

ÖSTERREICHISCHE APOTHEKER-ZEITUNG

OFFIZIELLES MITTEILUNGSBLATT

Österreichische Apothekerkammer
Pharmazeutische Gehaltskasse für Österreich
Öffentlich-rechtliche Körperschaften
Österreichischer Apothekerverband
Interessenvertretung der selbständigen Apotheker
Pharmazeutischer Reichsverband für Österreich
Organisation der angestellten Apotheker

Zeitschrift
für die wissenschaftlichen,
standespolitischen und
wirtschaftlichen Interessen
der Pharmazie

450
3598

35. Jahrgang · Folge 19 · 9. Mai 1981

Für die vorliegende Folge der ÖAZ, die den Kongreßmappen anlässlich der Wissenschaftlichen Tagung der ÖPhG beigegeben ist, wurde bewußt der nachstehende Artikel gewählt, weil er ein aktuelles Thema – Suchtgifte – aus wissenschaftlich-theoretischer Sicht behandelt. Die Österreichische Apotheker-Zeitung kommt damit ihrem Auftrag, „Zeitschrift für die wissenschaftlichen, standespolitischen und wirtschaftlichen Interessen der Pharmazie“ zu sein, gemäß dem ersten Punkt ihres Untertitels nach und wendet sich damit besonders auch an die Tagungsteilnehmer der Österreichischen Pharmazeutischen Gesellschaft als einer akademisch-wissenschaftlichen Vereinigung. (Standespolitik und auch wirtschaftliche Überlegungen kommen im übrigen in den anderen Beiträgen dieser Folge, dem Jubiläum des Pharmazeutischen Reichsverbandes für Österreich gewidmet, zum Tragen.) In der nächsten Folge anlässlich des Apothekerkammertages in Baden den Kongreßmappen beigelegt, wird das gleiche Thema aus wissenschaftlich-praktischer Sicht behandelt werden, womit sich der Bogen vom „Alpha“ der Pharmazie, der Hochschule, bis zum „Omega“, der praktischen Berufsausübung, spannt.

Die Schriftleitung

H. Neuninger:

Die Biotransformation der Suchtgifte

Die hohen Empfindlichkeiten der modernen Analysenverfahren (1) haben uns in den letzten Jahren auch die Umwandlungen von Arzneistoffen im Körper, die Metabolisierung oder Biotransformation, in allen Einzelheiten erkennen lassen.

Wird dem Organismus ein Wirkstoff zugeführt, so laufen im Körper eine Reihe von Vorgängen ab, wie Abb. 1 zeigt.

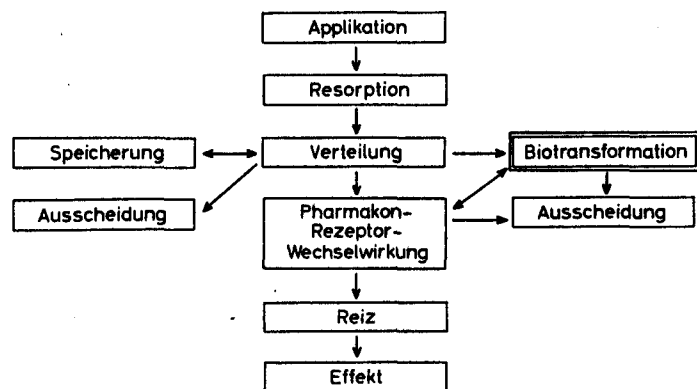


Abb. 1 (nach [2])

Man ersieht daraus, daß die Ausscheidung eines Wirkstoffes nicht nur in unveränderter Form im Zuge der Verteilung erfolgt, sondern daß ein Teil des Wirkstoffes chemisch umgewandelt und dann ausgeschieden wird; für diesen Vorgang der Bildung von Metaboliten wurde die Bezeichnung „Biotransformation“ geprägt. Dieses Geschehen, das eng mit der Verteilung, der Wechselwirkung mit den Rezeptoren und (für uns vor allem erkennbar) mit der Ausscheidung zusammenhängt, soll hier anhand charakteristischer Beispiele aus der großen Gruppe der Suchtgifte gezeigt werden. Die Vielfalt der in diesen Substanzen vorhandenen funktionellen Gruppen, an denen die Biotransformation angreifen kann, läßt diese Wirkstoffgruppe geradezu als Paradebeispiel für die Möglichkeiten der metabolischen Umwandlungen erscheinen.

Das stark vereinfachte Grundschemata der Wirkstoffveränderungen bei der Körperpassage lautet:

Wirkstoff → Metaboliten → konjugierte Metaboliten (Ausscheidung)

Natürlich sind die wahren Verhältnisse verwickelter; die Biotransformation, d.h. die chemische Umwandlung eines Wirkstoffes im Körper, erfolgt im wesentlichen enzymatisch durch eine Reihe von Einzelstufen, vor allem in den Mikrosomen* der Leber, welche das chemische Labor des Organismus darstellt. Die daran beteiligten Enzyme sind weitgehend substratspezifisch und können sehr unterschiedliche chemische Strukturen umsetzen. Stets laufen diese Umwandlungen ohne Rücksicht darauf ab, ob die dabei gebildeten Metaboliten wirksam oder unwirksam sind, oder ob sie etwa schädlich für den Körper sein können.

In der Regel entspricht die Biotransformation einer Entgiftung, d.h. der gebildete Metabolit ist weniger toxisch als der ursprüngliche Wirkstoff; allerdings kann es manchmal sein, daß, weil eben die beteiligten Enzyme substratspezifisch sind, unter Umständen ein Metabolit einmal toxischer ist als der ursprüngliche Wirkstoff.

Das Endziel der Biotransformation ist es, die Wirkstoffe in eine wasserlösliche Form überzuführen und sie damit geeignet für die Ausscheidung (mit Harn, Faeces und gelegentlich auch Schweiß) zu machen, wodurch die Wirkstoff-Konzentration im Organismus abnimmt. Von besonde-

* Mikrosomen sind Teile des endoplasmatischen Retikulums der Zelle, deren Größe 100 bis 300 nm beträgt, d.h. sie sind kleiner als die Wellenlänge des sichtbaren Lichtes und daher nur im Elektronenmikroskop als feinste Körnchen im Zytoplasma sichtbar. Einerseits sind sie für die Proteinsynthese und andererseits für die Entgiftung von Fremdstoffen und Pharmaka wichtig, und sie besitzen zahlreiche Enzyme, deren Bedeutung für den Stoffwechsel nur bei einigen von ihnen erkennbar ist. Diese mikrosomalen Enzyme sind häufig für die Zellen eines bestimmten Organs kennzeichnend und determinieren dessen biochemische Leistung.

rer Bedeutung ist daher die Geschwindigkeit der Metabolisierung der Substanzen, da sie die Verweildauer dieser Stoffe im Körper bestimmt. Wird ein Wirkstoff nur sehr langsam metabolisiert, was vor allem bei lipophilen Substanzen vorkommen kann, kommt es zur Anreicherung im Körper, d. h. die zugeführte Substanzmenge ist größer als die ausgeschiedene, was eine Vergiftung zur Folge haben kann.

Es gibt eine Reihe von Standardwegen der Biotransformation (3):

1. Oxidationsreaktionen

Hiezu zählen die häufig ablaufenden Hydroxylierungen, oxidative Ringschlüsse, Oxidationen unter Bildung von Aldehyden, Ketonen und Säuren, Stickstoff- und Schwefel-Oxidationen, Ringöffnungen nach vorausgegangener Oxidation sowie die Stickstoff-, Sauerstoff- und Schwefel-Dealkylierungen.

2. Reduktive Reaktionen

Auf diesen Wegen werden Aldehyde, Ketone, Nitro- und Azo-Verbindungen metabolisiert; sie sind aber von nur untergeordneter Bedeutung.

3. Spontane sowie enzymatische Hydrolyse

Vorwiegend an Estern, Amiden und Glycosiden beobachtet.

4. Kupplungsreaktionen

Konjugation des Wirkstoffes bzw. seiner Metaboliten mit körpereigenen Substanzen wie Glucuronsäure, Glycokoll, Glutaminsäure, Methionin, Glutathion, Cystein u. a.

Die unter 1. bis 3. aufgezählten Reaktionen werden auch mit der Bezeichnung „Funktionalisierungs-Reaktionen“, die unter 4. erwähnten mit „Konjugations-Reaktionen“ belegt (4). Funktionalisierungs-Reaktionen sind meist die Voraussetzungen für die Konjugation. Kupplungsreaktionen, insbesondere mit Glucuronsäure, sind in der Biotransformation im menschlichen Organismus vorherrschend, weil die Wirkstoffe hiedurch in leicht wasserlösliche nierengängige Substanzen übergeführt werden. In vielen Fällen schafft eine Oxidation z. B. durch Einführen von Hydroxyl-Gruppen die Voraussetzung für die Konjugation.

Die Konjugate (vorwiegend aus dem Harn) müssen vor der Analyse entweder durch Säurehydrolyse oder enzymatisch möglichst schonend gespalten werden, damit sie identifiziert werden können.

Bis zu einem gewissen Maß sind demnach die Metaboliten eines Wirkstoffes vorhersehbar, was die Suche nach ihnen naturgemäß erleichtert hat.

Welche Wege der Biotransformation im Einzelfall vom Organismus begangen werden, hängt vom räumlichen Bau des Wirkstoff-Moleküls sowie von den Löslichkeitseigenschaften des Wirkstoffes ab. Überdies kann, von Tierart zu Tierart wechselnd, bei gleichen Wirkstoffen die Biotransformation verschiedene Wege gehen. Das hängt damit zusammen, daß die einzelnen Tierspezies verschiedene Enzymsysteme besitzen, die ihrerseits wieder unter anderem von der Ernährungsart – z. B. ob Fleisch- oder Pflanzenfresser – abhängen.

Hier soll vorwiegend die am Menschen festgestellte Biotransformation besprochen werden, und nur in Einzelfällen auch die von verschiedenen Tierarten. Die am häufigsten untersuchten Lebewesen sind neben dem Menschen Hund, Ratte und Meerschweinchen, also die üblichen Versuchstiere, aber auch an Vögeln wie Ente, Huhn, Taube und Wachtel wurde die Biotransformation einzelner Wirkstoffe bereits untersucht und Abweichungen von der an Säugern beobachteten festgestellt.

Die Endprodukte der Biotransformation sind oft sehr einfache Verbindungen wie Essigsäure, Formaldehyd, Kohlendioxid usw. Hier sollen aber die Biotransformationsvorgänge nur so weit gezeigt werden, als die Struktur dieser Verbindungen den Ausgangs-Wirkstoffen noch ähnlich ist.

Die Durchführung von Biotransformationsversuchen ist oft nicht in vivo notwendig, die gleichen Ergebnisse werden auch erhalten, wenn die Umwandlung in einer Suspension von isolierten Leberzellen (Hepatocyten) durch Inkubieren bei Körpertemperatur erfolgt (5). Diese Methode wird vor allem bei der Untersuchung des tierischen Metabolismus angewendet.

Erfolgt die Untersuchung mittels Radiographie, z. B. nach chromatographischer Trennung der Produkte, so muß man sich stets vor Augen halten, daß, je nach der radioaktiven Markierung (^3H oder ^{14}C) und der Lage der markierten Stellen im Molekül, die Verteilung der Substanzen im Körper von jener der unmarkierten Moleküle etwas abweichen kann (6).

Aus der Tatsache, daß die Ausscheidung eines Wirkstoffes nicht nur in reiner Form, sondern auch als Umwandlungsprodukte (Metaboliten) erfolgt, die bei der Analyse ein charakteristisches Wiedererkennungsmuster („recognition pattern“) zeigen, ergab sich auch eine wertvolle Hilfe für die toxikologische Analyse.

Die Einteilung der Suchtgifte erfolgt hier nicht nach chemischen Gesichtspunkten, sondern primär nach den Wirkungen, erst innerhalb der Wirkgruppen werden strukturell ähnliche Verbindungen zusammengefaßt.

1. Narcotica

1.1. Opiate

Wohl nur wenige Substanzen wurden mit dem Aufkommen organisch-präparativer Methoden solchen Variationen unterzogen wie das Morphin nach dem Erkennen seiner suchterregenden Eigenschaften, etwa in der Zeit nach dem Deutsch-Französischen Krieg von 1870/71. Die Veränderungen durften aber nicht allzu tiefgreifend sein, denn, soviel wußte man damals schon, das Grundgerüst mußte zur Erhaltung der Wirkung bestehen bleiben, und man konnte im wesentlichen nur die Substituenten verändern, um die analgetischen Eigenschaften zu erhalten.

Das älteste aus diesen Versuchen hervorgegangene Präparat ist das Diacetylmorphin (Heroin), das Wright bereits 1874 beschrieben hat, das aber erst 1898 in der Medizin in Verwendung kam. Im Jahre 1916 stellten Freund und Speyer erstmals Oxydihydrocodeinon aus Thebain her, das 1917 von der Firma Merck als Eukodal in die Therapie eingeführt wurde. 1921/22 wurde bei der Firma Knoll das Dihydromorphinon entwickelt und als Dilaudid in den Handel gebracht; seine analgetische Wirkung ist stärker als die des Morphins. 1933 brachte die amerikanische Arbeitsgruppe um Small als eines der letzten Opiate das Desomorphin, das analgetisch etwa zehnmal wirksamer ist als das Morphin, heraus.

Da alle die vielen hergestellten Umwandlungsprodukte des Morphins pharmakologisch geprüft wurden und dementsprechend viel experimentelles Material vorlag, konnten 1946 Morrison und Rinderknecht Regeln über die Zusammenhänge zwischen der Struktur eines Opiates und seiner Wirkung veröffentlichen (7).

Als Resümee aus den fast 60jährigen Forschungen ergab sich, daß die Hoffnungen nicht erfüllbar waren: Es konnten keine Morphin-Abkömmlinge gefunden werden, die gleichzeitig stark analgetisch wirksam, aber nicht suchterregend

sind. Nur wenige von diesen Substanzen stehen heute noch in medizinischer Verwendung.

1.1.1. Morphin

Ein erheblicher Teil des resorbierten Morphins wird unverändert mit Harn und Faeces ausgeschieden. Im Harn werden nach oraler Gabe von Morphin innerhalb von 24 Stunden 56 % der Dosis (frei und konjugiert) wiedergefunden, nach intravenöser Gabe in 24 Stunden 11 % nichtkonjugiert und 49 % konjugiert, ähnliche Werte wurden auch bei subcutaner Gabe gefunden.

Die wichtigsten Metaboliten von Morphin sind Konjugate: Morphin-3-glucuronid (Hauptmetabolit, I) (9), Morphin-3-Schwefelsäure-Konjugate (II) sowie Morphin-6-glucuronid (III), sie finden sich beim Menschen vor allem im Plasma und in der Galle, bei Tieren auch in der Leber; im Zentralnervensystem finden sich nur sehr geringe Konzentrationen (10). Ferner treten beim Menschen durch N-Demethylierung auch Normorphen (IV, frei und konjugiert), durch N-Oxidation Morphin-N-oxid (V) (11), durch O-Methylierung mit Adenyl-methionin Codein (VI, frei und konjugiert) mit dem entsprechenden N-Demethylierungs-Produkt Norcodein (IX), sowie durch Oxidation der cycloalkoholischen Gruppe Hydromorphen (Dihydromorphenon, Dilaudid, VIII) auf. Bei Schwein, Ratte und Hase war auch als Produkt der reduktiven H-Anlagerung Dihydromorphen (VII), das eventuell als Zwischenprodukt der Bildung von Hydromorphen (VIII) angesehen werden kann, nachweisbar (11).

Die N-Demethylierung (Normorphen, IV) tritt bei oraler Einnahme stärker auf als bei intravenöser Gabe, und hier wieder stärker als bei intramuskulärer Gabe.

Morphin-3-glucuronid (I) und Morphin-3-Schwefelsäure-Konjugate (II) haben keine, Morphin-6-glucuronid (III) und Normorphen (IV) jedoch gute analgetische Wirkung. Die

Annahme, daß die Wirkung von Morphin auf dem metabolisch gebildeten Normorphen (IV) beruhe, ist aufgegeben worden.

Das Hydromorphen (VIII) ist stärker wirksam als Morphin, und es tritt hier der Fall ein, daß ein Metabolit giftiger sein kann als der Wirkstoff selbst.

Interessant ist, daß Morphin u. a. den Metabolismus von Hydromorphen (VIII) und Codein (VI) hemmt; die Biotransformation von Morphin wird u. a. durch die bekannten Morphin-Antagonisten Nalorphin und Levallorphan inhibiert.

In Leichen erfolgt langsam eine Umwandlung des Morphins in Pseudomorphen.

1.1.2. Codein

Auch hier erfolgt die Ausscheidung im wesentlichen unverändert, wobei beim Menschen sowohl nach oraler als auch nach intravenöser und intramuskulärer Gabe mit Harn und Faeces innerhalb von 24 Stunden etwa 75 % als freies Codein und nur bis 7 % als Konjugate, im wesentlichen Codein-6-glucuronid (I), ausgeschieden werden.

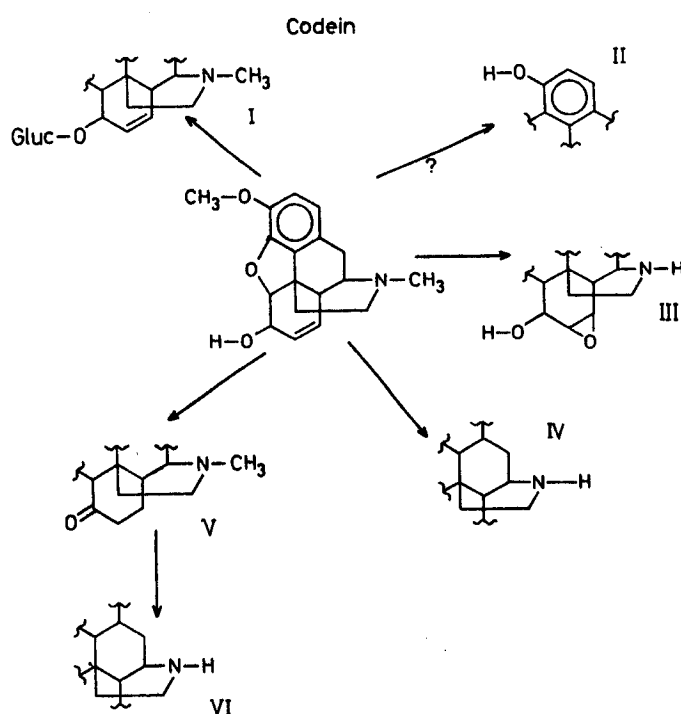
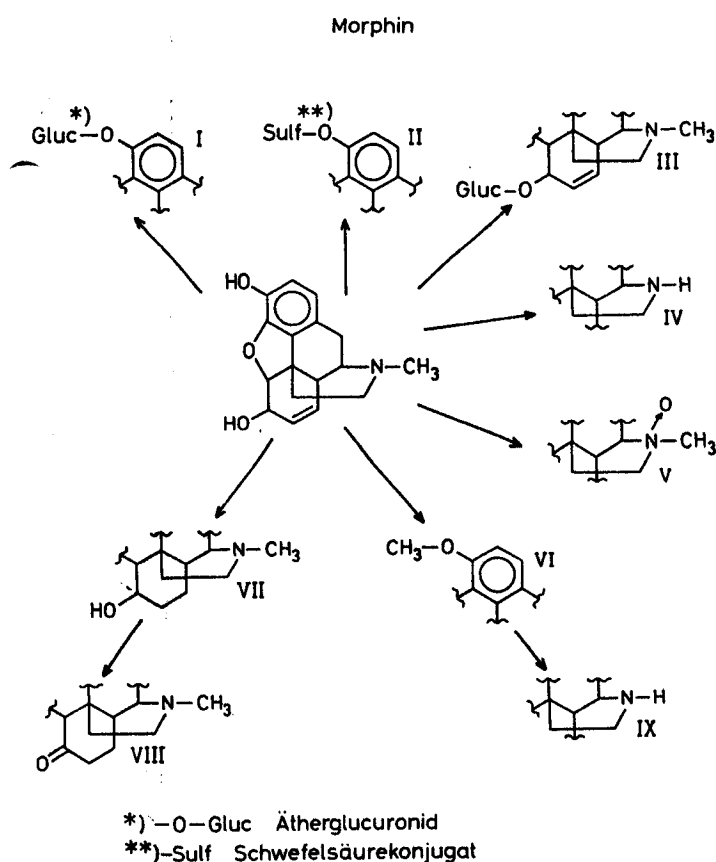
Eine oxidative O-Dealkylierung des Codeins zu Morphin (II) ist noch umstritten, da Morphin bisher nach Codein-Gaben noch nicht reproduzierbar nachgewiesen werden konnte, obwohl die analgetische Wirkung von Codein hierauf zurückgeführt wird (13, 14).

In Rattenleber-Mikrosomen-Suspension konnte die Bildung von Codein-7,8-oxid (III), einer epoxidischen Verbindung, nachgewiesen werden (15).

Ein geringer Teil des Codeins wird durch N-Demethylierung in Norcodein (IV) umgewandelt. Dieses ist weniger analgetisch wirksam, aber sechsmal so toxisch wie Codein.

Durch Einsatz der Kombination von Gaschromatographie und CI-Massenspektrometrie (1) konnte die Bildung von Hydrocodon (V) mit seinen Folgemetaboliten 6-Hydrocodon und Norhydrocodon (VI) in geringen Konzentrationen nachgewiesen werden (16).

Interessant ist, daß beim Codein keine Blut-Hirn-Barriere (wie beim Morphin) besteht und in Plasma, Muskel und Gehirn ähnliche Konzentrationen gefunden werden.



1.1.3. Diacetylmorphin (Heroin)

Bisher wurde stets angenommen, daß die erste Stufe der Biotransformation von Heroin eine rasche Esterhydrolyse zunächst zu 6-Monoacetylmorphin (I) und in weiterer Folge, etwas langsamer, zu Morphin (II) sei. In den Ausscheidungen konnten stets nur Morphin mit seinen Konjugaten und die Folgemetaboliten Normorphin (III, frei und konjugiert) sowie Codein (IV, frei und konjugiert) nachgewiesen werden.

In einer neuen Arbeit, die über Untersuchungen mittels HPLC und DC unter besonders schonenden Bedingungen (um spontane Hydrolyse zu vermeiden) an biologischen Flüssigkeiten berichtet, wird gezeigt, daß – entgegen der bisherigen Meinung – doch signifikante Mengen an unverändertem Heroin, gebunden an Eiweiß, nachweisbar sind. Unter den üblichen Bedingungen der Spaltung der Bindung zwischen Heroin und Eiweiß bzw. zwischen Heroin und Glucuronsäure wurde stets offenbar auch das Heroin zu Morphin hydrolysiert (17).

Aus der Tatsache, daß doch beachtliche Mengen von unverändertem Heroin über einen längeren Zeitraum erhalten bleiben, kann eventuell auch die stärker suchterregende Wirkung dieser Substanz erklärt werden.

1.2. Synthetische Narcotica

Nach dem Ende der Versuche am Morphin-Molekül wandte sich das Interesse synthetisch herstellbaren Narcotica zu. Ende der dreißiger Jahre lagen erste Ergebnisse auf diesem Gebiet vor, und in der Folge wurde eine Reihe von ähnlich wirkenden Substanzen hergestellt.

1937 entdeckten *Eisleb* und *Schaumann* eine Substanz, die eine ausgeprägte zentral-analgetische Wirkung wie das Morphin, nur in etwas abgeschwächter Form, besaß und die

sowohl die schmerzstillende Wirkung als auch die Giftigkeit herabsetzt. Man versuchte daher, in der Klasse der Morphinane Substanzen zu finden, die das Morphin ersetzen könnten; aus diesen Arbeiten gingen das Levorphanol und das Pentazocin hervor.

Alle diese Synthesen waren vom Wunsch nach dem Erkennen der eigentlich analgetisch wirksamen Atomgruppierung getragen; heute weiß man, daß das Suchen danach wahrscheinlich ein Irrweg war und letztlich die räumliche Form des Moleküls, die in den Rezeptor passen muß, ausschlaggebend ist. Die suchterregende Wirkung scheint – neben anderem – mit der Art des Rezeptors gekoppelt zu sein, weil von allen Verbindungen, die bisher als Morphinersatzmittel verwendet wurden, wohl manche Vorteile gegenüber dem Morphin aufweisen, und auch ihre suchterregende Wirkung geringer ist, aber ein von diesem Übel freier Wirkstoff bisher nicht gefunden wurde.

1.2.1. Pethidin

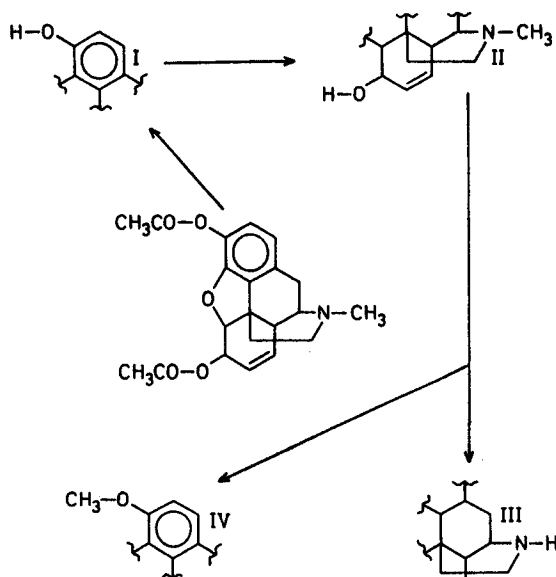
Das Pethidin-Molekül ist wesentlich einfacher gebaut als das Morphin-Molekül, seine Umwandlungen in der Biotransformation sind daher leichter überschaubar.

Auch hier wird, wie aus der nachstehenden Übersicht hervorgeht, ein beträchtlicher Teil des Wirkstoffes unverändert wieder ausgeschieden.

	bei i. v. Gabe nach 2 Tag.	bei i. m. Gabe nach 2 Tag.	bei i. m. Gabe nach 4 Tage
unverändert	31–35 %	36 %	2–15 %
Norpethidin (II)	–	0,5 %	2–10 %
Pethidinsäure (frei u. konj., I)			10–60 %
Norpethidinsäure (frei u. konj., III)			1–50 %
Pethidin-N-oxid (IV)		0,04 %	

Beim Menschen treten als Hauptmetaboliten die Pethidinsäure (frei und konjugiert, I) und die Norpethidinsäure (II) und konjugiert, III) infolge Esterhydrolyse, letztere durch N-Demethylierung (welche z. B. bei der Härte durch Morphin stark reduziert ist) über Norpethidin (II) gebildet (18). Daneben konnte auch noch Pethidin-N-oxid (IV) in sehr geringen Mengen nachgewiesen werden. Ob das in der Natur

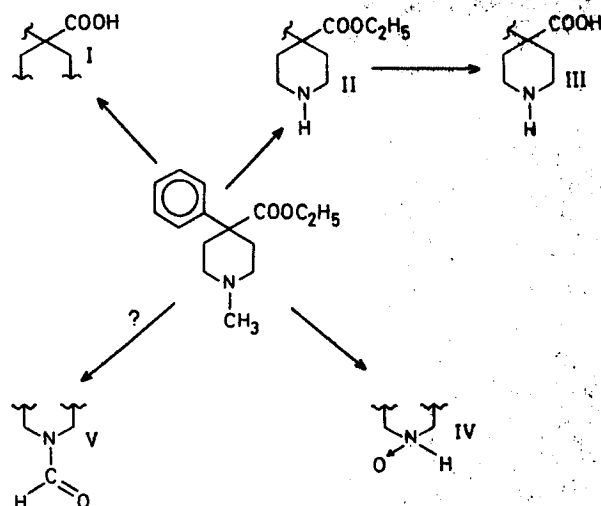
Diacetylmorphin



später unter dem Namen Pethidin bekannt wurde. Die Arbeitsgruppe um *Bockmühl*, *Erhart* und *Schaumann* entwickelte um 1942 eine neue Gruppe analgetisch wirksamer Verbindungen, von denen das Methadon große Bedeutung, insbesondere bei der Behandlung Süchtiger in den USA, erlangte.

Aus den Regeln von *Morrison* und *Rinderknecht* wußte man, daß das Öffnen der Sauerstoffbrücke im Morphinmolekül

Pethidin



thidin und Formaldehyd sich bildende und im Zuge einer metabolischen Studie nachgewiesene N-Formylnorpethidin (V) als Artefakt-Konjugat bei der analytischen Aufarbeitung aus Lösungsmittelverunreinigungen entstanden ist oder durch in vivo aus 5-Methyltetrahydrofolsäure gebildetem aktiviertem Formaldehyd, ist noch nicht geklärt (19).

Selbst bei therapeutischen Dosen von Pethidin kann bei stillenden Frauen ein Übertritt des Wirkstoffes in die Milch und damit eine Ausscheidung erfolgen, angeblich ohne Beeinflussung des Säuglings.

Die Metaboliten von Pethidin zeigen keine bzw. nur stark verminderte analgetische Wirkung.

Die N-Demethylierung zu Norpethidin (II) wird u. a. durch Morphin, aber auch durch dessen Antagonisten Nalorphin, gehemmt.

1.2.2. Methadon

Das Methadon wird, vorwiegend in den USA und England, dazu verwendet, um die gefährliche Abhängigkeit von Heroin durch eine weniger gefährdende zu ersetzen (20). Wird nämlich die Abhängigkeit von einem bestimmten Stoff durch therapeutische Maßnahmen unterbrochen, so bleibt oft die Sucht-tendenz bestehen, und es kann zu einer Abhängigkeit von einer ähnlichen Substanz derselben Wirkungsklasse kommen (Transposition der Sucht). Man versucht daher, Heroinsüchtige dadurch zu resozialisieren, daß man ihre Heroin-Abhängigkeit durch eine Methadon-Abhängigkeit ersetzt, wobei man diese Substanz in Ambulatorien regelmäßig an die Süchtigen abgibt und sie dadurch an diese Stellen bindet. Da die Entzugserscheinungen beim Methadon wesentlich schwächer sind als bei den Opiaten, hofft man auf diese Weise die Süchtigen später auch leichter vom Methadon entwöhnen zu können.

Die Biotransformation von Methadon ist, obwohl es sich um ein relativ einfach gebautes Molekül handelt, eher vielstufig etwa gegenüber dem Pethidin. Hauptangriffspunkte des Metabolismus sind die Dimethylaminogruppe mit der Folge-möglichkeit eines interessanten intramolekularen Ring-schlusses, die Ketogruppe und einer der aromatischen Kerne.

Als Hauptmetabolit wird allgemein das 2-Äthyliden-1,5-dimethyl-3,3-diphenyl-pyrrolidon (II) angesehen, das wahrscheinlich aus dem Methadon über ein durch oxidative Dealkylierung gebildetes Zwischenprodukt (I) entsteht und über den Harn ausgeschieden wird. Der Nachweis dieses Metaboliten war durch Dünnschichtchromatographie, Gaschromatographie-Massenspektrometrie, High performance liquid chromatography, sowie die Immunoverfahren RIA und EMIT möglich, wobei sich die Kombination von Gaschromatographie mit EMIT als sicherstes Nachweisverfahren erwies (21). Allerdings hat es auch nicht an Einwänden gefehlt, welche behaupten, daß sich dieser cyclische Metabolit (II) auch während der Extraktion des Harnes mit durch Peroxide verunreinigtem Äther bilden könne (22). Im ersten 24-Stunden-Harn nach der Methadon-Gabe wurden beträchtliche Mengen dieses Metaboliten nachgewiesen; die hierbei gefundenen Werte des Quotienten

Metabolit [$\mu\text{g/ml}$]

Methadon [$\mu\text{g/ml}$]

reichen von 0,3 bis 5,9 (21). Wie weiter festgestellt werden könnte, erfolgt etwa dann, wenn dieser Quotient den Wert von 3 überschreitet, der Übergang von der akuten in die chronische Phase der Abhängigkeit. Dies zeigt, daß sowohl

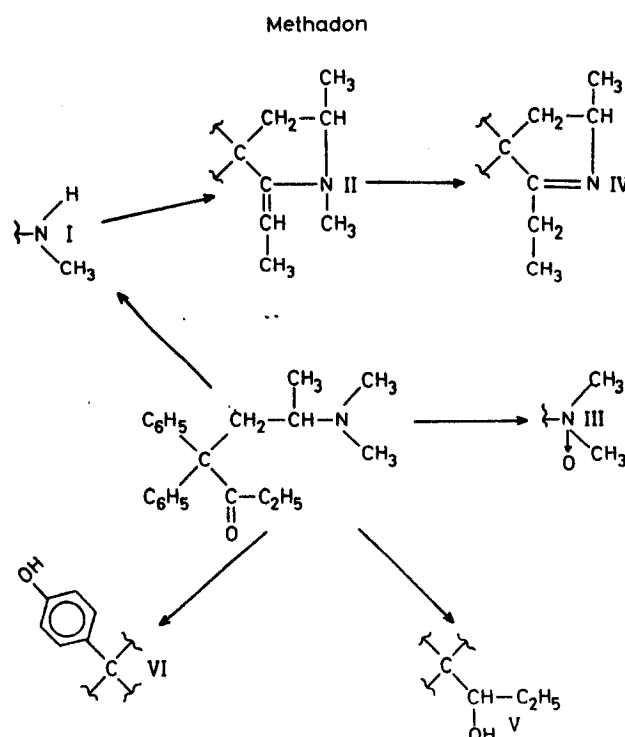
Veranlagungs- als auch pharmakologische Tendenz die Entwicklung der Toleranz nach chronischer Methadon-Verabreichung auslösen (23).

Beim Rhesusaffen wurde auch Methadon-N-oxid (III) als echter Metabolit nachgewiesen (24).

Der cyclische Metabolit (II) kann unter weiterer Demethylierung am Stickstoff in die Verbindung IV, einen Pyrrolin-Abkömmling, umgewandelt werden.

Schließlich kann auch ein reduktiver Angriff an der Keto-Gruppe erfolgen, wobei sich ein Methadol-Derivat (V) bildet. Als Ende aller dieser Biotransformationsvorgänge wird eine p-Hydroxylierung in einem der beiden aromatischen Ringe diskutiert, wofür es jedoch noch keine abschließenden Nachweise gibt; lediglich eine p-Hydroxylierung des Methadons (VI) konnte bisher festgestellt werden.

Interessant ist, daß Ethanol die N-Demethylierung und damit die Bildung des Hauptmetaboliten hindert (25).



1.2.3. Pentazocin

Dies ist eine der interessantesten Substanzen unter den synthetischen Narcotica. Seine Struktur ist der natürlichen Vorlage, dem Morphin, nachempfunden. Unter Weglassung des alicyclischen Sechsrings und der epoxidischen Sauerstoffbrücke entstand eine Substanz mit dem Grundgerüst des Benzmorphans, die offensichtlich an den gleichen Rezeptoren wie die Opiate angriff, und von der man zunächst annahm, daß sie als Folge der Doppelbindung in der am Stickstoff hängenden Seitenkette so wie etwa das Nalorpin als Morphin-Antagonist mit einer starken analgetischen Komponente wirken würde.

Erst die Ergebnisse der letzten Jahre zeigten, daß Pentazocin stärker als das (doch in seiner Struktur dem Morphin noch wesentlich ähnlichere) Metazocin, das schon lange auf der Liste der Suchtgifte steht, suchtauslösend wirkt. Man ist heute der Meinung, daß eine (oft durch die Verwendung von Pentazocin als Ersatzmittel erworbene) Abhängigkeit von dieser Substanz schwerer zu behandeln ist als eine Heroin-

sucht. Das war Grund genug, diese Substanz in aller Welt den Suchtgiftbestimmungen zu unterwerfen.

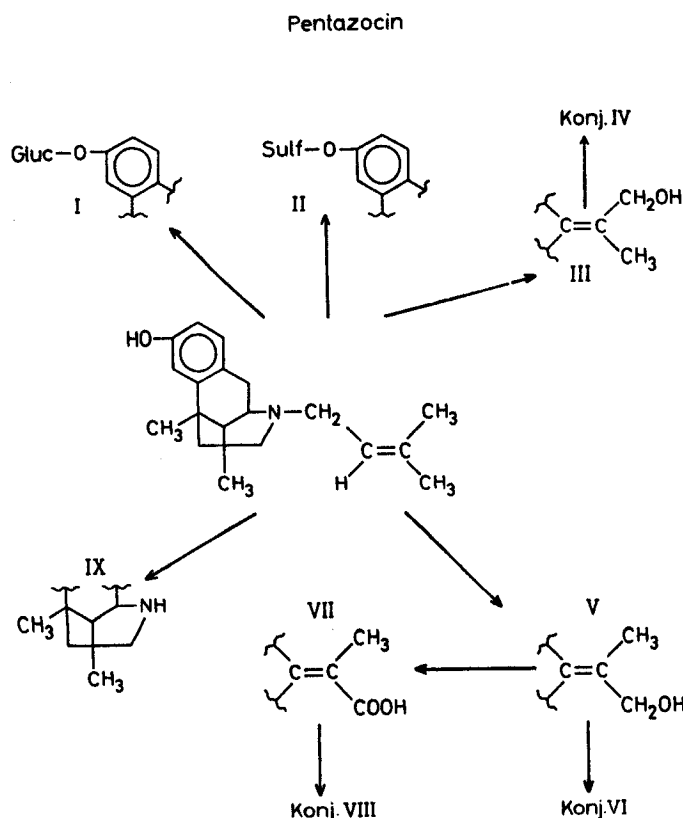
Das interessanteste Geschehen in der Biotransformation von Pentazocin ist wohl die Tatsache, daß die Doppelbindung in der Seitenkette in allen Metaboliten erhalten bleibt. Eine N-Demethylierung (IX) mit nachfolgenden Veränderungen in der abgespaltenen Seitenkette spielt offenbar nur eine sehr untergeordnete Rolle, sie wurde bisher nur in Mäuse-Galle beobachtet.

Hohe Anteile der Substanz werden unverändert im Harn ausgeschieden, wobei das Schwergewicht der Ausscheidung auf Konjugaten liegt; so werden nach intravenöser Gabe bei Ratten 3 bis 5 % frei, aber 23 bis 26 % als Glucuronide (I) und bis 4 % als Schwefelsäure-Konjugat ausgeschieden.

Die Hauptreaktion der metabolischen Umwandlung ist eine endständige C-Oxygenierung, die in der Seitenkette angreift und schließlich durch mikrosomale Oxidation zur Carbonsäure führt.

Erfahrungsgemäß lassen sich Alkylgruppen, die an ein C-Atom, das eine Doppelbindung trägt, gebunden sind, infolge der hier vorliegenden Elektronenkonfiguration leichter oxidieren. Endprodukte der Oxidation sind Carbonsäuren, bei entsprechenden Reaktionsbedingungen lassen sich aber auch Alkohole und Aldehyde als Oxidationsprodukte erhalten.

Durch die Hinderung der freien Drehbarkeit an der C-C-Doppelbindung und der in einer Ebene liegenden anderen Bindungen der beiden C-Atome treten bei der Oxidation Cis-trans-Isomere (π -Diastereomere) auf (III, V). Auch diese Verbindungen werden hauptsächlich als Konjugate ausgeschieden (IV, VI). Bei weiterem oxidativem Angriff bildet sich nur aus dem (bei Mäusen und Affen bevorzugt auftretenden) cis-konfigurierten Alkohol (V) die entsprechende Carbonsäure (VII), die ebenfalls als Konjugat ausgeschieden wird (VIII).



Auch beim Pentazocin ist die linksdrehende Form wirksamer als die rechtsdrehende (26), eine Erscheinung, die man bei den synthetischen Narcotica sehr häufig beobachtet.

Pentazocin ist übrigens einer der wenigen Wirkstoffe, die im Zuge der Ausscheidung nicht in die Muttermilch übergehen (27).

Aus Versuchen, die an der Ratte durchgeführt wurden (28), geht hervor, daß es bei der Induktion der Sucht durch Pentazocin zu signifikanten Gehirnspiegeländerungen bei Noradrenalin, Dopamin, Homovanillinsäure, 5-Hydroxy-tryptamin und 5-Hydroxyindolessigsäure kommt. Allerdings scheint die Erhöhung des 5-Hydroxy-tryptamin-Metabolismus nicht der primär verursachende Faktor der Abhängigkeit zu sein, er steht aber sicher in Beziehung mit anderen suchtauslösenden Prozessen.

2. Weckmittel

Bei den Weckmitteln oder Stimulantien erscheint es zunächst nicht recht begreiflich, daß sie in mißbräuchlicher Verwendung stehen. Es handelt sich um Substanzen mit ausgeprägten das Zentralnervensystem aktivierenden Eigenschaften. Ihrem Mißbrauch wurde dadurch Vorschub geleistet, daß die meisten dieser oft unter dem (unrichtigen) Sammelbegriff „Amphetamine“ zusammengefaßten Wirkstoffe primär als Appetitzügler zur Bekämpfung von Fettsucht eingesetzt wurden; nach ihrer Einnahme tritt Hungergefühl kaum mehr auf, daneben wird auch Müdigkeit und Schlaf unterdrückt, eine Wirkung, die zur Gewichtsreduktion durchaus erwünscht ist.

Anders als bei den Narcotica, wo die Euphorie, das „Opium-Nirwana“, das erwünschte Ziel mißbräuchlicher Einnahme ist, kommt es hier zu einem ausgeprägten Tatendrang unter Ausschaltung von Erschöpfung, zu Überaktivität und unbegrenztem Optimismus, und Gedanken an ein mögliches Versagen kommen gar nicht an die Oberfläche. Man glaubt, klarer denken zu können, es tritt erweiterte Aufmerksamkeit und leichtere Auffassungsfähigkeit auf; dadurch können Leistungen in diesem Zustand verbessert sein, besonders wenn schon Ermüdungserscheinungen vorhanden sind. Aber alle diese Stoffe können nicht, wie vorgegaukelt wird, neue Fähigkeiten wecken, sondern nur vorgegebene anregen.

Meist ist mit der Antriebssteigerung auch eine Enthemmung verbunden sowie eine Einschränkung der Urteilsfähigkeit. Als Folge des hohen Schlafdefizits kommt es rasch zu Erschöpfungszuständen, zu einem „inneren Zittern“, bei längerer Einnahme zu Persönlichkeitsverfall mit Nachlassen der geistigen Fähigkeiten, und schließlich zu psychotischen Störungen ähnlich der Schizophrenie.

Bei sehr hoher Dosierung (200- bis 400fache therapeutische Dosis) treten Halluzinationen auf, insbesondere als Soforteffekt nach intravenöser Injektion.

Die Wirkungen einer LSD-Einnahme sollen durch gleichzeitige Einnahme von Amphetaminen verlängert, verstärkt und oft auch verändert werden.

Die Toleranzsteigerung, d. h. die Tendenz, die Dosis – bei gleicher Wirkung – zu steigern, eines der Kennzeichen der Sucht, ist in dieser Klasse besonders stark entwickelt: es wird über die Einnahme von bis zu mehreren hundert Einzeldosen pro Tag berichtet.

Zu den Weckmitteln zählt man auch das Cocain, weil seine Wirkung auf einer im Zentralnervensystem erfolgenden Stimulierung beruht.

2.1. Amphetamin

Dieser wahrscheinlich älteste Vertreter der synthetischen Weckmittel wird heute mehr und mehr aus der Therapie zurückgezogen, nachdem man seine Gefahren erkannt hat und hinreichend andere, zwar ähnlich strukturierte, aber in ihrer schädigenden Wirkung nicht mehr so gefährliche Wirkstoffe vorhanden sind. Die beim Amphetamin besonders rasch ablaufende Toleranzsteigerung stellt zweifellos ein Gefahrenzeichen dar!

Bei der Sichtung der Literatur über die Biotransformation von Amphetamin hat man den Eindruck, daß das einfache Molekül während seiner Körperpassage offenbar nur wenigen Veränderungen unterworfen ist; das hängt wohl mit der Löslichkeit der Verbindung in wäßrigen Systemen zusammen, welche die Ausscheidung erleichtert.

Die eine Richtung der Amphetamin-Metabolisierung ist durch Hydroxylierungen gekennzeichnet (29): Zunächst wird die para-Stellung im aromatischen Ring durch eine Hydroxy-Gruppe besetzt (I), und diese Verbindung bildet ein Konjugat mit Glucuronsäure (II), das ausgeschieden wird. Eine weitere Hydroxylierung setzt nach der Bildung des p-Hydroxy-amphetamin (I) in der Seitenkette an, wobei p-Hydroxynorephedrin (III) gebildet wird, das durch die relativ hohe Halbwertszeit von 18 bis 24 Stunden gekennzeichnet ist.

Wird Amphetamin zusammen mit Tetrahydrocannabinol gegeben, so wird die geschilderte Metabolisierung von Amphetamin nur dann gehindert, wenn die Zeit zwischen Amphetamin- und THC-Gabe größer als 2 Stunden ist; liegt die Zeitspanne unter 2 Stunden, so tritt normale Biotransformation auf (30).

Der zweite Metabolisierungsweg führt zu 1-Phenyl-2-propanol (31): Zunächst bildet sich durch oxidative Desaminie-

rung, wahrscheinlich über ein Imin (IV), das 1-Phenyl-2-propanon (V), das zum entsprechenden Alkohol (VI) reduziert wird; hier bestehen allerdings große Unterschiede je nach Tierart: Während Homogenisate aus Hasenleber diese Umwandlungsreaktion sehr stark zeigen, tritt sie bei Schweineleber-Mikrosomen nur in mäßiger Stärke auf und ist bei Rattenleber vernachlässigbar. Der umgekehrte Weg, die Oxidation von 1-Phenyl-2-propanol (VI) zum Keton (V), ist nicht nachweisbar.

An Ergebnissen von Biotransformationsuntersuchungen am Menschen liegen nur wenige und unvollständige vor; nach (32) unterscheidet sich aber dieser Metabolismus bei Affe und Mensch doch wesentlich, so daß tierische Modelle bei dieser Substanz möglicherweise nicht brauchbar sind.

Zur Induktion der Amphetamin-Wirkung liegen bereits erste Ergebnisse vor, die möglicherweise Licht in die Wirkung bringen können: einerseits wirkt Amphetamin durch Aktivierung von noradrenergen und dopaminergen Neuron-Systemen im Zentralnervensystem (was das hyperkinetische Syndrom erklären könnte) (33), andererseits vergrößert es den Quotienten

Konz. im Gehirn

Konz. im Plasma

von Tryptophan, Tyrosin und Phenylalanin, was möglicherweise eine Erklärung für die das Zentralnervensystem aktivierenden Eigenschaften sein kann (34).

2.2. Cocain

Der Metabolismus von Cocain ist einer der bestuntersuchten, wohl deshalb, weil hinreichend Untersuchungsmaterial von den Cocain-Süchtigen in der Neuen Welt zur Verfügung steht. Cocain spielte bereits bei den Indios Südamerikas die Rolle einer Überlebensdroge, denn die ihnen abverlangte Arbeitsleistung konnten sie in den von ihnen bewohnten Höhenregionen nur erbringen, wenn sie das Hungergefühl bei gleichzeitiger Steigerung ihrer körperlichen Leistungsfähigkeit unterdrücken konnten. Dazu kauten sie die Blätter des Coca-Strauches (*Erythroxylon coca*), wobei es jedoch nicht sicher ist, ob es etwa beim Kauen durch im Speichel vorhandene Enzyme zu einer durch Hydrolyse bewirkten Umwandlung des Cocains in Ecgonin kam und erst dieser Stoff wirksam wurde.

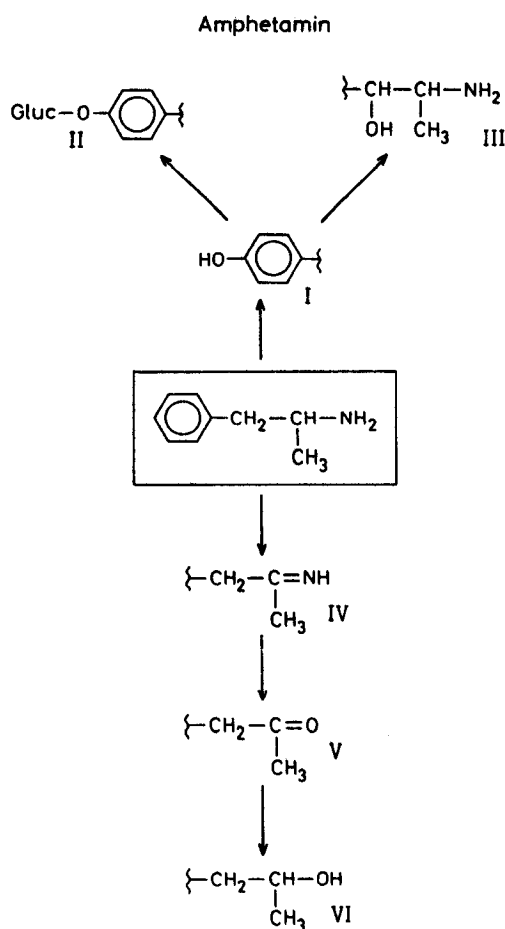
Cocain hebt als Lokalanästhetikum die Leitfähigkeit der peripheren Nervenfasern auf und bewirkt Tachykardie, Pupillenerweiterung, Gefäßverengung und Hypertonie; am Zentralnervensystem wirkt es durch stimulierende und euphorische Effekte, wodurch Suchtgefahr besteht.

Bekannt ist, daß *Sigmund Freud* einem Freund das Cocain als Hilfe gegen dessen Morphinabhängigkeit empfohlen hat.

Neuerdings begegnet man dem Cocain-Mißbrauch auch in Europa in immer größerem Ausmaß, wobei als illegale Lieferanten vor allem südamerikanische Bereiche in Erscheinung treten; Verbraucher sind, im Gegensatz zu den Narcotica, wo eher untere soziale Schichten und „Ausgeflippte“ als Konsumenten erscheinen, hier nach bisherigen Erfahrungen in erster Linie gehobene Gesellschaftskreise.

Angriffspunkte für die Biotransformation sind im Cocain-Molekül mehrfach vorhanden: Die Kombination von zwei Estergruppierungen mit einer N-Methyl-Gruppe bietet vielfältige Umwandlungsprodukte an.

Bei nasaler Applikation von Cocain – in Übersee wohl der häufigsten – mit ihrer raschen Resorption über die Nasenschleimhaut läßt sich bereits nach 15 Minuten der erste



Metabolit in Serum und Harn nachweisen, das Benzoyllecgonin (I), wobei angenommen wird, daß diese Hydrolysestufe des Cocains bereits im Serum einsetzt (35, 36); die Halbwertszeit dieser Substanz im Serum liegt bei 5,5 Stunden. Ein kleiner Teil des Cocains wird durch Cholinesterase zu Ecgonin-methylester (II) hydrolysiert, diese Hydrolyse kann durch eine Reihe von Cholinesterasehemmern wie z.B. Diisopropyl-fluorophosphat, Eserin und Fluoride blockiert werden (37). Der Ester wird wahrscheinlich in einer zweiten Stufe zu Ecgonin (III) verseift.

Der Metabolit I wird zu geringen Teilen ebenfalls in Ecgonin (III) umgewandelt (38), das nicht mehr weiter verändert wird, der größere Anteil davon wird jedoch durch eine N-Demethylierung zu Benzoylnorecgonin (IV) und in weiterer Folge durch Hydrolyse zu Norecgonin (V). Daneben kann noch ein anderer Weg zum Benzoylnorecgonin (IV) führen, nämlich der über das N-demethylierte Norcocain (VI), wobei im wesentlichen ein mikrosomales Enzymsystem beteiligt ist (39); Norcocain (VI) ist ein biologisch aktiver Metabolit, der sich durch GC-MS bis zu Konzentrationen von 2 ng/ml nachweisen läßt (40).

Cocain selbst tritt (bei der Ratte) im Harn nur in sehr geringer Menge auf, sondern hauptsächlich in Form seiner Metaboliten I bis IV und VI; im Rattengehirn dagegen sind nur die Metaboliten I, IV und VI nachweisbar, Ecgonin-methylester (II) und Ecgonin (III) fehlen im Gehirn (41). Nach anderen Autoren ist Norcocain (VI) allerdings auch im Harn von Ratten nicht nachweisbar (42).

Diskutiert wird noch die Möglichkeit einer N-Hydroxylierung von Norcocain (VI) zu N-Hydroxy-norcocain (VII), wobei dieser Metabolit durch eine starke hepatotoxische Wirkung

gekennzeichnet ist (43). Neuerdings hat man auch Hydroxymetaboliten identifiziert, vor allem p-Hydroxy-cocain (VIII) (44).

Die Cocain-Dealkylierung wird durch „SKF 525 A“, einen mikrosomalen Enzym-Inhibitor, in vitro verhindert; dadurch treten höhere Konzentrationen von unverändertem Cocain im Gehirn auf, welche aber nicht von einer Erhöhung der motorischen Aktivität begleitet sind. Dies zeigt die Rolle des primären Leber-Metabolismus bei der stimulierenden Wirkung des Cocains, wobei sich Benzoyllecgonin (I) und Norcocain (VI) bilden, die, ebenso wie Benzoylnorecgonin (IV) das Zentralnervensystem stimulierende Wirkungen haben und wahrscheinlich an der Cocain-Gesamtwirkung zu hohen Anteilen beteiligt sind (45).

3. Halluzinogene (Psychodysleptica)

Diese wohl interessanteste Gruppe der Suchtgifte umfaßt eine Reihe von strukturell sehr unterschiedlichen Substanzen. Allen gemeinsam ist, daß sie Halluzinationen, d.h. Sinnestäuschungen, die ohne äußere Sinnesreize entstehen, bei erhaltenem Bewußtsein auslösen. Es handelt sich hierbei um Wahrnehmungsstörungen in Form einer Anomalie von Sinneseindrücken, in die alle Sinne einbezogen sein können. Manche dieser Stoffe wie Cannabis (Wirkstoff Tetrahydrocannabinol) und der Peyotl-Kaktus (Wirkstoff Mescaline) werden von den Menschen seit wahrscheinlich tausenden Jahren für Ritualzwecke gebraucht.

3.1. Tetrahydrocannabinol (THC)

Diese Substanz ist der psychotrope Wirkstoff der Cannabis-Präparate. Sie gehört mit Cannabinol, Cannabidiol und Cannabidiolcarbonsäure zu den sogenannten Cannabinoiden, vier strukturell sehr ähnlichen Verbindungen. Trotz ihrer großen Ähnlichkeit ist aber nur das THC halluzinogen wirksam.

Cannabis gehört heute zu den am weitesten verbreiteten Suchtmitteln. In der Regel werden die getrockneten Blätter (Marihuana, Grass) oder das aus der Pflanze gewonnene Harz (Haschisch) mit Tabak vermengt geraucht; die Zubereitungen enthalten das THC in Konzentrationen von 0,5 bis 8 %, teilweise sogar, wie im Cannabis-Konzentrat (Haschischöl) bis zu über 20 %.

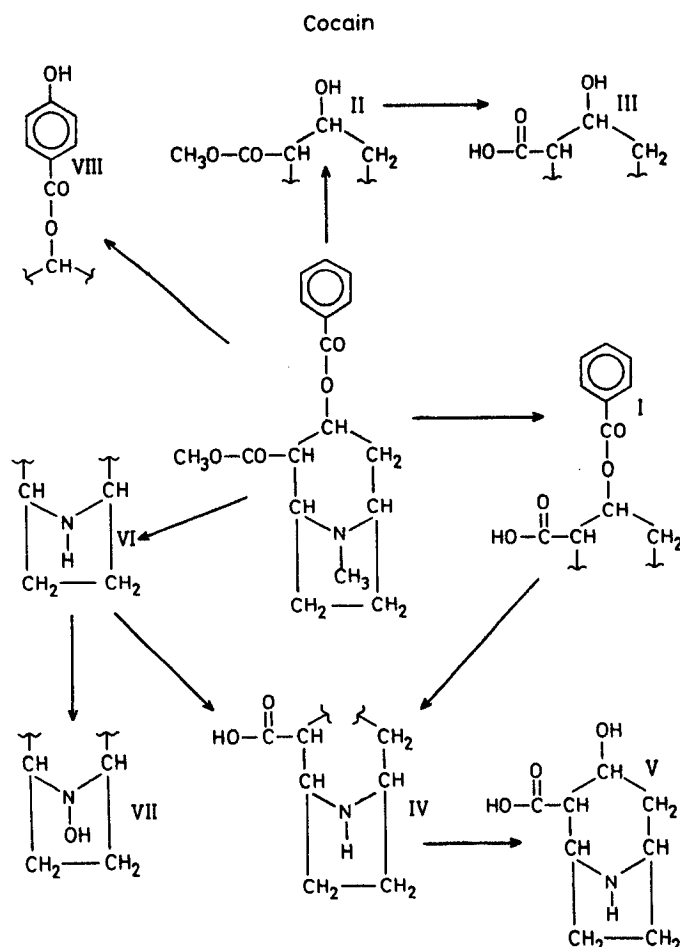
Eine Dosis von etwa 15 mg THC führt zu deutlichen Veränderungen im Körpergefühl, sensorischen Störungen, Verknüpfungen und Halluzinationen (46).

Nach Herha (47) ist im Durchschnitt eine Menge zwischen 10 und 28 mg THC für einen Rauschzustand notwendig.

Auf Grund der großen Verbreitung von Cannabis-Mißbrauch gehört die Biotransformation von THC zu den am besten untersuchten. Die Ergebnisse wurden unter Hilfe von HPLC, DC, GC/MS und RIA, d.h. praktisch aller modernen hochempfindlichen Trenn- und Identifizierungsmethoden, erhalten (48, 49).

Als Hauptmetabolit tritt das durch Ringhydroxylierung gebildete 7-Hydroxy-THC (I) auf (50), es ist biologisch aktiv (51) und wird zu einem hohen Prozentsatz ausgeschieden. Ob an diesem Metaboliten noch weitere Umwandlungen erfolgen, ist noch nicht gesichert.

Eine Oxidation in der in 9-Stellung (die manchmal auch als 11-Stellung bezeichnet wird, über die Nomenklatur besteht noch keine Einigkeit) befindlichen Methylgruppe führt zum biologisch stark aktiven 11-Hydroxy-THC (II), dessen Aktivität rasch einsetzt und das etwa dreimal so potent ist wie das THC (52). Diese Hydroxyverbindung wird entweder zur



Ausscheidung mit Palmitin- oder Stearinsäure konjugiert (III), wobei es sich, wie nachgewiesen wurde, um wahre Metaboliten und nicht etwa um Artefakte handelt (53), oder sie wird weiter oxidiert zu 11-Oxo-THC (IV) (54) und THC-11-carboxylsäure (V) (55), die dünnschichtchromatographisch auch ohne radioaktive Markierung bis zu 72 Stunden nach der Einnahme nachgewiesen werden konnte (56).

An der C_5H_{11} -Seitenkette können leicht Hydroxylierungen (VI) auftreten, wodurch ebenfalls Substanzen von hoher biologischer Aktivität entstehen (51), deren Identität mit synthetisch hergestellten Produkten von sicherer Struktur bewiesen werden konnte (57). Auch Polyhydroxymetaboliten wurden nachgewiesen.

Selbstverständlich bildet auch THC selbst Konjugate wie z. B. Glucuronide (VII) (58).

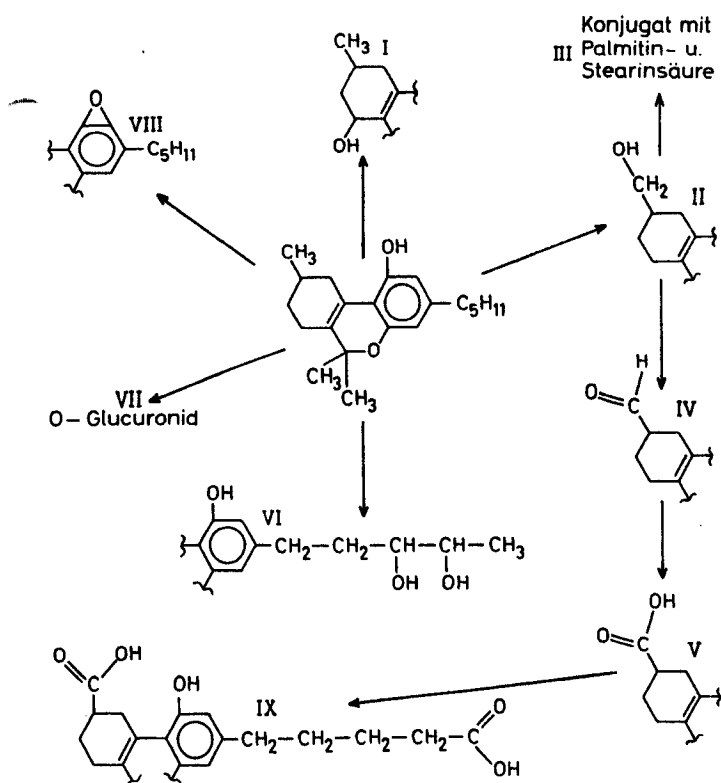
Ein interessanter Metabolit ist das durch Dehydrierung entstehende $1\alpha,2\alpha$ -Epoxyhexahydrocannabinol (VIII), an dem zum Unterschied von anderen Epoxiden, die üblicherweise starke mutagene Wirkung zeigen, keine derartige Wirkung nachweisbar war (59). Die Substanz ist chemisch stabil, reagiert aber in vivo mit DNA; die Folge sind verändernde Veränderungen der Zellprozesse, wie am Hasen gezeigt wurde (60).

Über den Nachweis von Dicarbonsäuren (IX) berichtet Rosenfeld (60).

Die meisten dieser Metaboliten treten nur in minimalen Mengen auf, lediglich der Hauptmetabolit (II) und ein in 4'-Stellung der Seitenkette hydroxylierter Metabolit treten, wie Halldin (61) an Affen-Lebermikrosomen zeigte, in nennenswerten Mengen auf.

Die Hydrolyse von Konjugaten muß bei der Analyse von THC-Metaboliten wegen der hohen Oxidationsempfindlichkeit dieser Substanzen enzymatisch (mit Glucuronidase) erfolgen, um Artefakte zu vermeiden.

THC



3.2. Lysergsäurediäthylamid (LSD)

Diese Substanz wurde 1943 erstmals vom Schweizer Chemiker A. Hofmann im Zuge seiner Arbeiten über Mutterkornalkaloide dargestellt. Er erkannte bereits ihre starke halluzinogene Wirksamkeit; da man aber nichts damit anfangen konnte, teilte sie das Schicksal so vieler erstmals hergestellter Substanzen: sie geriet in Vergessenheit. Als in den fünfziger Jahren der Psychologieprofessor an der Harvard-Universität, Timothy Leary, auf seiner Suche nach „bewußtseinsweiternden“ Drogen auch auf das LSD stieß, war er von dessen Wirkung fasziniert. Eine Dosis von 0,5 bis 1 $\mu\text{g/kg}$ Körpergewicht führte zu experimentellen psychischen Veränderungen, die 6 bis 9 Stunden anhielten. LSD ist damit das stärkste bekannte Halluzinogen, etwa 10.000mal stärker wirksam als Mescaline. Diese Bewußtseinsveränderungen, deren Wahrnehmung sich auf alle Sinnesorgane erstrecken kann, führen zu verzerrter Sinnesempfindung und zu einem subjektiven Gefühl des Leistungsgewinnes, jedoch objektivem Funktionsverlust sowie zu eigentümlichen Missionsambitionen. Leary wurde bald zum Prediger eines LSD-Kultes und fand, vor allem in den intellektuellen Kreisen, viele Nachahmer, so daß sich der LSD-Mißbrauch rasch verbreitete.

Der Wirkungsmechanismus ist auch heute noch nicht bekannt; seine niedrige Wirkdosis legt den Schluß nahe, daß es direkt an den Schaltstellen der Nerven, den Synapsen, angreift, und dort die Reizweiterleitung stört.

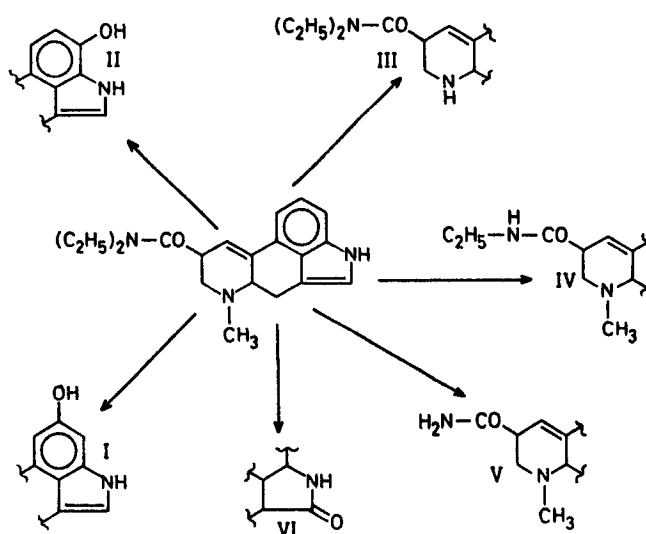
Die niedrige Dosierung war auch einer Erforschung des Metabolismus nicht förderlich; erst mit hochempfindlichen Methoden wie HPLC und RIA gelang es, unter Verwendung von mit ^3H und ^{14}C markiertem LSD an Rhesusaffen die Biotransformation aufzuklären (62), wobei durch fluorimetrische Detektion noch 0,5 μg LSD/ml nachgewiesen wurden (63).

Auch hier steht Hydroxylierung neben N-Dealkylierung im Zentrum:

Durch Oxidation am aromatischen Ring bildet sich entweder 13-Hydroxy-LSD (I) oder 14-Hydroxy-LSD (II); die Dealkylierung erstreckt sich sowohl auf die N-Methylgruppe unter Bildung von nor-LSD (III) als auch auf die beiden Ethylgruppen, wobei sich Lysergsäure-monoethylamid (IV) und weiters Lysergsäureamid (V) bilden.

Das nor-LSD zeigt die gleiche biologische Aktivität wie das LSD selbst (64).

LSD



Daneben bildet sich noch eine geringe Menge 2-Oxo-LSD (VI).

Die höchste Konzentration von LSD im Plasma wird bereits nach einer Stunde erreicht, seine Halbwertszeit beträgt beim Menschen etwa 175 Minuten.

Bisher war es nicht möglich, den Metabolismus von LSD beim Menschen aufzuklären (65).

3.3. Phencyclidin (PCP)

Das 1-(1-Phenylcyclohexyl)piperidin wurde ursprünglich als stark schmerzstillendes Betäubungsmittel, das frei von Barbituraten und Narcotica war, verwendet. Allerdings wurden bei der Anwendung am Menschen bald Nebenwirkungen wie Delirien und Halluzinationen festgestellt, so daß der Wirkstoff nur mehr in der Veterinärmedizin gebraucht wurde.

Als illegale Straßendroge trat es um 1967 in San Francisco unter der Bezeichnung „PeaCePill“ auf. Die relativ einfache Synthese der Substanz ließ die Herstellung in primitiven Labors, in Kellern, Garagen und Waschküchen, zu, und unter den Bezeichnungen „angel dust“ oder „crystal“ kam es seit 1973 zu verbreitetem Mißbrauch dieses Stoffes.

PCP wirkt primär auf das Zentralnervensystem ein; je nach Dosierung und Einnahmeweg kann es beruhigend, stimulierend oder halluzinogen wirken.

Die Einzeldosis liegt bei etwa 5 mg, die Wirkung tritt bereits innerhalb weniger Minuten nach der Einnahme auf. Es kommt zu schizophrenie-ähnlichen Zuständen und physischen Symptomen wie Blutdruckerhöhung, Pulsbeschleunigung, Schwitzen, Schwindel usw. Personen, die PCP genommen haben, erzählen nachher, es hätte ihnen buchstäblich „den Verstand ausgeblasen“.

Die Hauptgefahr der Substanz liegt in der Möglichkeit von vergiftungsbedingten Fehlverhaltensweisen wie z. B. Neigung zu Gewalttätigkeit und toxischen Reaktionen wie akuten Psychosen, die Wochen dauern können, und Koma; die wiederholte Verwendung von PCP kann zu organischen Gehirnschädigungen führen (68). Phencyclidin kann als potentiell letale Droge bezeichnet werden, weil die für den Trip notwendige Menge nur wenig unter der toxischen

Menge liegt. Oft als reines THC gekauft, stellt Phencyclidin in den USA die gefährlichste Straßendroge dar (66).

Die Halbwertszeit von PCP im Plasma liegt bei 11 Stunden (67), d. h. die Wirkung hält viel länger an als bei den anderen Halluzinogenen. Es führt zu Veränderungen im Dopaminspiegel; diese als Neurotransmitter wirkende Substanz ist für eine Reihe von lebenswichtigen Vorgängen im Zentralnervensystem verantwortlich.

Die chemische Gruppe der Cyclohexylamine, zu denen das PCP gehört, kann nicht leicht bei den Standard-Kategorien der psychoaktiven Drogen eingeordnet werden; es ist aber durchaus möglich, daß es sich um eine neue Kategorie innerhalb der Suchtgifte handelt.

Der Metabolismus ist so einfach wie die Substanz selbst: Eine N-Dealkylierung öffnet zunächst den Piperidinring und unter stufenweiser Kettenverkürzung (I bis III) bildet sich letztlich 1-Phenylcyclohexylamin (IV). Eine Hydroxylierung kann im unveränderten Molekül sowohl im Piperidinring (VI) als auch im Cyclohexylring (V) erfolgen. Es ist nicht bekannt, ob die Metaboliten biologische Aktivitäten zeigen.

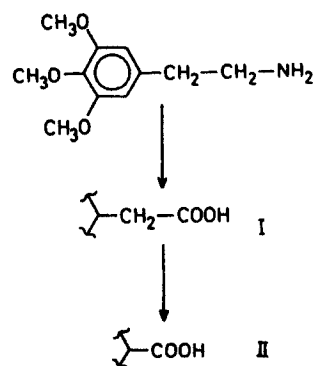
Die Identifizierung der bis jetzt bekannten Metaboliten erfolgte mit Massenspektrometrie nach gaschromatographischer Trennung (69, 70).

3.4. Mescalitin

Dieses in amerikanischen Anhalonium-Arten natürlich vorkommende Halluzinogen weist strukturelle Ähnlichkeiten mit dem Weckmittel Amphetamin, von dem hohe Dosen ebenfalls zu Halluzinationen führen können, und mit den vaso-konstriktorisch wirkenden Sympathomimetica auf.

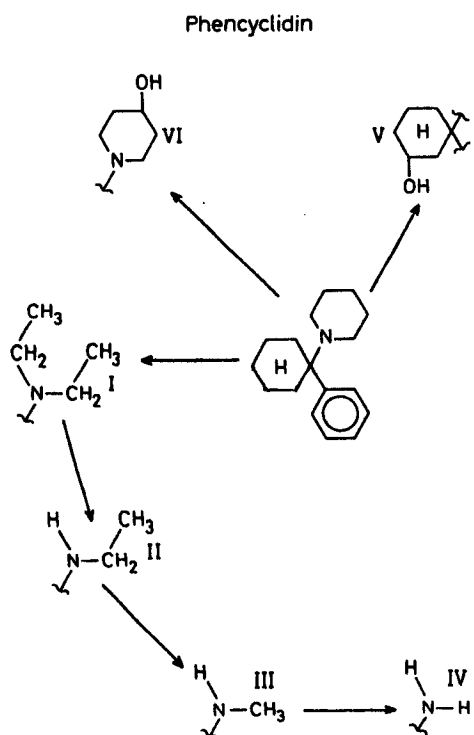
Die Wirkung dieser, heute synthetisch hergestellten Substanz entspricht der des LSD, die erforderliche Dosis ist aber etwa 10.000mal höher (5–10 mg/kg Körpergewicht). Interessant ist, daß der Kater, der einem Rauschzustand, egal ob durch ein Narcotikum, ein Halluzinogen oder Alkohol ausgelöst, stets folgt, bei Mescalitin vor der Wirkung auftritt: 1 bis 2 Stunden nach der Einnahme stellen sich vegetative Störungen wie Übelkeit, Schwindel und Schweißausbrüche ein, und erst nach deren Abklingen beginnen die Halluzinationen.

Mescalitin



Der Metabolismus ist hier relativ einfach: Zunächst erfolgt eine Deaminierung mit nachfolgender Oxidation des endständigen C-Atoms zur Trimethoxyphenylessigsäure (I) (71) und unter Seitenkettenverkürzung um ein C-Atom und neuerlicher Oxidation bildet sich, allerdings nur aus einem Teil von (I) die Trimethoxybenzoesäure (II), wie Demisch (72) mit GC/MS zeigen konnte.

Die angeführten Beispiele zeigen eine Auswahl aus der Vielfalt der bei der Körperpassage eines Fremdstoffes im Organismus ablaufenden Umwandlungsvorgänge und der zu



ihrer Erreichung beschrittenen Wege. Man kann sicher annehmen, daß Unterschiede im Ablauf der Biotransformation die Ursache für unterschiedliche Wirkungen eines Stoffes sind, Unterschiede, wie sie z. B. zwischen Mensch und Tier bestehen. Aber auch Alter, Krankheit und verschiedene andere Faktoren beeinflussen die Biotransformationsreaktionen, die vorwiegend durch die Enzymsysteme der Leberzelle gesteuert werden; alle diese – veränderten – Abläufe blieben im Rahmen dieser Zusammenstellung unberücksichtigt.

Man sieht an den Beispielen auch, daß die Metaboliten vielerlei Wirkungen zeigen können: geringe Aktivität bis zum Wirkungsverlust (meist ausgelöst durch Veränderungen im Hydrophilie-Lipophilie-Verhältnis) oder hohe Wirkung, Entfaltung der Aktivität an sich wenig wirksamer Stoffe erst durch eine biologische Leistung des Organismus (Bioaktivierung), Veränderungen des ursprünglichen Wirkprofils oder stark erhöhte Toxizität; schließlich muß man auch an die Möglichkeit von dosisabhängiger Biotransformation sowie metabolische Wechselwirkungen zwischen verschiedenen Stoffen denken.

— II das zeigt, daß die „chemische Fabrik Mensch“ ein ungemein vielschichtiges Gebilde ist, an dessen hohe Technologie unsere heutige Technik noch nicht im mindesten heranreicht.

Literatur

- (1) H. Neuninger: Österr. Apoth. Ztg. 34 (1980), 589.
- (2) E. Mutschler: Arzneimittelwirkungen. Wiss. Verlagsges. m. b. H. Stuttgart 1970.
- (3) M. Winkelmann und Mitarb.: Nachweis von Arzneimittelvergiftungen und gewerblich bedingten Intoxikationen. E. Merck, Darmstadt 1978.
- (4) B. Jenner und B. Testa: Xenobiotica 8 (1978), 1.
- (5) J. D. Phillipson und Mitarb.: Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet. 3 (1978), 119.
- (6) A. J. Siemens und G. T. Pryor: Pharmacologist 19 (1977), 2.
- (7) Barell-Festschrift der Fa. Hoffmann-La Roche AG. Basel 1946.
- (8) S. Y. Yeh: J. Pharmacol. exp. Ther. 192 (1975), 201.
- (9) M. W. White: J. Chromatogr. 178 (1979), 229.
- (10) J. Segeev und Mitarb.: Farmakol. Toksikol. (Moscow) 37 (1974), 279.
- (11) S. Y. Yeh und Mitarb.: J. Pharm. Sci. 68 (1979), 133.
- (12) S. Y. Yeh und Mitarb.: Drug Metabol. Disposition 5 (1977), 335.
- (13) S. Y. Yeh: Experientia (Basel) 30 (1974), 264.
- (14) J. W. A. Findlay und Mitarb.: Clin. Pharmacol. Ther. 24 (1978), 60.
- (15) K. Uba und Mitarb.: Chem. Pharm. Bull. 28 (1980), 356.
- (16) E. J. Cone und Mitarb.: J. Pharm. Pharmacol. 31 (1979), 314.
- (17) E. R. Garrett und T. Gurkan: J. Pharm. Sci. 68 (1979), 26.
- (18) C. Lindberg und Mitarb.: Acta Pharm. Suec. 15 (1978), 327.
- (19) G. Stillwell und Mitarb.: Acta Pharm. Suec. 15 (1978), 71.
- (20) K. Kryspin-Exner: Drogen. Verlag Jugend und Volk, Wien – München 1971.
- (21) S. D. Ferrera und Mitarb.: Forensic Sci. 11 (1978), 181.
- (22) M. D. Osselton: J. Forensic Sci. Soc. 16 (1976), 299.
- (23) K. Verebely und Mitarb.: Clin. Pharmacol. Ther. 18 (1975), 180.
- (24) R. Davies und Mitarb.: J. Pharm. Pharmacol. 29 (1977), 573.
- (25) S. A. Borowsky und C. S. Lieber: J. Pharmacol. Exp. Ther. 207 (1978), 123.
- (26) S. Pfeifer und H.-H. Borchert: Pharmakokinetik und Biotransformation. VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin 1980.
- (27) T. E. O'Brien: Amer. J. Hosp. Pharm. 31 (1974), 844.
- (28) H. Laska und Mitarb.: Eur. J. Pharmacol. 48 (1978), 57.
- (29) C. M. Kuhn und S. M. Schauberg: J. Pharmacol. Exp. Ther. 207 (1978), 544.
- (30) A. J. Siemens: Life Sci. 20 (1977), 1891.
- (31) R. T. Coutts und Mitarb.: J. Pharm. Pharmacol. 30 (1978), 415.
- (32) J. Caldwell und Mitarb.: J. Med. Primatol. 6 (1977), 367.
- (33) S. R. Bareggi und Mitarb.: Psychopharmacology 62 (1979), 217.
- (34) J. C. R. Fernando und G. Curzon: Eur. J. Pharmacol. 49 (1978), 339.
- (35) M. E. Johns und Mitarb.: Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 86 (1977), 342.
- (36) S. C. Harris und Mitarb.: J. Forensic Sci. 24 (1979), 307.
- (37) D. J. Stewart und Mitarb.: Life Sci. 20 (1977), 1557.
- (38) A. L. Misra und Mitarb.: Drug Alcohol Depend. 2 (1977), 261.
- (39) E. G. Leighty und A. F. Fentiman jr.: Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 8 (1974), 65.
- (40) S. P. Jindal und Mitarb.: Biomed. Mass Spectrometry. 5 (1978), 658.
- (41) A. L. Misra und R. B. Pontani: Drug Metab. Disposition 5 (1977), 556.
- (42) S. J. Mulé und Mitarb.: Adv. Behav. Biol. 1977, 21 (Cocaine other Stimul.), 215.
- (43) M. L. Thompson und Mitarb.: Biochem. Pharmacol. 28 (1979), 2389.
- (44) W. T. Lowry und Mitarb.: J. Anal. Toxicol. 3 (1979), 91.
- (45) V. S. Estevez und Mitarb.: Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 17 (1977), 179.
- (46) A. Isbell und Mitarb.: Psychopharmacologia 11 (1967), 184.
- (47) J. Herha: Diss. FU Berlin 1970; zit. n. E. O. Schulz und J. Wasilewski: Kriminalistik 33 (1979), 11.
- (48) P. L. Williams und Mitarb.: J. Chromatogr. 155 (1978), 273.
- (49) S. L. Kanter und L. E. Hollister: J. Chromatogr. 151 (1978), 225.
- (50) E. W. Gill und D. K. Lawrence: Biochem. Pharmacol. 23 (1974), 1140.
- (51) S. Agurell und Mitarb.: Acta Pharm. Suec. 14 (1977), Suppl., 28.
- (52) R. D. Ford und Mitarb.: Life Sci. 20 (1977), 1993.
- (53) P. Jenner und B. Testa: Xenobiotica 8 (1978), 1.
- (54) K. Watanabe und Mitarb.: J. Toxicol. Sci. 2 (1977), 312.
- (55) K. Watanabe und Mitarb.: J. Toxicol. Sci. 2 (1977), 79.
- (56) S. L. Kanter und L. E. Hollister: Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 17 (1977), 421.
- (57) F. Lotz und Mitarb.: Naturforsch. Teil B Anorg. Chem. Org. Chem. 33b (1978), 349.
- (58) M. Nordqvist und Mitarb.: Acta Pharm. Suec. 14 (1977), Suppl., 60.
- (59) H. Glatt und Mitarb.: Mutat. Res. 66 (1979), 329.
- (60) J. Rosenfeld: in ACS Symp. Ser. 1979, 98 (Cannabinoid Anal. Physiol. Fluids), 81.
- (61) M. Halldin und Mitarb.: Acta Pharm. Suec. 16 (1979), 34.
- (62) A. T. Sullivan und Mitarb.: J. Forens. Sci. Soc. 18 (1978), 89.
- (63) P. J. Twichett und Mitarb.: J. Chromatogr. 150 (1978), 73.
- (64) T. Niwaguchi und Mitarb.: Pharm. Soc. Japan 1974, 271.
- (65) E. M. Faed und W. R. McLeod: J. Chromatogr. Sci. 11 (1973), 4.
- (66) R. E. Garey und Mitarb.: J. Psychedelic Drugs 9 (1977), 280.
- (67) J. E. Heveran und Mitarb.: J. Forensic Sci. 25 (1980), 79.
- (68) S. Cohen: J. Amer. Med. Ass. 238 (1977), 515.
- (69) L. K. Wong und K. Biemann: Biomed. Mass Spectrometry. 2 (1975), 204.
- (70) E. J. Cone und Mitarb.: J. Chromatogr. 177 (1979), 149.
- (71) R. A. Roth und C. N. Gillis: Biochem. Pharmacol. 26 (1977), 1446.
- (72) L. Demisch und Mitarb.: Drug Metab. Disposition 6 (1978), 507.

Die meisten der übrigen, nicht näher bezeichneten Angaben stützen sich im wesentlichen auf das Buch von S. Pfeifer: Biotransformation von Arzneimitteln, Bd. 1 bis 3, Verlag Chemie, Weinheim 1977–1979.

Anschrift des Verfassers: Univ.-Doz. Dr. Heinz Neuninger, Ministerialrat, Bundesministerium für Inneres, Kriminaltechnische Zentralstelle, Roßauer Lände 1, A-1090 Wien.