

Metamphetamin-bedingte psychische Störungen

■ Th. Knecht

Psychiatrische Klinik, Münsterlingen

Summary

Knecht T. [Methamphetamine-related mental disorders.] *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 2004;155:16–23.

Methamphetamine is one of the world's most famous stimulants and was synthesised for the first time in the thirties of the last century. During the 20th century it was first used as a combatant drug in a military context, then as classical doping compound in sporting competitions and last but not least, as recreational drug called "speed" in a hippie-subculture. These days, it is widely spread as an ingredient of the so-called "Thai-Pill".

The objectives of this article are:

- a) a brief presentation of the history of this stimulant,
- b) a concise description of the clinical effects, side effects and characteristic complications,
- c) giving an overview of the state of art as to the therapeutical means in treating methamphetamine-related mental and physical disorders.

The molecular mechanism of the psychoactive methamphetamine effect consists in a dopamine-liberation as well as a reuptake inhibition at the presynaptic neuronal membrane. Analogous effects also take place on noradrenergic neurons.

Subsequently, the author elucidates the symptomatology and pathogeny of the methamphetamine-psychosis, a clinical syndrome displaying at least six distinct subtypes.

Models of the underlying neuronal processes are largely based upon animal experiments. The crucial phenomenon seems to be the "lasting behavioural sensitisation" of the dopaminergic system, which induces two distinct forms of stereotype motor behaviour, of which one can be dissociated by a noisy stimulus and one which can not.

The second type, which is especially apt to model psychotic behaviour, can only be elicited by potent stimulants like methamphetamine and cocaine.

As to the treatment it is obvious that in the case of methamphetamine-related disorders, one has often to cope with a somatic and a psychiatric emergency situation at the same time. Complications can either result directly from the intoxication or indirectly from the disinhibited behaviour. Agitation and psychotic symptoms respond comparably well to benzodiazepines and neuroleptics in which the atypical ones are to be preferred because of their higher efficiency and lower side effect profile.

Finally, the conclusion is drawn that in view of this growing problem it is certainly worthwhile for mid-European psychiatrists to get acquainted with the state of the art in making the diagnosis and providing adequate treatment for these partly life-threatening states.

Keywords: methamphetamine; intoxication; withdrawal symptoms; psychosis; treatment

Einleitung

Substanzen mit psychisch und physisch ausgeprägt aktivierender Wirkung werden gemeinhin als Stimulanzien, Psychotonika, Energetika, Weckamine, Euphorika oder Psychoanaleptika bezeichnet. Die zugrundeliegenden Wirkungsmechanismen sind dabei uneinheitlich: Das meistgebrauchte Stimulans, das Coffein, wirkt beispielsweise via Blockierung spezifischer Rezeptoren des Neuromodulators Adenosin im Zentralnervensystem [1]. Der Grossteil der Vertreter dieser Substanzklasse entfaltet seine Wirkung jedoch über den Katecholaminstoffwechsel, wobei in erster Linie die Transmitterstoffe Dopamin und Noradrenalin involviert sind. Dazu gehört auch die illegale Droge Kokain aus den Blättern von *Erythroxylon coca* mit ihren potenten Aufbereitungsformen Freebase und Crack.

Die älteste synthetische Substanz aus der Stimulanzengruppe ist das Amphetamin aus der

Korrespondenz:

Dr. med. Thomas Knecht
Leitender Arzt Sucht und Forensik
Psychiatrische Klinik
CH-8596 Münsterlingen
e-mail: thomas.knecht@stgag.ch

Familie der Phenyläthylamine, welches erstmals im Jahre 1887 vom Chemiker Edeleano hergestellt wurde. 1934 entdeckte der Deutsche Hauschild das deutlich stärker und anhaltender wirksame Metamphetamin oder Desoxyephedrin, welches in der Folge halbsynthetisch als Ephedrin oder vollsynthetisch aus Phenylazeton und Methylamin produziert wurde. Diese Substanz wurde sehr bald schon als Doping für Kriegseinsätze in verschiedenen Heeren (D, USA, GB, Japan) benutzt, zumal sie sich als geeignet erwies, Motivation und Ausdauer der Truppen zu stärken. Später wurde sie illegalerweise im Leistungssport eingesetzt, insbesondere bei Radrennen, daneben wurde sie auch von Fernfahrern, Studenten usw. als Arbeitsdroge missbraucht [2].

Ende der 1950er Jahre setzte in Thailand eine Metamphetamin-Produktion in grossem Massstab ein, welche sich als derart sozialschädlich erwies, dass die Herstellung 1970 verboten und der Handel sogar mit der Todesstrafe belegt wurde, worauf sich die Produktion in den Untergrund verlagerte. Insbesondere in den 1960er Jahren eroberte Metamphetamin als oftmals i.v.-appliziertes «Speed» die Subkultur der Hippies, trat jedoch in den 1970er und 1980er Jahren gegenüber den epidemisch aufkommenden Drogen Heroin und Kokain in den Hintergrund.

Erst im Zuge der 1990er Jahre wurde Metamphetamin in den USA wieder vermehrt produziert und unter Bezeichnungen wie «Crank» (Pulverform) und «Ice», «Glass» oder «Crystal Speed» (kristallin) als Partydroge neu lanciert.

Auch in der Schweiz hat das Metamphetamin in den späteren 1990er Jahren wieder an Aktualität gewonnen, wobei zwei Erscheinungsformen im Vordergrund standen:

1. Das Yaba, auch «Thai-Pille» genannt, welches einen Verschnitt von etwa 20% Metamphetamin mit Streckstoffen wie Coffein, Ephedrin, Laktose, Paracetamol usw. darstellt und gewöhnlich als rötliche oder grünliche Tablette mit Vanilleduft und 6 mm Durchmesser gehandelt wird. Yaba blieb initial auf das thailändische Rotlichtmilieu beschränkt, fand dann jedoch seinen Weg in die Techno- und House-Party-Szene.
2. Das Shabu von den Philippinen, welches als kristalline Form rauchbar ist und als freie Base, ähnlich dem Crack, schneller die Blut-Hirn-Schranke überwinden kann.

In Anbetracht der Tatsache, dass Metamphetamin durch ein weltumspannendes Verteilungsnetz auch hierzulande in wachsenden Mengen angeboten wird, erscheint es angezeigt, dass sich die Psychiatrie erneut mit dem Abhängigkeitspoten-

tial und den spezifisch psychopathogenen Eigenschaften dieses Stimulans auseinandersetzt.

Pharmakologische Eigenschaften

Metamphetamin ist eine chirale Substanz mit zwei Stereoisomeren, nämlich der stärker psychoaktiven D-Form, welche unter anderem auch auf dem illegalen Drogenmarkt gehandelt wird, und der L-Form, welche z.B. in rezeptfreien Erkältungsmitteln wie Vick's Inhaler Verwendung findet.

Wie bereits angedeutet, wirkt Metamphetamin als N-Methyl-Analogon von Amphetamin hauptsächlich über folgende Mechanismen [3]: Einerseits über eine vermehrte Ausschüttung von Dopamin und Noradrenalin und andererseits über eine Wiederaufnahmehemmung dieser beiden Transmittersubstanzen an der Präsynapse (Abb. 1).

In bezug auf die Wiederaufnahme entwarfen Fischer und Cho [4] ein «exchange diffusion model», welches besagt, dass Amphetamine und Dopamin/Noradrenalin um die Bindungsstelle am Katecholamin-Trägermolekül (uptake carrier) in der synaptosomalen Membran konkurrieren. Zumindest an Striatumzellen von Ratten konnten sie experimentell zeigen, dass die Bindung des Amphetamins an die Dopamintransporter ausserdem auch noch den Austritt von Dopamin aus den Synaptosomen fördert (vgl. Abb. 2).

Hinsichtlich der noradrenergen Neuronen bestehen analoge Verhältnisse: Auch hier funktioniert der Amin-Carrier in der neuronalen Membran nach dem Drehtürprinzip in Abhängigkeit vom intra-/extrazellulären Konzentrationsgradienten des Noradrenalins. Dies im Gegensatz zur depolarisationsabhängigen exozytotischen Transmitterausschüttung an der präsynaptischen Membran.

Metamphetamin ist mit einer Halbwertszeit von durchschnittlich 12 Stunden (7–20 Stunden) eine verhältnismässig lang wirksame Droge. Ein typischer Metamphetamin-Rausch dauert bei einzeltem Konsum im Mittel 5–7 Stunden, unter Umständen auch bis zu 20 Stunden oder ausnahmsweise noch länger. Allerdings tritt bei wiederholter Einnahme relativ rasch ein Wirkungsverlust ein, ein Phänomen, welches als Tachyphylaxie bezeichnet wird. Ursache ist eine Abnahme der Noradrenalin-Konzentration in den Speicher-vesikeln. Diese Form der Toleranzbildung ist durch Dosissteigerung nicht durchbrechbar [5].

Eine zweite Form der Toleranzbildung kommt durch die Empfindlichkeitsverminderung («down regulation») von Katecholaminrezeptoren zustande. Diese Form ist vor allem von der Applikationsart und vom Konsummuster abhängig, tritt

Abbildung 1 Dopamin-Freisetzung als Haupteffekt von Amphetamin und Metamphetamin. Dazu kommt die Wiederaufnahmehemmung für Dopamin. Analoge Effekte finden auch an noradrenergen Synapsen statt.

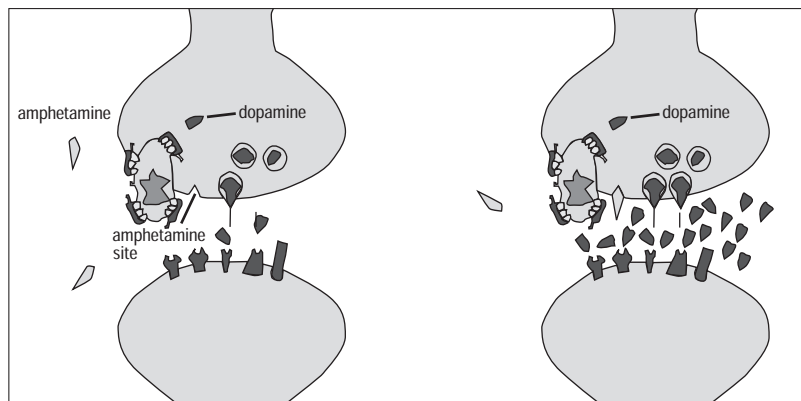


Abbildung 2 Das «exchange diffusion model» von Fischer und Cho [4].

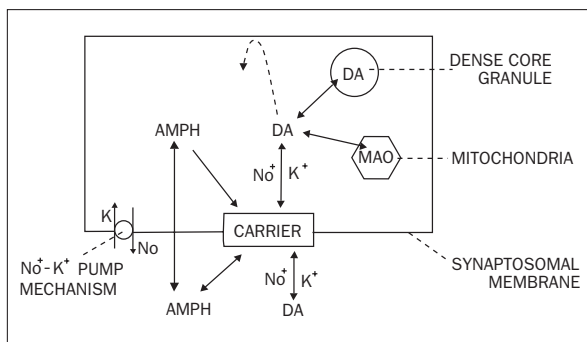
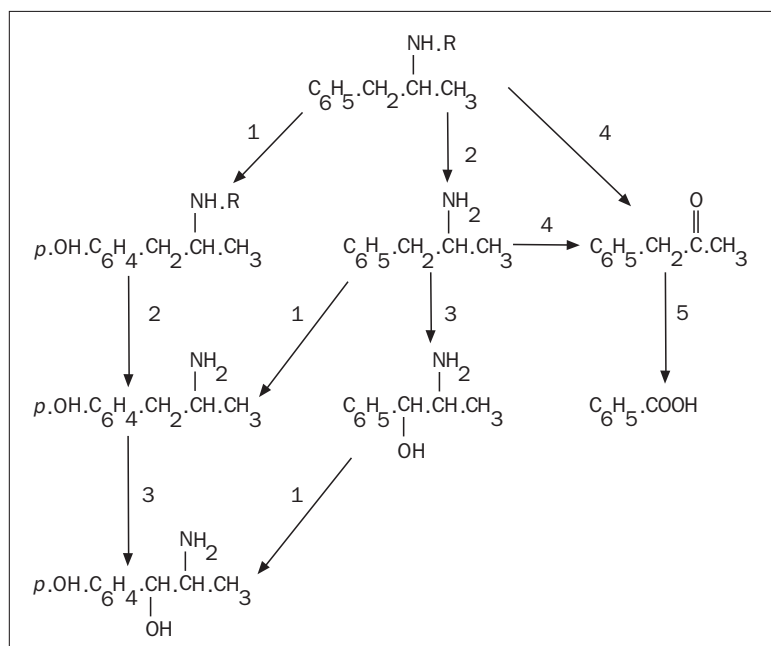


Abbildung 3 Abbauege eines einfachen N-substituierten Amphetamins (aus [6]).



- | | |
|------------------------------|--------------------------|
| 1 aromatische Hydroxylierung | 4 oxidative Deaminierung |
| 2 N-Dealkylierung | 5 Seitenketten-Oxidation |
| 3 Beta-Hydroxylierung | |

dementsprechend bei parenteraler oder inhalativer Einnahme stärker auf als bei peroralem Konsum. Für die psychischen Metamphetamin-Effekte dürfte diese Form der Toleranzbildung, soweit sie dopaminerge Synapsen im mesolimbischen und mesokortikalen Bereich betrifft, eher von grösserer Bedeutung sein.

Der Metabolismus des Metamphetamins verläuft über verschiedene Abbauege, welche je nach Spezies unterschiedliche Anteile am Gesamtmetabolismus haben können [6]. Für den ersten Abbauschritt kommen drei verschiedene Reaktionen in Frage: Die aromatische Hydroxylierung, die N-Dealkylierung und die oxidative Deaminierung. Die erstgenannte Reaktion, welche bei der Ratte noch extensiv abläuft, spielt beim Menschen nur eine untergeordnete Rolle. Die weiteren Abbauege illustriert Abbildung 3:

Sowohl bei der N-Dealkylierung wie auch bei der 4-Hydroxylierung ist das Isoenzym 2D6 des Zytochrom-P-450-Systems involviert, wobei sich ein genetischer Polymorphismus dieses Moleküls in abnormen Reaktionen auf Metamphetamin-Einnahme manifestieren kann [7].

Zum anderen sind pharmakokinetische Interaktionen mit einer Reihe von Medikamenten zu beachten, welche in diesem Kontext therapeutisch unter Umständen in Frage kämen und deren Metabolismus ebenfalls über 2D6 läuft, so z.B. Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer, trizyklische Antidepressiva sowie allenfalls Beta-blocker (siehe unten).

Eine weitere Variante der Verstoffwechselung von (Met-)Amphetamin beim Menschen ist die p-Hydroxylierung, welche zum Metaboliten p-OH-Metamphetamin führt und durch allfälligen Alkohol-Beikonsum moduliert wird: Währenddem gleichzeitiges Trinken diesen Abbauege blockiert, führt vorgängiges Gewohnheitstrinken zum verstärkten Anfall dieser Substanz [8].

Klinische Phänomene

Metamphetamin-bedingte klinische Erscheinungen sind überaus vielgestaltig und in ihrer Ausprägung sehr von Vorgeschichte, Konsummuster, Dosis und Einnahmemodus abhängig.

Bei Nicht-Gewöhnten reichen bereits 3 mg Metamphetamin zur generellen psychophysischen Anregung und zur Aufhebung des Schlafbedürfnisses. Üblicherweise werden auf der Szene 5 bis 10 mg auf einmal eingenommen, um folgende erwünschte Wirkungen zu erzielen: Euphorisierung, Verbesserung von Konzentration und Leistungsfähigkeit mit Wärme- und Energiegefühl,

Tabelle 1 Symptomatik der (Met-)Amphetamin-Intoxikation.

psychische Symptome	somatische Symptome
Euphorie oder affektive Verflachung	Tachykardie oder Bradykardie
eventuell Verwirrtheit	erhöhter oder erniedrigter Blutdruck
Hypervigilanz	Mydriasis
Angst	Schwitzen oder Frösteln
Anspannung, Reizbarkeit, Aggressivität	Übelkeit, Erbrechen
veränderte Geselligkeit	Anzeichen für Gewichtsverlust
stereotypes Verhalten	Agitiertheit oder Verlangsamung
verminderte soziale/berufliche Funktionstüchtigkeit	Muskelschwäche
vermindertes Urteilsvermögen	Atemdepression
	thorakale Schmerzen
	kardiale Arrhythmien
	Krampfanfälle
	Dyskinesien, Dystonien

Rededrang bei gestärktem Selbstbewusstsein, Beseitigung von Hunger-, Durst-, Müdigkeits- und Schmerzempfinden [9].

Steigt die Blutkonzentration über 0,1 mg/l an, so treten bereits störende Nebeneffekte auf: Lichtempfindlichkeit, Hypernervosität, motorische Angetriebenheit, Tremor, Kopfschmerz, kurze Gedächtnisstörung, gesteigerte Aggressivität sowie eventuell Halluzination optischer und akustischer Art.

Auf somatischer Ebene kommt es bereits zu Nebenwirkungen wie Mydriasis, Puls-/Blutdruckerhöhung, eventuell mit Herzrhythmusstörungen, Tachypnoe, Bronchodilatation, Mundtrockenheit, Schwitzen, eventuell Hyperpyrexie, Nausea und Erbrechen.

Dennoch macht es die Tachyphylaxie möglich, dass langjährige Gewohnheitskonsumenten im Rahmen von exzessiven Konsumphasen («speed runs», «speed-binges») ihre Tagesdosis auf bis zu 3000 mg und mehr steigern. Die normalerweise tödliche Dosis wird dagegen im Bereich von 100 bis 200 mg angesetzt.

Mit Dosishöhe und Konsumdauer steigt die Wahrscheinlichkeit für psychiatrische (und somatische) Komplikationen, mit denen ab einer Blutkonzentration von etwa 1 mg/l zu rechnen ist.

Das DSM-IV [10] unterscheidet dabei zum einen Störungen durch Amphetaminkonsum:

304.40 *Amphetamin-Abhängigkeit*

305.70 *Amphetamin-Missbrauch*

Zum anderen wird eine Anzahl von Amphetamin-induzierten Störungen aufgelistet:

292.89 *Amphetamin-Intoxikation*

292.0 *Amphetamin-Entzug*

292.81 *Amphetamin-Intoxikationsdelir*

292.11 *Amphetamininduzierte psychotische Störung, mit Wahn*

292.12 *Amphetamininduzierte psychotische Störung, mit Halluzinationen*

292.84 *Amphetamininduzierte affektive Störung*

292.89 *Amphetamininduzierte Angststörung*

292.89 *Amphetamininduzierte sexuelle Funktionsstörung*

292.89 *Amphetamininduzierte Schlafstörung*

292.9 *Nicht näher bezeichnete Störung im Zusammenhang mit Amphetamin*

Nachstehend sollen die Leitsymptome der klinisch wohl bedeutsamsten (Met-)Amphetamin-bedingten Störungsformen, der Intoxikation und des Entzugssyndromes, gegliedert nach psychischen und somatischen Symptomen, in Tabellenform (Tab. 1 und 2) dargestellt werden.

Daneben sind weitere, wenn auch eher seltene somatische Komplikationen bekannt geworden: Myokardinfarkt, Aneurysmaruptur, Schlaganfall, Rhabdomyolyse, gastroduodenale Ulzera, ischämische Kolitis, Knochendichteverminderung.

Suizidalität kann sowohl im Rahmen von Intoxikationen wie auch im Zustand des Entzuges

Tabelle 2 Symptomatik des (Met-)Amphetamin-Entzuges.

psychische Symptome
dysphorische Verstimmung
Hypersomnie oder Insomnie
lebhaft, unangenehme Träume
gesteigerter Appetit
psychomotorische Verlangsamung oder Agitiertheit
somatische Symptome
keine charakteristischen Symptome

auftreten. Dabei ist Metamphetamin nur selten die Todesursache; vielmehr wird bei der Mehrzahl der Suizide eine andere Selbsttötungsmethode eingesetzt: Erschiessen, Erhängen, CO₂-Vergiftung, Sturz aus grosser Höhe [11]. Für Polizei und Justiz sind die gehäuften Verkehrsunfälle und Delikte (vorab Gewaltdelikte) bedeutsam, welche unter dem Einfluss von Metamphetaminen begangen werden. Vor allem Studien aus den USA haben gezeigt, dass gerade unter Fernfahrern, daneben auch unter Personenwagenführern, das Metamphetamin immer noch ein weit verbreitetes Aufputzmittel für lange Fahrstrecken darstellt, standen doch 7% der tödlich verunfallten LKW-Chauffeure unter dem Einfluss dieser Droge [9].

Für den Klinikpsychiater stellen demgegenüber die Metamphetamin-Psychosen mit ihrem erheblichen Gefahrenpotential die grösste diagnostische und therapeutische Herausforderung dar. Gemäss Szuster [12] kann bei bis zu 90% dieser Störungsbilder eine notfallmässige psychiatrische Hospitalisationsbedürftigkeit vorliegen. In seiner hawaiischen Statistik zeigte es sich zudem, dass bei 43% der internierten Patienten bereits gewalttätige Episoden in der Vorgeschichte eruiert werden konnten. Da Hawaii als sehr drogenbelastet gilt, stellt sich die Frage, wie weit diese alarmierenden Befunde auf unsere Verhältnisse übertragen werden können.

Die Diagnosestellung ist bei einer Metamphetamin-Psychose anspruchsvoll, zumal sich gemäss Teraoka [13] zumindest sechs klinische Prägnanztypen unterscheiden lassen:

- paranoid-halluzinatorische Zustände,
- schizophrenieartige Zustände,
- hyperimpulsive Zustände,
- manisch-depressive Zustände,
- neuroseartige Zustände,
- chronisch-enzephalopathische Zustände.

Dazu kommt als ausgesprochene Minusvariante das sogenannte Amphetamin-induzierte Amotivationssyndrom, das einer anhaltenden Einbusse an sozialem Funktionsniveau ohne Abbruch des Realitätsbezuges entspricht, wie dies auch schon für Cannabis, Kokain und Lösungsmittel beschrieben wurde [14].

Zur Genese der Metamphetamin-Psychose

Auch wenn punktuelle Hochdosierungen von Metamphetamin bereits eine kurzfristige produktiv-psychotische Symptomatik mit Wahnbildung, Halluzinationen und chaotischem Verhalten hervorbringen können, so sind die typischen Metamphetamin-Psychosen gewöhnlich das Resultat

eines chronischen Abusus. Über die Pathogenese bestehen heute schon eine Anzahl theoretischer Modellvorstellungen, welche sich zumindest auf entsprechende Befunde aus Tierstudien abstützen können. Viele Arbeiten dazu stammen aus Japan, wo aufgrund der starken Problembetroffenheit ein grosses Forschungsinteresse besteht.

Wie bereits weiter oben ausgeführt, greift Metamphetamin vor allem auf der Ebene der signalverstärkenden Neuromodulatoren Dopamin und Noradrenalin im Zentralnervensystem ein. Gemäss Sato [15] besteht nun die Vulnerabilität für Psychosen in einer Langzeithypersensitivierung vor allem des dopaminergen Systems, welche eine Übersteuerung der zentralen Regulation auf spezifische und unspezifische Weise zur Folge hat. Tatsächlich kann nicht nur eine neuerliche Metamphetaminzufuhr einen Rückfall auslösen; ebenso kann ein solcher nach Alkoholkonsum eintreten oder sogar nach psychosozialen Stress [16].

Als einleuchtendes Tiermodell bietet sich die Stimulanzien-induzierte Verhaltenssensitivierung an (LBS = Lasting Behavioural Sensitisation). Dabei werden durch anhaltende Stimulanziengebe motorische Stereotypen induziert, von denen zwei Unterformen zu unterscheiden sind: Solche, die dem Phänomen der Dissoziation unterliegen, d.h., durch akute Lärmeinwirkung nicht zu unterbrechen sind, und solche, die durch einen Lärmreiz unterbrochen werden können. Die erstgenannte, stärker von den Umweltbedingungen abgekoppelte Form wird durch die starken Psychostimulanzien Metamphetamin und Kokain hervorgerufen (vollständige Kreuzsensitivierung!), die zweite kommt z.B. durch die Gabe von L-Dopa oder Apomorphin zustande.

Am Tier konnte mittels Mikrodialyse gezeigt werden, dass Stimulanzien tatsächlich eine verstärkte Dopamin-Ausschüttung auf Ebene des Striatum bewirken. Durch Einsatz des Radiotracers ¹¹C-N-Methyl-Spiperon, der sowohl an Serotonin-2- wie auch an Dopamin-2-Rezeptoren bindet, wurde zudem eine relative Dichteverminderung der striatalen D-2-Rezeptoren belegt, welche als Ausdruck einer anhaltend erhöhten Dopamin-Ausschüttung an der Präsynapse aufzufassen ist [17].

In diesem Zusammenhang ist auf die symptomatologische und pathogenetische Nähe solcher «Nachhallpsychosen» zu den sogenannten Flashbacks bei den posttraumatischen Belastungsstörungen (PTSD) hinzuweisen. Gemäss Yui et al. [18] steigert psychischer Stress die noradrenergen Funktionen sowohl zentral wie auch peripher, was sich bei beiden Störungsbildern in Form einer Zunahme der entsprechenden Metaboliten im

Plasma zeigt. Somit scheint in Form der Langzeitsensitivierung dieses katecholaminergen Systems zumindest eine gemeinsame Endstrecke in der Pathogenese von Metamphetamin-Psychose und PTSD-Flashbacks zu bestehen. In beiden Fällen liegt somit eine erniedrigte Auslöse-Schwelle für das Wiedererleben der Erlebnismuster vor, welche im psychischen Ausnahmezustand inadäquat verarbeitet wurden.

Zur Behandlung

Bereits nicht-psychotische Metamphetamin-induzierte Erregungszustände stellen erhebliche Anforderungen an die involvierten Berufshelfer, die je nach Situation auch Polizisten, Sanitäter, Transporthelfer o.ä. sein können. Die hochgradige Aggressivität, die enthemmte physische Stärke sowie eine enorme Ausdauer dieser Patienten bei der körperlichen Auseinandersetzung lassen ein behutsames, wohlüberlegtes Vorgehen sowie ein genügendes Aufgebot an Hilfspersonen geboten erscheinen. Den Hoherregten ist Zeit und Raum zu gewähren, gelingt es doch so anlässlich ihrer gewöhnlich paranoiden Einstellung am ehesten noch, eine gewisse Vertrauensbasis herzustellen. Die Überwältigung hat dann – soweit noch nötig – mit aller Entschlossenheit zu erfolgen.

Die pharmakologische Akuttherapie richtet sich nach den vorherrschenden Leitsymptomen, wobei zu beachten ist, dass jede Intoxikation – sei sie nun akut oder chronisch – immer auch als somatisch-medizinische Notfallsituation aufzufassen ist. Die entsprechenden Gefahrenpotentiale gehen dabei vom Zentralnervensystem und dem kardiovaskulären System aus (zentrale und allgemeine sympathomimetische Überstimulation). Dabei gilt es, vor allem die folgenden Symptome der Akutintoxikation zu erfassen und wirksam zu behandeln: Tachykardie, allenfalls Arrhythmien, Hypertension (später Hypotension), Hyperthermie, Koma, Rhabdomyolyse mit allfälliger konsekutiver Nierenschädigung. Dabei ist die Hyperthermie prognostisch als besonders infaust einzustufen [19]. Somit ist diese potentiell tödliche Komplikation vordringlich zu behandeln, zumal dadurch die Gefahr einer Rhabdomyolyse mit Nierenversagen vermindert werden kann [20]. Dabei ist in erster Linie an physikalische Abkühlung mit kalten Wickeln, Ventilatoreinsatz und Besprühen mit lauwarmem Wasser zu denken, währenddem Eispackungen und Magenspülungen mit Eiswasser eher Mittel der zweiten Wahl darstellen. Da die Temperaturregulation, unter anderem über bestimmte zentrale Dopaminrezeptoren

vermittelt wird, böte sich zumindest theoretisch der Einsatz eines entsprechenden Rezeptor-Antagonisten wie Chlorpromazin an. Allerdings ist damit äusserst vorsichtig umzugehen, zumal dadurch eine Krampfschwellensenkung sowie arrhythmogene Effekte am Herzen ausgelöst werden können.

Weitere medizinische Massnahmen gegen die somatischen Intoxikationsfolgen schlagen Beebe und Walley vor [21]. So können Tablettenreste mittels Magenspülung und Aktivkohlegabe, allenfalls Laxanzien wie Sorbitol, eliminiert werden. Vor der Urinansäuerung mit Ammoniumchlorid oder Ascorbinsäure wird heute im Gegensatz zu früher gewarnt, da dies im Hinblick auf die Gefährdung der Niere bei Myoglobinurie eher kontraproduktiv wäre. So wird heute eher noch eine Urinalkalisierung mit Natriumbikarbonat empfohlen.

Die Blutdruckproblematik (diastolische Hypertonie über 110 mm Hg) soll mit gefässaktiven Substanzen wie Nitroprussid, allenfalls α -Blockern wie Phentolamin, angegangen werden, währenddem β -Blocker wegen der Gefahr einer überschliessenden α -1-Wirkung Spasmen der Koronarien begünstigen könnten. Arrhythmien sind je nach vorliegender Störungsform mit Antiarrhythmika aus verschiedenen Klassen zu behandeln. Als Antikonvulsiva werden Diazepam und Phenytoin empfohlen, währenddem die Sedierung in der Akutsituation am besten mit Benzodiazepinen erfolgt.

Im übrigen drängt sich neben der klinischen Überwachung der Kreislaufparameter, der Körpertemperatur und des Vigilanzzustandes eine Kontrolle der Leber- und Nierenfunktion, der Serumelektrolyte sowie der Kreatinphosphokinase auf.

Die Entzugssymptome, welche gewöhnlich nach 2–3 Tagen ihren Höhepunkt erreichen und bis zu mehreren Wochen anhalten können, reagieren z.B. auf trizyklische Antidepressiva wie Desipramin oder Imipramin [1].

Zur Behandlung der eigentlichen Metamphetamin-Psychose bieten sich je nach klinischer Situation verschiedene Möglichkeiten an. So nannte Shintomi [22] bereits im Jahre 1975 eine Reihe von psychotropen Substanzen, welche sich im Tierexperiment als nützlich erwiesen hatten, wenn es darum ging, Metamphetamin-induzierte Erregungszustände bei Ratten, welche zusätzlich durch Raumnot und Hitze unter Stress gesetzt wurden, zu beseitigen: Diazepam, Haloperidol, Clotiapin, Perphenazin, Thiothixen, Chlorpromazin und Reserpin. Dabei zeigte sich, dass ein antiaggressiver Effekt beim Benzodiazepin bereits bei 20mal tieferer Dosis eintrat als die allgemeine

Aktivitätsdämpfung, während bei den anderen Substanzen nur bescheidene oder gar keine Unterschiede bezüglich dieser beiden Wirksamkeitsschwellen festgestellt werden konnten.

Verschiedene Benzodiazepine setzen Ueki et al. [23] zur Behandlung von Metamphetamin-induzierter Hyperaktivität ein: Dabei zeigten Diazepam und Lorazepam den gewünschten Effekt, währenddem sich Alprazolam und Nitrazepam eher kontraproduktiv auswirkten.

In bezug auf das Neuroleptikum Haloperidol fanden Tanaka et al. [24], dass dieses – ebenfalls im Tierversuch – bessere Resultate zeitigte, wenn es zusammen mit einem Serotonin-Rezeptor-Antagonisten verabreicht wurde.

Beim Menschen sind indessen die einschlägigen Literaturquellen noch wenig umfangreich, beschränken sich in vielen Fällen auf Einzelkasuistiken. Immerhin verglichen Richards et al. [25] anhand von 146 Probanden das typische Neuroleptikum Droperidol mit Lorazepam. Dabei führte ersteres zu einer signifikant schnelleren Sedation, währenddem das zweite öfter nachgespritzt werden musste, um einen genügenden Effekt zu erzielen.

Misra et al. [26] beschrieben den Fall einer hochproduktiven Metamphetamin-Pschose, die sich bereits mit 2×1 mg Risperdal binnen 3 Tagen signifikant besserte. Mit 3 mg/d konnte ein völliges Verschwinden der Symptome bewirkt werden. Ein Absetzen der Medikation nach 2 Wochen führte indessen zum Rückfall, der allerdings mit derselben Medikation schliesslich ad integrum behandelt werden konnte.

Misra und andere Koautoren [27] beschrieben einen weiteren Fall einer Metamphetamin-Pschose, die mit Perphenazin nur ungenügend behandelt werden konnte. Der Einsatz von Olanzapin 2×5 mg täglich führte anschliessend zur Symptombfreiheit. Zu frühes Absetzen dieses Atypikums provozierte ein Rezidiv, das durch eine 8wöchige Olanzapin-Behandlung schliesslich mit dauerhafter Heilung endete.

Ist eine Metamphetamin-Abhängigkeit als Monosubstanzproblematik oder aber im Rahmen einer Polytoxikomanie (definiert als schädlicher Gebrauch von mindestens 3 psychotropen Substanzen über mehr als ein Jahr) ausgewiesen, so stellt sich die Frage nach einer langfristigen Entwöhnungstherapie. Eine solche kann in einer spezialisierten Einrichtung für Drogenabhängige erfolgen, vorausgesetzt, das konkret verfügbare Therapieangebot wird den Defiziten und Bedürfnissen des Metamphetamin-Konsumenten wirklich gerecht. Gerade in einem forensisch-psychiatrischen Kontext soll man sich aber hüten, sozial

gut integrierte und kontrollierte Metamphetamin-Konsumenten, die z.B. als Dealer grosse Drogenmengen umgesetzt haben, im Sinne des «kleineren Übels» für eine Langzeit-Drogenrehabilitations-Einrichtung zu empfehlen, zumal diese von den sozialpädagogisch ausgerichteten Angeboten kaum profitieren.

Bei sozialer Desintegration ist hingegen ein solches Prozedere durchaus aussichtsreich wie uns Studienergebnisse aus den USA darlegen: Hier zeigte sich, dass die Rehabilitation von Metamphetamin-Abhängigen gleich gut ausfiel wie diejenige von Kokainisten, obwohl die letzteren im Durchschnitt eher bessere psychosoziale Ausgangsbedingungen hatten [28].

Literatur

- 1 Benkert O, Hippus H. Psychiatrische Pharmakotherapie. 5. Auflage. Bern: Springer; 1992.
- 2 Uchtenhagen A, Ziegglänsberger W. Suchtmedizin – Konzepte, Strategien und therapeutisches Management. München: Urban u. Fischer; 2000.
- 3 Stahl SM. Essential Pharmacology – Neuroscientific Basis and Practical Application. Cambridge: Cambridge University Press; 1996.
- 4 Fischer JF, Cho AK. Chemical release of dopamine from striatal homogenates: evidence for an exchange diffusion model. *J Pharmacol Exp Ther* 1979;208:203–9.
- 5 Forth W, Henschler D, Rümmler W. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Mannheim: Wissenschaftsverlag; 1987.
- 6 Caldwell J. The metabolism of amphetamines in mammals. *Drug Metab Rev* 1976;5:219–80.
- 7 Lin LY, Di Stefano EW, Schmitz DA, Hsu L, Ellis SW, Lennard MS, et al. Oxidation of methamphetamine and methylenediosymethamphetamine by CYP 2D6. *Drug Metab Dispos* 1997;25:1059–64.
- 8 Shimosato K, Oda H, Ohmae M, Tomita M, Doi Y. Biphasic effects of alcohol drinking on methamphetamine metabolism in man. *Alcohol Alcohol* 1988;23:351–7.
- 9 Logan BK. Methamphetamine and driving impairment. *J Forensic Sci* 1996;41:457–64.
- 10 Sass H, Wittchen H-U, Zaudig M. Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen DSM-IV. Göttingen: Hogrefe; 1996.
- 11 Logan BK, Fligner CI, Haddix I. Cause and manner of death in fatalities involving methamphetamine. *J Forensic Sci* 1998;43:28–34.
- 12 Szuster RR. Methamphetamine in psychiatric emergencies. *Hawaii Med J* 1990;49:389–91.
- 13 Teraoka A. A study on methamphetamine psychosis in a psychiatric clinic – comparison of acute and chronic-type cases. *Seishin Shinkeigaku Zasshi* 1998;100:425–68.
- 14 Ashizawa T, Saito T, Yamamoto M, Shichinohe S, Ishikawa H, Maeda H, et al. A case of amotivational syndrome as a residual symptom after methamphetamine abuse. *Nihon Arukora Yakubutsu Igakkai Zasshi* 1996;31:451–61.

- 15 Sato M. A lasting vulnerability to psychosis in patients with previous methamphetamine psychosis. *Ann N Y Acad Sci* 1992;654:160–70.
- 16 Thori K, Fujimori H. Methamphetamine psychoses over the last 10 years examined from admitted cases to a psychiatric emergency ward. *Clin Psychiatry* 1991;33:101–8.
- 17 Kazahaya Y, Akimoto K, Otsuki S. Subchronic methamphetamine treatment enhances methamphetamine- or cocaine-induced dopamine efflux in vivo. *Biol Psychiatry* 1989;25:903–12.
- 18 Yui K, Goto K, Ikemoto S, Ishiguro T, Kamata Y. Increased sensitivity to stress in spontaneous recurrence of methamphetamine psychosis: noradrenergic hyperactivity with contribution from dopaminergic hyperactivity. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:165–74.
- 19 Hedetoft C, Christensen HR. Amphetamine, ecstasy and cocaine. Clinical aspects of acute poisoning. *Ugeskr Laeger* 1999;161:6907–11.
- 20 Callaway CW, Clark RF. Hyperthermia in psychostimulant overdose. *Ann Emerg Med* 1994;24:68–76.
- 21 Beebe DK, Walley E. Smokable methamphetamine («Ice»): an old drug in a different form. *Am Fam Physician* 1995;51:449–53.
- 22 Shintomi K. Effects of psychotropic drugs on methamphetamine-induced behavioral excitation in grouped mice. *Eur J Pharmacol* 1975;31:195–206.
- 23 Ueki S, Watanabe S, Yamamoto T, Kataoka Y, Tazoe N, Shibata S, et al. Behavioral and encephalographic effects of alprazolam and its metabolites. *Nippon Yakurigaku Zasshi* 1981;77:483–509.
- 24 Tanaka T, Ishigooka J, Watanabe S, Nagata E, Miura S. Partial inversion of reverse tolerance by a high dose of ritanserin or low dose of haloperidol in methamphetamine-sensitized rat. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi* 1998;18:1–7.
- 25 Richards JR, Derlet RW, Duncan DR. Methamphetamine toxicity: treatment with a benzodiazepine versus a butyrophenone. *Eur J Emerg Med* 1997;4:130–5.
- 26 Misra L, Kofoed L. Risperidon treatment of methamphetamine psychosis. *Am J Psychiatry* 1997;154:1170.
- 27 Misra LK, Kofoed L, Oesterheld JR, Richards GA. Olanzapine treatment of methamphetamine psychosis. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:393–4.
- 28 Huber A, Ling W, Shoptaw S, Gulati V, Brethen P, Rawson R. Integrating treatments for methamphetamine abuse. *Journal of Addictive Diseases* 1996;16:41–50.