

# GHB als natürliche Substanz, Droge und Medikament

Robert Hämmig

Universitäre Psychiatrische Dienste, Bern

## Quintessenz

- GHB ist eine natürlich in Pflanzen und Tieren vorkommende Substanz, welche einen beschränkten medizinischen Anwendungsbereich hat und als Betäubungsmittel gilt.
- GHB hat sich als Partydroge in den entsprechenden Szenen etabliert.
- Problematisch in diesen Szenen ist der Mischkonsum mit Alkohol und anderen sedierenden Substanzen, wobei diese die Tendenz zu Atemdepression und Atemstillstand bei den eingenommenen GHB-Dosen noch fördern.
- Überdosierungen führen zum Koma, das eine klinische Überwachung verlangt.
- Eine Abhängigkeit von GHB ist selten, wenn aber eine vorhanden ist, können massive Entzugssyndrome auftreten, die eine klinische Behandlung erfordern.

## Einleitung

Gamma-Hydroxy-Buttersäure (GHB) hat in den Medien in den letzten Jahren als «Partydroge» einige Beachtung gefunden. GHB wird dabei oft fälschlicherweise als Designerdroge bezeichnet. Designerdrogen sind Substanzen, die ausgehend von einer chemischen Leitstruktur so abgewandelt werden, dass die Neuentwicklung eine Rauschwirkung hat. GHB ist jedoch ein natürlicher in Lebewesen und Pflanzen zu findender Stoff. Endogene GHB wird aus GABA (Gamma-Amino-Buttersäure) metabolisiert, kann jedoch selbst auch Vorstufe in der Metabolisierung von GABA sein.

Schon 1874 wurde die GHB-Synthese erstmals beschrieben, jedoch begann man erst in den 1960er Jahren, GHB in der Anästhesie einzusetzen. Wegen fehlender Analgesie und Nebenwirkungen wurde GHB in den meisten Ländern durch andere Medikamente ersetzt. In den 1980er Jahren war GHB in der Bodybuilder-Szene als Nahrungsergänzungsmittel beliebt, weil es vermehrt Wachstumshormone zur Ausschüttung bringt und entsprechend ein anaboler Effekt erwartet werden kann. In den Club- und Partyszenen gewann GHB in den 1990er Jahren aufgrund seiner aphrodisischen und alkoholähnlichen entspannenden Wirkung zunehmend an Beliebtheit. Mit dem zunehmenden Konsum wurden vermehrt Fälle von Überdosierungen mit zum Teil tödlichem Ausgang und vereinzelte Fälle von Abhängigkeitssyndromen bekannt, und es zirkulierten Berichte über GHB als «Date-rape»-Droge, also als Droge, die das Opfer willenlos gegenüber einem sexuellen Angriff macht. Dies führte dazu, dass GHB international als Betäubungsmittel registriert wurde. Auch in der Schweiz findet sich GHB als 4-Hydroxy-Buttersäure seit Dezember 2001 im Verzeichnis a des Anhangs zur

Verordnung des EDI über die Verzeichnisse der Betäubungsmittel, psychotropen Stoffe, Vorläuferstoffe und Hilfschemikalien (Betäubungsmittelverzeichnisverordnung [BetmVV-EDI]) und ist entsprechend eine kontrollierte Substanz. In diesem Verzeichnis findet sich zudem der Hinweis, dass der Ester Gammabutyrolacton (GBL) von der Kontrolle ausgenommen ist, wenn er industriell eingesetzt wird. GBL wird in vivo schnell durch Kalzium-abhängige Serumlactonasen zu GHB umgewandelt und ist also ein Präkursor der GHB. Ein weiterer Präkursor ist das 1,4-Butanediol (1,4-BD), das in der Leber über die Alkoholdehydrogenase und die Acetaldehyddehydrogenase in GHB umgewandelt wird. Während GHB in der chemischen Industrie keine Verwendung findet, werden GBL und 1,4-BD weit verbreitet als Lösungsmittel und Plastikweichmacher eingesetzt, so z.B. in der Herstellung von Polyurethanen, von Farben, in acetonfreien Nagellackentfernern usw. Darum ist eine gleich strikte Betäubungsmittelregelung wie für GHB ohne schwerwiegende Behinderung der Industrie nicht möglich. In der Schweiz hat GBL gemäss dem Schweizerischen Toxikologischen Informationszentrum in der Szene erst mit der Unterstellung von GHB unter die Betäubungsmittelkontrolle eine grössere Verbreitung gefunden. 1,4-BD scheint wie die weiteren möglichen Präkursoren Gamma-Valerolacton (GVL) und Gamma-Hydroxybutyraldehyd keine wesentliche Verwendung als Droge zu finden.

GHB ist in Trockenform ein weiss-gelbliches, seifig wirkendes Pulver, das aufgrund seiner hygroskopischen Eigenschaften zur Verklumpung neigt. Es schmeckt salzig und ist weitgehend geruchslos. In den einschlägigen Szenen zirkuliert es in wassergelöster Form, so dass für die Konsumenten eine Kontrolle der Dosierung verunmöglicht wird. Die Lösung ist klar bis leicht opalisierend.

## Pharmakokinetik

GHB wird nach oraler Einnahme schnell absorbiert, und maximale Plasmakonzentrationen werden innert 25 bis 45 Minuten erreicht. Die Verteilung im Körper ist schnell, folgt einem 2-Kompartimenten-Modell und wird durch Geschlecht, Nahrungseinnahme und Leberzirrhose kaum beeinflusst. GBL wird im Intestinum noch schneller aufgenommen, was zu einem höheren  $C_{max}$  von GHB führt. Dies wird von den illegalen Konsumenten verglichen mit GHB als unangenehm erlebt, so dass das GBL in den illegalen Märkten oft durch eine einfach durchzuführende Hydrolyse vor der Einnahme in GHB umgewandelt wird. 1,4-BD wird ebenso schnell absorbiert und metabolisiert, jedoch besteht dabei eine grosse interindividuelle Variabilität, die wahrscheinlich auf genetische Variationen in der Alkoholdehydrogenase zurückzuführen ist. Zudem wird



Robert Hämmig

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

die Umwandlung kompetitiv durch Alkohol gehemmt. GHB wird schnell eliminiert, und die terminale Plasmahalbwertszeit liegt zwischen 20 und 60 Minuten. GHB wird durch die GHB-Dehydrogenase zu Succinat-Semialdehyd umgebaut und nach einem Oxydationsschritt als Bernsteinsäure in den Krebszyklus eingeschleust, wo es zu CO<sub>2</sub> abgebaut wird. Unverändertes GHB wird unter 2% über die Nieren ausgeschieden. Entsprechend ist der Nachweis einer GHB-Einnahme schwierig. Im Blut kann sie ungefähr während 5 bis 8 Stunden und im Urin bis 12 Stunden nach Einnahme nachgewiesen werden. Schwierigkeiten bereiten dabei auch das natürlich vorkommende GHB, von dem eingenommenes GHB abgegrenzt werden muss, und die In-vitro-Veränderungen des GHB-Gehaltes in den Proben.


## Pharmakodynamik

Im menschlichen Gehirn wurden spezifische Bindungsstellen für GHB gefunden. Man nimmt heute an, dass es eine Familie von präsynaptischen G-Protein-gekoppelten GHB-Rezeptoren gibt, an denen GHB als Agonist schon in den endogenen GHB-Konzentrationen Wirkungen auslöst. Sie scheinen in die Regulation der Ausschüttung von GABA und Glutamat eingebunden zu sein. Die Funktion dieser Rezeptoren ist bis heute aber noch weitgehend ungeklärt. Gute Evidenz besteht dafür, dass GHB in pharmakologischen Dosen seine Wirkungen durch einen Agonismus an den GABA-B-Rezeptoren entfaltet. GABA-B-Rezeptoren finden sich im Nervensystem an prä- und postsynaptischen Stellen als Auto- und Heterorezeptoren und sind an G-Proteine gekoppelt. Sie sind entsprechend vielfältig in die Regulierung unterschiedlicher Neurotransmittersysteme eingebunden. GHB führt so zu einer Hemmung der Hypocretin-, Histamin-, Noradrenalin- und Acetylcholin-ausschüttung. Dopaminausschüttung wird in niedrigen Dosen gehemmt, aber in hohen Dosen vermehrt ausgeschüttet, und der Turnover von Serotonin wird zudem gefördert. Teil der neuroprotektiven Effekte gegen ischämische und hypoxische Schäden und oxydativen Stress scheinen auf die Koppelung der GABA-B-Rezeptoren mit dem Second-messenger-System und der Aktivierung von CREB (cyclic-AMP response element binding) zurückzuführen zu sein.

Zusammenfassend führt die Hemmung von aktivierenden Neurotransmittern zu einer Hyperpolarisierung der Nervenzellen und entsprechend zu Sedation, Schlaf und im Extremfall Koma und Tod.

## GHB-Wirkungen

Die Beschreibungen der von den Konsumenten erwünschten GHB-Wirkungen in der wissenschaftlichen Literatur sind in der Regel sehr kursorisch, detaillierte Beschreibungen finden sich nur zu den unerwünschten Wirkungen. Diese umfassen dosisabhängig Hypothermie, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Schwindel und verwaschene Sprache und bei höheren Dosen Bradykardie, Myoklonien und Krampfanfälle, Atemdepression bis hin zum Atemstillstand und Bewusstseinsstrübungen bis zu tiefem Koma. Die klinischen Erscheinungen treten abrupt auf und dauern ca. 1 bis 4 Stunden, um dann auch abrupt wieder abzuklingen.

Für die von den Konsumenten erwünschten Drogenwirkungen muss auf die unzähligen Berichte und Beschreibungen im Internet Rückgriff genommen werden. Die Wirkungen sind dosisabhängig und interindividuell sehr unterschiedlich (Tab. 1 )

## GHB-Intoxikation

Schwere GHB-Intoxikationen können zu Koma und Atemstillstand führen und verlangen klinische Überwachung. Ein spezifisches Antidot existiert nicht, die Behandlung der Intoxikation ist deshalb symptomatisch, und die Sicherstellung der Sauerstoffzufuhr steht im Vordergrund. Intubation ist nur bei Erbrechen mit Aspiration indiziert. Komatöse GHB-Konsumenten erwachen von einem Moment zum anderen aus ihrem Koma und sind dann völlig orientiert. Sie erholen sich in der Regel innert 6 bis 8 Stunden nach Einnahme von GHB vollständig und können dann aus der klinischen Überwachung entlassen werden. Bei rechtzeitiger Unterstützung, d.h. schon vor Eintreffen einer Ambulanz, sind Todesfälle vermeidbar.

## GHB-Toleranz, Abhängigkeit und Entzug

Bei regelmässiger Einnahme von Dosen über ca. 20 g pro Tag tritt Toleranz auf. Entsprechend kann sich eine Abhängigkeit mit massiven Dosisexzessen einstellen. Die Gefahr, eine Abhängigkeit zu entwickeln, scheint vergleichsweise nicht sehr gross zu sein und bedingt mindestens einen 2- bis 3-monatigen mehr als 3- bis 4-maligen täglichen Konsum. Bei abruptem Absetzen der GHB tritt ein zum Teil sehr heftiges Entzugssyndrom auf mit Tremor, intermittierenden Tachykardien, Angstzuständen, Agitiertheit, Schlaflosigkeit, vorwiegend auditiven und visuellen Halluzinationen, Verwirrtheit, Delir, Diaphoresis und Hypertension. Die Symptome des Entzugs treten schon 1 bis 6 Stunden nach der letzten Einnahme auf, erreichen einen Peak in den ersten 24 Stunden und können bis zu 14 Tagen dauern. Auch wurden protrahierte Entzugssymptome mit persistierender Angst, Depressionen, Schlaflosigkeit und kognitiven Defiziten beschrieben, die mehrere Monate dauern können. Die logische Behandlung dieses Entzugssyndroms wäre die Gabe eines GABA-B-Agonisten in anfänglich substituierender Dosis mit anschliessendem Ausschleichen. Baclofen wird jedoch in der Literatur nur als Second-line-Medikation empfohlen, wenn das Zustandsbild mit sehr hoch dosierten Benzodiazepinen nicht beherrscht werden kann.

**Tabelle 1. Dosisabhängige GHB-Wirkungen.**

Dosisbereich	Wirkung
0,5 bis 1,5 Gramm	Stimmungsaufhellung, Entspannung und Ausgeglichenheit, leichter Rauschzustand, leichte Euphorie. Kontaktbedürfnis und Libido gesteigert.
1,5 bis 2,5 Gramm	Intensivierung des Farbsehens, evtl. Halluzinationen. Gesteigerte taktile Sensitivität und weiter gesteigerte Libido, verwaschene Sprache, oft leichte gedankliche Inkohärenz. Manchmal Nausea.
2,5 bis 3,0 Gramm	Starke Euphorie, aber oft Übergang zu Nausea, starkem Brechreiz und Erbrechen, Schwindel und Somnolenz. Evtl. Myoklonien, Bradykardie und heftige Halluzinationen.
3,0 bis 4,0 Gramm	Meist Schlaf.
>4,0 Gramm	Narkose.

## GHB in den Partyszenen

GHB in den Partyszenen kursiert unter der Bezeichnung «liquid Ecstasy». Das Problematische in diesen Szenen ist, dass selten ein Monokonsum der eingenommenen Substanzen vorliegt und meistens die eingenommenen Substanzen gemischt werden. Mit GHB gleichzeitig eingenommene sedierende Substanzen (vor allem Alkohol) führen zu einer Verstärkung der Atemdepression und machen GHB zu einer potentiell gefährlichen Substanz, da die eingenommenen Mengen oft schon ohne Konsum von weiteren Substanzen nahe bei einer Überdosierung liegen. Gemäss den Befragungen von Streetwork Zürich (2010) zu den während einer typischen Partynacht eingenommenen Substanzen rangiert GHB allerdings bezüglich Häufigkeit der Einnahme deutlich hinter Alkohol, Cannabis, Ecstasy, Amphetaminen und Kokain. GBL wird in diesen Szenen weniger geschätzt als GHB, so dass GBL meist vor der Einnahme in GHB umgewandelt wird.

Als Droge, die bei einem sexuellen Übergriff eingesetzt werden könnte, um das Opfer wehrlos zu machen, kommt GHB durchaus in Frage. Sie kann ohne weiteres unbemerkt in ein unbeaufsichtigt herumstehendes Getränk geschüttet werden, ohne den Geschmack wesentlich zu verändern. Ein Nachweis, dass dies stattgefunden hat, ist schwierig und nur innerhalb eines kurzen Zeitfensters möglich. Die spärlichen internationalen Daten zu «date-rape» weisen darauf hin, dass bei diesen Verbrechen mit Vorliebe Benzodiazepine eingesetzt werden und GHB eine untergeordnete Rolle spielt. Wesentlich wichtiger sind Unfälle unter Einfluss von GHB und die Gefahr, Opfer von anderen Verbrechen und Vergehen zu werden. Schon kleine Dosen schränken die Fahrtüchtigkeit massiv ein.

## GHB in der Medizin

In der Schweiz ist GHB (= Oxybat) für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit Kataplexie bei Narkolepsie unter dem Handelsnamen Xyrem® registriert. Xyrem® verbessert bei diesen Patienten die Schlafarchitektur durch Förderung des langsamen (Delta-)Wellen-Schlafes und andere Mechanismen, was dann die Tagesschläfrigkeit und die Kataplexien verbessert. Für diese Indikation muss Xyrem® vor dem Schlafen und einmal während der Nacht verabreicht werden, beginnend mit einer Dosis von 2 × 2,25 g, die bis auf 2 × 4,5 g gesteigert werden kann. Wird diese Maximaldosis und Einnahmefrequenz einge-

halten, sind keine Entzugssyndrome beim abrupten Absetzen zu beobachten. Aufgrund seiner Klassifizierung als Betäubungsmittel muss Xyrem® auf Betäubungsmittelrezepten verschrieben werden. Dies erschwert einen Off-label-Use.

In Italien wird GHB neben obiger Indikation auch zur Behandlung des Alkoholentzugssyndroms und in der Alkoholabstinenzhaltung eingesetzt. Die Rationale dahinter ist, dass Alkohol auch über GABA-Rezeptoren wirkt und GHB somit teilweise die Alkoholwirkung substituiert, was die Entzugssymptome und das Craving lindert. Die Entwicklung von GHB-Abhängigkeitsyndromen bei Anwendung gemäss dieser Indikation wurde vor allem bei Polytoxikomanen beobachtet.

In Deutschland ist eine GHB-Injektionslösung unter dem Handelsnamen Somsanit® als Infusionsanästhetikum registriert. Somsanit® wird bei lang dauernder tiefer Sedation als besonders gut geeignet erachtet.

Zudem zeigen Studien zum Einsatz von GHB bei Fibromyalgie ermutigende Resultate.

### Korrespondenz:

Dr. med. Robert Hämmig  
Leitender Arzt, Schwerpunkt Sucht  
Universitäre Psychiatrische Dienste Bern  
Zieglerstrasse 7, Postfach 52  
CH-3010 Bern  
[haemmig@spk.unibe.ch](mailto:haemmig@spk.unibe.ch)

### Empfohlene Literatur

- Andresen H, Aydin BE, Mueller A, Iwersen-Bergmann S. An overview of gamma-hydroxybutyric acid: pharmacodynamics, pharmacokinetics, toxic effects, addiction, analytical methods, and interpretation of results. *Drug Test Anal.* 2011;doi 10.1002/dta.254.
- Krul J, Girbes AR. Gamma-hydroxybutyrate: experience of 9 years of gamma-hydroxybutyrate (GHB)-related incidents during rave parties in The Netherlands. *Clin Toxicol (Phila).* 2011;49(4):311-5.
- Liechti ME, Kupferschmidt H. Gamma-hydroxybutyrate (GHB) and gamma-butyrolactone (GBL): analysis of overdose cases reported to the Swiss Toxicological Information Centre. *Swiss Med Wkly.* 2004; 134(35-36):534-7.
- Mamelak M. Narcolepsy and depression and the neurobiology of gamma-hydroxybutyrate. *Prog Neurobiol.* 2009;89(2):193-219.
- Munir VL, Hutton JE, Harney JP, Buyck P, Weiland TJ, Dent AW. Gamma-hydroxybutyrate: a 30 month emergency department review. *Emerg Med Australas.* 2008;20(6):521-30.
- Oliveto A, Gentry WB, Pruzinsky R, Gonsai K, Kosten TR, Martell B, et al. Behavioral effects of gamma-hydroxybutyrate in humans. *Behav Pharmacol.* 2010;21(4):332-42.
- Wood DM, Brailsford AD, Dargan PI. Acute toxicity and withdrawal syndromes related to gamma-hydroxybutyrate (GHB) and its analogues gamma-butyrolactone (GBL) and 1,4-butanediol (1,4-BD). *Drug Test Anal.* 2011;doi 10.1002/dta.292.
- <http://www.erowid.org/chemicals/ghb/ghb.shtml>
- <http://www.drogenkult.net/?file=GHB&view=pdf>

## CME [www.smf-cme.ch](http://www.smf-cme.ch)

### 1. Welche der folgenden Aussagen zu GHB ist falsch?

- A Die Wirkung von GHB kommt über Bindung an die GABA-B-Rezeptoren zustande.
- B Die chemischen Präkursoren GBL und 1,4-BD finden in der chemischen Industrie breite Anwendung.
- C GHB unterliegt einem schnellen Metabolismus, und entsprechend kurz ist die Wirkdauer.
- D GHB ist eine Designerdroge.
- E Wird GHB und seine Präkursoren als Droge eingenommen, liegen die Dosen in der Regel nahe bei einer Überdosierung.

### 2. Welche der folgenden Aussagen ist richtig?

- A Bei einer Überdosierung mit komatösem Zustand muss ein Antidot verabreicht werden.
- B GHB-Wirkung kann auch mit Benzodiazepinen erzeugt werden.
- C GHB hat ein sehr hohes Abhängigkeitspotential.
- D Die Einnahme der Präkursoren GBL und 1,4-BD ist weniger gefährlich als die Einnahme von GHB.
- E Bei GHB-Abhängigen treten die Entzugssymptome schon wenige Stunden nach der letzten GHB-Einnahme auf.