

Stellungnahme zur Nicht Geringen Menge von γ -Hydroxybuttersäure

M. Sylvia Stein

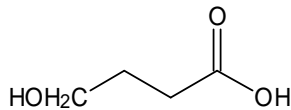
Landeskriminalamt Hamburg, LKA 32 Chemie/Toxikologie, Bruno-Georges-Platz 1, D-22297 Hamburg

Seit dem 01.03.2002 unterliegt γ -Hydroxybuttersäure dem Betäubungsmittelgesetz [1]. Somit ergibt sich die Notwendigkeit, den in den §§ 29 und 30 BtMG enthaltenen Begriff der Nicht Geringen Menge in Übereinstimmung mit den bisher durch den Bundesgerichtshof festgelegten Grenzwerten auch für diese Substanz zu definieren.

Im Folgenden sollen Pharmakologie, Toxikologie, Wirkungen, Nebenwirkungen und Suchtpotential von GHB dargestellt und, daraus resultierend, ein Vorschlag zur Festlegung von Konsumeinheit und Nicht Geringer Menge unterbreitet werden.

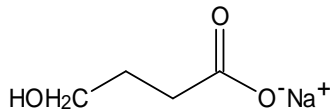
Eigenschaften [2]

γ -Hydroxybuttersäure (4-Hydroxybuttersäure)
(engl. Sprachraum: γ -hydroxybutyrate)



farblose Flüssigkeit
Summenformel: $C_4H_8O_3$
Molmasse: 104,1

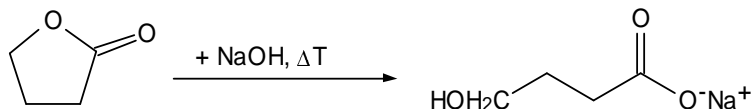
Natrium- γ -hydroxybutyrat
(engl. Sprachraum: sodiumoxybate)



farblose Kristalle aus Ethanol
Summenformel: $C_4H_7O_3Na$
Molmasse: 126,1

Synthese

GHB wird vorwiegend als Natriumsalz durch alkalische Hydrolyse von γ -Butyrolacton mittels Natronlauge [3, 4] hergestellt:



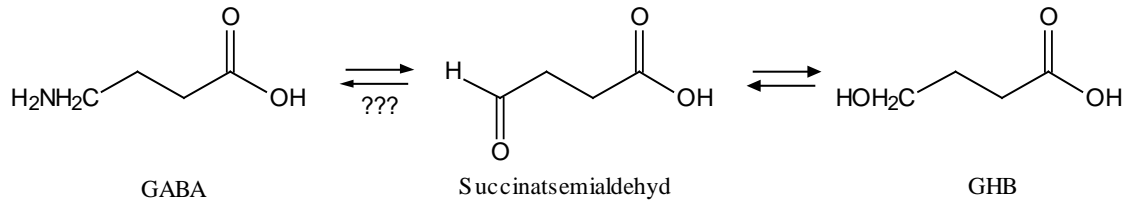
Im Internet sind z. T. sehr detaillierte Vorschriften für die Synthese von GHB zu finden:

<http://timestream.org/ghb/ghb-r-de.txt>, <http://leda.lycaeum.org/?ID=8847>
<http://leda.lycaeum.org/?ID=13035>), <http://www.rhodium.ws/chemistry/ghb.html>

Die Ausbeuten betragen je nach Reaktionsführung 78-100 %.

Pharmakologie

GHB ist eine im Körper natürlich vorkommende Substanz, welche durch Verstoffwechslung des Neurotransmitters γ -Aminobutteräure entsteht [5-8]. Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass auch GHB zu GABA verstoffwechselt wird [8, 9].



Nach Zufuhr von GHB kommt es im Hirn zu einem Anstieg von Dopamin, Opioidpeptiden und Acetylcholin [8-11]. GHB wird nach oraler Aufnahme schnell resorbiert und ausgeschieden, die Eliminationshalbwertszeit beträgt ca. 30 min. Sowohl Resorption als auch Elimination sind dosisabhängig, so dass bei hohen Dosen verzögerte Resorption und verlangsamte Elimination eintreten [12,13]. Es passiert sehr schnell die Blut-Hirn- und die Plazentaschranke [13,14]. GHB wird nahezu vollständig zu CO_2 metabolisiert [15]; weniger als 5 % werden mit dem Urin ausgeschieden [12,13]. Die mittlere letale Dosis wurde bei der Ratte zu 1,7 g/kg [15,16] und beim Hund zu 3,3 g/kg [17] Körpergewicht bestimmt; der Tod tritt infolge Atemdepression ein. Beim Menschen ist die letale Dosis nicht bekannt.

Anwendung

Therapeutische Anwendungen

Bereits in den frühen 60er Jahren wurde der Einsatz von GHB als intravenöses Anästhetikum geprüft [16,18]; konnte sich jedoch aufgrund seiner geringen analgetischen Wirkung und des häufigen Auftretens von Erbrechen und Krämpfen nicht durchsetzen [3,11,15].

Des weiteren wird der Einsatz von GHB zur Behandlung der Entzugssymptomatik bei Alkohol- und Opiatabhängigkeit [19-22] und Narkolepsie [23,24] diskutiert.

Mißbräuchliche Anwendungen

In den späten 80er Jahren wurde GHB in den USA als „Wachstumshormon-Stimulator“ und als Mittel zur Gewichtsreduktion vermarktet [25,26]. Durch die FDA wurde 1990 der Verkauf GHB-haltiger Produkte untersagt [27]. Dennoch wird es in Bodybuilderkreisen weiterhin missbräuchlich als muskelaufbauendes Präparat eingesetzt [14,28-30] obwohl eine anabole Wirkung bisher nicht eindeutig belegt ist [28,29].

Seit den frühen 90er Jahren wird GHB insbesondere von Jugendlichen wegen seiner euphorisierenden und entspannenden [28,31] und vermeintlich aphrodisierenden Wirkung [30,31] missbraucht.

Aus forensischer Sicht bedeutsam ist der Einsatz von GHB als „date-rape-drug“ aufgrund seiner sedierenden Wirkung [32,33]. Da eine Lösung von GHB farblos und nahezu geruch- und geschmacklos ist, ist eine Beibringung in z.B. Getränken sehr leicht möglich.

Wirkung und Dosis

GHB wirkt in geringen Einzeldosen (1-2 g) leicht berauschend, euphorisierend, anxiolytisch, entspannend, die Sinneseindrücke werden verstärkt, das Kontaktbedürfnis die körperliche Sensibilität werden verstärkt [30].

Aufgrund der steilen Dosis-Wirkungs-Beziehung kommt es allerdings sehr schnell zu Intoxikationen, welche geprägt sind durch Übelkeit, Erbrechen, Desorientiertheit, Agitiertheit,

Myoklonien, Bradykardie, Atemdepression, Koma und vorübergehende Amnesie [3,7,14,25,28-31,34,35]. Sowohl das Abgleiten in die Bewusstlosigkeit als auch das Erwachen aus dem Koma erfolgen in der Regel sehr rasch; die Amnesie verläuft offensichtlich anterograd [30].

Da GHB häufig als wässrige Lösung nicht genau bekannter Konzentration konsumiert wird, ist die Gefahr einer Überdosierung sehr hoch. Die Kombination mit Alkohol oder anderen zentral dämpfenden Substanzen verstärkt die Wirkungen von GHB [17].

Die aus der Literatur bekannten Angaben zu Dosis und Wirkung sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Dosis und Wirkungen von GHB

	Dosis (g)	Effekt	Ref.
Einzeldosen	0,7-2 p.o.	Euphorie, Entspannung, Anxiolyse, Sedierung	3,7,30
	2,5 p.o.	Myoklonien, Benommenheit, Schwindel, Übelkeit und Erbrechen, Bradykardie, Halluzinationen	30
	3-4 p.o.	Bewußtlosigkeit	4
	> 4	Koma, Atemdepression	4,7,29,31
Dauermedikation (tägliche Dosis, 2-4 Gaben)	1,4-2,8 p.o./d	Schlafinduktion	7
	2,5-3 i.v./d	Narkose	3,7
	1,7-3,5 p.o./d	Dämpfung der Entzugssymptomatik bei Heroinabhängigkeit	19
	3,5 p.o./d	Dämpfung der Entzugssymptomatik bei Alkoholabhängigkeit	20

Obwohl innerhalb der letzten 10 Jahre die Inzidenz von Mono- und Mischintoxikationen mit GHB zunahm [3,25,27-30,35-39], ist bisher nur ein Todesfall beschrieben welcher auf die alleinige Einnahme von GHB zurückzuführen ist [40]. Darüber hinaus gab es wenige tödlich verlaufende Intoxikationen nach kombinierter Einnahme von GHB und Alkohol [30,41] bzw. Heroin [42].

Suchtpotential

Über das Suchtpotential von GHB ist bislang recht wenig bekannt. Studien über den Einsatz von GHB zur Behandlung von Narkolepsie und Alkohol- und Opiatabhängigkeit [19-24,43] ergaben keine Hinweise auf eine sich entwickelnde GHB-Abhängigkeit. Untersuchungen an Ratten [44,45] zeigten jedoch ein für Substanzabhängigkeit typisches Verhalten wie wiederholte Selbstverabreichungen von GHB, Craving, zwanghafte Substanzsuche und Entzugssymptome. Darüber hinaus führte die wiederholte Selbstverabreichung zu einer Toleranz gegenüber GHB.

Beim Menschen sind bis dato wenige Fälle physischer Abhängigkeit mit massiver Entzugssymptomatik nach hochdosiertem GHB-Abusus (43-144g/d) beschrieben [31, 46, 47]. Ein GHB-Entzug manifestiert sich in Angstzuständen, Unruhe, Schlaflosigkeit, Übelkeit und Erbrechen, Muskelkrämpfen, Halluzinationen, Tachykardie und kann in schweren Fällen bis zum Delir führen [31,46,48-51].

Abgrenzung zur Nicht Geringen Menge

GHB ist eine potente zentral dämpfende Substanz, welche bei Abusus zu schweren, u.U. tödlich verlaufenden Intoxikationen führen kann. Obwohl das Suchtpotential von GHB noch nicht eingehend untersucht wurde, zeigen die bisherigen Ergebnisse und Fallberichte, dass ein längerfristiger Konsum zur Abhängigkeit mit deutlich ausgeprägter, z.T. schwerwiegender Entzugssymptomatik führen kann. Eine weitere Gefahr stellt die Verwendung von GHB als „date-rape-drug“ dar.

Aus diesen Gründen sollte der Grenzwert zur Nicht Geringen Menge im Bereich der Grenzwerte von Cocain [52] und Heroin [53] festgelegt werden:

Heroinhydrochlorid:	1,5g	entspricht 150 Konsumeinheiten
CocainHydrochlorid:	5,0 g	entspricht 166 Konsumeinheiten

Aus Tabelle 1 ergibt sich, dass GHB bereits in Dosen von weniger als 1 g eine spürbare Wirkung hervorruft. Eine Konsumeinheit sollte daher bei 1 g Natrium- γ -hydroxybutyrat (entsprechend 0,82 g γ -Hydroxybuttersäure) festgelegt werden. Der Grenzwert zur Nicht Geringen Menge sollte bei 200 Konsumeinheiten, also bei 200 g Natrium- γ -hydroxybutyrat (entsprechend 165 g γ -Hydroxybuttersäure) festgelegt werden.

Literatur

- [1] BGBl. I, Nr. 9, S. 612 vom 15.02.2002
- [2] The Merck Index 13th Edition 2001, Merck & Co. Inc. Whitehouse Station NJ:862.
- [3] Kam PC, Yoong FF: Gamma-hydroxybutyric acid: an emerging recreational drug. *Anaesthesia* 1998;53:1195-8.
- [4] Carter J, Mofenson H, Caraccio T, Smith P, Morse D et al.: Gamma hydroxy butyrate use--New York and Texas, 1995-1996. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1997;46:281-3.
- [5] Roth RH, Giarman J: Natural occurrence of gamma-hydroxybutyrate in mammalian brain. *Biochem Pharmacol* 1970;19:1087-93.
- [6] Bessman SP, Fishbein WN: Gamma-hydroxybutyrate, a normal brain metabolite. *Nature* 1963;200:1207-8.
- [7] Bernasconi R, Mathivet P, Bischoff S, Marescaux C: Gamma-hydroxybutyric acid: an endogenous neuromodulator with abuse potential? *Trends Pharmacol Sci* 1999;20:135-41.
- [8] Maitre, M: The gamma-hydroxybutyrate signalling system in brain: organization and functional implications. *Prog Neurobiol* 1997;51:337-61.
- [9] Cash CD: Gamma-hydroxybutyrate: an overview of the pros and cons for it being a neurotransmitter and/or a useful therapeutic agent. *Neurosci Biobehav Rev* 1994;18:291-304.
- [10] Kish SJ, Kalasinsky KS, Schmunk G, Furukawa Y, Guttman M, Ang L: Dopaminergic changes in human brain following acute exposure to gamma-hydroxybutyrate. *Neurology* 2001;56:1602-3.
- [11] Tunnicliff, G: Sites of action of gamma-hydroxybutyrate (GHB)--a neuroactive drug with abuse potential. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997;35:581-91.
- [12] Ferrara SD, Zotti S, Tedeschi L, Frison G, Castagna F, Gallimberti L, Gessa GL, Palatini P: Pharmacokinetics of gamma-hydroxybutyric acid in alcohol dependent patients after single and repeated oral doses. *Br J Clin Pharmacol* 1992;34:231-5.
- [13] Palatini P, Tedeschi L, Frison G, Padrini R, Zordan R, Orlando R, Gallimberti L, Gessa GL, Ferrara SD: Dose-dependent absorption and elimination of gamma-hydroxybutyric acid in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1993;45:353-6.
- [14] Okun MS, Boothby LA, Bartfield RB, Doering PL: GHB: an important pharmacologic and clinical update. *J Pharm Pharm Sci* 2001;4:167-75.
- [15] Vickers, M. D. Gammahydroxybutyric acid *Int Anesthesiol Clin* 1969;7:75-89
- [16] Laborit, H Sodium-4-hydroxybutrate *Int J Neuropharmacol* 1964;43:433-52
- [17] Lund, L. O., Humphries, J. H., Virtue, R. W. Sodium gamma hydroxybutyrate: laboratory and clinical studies *Can Anaesth Soc J* 1965;12:379-85

- [18] Laborit H, Larcan A, Kind: A Le gamma-hydroxybutyrate en anesthésie neuro-chirurgicale *Neurochirurgie*. 1962;8:104-7.
- [19] Gallimberti L, Schifano F, Forza G, Miconi L, Ferrara SD: Clinical efficacy of gamma-hydroxybutyric acid in treatment of opiate withdrawal. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1994;244:113-4.
- [20] Gallimberti L, Canton G, Gentile N, Ferri M, Cibin M, Ferrara SD, Fadda F, Gessa GL: Gamma-hydroxybutyric acid for treatment of alcohol withdrawal syndrome. *Lancet* 1989;2:787-9.
- [21] Moncini M, Masini E, Gambassi F, Mannaioni PF: Gamma-hydroxybutyric acid and alcohol-related syndromes. *Alcohol* 2000;20:285-91.
- [22] Gallimberti L, Ferri M, Ferrara SD, Fadda F, Gessa GL: gamma-Hydroxybutyric acid in the treatment of alcohol dependence: a double-blind study. *Alcohol Clin Exp Res* 1992;16:673-6.
- [23] Mamelak M, Scharf MB, Woods M: Treatment of narcolepsy with gamma-hydroxybutyrate. A review of clinical and sleep laboratory findings. *Sleep* 1986;9:285-9.
- [24] Scrima L, Hartman PG, Johnson FH Jr, Thomas EE, Hiller FC: The effects of gamma-hydroxybutyrate on the sleep of narcolepsy patients: a double-blind study. *Sleep* 1990;13:479-90.
- [25] Chin RL, Sporer KA, Cullison B, Dyer JE, Wu TD: Clinical course of gamma-hydroxybutyrate overdose. *Ann Emerg Med* 1998;31: 716-22.
- [26] Luby S, Jones J, Zalewski A: GHB use in South Carolina. *Am J Public Health* 1992;82:128.
- [27] Dyer JE, Kreutzer R, Quattrone A, Kizer KW et al.: Multistate outbreak of poisonings associated with illicit use of gamma hydroxy butyrate. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1990;39:861-3.
- [28] Li J, Stokes SA, Woeckener A: A tale of novel intoxication: seven cases of gamma-hydroxybutyric acid overdose. *Ann Emerg Med* 1998;31: 723-8.
- [29] Li J, Stokes SA, Woeckener A: A tale of novel intoxication: a review of the effects of gamma-hydroxybutyric acid with recommendations for management. *Ann Emerg Med* 1998;31: 729-36.
- [30] Iten PX, Oestreich A, Lips R, Brabetz M: Eine neue Droge erreicht die Schweiz: Koma nach Einnahme von Gamma-Hydroxybuttersäure. *Schweiz Med Wochenschr* 2000;130: 356-61.
- [31] Galloway GP, Frederick SL, Stagers FE Jr, Gonzales M, Stalcup SA, Smith DE: Gamma-hydroxybutyrate: an emerging drug of abuse that causes physical dependence. *Addiction* 1997;92:89-96.
- [32] Schwartz RH, Milteer R, LeBeau MA: Drug-facilitated sexual assault ('date rape'). *South Med J* 2000;93:558-61.
- [33] ElSohly MA, Salamone SJ: Prevalence of drugs used in cases of alleged sexual assault. *J Anal Toxicol* 1999;23:141-6.
- [34] Mason PE, Kerns WP 2nd: Gamma hydroxybutyric acid (GHB) intoxication. *Acad Emerg Med* 2002;9:730-9.
- [35] Dyer JE: gamma-Hydroxybutyrate: a health-food product producing coma and seizurelike activity. *Am J Emerg Med* 1991;9:321-4.
- [36] Chin MY, Kreutzer RA, Dyer JE: Acute poisoning from gamma-hydroxybutyrate in California. *West J Med* 1992;156:380-4.
- [37] Herbrand R, Greminger P, Schurter G, Pletscher W, Kupferschmidt H: Sudden coma in a 20-year-old man. *Schweiz Rundsch Med Prax* 2000;89:1326-30.
- [38] Viera AJ, Yates SW: Toxic ingestion of gamma-hydroxybutyric acid. *South Med J* 1999;92:404-5.
- [39] Louagie HK, Verstraete AG, De Soete CJ, Baetens DG, Calle PA: A sudden awakening from a near coma after combined intake of gamma-hydroxybutyric acid (GHB) and ethanol. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997;35:591-4.
- [40] Kalasinsky KS, Dixon MM, Schmunk GA, Kish SJ: Blood, brain, and hair GHB concentrations following fatal ingestion. *J Forensic Sci* 2001;46:728-30.
- [41] Timby N, Eriksson A, Bostrom K: Gamma-hydroxybutyrate associated deaths. *Am J Med* 2000;108:518-9.
- [42] Ferrara SD, Tedeschi L, Frison G, Rossi A: Fatality due to gamma-hydroxybutyric acid (GHB) and heroin intoxication. *J Forensic Sci* 1995;40:501-4.
- [43] U.S. #Xyrem® Multi-Center Study Group: The abrupt cessation of therapeutically administered sodium oxybate (GHB) does not cause withdrawal symptoms. *J Toxicol Clin Toxicol* 2003;41:131-5.
- [44] Colombo G, Agabio R, Balaklievskaia N, Diaz G, Lobina C, Reali R, Gessa GL: Oral self-administration of gamma-hydroxybutyric acid in the rat. *Eur J Pharmacol* 1995;285:103-7.
- [45] Martellotta MC, Fattore L, Cossu G, Fratta W: Rewarding properties of gamma-hydroxybutyric acid: an evaluation through place preference paradigm. *Psychopharmacology (Berl)* 1997;132:1-5.

- [46] Dyer JE, Roth B, Hyma BA: Gamma-hydroxybutyrate withdrawal syndrome. *Ann Emerg Med* 2001;37:147-53.
- [47] Mahr G, Bishop CL, Orringer DJ: Prolonged withdrawal from extreme gamma-hydroxybutyrate (GHB) abuse. *Psychosomatics* 42;5:439-40.
- [48] Craig K, Gomez HF, McManus JL, Bania TC: Severe gamma-hydroxybutyrate withdrawal: a case report and literature review. *J Emerg Med* 2000;18:65-70.
- [49] Sivilotti ML, Burns MJ, Aaron CK, Greenberg MJ: Pentobarbital for severe gamma-butyrolactone withdrawal. *Ann Emerg Med* 2001;38:660-5.
- [50] Miotto K, Darakjian J, Basch J, Murray S, Zogg J, Rawson R: Gamma-hydroxybutyric acid: patterns of use, effects and withdrawal. *Am J Addict* 2001;10:232-41.
- [51] Hernandez M, McDaniel CH, Costanza CD, Hernandez OJ: GHB-induced delirium: a case report and review of the literature of gamma hydroxybutyric acid. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1998;24:179-83.
- [52] BGH - Urteil vom 01.02.85, 2 StR 685/84 - LG Aachen.
- [53] BGH - Urteil vom 07.11.83, 1 StR 721/83.

Stellensuche

Flexibler und engagierter Diplom-Chemiker (29 J.) kurz vor Abschluss der Promotion am Institut für Organische Chemie der Universität Tübingen sucht neue Aufgaben und Herausforderungen. Schwerpunkt der bisherigen Tätigkeit war das Arbeiten mit unterschiedlichen chromatographischen Methoden (GC; GC/MS; HS-GC; HPLC; HPLC/MS). Darüber hinaus konnte durch Teilnahme am Graduiertenkolleg „Analytische Chemie“ ein breites Wissen in analytischem Denken, Chemometrie und instrumentellen analytischen Methoden angeeignet werden. Besonderes Interesse gilt der forensischen Analytik und forensischen Fragestellungen. Erfahrungen in Organisation und Menschenführung sind vorhanden.

Email: alexander.ruderisch@uni-tuebingen.de