdotally weaker, more "ecstasy-like" and somewhat less dangerous than PMA itself, but can still produce nausea and hyperthermia similar to that produced by PMA, albeit at slightly higher doses. 4-EtOA was briefly sold in Canada in the 1970s, but little is known about it.[26] 4-MTA, however, is even more dangerous than PMA and produces strong serotonergic effects and intense hyperthermia, but with little to no euphoria, and was implicated in several deaths in the late 1990s.

Legality

It is classified as a Schedule I hallucinogen under the Controlled Substances Act in the United States. Internationally, PMA is a Schedule I drug under the Convention on Psychotropic Substances.

On 13 June 2012 Edith Schippers, Dutch Minister of Health, Welfare and Sport, revoked the legality of PMA in the Netherlands after five deaths were reported in that year.

References

[1] http://www.nlm.nih.gov/cgi/mesh/2009/MB_cgi?term=64-13-1&rn=1

[2] http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=31721

[3] http://www.drugbank.ca/drugs/DB01472

[4] http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.29417

[5] https://www.ebi.ac.uk/chembldb/index.php/compound/inspect/CHEMBL278663

[6] http://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Special:ComparePages&rev1=461747299&page2=Para-Methoxyamphetamine

[7] Waumas D, Bruneel N, Tytgat J. Anise oil as para-methoxyamphetamine (PMA) precursor. Forensic Science International. 2003 Apr 23;133(1-2):159-70.

[8] Ask Dr. Shulgin Online September 26, 2001 (http://www.cognitiveliberty.org/shulgin/adsarchive/acacia.htm)

[9] Clement, Beverly A., Goff, Christina M. and Forbes, T. David A. "Toxic amines and alkaloids from *Acacia berlandieri*". Phytochemistry 46(2), pp. 249-254 (http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6TH7-3SCB6WX-1N&_user=10&_coverDate=09/30/1997&_rdoc=1&_fmt=&_orig=search&_sort=d&view=c&_acct=C000050221&_version=1&_urlVersion=0&_userid=10&md5=b215a5ead4e2fc6cc27a4cf30ced3f5e)

[10] ECHEVERRÍA, Javier and NIEMEYER, Hermann M. "Phenylethylamines from *Browningia candelaris* (Cactaceae)". *Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas* 11(4), pp. 341-344

[11] http://www.bbc.co.uk/news/uk-northern-ireland-23440537

[12] Galloway JH, Forrest AR. Caveat Emptor: Death involving the use of 4-methoxyamphetamine. Journal of Clinical Forensic Medicine. 2002 Sep;9(3):160.

[13] Chamberlin T, Murray D. NET Syndicated QLD News 'Louis Vuitton' designer death drug hits the streets (http://www.news.com.au/national/louis-vuitton-designer-death-drug-hits-the-streets/story-fndo4ckr-1226463080805)

[14] Kraner JC, McCoy DJ, Evans MA, Evans LE, Sweeney BJ. Fatalities caused by the MDMA-related drug paramethoxyamphetamine (PMA). Journal of Analytical Toxicology. 2001 Oct;25(7):645-8.

[15] Selective inhibition of monoamine oxidase in monoa...[Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 1983] - PubMed Result (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=6646243&query_hl=13&itool=pubmed_docsum)

[16] Jaehne EJ, Salem A, Irvine RJ. Effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine and related amphetamines on autonomic and behavioral thermoregulation. Pharmacology Biochemistry and Behavior. 2005 Jul;81(3):485-96.

[17] Callaghan PD, Irvine RJ, Daws LC. Differences in the in vivo dynamics of neurotransmitter release and serotonin uptake after acute para-methoxyamphetamine and 3,4-methylenedioxymethamphetamine revealed by chronoamperometry. Neurochemistry International. 2005 Oct;47(5):350-61.

[18] Jaehne EJ, Salem A, Irvine RJ. Pharmacological and behavioral determinants of cocaine, methamphetamine, 3,4-methylenedioxymethamphetamine, and para-methoxyamphetamine-induced hyperthermia. Psychopharmacology (Berlin). 2007 May 27

[19] Refstad S. Paramethoxyamphetamine (PMA) poisoning; a 'party drug' with lethal effects. Acta Anaesthesiologica Scandinavia. 2003 Nov;47(10):1298-9.

[20] Martin TL. Three cases of fatal paramethoxyamphetamine overdose. Journal of Analytical Toxicology. 2001 Oct;25(7):649-51.

[21] Becker J, Neis P, Röhrich J, Zörntlein S. A fatal paramethoxymethamphetamine intoxication. Legal Medicine (Tokyo). 2003 Mar;5 Suppl 1:S138-41.

[22] Smets G, Bronselaer K, De Munnynck K, De Feyter K, Van de Voorde W, Sabbe M. Amphetamine toxicity in the emergency department. European Journal of Emergency Medicine. 2005 Aug;12(4):193-7.

[23] Lora-Tamayo C, Tena T, Rodriguez A, Moreno D, Sancho JR, Ensenat P, Muela F. The designer drug situation in Ibiza. Forensic Science International. 2004 Mar 10;140(2-3):195-206.

[24] Dams R, De Letter EA, Mortier KA, Cordonnier JA, Lambert WE, Piette MH, Van Calenbergh S, De Leenheer AP. Fatality due to combined use of the designer drugs MDMA and PMA: a distribution study. Journal of Analytical Toxicology. 2003 Jul-Aug;27(5):318-22.

[25] John F. Casale, Patrick A. Hays, Trinette K. Spratley, and Pamela R. Smith. The Characterization of 4-Methoxy-N-ethylamphetamine Hydrochloride. DEA Microgram Journal 2006; 4(1-4)

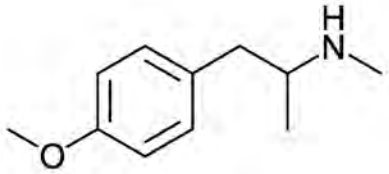
[26] Alexander & Ann Shulgin, PiHKAL #97

External links

- PiHKAL PMA entry (http://www.erowid.org/library/books_online/pihkal/pihkal097.shtml)
- PMA entry in PiHKAL • info (http://pihkal.info/read.php?domain=pk&id=97)
- The Hallucinogen PMA: Dancing With Death (http://www.erowid.org/chemicals/pma/pma_dea_intellbrief.pdf) (in PDF format) from the Drug Enforcement Administration
- *Death drug may become health crisis* (http://news.ninemsn.com.au/article.aspx?id=228808), news.ninemsn.com.au article, Issued 22 February 2007.

Para-Methoxy-N-methylamphetamine

para-Methoxy-*N*-methylamphetamine



Systematic (IUPAC) name	
1-(4-methoxyphenyl)-*N*-methyl-propan-2-amine	
Clinical data	
Legal status	Controlled under Federal Analog Act
Identifiers	
CAS number	3398-68-3 [1] ✓
ATC code	?
PubChem	CID 90766 [2]
Chemical data	
Formula	$C_{11}H_{17}NO$
Mol. mass	179.259 g/mol
✓ **(what is this?) (verify)** [3]	

***para*-Methoxy-*N*-methylamphetamine** (**PMMA**; **Methyl-MA**), also known as **4-methoxy-*N*-methylamphetamine** (**4-MMA**), is a stimulant and psychedelic drug closely related to the amphetamine-class serotonergic drug *para*-methoxyamphetamine (PMA). PMMA is the 4-methoxy analog of methamphetamine. Little is known about the pharmacological properties, metabolism, and toxicity of PMMA; because of its structural similarity to PMA, which has known toxicity in humans, it is thought to have considerable potential to cause harmful side effects or death in overdose. In the early 2010s, a number of deaths in users of the drug ecstasy were linked to misrepresented tablets and capsules of PMMA.

Its effects in humans are reputedly similar to those of PMA, but slightly more empathogenic in nature. It has a reduced tendency to produce severe hyperthermia at low dosages, but at higher dosages side effects and risk of death becomes similar to those of PMA.

The synthesis and effects of PMMA were described by American experimental chemist Alexander Shulgin in his book *PiHKAL*, where it is referred to by the name "Methyl-MA", as the n-methylated form of 4-MA (PMA). Shulgin reported that PMMA produces an increase in blood pressure and in heart rate, at doses above 100 mg, but causes no psychoactive effects at these levels.

Recreational use

Tablets of PMMA recovered by the U.S. Drug Enforcement Administration

PMMA has been found in tablets and capsules of the MDMA sold as "ecstasy". A number of deaths have been attributed to tablets sold as ecstasy that contained other substances, such as PMMA's structural analog, PMA. Death can occur when an ecstasy user believes they are consuming recreational doses of MDMA, when they are in fact consuming a lethal dose of another substance with similar effects. PMA is of particular concern because it not only causes a release of serotonin but also acts as a monoamine oxidase inhibitor (MAOI); if it is used in combination with MDMA or another MDMA-like substance, serotonin syndrome can result.

PMMA can be detected with pill testing kits.

Deaths

In January 2011, the Norwegian Broadcasting Corporation reported that Norway had seen 12 deaths related to PMMA over the course of 6 months. In March 2011, Dutch media reported that there had been 4 deaths in the province of Limburg since November 2010. In April 2011, Icelandic media reported the death of a young woman that may have been connected to PMMA.[*citation needed*]

In 2011 alone, 4 deaths were recorded in Scotland as a result of ecstasy tablets which also contained PMMA.

In January 2012, a number of ecstasy-related deaths in Canada in the previous year were linked to PMMA overdoses.

In September 2012, the deaths of two men in County Cork, Ireland have been linked to PMMA overdoses. In the same month, the death of a man in Queensland, Australia was attributed to PMMA.

In December 2012 and January 2013, several deaths linked to PMMA in the UK.

In June 2013 a PMMA-related death occurred in the Dutch city of 's-Hertogenbosch. Two months later, In August 2013, another possibly PMMA-related death occurred in the nearby town of Sliedrecht.

Spread

Hong Kong newspaper Sing Tao Daily reports on 8th July 2013 that PMMA, called "Happy Powder" in the colloquial slang, is being used as a date-rape drug, being in the form of a flavoured soluble tablet that is undetectable by the human palate.

References

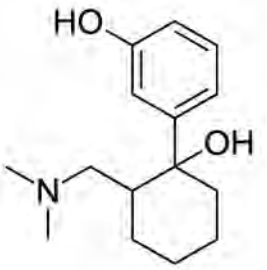
[1] http://www.nlm.nih.gov/cgi/mesh/2009/MB_cgi?term=3398-68-3&rn=1
[2] http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=90766
[3] http://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Special:ComparePages&rev1=449584234&page2=Para-Methoxy-N-methylamphetamine

External links

- Methyl-MA entry in PiHKAL (http://www.erowid.org/library/books_online/pihkal/pihkal130.shtml)
- Methyl-MA entry in PiHKAL • info (http://pihkal.info/read.php?domain=pk&id=130)
- Dutch article by TRIMBOS institute from 31-03-2011 (http://www.trimbos.nl/nieuws/trimbos-nieuws/opnieuw-twee-doden-door-gevaarlijke-xtc-pillen)
- Icelandic arictle by Mbl news(Mbl.is) from 30-04-2011 (http://mbl.is/frettir/innlent/2011/04/30/mjog_eitrad_fikniefni_i_umferd/)

O-Desmethyltramadol

O-Desmethyltramadol



Systematic (IUPAC) name	
3-(2-((dimethylamino)methyl)-1-hydroxycyclohexyl)phenol	
Clinical data	
Legal status	Unscheduled (US) Schedule IV (In some US states)
Routes	Converted Metabolite
Pharmacokinetic data	
Metabolism	CYP2D6[1]
Half-life	~ 9 h
Identifiers	
CAS number	73986-53-5 [2] ✓
ATC code	?
PubChem	CID 130829 [3]
ChemSpider	115703 [4] ✓
ChEMBL	CHEMBL1400 [5] ✗
Chemical data	
Formula	$C_{15}H_{23}NO_2$
Mol. mass	249.349 g/mol
✗ **(what is this?) (verify)** [6]	

***O*-Desmethyltramadol** (**O-DT**) is an opioid analgesic and the main active metabolite of tramadol.

(+)-*O*-Desmethyltramadol is the most important metabolite of tramadol produced in the liver after tramadol is consumed. This metabolite is considerably more potent as a μ opioid agonist than the parent compound.

Tramadol is demethylated by the liver enzyme CYP2D6 in the same way as codeine, and so similarly to the variation in effects seen with codeine, individuals who have a less active form of CYP2D6 ("poor metabolisers") will tend to get reduced analgesic effects from tramadol.[*citation needed*]

The two enantiomers of *O*-desmethyltramadol show quite distinct pharmacological profiles; both (+) and (−)-*O*-desmethyltramadol are inactive as serotonin reuptake inhibitors, but (−)-*O*-desmethyltramadol retains activity as a noradrenaline reuptake inhibitor and so the mix of both the parent compound and metabolites produced contributes significantly to the complex pharmacological profile of tramadol. While the multiple receptor targets can

be beneficial in the treatment of pain (especially complex pain syndromes such as neuropathic pain), it increases the potential for drug interactions compared to other opioids.

Recreational use

O-Desmethyltramadol has recently been marketed as a currently legal substitute for illegal opioid drugs, either in powder form or mixed into various other preparations. One such blend sold under the brand *Krypton* and containing powdered kratom leaf (*Mitragyna speciosa*) laced with *O*-desmethyltramadol was reportedly linked to at least 9 accidental deaths from overdose during 2010–2011.

The metabolic conversion of tramadol to *O*-desmethyltramadol is highly dependent on individual metabolism, meaning that two users with an identical opioid tolerance can experience vastly different effects from the same dose. For this reason, tramadol is always initiated at the lowest possible dose in clinical settings and then titrated to the lowest effective dose. Recreational users tend to start with much higher doses without taking this into account, greatly increasing the risk of overdose.

Role in drug development

The opioid medication tapentadol was developed to mimic the actions of *O*-desmethyltramadol in order to create a weak-moderate analgesic which is not dependent on metabolic activation. Tapentadol, however, is generally considered to be a stronger analgesic than tramadol. This may be illusory due to the metabolism-dependent effects of tramadol.

Metabolites

O-Desmethyltramadol is metabolized in the liver into the active metabolite *N*,*O*-didesmethyltramadol via CYP2D6. The inactive tramadol metabolite *N*-desmethyltramadol is also metabolized into the active metabolite *N*,*O*-didesmethyltramadol by the same enzyme.

References

[1] Tramadol Pharmacokinetics (http://www.pharmgkb.org/pathway/PA165946349), PharmGKB
[2] http://www.nlm.nih.gov/cgi/mesh/2009/MB_cgi?term=73986-53-5&rn=1
[3] http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=130829
[4] http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.115703
[5] https://www.ebi.ac.uk/chembldb/index.php/compound/inspect/CHEMBL1400
[6] http://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Special:ComparePages&rev1=400334182&page2=O-Desmethyltramadol