

Diplomarbeit

**Symptomatik und Therapie drogeninduzierter
Intoxikationen**

eingereicht von

Christina Humer

Zur Erlangung des akademischen Grades
**Doktorin der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Lehrstuhl für Pharmakologie

unter der Anleitung von

Univ.-Prof. i.R. Mag. pharm. Dr. Eckhard Beubler

und

Univ.-Ass.ⁱⁿ Mag.^a rer.nat. Julia Katharina Kargl, PhD

Graz, am 10.09.2020

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 10.09.2020

Christina Humer, eh

Danksagung

Zu Beginn möchte ich mich bei meinem Betreuer, Univ.-Prof. i.R. Mag. Pharm. Dr. Eckhard Beubler für die Betreuung meiner Diplomarbeit bedanken. Er ermöglichte mir die eigenständige Erarbeitung eines interessanten Themas und stand immer für Fragen zur Verfügung. Ein weiterer Dank gilt meiner Zweitbetreuerin Univ.-Ass.ⁱⁿ Mag.^a rer.nat. Julia Katharina Kargl, PhD

Auch möchte ich meinem Freund Andreas Spiessberger danken, der sowohl die Diplomarbeit, wie auch das Studium betreffend, immer ein offenes Ohr für mich hatte.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern Gabriele und Hans Jörg Humer, welche mich während des gesamten Studiums unterstützt haben. Ohne eure Unterstützung wäre mein Studium nicht möglich gewesen.

Inhaltsverzeichnis

Danksagung	II
Inhaltsverzeichnis	III
Abkürzungsverzeichnis	V
Abbildungsverzeichnis	VI
Zusammenfassung	VII
Abstract	VIII
1. Einleitung	1
2. Material und Methoden	2
3. Allgemeines zu psychotropen Substanzen	3
3.1. Geschichte psychotroper Substanzen	3
3.2. Die Begriffe „psychotrope Substanz“ und „Droge“	4
3.3. Einteilung psychotroper Substanzen	4
3.3.1. Einteilung nach Entstehungsart	5
3.3.2. Einteilung nach Wirkung	6
3.4. Einteilung und Definition nach ICD 10	7
3.4.1. Akute Intoxikation/Akuter Rausch (F1x.0)	7
3.4.2. Schädlicher Gebrauch (F1x.1)	8
3.4.3. Abhängigkeitssyndrom (F1x.2)	8
3.4.4. Entzugssyndrom (F1x.3)	9
4. Intoxikationen mit spezifischen Substanzen	10
4.1. Kokain	10
4.1.1. Allgemeines	10
4.1.2. Geschichte	10
4.1.3. Klassifikation der akuten Kokain Intoxikation nach ICD 10	11
4.1.4. Pharmakologie	12
4.1.4.1. Pharmakokinetik	12
4.1.4.2. Pharmakodynamik	13
4.1.5. Physiologie und Pathophysiologie des Kokain Konsums	14
4.1.5.1. Reaktionen des Herz-Kreislauf-Systems	14
4.1.5.2. Reaktionen des ZNS	14
4.1.5.3. Weitere Reaktionen	15
4.1.6. Diagnostik und Therapie der Kokain Intoxikation	15
4.1.7. Statistische Daten zum Kokain Konsum	17
4.2. Heroin und Opiate	19

4.2.1.	Allgemeines	19
4.2.2.	Geschichte	20
4.2.3.	Klassifikation der akuten Opiat Intoxikation nach ICD 10	22
4.2.4.	Pharmakologie	22
4.2.4.1.	Pharmakokinetik	23
4.2.4.2.	Pharmakodynamik	24
4.2.5.	Physiologie und Pathophysiologie des Opiat Konsums	25
4.2.5.1.	Reaktionen des ZNS und deren Komplikationen	25
4.2.5.2.	Reaktionen des Herz-Kreislauf-Systems	27
4.2.5.3.	Weitere Reaktionen	27
4.2.6.	Diagnostik und Therapie der Opiat Intoxikation	27
4.2.7.	Statistische Daten zum Opiat Konsum	29
4.3.	Ecstasy (im speziellen MDMA)	31
4.3.1.	Allgemeines	31
4.3.2.	Geschichte	32
4.3.3.	Klassifikation der akuten MDMA Intoxikation nach ICD 10	33
4.3.4.	Pharmakologie	34
4.3.4.1.	Pharmakokinetik	34
4.3.4.2.	Pharmakodynamik	35
4.3.5.	Physiologie und Pathophysiologie des MDMA Konsums	36
4.3.6.	Diagnostik und Therapie der MDMA Intoxikation	39
4.3.7.	Statistische Daten zum MDMA Konsum	41
4.4.	Benzodiazepine	43
4.4.1.	Allgemeines	43
4.4.2.	Geschichte	44
4.4.3.	Klassifikation der akuten Benzodiazepin Intoxikation nach ICD 10	45
4.4.4.	Pharmakologie	46
4.4.4.1.	Pharmakokinetik	46
4.4.4.2.	Pharmakodynamik	47
4.4.5.	Physiologie und Pathophysiologie des Benzodiazepin Konsums	48
4.4.6.	Diagnostik und Therapie der Benzodiazepin Intoxikation	49
4.4.7.	Statistische Daten zum Benzodiazepin Konsum	50
5.	Ergebnisse	52
6.	Diskussion	53
7.	Literaturverzeichnis	54

Abkürzungsverzeichnis

5-HT-2 Rezeptor: 5-Hydroxytryptamin-2 Rezeptor

ADH: Antidiuretisches Hormon

CYP: Cytochrom P 450 Enzyme

CYP2D6: Cytochrom-P450-Isoenzym 2D6

DIC: disseminierte intravasale Gerinnung

EKG: Elektrokardiogramm

EMDCCA: European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction

Euro-DEN: europäisches Netzwerk für drogenbedingte Notfälle

GABA: Gamma-Aminobuttersäure

GBL: Gamma-Butyrolacton LSD: Lysergsäurediethylamid

GDP: Guanosindiphosphat

GHB: Gammahydroxibuttersäure

GTP: Guanosintriphosphat

ICD 10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10

MBDB: N-Methylbenzodioxolbutanamin

MDA: 3,4-Methylendioxydamphetamin

MDE: 3,4-Methylendioxyethylamphetamin und

MDMA: 3,4-Methylendioxydmethamphetamin

mg: Milligramm

mg/h: Milligramm pro Stunde

ml: Milliliter

ng: Nanogramm

NSTEMI: Nicht-ST-Hebungsinfarkt

PMK: 3,4-Methylendioxydphenyl-2-propanon

PTCA: Perkutane transluminale coronare Angioplastie

SSRIs: Serotoninwiederaufnahmehemmer

STEMI: ST-Hebungsinfarkt

ZNS: zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Grafische Darstellung der am häufigsten nachgewiesenen Drogen bei Notfällen in beobachteten Krankenhäusern im Jahr 2016; übernommen aus (1)

Abb. 2: Grafische Darstellung der Häufigkeit des Kokainkonsums aus dem Europäischen Drogenbericht von 2016; übernommen aus (24)

Abb. 3: Grafische Darstellung der Häufigkeit des Kokainkonsums aus dem Europäischen Drogenbericht von 2019; übernommen aus (25)

Abb. 4: Grafische Darstellung der Häufigkeit des Opioidkonsums aus dem Europäischen Drogenbericht von 2016; übernommen aus (24)

Abb. 5: Grafische Darstellung der Häufigkeit des Opioidkonsums aus dem Europäischen Drogenbericht von 2019; übernommen aus (25)

Abb. 6: Grafische Darstellung der Häufigkeit des MDMA Konsums aus dem Europäischen Drogenbericht von 2016; übernommen aus (24)

Abb. 7: Grafische Darstellung der Häufigkeit des MDMA Konsums aus dem Europäischen Drogenbericht von 2019; übernommen aus (25)

Abb. 8: Anzahl und Kategorie der dem EU-Frühwarnsystem erstmals gemeldeten neuen psychoaktiven Substanzen, 2005 - 2018; übernommen aus (25)

Zusammenfassung:

Hintergrund:

Sowohl Drogenkonsum als auch die Anzahl an Intoxikationen, welche in Notaufnahmen behandelt werden müssen, haben in den letzten Jahren stetig zugenommen. Trotz allem besteht häufig Unsicherheit bei der Behandlung von Patienten/Patientinnen mit Intoxikationen. Auch bezüglich der Symptomatik, welche einzelne Substanzen verursachen sowie deren Komplikationen fehlt häufig das nötige Wissen.

Ziel:

Ziel der Abschlussarbeit ist es, einen Überblick über die bekanntesten und am häufigsten verwendeten psychotropen Substanzen zu geben. Im Speziellen wird im Zuge der Arbeit auf den Wirkmechanismus der Substanzen, die Symptomatik im Rahmen von Drogenkonsum und Intoxikationen sowie deren Therapie eingegangen.

Methoden:

Für die Literaturrecherche wurden verschiedene Datenbanken verwendet. Die Suche erfolgte vor allem in PubMed sowie in Google Scholar. Auch verschiedene Fachbücher und Fachzeitschriften wurden für die Arbeit herangezogen. Dadurch wurde bereits bekanntes Allgemeinwissen durch wissenschaftliche Daten ergänzt.

Ergebnisse:

Es besteht ein steigender Trend bezüglich der Einnahme sowie der Intoxikation mit illegalen Drogen. Da dies in Notaufnahmen zu einer steigenden Zahl von Patienten/Patientinnen mit Drogenintoxikationen führt, sollten sowohl die Symptomatik, als auch die Wirkmechanismen der am häufigsten missbräuchlich verwendeten Drogen von Ärzten/Äztinnen in diesem Tätigkeitsbereich bekannt sein. Auch wenn die Therapie initial häufig nur symptomatisch ist, hängt doch die weitere Behandlung und Beobachtung von der Kenntnis über die Substanz ab. Auch ein Antidot, falls für die Substanz vorhanden, soll nur überlegt gegeben werden, da es nicht immer die beste Therapieoption darstellt.

Abstract:

Background:

Consumption of illegal drugs as well as alcohol is on the rise. This increases the number of intoxications which have to be treated in emergency rooms. There is still uncertainty about the treatment of intoxicated patients (in which the drug consumed is unknown). There is also often a lack of knowledge concerning the symptoms of intoxicated patients as well as the complications, which can be caused by drug abuse.

Aim:

The aim of the thesis is to give a review about the best known and most commonly used psychotropic drugs. In particular the mechanism of action and the symptoms after drug consumption and intoxication, as well as the therapy of drug intoxication is described.

Methods:

For the literature research different databases were used. The research was mainly obtained in PubMed and Google Scholar. Specialized books and medical journals were used as well. Because of this combination, common knowledge has been supplemented with scientific data.

Results:

There is a rising trend concerning the use of illegal drugs and intoxication. This leads to an increasing number of patients with drug intoxication in emergency rooms. Because of this, the symptoms as well as the mechanism of action of the most common drugs should be known by physicians which work in this field of work. Although the therapy is often just symptomatic, the further treatment depends on the substance. Furthermore an antidote, if existent, should only be given if really necessary, because often it is not the best therapeutic option.

1. Einleitung

In den letzten Jahren ist die Anzahl der Menschen, welche Drogen konsumieren, stetig gestiegen. Dadurch kommt es vermehrt zu chronischen Gesundheitsproblemen wie Infektionskrankheiten und Abhängigkeit. Einhergehend damit kommt es auch immer häufiger dazu, dass Patienten/Patientinnen aufgrund einer akuten Drogenintoxikation in die Notaufnahme eingeliefert werden.

Das European Drug Emergencies Network beobachtet 19 Krankenhäuser in 13 europäischen Ländern. Im Jahr 2016 wurden dabei 4874 Notfallpatienten/Notfallpatientinnen verzeichnet, welche aufgrund einer akuten Intoxikation in die beobachteten Krankenhäuser eingeliefert wurden. 6% dieser Patienten/Patientinnen benötigten eine Behandlung auf der Intensivstation. Insgesamt gab es 22 Todesfälle, von denen bei 13 Todesfällen Opioide beteiligt waren, welche für den Großteil der Mortalität bei Drogenkonsum verantwortlich sind.

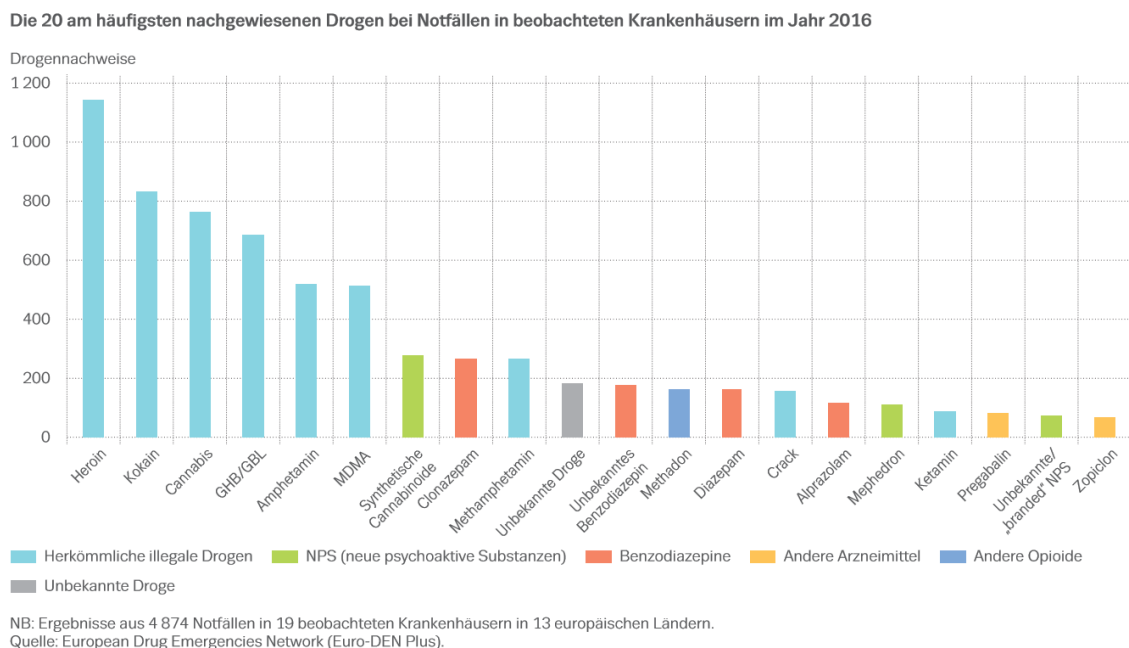


Abb. 1: Grafische Darstellung der am häufigsten nachgewiesenen Drogen bei Notfällen in beobachteten Krankenhäusern im Jahr 2016; übernommen aus (1)

Ein weiteres großes Problem ist die Entstehung neuer psychoaktiver Substanzen, welche eine erhebliche Gefahr für die öffentliche Gesundheit darstellen. Die EMCDDA hat bis Ende 2017 mehr als 670 neue psychoaktive Substanzen identifiziert.

Alleine im Jahr 2017 wurden in Europa 51 neue Substanzen gemeldet, wobei die Spitzenwerte in den Jahren 2014 und 2015 bei etwa 100 neu entdeckten Substanzen pro Jahr lagen.

Auch tauchen immer mehr synthetische Opioide und synthetische Cannabinoide auf, welche zu zahlreichen gesundheitlichen Problemen sowie Vergiftungen und Todesfällen führen. (1)

Die wohl am häufigsten konsumierte illegale Substanz ist Cannabis. Es gehört zu den ältesten Nutz- und Heilpflanzen und zählt auch zu den ältesten Rauschmitteln. Meist wird es als Joint geraucht, gelegentlich jedoch auch als Keks gegessen oder als Tee getrunken. Es führt zu einer euphorischen Stimmung, kann jedoch auch Entspannung auslösen. Nimmt man Cannabis in höherer Dosis ein, kann es zu Halluzinationen kommen. Es wird jedoch nicht nur als Droge, sondern auch in der Medizin verwendet. Dort wird unter anderem die appetitsteigernde und antiemetische Wirkung, zum Beispiel im Rahmen einer Krebstherapie genutzt. Zu lebensgefährlichen Intoxikationen kommt es jedoch kaum. (4)

2. Material und Methoden:

Im Rahmen der Diplomarbeit wurde eine umfassende Literaturrecherche zum Thema „Symptomatik und Therapie drogeninduzierter Intoxikationen“ durchgeführt. Die Literaturrecherche erfolgte über verschiedene Datenbanken. Hauptsächlich wurde in PubMed und Google Scholar recherchiert. Auch Fachbücher und Fachzeitschriften zu den Themen Notfallmedizin, Intoxikationen, Pharmakologie sowie Physiologie wurden zur Recherche herangezogen. Im Rahmen der Recherche wurden unter anderem Suchbegriffe wie „Cocain“, „Heroin“, „Benzodiazepin“, „MDMA“, „Symptoms“, „Physiology“, „Pharmacology“, „Pharmakokinetics“ und „Pharmakodynamic“ sowie Kombinationen derselben verwendet.

3. Allgemeines zu psychotropen Substanzen

3.1. Geschichte psychotroper Substanzen

Psychotrope Substanzen werden schon seit Jahrtausenden von der Menschheit für verschiedene Zwecke verwendet und eingenommen. Bereits in der Antike wurde Alkohol zu religiösen, aber auch zu medizinischen Zwecken eingesetzt. Im Mittelalter wurde schließlich der alltägliche Rausch durch Wein und Bier als selbstverständlich betrachtet. Kam es durch den exzessiven Genuss der psychotropen Substanzen zu einer Schädigung, wurde dies als Gottesstrafe betrachtet. (2,3,4) Auch Tabak wird schon seit Jahrtausenden konsumiert. Er gehört zu den ältesten und bedeutendsten Kulturpflanzen der Indianer und wurde sowohl religiös, medizinisch als auch hedonistisch im Laufe der Zeit verwendet.

Viele andere pflanzliche Drogen wie Kokablätter, Cannabis und Opium werden ebenfalls schon lange als Genuss- und Rauschmittel, als Heilmittel, aber teilweise auch zur Produktion verschiedener Materialien verwendet. Cannabis wurde schon vor Christus in der Traditionellen Chinesischen Medizin als Heilmittel verwendet. Auch wurde es zur Herstellung von Textilien und Seilen benötigt. Kokablätter, aus denen seit Mitte des 19. Jahrhunderts Kokain isoliert wird, galten bereits im alten Inkareich aufgrund ihrer kräftigenden Wirkung als heilig. Bei den am Amazonas lebenden Indianern/Indianerinnen werden auch heute noch geröstete und gemahlene Kokablätter konsumiert. Auch Opium, welches aus Mohn gewonnen wird, wurde bereits 2500 vor Christus als Heilmittel benutzt. In der Medizingeschichte spielt es eine wichtige Rolle. Im 16. Jahrhundert wurde es von Paracelsus erstmals medizinisch verwendet. Dabei wurde es vor allem zur Behandlung von Schmerzen, als Schlafmittel und zur Behandlung von Durchfall genutzt.

Im 19. Jahrhundert isolierte Friedrich Wilhelm Sertürner aus Opium Morphin, welches heute noch einen wesentlichen Stellenwert in der Medizin hat.

Im 20. Jahrhundert entstanden schließlich etliche der neueren psychotropen Substanzen wie beispielsweise LSD, welches kurze Zeit ein Bestandteil der Psychotherapie war und auch eine wesentliche Rolle im Rahmen der Hippie-Bewegung spielte. Weitere Substanzen, welche im 20. Jahrhundert erstmals hergestellt wurden, sind unter anderem Ecstasy, welches ebenfalls eine

wesentliche Rolle in der Hippie-Kultur spielte sowie MDMA ähnliche Substanzen und Anabolika. (4,5)

3.2. Die Begriffe „psychotrope Substanz“ und „Droge“

Psychotrope Substanzen sind Substanzen, welche zu einer Veränderung des Bewusstseins und der Psyche führen und dadurch das Denken, Wahrnehmen, Fühlen und Handeln beeinflussen können. Im Rahmen dieses Zustandes kann es zu selbst- und fremdgefährdendem Verhalten kommen. Außerdem sind akute Vergiftungen möglich, bei denen gesundheitliche Schäden bis hin zum Tod auftreten können. (6)

Der Begriff Droge kann je nach Verwendung und Sichtweise unterschiedliche Bedeutungen haben. Ihr Konsum führt zu Veränderungen des Körpers und des Geistes. Würde man jedoch alle Substanzen als Droge bezeichnen, welche diese Auswirkung haben, würde sehr vieles als solchermaßen klassifiziert werden. Schokolade wirkt sich zum Beispiel stark auf die Stimmung aus. Aber ist es deshalb eine Droge? Auch am Beispiel Alkohol ist zu erkennen, dass man die Kategorien Essen, Droge und Gift nicht klar unterscheiden kann. Der Körper kann Alkohol genauso verbrennen wie auch andere Nährstoffe. In höheren Dosen kann es zu Veränderungen des Bewusstseins und der Psyche sowie zu Vergiftungen bis hin zum Tod kommen. Dies trifft auf viele Substanzen zu.

Eine gebräuchliche Definition ist, dass eine Droge eine Substanz ist, welche schon in geringer Dosierung zu signifikanten Veränderungen des Körpers, des Geistes oder beiden führt, wobei auch diese Definition nicht klar eine Droge von bestimmten Nahrungsmitteln trennt. (7)

3.3. Einteilung psychotroper Substanzen

Psychotrop wirkende Substanzen können nach ihrer Entstehung und nach ihrer Wirkung eingeteilt werden. Zusätzlich können sie nach dem Gesetz eingeteilt werden, in weiche und harte Substanzen sowie in verschiedene Stoffklassen. Nach dem Gesetz kann man Drogen in legale psychoaktive Substanzen wie Alkohol oder Tabak und in illegale psychoaktive Substanzen wie Kokain oder Heroin einteilen.

Die Bezeichnung weiche und harte Droge wird in Zusammenhang mit dem Abhängigkeitspotential gebracht. Harte Drogen machen psychisch und zum Teil auch sehr rasch körperlich abhängig, während die Wahrscheinlichkeit für eine körperliche oder psychische Abhängigkeit bei weichen Drogen geringer ist. Die Unterscheidung nach verschiedenen Stoffklassen bezieht sich auf die chemischen Eigenschaften der Substanz. (7,8)

3.3.1. Einteilung nach Entstehungsart

Prinzipiell können psychotrope Substanzen vom Körper selbst hergestellt werden, natürlich vorkommen oder vom Menschen produziert werden. Man teilt sie ein in endogene Drogen, natürliche Drogen, halbsynthetische und synthetische Drogen.

Endogene Drogen werden vom Körper selbst produziert. Für diese hat der Körper spezielle Rezeptoren, damit die Substanz auch wirken kann. Die meisten dieser Substanzen entstehen in spezifischen Drüsen sowie im Gehirn und führen zu unterschiedlichen Effekten. Ein Beispiel dafür sind Endorphine, welche als körpereigene Opiate wirken. Sie reduzieren den Schmerz und führen zu Euphorie. Damit diese körpereigenen Substanzen wirken können, benötigen sie Rezeptoren an die sie binden können. An diesen Rezeptoren können dann auch die natürlichen exogenen Drogen, die halbsynthetischen und die synthetischen Drogen wirken.

Natürliche Substanzen kann man unterteilen in ihre Rohform und in ihre veränderte Form. Sehr viele natürlich vorkommende Pflanzen haben psychoaktive Eigenschaften, wie zum Beispiel die Blätter des Kokastrauchs. Häufig enthält eine Pflanze auch sehr viele verschiedene Wirkstoffe. Zu den veränderten Formen gehören zum Beispiel Kokain und Morphin. Es sind Substanzen, die in der Natur vorkommen und aus einer Pflanze extrahiert werden. Theoretisch könnte man diese Drogen teilweise auch im Labor herstellen. Sie würden dann jedoch noch immer als natürliche Droge zählen, da die Moleküle bereits in der Natur existieren. (7)

Halbsynthetische Drogen werden aus veränderten natürlichen Drogen hergestellt, indem deren chemische Eigenschaften verändert werden. Dadurch entstehen neue Eigenschaften, wodurch man einen Stoff zum Beispiel wasserlöslich machen kann. Man kann aber auch chemische Strukturen anhängen, um die Substanz stärker zu machen. So kann man aus Morphin Heroin gewinnen, das bei gleicher Dosis wesentlich stärker wirkt als Morphin.

Synthetische Drogen sind Substanzen, die keinen natürlichen Ausgangsstoff haben und rein chemisch hergestellt werden. Zu ihnen gehören Substanzen wie Ecstasy, Amphetamine und Ketamin. (4,7)

3.3.2. Einteilung nach Wirkung

Nach ihrer Wirkung kann man Drogen in Stimulanzien, Sedativa und Halluzinogene einteilen. (7)

Stimulanzien sind Substanzen, die eine anregende Wirkung haben. Man fühlt sich wacher und aktiver. Die einzelnen Substanzen führen zu unterschiedlichen Wirkungen, alle rufen jedoch ein höheres Energieniveau hervor. Die Funktion der Stimulanzien beruht auf einer Erhöhung, Beschleunigung oder Verbesserung der Aktivität der Nerven, indem auf unterschiedlichen Wegen vermehrt aktivierende Neurotransmitter wie Noradrenalin ausgeschüttet werden. Zu den Stimulanzien gehören sowohl legale wie auch illegale Drogen. Beispiele dafür wären Koffein, Nicotin, Kokain und Amphetamine. (7,9)

Sedativa sind Drogen und Medikamente, die zu einer Verminderung der Aktivität führen. In hohen Dosen rufen sie eine beruhigende Wirkung hervor und machen schläfrig. Nimmt man nur eine geringe Dosis, fühlt man sich glücklich und entspannt. Ein gutes Beispiel dafür wäre der Alkohol. In geringen Mengen führt er zu Entspannung und Fröhlichkeit, während größere Mengen zu massiver Beeinträchtigung des Gedächtnisses bis zur Bewusstlosigkeit führen können. Die Gefahr bei vielen sedativ wirkenden Drogen wie zum Beispiel Heroin, Morphin oder Benzodiazepinen ist, dass sie bei Überdosierung relativ schnell zu einem Atemstillstand und zum Tod führen können. (7,10)

Halluzinogene führen vor allem zu einer Veränderung des Denkens und der Sinneswahrnehmung. Dabei kann es zu optischen, akustischen und taktilen Halluzinationen kommen.

Seltener kommen auch Geruchs- und Geschmackshalluzinationen vor. Reize, die von außen kommen, werden verstärkt wahrgenommen, und auch die Stimmung einer Person kann verstärkt werden. Physisch wirken sie vor allem stimulierend.

Bekannt halluzinogen wirkende Drogen sind LSD und Magic Mushrooms. (7,10)

3.4. Einteilung und Definition nach ICD 10

Es gibt eine Vielzahl psychischer Verhaltensstörungen, welche durch psychotrope Substanzen verursacht werden. Die Gemeinsamkeit der verschiedenen Krankheitsbilder besteht durch den Missbrauch einer oder mehrerer psychotrop wirkender Substanzen.

Der ICD 10, eine internationale statistische Klassifikation der Krankheiten, unterscheidet die akute Intoxikation, den schädlichen Gebrauch, das Abhängigkeitssyndrom sowie das Entzugssyndrom. Des Weiteren unterteilt der ICD 10 in psychische Verhaltensstörungen durch Alkohol (F10), psychische Verhaltensstörungen durch Opioide (F11), psychische Verhaltensstörungen durch Cannabinoide (F12), psychische Verhaltensstörungen durch Sedativa oder Hypnotika (F13), psychische Verhaltensstörungen durch Kokain (F14), psychische Verhaltensstörungen durch andere Stimulanzien einschließlich Koffein (F15), psychische Verhaltensstörungen durch Halluzinogene (F16), psychische Verhaltensstörungen durch Tabak (F17), psychische Verhaltensstörungen durch flüchtige Lösungsmittel (F18) sowie psychische Verhaltensstörungen durch multiplen Substanzgebrauch und Konsum anderer psychotroper Substanzen (F19).
(11)

3.4.1. Akute Intoxikation/Akuter Rausch (F1x.0)

Ein akuter Rausch entsteht durch die Aufnahme psychotroper Substanzen. Dabei kommt es zu einer Änderung von Bewusstsein, Wahrnehmung, Kognition, Affekt und Verhalten. Es kann auch zu anderen psychophysiologischen Reaktionen kommen. Im Zuge einer akuten Intoxikation können unter anderem auch Komplikationen wie Koma, Aspiration, Delir und Traumata eintreten. (11)

Um eine akute Intoxikation zu diagnostizieren, müssen folgende Kriterien gegeben sein:

1. Es muss nachgewiesen sein, dass eine psychotrope Substanz erst kürzlich in einer für einen Rausch ausreichender Dosis eingenommen wurde.
2. Die Symptome müssen mit der Wirkung der Substanz korrelieren. Sie müssen des Weiteren zu einer klinisch relevanten Störung von Bewusstsein, kognitiven Fähigkeiten, Affekt, Wahrnehmung oder des Verhaltens führen.

3. Die Symptome dürfen nicht durch eine körperliche Erkrankung, welche nicht durch die Verwendung der psychotropen Substanz entstanden ist, erklärbar sein. Auch darf keine psychische Erkrankung oder Verhaltensstörung die Symptome besser erklären als der Gebrauch der psychotropen Substanz. (11)

3.4.2. Schädlicher Gebrauch (F1x.1)

Unter dem schädlichen Gebrauch einer Substanz versteht man eine Gesundheitsschädigung, welche durch den Konsum einer oder mehrerer psychotroper Substanzen entstanden ist. Ein Beispiel dafür wäre nach Verwendung einer kontaminierten Nadel an Hepatitis zu erkranken. (11)

Folgende Kriterien müssen für die Diagnose eines schädlichen Gebrauchs gegeben sein:

1. Es muss deutlich nachgewiesen werden, dass die körperliche oder psychische Erkrankung durch die Substanz entstanden ist oder die Substanz wesentlich zur Entstehung der Erkrankung beigetragen hat.
2. Es sollte klar dargelegt werden können, welche Art der Schädigung vorliegt.
3. Die Verwendung der verursachenden Substanz oder der Substanzen muss für mindestens ein Monat gegeben sein oder wiederholt innerhalb des letzten Jahres aufgetreten sein.
4. Kriterien anderer psychischer Erkrankungen oder Verhaltensstörungen, welche ebenfalls durch die Substanz ausgelöst werden können, treffen auf die Störung zur gleichen Zeit nicht zu, ausgenommen es besteht eine akute Intoxikation. (11)

3.4.3. Abhängigkeitssyndrom (F1x.2)

Ein Abhängigkeitssyndrom entwickelt sich durch die wiederholte Einnahme von Substanzen und zeichnet sich durch Kontrollverlust, Einnahme trotz schädlicher Folgen und den starken Wunsch, die Substanz zu sich zu nehmen, aus. Dadurch wird die Wichtigkeit anderer Aktivitäten und Verpflichtungen zurückgestellt. Es kann auch zur Toleranzerhöhung und zu einem körperlichen Entzugssyndrom kommen. Abhängigkeit kann sowohl eine einzelne, wie auch mehrere Substanzen oder bestimmte Substanzgruppen betreffen. (11)

Für ein Abhängigkeitssyndrom müssen drei oder mehr Kriterien für mindestens ein Monat oder wiederholt innerhalb des letzten Jahres zutreffen:

1. Es muss ein starkes Verlangen bestehen, die Substanz zu einzunehmen. Dies wird auch als Craving bezeichnet.
2. Es kommt zu Kontrollverlust in Bezug auf den Substanzkonsum.
3. Ein körperliches Entzugssyndrom tritt nach Konsum der Substanz auf.
4. Es kommt zu einer Toleranzentwicklung in Bezug auf die Wirkung der Substanz.
5. Es tritt die Vernachlässigung anderer Tätigkeiten und Interessen ein.
6. Es besteht ein anhaltender Gebrauch der Substanz obwohl eindeutig schädliche Auswirkungen vorliegen. Dem Betroffenen/der Betroffenen ist bewusst, dass die Substanz schädliche Auswirkungen hat oder er/sie könnte sich dessen zumindest bewusst sein. (11)

3.4.4. Entzugssyndrom (F1x.3)

Beim Entzugssyndrom kommt es aufgrund des Absetzens oder durch Dosisreduktion einer regelmäßig eingenommenen Substanz zu verschiedenen Symptomen. Beginn, Verlauf sowie die Symptome des Entzugs sind abhängig von der Substanz und der Dosis. Der Verlauf wird auch davon beeinflusst, ob die Substanz abrupt abgesetzt oder die Dosis langsam reduziert wird. (11)

Die Diagnosekriterien sind:

1. Es kommt zum nachgewiesenen Absetzen oder einer nachgewiesenen Reduktion der Substanz.
2. Symptome, die einem Entzugssyndrom entsprechen, wie beispielsweise Zittern, Übelkeit, Angst, Schlaflosigkeit oder Gereiztheit treten auf.
3. Die Symptome sind nicht durch eine andere körperliche oder psychische Erkrankung erklärbar, welche nicht in Zusammenhang mit dem Substanzgebrauch steht. (11)

4. Intoxikationen mit spezifischen Substanzen

4.1. Kokain

Dieser Abschnitt beschäftigt sich mit dem Konsum der Droge Kokain.

4.1.1. Allgemeines

Kokain ist ein Naturprodukt, welches aus Kokablättern extrahiert wird. Der Kokastrauch ist ein tropischer Strauch, der in den Anden beheimatet ist. Dort werden auch seit jeher von manchen Völkern Kokablätter zur Stimulation verwendet, in welchen der Kokaingehalt nur circa 1% beträgt. Üblicherweise wird aus den Blättern Kokain extrahiert und mittels eines chemischen Verfahrens zu Kokainhydrochlorid verarbeitet. Es kann auch synthetisch hergestellt werden, allerdings ist dies wesentlich aufwendiger als die Extraktion aus den Blättern. (12) Kokain wird meist geschnupft, sodass es über die Nasenschleimhaut aufgenommen wird. Crack, die Base von Kokain, welches durch die Weiterverarbeitung entsteht, kann auch geraucht werden. Auf dem illegalen Markt wird Kokain meist gestreckt angeboten. In dieser Form kann es auch aufgelöst und injiziert werden, wobei die Injektion vergleichsweise eher selten vorkommt. (12,13,16)

4.1.2. Geschichte

Kokain hat eine sehr große geschichtliche und religiöse Bedeutung. Der Kokastrauch wurde vermutlich bereits 2500 vor Christus in Südamerika als Kulturpflanze angebaut.

Die Kokablätter fanden schon im alten Inkareich Verwendung. Der Kokastrauch galt bei den Inka als heilige Pflanze der Götter, auch wurde ihm aufgrund der Wirkung eine göttliche Abkunft zugesagt. Mit Kokablättern wurde wahrgesagt, sie wurden den Göttern geopfert und bei religiösen und staatlichen Festen verteilt. Auch wurde Kokain bereits bei den Inkas als Heilmittel und Narkosemittel verwendet. Heute ist der Kokagebrauch bei vielen Indianerstämmen im Amazonas beliebt. Sie stellen aus den gerösteten Blättern des Kokastrauchs ein Pulver her, welches tagsüber konsumiert wird, um den Hunger zu unterdrücken und die Leistungsfähigkeit zu steigern. Als Dopingmittel wurde es zum ersten Mal von den Inkas verwendet. Dort mussten im Hochgebirge von den Postläufern weite Strecken zurückgelegt werden. Dies wäre ohne Aufputzmittel nicht möglich gewesen. (5,14,16) Mitte des 19.

Jahrhunderts wurde erstmals das aktive Alkaloid aus den Kokablättern isoliert, welches als Kokain bezeichnet wurde. In Europa wurde es anschließend zur Behandlung von Depressionen eingesetzt. Außerdem versuchte man damit eine Heilung der Morphinsucht sowie der Alkoholsucht zu erreichen. Kokain wurde im 19. Jahrhundert erstmals als Lokalanästhetikum in einen Nervenstamm injiziert, wodurch es auch medizingeschichtlich eine wesentliche Bedeutung erlangte. (14,15, 16) Auch das Militär verwendete Kokain, um die Müdigkeit der Truppen zu überwinden. (16) Als Rauschmittel wurde Kokain erst Anfang des 20. Jahrhunderts populär, wobei die Verwendung durch das Aufkommen von Amphetaminen rasch zurückging. In den 70er Jahren kam es erneut in Mode. In Deutschland ist das Schnupfen von Kokain vor allem bei jungen Menschen in den letzten Jahrzehnten beliebt geworden, während der Trend in den USA eher rückläufig ist. (14)

4.1.3. Klassifikation der akuten Kokainintoxikation nach ICD 10

Um von einer akuten Kokainintoxikation sprechen zu können, müssen jene drei allgemeinen Kriterien für eine akute Intoxikation erfüllt sein, die im Abschnitt 3.4.1 bereits beschrieben wurden. Zusätzlich muss eine Wahrnehmungsstörung oder ein funktionsgestörtes Verhalten vorhanden sein. Dafür muss mindestens eines der folgenden Merkmale deutlich ausgeprägt sein: (11)

1. *„Euphorie und Gefühl gesteigerter Energie*
2. *erhöhte Vigilanz*
3. *grandiose Überzeugungen oder Aktionen*
4. *beleidigendes Verhalten oder Aggressivität*
5. *Streitlust*
6. *Affektlabilität*
7. *repetitives, stereotypes Verhalten*
8. *akustische, optische oder taktile Illusionen*
9. *Halluzinationen, gewöhnlich bei erhaltener Orientierung*
10. *paranoide Vorstellungen*
11. *Beeinträchtigung der persönlichen Leistungsfähigkeit“* ¹¹¹

¹ Dilling H, Freyberger HJ: Taschenführer zur ICD-10-Klassifikation psychischer Störungen, 9. Auflage, Hogrefe Verlag, Bern; 2019. S. 70-71

Die Einschränkung der persönlichen Leistungsfähigkeit kann dabei stark variieren. Es kann sowohl zu extremer Geselligkeit, wie auch zu einem kompletten sozialen Rückzug kommen. (11)

Das dritte Kriterium bezieht sich auf die allgemeinen körperlichen Symptome, von denen mindestens zwei vorhanden sein müssen:

1. *„Tachykardie (manchmal Bradykardie)*
2. *kardiale Arrhythmie*
3. *Hypertonie (manchmal Hypotonie)*
4. *Schweißausbrüche und Kälteschauer*
5. *Übelkeit oder Erbrechen*
6. *Gewichtsverlust*
7. *Pupillenerweiterung*
8. *psychomotorische Unruhe (manchmal Verlangsamung)*
9. *Muskelschwäche*
10. *Schmerzen in der Brust*
11. *Krampfanfälle“* ¹¹²

4.1.4. Pharmakologie

Im Kapitel Pharmakologie wird zuerst die Pharmakokinetik, anschließend die Pharmakodynamik des Kokainkonsums beschrieben.

4.1.4.1. Pharmakokinetik

Kokain kann über jede Schleimhaut in den Blutkreislauf aufgenommen werden. Üblicherweise wird es geschnupft, es kann jedoch auch rektal, vaginal sowie oral über die Mundschleimhaut aufgenommen werden. Weitere Aufnahmemöglichkeiten sind die intravenöse Injektion von Kokain sowie das Rauchen von Crack, welches aus Kokain hergestellt werden kann. (16,17)

Der systemische Effekt des Kokains sowie die Höhe des Plasmaspiegels sind stark von verschiedenen Einflussfaktoren abhängig. Wesentliche Faktoren, die einen starken Einfluss auf den Plasmaspiegel und den Effekt des Kokains haben, sind die

² Dilling H, Freyberger HJ: Taschenführer zur ICD-10-Klassifikation psychischer Störungen, 9. Auflage, Hogrefe Verlag, Bern; 2019. S. 70-71

Dosis, die genommen wird, die Bindung von Kokain an Plasmaproteine, die Stoffwechselrate des Individuums sowie die Verabreichungsart. (17,18)

Wird Kokain geraucht oder gespritzt, gelangt es bereits nach wenigen Sekunden in das Gehirn, sodass ein sehr rascher Wirkungseintritt erfolgt. Allerdings hält die Wirkung auch weniger lange an. Bei nasaler Aufnahme von Kokain tritt die erste Veränderung erst nach einigen Minuten ein. Jedoch beträgt die Plasmahalbwertszeit bei nasaler Aufnahme 60-90 Minuten, im Gegensatz zur intravenösen Injektion, wo die Plasmahalbwertszeit nur 30-60 Minuten beträgt. Dadurch hält die Wirkung des Kokains länger an wenn es geschnupft wird. (16,17). 80-90% des Kokains werden durch die Plasmapseudocholesterase und die Leberpseudocholesterase in wasserlösliche Metabolite umgewandelt, welche der Körper über die Nieren ausscheidet. Ein geringer Teil (10-20%) wird in der Leber zu Norkokain demethyliert. Norkokain ist ein aktiver Metabolit des Kokains, welcher eine beträchtliche pharmakologische Wirkung aufweist und für den Langzeiteffekt des Kokains verantwortlich ist. Hat man verminderte Werte der Pseudocholesterase, wird in der Leber vermehrt Kokain zu Norkokain demethyliert. Dadurch kommt es zu einer verstärkten und verlängerten Wirkung des Kokains. (16,17)

4.1.4.2. Pharmakodynamik

Kokain verzögert die Wiederaufnahme von Katecholaminen (Noradrenalin, Dopamin und Serotonin) aus dem synaptischen Spalt in die Präsynapse.

Dadurch kommt es zur Akkumulation dieser Neurotransmitter im synaptischen Spalt. Durch die mit der Akkumulation von Katecholaminen verbundene erhöhte Stimulation von Alpharezeptoren, Betarezeptoren und Dopaminrezeptoren kommt es zu einer sympathomimetischen Wirkung. (16,17)

Dieser Effekt betrifft sowohl die Synapsen im zentralen Nervensystem, als auch im peripheren Nervensystems. (16) Zusätzlich führt Kokain zu einer Blockade der spannungsabhängigen Natriumkanäle. Dadurch kommt es zu einer negativ inotropen Wirkung, also einer verminderten Schlagkraft des Herzens. (16, 17)

4.1.5. Physiologie und Pathophysiologie des Kokain Konsums

Kokain führt zu verschiedenen Reaktionen des Körpers. Im Folgenden werden die physiologischen und pathophysiologischen Reaktionen eingeteilt nach Organsystemen beschrieben.

4.1.5.1. Reaktionen des Herz-Kreislauf-Systems

Bereits eine kleine Dosis von Kokain kann zu schweren kardiovaskulären Reaktionen führen. Aufgrund der Wiederaufnahmehemmung von Katecholaminen in die Präsynapse und der dadurch entstehenden Akkumulation von Noradrenalin kommt es zur Stimulation von Alpha- und Betarezeptoren. (16,20) Noradrenalin wirkt an Alpha1, Alpha2, Beta1 und Beta3 Rezeptoren. Über die vermehrte Bindung und Aktivierung der Alpha1 und Alpha2 Rezeptoren kommt es zur Erregung der glatten Muskulatur. Dies führt zu Vasokonstriktion und Gefäßspasmen. Aufgrund dieses Effekts kann eine Hypertonie entstehen, sodass es vorübergehenden zu einer Minderdurchblutung von Organen kommen kann. Durch die Hypertonie besteht des Weiteren die Möglichkeit, eine Gehirnblutung zu erleiden. (16,19) Kommt es zu einem Spasmus der Koronararterien des Herzens, kann dies zur Minderversorgung des Herzmuskels mit Sauerstoff führen. Da durch das Kokain zusätzlich die Beta1 Rezeptoren aktiviert werden, kommt es zur Steigerung der Kontraktionskraft des Herzens und zur Erhöhung der Herzfrequenz, mit der Folge eines erhöhten Sauerstoffverbrauchs des Herzens. In Kombination mit einem Koronarspasmus kann dies zum Infarktgeschehen führen. (16,19) Kommt es im Rahmen der Vasokonstriktion zu einer entsprechenden Minderdurchblutung von Rückenmark, Niere oder Darm, kann dadurch eine Querschnittslähmung, eine Niereninsuffizienz oder eine Darmischämie entstehen. (16)

4.1.5.2. Reaktionen des ZNS

Der wesentliche Effekt des Kokains auf das zentrale Nervensystem entsteht durch die gesteigerte Freisetzung von Dopamin und Serotonin. Effekte wie die erhöhte Aktivität und Aufmerksamkeit gehen aber auch mit dem erhöhten Noradrenalin Spiegel einher. (20) Aufgrund der dopaminergen Wirkung des Kokains im Cortex sowie im limbischen System kommt es zur typischen Euphorie, mit gesteigertem Selbstbewusstsein, Redseligkeit, vermindertem Angstgefühl und

Selbstüberschätzung. Eine exzessive Ausschüttung von Dopamin kann jedoch zu Aggression, Ärger, Halluzinationen und psychotischen Symptomen führen. (17,20) Die durch den Kokainkonsum vermehrte Ausschüttung von Serotonin führt zu einem verminderten Schlafbedürfnis und zu Appetitverlust. So kommt es bei dauerhafter Einnahme von Kokain zu Gewichtsverlust, Ruhelosigkeit und Schlaflosigkeit. (17,20) Durch die Vasokonstriktion und die Gefäßspasmen, welche durch den erhöhten Noradrenalin Spiegel ausgelöst werden, kann es zusätzlich noch zu Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma kommen.

4.1.5.3. Weitere Reaktionen

Zusätzlich zu den oben genannten Symptomen kann es aufgrund einer Störung der Thermoregulation zu einem raschen Temperaturanstieg des Körpers kommen. Dadurch kann ein Krampfanfall ausgelöst werden. (16) Über die Aktivierung des Alpha1 Rezeptors kommt es des Weiteren zu einer Mydriasis. (16,21) Ein weiterer Effekt des Kokains ist seine lokalanästhetische Wirkung, welche aufgrund der Blockade der Natriumkanäle auftritt. (16) Problematisch am Kokainkonsum ist die rasche Gewöhnungsphase. Dadurch wird schnell eine höhere Dosis benötigt, um die gewünschte Euphorie auszulösen. Die Schwelle für die körperlichen Symptome bleibt dabei jedoch gleich, sodass es schneller zu gefährlichen Konsequenzen kommen kann. (16) Intoxikationen durch Kokain treten jedoch nicht nur durch Konsum von Kokain auf. Bodypacker, welche als Drogenkuriere Kokain in Kondomen verpackt im Magendarmtrakt transportieren, können bei Undichtheit oder Ruptur eines Kondoms rasch eine letale Dosis von Kokain zu sich nehmen. Eine weitere Gruppe sind die Bodystuffer, welche Kokain in Cellophan verpackt schlucken, wenn sie auf der Flucht vor der Polizei sind. Auch hierbei können Vergiftungen entstehen, welche die letale Dosis an Kokain um ein vielfaches überschreiten. (16)

4.1.6. Diagnostik und Therapie der Kokain Intoxikation

Die Erstmaßnahmen, welche bei einer akuten Kokainintoxikation zu treffen sind, sind die Kontrolle der Vitalparameter und das Sicherstellen der Lebensfunktionen. Primär sind der Puls, der Blutdruck, die Atmung sowie die Vigilanz zu erfassen. Parallel oder direkt im Anschluss sollte festgestellt werden, ob eine Hypoglykämie oder eine Hyperthermie bestehen, da dies lebensbedrohlich werden kann.

Außerdem sollte man darauf achten, ob relevante Verletzungen vorliegen, welche umgehend oder relativ rasch behandelt werden müssen. Kommt es zum Herz-Kreislauf-Stillstand, ist eine kardiopulmonale Reanimation gemäß den Leitlinien durchzuführen. (16,23) Ist der Patient/die Patientin stabil, sollte nach dem Erheben der Vitalfunktionen wenn möglich eine Anamnese durchgeführt werden.

Ein wesentlicher Punkt der Anamnese, der unbedingt erhoben werden sollte, sind die 6-W-Fragen:

1. Was wurde eingenommen
2. Wieviel wurde eingenommen
3. Wie wurde das Gift aufgenommen
4. Wann wurden die Substanz oder die Substanzen eingenommen
5. Von wem wurde sie eingenommen
6. Warum wurde die Substanz konsumiert und wie wurde sie eingenommen.

Die Untersuchung des Patienten/der Patientin sollte in jedem Fall noch einen neurologischen Check enthalten, bei welchem spezifisch auf Halbseitensymptomatik geachtet werden sollte. Zusätzlich sollte ein Labor mit Blutbild und Alkoholspiegel durchgeführt werden. Gegebenenfalls kann man auch eine Blutgasanalyse und Herzenzyme testen. Des Weiteren sollte auch ein EKG durchgeführt werden. Wird Kokain intravenös konsumiert, sollte man auch an mögliche Infektionen und deren Komplikationen denken. (23)

Die Therapie der Kokainintoxikation erfolgt meist nur symptomatisch. Eine spezifische Therapie in Form einer Darmspülung ist nur bei massiver peroraler Einnahme sowie bei Intoxikationen, welche bei Bodypackern auftreten, sinnvoll.

Eine schwere Agitation des Patienten/der Patientin sowie eine Hyperthermie können rasch letal enden. Daher ist es wichtig, diese Symptome rasch zu therapieren. Zur Behandlung der Hyperthermie ist eine physikalische Kühlung mittels Flüssigkeitsgabe, kalten Bädern, duschen oder Eispaketen empfohlen. Die Agitation kann gut mit Benzodiazepinen behandelt werden. (16,23) Die Erstlinientherapie bei Patienten/Patientinnen mit Kokainintoxikation ist meist die Gabe von Benzodiazepinen. Aufgrund ihrer zentral dämpfenden Wirkung, wirken sie dem Effekt von Kokain im Zentralen Nervensystem entgegen und reduzieren damit meist den Blutdruck und die Herzfrequenz. Guten Erfolg kann man mit Lorazepam oder Diazepam erreichen, wobei bei Lorazepam die Gefahr der überschießenden Sedierung besteht. Sowohl Lorazepam wie auch Diazepam

können nach Wirkung aufdosiert werden. Reicht die blutdrucksenkende Wirkung des Benzodiazepins nicht aus, wird empfohlen Nitroglyzerin sublingual zur Vasodilatation oder Phentolamin intravenös zur Alphablockade zu geben. Unselektive Betablocker wie das Propanolol sind aufgrund ihrer vasokonstriktorisches Wirkung an den Koronarien kontraindiziert. Selektive Beta1 Blocker können zu einem Blutdruckanstieg führen und sind daher ebenfalls nicht zur Therapie der Tachykardie empfohlen. (22,23) Bei ventrikulären Arrhythmien und Tachykardien mit einer Verlängerung des QRS-Komplexes ist die Gabe von Natriumbicarbonat möglich. (16,23) Im Verlauf ist es auch wichtig, dass der Blutzucker regelmäßig kontrolliert und auf die Rehydratation des Patienten/der Patientin geachtet wird. Dabei sollte auch eine Bilanzierung der Ausscheidung erfolgen. Bei starker Bewusstseinsstrübung kann eine Intubation erwogen werden. (16)

Besteht der Verdacht auf ein akutes Koronarsyndrom, sollte dieses nach den aktuellen Leitlinien behandelt werden. Auf die Gabe von Betablockern sollte jedoch verzichtet werden. Anstelle dieser kann bei Tachykardie und Hypertonie ein Alpha-Antagonist gegeben werden. Aufgrund der verstärkten Thrombozytenaggregation bei Kokaineinnahme sollte bei Verdacht auf ein akutes Koronarsyndrom frühzeitig Aspirin verabreicht werden. Bei einem STEMI wird die perkutane transluminale coronare Angioplastie (PTCA) der Thrombolyse vorgezogen. Auch bei einem NSTMI ist eine PTCA empfohlen. (23) Kommt es im Rahmen der Intoxikation zu einem Krampfanfall ist dieser primär mit Benzodiazepinen zu behandeln. Dies wirkt sich auch positiv auf die Hypertonie und Tachykardie aus. (16,23)

4.1.7. Statistische Daten zum Kokainkonsum

In den meisten Ländern Europas ist der Kokainkonsum in den letzten Jahren stetig gestiegen. Auffällig dabei ist eine Häufung sowohl von sichergestelltem Kokain als auch von Kokainkonsumenten/Kokainkonsumentinnen und Notfallpatienten/Notfallpatientinnen in den südlichen und westlichen Ländern Europas. (25) Im Jahr 2017 wurden diesbezüglich Rekorde verzeichnet. Europaweit gab es 104.000 Sicherstellungen, bei denen eine Menge von 140,4 Tonnen Kokain entdeckt wurde. Circa 61% des Kokains wurden in Spanien und Belgien ausgehoben. Vergleichsweise gab es im Jahr 2014 nur etwa 78.000 Sicherstellungen von Kokain. (24,25) Auch die Anzahl an Patienten/Patientinnen,

welche sich aufgrund des Kokainkonsums in Behandlung begeben, ist in den letzten Jahren gestiegen.

Wie in den Abbildungen zwei und drei aus den europäischen Drogenberichten von 2016 und 2019 ersichtlich, ist die Jahresprävalenz für Kokainkonsum bei Erwachsenen zwischen 15 und 64 Jahren von 3,6 Millionen auf 3,9 Millionen gestiegen. Die Lebenszeitprävalenz in dieser Altersgruppe ist von 17,1 Millionen auf 18 Millionen gestiegen. Auch bei der Altersgruppe der jungen Erwachsenen zwischen 15 und 34 Jahren wurde eine Steigerung der Konsumenten/Konsumentinnen verzeichnet. Die Jahresprävalenz des Berichts der EMCDDA 2016 betrug 2,4 Millionen. Dies steigerte sich in dem Bericht von 2019 auf 2,6 Millionen. (24,25)

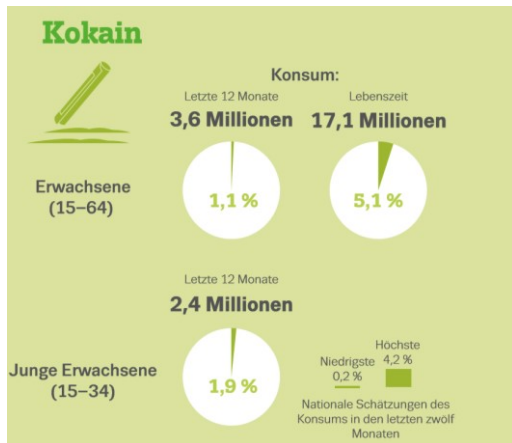


Abb. 2: Grafische Darstellung der Häufigkeit des Kokainkonsums aus dem Europäischen Drogenbericht von 2016; übernommen aus (24)

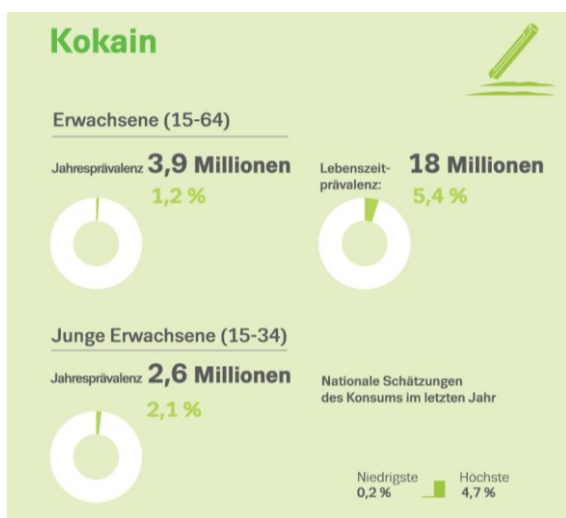


Abb. 3: Grafische Darstellung der Häufigkeit des Kokainkonsums aus dem Europäischen Drogenbericht von 2019; übernommen aus (25)

2014 gaben europaweit circa 60 000 Patienten/Patientinnen, welche zur Drogenbehandlung aufgenommen wurden, Kokain als Primärdroge an. 2017 ist die Anzahl der Angaben in Bezug auf Kokain als Primärdroge auf etwa 73.000 Patienten/Patientinnen gestiegen. (24,25) In den meisten der 13 europäischen Städte, in denen von 2011 bis 2018 Daten über den Kokainkonsum erhoben wurden, besteht eine längerfristige steigende Tendenz. 2017 und 2018 wurden von 38 Städten Daten gesammelt. Dabei verzeichneten 22 Städte eine steigende Tendenz des Kokainkonsums, 5 Städte eine rückläufige Tendenz und 11 eine gleichbleibende. (25)

Des Weiteren wurde vom europäischen Netzwerk für drogenbedingte Notfälle (Euro-DEN) eine Zunahme an drogenbedingten Notfällen vermerkt.

2014 wurden in 16 beobachteten europäischen Krankenhäusern 5.409 Notfälle gemeldet. Bei 16% der Patienten/Patientinnen wurde eine Beteiligung von Kokain festgestellt. Im Jahr 2017 wurden bereits 26 Krankenhäuser in 18 verschiedenen Ländern beobachtet. Dabei wurden 7.267 Notfälle verzeichnet. Kokain ist 2017 die am häufigsten in Drogennotfälle involvierte Droge. (24,25)

Bei den drogenbedingten Todesfällen hingegen spielt Kokain eher eine untergeordnete Rolle im Vergleich zu anderen illegalen Substanzen. (25)

4.2. Heroin und Opiate

In diesem Kapitel werden Pharmakologie, Folgen und Therapie des Opiatkonsums behandelt.

4.2.1. Allgemeines

Opiate sowie auch teilweise die Derivate von Opioiden zählen zu den ältesten medizinischen Substanzen. Sie werden aufgrund ihrer vielfältigen Effekte sowohl im medizinischen Bereich als auch missbräuchlich häufig genutzt. (28)

Opiate sind starke Schmerz- und Betäubungsmittel, welche ein hohes Abhängigkeitspotential besitzen. Gewonnen werden sie aus dem Milchsaft der Samenkapseln des Schlafmohns (*Papaver somniferum*). (26,28) Auch Heroin wird aus Schlafmohn gewonnen. Es entsteht durch die Acetylierung von Morphin. Dieses ist ein Naturprodukt, das in Opium enthalten ist. Der Milchsaft der Samenkapseln

des Schlafmohns wird getrocknet und anschließend in wässriger Kalilauge dispergiert. Gibt man Ammoniumchlorid hinzu, fällt die Morphinbase aus, aus der mittels Aufkochen mit Essigsäureanhydrid und der Zugabe von Natriumcarbonat die Diamorphin-Rohbase entsteht. (28)

Auf dem illegalen Markt wird Heroin in Pulverform, meist gestreckt mit potentiell gesundheitsschädlichen Substanzen, angeboten. Es kann inhaliert, geschnupft oder intravenös aufgenommen werden, wobei die häufigsten Aufnahmearten die Injektion sowie die Inhalation sind. Um Heroin zu inhalieren, wird es beispielsweise auf einer Metallfolie erhitzt, sodass die Dämpfe eingeatmet werden können. (4,27) Um Heroin intravenös einzunehmen, muss es zuerst verflüssigt werden. Dazu kann zum Beispiel Zitronensäure oder Ascorbinsäure verwendet werden, in der das Heroinpulver aufgelöst werden kann. Auch eine orale Einnahme von Heroin ist möglich, allerdings ist dies ein weniger wirksamer Aufnahmeweg, sodass das Schlucken von Heroin eher unüblich ist. (26)

4.2.2. Geschichte

Der echte Mohn, auch Schlafmohn genannt, ist eine weit verbreitete Kulturpflanze, die sowohl geschichtlich als auch religiös und kulturell eine große Bedeutung hat. Der Ursprung des Schlafmohns ist aufgrund der breiten geographischen Verteilung nicht mehr genau nachzuvollziehen. Je nach Quelle werden unterschiedliche Ursprungsgebiete angegeben. (5) Die Geschichte des Schlafmohns reicht vermutlich Jahrtausende zurück. In der Schweiz wurden bei Ausgrabungen Mohnkapseln entdeckt, die über 4000 Jahre alt sind. Man vermutet des Weiteren, dass bereits 4000 vor Christus Mohn von den Sumerern und Ägyptern genutzt wurde. Schon damals war die Wirkung des Schlafmohns als Heilmittel sowie als Rauschdroge bekannt. (5,28)

Auch die alten Griechen machten sich die schmerzstillende Wirkung von Opium bereits zunutze. (7) Opium hatte auch eine große religiöse Bedeutung. Zu Ehren Hypnos, des Gottes des Schlafes, wurden Zeremonien abgehalten, bei welchen Rauchopfer mit Mohnsamen und Opium dargebracht wurden. Auch der Fruchtbarkeitsgöttin Demeter war der Schlafmohn heilig. Kulturell hatte Opium sowohl in der orientalischen Alchemie als auch bei den Arabern und Persern große Bedeutung. In der Alchemie fand der Mohn zur Verwandlung des Bewusstseins seine Anwendung. Bei den Arabern und Persern wurde Opium gerne mit Hanf,

Kaffee oder Wein kombiniert und in dieser Mischung als Rauschmittel verwendet. Auch in Thailand und Südostasien war Opium von kultureller und religiöser Bedeutung, indem es zur Erzeugung von Hellsichtigkeit verwendet sowie als Opfergabe an die Geister der Bäume und Felsen dargeboten wurde. Im Mittelalter war der Schlafmohn Bestandteil von Hexensalben und magischen Räucherpulvern. (5) Später, im 17. Jahrhundert wurde schließlich das Rauchen von Opiumpipen in China modern, wodurch eine weit verbreitete Abhängigkeit entstand. (28)

In der Pharmaziegeschichte spielt der Mohn ebenfalls eine wesentliche Rolle. Opium wurde im frühen 16. Jahrhundert von Paracelsus zur Behandlung von Schmerzen, Durchfallserkrankungen sowie als Schlafmittel verwendet und wurde damit zu einem der wichtigsten Handelsprodukte. (4) Anfang der 1800er wurde schließlich erstmals Morphin aus Opium gewonnen, dem bis heute in der Medizin eine große Bedeutung zukommt. Dies gelang dem deutschen Apotheker Friedrich Wilhelm Sertürner. Es kam als potentes Schmerzmittel auf den Markt und wurde unter anderem im deutsch-französischen Krieg 1870 im Rahmen der Behandlung verwundeter Soldaten verwendet. (4,28) Morphin gewann sowohl medizinisch als auch ökonomisch an großer Bedeutung. Aufgrund dieser Gegebenheit kam es schließlich 1839 zum ersten Opiumkrieg, welcher zwischen England und China stattfand. (4) Da Morphin ein sehr hohes Suchtpotential hatte, wurde versucht ein ähnliches Schmerzmittel zu erschaffen, welches zwar ein ähnliches Wirkspektrum hat, allerdings kein Suchtpotential aufweist. 1874 wurde durch diese Forschung vom englischen Wissenschaftler C.R. Wright das Diamorphin synthetisiert. Diamorphin wurde zu Beginn als Ersatz für Morphin zur Behandlung von Schmerzen, als Hustenmittel sowie zur Behandlung der Morphinabhängigkeit verkauft. (4,28) Circa 25 Jahre nach der Entdeckung von Diamorphin wurde es schließlich in großem Maßstab von der Firma Bayer produziert. Es wurde unter dem Namen Heroin als potenter Hustensaft sowie als Schmerzmittel verkauft und als nicht abhängig machend deklariert. (7, 28) Zu spät fand man heraus, dass die Wirkung des Heroins um ein Vielfaches stärker war als die des Morphins und es auch ein höheres Suchtpotential besitzt. Dadurch wurde es zunächst ein verschreibungspflichtiges Medikament. Anschließend wurde es in den meisten Ländern als illegale Substanz eingestuft, wodurch der illegale Handel mit Heroin begann. Dieser florierte bereits im Zweiten Weltkrieg. (28) In dem Versuch Substanzen mit ähnlicher Wirkung und weniger Suchtpotential zu erzeugen, wurden weiterhin regelmäßig neue voll- oder

halbsynthetische Opioide hergestellt, welchen teilweise auch heute noch in der Medizin eine Bedeutung zukommt. (28)

4.2.3. Klassifikation der akuten Opioid Intoxikation nach ICD-10

Es gibt drei diagnostische Kriterien, welche laut ICD-10 erfüllt sein müssen, um von einer akuten Opioid Intoxikation sprechen zu können. Wie auch bei der Kokainintoxikation müssen die allgemeinen Kriterien für eine akute Intoxikation, welche im allgemeinen Teil bereits beschrieben sind, erfüllt sein. (11)

Zusätzlich muss ein funktionsgestörtes Verhalten, welches deutlich zumindest eines der folgenden Kriterien aufweist, vorliegen: (11)

1. *„Apathie und Sedierung*
2. *Enthemmung*
3. *psychomotorische Verlangsamung*
4. *Aufmerksamkeitsstörung*
5. *Einschränkung der Urteilsfähigkeit*
6. *Beeinträchtigung der persönlichen Leistungsfähigkeit“¹¹³*

Des Weiteren muss mindestens eines der folgenden Symptome vorliegen:

1. *„Schläfrigkeit*
2. *verwaschene Sprache*
3. *Miosis (jedoch Pupillenerweiterung bei Anoxie nach schwerer Überdosierung)*
4. *Bewusstseinsminderung (zum Beispiel Stupor, Koma)“¹¹⁴*

4.2.4. Pharmakologie

Im Kapitel Pharmakologie wird die Pharmakokinetik und die Pharmakodynamik von Opioiden beschrieben.

³ Dilling H, Freyberger HJ: Taschenführer zur ICD-10-Klassifikation psychischer Störungen, 9. Auflage, Hogrefe Verlag, Bern; 2019. S. 67-68

⁴ Dilling H, Freyberger HJ: Taschenführer zur ICD-10-Klassifikation psychischer Störungen, 9. Auflage, Hogrefe Verlag, Bern; 2019. S. 67-68

4.2.4.1. Pharmakokinetik

Bei der Metabolisierung von Opioiden kommt es zu zwei wesentlichen Schritten. Zuerst werden reaktionsfähige Gruppen geschaffen. Dies erfolgt durch Hydrolyse, Oxidation und Reduktion. Das entstandene Produkt wird anschließend mit einem Molekül, beispielsweise einer Methylgruppe oder Acetylgruppe, konjugiert und damit wasserlöslich gemacht, sodass es ausgeschieden werden kann. Für die Bildung der reaktionsfähigen Gruppe am wichtigsten sind die Cytochrom P450 Enzyme. Diese Enzyme sind auch der Grund, weshalb Menschen unterschiedlich auf Opiate reagieren können. Aufgrund genetischer Polymorphismen, welche die Cytochrom P450 Enzyme betreffen können, gibt es schnelle und langsame Metabolisierer, sodass die Opiate unterschiedlich schnell in ihre Metaboliten umgewandelt werden. (28) Die Pharmakokinetik von Opiaten hängt jedoch nicht nur von den genetischen Einflüssen der unterschiedlichen Personen ab.

Eine große Rolle spielen dabei auch die Art, wie das Opioid in den Körper aufgenommen wurde, die Dosis, die genommen wurde, das Körpergewicht sowie der Zeitraum, der zwischen der aktuellen und der letzten Einnahme vergangen ist. (28,29) Bei intravenöser Aufnahme sowie bei Inhalation und intranasaler Einnahme wird Heroin aufgrund seiner hohen Lipophilie rasch angeflutet. Es passiert rasch die Blut-Hirn-Schranke und ist im Plasma rasch nicht mehr nachweisbar. Diese rasch ansteigende Konzentration sowie die schnelle Passage der Blut-Hirn-Schranke sind verantwortlich für den „Kick“ beziehungsweise den „Flush“, welcher durch die Heroineinnahme ausgelöst wird. (28) Die Plasmahalbwertszeit von Heroin nach intravenöser Injektion beträgt nur circa drei Minuten. Anschließend wird es schnell zu 6-Monoacetyl-Morphin hydrolysiert, welches wiederum durch die Abspaltung einer Acetylgruppe in Morphin umgewandelt wird. Sowohl 6-Monoacetyl-Morphin als auch Morphin selbst sind aktive Metabolite des Heroins, welche beide eine längere Halbwertszeit als das Heroin besitzen. Die Umwandlung von Heroin in seine zwei aktiven Metabolite erfolgt durch verschiedene Esterasen. (28,30) Morphin wird anschließend in Morphin-6-Glucuronid und Morphin-6-Sulfat umgewandelt, welche wiederum aktive Metabolite des Morphins sind. Dadurch besteht eine Gesamthalbwertszeit des Heroins von circa drei Stunden. Die analgetische Wirkung hält aufgrund der Bildung aktiver Metabolite etwa fünf bis acht Stunden an. Als inaktiver Metabolit des Morphins entsteht das Morphin-3-Glucuronid. (28) Die in der Leber mit Glucuronsäure konjugierten Metabolite Morphin-3-Glucuronid und

Morphin-6-Glucuronid sind schließlich wasserlöslich und können ausgeschieden werden. (19,30) Dies erfolgt größtenteils über die Niere. (29) Wird Heroin nicht intravenös aufgenommen, kommt es zu einem Unterschied in der Pharmakokinetik. Bei intravenöser Gabe gelangt das Heroin sehr rasch ins zentrale Nervensystem. Wird Heroin intranasal eingenommen oder erhitzt und anschließend inhaliert überwindet es ebenfalls rasch die Blut-Hirn-Schranke, allerdings ist der höchste Plasmaspiegel erst nach ungefähr zwei bis fünf Minuten erreicht. Dies ist im Vergleich zu anderen Applikationsarten jedoch immer noch sehr rasch. Ursache dafür sind die hohe Lipophilie und der niedrige Ionisierungsgrad des Heroins bei normalem pH-Wert, wodurch es rasch über die Schleimhäute aufgenommen wird. Da sowohl die Nasenschleimhaut als auch die Lunge gut durchblutet sind, besteht eine hohe Absorptionsrate und das Heroin gelangt rasch in den Blutkreislauf. (30) Wird Heroin intramuskulär injiziert, ist die höchste Konzentration im Plasma wesentlich geringer, wodurch auch der erwünschte Effekt des Flushs nicht erreicht wird. Allerdings zirkuliert es aufgrund der verzögerten Abgabe aus dem Muskel länger im Kreislauf. Daher wird von Drogenabhängigen häufig berichtet, dass sie die Wirkung der verschiedenen Substanzen weniger gut unterscheiden können. Je nach Art der Aufnahme wurden jedoch deutliche Unterschiede in Bezug auf die Wirkung bemerkt. (28,30)

4.2.4.2. Pharmakodynamik

Opiate binden an verschiedene Rezeptoren des Gehirns. Exogene Opiode können an μ -Rezeptoren, Delta-Rezeptoren und Kappa-Rezeptoren binden. Je nach Affinität zu den unterschiedlichen Rezeptoren kommt es zu einem unterschiedlichen Wirkspektrum. (28,29) Die analgetische Wirkung der Rezeptoren wird von allen drei Rezeptoren ausgelöst, wobei der analgetische Effekt, welcher durch die Delta-Rezeptoren ausgelöst wird, weniger ausgeprägt ist als jener der Kappa-Rezeptoren. Der stärkste analgetische Effekt wird durch die μ -Rezeptoren verursacht. Sowohl Euphorie als auch das Suchtverhalten entstehen durch die Effekte der Opiate am μ -Rezeptor. Der Kappa-Rezeptor ist für die Sedierung verantwortlich und bewirkt, genauso wie der μ -Rezeptor eine Atemdepression. (19) Reine Agonisten, die zum Großteil an μ -Rezeptoren binden, besitzen daher das größte Suchtpotential. Sie aktivieren das mesocorticolimbische dopaminerge System. Dies führt zu Euphorie, positiver Verstärkung und Suchtverhalten. (29) Die verschiedenen Rezeptortypen

kommen in unterschiedlicher Dichte in verschiedenen Bereichen des Nervensystems vor, wodurch es zu unterschiedlichen Wirkungen kommt. Opiate, im Speziellen auch Morphin, wirken vor allem am μ -Rezeptor. Diese Rezeptoren kommen in besonders großer Dichte im Bereich des limbischen Systems und des Stammhirns vor sowie an Strukturen, welche an der Verarbeitung und Modulation der Reize der Schmerzbahnen verantwortlich sind. (28,31) Ausgelöst werden diese Reaktionen durch eine Reaktion der G-Protein-gekoppelten Opioid-Rezeptoren. Lagert sich ein Überträgerstoff an die spezifische Bindungsstelle des Rezeptors an, kommt es zur Konformationsänderung des Rezeptorproteins, sodass dieses Signalkontakt mit dem G-Protein aufnehmen kann. Das führt dazu, dass GDP sich vom G-Protein löst und GTP an die Alphauntereinheit bindet. Die Alphauntereinheit kann sich dadurch vom G-Protein trennen und Kontakt mit dem Effektorprotein aufnehmen, dessen Funktionszustand sich schließlich verändert. (19) Nach der Einnahme von Heroin kommt es, im Gegensatz zu anderen Opiaten, nur zu einer geringen Wirkung am μ -Rezeptor. Es wirkt daher vor allem als Prodrug. Der wesentliche Effekt, welchen das Heroin auslöst, entsteht durch die Bindung der aktiven Metabolite 6-Monoacetylmorphin und Morphin-6-Glucuronid an den μ -Rezeptor, wobei der Großteil der erwünschten Reaktion nach einer Heroineinnahme durch das 6-Monoacetylmorphin ausgelöst wird. Dies kommt nach subcutaner Injektion in wesentlich höherer Konzentration in Blut und Gehirn vor als Heroin oder Morphin, welches ebenfalls beim Abbau des Heroins entsteht. Bei intravenöser Gabe kommt es zu ähnlichen Effekten. (32,33)

4.2.5. Physiologie und Pathophysiologie des Opiat Konsums

Der Opiat Konsum wirkt sich sehr stark auf das ZNS aus. Diese Auswirkungen sowie weitere Reaktionen des Körpers auf den Opiatkonsum werden in den folgenden Absätzen beschrieben.

4.2.5.1. Reaktionen des ZNS und deren Komplikationen

Die Kardinalsymptome der Opioid-Intoxikation sind die Atemdepression mit einer Verminderung der Atemfrequenz bis hin zum Atemstillstand sowie die neurologische Symptomatik. Im Vordergrund der neurologischen Symptomatik steht die sedierende Wirkung, welche von Schläfrigkeit über Sopor bis hin zum Koma reichen kann. Im Rahmen der sedierenden Wirkung kann es auch zu einem Verlust

der Schutzreflexe kommen. (36) Dies birgt die Gefahr der Aspiration, welche durch die Wirkung der Opioide am Brechzentrum und den dadurch entstehenden möglichen Brechreiz noch verstärkt wird. (28) Die Atemdepression tritt aufgrund einer Hemmung des Atemzentrums in Pons und Medulla oblongata auf. Dabei kommt es zur Anhebung der Schwelle für den physiologischen Atemreiz. Die Hemmung des Atemzentrums ist dosisabhängig und kann bis zur vollständigen Atemlähmung führen. (19,28) Durch die Verminderung des Atemantriebs kommt es zu Hypoxie und Zyanose, was hypoxische Organschäden zur Folge haben kann. Des Weiteren ist die Atemdepression die häufigste Todesursache bei Heroinmissbrauch. Infolge der hypoxischen Schädigung der Lungenkapillaren sowie des Myokards kann auch ein Lungenödem auftreten. Dieses kann allerdings auch durch den direkten toxischen Effekt des Heroins ausgelöst werden. Ein Lungenödem aufgrund der vorbestehenden hypoxischen Schädigung ist jedoch wesentlich häufiger. (28,35) Zusätzlich kommt es typischerweise zu einer starken Miosis, beschrieben auch als stecknadelkopfgroße Pupillen. (29,36) Aufgrund der vordergründigen agonistischen Wirkung von Opiaten, vor allem auch von Heroin sowie dessen aktive Metabolite Morphin und 6-Monoacetylmorphin an μ -Rezeptoren, kommt es zu einer ausgeprägten analgetischen Wirkung. Diese ist stark abhängig von der Substanz selbst sowie der Dosis und der Applikationsart. (28,36) Vor allem bei hoher Dosierung der Opiate kann es zu einer ausgeprägten Analgesie kommen. Dies kann dazu führen, dass der Patient/die Patientin lange in derselben Lage liegt, was wiederum zu Lagerungsschäden mit Drucknekrosen, Rhabdomyolyse und Nervenschädigungen führen kann. (35,36) Infolge der Rhabdomyolyse kommt es zur Myoglobinämie. Dies schädigt die bereits hypoxisch vorgeschädigten Organe, im Speziellen das Herz und die Niere, sodass es zu einem akuten Nierenversagen und einer eingeschränkten Herzfunktion mit einem verminderten Herzminutenvolumen kommen kann. (35) In seltenen Fällen kann es nach Heroinintoxikation auch zu einem Multiorganversagen kommen. Man vermutet, dass es sowohl durch die toxischen Effekte des Heroins selbst, wie auch durch eine prolongierte Hypoxie mit anschließender Reperfusion und einer Hypoglykämie zusammenhängt. (34) Weitere zentrale Effekte, welche nach Opiatkonsum auftreten, sind Entspannung, Zufriedenheit, Angstfreiheit und ein Gefühl von Euphorie, was auch durch die Reaktion am μ -Rezeptor ausgelöst wird. Dieser Effekt tritt rasch nach der Einnahme auf, hält jedoch nur kurz an. (28)

Neurologische Komplikationen der Opiat Intoxikation können auch generalisierte Krampfanfälle sowie Hirninfarkte und Leukenzephalopathien sein. (36)

4.2.5.2. Reaktionen des Herz-Kreislauf-Systems

Die Auswirkungen von Opiaten auf das Herz-Kreislauf-System sind eher gering. Es kann jedoch, im Speziellen im Rahmen einer Überdosierung, zu Bradykardie und Hypotonie kommen. Ursache ist ein zentral verminderter Sympathikotonus und eine Stimulation des Nucleus dorsalis nervi vagi, wodurch es zu einer parasymphatischen Reaktion kommt. (19,28)

4.2.5.3. Weitere Reaktionen

Weitere Probleme, welche durch eine Opiatintoxikation entstehen können sind die Hypoglykämie und die Hypothermie. (28) Da sowohl die Zubereitung illegaler Opiate sowie auch deren Applikation meist unsteril ablaufen, kann es zu lokalen und systemischen Infektionen kommen. Diese werden meist durch die körpereigene Flora ausgelöst. Häufige Folgeerscheinungen bei intravenösem Konsum sind Abszesse. Es kann jedoch auch zu Thrombophlebitiden und Endokarditiden kommen. Infolge dieser Infektionen können sich eine Bakteriämie sowie eine lebensbedrohliche Sepsis entwickeln. (28,36)

4.2.6. Diagnostik und Therapie der Opiat Intoxikation

Kommt es bei einem Patienten/einer Patientin zu einer Verminderung der Atemfrequenz, einer Miosis sowie zu einer Bewusstseinsstrübung, sollte auf jeden Fall an eine Opiat-Intoxikation gedacht werden. Diese Verdachtsdiagnose kann mithilfe der Vitalparameter des Patienten/der Patientin sowie dessen/derer Vorgeschichte und einer klinischen Untersuchung noch gestützt werden. (38) Kommt es zu einer schweren Atemdepression oder zum Atem-Kreislauf-Stillstand, ist die Sicherung der Vitalfunktionen vorrangig. Im Falle eines Atem-Kreislauf-Stillstandes sollte eine leitliniengemäße Reanimation erfolgen. Ist der Patient/die Patientin bewusstlos, werden die Atemwege freigemacht und der Patient/die Patientin gegebenenfalls beatmet. (35,38) Ist der Patient/die Patientin stabilisiert, sollte er monitorisiert und seine Vitalparameter erhoben werden. (35) Anschließend wird eine körperliche Untersuchung durchgeführt, wobei im Speziellen auf Reaktion und Größe der Pupillen geachtet werden sollte. Des Weiteren sollte eine

Auskultation erfolgen um ein eventuell bestehendes Lungenödem zu erkennen. Der Patient/die Patientin sollte unbedingt auf Medikamentenpflaster untersucht werden. Wird ein Schmerzpflaster gefunden, sollte dieses entfernt und die Haut mit kaltem Wasser und Seife gereinigt werden. Auch die Muskelgruppen sollten palpirt werden, um ein etwaiges Kompartmentsyndrom festzustellen. (28,38)

Anschließend sollte versucht werden etwas über die Patientenengeschichte/Patientinnengeschichte herauszufinden, im Speziellen ob eine Suchterkrankung, beziehungsweise eine Schmerztherapie mit Opiaten oder eine Opioidabhängigkeit oder –substitution besteht. Die medikamentöse Therapie der Opiat Intoxikation erfolgt durch die Gabe von Naloxon, einem kompetitiven μ -Rezeptor-Antagonisten. Naloxon kann intravenös, intranasal sowie pulmonal verabreicht werden. Bei oraler Gabe besteht nur eine geringe Bioverfügbarkeit aufgrund des hohen First Pass Effektes der Leber. Daher ist eine orale Gabe von Naloxon nicht empfohlen. (38) In der Studie „Intranasal naloxone delivery is an alternative to intravenous naloxone for opioid overdoses“, von Mark A, Merlin DO et al, welche 2010 veröffentlicht wurde, wurde festgestellt, dass die intranasale Gabe von Naloxon sehr ähnliche Effekte aufweist wie die intravenöse Gabe. Es wurden sowohl bei der Erhöhung des Blutdrucks durch das Medikament, wie auch bei der Steigerung der Werte der Glasgow Coma Scale ähnliche Werte bei intranasaler sowie intravenöser Gabe erzielt. Somit ist die intranasale Gabe von Naloxon eine gute Alternative zur intravenösen Naloxon Therapie. (37) Der Wirkbeginn bei intravenöser Verabreichung liegt bei weniger als zwei Minuten. Die Wirkdauer beträgt etwa 20 bis 90 Minuten. Somit ist die Halbwertszeit von Naloxon wesentlich kürzer als die vieler Opiate, wodurch es zu einem Rebound Phänomen kommen kann. Daher kann es notwendig sein das Opiat nach ursprünglicher Verbesserung der Symptomatik erneut zu antagonisieren. (38) Wird eine zu große Dosis von Naloxon verabreicht, kann es zur Entzugssymptomatik kommen. Dabei kann es zu Symptomen wie Unruhe, Schmerz, Tachyarrhythmien, Hypertonie, Erbrechen, Durchfall und paranoiden Zustandsbildern kommen. Es ist auch möglich, dass der Patient/ die Patientin aggressiv reagiert oder psychotische Symptome aufweist. (28,36) Die normale Initialdosis für Naloxon bei einem erwachsenen Patienten/einer erwachsenen Patientin mit Verdacht auf Opioid Intoxikation ist je nach Quelle unterschiedlich und schwankt von einer Initialdosis von 0,04mg (38) bis zu einer Initialdosis von 0,4mg bei intravenöser Verabreichung. (29,36) Tritt zwei bis drei

Minuten nach der initialen Gabe von Naloxon keine Besserung der Atemdepression ein, sollte ein weiterer Bolus Naloxon gegeben werden, wobei wiederum nach zwei bis drei Minuten eine Reevaluation erfolgen sollte und ein eventueller weiterer Bolus gegeben werden kann. Dieses Vorgehen kann wiederholt werden, bis eine Besserung der Atemdepression auftritt. Sollte dies zu keiner Besserung führen, sollte an eine andere Ursache der Atemdepression gedacht werden. Kommt es zu einer wiederkehrenden Atemdepression sollte an eine kontinuierliche Infusion mit Naloxon gedacht werden. (38) Als Alternative zur medikamentösen Therapie kann eine orotracheale Intubation in Erwägung gezogen werden. Dadurch ist die Atmung sichergestellt und ein Aspirationsschutz ist hergestellt. (28,38)

Kommt es trotz oben genannter Therapie zu einer Hypoxämie, sollte an ein Lungenödem gedacht werden. Dies wird meist nicht durch eine Überbelastung des Körpers mit Flüssigkeit oder ein kardiales Problem ausgelöst. Der Erfolg einer Behandlung des Lungenödems bei Opiat Intoxikation mit einem Diuretikum ist daher eher gering. Viele Patienten/Patientinnen profitieren hingegen von einer Überdruckbeatmung. Diese ist jedoch häufig nicht notwendig. (38,39)

4.2.7. Statistische Daten zum Opiat Konsum

In der Europäischen Union ist Heroin das am häufigsten eingenommene illegale Opioid. Heroin kommt in zwei Formen auf den Markt. Als braunes Heroin, das die Base von Heroin ist und das wesentlich weiter verbreitet ist als das weiße Heroin. Das in Europa gefundene Heroin stammt größtenteils aus Afghanistan sowie aus dessen Nachbarländern Iran und Pakistan. Auf dem illegalen Markt sind jedoch auch Opium sowie Methadon, Morphin, Buprenorphin, Tramadol und verschiedene Fentanyl-derivate erhältlich. Auch synthetisch hergestellte Opiate spielen in der europäischen Drogenszene eine immer größere Rolle. Im EU-Frühwarnsystem wurden circa 50 neue synthetische Opioide gemeldet, wovon elf Substanzen erstmals 2018 im System erschienen sind. Rein auf Fentanyl-derivate entfallen 34 der insgesamt etwa 50 neuen synthetischen Opioide. Häufig kommt es aufgrund deren Wirkung und hohen Potenz zu schweren Vergiftungen und Todesfällen. In der erwachsenen Bevölkerung (welche definiert ist als Personen, deren Alter zwischen 15 und 64 Jahren beträgt) liegt der hochriskante Opioidkonsum im Jahr 2017 etwa bei 0,4%. Dies entspricht einer absoluten Zahl von 1,3 Millionen Konsumenten/Konsumentinnen in der Europäischen Union. (25) Diese Zahl hat sich

im Vergleich zu den Daten von 2014 nicht verändert. (24) Im Gegensatz dazu ist sowohl die Anzahl an Substitutionstherapien bei Opioidkonsumierenden, wie auch die Anzahl tödlicher Überdosierungen im Jahr 2017 höher als im Jahr 2014, wie in den Abbildungen vier und fünf zu erkennen ist. (24,25)

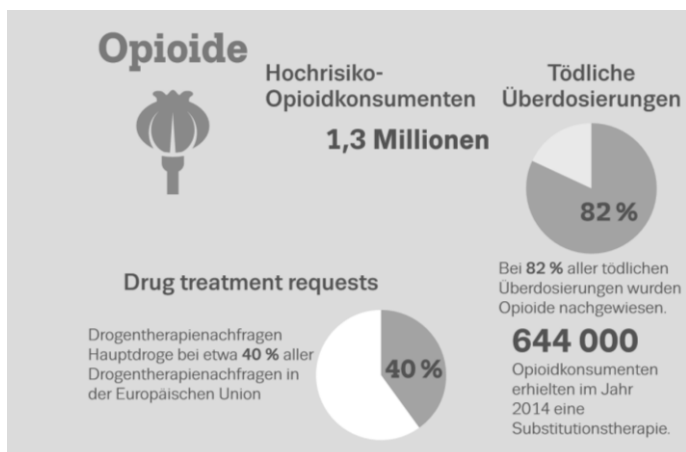


Abb. 4: Grafische Darstellung der Häufigkeit des Opioidkonsums aus dem Europäischen Drogenbericht von 2016; übernommen aus (24)



Abb. 5: Grafische Darstellung der Häufigkeit des Opioidkonsums aus dem Europäischen Drogenbericht von 2019; übernommen aus (25)

77% der Hochrisiko-Opioidkonsumierenden entfallen auf Deutschland, Spanien, Frankreich, Italien und das Vereinigte Königreich. In diesen Ländern leben jedoch auch 62% der Bevölkerung der Europäischen Union. Opiate waren in 35% der Fälle, in denen sich Patienten/Patientinnen in Drogenbehandlung begaben, der Hauptgrund für die Aufnahme zur Behandlung im Jahr 2017. Von diesen 171.000 Patienten/Patientinnen waren 32.000 Erstklienten, bei welchen in 78% der Fälle Heroin als Primärdroge angegeben wurde. Die Zahl der Primärheroinkonsumierenden ging jedoch in 16 von 27 Ländern im Zeitraum von 2016 bis 2017 zurück. Es gibt auch Hinweise, dass in letzter Zeit die Zahl der Konsumenten/Konsumentinnen legaler synthetischer Opioiden wie zum Beispiel

Methadon, Codein oder Fentanyl zunimmt. Diese Substanzen werden mittlerweile von 22% der Patienten/Patientinnen, welche Opiate als Primärdroge angeben, verwendet. (25) Wie in der Statistik hinsichtlich Kokain weiter oben bereits ersichtlich ist in den letzten Jahren die Anzahl an Notfallbehandlungen aufgrund von Intoxikationen sowie auch der Todesfälle gestiegen. Von den 30 Todesfällen, welche vom European Drug Emergencies Network vermerkt wurden, waren 17 unter der Beteiligung von Opioiden. 2017 war Heroin die zweithäufigste in Drogennotfälle involvierte Droge. Im Gegensatz dazu stand es 2014 noch an erster Stelle. (24,25) Eine weitere große Herausforderung im Rahmen der Erstversorgung stellen immer noch die neuen psychoaktiven Substanzen einschließlich der synthetischen Opioide dar, da diese immer noch mit schweren Intoxikationen sowie Todesfällen in Verbindung gebracht werden. Damit spielen synthetische Opioide auf dem europäischen Drogenmarkt zwar nur eine geringe Rolle, allerdings stellen sie trotzdem eine ernste gesundheitliche Bedrohung dar. (25)

4.3. Ecstasy (im speziellen MDMA)

4.3.1. Allgemeines

Ecstasy zählt zu den synthetischen Drogen, welche allgemein auch als Designerdrogen bekannt sind. Das sind Substanzen, welche durch eine geringfügige Änderung einer bereits bekannten Droge entstehen, sodass die Struktur und damit auch die Wirkung ähnlich sind wie bei der ursprünglichen Substanz. (42) Im Allgemeinen wird 3,4-Methylenedioxyd-methamphetamin (MDMA) als Ecstasy bezeichnet, wobei der Begriff Ecstasy eigentlich mehrere unterschiedliche Substanzen umfasst, welche ein ähnliches Wirkspektrum wie MDMA haben und chemisch mit diesem verwandt sind. Dazu gehören unter anderem 3,4-Methylenedioxyd-amphetamin (MDA), 3,4-Methylenedioxyethylamphetamin (MDE) sowie N-Methylbenzodioxolbutanamin (MBDB). (40,41) Substanzen, welche zur Ecstasy-Gruppe gehören, werden auch als Entaktogene bezeichnet. Dies sind Substanzen, welche zu einer intensiveren Wahrnehmung der eigenen Emotionen führen. (40,43) Das gängigste Salz, als das MDMA vorkommt, ist das Hydrochlorid, das normalerweise ein weißes oder cremeweißes Pulver ist, jedoch auch in Kristallform

vorkommt. Als Hydrochlorid ist es in Wasser löslich. Es kommt jedoch auch als Phosphatsalz vor. (41) Die Reinform von MDMA ist ein Pulver mit bitterem Geschmack. Das Endprodukt existiert so gut wie ausschließlich in Tabletten- oder Kapselform. (41,42) Dabei werden die Tabletten so professionell hergestellt, dass sie häufig große Ähnlichkeit mit pharmakologischen Produkten haben. Dies vermittelt beim Käufer den Eindruck einer sicheren und seriösen Produktion. (42) Typisch für MDMA-Tabletten ist die meist beidseitige Prägung. Diese besteht entweder aus einem Symbol, wie beispielsweise ein Kleeblatt, ein Herz, Snoopy oder andere Gegenstände, kann aber auch ein Name wie Adam oder Love sein. Diese Gravur bestimmt den Namen des Produkts. (41,42) Allerdings hat nicht jede Tablette, die dasselbe Symbol oder denselben Namen trägt, einen identischen Inhalt. Sowohl der MDMA-Gehalt, wie auch eventuelle Beimengungen können variieren. Beigemengt können sowohl wirkungslose Substanzen wie Traubenzucker oder Mehl, jedoch auch andere Drogen wie Amphetamin, LSD und Heroin oder Medikamente wie beispielsweise Ephedrin, Koffein oder Acetylsalicylsäure sein. Im Durchschnitt sind etwa 50 bis 150mg MDMA in einer Tablette enthalten. Diese Dosis kann jedoch auch von Tabletten gänzlich ohne MDMA bis hin zu Tabletten mit einem Vielfachen der Durchschnittsdosis variieren. (42) Neben der Einnahme in Tabletten- oder Kapselform ist es auch möglich MDMA zu schnupfen, zu inhalieren oder zu injizieren. Dies kommt jedoch bedeutend seltener vor. Im Speziellen die Injektion von MDMA wird nur sehr selten beobachtet.

Für die Herstellung von MDMA kommen vier Vorläufersubstanzen in Frage. Die wichtigste davon ist Safrol, da aus diesem die anderen drei Vorläufersubstanzen (3,4-Methylenedioxydphenyl-2-propanon, auch PMK genannt, Isosafrol und Piperonal) synthetisiert werden können. Viele der als Ecstasy bezeichneten Substanzen haben ihren Ursprung in PMK. (41)

4.3.2. Geschichte

MDMA, welches bereits 1912 von der deutschen Firma Merck patentiert wurde, war ursprünglich für die Verwendung als Appetitzügler gedacht. Als Grundlage dafür dienten die Derivate der Muskatnuss oder des Sassafrasbaumes. Aufgrund der seltsamen Nebenwirkungen, welche bei der Einnahme auftraten, wurde es jedoch nie wirklich als Appetitzügler vermarktet. Dadurch geriet MDMA lange in Vergessenheit. (44,45) In den 1950er Jahren wurde es schließlich in Amerika

wieder in die Forschung aufgenommen. Berichten zufolge, welche jedoch nie verifiziert wurden, wurde MDMA zu dieser Zeit vom amerikanischen Militär versuchsweise als Wahrheitsserum eingesetzt. (45) Schließlich wurde es nach erneuten Untersuchungen im Rahmen psychotherapeutischer Behandlungen eingesetzt, da sowohl eine kontakt- wie auch eine kommunikationsfördernde Wirkung des Stoffes bemerkt wurde. (46) MDMA wurde in Amerika bis 1986 zur psychotherapeutischen Behandlung eingesetzt. Von 1988 bis 1993 gab es schließlich in der Schweiz Versuche, bei welchen MDMA in Verbindung mit LSD im Rahmen psychotherapeutischer Behandlungen als Adjuvans verwendet wurden. (45) Neben den medizinischen Hintergründen fand es auch kulturell Verwendung. Ende der 1960er Jahre wurde MDMA sowie andere damit verwandte Stoffe, in der Hippieszene in Kalifornien populär, wo es allgemein als Liebesdroge bekannt war. (46) Mitte der 1970er verbreitete sich die Substanz schließlich in den USA sowie auch in Großbritannien. Anfang der 1990er wurde es auch in Deutschland unter dem Namen Ecstasy immer populärer. (4,46) 1986 wurden sowohl MDMA, als auch damit verwandte Stoffe dem Betäubungsmittelgesetz unterstellt. Dies hatte jedoch nur wenig Einfluss auf das Konsumverhalten. (44)

4.3.3. Klassifikation der akuten MDMA Intoxikation nach ICD 10

MDMA, auch unter dem Überbegriff Ecstasy bekannt, ist eine eigenständige Substanz, welche im ICD 10 nicht codiert ist. Die durch dessen Einnahme entstehenden Intoxikationen können jedoch im ICD 10 als akute Halluzinogenintoxikationen (F16) verschlüsselt werden, da Ecstasy zwar eine eigenständige Bedeutung hat, jedoch am ehesten als Halluzinogen gesehen werden kann. (47) Um die diagnostischen Kriterien für eine akute Halluzinogenintoxikation nach ICD 10 zu erfüllen, müssen drei Kriterien gegeben sein. Zum einen müssen die Kriterien für eine akute Intoxikation, welche in der Einleitung bereits beschrieben sind, erfüllt sein. Zusätzlich müssen eine Funktionsstörung des Verhaltens oder eine Wahrnehmungsstörung sowie gewisse körperliche Symptome auftreten. Dabei muss mindestens eines der folgenden Merkmale, welche auf eine Verhaltens- oder Wahrnehmungsstörung hinweisen, vorhanden sein: (11)

1. *„Angst und Furchtsamkeit*

2. *akustische, optische oder taktile Illusionen oder Halluzinationen bei voll erhaltener Wachheit und gesteigerter Aufmerksamkeit*
3. *Depersonalisation*
4. *Derealisation*
5. *paranoide Vorstellungen*
6. *Beziehungsideen*
7. *Affektlabilität*
8. *Hyperaktivität*
9. *Impulshandlungen*
10. *Aufmerksamkeitsstörungen*
11. *beeinträchtigte persönliche Leistungsfähigkeit.“* ¹¹⁵

Von den oben genannten körperlichen Symptomen müssen mindestens zwei der folgenden Anzeichen vorhanden sein:

1. *„Tachykardie*
2. *Palpitationen*
3. *Schweißausbrüche und Kälteschauer*
4. *Tremor*
5. *Verschwommensehen*
6. *Pupillenerweiterung*
7. *mangelnde Koordination“* ¹¹⁶

4.3.4. Pharmakologie

Im Folgenden wird die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik nach Einnahme von MDMA beschrieben.

4.3.4.1. Pharmakokinetik

MDMA wird nach oraler Aufnahme leicht vom Gastrointestinaltrakt aufgenommen und von diesem rasch komplett resorbiert. Die maximale Plasmakonzentration ist schließlich nach circa zwei Stunden erreicht. (42,49) Allerdings gelangt der Wirkstoff rasch vom Blutkreislauf in das Gewebe und bindet dort an verschiedene

⁵ Dilling H, Freyberger HJ: Taschenführer zur ICD-10-Klassifikation psychischer Störungen, 9. Auflage, Hogrefe Verlag, Bern; 2019. S. 73

⁶ Dilling H, Freyberger HJ: Taschenführer zur ICD-10-Klassifikation psychischer Störungen, 9. Auflage, Hogrefe Verlag, Bern; 2019. S. 73

Gewebebestandteile. Dadurch ist der messbare maximale Plasmaspiegel, verglichen mit der Dosis MDMA, welche eingenommen wurde, relativ gering. (42) Gibt man einem gesunden Menschen eine Dosis von 50mg MDMA, erreicht man eine maximale Plasmakonzentration von nur 106ng/ml. Bei 75mg liegt ein Wert von 131ng/ml, und bei 125mg ein Wert von 236ng/ml erreicht. (49) Nur ein relativ geringer Anteil des Wirkstoffes gelangt über die Blut-Hirn-Schranke ins Gehirn. Aufgrund der hohen Lipidlöslichkeit der Basen kommt es in diesem jedoch trotz allem zu einer raschen Anflutung. (42) Dadurch setzt die psychoaktive Wirkung von MDMA, je nach Quelle, schon circa 15-60 Minuten nach Einnahme der Droge in Tablettenform ein. (42,48) Das Wirkmaximum ist bei oraler Einnahme nach etwa 75 bis 120 Minuten erreicht. (48) Die durchschnittliche Wirkungsdauer von MDMA beträgt in etwa drei bis sechs Stunden, wobei die Wirkung nach und nach geringer wird. (42,48) Der Abbau von MDMA erfolgt größtenteils über das hepatische P450 Cytochrom-Enzymsystem. In erster Linie wird es dabei über CYP2D6, mit einer Eliminationshalbwertszeit von circa acht bis neun Stunden abgebaut. Bei 5-10% der europäischen Bevölkerung liegt eine Verminderung oder eine fehlende Enzymaktivität des CYP2D6 vor. Dabei ist jedoch unklar, ob Menschen, welche eine Verminderung der Enzymaktivität oder gar eine fehlende Enzymaktivität von CYP2D6 aufweisen, eine verlängerte oder verstärkte Wirkung von MDMA verspüren. (48) Zusätzlich zu den Cytochrom-P450-Enzymen sind auch noch weitere Enzyme geringgradig am Abbau des MDMA beteiligt. Bei manchen von diesen Enzymen kommt es jedoch schon frühzeitig zu einer Sättigung des Enzyms, sodass der Abbau über diese Enzyme nicht mehr weiter beschleunigt werden kann. Manche Metabolite von MDMA sind auch selbst pharmakologisch aktiv. Dazu gehört beispielsweise 3,4-Methylenedioxy-N-Amphetamin (MDA), welches auch als Droge produziert und verkauft wird.

Die Eliminationshalbwertszeit von MDMA beträgt in etwa acht Stunden. Ausgeschieden werden die Metabolite über die Niere. (42)

4.3.4.2. Pharmakodynamik

MDMA, welches vorwiegend im zentralen Nervensystem wirkt, hat einen sehr komplexen Wirkmechanismus, da es verschiedene molekulare Strukturen und Orte beeinflusst. Es führt zu einer Erhöhung aller drei Monoamin-Neurotransmitter. Das sind Serotonin, Noradrenalin und Dopamin. Der hauptsächliche Effekt von MDMA

wird durch seine Wirkung am serotonergen System ausgelöst. (50) Auch die noradrenerge Komponente spielt eine wesentliche Rolle beim Konsum von MDMA, da diese vor allem für die körperliche Symptomatik verantwortlich ist. Eine eher untergeordnete Komponente stellt die verstärkte Wirkung von Dopamin dar, da die Wirkung im Vergleich zu Serotonin und Noradrenalin eher gering ist. (42) Die Erhöhung des Serotoninspiegels wird über drei Wege erreicht. Zum einen führt MDMA zu einer vermehrten Freisetzung serotonerger Neurotransmitter aus der präsynaptischen Membran in den synaptischen Spalt. Zusätzlich kommt es aufgrund einer Blockade des Transporters, welcher an der Wiederaufnahme von Serotonin in die Präsynapse beteiligt ist zu einer Wiederaufnahmehemmung des Serotonins, sodass dieses vermehrt im synaptischen Spalt verbleibt. MDMA wirkt auch agonistisch an der postsynaptischen Membran. (45,49) Auch die Monoaminoxidase wird gehemmt, sodass der Abbau freier Neurotransmitter vermindert wird. Dadurch kommt es nach der Einnahme von MDMA zu einem raschen Anstieg des Serotoninspiegels. Dies trifft auch auf Noradrenalin und Dopamin zu, wobei hier der Effekt schwächer ist als beim serotonergen System. (42,50) MDMA selbst bindet auch an verschiedene Rezeptoren. Dazu gehören der 5-HT-2 Rezeptor, zu welchem es die höchste Affinität hat sowie auch Alpha-2 adrenerge Rezeptoren, M1-muscarinerge Rezeptoren, Alpha-1 und Beta-1 adrenerge Rezeptoren sowie 5-HT-1 Rezeptoren. Auch die Aktivität der Tryptophan-Hydroxylase, welche das geschwindigkeitsbestimmende Enzym der Biosynthese von Serotonin ist, wird blockiert. Dieser Effekt tritt bereits 15 Minuten nach der Einnahme ein und kann bis zu zwei Wochen lang anhalten. (50) Da MDMA und andere Amphetaminderivate als indirekte Sympathomimetika wirken, kommt es bei gleichzeitiger Einnahme anderer Substanzen mit sympathomimetischer Wirkung zu einer gesteigerten Katecholaminwirkung. Diese Gefahr ist insbesondere bei der gleichzeitigen Einnahme von Monoaminoxidasehemmern sehr hoch. Auch die gleichzeitige Einnahme von Serotoninwiederaufnahmehemmern (SSRIs), muss aufgrund desselben Wirkmechanismus mit einer gesteigerten Wirkung gerechnet werden. (42)

4.3.5. Physiologie und Pathophysiologie des MDMA Konsums

Der Konsum von MDMA führt vor allem zu Glücksgefühlen, Euphorie, Entspannung, Sorgenfreiheit sowie einer verstärkten Kommunikationsbereitschaft. Es sind jedoch

auch negative psychiatrische Symptome möglich. Diese sind in erster Linie die Derealisation und Depersonalisation. Es besteht jedoch auch eine halluzinogene Komponente der Droge, welche zu akustischen, taktilen und visuellen Halluzinationen, wie auch zu Veränderungen des Raum- und Zeitgefühls führen kann, sodass zum Beispiel Farben intensiver wahrgenommen werden oder Klänge näher oder ferner erscheinen. Die halluzinogene Potenz von MDMA ist jedoch wesentlich geringer als bei anderen Drogen wie beispielsweise LSD. Es sind auch Panikattacken sowie gefährlichere psychotische Symptome, wie delirante Verhaltensmuster und psychotische Episoden, möglich. (42,48) Somatisch führt die Einnahme von MDMA vor allem zu einer Tachykardie, einer Hypertonie sowie zu einer Steigerung der Körpertemperatur. Auch ein Druckgefühl in der Brust mit daraus folgender Hyperventilation und Panik ist möglich. Die körperliche Symptomatik wird dabei zum Großteil durch den Anstieg von Noradrenalin ausgelöst. (42) Im Rahmen einer Intoxikation mit MDMA muss mit vier schweren körperlichen Reaktionen gerechnet werden. Diese betreffen das kardiovaskuläre System, das zentrale Nervensystem, die Körpertemperatur sowie die Leber. Die kardiovaskulären Effekte von MDMA werden überwiegend durch Noradrenalin, weniger durch Dopamin und Serotonin ausgelöst. Aufgrund der sympathomimetischen Wirkung des Noradrenalins kommt es sowohl zu einer Tachykardie wie auch zu einer Hypertonie. (49) Die Hypertonie steht wiederum in Zusammenhang mit den verschiedenen Komplikationen des hypertensiven Notfalls. Dazu gehören vor allem die Gehirnblutung, die Aortendissektion, zerebrale Krampfanfälle aber auch ein akutes Koronarsyndrom bis zum Herz-Kreislauf-Stillstand sowie Retinalblutungen sind möglich. (48) Durch die Tachykardie besteht zusätzlich noch eine erhöhte Arbeitslast des Herzens, was zum Herzversagen führen kann. (49) Eine weitere gefährliche Komplikation ist die Hyperthermie, bei welcher es mehrere Faktoren gibt, aufgrund deren es zu einem starken Anstieg der Körpertemperatur kommt. Zum einen führt MDMA selbst zu einer leichten Erhöhung der Körpertemperatur, aufgrund der Hemmung von serotonergen 5-HT-2 Rezeptoren im Thermoregulationszentrum des Hirnstamms. (45) Dies führt bei normaler Dosierung zum typischen Wärmegefühl. Dazu kommt, dass MDMA häufig im Rahmen von Raves konsumiert wird, bei welchen aufgrund der hohen Anzahl an Personen auf geringem Raum auch die Raumtemperatur meist rasch steigt. Auch wird auf diesen typischerweise viel getanzt, wodurch wiederum Wärme produziert

wird. (42,49) Dabei gilt das Ausmaß der Hyperthermie als wesentlicher prognostischer Prädiktor für die Schwere des Verlaufs. Kommt ein Patient/eine Patientin mit einer Körpertemperatur von über 41°C in die Notaufnahme, muss man meist mit einem fatalen Verlauf rechnen. (48) Infolge der Hyperthermie kann es zu weiteren gefährlichen Komplikationen kommen. Zum einen kommt es aufgrund der intensiven Muskelaktivität sowie der erhöhten Körpertemperatur zur Rhabdomyolyse. Dies führt wiederum zur Gewebsschwellung und Ödembildung sowie zur Anreicherung des Blutes mit Myoglobin. Durch die Myoglobinämie mit Obstruktion der Tubuli sowie den direkt nephrotoxischen Effekten der Abbauprodukte Ferrihämat und Globin, kann es zum Nierenversagen kommen. (42,49) Aufgrund der Hyperthermie in Kombination mit den metabolischen Folgeerscheinungen ist auch eine Leberschädigung möglich. Dieser Effekt verstärkt die bereits primär vorhandene hepatotoxische Wirkung von MDMA. Des Weiteren kann es aufgrund der hohen Körpertemperatur zu einer Aktivierung der Gerinnungsfaktoren kommen, sodass Mikrothromben die Gefäße obstruieren und zu Infarkten führen. Aufgrund des Verbrauchs von Gerinnungsfaktoren steigt wiederum die Blutungsgefahr. Dies kann zu einer disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) führen. (49) Nach der Einnahme von MDMA kann es auch zu cerebralen Folgeerscheinungen kommen. Diese werden vor allem durch die oben bereits beschriebene erhöhte Aktivität sowie die erhöhte Körper- und Raumtemperatur verursacht. Aufgrund der erhöhten Körper- und Raumtemperatur sowie der womöglich erhöhten Aktivität wird von den Konsumenten/Konsumentinnen häufig kompensatorisch sehr viel Wasser getrunken. Durch die vermehrte Wasseraufnahme kann es zur Hämodilution und zu Hyponatriämie kommen. Zusätzlich führt MDMA schon in geringer Dosierung zu einer inadäquaten ADH Sekretion, sodass es zu einer Wasserretention durch die Niere kommt. Dies verstärkt die Hämodilution zusätzlich. Symptome wie Erbrechen, Verwirrtheit und Krampfanfälle sind möglich. In seltenen Fällen kann auch eine ödematöse Gehirnschwellung entstehen, welche zur Kompression des Hirnstammes und des Cerebellums führen kann. Dies wiederum kann einen Atem-Kreislauf-Stillstand auslösen. (48,49) Die hepatischen Folgeerscheinungen der Intoxikation gehen vor allem auf den Abbau von MDMA zurück, welcher in der Leber erfolgt. Das primäre Abbauprodukt, welches in der Leber durch CYP2D6 aus MDMA entsteht, wird durch verschiedene Enzyme in Sekundärprodukte abgebaut.

Manche dieser Sekundärprodukte reagieren stark mit Glutathion, sodass das freie Glutathion sinkt, was zu biochemischen Veränderungen im Körper führt. So kommt es unter anderem zum Kalziumeinstrom in die Leberzellen und die Lipide der Zellmembran verändern ihre oxidative Kapazität. In weiterer Folge kann es zum Untergang von Leberzellen kommen. Dies kann klinisch das Bild einer milden Hepatitis (Leberentzündung) verursachen. Eine komplizierte oder rezidivierende Hepatitis, bis zur Notwendigkeit der Organtransplantation kann jedoch auch entstehen. (42,49) Da MDMA zu einer Steigerung des Serotoninspiegels führt, kann es ein Serotonin-Syndrom auslösen. Typische Symptome dafür sind Verwirrtheit, Durchfall, Schwitzen, verstärkt auslösbare Muskeleigenreflexe sowie eine Myoklonie. Hierbei kann die exzessive Muskelkontraktion wieder zur Hyperthermie und eventuell dadurch auch zum Tod führen. Das Risiko für ein Serotonin-Syndrom ist besonders hoch, wenn gleichzeitig noch andere Medikamente oder Drogen, welche zu einer Erhöhung des Serotoninspiegels führen, eingenommen werden. (51) Notfallpatienten/Notfallpatientinnen mit akuter MDMA Intoxikation können sich jedoch auch mit unspezifischer Symptomatik wie Schwäche, Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Synkopen, Palpitationen, Unruhe oder Panik präsentieren. (48)

4.3.6. Diagnostik und Therapie der MDMA Intoxikation

Im Rahmen einer akuten MDMA Intoxikation sollte zur Diagnostik initial nach dem ABCD Schema des Advanced Cardiac Life Supports vorgegangen werden. Dies umfasst die Begutachtung des Atemweges, der Atmung, der Zirkulation sowie eine neurologische Beurteilung. Dabei wird darauf geachtet, ob der Atemweg frei oder verlegt ist, beispielsweise durch Erbrochenes, die Beurteilung der Atemfrequenz sowie einer etwaigen Atemdepression, die Herzfrequenz, den Blutdruck und den Volumenstatus. Im Anschluss erfolgt neurologisch eine Beurteilung der Pupillengröße, möglicher fokaler Ausfälle sowie die Erhebung des Glasgow Coma Scales. (48) Wenn möglich sollte eine Eigen- oder Fremdanamnese bezüglich der eingenommenen Substanz durchgeführt werden. Ist dies nicht möglich, kann man anhand der Kardinalsymptome Hypertonie, Tachykardie, trockener Mund, Mydriasis, Logorrhoe und Euphorie versuchen, die Diagnose zu stellen und etwaige Differentialdiagnosen zu erhalten. Liegt eine Atem- oder Kreislaufdepression vor, sollte differentialdiagnostisch an eine Intoxikation mit Opiaten, Alkohol oder Liquid Ecstasy sowie an eine Hirndrucksymptomatik im Rahmen einer zerebralen

Komplikation bei MDMA Intoxikation gedacht werden. Liegt eine Bewusstseinsminderung, Verwirrtheit oder Erbrechen vor, kann dies ein Hinweis für eine Hyponatriämie sein, welche aufgrund der unterschiedlichen Behandlung rasch von einer Bewusstseinsstörung durch Hyperthermie abgegrenzt werden muss. Bei Vorliegen einer Bewusstseinsstörung oder neurologischer Ausfälle sollte ein Schädel CT durchgeführt werden. Zur Überwachung sowie zur Prävention von Komplikationen sollten ein kardiales Monitoring sowie eine pulsoxymetrische Überwachung und regelmäßige Kontrollen der Körpertemperatur erfolgen. Ist durch die Anamnese und die körperliche Symptomatik kein Rückschluss auf die Substanz möglich, kann mittels Urinschnelltest die Verdachtsdiagnose gesichert werden. Da dieser Test jedoch weder sehr sensitiv noch spezifisch ist, sollte eine Bestätigungsanalyse in einem spezialisierten Labor durchgeführt werden. Es ist auch möglich die MDMA-Konzentration aus dem Blut nachzuweisen. (42,48) Laborchemisch sollte auf Kreatinin, Natrium, Kalium, Leberenzyme, Kreatinkinase, Blutbild, arterielle Blutgasanalyse, Myoglobin im Urin, Alkoholgehalt im Blut sowie auf das D-Dimer in Bezug auf eine disseminierte intravasale Gerinnung geachtet werden. Liegt ein entsprechendes klinisches Erscheinungsbild vor, können auch die Herzenzyme mitbestimmt werden. Retrosternale Schmerzen können bei MDMA Intoxikation jedoch nicht nur durch ein akutes Koronarsyndrom, sondern auch durch ein Pneumomediastinum ausgelöst werden. Daher sollte bei entsprechender Symptomatik auch eine Thoraxaufnahme gemacht werden. (48) Die Therapie der MDMA Intoxikation ist aufgrund fehlender antagonistisch wirkender Medikamente rein symptomatisch. Die behandlungsbedürftigen Symptome gehen dabei meist vom kardiovaskulären System oder vom zentralen Nervensystem aus. Dabei ist im Speziellen bei schweren Intoxikationen ein rasches und effektives Vorgehen wichtig. (42,52) Im Vordergrund der Behandlung steht meist eine ausreichende Rehydrierung aufgrund des normalerweise vorliegenden Volumendefizits sowie einer Elektrolytverschiebung. Daher ist ein intravenöser Zugang obligat. (42,48) Die Substitution von Flüssigkeit ist einerseits essentiell bei den seltenen hypotonen Kreislaufsituationen, bei denen zusätzlich auch ein Vasokonstriktor gegeben werden kann, wie auch im Rahmen der wesentlich häufigeren Hyperthermie. Bei Körpertemperaturen über 39°C sollte eine rasche Rehydrierung mit physiologischer Kochsalzlösung erfolgen. Kommt es zu keiner Verbesserung, oder liegt die Körpertemperatur bei über 41°C, sollte eine aktive Kühlung mittels Eisbad, kalten

Decken, kalten Infusionen oder einer Magenspülung erfolgen. (48,51) Ist dies ebenfalls nicht effektiv, kann eine Muskelrelaxation sowie eine maschinelle Beatmung erwogen werden. Gleichzeitig sollte auf eine eventuell beginnende Rhabdomyolyse, eine mögliche beginnende disseminierte intravasale Gerinnung sowie auf ein potentielles Nierenversagen geachtet werden. (48) Zur Behandlung der Tachykardie und der Hypertonie sollte bevorzugt Labetalol verwendet werden, da dies sowohl zu einer Blockade der Alpha- wie auch der Betarezeptoren führt. Dadurch erhält man einen zusätzlichen vasodilatativen Effekt. Ist die Einnahme von Kokain oder anderen Stimulantien nicht auszuschließen, sollten aufgrund der Gefahr des Blutdruckanstiegs jedoch keine Betablocker verwendet werden. (48,51) Zur Behandlung der Hypertonie kann der Kalziumantagonist Nifedipin oral verabreicht werden. Liegt eine schwere Hypertonie vor, ist es auch möglich, Urapidil, Phentolamin, Nitrate oder Clonidin parenteral zu verabreichen. (48,52) Im Rahmen einer symptomatischen Hyponatriämie sollte eine Flüssigkeitsrestriktion angedacht werden, da aufgrund des vermehrten Trinkens meist eine hypervoläme Hybernatriämie besteht. Wird im Rahmen der Hyponatriämie ein Hirnödem nachgewiesen, kann dieses mit Mannitol oder Schleifendiuretika behandelt werden. (48) Kommt es zum Auftreten von Exzitationssyndromen oder psychischen Auffälligkeiten, welche keine wesentliche Gefährdung des Patienten/der Patientin oder des Umfelds darstellen, ist häufig keine medikamentöse Therapie notwendig. Oft ist dabei ein beruhigendes Gespräch ausreichend. Kommt es bei dem Patienten/der Patientin zu Panik, Angstzuständen und Agitation, sollte eine medikamentöse Intervention erwogen werden. In diesem Fall können Benzodiazepine gegeben werden. Diese können auch im Rahmen eines nicht sistierenden Krampfanfalles verwendet werden. Kommt es zu einer Ateminsuffizienz, sollte eine kontrollierte Beatmung erwogen werden. (42)

4.3.7. Statistische Daten zum MDMA Konsum

MDMA zählt in Europa gemeinsam mit Kokain und Amphetamin zu den am weitesten verbreiteten illegalen Stimulanzien. Am häufigsten wird MDMA in Form von Tabletten oral aufgenommen. Seltener wird jedoch auch kristallines Pulver konsumiert, welches auch geschnupft werden kann. Laut den Daten des Europäischen Drogenberichts 2019 konsumieren circa 13,7 Millionen Erwachsene zwischen 15 und 64 Jahren zumindest einmal während ihres Lebens MDMA. Dies

entspricht einer Prozentzahl von 4,1%. Unter den jungen Erwachsenen zwischen 15 und 34 Jahren haben 2,1 Millionen innerhalb des letzten Jahres MDMA konsumiert. Dies entspricht 1,7% dieser Gruppe. Die geschätzte Prävalenz der 15 bis 24-Jährigen ist mit 1,3 Millionen, was 2,3% entspricht, höher. (25) Im Bericht von 2014 haben hingegen nur etwa 2,1 Millionen junge Erwachsene innerhalb der letzten 12 Monate MDMA konsumiert. (24)

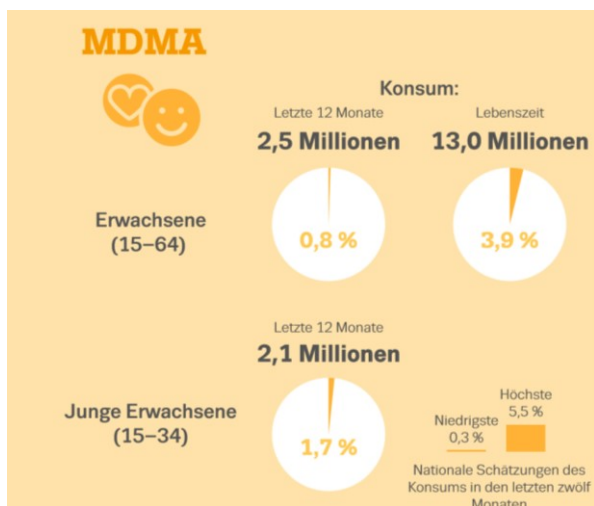


Abb. 6: Grafische Darstellung der Häufigkeit des MDMA Konsums aus dem Europäischen Drogenbericht von 2016; übernommen aus (24)

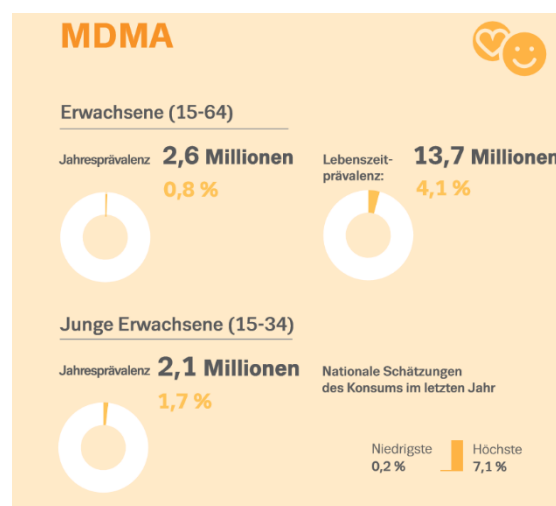


Abb. 7: Grafische Darstellung der Häufigkeit des MDMA Konsums aus dem Europäischen Drogenbericht von 2019; übernommen aus (25)

Ende der 2000er wurde der MDMA-Markt durch internationale Bemühungen, die Ausgangschemikalien zur Produktion von MDMA zu kontrollieren, stark beeinträchtigt. In letzter Zeit konnte jedoch wieder ein Aufschwung festgestellt werden. Ursächlich dafür ist ein Ersatzstoff, welcher mittlerweile zur Herstellung von MDMA herangezogen wird. Auch der Gehalt an MDMA in den Tabletten ist in den letzten Jahren gestiegen und erreichte 2017 den höchsten Stand seit Jahrzehnten. Zusätzlich spielt auch Marketing im Rahmen des MDMA Konsums und Verkaufs eine große Rolle. So werden laufend neue Tabletten mit unterschiedlicher Form, Farbe und Logo hergestellt. Produziert wird MDMA vor allem in den Niederlanden sowie in Belgien. Dort wurden im Jahr 2017 insgesamt 21 aktive MDMA-Labore ausgehoben, was fast einer Verdoppelung im Vergleich zum Jahr 2016 entspricht. Im Gegensatz zu anderen Substanzen wird MDMA nur selten als Grund für eine spezialisierte Drogenbehandlung angegeben. 2017 wurde nur von 1% der

Personen, welche sich in Behandlung begaben, MDMA Konsum angegeben. Von dieser Gruppe war der Großteil aus Frankreich, Ungarn, dem Vereinigten Königreich und der Türkei. MDMA war sowohl im Jahr 2014, wie auch 2017 auf Platz sechs der Drogen, welche bei Drogennotfällen verzeichnet wurden. In den Niederlanden wurde jedoch zeitgleich ein sinkender Trend bezüglich der Erstversorgung in Notaufnahmen bezüglich MDMA Intoxikationen vermerkt. Bei Todesfällen spielt MDMA eher eine untergeordnete Rolle. (24,25)

4.4. Benzodiazepine

Benzodiazepine gehören zu den relativ häufig verschriebenen Schlafmitteln, die jedoch ein hohes Suchtpotential besitzen. Im Folgenden wird deren Wirkung sowie Symptome bei Intoxikation und deren Behandlung beschrieben.

4.4.1. Allgemeines

Benzodiazepine sind Medikamente mit hohem physischen und psychischen Abhängigkeitspotential, welche in der Medizin aufgrund ihres breiten Wirkspektrums vielfältig eingesetzt werden.

Allgemein besitzen Benzodiazepine eine beruhigende und dämpfende Wirkung. Das Wirkspektrum reicht je nach Dosierung und Benzodiazepin von Anxiolyse über eine allgemein dämpfende Wirkung, einer Myotonolyse, einer hypnotischen Wirkung bis hin zur Narkose. (19,53) Hauptsächlich verwendet werden sie in der Allgemeinmedizin, der Psychiatrie, der Neurologie, der Anästhesie, der Inneren Medizin sowie im Bereich der Geburtshilfe. Die häufigsten Indikationen, die zum Einsatz von Benzodiazepinen führen, sind Angststörungen, Erregungszustände und Schlafstörungen, bei denen sie häufig auch längerfristig verwendet werden. Des Weiteren werden sie als Antikonvulsivum bei Krampfanfällen, im Rahmen der Prämedikation im Bereich der Anästhesie, zur Sedierung vor diagnostischen Eingriffen sowie im Rahmen der Geburtshilfe als Sedierung und Muskelrelaxans verwendet. Hierbei kommt aufgrund der geringen Plazentagängigkeit vor allem Midazolam zum Einsatz. (53) Häufig werden sie auch im Rahmen von Erschöpfungszuständen, Nervosität und Überlastung verschrieben. Benzodiazepine sind rezeptpflichtig und unterliegen der internationalen Kontrolle.

Im medizinischen Bereich werden sie vor allem in Tablettenform verwendet, gelegentlich jedoch auch als Injektionslösung zur intravenösen Gabe oder als Suppositorium. Werden Benzodiazepine missbräuchlich verwendet, so werden sie vor allem intravenös injiziert. Es gibt jedoch auch Berichte von Konsumenten/Konsumentinnen, welche die Substanz geschnupft haben. Ein großes Problem ist die weit verbreitete Verschreibung von Benzodiazepinen sowie dass diese häufig im Anschluss an die Behandlung von dem Arzt/der Ärztin nicht abgesetzt werden. Dies führt rasch zu einer Toleranzentwicklung, was wiederum zur Abhängigkeit führt. (54,55) Für die 35 Benzodiazepine, welche unter internationaler Kontrolle stehen, gibt es zahlreiche Synonyme und Markenbezeichnungen. In der Drogenszene werden sie als Benzos, Dias (Diazepam), Bennies, Flunies (Flunitrazepam), Roschs (Roche) und Ropies (Rohypnol) bezeichnet. Synthetisiert werden Benzodiazepine vor allem in pharmazeutischen und chemischen Industrien. Man findet jedoch auch im Internet Anleitung zur Herstellung von Diazepam aus den Vorstufen

5-Chlor-N-methyl-Isatosäure-Anhydrid und 2-Amino-5-Chlorbenzophenon. (54)

In Deutschland stehen die Benzodiazepine mit großem Abstand an der Spitze des schädlichen Arzneimittelgebrauchs. Am häufigsten werden Lorazepam, Bromazepam, Oxazepam, Flunitrazepam und Diazepam missbräuchlich verwendet. (55)

4.4.2. Geschichte

1955 wurde von Leo Sternbach, einem Chemiker des Pharmaunternehmens Hoffmann-La Roche, das erste Benzodiazepin, Chlordiazepoxid, das 1960 als Librium in den Handel kam, identifiziert. Drei Jahre später kam schließlich Diazepam, auch als Valium bekannt, auf den Markt. Dieses wird auch heute noch häufig in der Medizin verwendet. Aufgrund des Erfolges der beiden Medikamente versuchten auch die Konkurrenten von Hoffmann-La Roche rasch Analoga zu finden. Nach Entdeckung der ersten Benzodiazepine Chlordiazepoxid und Diazepam wurde von diesen viel erhofft. Bis zu diesem Zeitpunkt gab es kaum Medikamente zur Behandlung von Angst, Depression und Insomnie. Somit wurde von den Psychiatern und Psychiaterinnen große Hoffnung in diese neue Medikamentengruppe gesetzt, da diese initial sowohl weniger toxisch zu sein schienen und man auch das Abhängigkeitspotential wesentlich geringer

einschätzte. Im Laufe der Zeit entdeckten die Kliniker auch die muskelrelaxierende Wirkung von Benzodiazepinen und setzten selbige auch zur Behandlung von Schmerzpatienten/Schmerzpatientinnen ein. Mitte bis Ende der 1970er Jahre waren die Benzodiazepine schließlich auf Platz eins der Liste der am häufigsten verschriebenen Medikamente. Dabei wurden sie häufig für mehrere Monate oder Jahre durchgehend verschrieben. Der Wirkmechanismus der Benzodiazepine wurde jedoch erst circa 15 Jahre später erkannt.

1977 identifizierten Möhler und Okada Rezeptoren, die von ihnen als Benzodiazepinrezeptoren bezeichnet wurden. Im folgenden Jahr konnte schließlich bewiesen werden, dass Benzodiazepine stark an den GABAergen Synapsen wirken. Zu dieser Zeit gab es schließlich auch immer mehr Berichte über das Abhängigkeitspotential der Benzodiazepine sowie über den illegalen Verkauf auf den Straßen.

Auch kulturell erlangten die Benzodiazepine, im Speziellen Valium und dessen gängiger Gebrauch, an Bedeutung. So kam Valium zum Beispiel im Film „Starting Over“ vor, in dem der Charakter, der von Burt Reynolds gespielt wurde, eine Panikattacke erlitt und dessen Bruder sofort nach Valium rief, das daraufhin von mehreren Damen aus der Handtasche geholt wurde. Auch im Song „Mothers Little Helper“ von den Rolling Stones kam Valium vor. Aber auch die dunkle Seite von Valium wie die Sucht wurde in mehreren Büchern thematisiert. (56)

4.4.3. Klassifikation der akuten Benzodiazepin Intoxikation nach ICD 10

Im ICD 10 ist die akute Benzodiazepin Intoxikation unter F13.0, akute Sedativa- oder Hypnotika- Intoxikation klassifiziert. Für die Diagnose müssen zum einen die allgemeinen Kriterien für eine akute Intoxikation (siehe oben) erfüllt sein, zusätzlich muss ein funktionsgestörtes Verhalten vorliegen, welches an mindestens einem der folgenden Merkmale zu erkennen sein muss: (11)

1. *„Euphorie und Enthemmung*
2. *Apathie und Sedierung*
3. *beleidigendes Verhalten oder Aggressivität*
4. *Affektlabilität*
5. *Aufmerksamkeitsstörung*
6. *anterograde Amnesie*
7. *gestörte Psychomotorik*

8. *beeinträchtigte persönliche Leistungsfähigkeit*¹¹⁷

Außerdem muss mindestens eines der folgenden körperlichen Symptome vorliegen: (11)

1. *„Gangunsicherheit*
2. *Standunsicherheit*
3. *verwaschene Sprache*
4. *Nystagmus*
5. *Bewusstseinsminderung (z.B. Stupor, Koma)*
6. *erythematöse Hautschädigung oder Blasen*¹¹⁸

Bei einer schweren Intoxikation kann es auch zu Hypotonie, Hypothermie sowie einem abgeschwächtem Würgerreflex kommen (11)

4.4.4. Pharmakologie

Im Kapitel Pharmakologie wird die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik nach Benzodiazepin Konsum beschrieben.

4.4.4.1. Pharmakokinetik

Die Pharmakokinetik der Benzodiazepine wird in erster Linie durch ihre Lipophilie bestimmt. Die meisten Benzodiazepine haben bei oraler Aufnahme eine Bioverfügbarkeit von über 80%, mit Ausnahme von Midazolam, das aufgrund des höheren First Pass Effekts nur eine Bioverfügbarkeit von etwa 50% hat. Neben der Lipophilie haben auch noch weitere Faktoren einen Einfluss auf die Pharmakokinetik. Dabei spielen sowohl das Alter wie auch Geschlecht, Ethnologie und Enzyminduktion eine Rolle. Wesentlich sind auch bestehende Leber- und Nierenerkrankungen, da Benzodiazepine über die Leber metabolisiert und über die Niere ausgeschieden werden. (53) Die Pharmaka dieser Gruppe besitzen alle denselben Wirkmechanismus. Unterschieden werden sie nur durch ihr Verhalten im Metabolismus und die kinetischen Eigenschaften, welche sich durch die Unterschiede des Metabolismus ergeben. Dadurch entstehen drei Substanzgruppen. Substanzen der Gruppe eins sind per se unwirksam. Sie werden

⁷ Dilling H, Freyberger HJ: Taschenführer zur ICD-10-Klassifikation psychischer Störungen, 9. Auflage, Hogrefe Verlag, Bern; 2019. S. 69-70

⁸ Dilling H, Freyberger HJ: Taschenführer zur ICD-10-Klassifikation psychischer Störungen, 9. Auflage, Hogrefe Verlag, Bern; 2019. S. 69-70

erst im Organismus in pharmakologisch aktive Metabolite umgewandelt. Zu dieser Gruppe zählt beispielsweise Chlordiazepoxid. Substanzen der Gruppe zwei sind selbst wirksame Substanzen. Sie werden im Körper in aktive Metabolite umgewandelt, welche langsamer abgebaut werden als die ursprüngliche Substanz, sodass es zu einer längeren Wirkdauer kommt. Ein typisches Medikament dieser Gruppe ist Diazepam. Substanzen der Gruppe 3 sind ebenfalls direkt wirksam, werden jedoch entweder in einem Schritt oder in mehreren rasch aufeinanderfolgenden Schritten in inaktive Metabolite übergeführt. Erfolgt die Inaktivierung in einem Schritt, wird diese direkte Inaktivierung genannt. Dies ist beispielsweise bei Oxazepam der Fall. Sind mehrere Schritte zur Inaktivierung notwendig, spricht man von einer indirekten Inaktivierung, wie beispielsweise bei Midazolam. (19) Nach oraler Aufnahme und Absorption gelangen Benzodiazepine rasch durch die Blut-Hirn-Schranke ins Gehirn. Dort variiert die Diffusionsrate ins Gewebe je nach Lipophilie. Die maximale Plasmakonzentration ist je nach Benzodiazepin innerhalb von Minuten bis Stunden erreicht. Nach der raschen Aufnahme ins Gehirn verteilen sich die Benzodiazepine auch in weniger gut durchblutetem Gewebe. Je höher die Lipophilie, desto rascher geschieht dies. Gleichzeitig zur raschen Absorption der Benzodiazepine besteht jedoch auch eine hohe Plasmaproteinbindung. (57) Die Biotransformation erfolgt in der Leber über zwei Abbauege. Zum einen über mikrosomale Oxidation mit N-Dealkylierung und Hydroxylierung, zum anderen über Glukuronidierung. Primär wird die Metabolisierung durch Cytochrom P450 Enzyme katalysiert, im speziellen CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C9 und CYP2C19. Anschließend werden die Metabolite über die Niere ausgeschieden. (53,57)

4.4.4.2. Pharmakodynamik

Die grundlegende sedativ-hypnotische, anxiolytische, amnestische, antikonvulsive und zentral muskelrelaxierende Wirkweise kommt bei allen Benzodiazepinen vor. Dies wird durch die Wirkung der Benzodiazepine an GABA-Rezeptoren erreicht, welche im Speziellen in Bereichen des Kleinhirns, des Hippocampus sowie der frontalen und okzipitalen Hirnrinde vorkommen. (53) In niedriger Dosierung wirken sie vor allem im Bereich der Formatio Reticularis und im limbischen System. Dadurch kommt es zu einer Reduktion äußerer und innerer Stimuli auf höhere

psychische Zentren, was zu einer Distanzierung sowohl von inneren, wie auch von äußeren Erlebnissen führt. (19) Grundsätzlich gibt es drei Subtypen von GABA-Rezeptoren. Die Benzodiazepine wirken an den GABA_A-Rezeptoren. Diese sind pentamere Komplexe, welche aus verschiedenen Proteinisoformen zusammengesetzt sein können. Meist bestehen sie aus zwei Alpha-, zwei Beta- und einer Gamma Untereinheit. Vermutlich wirken dabei jene, welche aus Alpha-1 Untereinheiten zusammengesetzt sind hauptsächlich sedierend, während Alpha-2 haltige Rezeptoren anxiolytisch und Alpha-3 haltige muskelrelaxierend wirken. Es gibt jedoch bisher keine Pharmaka, welche nur auf einen spezifischen Subtyp wirken. (19,57) Benzodiazepine binden dabei an eine andere Untereinheit wie zum Beispiel an die Gamma-Aminobuttersäure, welche der inhibitorische Hauptneurotransmitter des Gehirns ist. Durch die Bindung von Benzodiazepinen an den Rezeptor kommt es zu einer Verstärkung der GABAergen Inhibition. Dadurch kommt es vermehrt zum transmembranalen Einstrom von Chloriden durch den Chloridkanal im Rezeptor in die betreffende Nervenzelle, was zu einer Hyperpolarisation führt. Dies setzt die Erregbarkeit der Nervenzelle herab. (53,57) Somit haben Benzodiazepine nicht den direkten Effekt der Gamma-Aminobuttersäure, sondern wirken indirekt über eine Verstärkung dieser. (57)

4.4.5. Physiologie und Pathophysiologie des Benzodiazepin Konsums

Der Konsum von Benzodiazepinen führt in erster Linie zu einer entspannenden und angstlösenden Wirkung. Werden größere Mengen von Benzodiazepinen eingenommen, kann es jedoch zu Sedierung bis hin zu komatösen Zustandsbildern kommen. (53,58) Dieser Effekt wird durch die Wirkung der Benzodiazepine an den GABAergen Rezeptoren erreicht. Durch die Wirkung am postsynaptischen GABA_A Rezeptor kommt es zu einem verstärkten Durchtritt von Chlorid-Ionen. Aufgrund des dadurch entstehenden höheren negativen Membranpotentials wird die Erregbarkeit der Nervenzelle herabgesetzt. (19) Es wird angenommen, dass die Wirkung abhängig von der Besetzung des Rezeptors ist. So tritt bei einer etwa 20 prozentigen Rezeptorbesetzung eine rein anxiolytische Wirkung auf, welche vor allem durch einen Rezeptorsubtyp des limbischen Systems ausgelöst wird. Dieser zeichnet sich durch eine Alpha-2 Untereinheit aus. Bei 30-50 prozentiger Rezeptorbesetzung ist bereits eine Sedierung zu beobachten, welche wie die amnestische Wirkung durch eine Bindung an Alpha-1 Untereinheiten verursacht

wird. Ab etwa 60% ist mit einem Verlust des Bewusstseins zu rechnen. (59) Weitere mögliche Symptome einer Intoxikation können Sehstörungen, Ataxie sowie eine verwaschene Sprache sein. In seltenen Fällen kann es auch zu einer Atemdepression kommen. Dies ist jedoch aufgrund der großen therapeutischen Breite der Benzodiazepine eher selten. Gehäuft kann eine Atemdepression im Rahmen von Mischintoxikationen, vor allem in Kombination mit Alkohol, auftreten. (36, 58) Zusätzlich führen Benzodiazepine im zentralen Nervensystem zu einer Verringerung des zerebralen Sauerstoffverbrauchs sowie des zerebralen Blutflusses. Kardiovaskulär bewirken Benzodiazepine einen geringen Blutdruckabfall aufgrund einer Abnahme des peripheren Gefäßwiderstands. Der muskelrelaxierende Effekt der Benzodiazepine wird über einen zentralen Mechanismus ausgelöst. Grundlage dafür ist die Hemmung polysynaptischer Reflexe im Rückenmark. Diese Wirkung wird über Rezeptoren mit Alpha₂-, Alpha₃-, und Alpha₅- Untereinheiten vermittelt. Für die antikonvulsive Wirkung ist jedoch eine hohe Dosierung notwendig. (53,59)

4.4.6. Diagnostik und Therapie der Benzodiazepin Intoxikation

Die notfallmedizinische Behandlung der Benzodiazepin Intoxikation erfolgt anhand der ABCDE-Regel. Hierbei wird zuerst kontrolliert, ob der Atemweg (Airway) frei ist. Ist dies nicht der Fall, soll dieser freigemacht und freigehalten werden. Auch die Erwägung einer Atemwegssicherung mittels endotrachealer Intubation, oder auch vorübergehend mittels Esmarch-Handgriff, Guedeltubus oder einer stabilen Seitenlage kann erwogen werden. Ist der Atemweg frei wird die Atmung (Breathing) beurteilt. Hier kann eine eventuelle Sauerstoffgabe erwogen werden. Anschließend wird die Kreislaufsituation (Circulation) evaluiert und festgestellt, ob eventuell eine hypotone Kreislaufsituation vorliegt, welche stabilisiert werden muss. Im weiteren Verlauf sollte der Patient/die Patientin noch grob neurologisch evaluiert (Disability) und körperlich untersucht (Exposure) werden. (60,61)

Prinzipiell ist eine spezifische Therapie der Benzodiazepin Intoxikation durch den kompetitiven Benzodiazepinantagonist Flumazenil möglich. Dies hebt vor allem die sedative Wirkung der Benzodiazepine sowie auch von Sedativern, die von ihrer Struktur her den Benzodiazepinen ähneln auf. Dazu gehört unter anderem Zolpidem. Der GABAerge Effekt von Barbituraten, inhalativen Anästhetikern, Propofol oder Ethanol wird jedoch nicht aufgehoben. Zusätzlich wird es häufig zur

Prävention einer Atemdepression verwendet. (62,63) Ursprünglich wurde die Therapie mit Flumazenil als sicher betrachtet. Immer wieder wurden jedoch unerwünschte Ereignisse beobachtet. Schließlich wurde festgestellt, dass im Rahmen der Behandlung mit Flumazenil mehr Ereignisse als im Rahmen einer Placebothherapie erfolgten. Am häufigsten vertreten waren dabei aggressives Verhalten, Übelkeit und Erbrechen, Angstzustände sowie Arrhythmien und Tachykardien. (62) Auch kann es bei Benzodiazepin- oder Alkoholabhängigkeit im Rahmen der Antagonisierung zu schweren Entzugssymptomen wie aggressivem Verhalten inklusive Verweigerung der Behandlung oder Entzugskrämpfen kommen. Im Rahmen einer Mischintoxikation mit Substanzen, welche die Krampfschwelle senken sowie bei Patienten/Patientinnen mit einer Prädisposition für Krampfanfälle, ist bei Antagonisierung das Auftreten eines Krampfanfalls möglich. Ursächlich dafür ist das Senken der Krampfschwelle. Daher ist die Gabe von Flumazenil bei einer Intoxikation mit Benzodiazepinen nicht grundsätzlich empfohlen und sollte nur unter strenger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen. Bei einem stabilen Patienten/einer Patientin mit ausreichender Spontanatmung sowie erhaltenen Schutzreflexen kann man von einer Antagonisierung absehen, da der Patient/die Patientin eventuell von einem reinen Monitoring mehr profitiert. (36,60) In manchen Fällen kann jedoch mit Flumazenil die Intubation und Beatmung vermieden werden. Entscheidet man sich für eine Therapie mit Flumazenil, wird üblicherweise ein Bolus von 0,2mg intravenös verabreicht. Dieses kann im Abstand von etwa einer Minute injiziert werden, bis eine entsprechende Wirkung eintritt oder die Maximaldosis von 1mg erreicht ist. (60) Auch eine kontinuierliche Gabe von 0,25mg/h bis 0,4mg/h ist möglich. Da die Wirkdauer von Flumazenil jedoch nur etwa eine Stunde beträgt, ist es unbedingt notwendig, den Patienten/die Patientin zu monitorisieren, da eine neuerliche Bewusstseinsstrübung und eventuell auch eine neuerliche Atemdepression möglich sind. (36)

4.4.7. Statistische Daten zum Benzodiazepin Konsum

In den letzten Jahren wurde eine Zunahme der Sicherstellungen an Benzodiazepinen festgestellt. Auch wurde im Frühwarnsystem eine Zunahme neuer Benzodiazepine im Laufe der letzten Jahre verzeichnet. (25) Im Drogenbericht von 2016 wurden 14 neue, nicht kontrollierte Benzodiazepine beobachtet, welche auch teilweise zur Produktion gefälschter Medikamente herangezogen werden. Diese

gefälschten Medikamente sind in einigen Ländern Europas mittlerweile ein wichtiger Bestandteil des illegalen Drogenmarktes. (24)

Auch in der folgenden Grafik ist der Anstieg neuer Benzodiazepine in den letzten Jahren gut ersichtlich. (25)

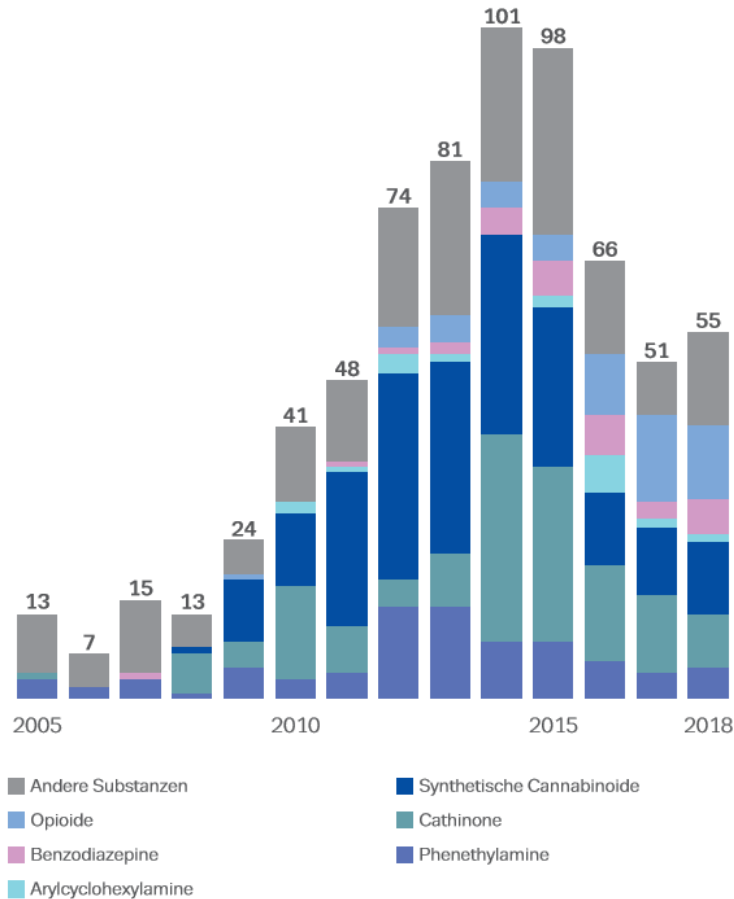


Abb. 8: Anzahl und Kategorie der dem EU-Frühwarnsystem erstmals gemeldeten neuen psychoaktiven Substanzen, 2005 - 2018; übernommen aus (25)

Im Rahmen der beobachteten drogeninduzierten Notfälle kann ebenfalls eine Zunahme Benzodiazepin induzierter Intoxikationen beobachtet werden. Dabei ist fast ein Viertel der drogenbedingten Notfälle im Jahr 2017 auf Arzneimittel zurückzuführen. Hierbei stellen die am häufigsten verwendeten Arzneimittel Benzodiazepine und Opiate dar. (25)

5. Ergebnisse:

Kokain ist im europäischen Vergleich die in Notfallambulanzen am häufigsten nachgewiesene Droge. Bereits kleine Dosen können aufgrund der sympathomimetischen Wirkung zu schweren Reaktionen des Herz-Kreislauf-Systems führen, welche rasch therapiert gehören. Die Therapie selbst ist meist rein symptomatisch, sodass die Ursache in der Notfallsituation selbst primär vielleicht einen geringeren Stellenwert hat. Todesfälle kommen bei Kokainintoxikationen jedoch verglichen mit anderen Drogen eher selten vor.

Morphin ist nach Kokain die am zweithäufigsten beteiligte Droge im Rahmen von Drogennotfällen. Im Rahmen einer Intoxikation kann es hierbei rasch zu einer Atemdepression bis hin zum Atemstillstand kommen sowie zur Sedierung bis hin zum Koma. Wird aufgrund der Symptomatik an eine Opiatintoxikation gedacht, kann dieses durch Naloxon antagonisiert werden. Dadurch kann jedoch auch eine schwere Entzugssymptomatik ausgelöst werden, sodass diese Therapie nur vorsichtig angewendet werden sollte. Alternativ kann auch eine Intubation zum Schutz der Atemwege erwogen werden. Problematische Substanzen sind hierbei vor allem neue synthetische Opioide, welche zwar weniger verwendet werden, aufgrund ihrer hohen Potenz allerdings sehr häufig zu Todesfällen führen.

Ecstasy Intoxikationen machen sich vor allem durch psychische Symptome wie Halluzinationen, Euphorie und eventuell psychotische Symptome bemerkbar. Somatisch wirken sie vor allem auf das kardiovaskuläre System, die Körpertemperatur und das zentrale Nervensystem. Notfälle aufgrund von MDMA Intoxikationen kommen bereits wesentlich seltener vor als Intoxikationen mit Kokain oder Heroin, sie können jedoch auch zu schwerer Symptomatik führen. Zu Todesfällen kommt es jedoch auch hier eher selten. MDMA kann jedoch eine sehr breit gefächerte Symptomatik mit verschiedensten Komplikationen hervorrufen, sodass es zentral ist herauszufinden, was die Ursache für die Symptomatik darstellt, um diese adäquat zu therapieren.

Benzodiazepin Intoxikationen haben verglichen mit anderen Substanzen einen eher untergeordneten Stellenwert in der Statistik der Notfallambulanzen. Im Laufe der letzten Jahre wurde jedoch auch hier eine Zunahme verzeichnet, im Speziellen auch von neuen, nicht kontrollierten Benzodiazepinen. Dies ist insofern relevant, da sehr viele drogenbedingte Notfälle durch Arzneimittel, dabei im Besonderen durch

Benzodiazepine und Opiate verursacht werden. Benzodiazepine können mithilfe von Flumazenil antagonisiert werden. Hierbei sollte jedoch eine aufgrund der möglichen Nebenwirkungen eine entsprechende Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen. Diesbezüglich ist es umso wichtiger, eine Intoxikation zu erkennen und abzuschätzen, ob eine Antagonisierung notwendig ist.

Somit steht zwar häufig die symptomatische Therapie im Vordergrund, in manchen Fällen ist eine Ursachenfindung jedoch auch für die Erstversorgung wesentlich.

6. Diskussion:

In den letzten Jahren wurde zunehmend ein Anstieg der Drogennotfälle in den europäischen Notaufnahmen festgestellt. Die häufigsten registrierten Notfälle wurden dabei durch Heroin und Kokain verursacht. Allerdings gab es auch viele dokumentierte Fälle, bei denen Patienten/Patientinnen aufgrund von Cannabis, GHB/GBL, Amphetamin und MDMA in die Notaufnahme kamen. Auch die Anzahl der Notfälle, die im Jahr 2017 gemeldet wurden, ist im Vergleich zu 2014 gestiegen. Allerdings könnte dies auch aufgrund der höheren Anzahl an Notaufnahmen, die an der Statistik beteiligt waren, der Fall sein.

Aufgrund des generell steigenden Trends sowohl der Suchtkranken wie auch der Patienten/Patientinnen mit einer Intoxikation, ist es wichtig, die Hauptsymptome und Diagnosewege häufiger Intoxikationen zu kennen, um im Rahmen eines Notfalles zumindest eine adäquate Verdachtsdiagnose und eine entsprechende Therapie durchführen zu können. Diese ist in erster Linie meistens symptomorientiert, sodass primär in akut lebensbedrohlichen Situationen wenig auf eine spezifische Therapie geachtet werden muss. Im Rahmen der Abklärung sollte man jedoch die Ursache der Intoxikation herausfinden, um zu wissen, mit welchen Komplikationen man rechnen muss und wie der Patient/die Patientin überwacht werden sollte.

6. Literaturverzeichnis

1. Europäischer Drogenbericht 2018 – Trends und Entwicklungen: Europäische Beobachtungsstelle für Drogen und Drogensucht (EMCDDA); Luxemburg 2018. Available from: https://www.sozialministerium.at/cms/site/attachments/1/4/5/CH4006/CMS1456140789153/europaeischer_drogenbericht_2018_-_final.pdf
2. Wittchen HU, Hoyer J: Klinische Psychologie & Psychotherapie, 2. Auflage, Springer Verlag; 2011, p. 699
3. Balz V: Zwischen Wirkung und Erfahrung – eine Geschichte der Psychopharmaka, Neuroleptika in der Bundesrepublik Deutschland 1959-1989, 1. Auflage, transcript Verlag; Bielefeld 2010, p. 73
4. Basiswissen Sucht und Suchtprävention, Psychoaktive Substanzen: Fachstelle für Suchtprävention NÖ; St. Pölten 2013. Available from: [file:///C:/Users/admin/Downloads/BW_Suchtpraevention_PsychoaktiveSubstanzen%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/admin/Downloads/BW_Suchtpraevention_PsychoaktiveSubstanzen%20(1).pdf)
5. Rätsch C: Lexikon der Zauberpflanzen aus ethnologischer Sicht, VMA-Vertriebsgesellschaft Modernes Antiquariat mbH Co. Verlags-KG, Wiesbaden; 1988, p. 55-56, 104-105, 150
6. Bundesministerium für Arbeit, Soziales, Gesundheit und Konsumentenschutz, „psychotrope Substanz“ in gesundheits.gv.at [Internet], [cited 2019 Apr 23]. Available from: <https://www.gesundheit.gv.at/lexikon/p/psychotropesubstanzen2>
7. Weil A, Rosen W: From Chocolate to Morphine: Everything you need to know about mind-altering drugs, Houghton Mifflin Company, Boston New York; 2004, p. 10-11, 30-42, 69-70, 111-113
8. oesterreich.gv.at, „Untergliederung der Drogen“ in oesterreich.gv.at [Internet], [cited 2019 Apr 24]. Available from: https://www.oesterreich.gv.at/themen/gesundheits_und_notfaelle/sucht/2/Seite.1520230.html#stoffklassen

9. Tretter F: Suchtmedizin kompakt - Suchtkrankheiten in Klinik und Praxis, 1. Auflage, Schattauer, Stuttgart; 2008. p. 130
10. Gross W: Was Sie schon immer über Sucht wissen wollten, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg; 2016. p. 30, 39
11. Dilling H, Freyberger HJ: Taschenführer zur ICD-10-Klassifikation psychischer Störungen, 9. Auflage, Hogrefe Verlag, Bern; 2019. p. 61-89
12. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA), „Kokain und Crack“ in [emcdda.europa.eu](http://www.emcdda.europa.eu) [Internet], [cited 2019 Aug 6]. Available from: <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/cocaine/de>
13. Bundesministerium für Arbeit, Soziales, Gesundheit und Konsumentenschutz, „Kokain“ in [gesundheits.gv.at](https://www.gesundheit.gv.at) [Internet], [cited 2019 Aug 06]. Available from: <https://www.gesundheit.gv.at/krankheiten/sucht/heroin-kokain/kokain-wirkung>
14. Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen e.V., „Kokain“ in www.dhs.de [Internet], [cited 2019 May 14]. Available from: <https://www.dhs.de/de/suchtstoffe-verhalten/illegale-drogen/kokain.html>
15. Amberger-Lahrman M, Schmähl D: Gifte – Geschichte der Toxikologie, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg; 1988. p. 33-35
16. Beck CE, Vagts DA. Kokain. In: Vagts DA, editor. Suchtmittel in der AINS. Heidelberg: Springer Verlag; 2007. p. 53–61.
17. Brownlow HA, Pappachan J. Pathophysiology of cocaine abuse. Eur. J. Anaesthesiol. 2002 Jun;19(6):395–414.
18. Heard K, Palmer R, Zahniser NR. Mechanisms of acute cocaine toxicity. Open Pharmacol J. 2008;2(9):70–8.
19. Lüllmann H, Mohr K, Wehling M et al.: Pharmakologie und Toxikologie, 18. Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart, New York; 2016

20. Morton WA. Cocaine and psychiatric symptoms. Prim Care Companion J Clin Psychiatry. 1999 Aug;1(4):109–13.
21. Behrends JC, Bischofberger J, Deutzmann R et al.: Duale Reihe – Physiologie, 2. Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart; 2012. p .574
22. Hollander JE. Cocaine intoxication and hypertension. Annals of Emergency Medicine. 2008 Mar;51(3):S18–S20.
23. Bodmer M, Nemec M, Scholer A, Bingisser R. Kokainabusus. Bedeutung für die Notfallmedizin. Swiss Med Forum. 2008 Jul 9;8(28).
24. Europäischer Drogenbericht 2016 – Trends und Entwicklungen: Europäische Beobachtungsstelle für Drogen und Drogensucht (EMCDDA); Luxemburg 2016. Available from: <http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/2637/TDAT16001DEN.pdf>
25. Europäischer Drogenbericht 2019 – Trends und Entwicklungen: Europäische Beobachtungsstelle für Drogen und Drogensucht (EMCDDA); Luxemburg 2019. Available from: http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/11364/20191724_TDAT19001DEN_PDF.pdf
26. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA), „Heroin“ in emcdda.europa.eu [Internet], [cited 2019 Aug 19]. Available from: <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/heroin/de>
27. Bundesministerium für Arbeit, Soziales, Gesundheit und Konsumentenschutz, „Heroin“ in gesundheit.gv.at [Internet], [cited 2019 Aug 19]. Available from: <https://www.gesundheit.gv.at/krankheiten/sucht/heroin-kokain/heroin-wirkung-folgen>
28. Niebergall H. Opiate und Opioide. In: Vagts DA, editor. Suchtmittel in der AINS. Springer Verlag Heidelberg; 2007. p. 29–49.
29. Fareed A, Stout S, Casarella J, Vayalapalli S, Cox J, Drexler K. Illicit opioid intoxication: diagnosis and treatment. Subst Abuse. 2011 Apr 18;5:17–25.

30. Rook EJ, Huitema ADR, van den Brink W, van Ree JM, Beijnen JH. Pharmacokinetics and pharmacokinetic variability of heroin and its metabolites: review of the literature. *Curr Clin Pharmacol*. 2006 Jan;1(1):109–18.
31. Lloret Linares C, Declèves X, Oppert JM, Basdevant A, Clement K, Bardin C, et al. Pharmacology of morphine in obese patients: clinical implications. *Clin Pharmacokinet*. 2009;48(10):635–51.
32. Gottås A, Øiestad EL, Boix F, Vindenes V, Ripel Å, Thaulow CH, et al. Levels of heroin and its metabolites in blood and brain extracellular fluid after i.v. heroin administration to freely moving rats. *Br J Pharmacol*. 2013 Oct;170(3):546–56.
33. Gottås A, Boix F, Øiestad EL, Vindenes V, Mørland J. Role of 6-monoacetylmorphine in the acute release of striatal dopamine induced by intravenous heroin. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014 Sep;17(9):1357–65.
34. Feng G, Luo Q, Guo E, Yao Y, Yang F, Zhang B, et al. Multiple organ dysfunction syndrome, an unusual complication of heroin intoxication: a case report and review of literature. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015 Sep 1;8(9):11826–30.
35. Vollenweider FX, Vollenweider-Scherpenhuyzen MFI. Notfälle bei Drogenmißbrauch. *Notfall & Rettungsmedizin*. 1999 Nov 24;2(8):518–30.
36. Bellmann R, Joannidis M. Vergiftungen mit psychotropen Substanzen. *Med Klin Intensivmed Notfmed*. 2017 Sep;112(6):557–75.
37. Merlin MA, Saybolt M, Kapitanyan R, Alter SM, Jeges J, Liu J, et al. Intranasal naloxone delivery is an alternative to intravenous naloxone for opioid overdoses. *Am J Emerg Med*. 2010 Mar;28(3):296–303.
38. Boyer EW. Management of opioid analgesic overdose. *N Engl J Med*. 2012 Jul 12;367(2):146–55.
39. Sporer KA, Dorn E. Heroin-related noncardiogenic pulmonary edema : a case series. *Chest*. 2001 Nov;120(5):1628–32.

40. Bundesministerium für Arbeit, Soziales, Gesundheit und Konsumentenschutz, „Ecstasy“ in [gesundheit.gv.at](http://www.gesundheit.gv.at) [Internet], [cited 2019 Sep 02]. Available from: <https://www.gesundheit.gv.at/krankheiten/sucht/ecstasy/substanz-wirkung>
41. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA), „MDMA“ in emcdda.europa.eu [Internet], [cited 2019 Sep 02]. Available from: <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/mdma/de>
42. Kurzweg V. Modedrogen. In: Vagts DA, editor. Suchtmittel in der AINS. Springer Verlag Heidelberg; 2007. p. 130–145.
43. Pschyrembel Online, „Entaktogene“ in pschyrembel.de/ [Internet], [cited 2019 Sep 02]. Available from: <https://www.pschyrembel.de/entaktogen/A0VK1/doc/>
44. Köhler T. Rauschdrogen: Geschichte, Substanzen, Wirkung, Originalausgabe, Verlag C.H.Beck oHG, München; 2008, p. 105
45. Heinz TW. Synthetische Drogen am Beispiel des MDMA - Auswirkungen des Konsums von „Designerdrogen“. Dtsch Arztebl. 1996 Feb 23
46. Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen e.V., „MDMA“ in www.dhs.de [Internet], [cited 2019 Sep 03]. Available from: <https://www.dhs.de/de/suchtstoffe-verhalten/illegale-drogen/amphetamine.html>
47. Zaudig M, Trautmann RD. Therapielexikon Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie. Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg; 2006.
48. Liechti ME. "Ecstasy" (MDMA): Pharmakologie, Toxikologie, und Behandlung der akuten Intoxikation. Dtsch Med Wochenschr. 2003 Jun 13;128(24):1361–6.
49. Kalant H. The pharmacology and toxicology of “ecstasy” (MDMA) and related drugs. CMAJ. 2001 Oct 2;165(7):917–28.
50. Morton J. Ecstasy: pharmacology and neurotoxicity. Curr Opin Pharmacol. 2005 Feb;5(1):79–86.

51. Hall AP, Henry JA. Acute toxic effects of “Ecstasy” (MDMA) and related compounds: overview of pathophysiology and clinical management. *Br J Anaesth.* 2006 Jun;96(6):678–85.
52. Ferigolo M, Machado AG da S, Oliveira NB, Barros HMT. Ecstasy intoxication: the toxicological basis for treatment. *Rev Hosp Clin.* 2003;58(6):332–41.
53. Schmidt M. Benzodiazepine. In: Vagts DA, editor. *Suchtmittel in der AINS.* Springer Verlag Heidelberg; 2007. p. 79-89.
54. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA), „Benzodiazepine“ in [emcdda.europa.eu](http://www.emcdda.europa.eu) [Internet], [cited 2019 Sep 18]. Available from: <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/benzodiazepine/de>
55. Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen e.V., „Benzodiazepine“ in www.dhs.de [Internet], [cited 2019 Sep 18]. Available from: <https://www.dhs.de/suchtstoffe-verhalten/medikamente/benzodiazepine.html>
56. Wick JY. The history of benzodiazepines. *Consult Pharm.* 2013 Sep;28(9):538–48.
57. Riss J, Cloyd J, Gates J, Collins S. Benzodiazepines in epilepsy: pharmacology and pharmacokinetics. *Acta Neurol Scand.* 2008 Aug;118(2):69–86.
58. Dostal G. Vergiftungen durch Psychopharmaka. *intensiv.* 2014 Jul 7;22(04):205–8.
59. Schulte am Esch J, Hanswerner Bause HW, Kochs E et al.: *Anästhesie*, 4. Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart; 2011
60. Wirtz S. Intoxikationen und Drogennotfälle. *Notf.med up2date.* 2018 Jun;13(02):211–28.
61. Flüchter P, Pajonk F-G. Illegale drogen – diagnostik und therapie von intoxicationen. *Lege artis.* 2015 May 8;5(02):102–8.

62. Penninga EI, Graudal N, Ladekarl MB, Jürgens G. Adverse Events Associated with Flumazenil Treatment for the Management of Suspected Benzodiazepine Intoxication--A Systematic Review with Meta-Analyses of Randomised Trials. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2016 Jan;118(1):37–44.

63. Sivilotti MLA. Flumazenil, naloxone and the “coma cocktail”. *Br J Clin Pharmacol*. 2016 Mar;81(3):428–36