

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Institut für Rechtsmedizin

Direktor: Prof. Dr. med. Klaus Püschel

Klinische Charakteristika und Konzentrations- Wirkungsbeziehungen bei GHB-Intoxikationen (Hamburger Fälle von 2006 - 2016)

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Madelaine Abid

Bremen

Hamburg 2019

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 13.02.2020**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

**Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. Hilke Andresen-
Streichert**

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Rainer Thomasius

Meiner Familie gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	6
1.1 Gamma-Hydroxybuttersäure - Substanzübersicht	6
1.1.1 Physiologie der GHB	6
1.1.2 Biologische Wirkung	6
1.1.3 Pharmakokinetik	7
1.1.3.1 Resorption und Verteilung	7
1.1.3.2 Biosynthese, Metabolismus und Elimination	8
1.1.3.3 Metabolismus von Gamma-Butyrolacton und 1,4-Butandiol	8
1.2 Medizinische Verwendung	9
1.3 GHB-Missbrauch	10
1.4 Gesetzliche Bestimmungen und legale Alternativen	11
1.5 Nachweis von GHB	11
1.6 Klinische Intoxikationen	12
2 Fragestellung	14
3 Material und Methoden	15
3.1 Material	15
3.1.1 Probenmaterialien	15
3.2 Methoden	15
3.2.1 Studiendesign und Studienumfang	15
3.2.1.1 Klassifizierung des Bewusstseinszustandes	15
3.2.2 Nachweisverfahren	16
3.2.2.1 Enzymatischer Schnelltest	16
3.2.2.2 Gaschromatografie-Massenspektrometrie	16
3.2.2.3 Toxikologische Untersuchungen anderer Substanzen	18
3.2.3 Statistische Verfahren	18
3.2.3.1 Datenerfassung und Auswertung	18
4 Ergebnisse	19
4.1 Charakteristika der Studie	19
4.2 Demographische Daten	19
4.2.1 Geschlechterverteilung	19
4.2.2 Alter	19
4.3 Konsumverhalten	19
4.4 Regionale Verteilung im Großraum Hamburg	20
4.5 GHB-Konzentrationen	21
4.5.1 GHB-Konzentrationen im Blut	21
4.5.2 GHB-Konzentration im Urin	21
4.6 Passing-Bablok-Regressionsanalyse	21
4.7 Beikonsum	22

4.7.1 Beikonsum von Alkohol	22
4.7.2 Beikonsum anderer Substanzen	22
4.8 Klinische Symptome	23
4.8.1 Bewusstseinszustand	23
4.8.1.1 Beikonsum im komatösen Patientenkollektiv	24
4.8.2 Vitalparameter	24
5 Diskussion	29
5.1 Demographische Daten	29
5.1.1 Geschlechterverteilung	29
5.1.2 Alter.....	30
5.2 Konsumverhalten	30
5.3 Analytische Methoden	31
5.4 GHB-Konzentrationen	31
5.5 Beikonsum	32
5.6 Klinische Symptome	33
5.6.1 Pulsfrequenz	33
5.6.2 Gastrointestinale Symptome	34
5.6.3 Wechselwirkung mit anderen Substanzen - Einfluss auf den systolischen Blutdruck und die Sauerstoffsättigung	35
5.6.4 Blut-pH-Wert	35
5.7 Bewusstseinszustand	36
5.7.1 Einfluss zusätzlich eingenommener Substanzen auf den Bewusstseinszustand	36
5.7.2 Korrelation zwischen der GHB-Konzentration im Blut und dem Bewusstseinszustand	37
5.8 Schlussfolgerungen	39
5.9 Methodenkritik	40
6 Zusammenfassung	42
6.1 Zusammenfassung	42
6.2 Summary	43
7 Literaturverzeichnis	44
8 Abkürzungsverzeichnis	53
9 Danksagung	55
10 Anhang	56
10.1 Abbildungsverzeichnis	56
10.2 Tabellenverzeichnis	57
11 Lebenslauf	58
12 Eidesstaatliche Versicherung	59

1 Einleitung

1.1 Gamma-Hydroxybuttersäure - Substanzübersicht

1.1.1 Physiologie der GHB

Gamma-Hydroxybuttersäure (GHB) ist ein inhibitorischer Neurotransmitter und Metabolit der Gamma-Aminobuttersäure (GABA) (Maitre 1997). Die Substanz zählt zu den kurzkettigen Fettsäuren und besitzt die chemische Formel $C_4H_8O_3$ (Abbildung 1).

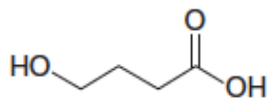


Abbildung 1: Strukturformel von GHB

Beim Menschen kommt GHB vor allem in Körperflüssigkeiten wie Blut, Urin und cerebrospinaler Flüssigkeit vor (Waszkielewicz und Bojarski 2004). GHB freisetzende Neurone sind vorwiegend im Hippocampus, ventrolateralem Thalamus und Cortex lokalisiert (Snead und Liu 1984). Im Striatum des Menschen wurde eine GHB-Konzentration von 11-25 μmol festgestellt (Maitre 1997). Extraneural konnte der Transmitter zum Beispiel in den Nieren und im braunen Gewebe der Ratte nachgewiesen werden (Nelson et al. 1981).

Durch Metabolisierung von GABA entstandene endogene GHB beträgt im menschlichen Körper physiologisch ca. 0,1 mg/L im Plasma bzw. 1,3-2,5 mg/L im Urin (Kleinschmidt und Mertzluft 1995). Studien beschreiben neben der Bildung von GHB aus GABA außerdem die Leber als Produktionsquelle endogener GHB (Nelson et al. 1981, Barker et al. 1985, Le Beau 2001).

1.1.2 Biologische Wirkung

Obwohl der Szenename „Liquid-Ecstasy“ darauf hindeuten könnte, ist GHB weder pharmakologisch noch chemisch mit den Ecstasysubstanzen 3,4-Methylenedioxyamphetamin (MDA) oder 3,4-Methylenedioxy-*N*-methylamphetamin (MDMA) verwandt. Die Wirkung ähnelt vielmehr derer anderer zentral dämpfender Substanzen, wie Alkohol oder Benzodiazepinen. Pharmakodynamisch jedoch wirkt GHB im Vergleich hierzu nicht über $GABA_a$ - (Whiting 2003, Trudell et al. 2014), sondern über $GABA_b$ -Rezeptoren (Jensen et al. 2001, Wong et al. 2004) (Abbildung 2). Des Weiteren wird das Vorhandensein eines G-Protein-gekoppelten GHB-Rezeptors im Gehirn diskutiert, welcher bereits durch endogene Konzentrationen im mikromolaren Bereich stimuliert werden soll (Drasbek et al. 2006).

GHB besitzt eine steile Dosis-Wirkungs-Beziehung, so dass eine bereits geringfügige Erhöhung der Dosis eine unverhältnismäßige Zunahme an unerwünschten Effekten und Toxizität bewirken kann.

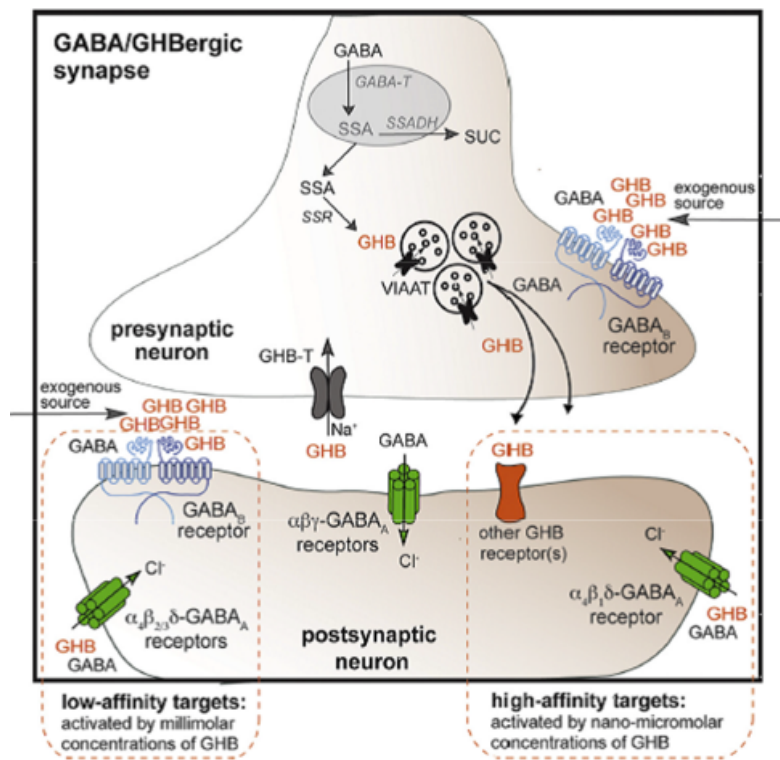


Abbildung 2: Pharmakologische Angriffspunkte von GHB an der GABA-/ GHB-ergen Synapse (nach Bay et al. 2014)

1.1.3 Pharmakokinetik

1.1.3.1 Resorption und Verteilung

Oral zugeführte GHB wird schnell resorbiert. Maximale Plasmaspiegel treten bereits nach 25 bis 45 Minuten auf (Abanades et al. 2006, Borgen et al. 2004, Brenneisen 2004, Palatini et al. 1993, Scharf et al. 1998). Die Verteilung im Körper folgt einem Zwei-Kompartiment-Modell (Brenneisen et al. 2004).

GHB ist plazentagängig (Tunstall 1968, Van den Bogert et al. 1975) und kann die Blut-Hirn-Schranke passieren (Bessman und Skolnik 1964, Snead 1991). In-vitro Untersuchungen haben zudem gezeigt, dass GHB eine geringe Plasmaprotein-Bindungskapazität aufweist (Palatini et al. 1993).

1.1.3.2 Biosynthese, Metabolismus und Elimination

Der Hauptsyntheseweg des Neurotransmitters ist die Umwandlung von GABA zu GHB mittels Succinsemialdehyd-Reduktase über das Zwischenprodukt Succinsemialdehyd (SSA).

Metabolisiert wird GHB größtenteils über den Zitronensäurezyklus und schließlich als CO₂ abgeatmet (Haller et al. 2006). Der Abbau erfolgt vorwiegend über die Bildung von Succinat. Mittels NADP⁺-abhängiger Reduktase wird GHB zu SSA oxidiert und in einem weiteren Schritt zu Succinat abgebaut. Succinat gelangt schließlich in den Zitronensäurezyklus, wo es zu CO₂ verstoffwechselt wird (Snead und Gibson 2005) (Abbildung 3).

Weniger als 2% exogen aufgenommener GHB werden unverändert über die Nieren ausgeschieden (Ferrara et al. 1992, Palatini et al. 1993, Abanades 2006).

Die mittlere renale Clearance liegt bei ca. $17,8 \pm 13,1$ ml/min und wird nicht durch den Co-Konsum von Alkohol beeinflusst (Haller et al. 2006).

GHB hat eine kurze Halbwertszeit von ca. 30-50 Minuten (Baselt 2011).

In einer Studie von Ferrara et al. (1992) betrug die Eliminationshalbwertszeit nach oraler Gabe von 25 mg/kg Körpergewicht 25-30 Minuten. Bei einer oralen Gabe von 50 mg/kg Körpergewicht (KG) lag sie bei etwa 35 Minuten.

Resorption und Elimination von GHB sind dosisabhängig. Bei Einnahme höherer Dosen > 50 mg/kg KG tritt sowohl eine verzögerte Resorption, als auch eine langsamere Elimination ein (Ferrara et al. 1992, Palatini et al. 1993).

1.1.3.3 Metabolismus von Gamma-Butyrolacton und 1,4-Butandiol

Die GHB-Vorläufersubstanzen Gamma-Butyrolacton (GBL) (Abbildung 3) und 1,4-Butandiol (BD) (Abbildung 4) werden nach peroraler Aufnahme rasch zu GHB metabolisiert. BD wird in einem ersten Schritt mittels Alkoholdehydrogenase zu Gamma-Hydroxybutyraldehyd umgebaut. In einem zweiten Schritt erfolgt schließlich die Metabolisierung zu GHB via Aldehyddehydrogenase. Ethanol wirkt inhibierend auf diesen Mechanismus, indem es als kompetitiver Hemmer der Alkoholdehydrogenase fungiert (Poldrugo und Sneat 1986, Schneiderei et al. 2000). GBL wird mittels Serumlactonase direkt zu GHB umgesetzt (Roth et al. 1965)

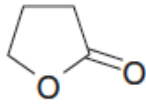


Abbildung 3: Strukturformel von GBL

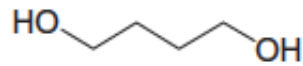


Abbildung 4: Strukturformel von BD

1.2 Medizinische Verwendung

Als intravenöses Anästhetikum fand GHB erstmals 1960 Einzug in die klinische Praxis, als der französische Wissenschaftler Dr. Henri Laborit mit GHB eine Substanz synthetisierte, welche gleiche neurophysiologische Eigenschaften wie GABA aufweist, im Vergleich zu Letzterer allerdings in der Lage ist, bei parenteraler Applikation die Blut-Hirn-Schranke zu passieren (Laborit et al. 1960). In späteren Jahren erst erkannte man, dass GHB ebenfalls ein endogen produzierter Botenstoff ist.

In Deutschland und Frankreich ist GHB als intravenöses Narkotikum unter dem Handelsnamen Somsanit® (Fachinformation. Somsanit® Injektionslösung. Köhler Chemie GmbH Mai 2007) zugelassen. Bei diesem Medikament handelt es sich um eine farblose und flüssige Arzneiform, die als Wirkstoff das Natriumsalz der GHB enthält.

Zwar erwies sich die Substanz für den Patienten als gut verträgliches Anästhetikum, aufgrund einer Reihe ungünstiger Effekte findet GHB heutzutage allerdings kaum mehr Anwendung in der Allgemein-Anästhesie. Neben der unzureichend kalkulierbaren Wirkdauer und einer schlechten Steuerbarkeit, weist GHB eine unzureichende analgetische Wirkung auf, was die zusätzliche Gabe weiterer Analgetika erforderlich macht. Desweiteren bedingt ihre geringe therapeutische Breite das häufige Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen und Krämpfe (Couper et al. 2000).

Die Einführung neuerer, besser steuerbarer Injektionsanästhetika (z.B. Propofol, Etomidat), volatiler Anästhetika (z.B. Sevofluran, Isofluran) und Sedativa (z.B. Midazolam) führte schließlich zur nahezu vollständigen Verdrängung der GHB aus der klinischen Anästhesie (Meyer et al. 2005).

Aufgrund ihres verstärkenden Effektes auf den physiologischen Schlafrhythmus findet GHB außerdem Verwendung als Therapeutikum der Narkolepsie induzierten Kataplexie (Handelsname: Xyrem®) (Mamelak et al. 1986, Scrima et al. 1990). Xyrem ist eine Lösung zur oralen Anwendung und enthält ebenso, wie sein intravenöses Pendant Somsanit®, das Natriumsalz der GHB als Wirkstoff (Fachinformation: UCB Pharma GmbH, Xyrem® 500 mg/ ml Lösung zum Einnehmen 2011). Für die Indikation der Narkolepsie induzierten Kataplexie ist das Mittel seit 2002 in den USA und seit 2005 in Europa zugelassen. Das Medikament gilt als sehr nebenwirkungsreich, wobei Übelkeit, Schwindel und Myoklonien nur einige von zahlreichen unerwünschten Symptomen sind, die durch Xyrem/GHB hervorgerufen werden können (Fuller

et al. 2003).

Weiterhin kann GHB medizinisch zur Behandlung des Alkoholentzugssyndroms eingesetzt werden (Addolorato et al. 1999, Caputo et al. 2013, Gallimberti et al. 1992, Gallimberti et al. 1993). Mit dem potenziellen Effekt einer gleichartigen Wirkung im ZNS, wie nach Einnahme von Alkohol (Gessa et al. 2000), soll nach Verabreichung von GHB weniger Alkohol konsumiert werden. Untersuchungen zu Folge können Entzugerscheinungen durch eine tägliche Gabe von 50-100 mg GHB/kg KG verringert werden, verteilt auf mehrere Dosen (Gallimberti et al. 1992, Maremmanni et al. 2001). Das Risiko einer Suchtverlagerung im Rahmen einer Therapie mit GHB ist laut Caputo et al. (2009) bei Patienten mit Kokain- oder Heroinabhängigkeit in der Vorgeschichte signifikant höher, als bei „reinen“ Alkoholikern, ohne weitere Suchterkrankungen in der Anamnese.

1.3 GHB-Missbrauch

In den 1980er Jahren wurde GHB in Amerika als Nahrungsergänzungsmittel populär. Besonders in der Bodybuildingszene fand es aufgrund seines vermeintlich anabolen Effektes großen Anklang. Aufgrund zahlreicher Intoxikationsfälle in den darauffolgenden Jahren wurde GHB 1990 durch die „Food and Drug Administration“ (FDA) der Verschreibungspflicht unterstellt (Nightingale 1991). Trotz Reglementierungen erweiterte sich der Konsumentenkreis jedoch, der Missbrauch setzte sich seit den 1990er Jahren fort und erreichte schließlich Europa. Als Partydroge etablierte sich die Substanz mit Szenenamen „Liquid Ecstasy“, „Soap“ oder „Georgia Home Boy“ in der Rave- und Drogenszene (Weir 2000, Nicholson und Balster 2001).

In Form ihres Natriumsalzes wird GHB zumeist oral, in wässriger Lösung eingenommen. Da GHB und ihre Vorstufen farblos und nahezu geschmacklos sind, können sie außerdem problemlos Getränken beigemischt werden. Als sogenannte „date-rape-drug“ wird das Mittel zur Betäubung von potentiellen Opfern missbraucht, um sich an diesen anschließend sexuell zu vergehen oder sie zu berauben (Schwartz et al. 2000, Stillwell 2002, Negrusz et al. 2003, Kintz 2007).

In den USA ist GHB Studien zufolge eine der am häufigsten zu diesem Zwecke eingesetzte Substanz (El Sohly und Salamone 1999, LeBeau et al. 1999).

Auch der chronische Missbrauch tritt gehäuft auf (Galloway et al. 1997, Jenkins et al. 2000). Bei chronischer Einnahme führt GHB zu psychischer und physischer Abhängigkeit. (Galloway et al. 1997, Dyer et al. 2001). Die Entzugssymptomatik dauert in der Regel zwischen 3-15 Tagen und äußert sich mit Muskelkrämpfen, Schlaflosigkeit, Angst- und autonomen Regulationsstörungen. Auch psychotische Zustände mit visuellen oder auditorischen Halluzinationen können auftreten. Vereinzelt kann es im Rahmen der Entzugssymptomatik auch zu Todesfällen kommen (Dyer et al. 2001, Zvosec et al. 2001).

In der Behandlung von GHB-Entzugssymptomen stellen langwirksame Benzodiazepine die

therapeutische Hauptsäule dar (Bell und Collins 2011). Bei Patienten mit vorwiegend psychotischer Ausprägung haben sich niedrig dosierte Antipsychotika, wie Haloperidol oder Olanzapin, als wirksam erwiesen (Kamal et al. 2017).

1.4 Gesetzliche Bestimmungen und legale Alternativen

In Deutschland unterliegt GHB mit der 16. Betäubungsmittelrechts-Änderungsverordnung (BtMÄndV) seit dem 01.03.2002 den betäubungsmittelrechtlichen Vorschriften.

Dennoch führt die freie Verfügbarkeit der GHB-Vorläufersubstanzen Gamma-Butyrolacton (GBL) und 1,4-Butandiol (BD) zu anhaltendem Konsum.

In vivo werden diese Vorstufen rasch zu GHB umgewandelt (González et al. 2005) und zeigen gleiche toxische Effekte, wie ihr illegales Analogon (Duer et al. 2001, Marinetti et al. 2005).

Die Beschaffung dieser sogenannten „Prodrugs“ erfolgt zumeist via Internet in Form von Nahrungsergänzungsmitteln, Reinigern oder Kits zur Herstellung von GHB aus GBL.

Aufgrund der weit verbreiteten Anwendung von GBL und 1,4-BD als Lösungsmittel in der Chemieindustrie wurde deren Aufnahme in das Betäubungsmittelgesetz bislang nicht umgesetzt. Dennoch unterliegen die Substanzen einem freiwilligen europäischen Monitoring-System im Rahmen der Grundstoffüberwachung, wobei es Privatpersonen erschwert werden soll, größere Mengen der Substanz zu erwerben.

1.5 Nachweis von GHB

Eine GHB-Intoxikation lässt sich nur durch eine chemisch-toxikologische Analyse beweisen. Als Goldstandard zum Nachweis in Blut, Urin oder auch Getränkeresten gilt die Gaschromatografie in Kombination mit Massenspektrometrie (GC-MS) (Crookes et al. 2004).

Eine Herausforderung im klinischen Alltag stellt das aus dem raschen Metabolismus und der kurzen Halbwertszeit resultierende limitierte Zeitfenster zum Nachweis von GHB im Blut und/oder Urin dar (LeBeau et al.1999). Einen immunologischen Schnelltest gibt es bislang nicht (Andresen et al. 2008), allerdings existiert bereits ein Schnelltest auf enzymatischer Basis ((Firma Bühlmann Laboratories AG, Schönenbuch/Basel, Schweiz).

Im Blut beträgt das Nachweisfenster lediglich circa fünf bis acht Stunden, im Urin bis zu maximal zwölf Stunden (LeBeau et al.1999). Körperflüssigkeiten wie Speichel und Schweiß eignen sich laut Abandes et al. (2007) nicht zur Feststellung einer GHB-Einnahme.

Bei längeren Abständen zwischen dem Zeitpunkt der Drogeneinnahme und der Gewinnung des zu analysierenden Probenmaterials stellen Haarsträhnen und/oder Nägel die einzige Option zum retrospektiven GHB-Nachweis dar (Cappelle et al. 2018). Der Nachweis einer einmaligen bzw. seltenen GHB-Einnahme ist mit dieser Methode allerdings nahezu unmöglich.

Des Weiteren spielt im Zusammenhang mit toxikologischen/forensischen Fragstellungen die

Unterscheidung zwischen endogen produzierten Mengen von exogen aufgenommener GHB eine wichtige Rolle (Kintz et al. 2004). Eine diesbezügliche Differenzierung ist laut Abanades et al. (2006) bis zu 6 Stunden nach peroraler GHB-Aufnahme möglich. Die Festlegung von sogenannten Entscheidungsgrenzwerten (Cut-off-Grenzen) soll als Hilfe dienen, um hier genauer differenzieren zu können und falsch positive Ergebnisse zu vermeiden (Andresen et al. 2010). Da im Falle von klinischen Intoxikationen allerdings mit hohen GHB-Konzentrationen im Blut gerechnet werden muss, spielen diese Cut-off-Grenzen in akuten Situationen eine eher untergeordnete Rolle. Zum analytischen Nachweis dienen hier sowohl der schnelle enzymatische Test, als auch die GC-MS (Gaschromatographie-Massenspektrometrie), als gerichtsverwertbare Analyseverfahren.

1.6 Klinische Intoxikationen

GHB ist aufgrund ihrer geringen therapeutischen Breite schwierig zu dosieren, was in Fällen von Missbrauch und Überdosierung zu ernsthaften klinischen Problemen führen kann.

In geringen Dosen zeigt GHB eine euphorisierende, anxiolytische und schmerzlindernde Wirkung. Bereits geringfügig höhere Dosen können allerdings eine unverhältnismäßige Zunahme unerwünschter Symptome induzieren, welche bis hin zum Tod durch Atemdepression führen können (Tabelle 1).

Tabelle 1: Dosis-Effekt-Relation bei missbräuchlicher GHB-Anwendung per oral (p.o.)
(nach Stein 2003)

Dosis	Effekt
1,0-2,0 g	Entspannung, Sedierung, Anxiolyse, Euphorie
2,5-3,0 g	Übelkeit, Erbrechen, Myoklonien, Bradykardie, Amnesie
3,0-4,0 g	Bewusstlosigkeit
>4 g	Atemdepression, Koma

Die in der Literatur am häufigsten beschriebene klinische Manifestation einer akuten GHB-Intoxikation stellt die Veränderung des Bewusstseinszustandes dar (Chin et al. 1998, Miró et al. 2002, Liechti und Kupferschmidt 2004, Anderson et al. 2006, Munir et al. 2008, Wood et al. 2008, Sporer et al. 2009, Galicia et al. 2011, Dietze et al. 2014, Liakoni et al. 2016, Miró et al. 2017). Diese reicht von Entspannung über Euphorie bis hin zu Somnolenz und Koma. In Bezug auf das Herz-Kreislauf-System äußern sich akute GHB-Intoxikationen unter anderem durch Herzrhythmusstörungen und Atemdepression (Tabelle 1). Weitere klinische Symptome sind Hypothermie, Abfall der Sauerstoffsättigung und Azidose (Dyer et al. 1991, Chin et al. 1998, Bernasconi et al. 1999, Mason und Kerns 2002, Miró et al. 2002, Sporer et al. 2003, Liechti und Kupferschmidt 2004, Munir et al. 2008, Dietze et al. 2014, Liakoni et al. 2016, Miró et al. 2017).

Die Behandlung einer akuten GHB-Intoxikation stützt sich vor allem auf die intensivmedizinische Kontrolle und Überwachung der Vitalfunktion. Aufgrund ihres schnellen Metabolismus führt eine GHB-Überdosierung in der Regel nicht zu länger andauernden Nachwirkungen. Häufig erwachen GHB-intoxikierte Patienten nach kurzer Zeit plötzlich, nachdem sie zuvor mit schwerer Bewusstseinstörung in die Klinik eingeliefert wurden. In der Literatur wird dieses Phänomen als „fast-in, fast-out“-Effekt beschrieben (Hefele et al. 2009). Symptomatisch kann beispielsweise bei bradykarder Herzrhythmusstörung Atropin verabreicht werden, bei Krampfanfällen empfiehlt sich die Therapie mit Benzodiazepinen, wobei Veränderungen des Bewusstseinszustandes im Auge behalten werden sollten (Reeves et al. 2003). Ein Antidot gibt es bislang nicht, jedoch scheint sich durch die Gabe von Physostigmin die Wirkung von GHB aufheben zu lassen (Henderson und Holmes 1976). Eindeutige Studienergebnisse liegen hierzu bislang jedoch nicht vor. Gegenmittel für andere Wirkstoffgruppen, wie Opiode (Naloxon) oder Benzodiazepine (Flumazenil) zeigen keine vorteilhafte Wirkung in der Behandlung von GHB-Intoxikationen. Untersuchungen zeigen in diesem Zusammenhang, dass durch etwaige antagonisierende Medikamente kein erheblicher Einfluss auf die Dauer des Komas bei GHB-Überdosierung verzeichnet werden kann (Busardo et al. 2015, Galicia et al. 2011).

Wie stark sich etwaige Intoxikationssymptome beim Individuum ausprägen, hängt neben der Dosierung (Tabelle 1) von persönlichen Einflussfaktoren, wie der individuellen Toleranzentwicklung und dem Beikonsum weiterer Substanzen (Louagie et al. 1997, Chin et al. 1998, Liechti et al. 2006, Thai et al. 2006, Mirò et al. 2017) ab. Häufige zusätzlich eingenommene Substanzen sind neben Alkohol vor allem Amphetamine, Ecstasy, Kokain, Cannabis, Benzodiazepine und Opiate (Chin et al. 1998, Li et al. 1998, Mirò et al. 2002, Degenhardt et al. 2003, Elliot 2004, Liechti und Kupferschmidt 2004, Liakoni et al. 2016, Mirò et al. 2017, Grund et al. 2018). Spezifische Untersuchungen zu möglichen Korrelationen zwischen der Höhe der GHB-Serumkonzentration und korrespondierenden Symptomen sind in der Literatur bislang wenige zu finden (Helrich et al 1964, Sporer et al 2003, Van Sassenbroek et al. 2007). Vorschläge für die Festlegung eines „toxischen Bereiches“ fehlen gänzlich.

2 Fragestellung

In dieser Dissertation wurden klinisch relevante Intoxikationsfälle mit Gamma-Hydroxybuttersäure aus dem Untersuchungsgut des Arbeitsbereiches für klinische und forensische Toxikologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) untersucht.

Ziel dieser retrospektiven Studie war es, die Prävalenz klinisch relevanter GHB-Intoxikationen im Großraum Hamburg zu evaluieren und eine mögliche Korrelation zwischen gemessenen GHB-Konzentrationen im Blut und assoziierten klinischen Intoxikationssymptomen festzustellen. Es wurde versucht, einen „toxischen Bereich“ in Bezug auf diese Konzentrations-Wirkungsbeziehung abzuleiten.

Ein weiterer Fokus lag in der Fragestellung, ob betroffene Patienten gemeinsame Merkmale in Bezug auf demografische Daten, Vitalzeichen, Beikonsummuster und ihren Bewusstseinszustand aufwiesen. Im Hinblick auf die zur Verfügung stehenden Möglichkeiten einer GHB-Analyse im Rahmen akuter Intoxikationen (GC-MS versus enzymatischer Schnelltest) wurde die Genauigkeit beider Testverfahren verglichen und im Kontext klinischer Notfallsituationen kritisch bewertet.

3 Material und Methoden

3.1 Material

3.1.1 Probenmaterialien

In diese Untersuchung wurden Ergebnisse von Blut- und Urinproben aus den Jahren 2006-2016 eingeschlossen, welche zu Analysezwecken bei Verdacht auf GHB-Intoxikation an das toxikologische Institut des UKE gesandt wurden.

3.2 Methoden

3.2.1 Studiendesign und Studienumfang

Im Rahmen dieser retrospektiven Studie wurden klinisch relevante GHB-Intoxikationsfälle pseudonymisiert ausgewertet.

Es wurden Informationen zu grundlegenden Daten (Probenart, Probeentnahmedatum), demografischen Daten (Geschlecht, Alter), GHB-Konzentrationen im Blut und/ oder Urin und Beikonsum anderer Substanzen untersucht sowie mit einer GHB-Vergiftung korrelierende Symptome erfasst, sofern angegeben.

Berücksichtigt wurden zunächst alle eingesandten Fälle, bei denen initial der Verdacht auf eine GHB-Intoxikation bestand. Patienten, bei denen kein GHB nachgewiesen werden konnte, wurden aus der Untersuchung eliminiert.

Differenziert wurde außerdem zwischen Einsendern regionaler Hamburger Krankenhäuser (Asklepios Klinik (AK)-Altona, AK-Nord, AK-St.Georg, Marienkrankenhaus und Weitere) und Fällen aus der zentralen Notaufnahme des UKE selbst. Die UKE-Fälle wurden separiert und im Hinblick auf spezifische, klinische Informationen detailliert ausgewertet. Die Erhebung klinischer Parameter erfolgte hierbei unter Zuhilfenahme des UKE-internen Gesundheitsinformationssystems Soarian Clinicals® (Siemens AG, Erlangen, Deutschland), über welches in computergestützte Patientenakten eingesehen werden konnte. Präzise Auswertungen zu Blutdruck, Puls, Körpertemperatur, Atemfrequenz, Blut-pH-Wert, arterieller Sauerstoffversorgung und dem Bewusstseinszustand wurden erhoben.

3.2.1.1 Klassifizierung des Bewusstseinszustandes

Bei der Analyse des Bewusstseinszustandes wurde zwischen komatös, somnolent und wach unterschieden.

Basierend auf der internationalen Klassifizierung des Glasgow Coma Scale (GCS) wurde ein GCS von 3-8 für Koma, 9-13 für Somnolenz und 14-15 für Wachheit bestimmt (Teasdale und Jennett, 1974).

3.2.2 Nachweisverfahren

Der Nachweis einer GHB-Intoxikation erfordert eine gezielte chemisch-toxikologische Analyse. Im Rahmen der Notfalltoxikologischen Analyse erfolgte zunächst die GHB-Bestimmung im Serum mittels enzymatischen Testverfahrens. Im Falle eines positiven Testergebnisses wurde dieses anschließend mittels Gaschromatographie-Massenspektrometrie (GC-MS) bestätigt und quantitativ analysiert. In einigen Fällen konnte nur eine der beiden Methoden eingesetzt werden.

3.2.2.1 Enzymatischer Schnelltest

Der zur GHB-Analyse angewandte enzymatische Schnelltest macht sich den Abbauschritt von GHB zu Succinyl-Semialdehyd durch das Enzym GHB-Dehydrogenase zu Nutze.

In diesem Schritt wird das Coenzym Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid (NAD⁺) zu NADH reduziert, dessen Menge daraufhin mittels UV-Spektrometer bei 340 nm bestimmt werden kann. Die Reduktion von NAD⁺ zu NADH ist proportional zur Menge an GHB in der Probe (Bravo et al. 2004).

Im Institut für Rechtsmedizin des UKE ist der Test auf einem AU 480 (Olympus, Krefeld, Deutschland) etabliert.

3.2.2.2 Gaschromatographie-Massenspektrometrie

Der Gaschromatograph dient zur Auftrennung des zu untersuchenden Stoffgemisches und das Massenspektrometer zur Identifizierung und Quantifizierung der einzelnen Komponenten.

In unserer Untersuchung wurde kurz nach der Zugabe von GHB-d6 als interner Standard eine Flüssig/ Flüssig-Extraktion durchgeführt. Anschließend folgte die Derivatisierung (Silylierung) und der Nachweis von GHB-Di-TMS und GHB-D6-Di-TMS über GC-MS im SIM- Modus.

Bei dem eingesetzten GC-MS handelte es sich hierbei um das im Institut für Rechtsmedizin des UKE gebräuchliche Gerät der Firma Agilent (Agilent GmbH, GC 6890, MS 5873).

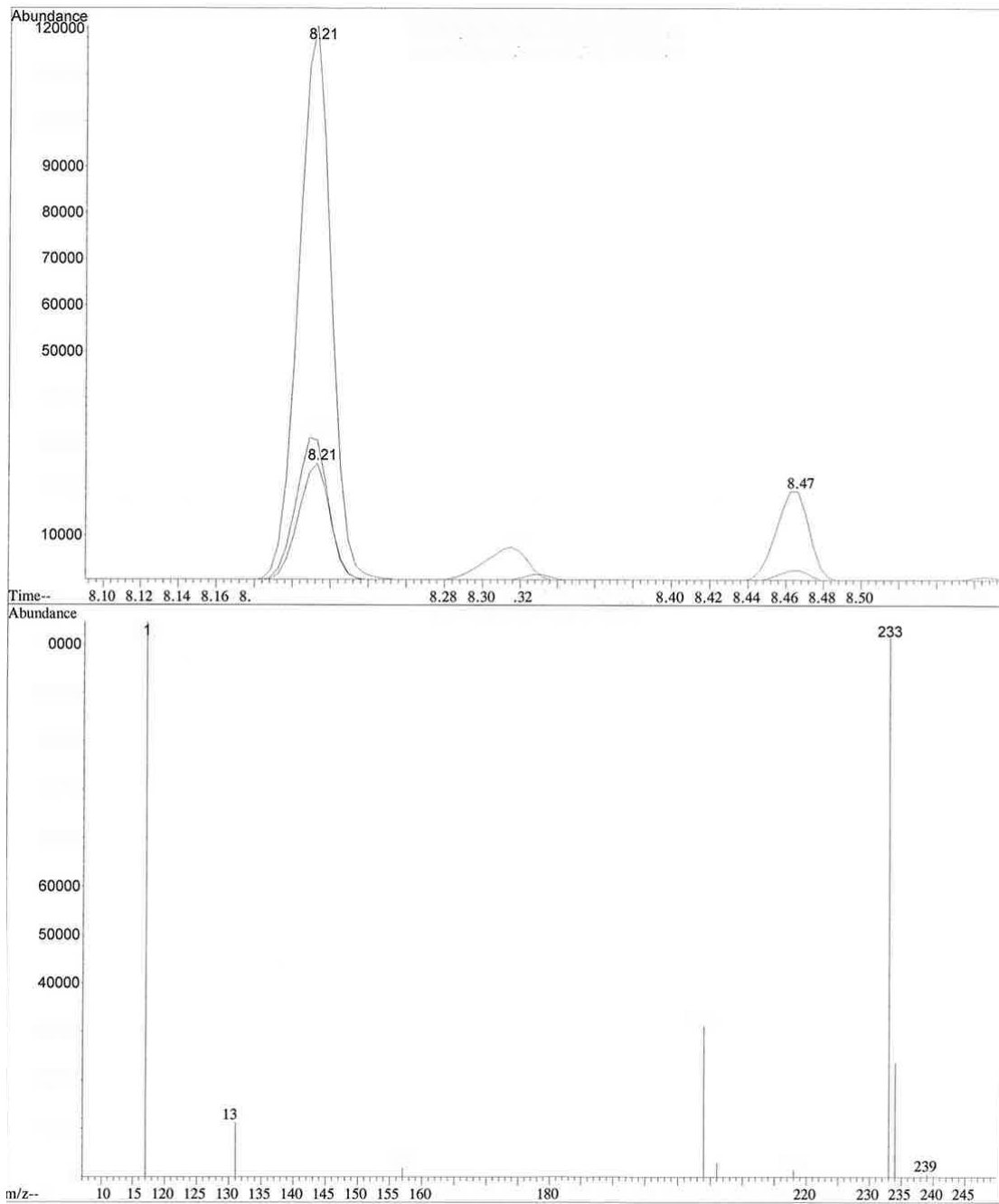


Abbildung 5: Exemplarisches SIM-Chromatogramm einer untersuchten Blutprobe zur GHB-Analyse aus dem Untersuchungsgut der Abteilung für Rechtsmedizin des UKE

3.2.2.3 Toxikologische Untersuchungen anderer Substanzen

Mittels immunchemischer Tests (CEDIA®, Thermo Fisher, Microgenics GmbH, Passau, Deutschland) wurden weitere Substanzen wie Amphetamine, Benzodiazepine, trizyklische Antidepressiva (TZA), Opiate, Methadon, Ecstasy, Cannabinoide und Kokainmetabolite im Blut und/ oder Urin untersucht. Bei dem immunchemischen Test handelt es sich um ein Antikörper-basiertes Verfahren, das auf der Bindungskapazität zwischen Antikörpern und dem detektierten Antigen beruht und somit auf das Vorhandensein der oben genannten Substanzen schließen lässt.

Bei positivem Resultat eines Immuno-Assays wurde zur weiteren Analyse von Benzodiazepinen sowie zur Untersuchung auf Zopiclon ein ergänzendes Gaschromatographie-Verfahren angewandt, welches nach Flüssig/ Flüssigextraktion an einen Elektroneneinfang-Detektor gekoppelt war (GC-ECD).

Alkohol wurde durch einen enzymatischen Test quantitativ bestimmt (DRI™ Ethanol-Assay, Thermo Fisher, Dreieich, Deutschland). Weitere Untersuchungen erfolgten nicht.

3.2.3 Statistische Verfahren

3.2.3.1 Datenerfassung und Auswertung

Alle Daten wurden mit Excel® erfasst und ausgewertet.

Mittel- und Medianwerte wurden mit Hilfe von Excel® berechnet und in % angegeben. Mit n wurde die Anzahl der Patienten bezeichnet.

Um die Genauigkeit der angewandten Messmethoden zu vergleichen (Enzymatischer Test versus GC-MS) wurde die Passing-Bablok-Regressionsanalyse angewandt.

4 Ergebnisse

4.1 Charakteristika der Studie

Von 2006 bis 2016 wurden insgesamt 85 Patienten in diese Studie einbezogen.

In zehn dieser 85 Fälle konnte die vermutete GHB-Intoxikation analytisch nicht bestätigt werden.

Von den 75 verbliebenen Patienten wurden in 52 Fällen Blutproben an das Labor geliefert, in sechs Fällen war Urin die einzige verfügbare Matrix und in 17 Fällen standen sowohl Blut- als auch Urinproben für die GHB-Analyse zur Verfügung.

Informationen zu 69 dieser 75 GHB-Intoxikationsfälle sind in Tabelle 2 dargestellt. Neben den GHB-Konzentrationen im Blut und, falls vorhanden, im Urin, sind Angaben zu demographischen Daten und potenziellem Beikonsum von Alkohol und anderen Drogen aufgeführt.

Die sechs Fälle, bei denen nur Urinergebnisse vorlagen, sind in Tabelle 3 dargestellt.

In 18 der 75 GHB-Intoxikationsfälle, aus der zentralen Notaufnahme des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf, standen spezifischere klinische Daten zur Verfügung (systolischer Blutdruck, Puls, Blut-pH-Wert) (Tabelle 4). Außerdem wurden mittlere GHB-Blutkonzentrationen im Zusammenhang mit den Bewusstseinszuständen „wach“, „somnolent“ und „komatös“ berechnet sowie Beikonsum anderer Substanzen in die Auswertungen mit einbezogen.

4.2 Demographische Daten

4.2.1 Geschlechterverteilung

54 der 75 Patienten (72%) waren männlich (Tabelle 2). Die sechs Patienten (100%), bei denen nur eine Urinanalyse durchgeführt wurde, waren weiblich (Tabelle 3).

4.2.2 Alter

Das Durchschnittsalter aller 75 Patienten betrug 29 Jahre (Median: 28) und lag zwischen 16 und 57 Jahren.

4.3 Konsumverhalten

Die Mehrheit der GHB-Vergiftungsfälle (17%) wurde im Jahr 2010 registriert.

Im Jahr 2012 betrug der Anteil an GHB-Intoxikationen 16% aller dokumentierter Fälle, gefolgt vom Jahr 2009 (15%), 2007 (13%) und 2014 (13%). In den Jahren 2008 und 2011 betrug der Anteil an GHB-Intoxikationen jeweils 9%, während sie 2016 lediglich bei 1% lag. Keine GHB-Intoxikation wurde im Jahr 2015 gezählt (Abbildung 6).

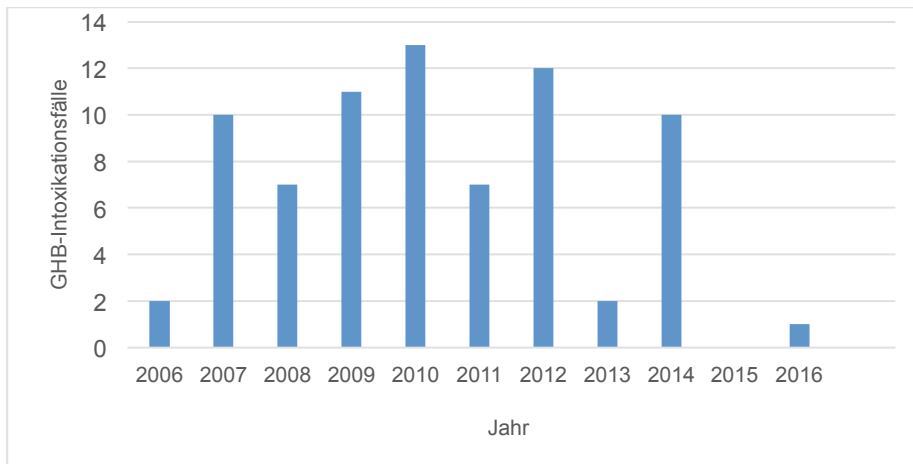


Abbildung 6: Anzahl der GHB-Intoxikationsfälle pro Jahr von 2006-2016

4.4 Regionale Verteilung im Großraum Hamburg

Die Mehrzahl aller an das toxikologische Institut des UKE eingesandten Proben stammten von der Intensivstation des UKE selbst (n=26), gefolgt von der AK-Nord mit 19 Proben. Weitere Matrices zur GHB-Analyse stammten aus der AK-St.Georg (n=8), der AK-Altona (n=5) und dem Marien-Krankenhaus (n=4) sowie weiteren Krankenhäusern aus der Region Hamburgs (n=13) (Abbildung 7).

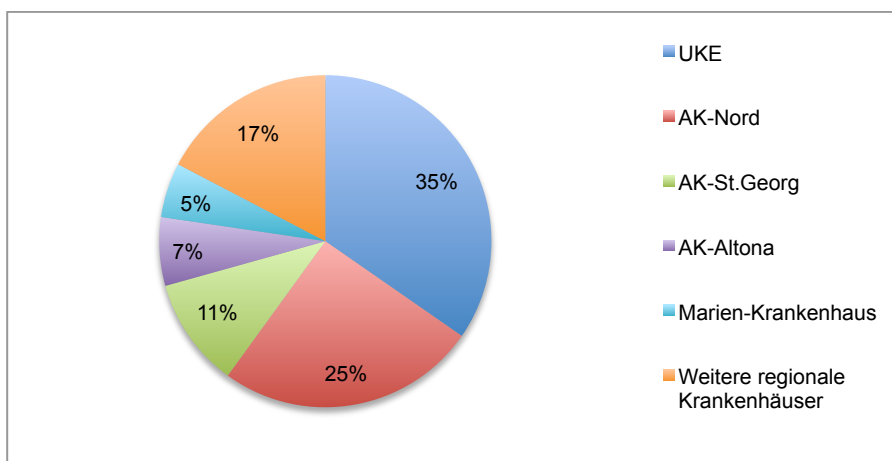


Abbildung 7: Verteilung der zur GHB-Analyse einsendenden regionalen Krankenhäuser

4.5 GHB-Konzentrationen

4.5.1 GHB-Konzentrationen im Blut

In fast der Hälfte der Fälle aller untersuchten Blutproben (31/69) wurde GHB zunächst mittels enzymatischem Assay im Serum analysiert. Im Nachgang wurde zusätzlich eine quantitative Analyse mittels GC-MS durchgeführt.

In 31 Fällen wurde die chromatographische Analyse direkt durchgeführt, in 7/69 Fällen wurde nur der enzymatische Test angewandt. (Tabelle 2)

Der Mittelwert der durch GC-MS im Blut ermittelten GHB-Konzentrationen (n=62) lag bei 248 mg/L (Bereich 21,5-1418 mg/L) (Tabelle 2).

Bei der enzymatischen Analyse (n=38) wurde eine durchschnittliche GHB-Konzentration von 216 mg/L (Bereich 12,5-796 mg/L) (n=38) gemessen (Tabelle 2).

4.5.2 GHB-Konzentrationen im Urin

Von den insgesamt 21 Urinproben wurden neun Proben mittels beider Analyseverfahren untersucht. Ausschließlich enzymatisch getestet wurden sechs Proben, weitere sechs Urinproben wurden alleinig mittels GC-MS-Verfahren analysiert (Tabelle 2).

Der Mittelwert aller durch GC-MS im Urin bestimmten Konzentrationen (n=15) betrug 1222 mg/L (Bereich 14,4-8480 mg/L) (Tabelle 2 und 3).

Bei der enzymatischen Analyse (n=15) wurde eine durchschnittliche GHB-Konzentration von 693 mg/L (Bereich 99,1-1909 mg/L) (Tabelle 2 und 3) gemessen.

4.6 Passing-Bablok-Regressionsanalyse

Abbildung 8 zeigt die Übereinstimmung der Konzentrationen, die durch die beiden Methoden bestimmt wurden. Sie zeigt eine Steigung von 0,6971 und ein Konfidenzintervall von 95% CI (0,5355; 0,9656), bestimmt durch die Passing-Bablok-Regressionsanalyse.

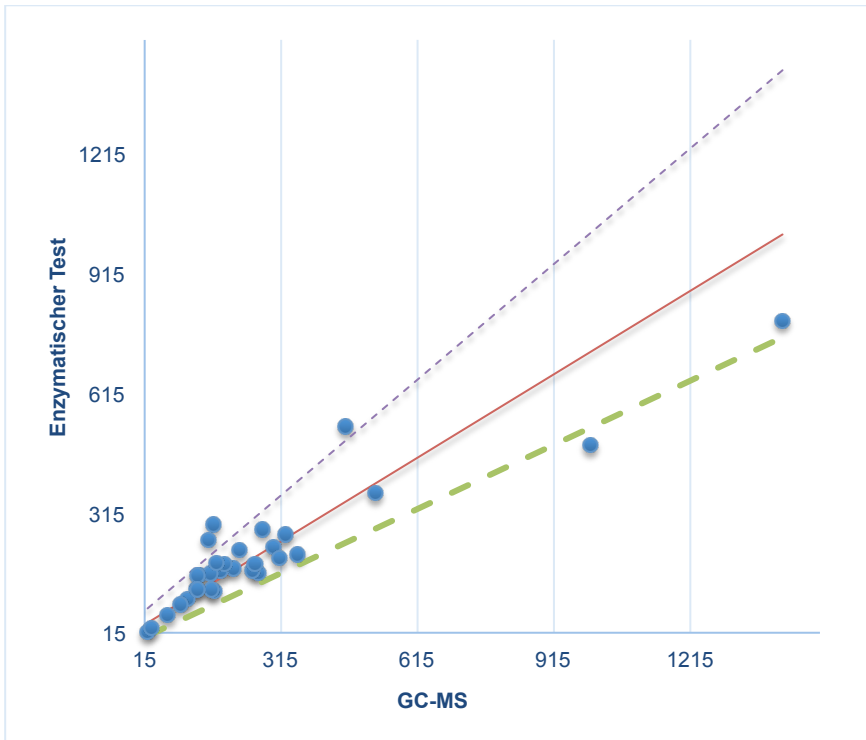


Abbildung 8: Vergleich zwischen GC-MS als Referenzmethode versus enzymatischem Testverfahren, Passing-Bablok-plot, N=31 (rote Linie: Steigung 0,6971; gestrichelte Linien: 95% CI [0,5355; 0,9656])

4.7 Beikonsum

4.7.1 Beikonsum von Alkohol

In 62 von 75 Fällen (85%) wurde ein Ethanol-Test im Blut durchgeführt. Dieser fiel in 23 Fällen (37%) positiv aus. Der mittlere Promille-Wert betrug hierbei 0,8 g/kg (Bereich 0,3-1,9 g/kg).

4.7.2 Beikonsum anderer Substanzen

Neben dem zusätzlichen Konsum von Alkohol wies ein großer Teil der Patienten die zusätzliche Einnahme anderer Drogen auf, die in 65 von 75 Fällen im Blut oder Urin nachgewiesen wurden.

Ein positives Testergebnis ergab sich in 54/65 Fällen (83%), womit bei einigen Patienten ein multipler Substanzgebrauch nachgewiesen werden konnte (Tabelle 2).

Kokain wurde hierbei als die am häufigsten missbrauchte Substanz (n=17) nachgewiesen, gefolgt von Benzodiazepinen (n=16), THC (Tetrahydrocannabinol) (n=15), Amphetaminen (n=6), trizyklischen Antidepressiva (n=3), Ecstasy (n=3) und Opiaten (n=2). Methadon, Barbiturate und Ketamin wurden jeweils einmal detektiert.

4.8 Klinische Symptome

Die folgenden klinischen Daten beziehen sich auf die 18 UKE-Patienten, für die zusätzliche klinische Informationen vorlagen (Tabelle 4).

Die mittlere GHB-Konzentration im Blut betrug für dieses Patientenkollektiv 276 mg/L (Median 205 mg/L, Bereich 21,5-1418 mg/L).

4.8.1 Bewusstseinszustand

Mehr als 60% (n=10) dieser Patienten waren bei der Blutentnahme komatös (Mittelwert 244 mg/L, Bereich 136-403 mg/L). Unter dem Bewusstseinszustand „somnolent“ (Mittelwert 169 mg/L, Bereich 130-223 mg/L) wurden 3 Fälle registriert, weitere drei befanden sich in dem Zustand „erregter Wachheit“ (Mittelwert 74 mg/L, Bereich 21,5-161 mg/L) (Abbildung 9).

Ein Patient wurde zweimal eingeliefert, jeweils in einem unterschiedlichen Bewusstseinszustand befindlich. Bei der ersten Präsentation war der Patient somnolent, die GHB-Konzentration im Blut betrug hier 155 mg/L (Fall Nr. 21). Bei seiner zweiten Einlieferung einen Monat später wurde eine GHB-Konzentration von 161 mg/L gemessen, dieses Mal war der Patient wach (Fall Nr. 24). Anamnestisch konnte dieser Patient als Polytoxikomane mit einer bestehenden Abhängigkeit von Heroin und GBL identifiziert werden.

In Abbildung 9 sind die verschiedenen Bewusstseinszustände (Koma, Somnolenz und Wachheit) aller Patienten in Korrelation mit den gemessenen GHB-Konzentrationen im Blut dargestellt.

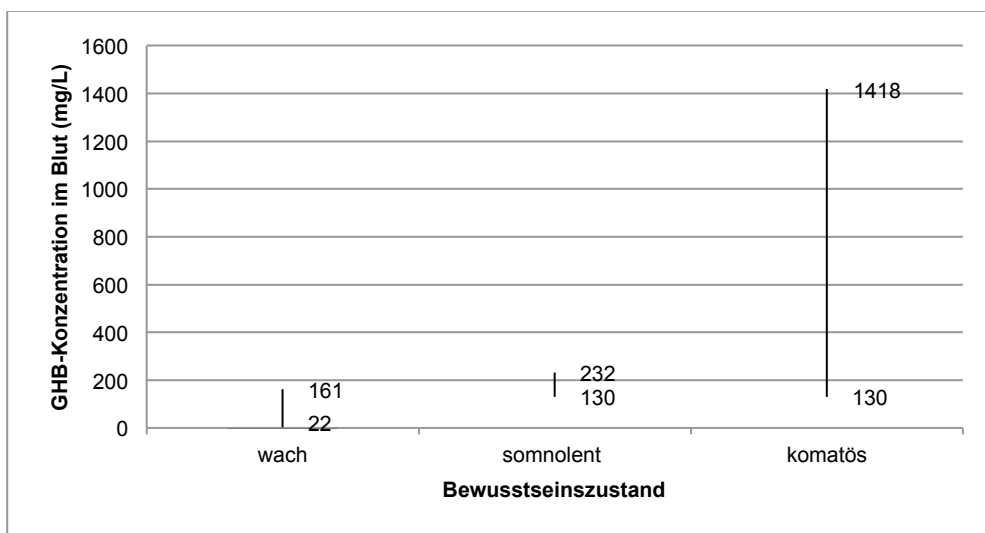


Abbildung 9: Darstellung der verschiedenen Bewusstseinszustände (Koma, Somnolenz und Wachheit) aller Patienten in Korrelation mit den gemessenen GHB-Konzentrationen im Blut

4.8.1.1 Beikonsum im komatösen Patientenkollektiv

Von den zehn komatösen Patienten wurde ein ausschließlicher GHB-Konsum in drei Fällen festgestellt.

Sechs Patienten konsumierten, mit oder ohne zusätzliche Einnahme von Alkohol, weitere Substanzen wie Kokain, Cannabis oder Benzodiazepine. Der alleinige Beikonsum von Alkohol wurde in einem Fall nachgewiesen (Tabelle 4).

4.8.2 Vitalparameter

Systolischer Blutdruck (RR_{sys}), Puls und Blut-pH-Wert wurden in jeweils 15 Fällen dokumentiert (Tabelle 4).

Der mittlere systolische Blutdruck lag bei 133 mmHg (Bereich 100-179 mmHg).

In Bezug auf die Herzfrequenz waren neun Patienten (60%) normofrequent. Eine Tachykardie wurde bei vier Patienten (27%) beobachtet, wohingegen eine leichte Bradykardie mit 58 Schlägen/min in einem Fall dokumentiert wurde. Die durchschnittliche Herzfrequenz betrug insgesamt 86 Schläge/min (Bereich 58-140 Schläge/min).

Der durchschnittliche Blut-pH-Wert lag bei 7,33 mit einer Spanne von 7,22 bis 7,42.

Tabelle 2: Patienten mit GHB-Intoxikation (2006-2016), Serum- und Urinprobe

Dargestellt sind 69 Fälle mit GHB-Intoxikation von 2006-2016 mit Informationen über das Datum der Probenentnahme, Geschlecht, Alter, GHB-Konzentrationen im Serum und Urin (bestimmt via GC-MS und/oder enzymatischem Test) sowie ein potenzieller Beikonsum von Alkohol und/oder anderer Substanzen.

Fall-Nr.	Proben-datum	Geschlecht	Alter [Jahre]	GHB [mg/L] im Serum		GHB [mg/L] im Urin		Beikonsum	
				GC-MS ^a	Enzyma-tischer Test ^b	GC-MS ^a	Enzyma-tischer Test ^b	Alko-hol	Andere Sub-stanzen
1	2014	w	23	n.b.	12,5	n.v.	n.v.	+	+
2	2010	m	29	21,5	16,7	n.v.	n.v.	-	-
3	2014	w	27	30,8	26	n.v.	n.v.	-	+
4	2016	m	51	38,9	n.b.	236	n.b.	-	-
5	2011	m	k.l.	65,3	59	n.v.	n.v.	+	+
6	2011	m	41	93	85,6	314	301	+	+
7	2006	w	26	97,4	n.b.	n.v.	n.v.	+	+
8	2007	m	18	102	n.b.	n.v.	n.v.	-	+
9	2011	m	k.l.	108	99,1	n.v.	n.v.	+	+
10	2007	m	16	121	n.b.	n.v.	n.v.	-	+
11	2008	w	22	121	n.b.	n.v.	n.v.	-	-
12	2008	m	18	122	n.b.	n.v.	n.v.	+	+
13	2013	w	33	n.b.	126	n.b.	162	-	+
14	2010	m	21	129	124	n.v.	n.v.	-	+
15	2014	m	31	130	158	n.v.	n.v.	+	+
16	2014	m	31	131	122	n.v.	n.v.	-	+
17	2007	m	41	132	n.b.	n.v.	n.v.	-	+
18	2007	m	26	133	n.b.	n.v.	n.v.	-	-
19	2010	m	31	136	160	n.v.	n.v.	+	+
20	2012	m	22	n.b.	143	n.v.	n.v.	-	+
21	2010	m	26	155	249	n.v.	n.v.	-	+
22	2012	w	30	158	n.b.	330	244	+	+
23	2010	m	25	160	163	n.v.	n.v.	-	-
24	2010	m	26	161	123	n.v.	n.v.	-	-
25	2008	m	33	164	n.b.	n.v.	n.v.	-	+
26	2012	w	25	166	287	n.v.	n.v.	-	+
27	2010	m	28	167	119	n.v.	n.v.	+	+
28	2007	m	32	170	n.b.	n.v.	n.v.	+	+
29	2007	w	23	170	n.b.	n.v.	n.v.	-	+
30	2014	m	29	173	190	n.v.	n.v.	-	+
31	2007	m	23	175	n.b.	n.v.	n.v.	+	+
32	2014	m	k.l.	n.b.	178	n.v.	n.v.	-	+
33	2009	m	35	180	n.b.	739	n.b.	n.b.	+
34	2012	m	22	181	170	n.v.	n.v.	-	-
35	2009	w	28	183	n.b.	n.v.	n.v.	-	+
36	2008	m	57	186	n.b.	n.v.	n.v.	+	+

37	2008	m	21	187	n.b.	n.v.	n.v.	+	+
38	2011	w	31	191	187	n.v.	n.v.	-	+
39	2007	m	26	192	n.b.	549	n.b.	-	+
40	2012	m	25	n.b.	198	n.v.	n.v.	+	+
41	2008	m	18	202	n.b.	n.v.	n.v.	+	+
42	2009	m	22	208	n.b.	n.v.	n.v.	-	+
43	2012	m	27	211	176	n.v.	n.v.	n.b.	-
44	2007	m	23	217	n.b.	n.v.	n.v.	+	+
45	2009	m	33	219	n.b.	n.v.	n.v.	-	-
46	2006	w	43	220	n.b.	n.v.	n.v.	-	+
47	2010	m	29	223	223	n.v.	n.v.	+	+
48	2009	w	41	245	n.b.	n.v.	n.v.	-	+
49	2010	m	22	252	171	n.b.	595	+	+
50	2014	m	24	258	187	n.v.	n.v.	-	+
51	2011	m	33	267	164	1681	731	+	+
52	2009	m	25	274	274	n.v.	n.v.	n.b.	n.b.
53	2014	w	26	n.b.	283	n.v.	n.v.	-	+
54	2012	m	33	299	231	491	314	-	+
55	2013	w	30	311	201	n.v.	n.v.	+	+
56	2012	m	16	323	261	693	503	n.b.	n.b.
57	2009	m	37	333	n.b.	244	n.b.	-	-
58	2009	m	25	339	n.b.	881	n.b.	n.b.	n.b.
59	2012	m	22	352	211	n.b.	969	-	+
60	2009	m	24	363	n.b.	n.v.	n.v.	-	+
61	2009	m	33	403	n.b.	n.v.	n.v.	-	+
62	2014	m	49	409	n.b.	n.v.	n.v.	-	+
63	2010	m	39	458	532	8480	1909	n.b.	n.b.
64	2008	m	k.l.	480	n.b.	n.v.	n.v.	+	+
65	2010	m	26	522	365	990	632	-	+
66	2014	m	32	n.b.	654	n.v.	n.v.	-	-
67	2007	w	30	732	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
68	2010	m	21	996	486	n.v.	n.v.	+	+
69	2011	m	36	1418	796	n.v.	n.v.	-	+

^a = GHB-Konzentration bestimmt via GS-MS; ^b = GHB-Konzentration bestimmt via enzymatischem Test; m = männlich; w = weiblich; n.b.= nicht bestimmt; n.v.= nicht verfügbar; k.l. = keine Information; + = positiv getestet ; - = negativ getestet

Tabelle 3: Patienten mit GHB-Intoxikation (2006-2016), Urinanalyse

Dargestellt sind 6 GHB-Intoxikationsfälle von 2006-2016, bei denen nur Urinproben verfügbar waren, mit Angaben zu Probeentnahmedatum, Geschlecht, Alter, GHB-Konzentrationen im Urin (bestimmt via GC-MS und/oder enzymatischem Test) sowie ein potenzieller Beikonsum von Alkohol und/oder anderen Substanzen.

Fall-Nr.	Probendatum	Geschlecht	Alter [Jahre]	GHB [mg/L] im Urin		Beikonsum	
				GC - MS ^a	Enzymatischer Test ^b	Alkohol	Andere Substanzen
70	2009	w	42	14,4	n.b. ^c	n.b.	n.b.
71	2014	w	28	n.b.	99,1	n.b.	n.b.
72	2012	w	31	n.b.	305	n.b.	n.b.
73	2011	w	40	360	662	n.b.	n.b.
74	2012	w	41	n.b.	1217	-	Kokain
75	2010	w	26	2330	1755	n.b.	n.b.

^a = GHB-Konzentration bestimmt via GS-MS; ^b = GHB-Konzentration bestimmt via enzymatischem Test; w = weiblich, n.b. = nicht bestimmt; - = negativ getestet

Tabelle 4: Klinische Daten von 18 UKE-Patienten (2006-2016)

Dargestellt sind 18 UKE-Patienten mit GHB-Intoxikation von 2006-2016 mit klinischen Angaben zu GHB-Konzentrationen im Serum, Blutdruck, Körpertemperatur, Puls, Atemfrequenz, Sauerstoffsättigung, Azidose, Bewusstseinszustand sowie Beikonsum von Alkohol oder anderer Substanzen.

Fall-Nr.	GHB [mg/L] im Serum ^a	Blutdruck [mmHg]	Körpertemperatur [°C]	Puls [bpm]	Atemfrequenz [Atemzüge/Minute]	Sauerstoffsättigung [%]	Azidose	Bewusstseinszustand	Beikonsum	
									Alkohol ^b [g/kg]	Weitere Substanzen
2	21,5	170/80	k.l. ^b	140	k.l.	97	-	wach	-	-
4	38,9	k.l.	k.l.	k.l.	k.l.	k.l.	+	wach	-	-
15	130	133/76	36	86	13	96	+	somnolent	0,5	Amphetamine, Kokain
19	136	100/50	k.l.	65	k.l.	k.l.	+	komatös	1,6	Kokain
21	155	k.l.	k.l.	k.l.	k.l.	k.l.	+	somnolent	-	Benzodiazepine
22	158	101/63	36,1	58	16	96	+	komatös	1,4	THC, Kokain
24	161	k.l.	k.l.	k.l.	k.l.	k.l.	k.l.	wach	-	-
26	166	130/84	36,2	70	k.l.	100	-	komatös	-	-
38	191	150/80	36	65	k.l.	98	-	komatös	-	THC, Benzodiazepine
45	219	125/78	35,8	68	k.l.	95	-	komatös	-	-
47	223	135/95	36,2	76	k.l.	100	k.l.	somnolent	1,7	THC, Benzodiazepine
49	252	132/62	k.l.	72	k.l.	100	+	komatös	0,6	Benzodiazepine
50	258	102/59	36,3	73	13	96	+	komatös	-	Kokain
54	299	121/64	k.l.	70	20	99	+	komatös	-	Kokain
57	333	140/87	k.l.	100	16	99	+	komatös	-	-
61	403	124/90	k.l.	130	k.l.	97	k.l.	k.l.	-	-
62	409	150/105	35,8	110	14	100	-	k.l.	-	THC, Benzodiazepine
69	1418	179/71	k.l.	114	k.l.	98	-	komatös	-	Kokain

^a = GHB-Konzentration bestimmt via GC-MS; ^b = Alkohol-Konzentrationen von 0.1 g/kg wurden als positiv gewertet (+); k.l. = keine Information; - = negativ getestet

5 Diskussion

Neben Informationen zu demographischen Daten, Prävalenz und GHB-Konzentrationen im Blut und/oder Urin, wurden klinische Besonderheiten ermittelt, die im Zusammenhang mit einer GHB-Intoxikation typischerweise aufzutreten scheinen.

5.1 Demographische Daten

5.1.1 Geschlechterverteilung

In Bezug auf die Geschlechterverteilung zeigt unsere Untersuchung eine deutliche Mehrheit männlicher Patienten mit GHB-Intoxikation. Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit Auswertungen früherer Studien (Abbildung 10).

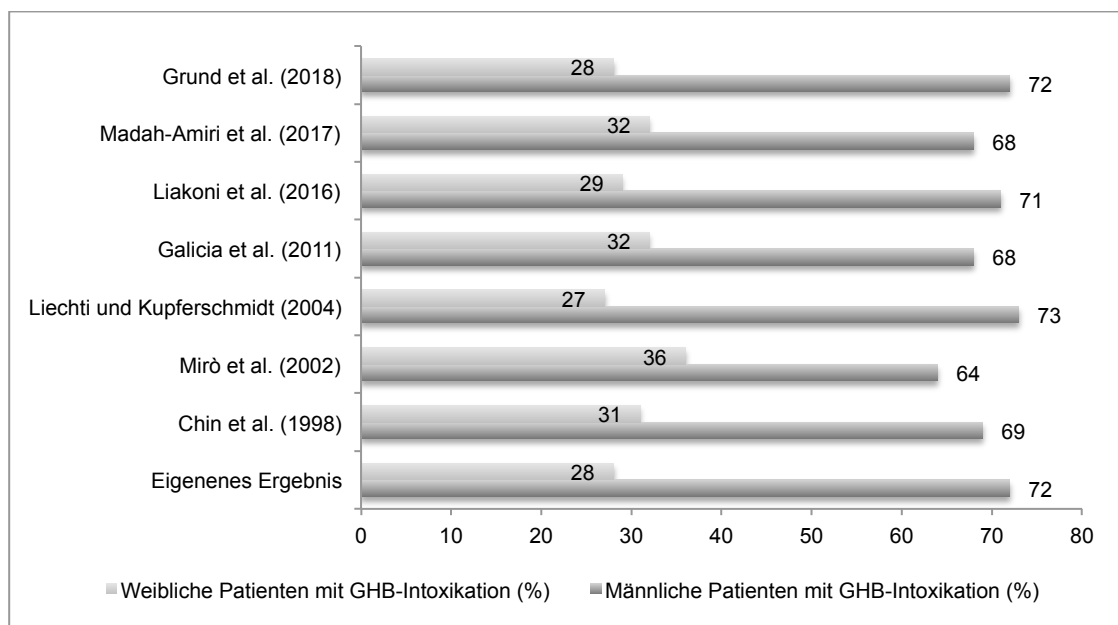


Abbildung 10: Vergleich Geschlechterverteilung bei GHB-Überdosierungen mit Ergebnissen früherer Studien

Detaillierte Informationen über die Art des Drogenkonsums oder eine Abhängigkeit von GHB/GBL standen nicht bei allen Patienten unseres Studienkollektivs zur Verfügung, weswegen es zum Teil nicht möglich war, zwischen beabsichtigter und unbeabsichtigter GHB/GBL-Einnahme zu unterscheiden.

Aus diesem Grund konnte nicht ausgeschlossen werden, dass in einigen Fällen eine möglicherweise unfreiwillige Verabreichung der GHB, zum Beispiel in Form sogenannter K.o.-

Tropfen, vorlag. Da Frauen deutlich häufiger von drogenassoziierten Sexualstraftaten (DFSA) betroffen sind (Schwartz et al. 2000, Stillwell 2002, Negrusz et al. 2003, Kintz 2007) muss dieser Überlegung insbesondere in Bezug auf unser weibliches Patientekollektiv eine Bedeutung beigemessen werden.

Verstärkt wird die Annahme einer zum Teil unfreiwilligen Einnahme der GHB dadurch, dass bei 38 % der weiblichen Patienten (8/21) und bei 22 % der männlichen Patienten (12/54) nur Urin oder Urin und Blut als Matrices zur Analyse eingeschickt wurden, was den Empfehlungen zur GHB-Analyse bei Fällen von DFSA entspricht.

5.1.2 Alter

Das durchschnittliche Alter der 75 untersuchten Patienten lag bei 28 Jahren (Median 28, Bereich 16-57 Jahre), was mit den Ergebnissen früherer Studien übereinstimmt.

So berichten Chin et al. (1998) von einem Durchschnittsalter unter GHB-Konsumenten von 28 Jahren (Bereich 18-51 Jahre), Grund et al. (2018) evaluierten in einer neueren Studie ebenfalls ein mittleres Alter von 28 Jahren mit einem Bereich zwischen 15 und 53 Jahren.

In einer norwegischen Studie von Madah-Amiri et al. (2017), in der 1112 GHB/GBL-Intoxikationsfälle von 2009-2015 ausgewertet wurden, betrug das mediane Alter 26 Jahre (Bereich 13-64 Jahre).

Ein jüngeres Durchschnittsalter wurde von Van Sassenbroek et al. (2007) angegeben (Median 21 Jahre, Bereich 17-26 Jahre).

5.2 Konsumverhalten

Die Zahl an GHB-Intoxikationsfällen in Hamburg und angrenzenden Regionen erreichte ein Maximum im Jahre 2010. In den darauf folgenden Jahren war die Tendenz eher rückläufig, wie in Abbildung 7 dargestellt ist. Der von der EMCDDA (Deutscher Drogenbericht 2018) seit 2012 verzeichnete Anstieg im Konsum von MDMA könnte mit diesem Rückgang im Zusammenhang stehen.

Da sich diese Studie auf die Fälle des Hamburger Einzugsgebietes beschränkt, war es nicht möglich eine überregionale Entwicklung der GHB-Intoxikationszahlen abzuleiten.

Dennoch zeichnen sich Parallelen zwischen unseren Beobachtungen und Tendenzen in Europa von 2006 bis 2016 in Bezug auf den Gebrauch von GHB ab. So ermittelte die „Europäische Beobachtungsstelle für Drogen und Drogensucht“ (EMCDDA) einen diesbezüglich kontinuierlichen Anstieg seit 2006, mit einem Höhepunkt zwischen 2008 und 2012. In den darauffolgenden Jahren wurde eine Abnahme des GHB-Gebrauchs verzeichnet, wobei sich laut EMCDDA seit 2015 ein stetig niedriges Konsumniveau in Europa manifestiert hat (EMCDDA, europäischer Drogenbericht, 2006-2016).

5.3 Analytische Methoden

Mittels Passing-Bablok-Regressionsanalyse wurden die Ergebnisse der enzymatischen Testmethode mit denen der GC-MS verglichen.

Es wurde ersichtlich, dass die Ergebnisse beider Methoden gut miteinander korrelieren.

Zwar gilt die GC-MS nach wie vor als Goldstandard unter den Nachweisverfahren, dennoch konnte gezeigt werden, dass der enzymatische Test ebenso zuverlässige Ergebnisse liefert.

Im Falle einer akuten GHB-Intoxikation stellt dieses Verfahren somit eine sichere Variante zur schnellen GHB-Analyse dar, was vor Allem im Rahmen der Notfalldiagnostik nützlich sein könnte.

In der Abteilung für Rechtsmedizin des UKE Hamburg wird der enzymatische Schnelltest als schnell durchzuführende Analyse in der Notfalltoxikologie eingesetzt. Die Messdauer beträgt hierbei etwa 20 Minuten, was eine zeitnahe Übermittlung des Ergebnisses an die behandelnden Ärzte in der Notaufnahme ermöglicht.

Zu beachten ist jedoch, dass es sich bei diesem enzymatischen Analyseverfahren um eine orientierende Analyse handelt, welche keine gerichtverwertbaren Ergebnisse liefert.

5.4 GHB-Konzentrationen

Die in unserer Studie ermittelten GHB-Konzentrationen im Blut, quantifiziert mittels GC-MS, zeigen vergleichbare Werte zu früheren Untersuchungen mit GHB-Vergiftungsfällen (Tabelle 5).

Tabelle 5: GHB-Konzentrationen im Serum, Studienergebnisse zu GHB-Intoxikationsfällen

	Liakoni et al. (2016)	Van Sassenbroek et al. (2007)	Couper et al. (2004)	Elliot et al. (2004)	Sporer et al. (2003)	Ergebnisse dieser Studie
N	20	15	54	20	15	62
[GHB] (mg/L)	240 ^a	212 ^a	137 ^b	245 ^b	180 ^a	216 [*]
Bereich (mg/L)	8,3-373	112-430	29-490	86-551	45-295	21,5-732

N = Anzahl quantitativ analysierter Blutproben; ^a = Median; ^b = Mittelwert; * Mittelwert, der sich ergibt, wenn man die beiden höchsten GHB-Konzentrationen (996mg/L; 1418 mg/L) unserer Studienpopulation (n=62) nicht mitberechnet; mit beiden Werten eingeschlossen beträgt der Mittelwert 248 mg/L (Bereich: 21,5-1418 mg/L)

5.5 Beikonsum

Im Zusammenhang mit GHB-Überdosierungen wird der Beikonsum anderer Substanzen häufig beobachtet. Hierbei werden in der Literatur insbesondere Alkohol, Amphetamine, Cannabis, Ecstasy, Kokain und Opiate genannt (Chin et al. 1998, Li et al. 1998a, Mirò et al. 2002, Degenhardt et al. 2003, Elliot 2004, Liechti und Kupferschmidt 2004, Liakoni et al. 2016, Mirò et al. 2017, Grund et al. 2018).

Innerhalb unserer Untersuchung wurde neben Alkohol (37%) vor Allem Kokain (26%) als die am zweithäufigsten eingenommene Substanz beobachtet. Der Beikonsum von Amphetaminen oder Ecstasy spielte in unserer Studie eine eher untergeordnete Rolle (9%), was zu den regionalen Unterschieden im Konsumverhalten innerhalb Deutschlands passt. Demnach zeigen die Drogenkonsumenten aus dem Raum Hamburg einen verhältnismäßig höheren Kokainkonsum im Vergleich zu Amphetaminen (Iwersen-Bergmann et al. 2014). Auch den Ergebnissen von Liakoni et al. (2016) zufolge wurde ein vergleichsweise höherer Konsum Kokains zu Amphetaminen (17% vs. 5%) verzeichnet. In der Untersuchung von Couper et al. (2004) hingegen stellten Amphetamine mit 28% nach Alkohol (41%) die am häufigsten konsumierte Ko-Substanz dar. Ein vergleichsweise niedriger Beigebrauch von Alkohol (22%) wurde von Liechti und Kupferschmidt (2004) verzeichnet. Die zusätzliche Einnahme von Amphetaminen wurde in jener Studie bei 21% der GHB-Konsumenten beobachtet, gefolgt von Kokain mit 18%.

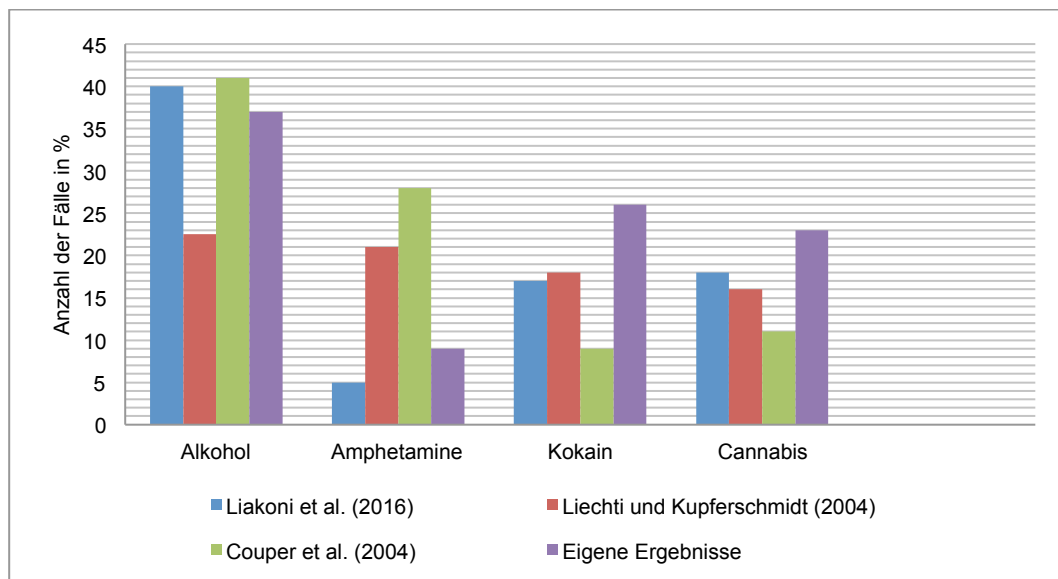


Abbildung 11: Vergleich des Beikonsums von Alkohol und anderen Substanzen mit Ergebnissen früherer Studien

In einer Studie von Madah-Amiri et al. (2017) wurde bei dem Großteil der 1112 untersuchten Intoxikationsfälle von einer ausschließlichen GHB-Einnahme (n=883, 79,4%) berichtet. Nur

11,7% (n=130) gaben an, weitere Substanzen, wie Amphetamine, Benzodiazepine oder Alkohol konsumiert zu haben.

Im Rahmen des Benzodiazepin-Nachweises erfolgte innerhalb unserer Untersuchung eine zusätzliche Differenzierung der unterschiedlichen Wirkstoffe dieser Arzneistoffklasse, um beurteilen zu können, ob sie eher im Rahmen einer Notfallbehandlung verabreicht wurde oder ob ein freiwilliger Beikonsum wahrscheinlich war.

In einem der 16 Fälle, in denen Benzodiazepine nachgewiesen wurden, wurde Midazolam detektiert. Dieses Medikament findet in der Regel Anwendung in der Anästhesie und Rettungsmedizin und dient der Sedierung und Anxiolyse des Patienten. Zwar ist in diesem Zusammenhang naheliegend, dass Midazolam durch einen Arzt verabreicht wurde, dennoch ist die Möglichkeit einer freiwilligen Einnahme des Medikamentes nicht auszuschließen.

Bei sieben Patienten wurden positive Ergebnisse für Nordazepam erhalten, in einem Fall wurde Desmethyloclobazam nachgewiesen. Diese Wirkstoffgruppen sprechen eher für eine beabsichtigte Einnahme.

In den übrigen Fällen (n=7) lagen keine zusätzlichen Informationen zu spezifischen Wirkstoffen vor. Hier wurde nach einem positiven immunologischen Ergebnis aufgrund unzureichenden Testmaterials keine weitere Analyse durchgeführt.

Bei 6 von 13 Patienten unseres Studienkollektivs, welche sich in einem komatösen oder somnolenten Bewusstseinszustand befanden, kann ein sedativer Einfluss zusätzlich konsumierter Substanzen (Tabelle 4) nicht ausgeschlossen werden. Dies muss bei der Bewertung der Ergebnisse berücksichtigt werden.

5.6 Klinische Symptome

Bradykardie, Atemdepression und Koma sind einige von vielen klinischen Symptomen, die bei GHB-Intoxikationen häufig in der Literatur beschrieben werden (Chin et al. 1998, Mirò et al. 2002, Sporer et al. 2003, Liechti und Kupferschmidt 2004, Munir et al. 2008, Dietze et al. 2014, Liakoni et al. 2016, Miró et al. 2017).

Innerhalb unseres Studienkollektivs standen in 18 Fällen klinische Informationen zur Verfügung (Tabelle 4).

5.6.1 Pulsfrequenz

Bei 15 Patienten lagen Angaben zur Pulsfrequenz vor. In der Mehrheit (60%) dieser Fälle war diese normofrequent. Eine Tachykardie konnte in 27 % der Fälle beobachtet werden, während eine leichte Bradykardie bei lediglich einem Patienten diagnostiziert wurde. In diesem Fall lag zudem eine Hypotonie (RR_{sys} 101) vor (Tabelle 4).

Diese Auswertungen deuten darauf hin, dass eine GHB-Überdosierung keinen zwingenden Einflussfaktor auf die Pulsfrequenz darstellt. Wäre dennoch von einer Beeinflussung auszugehen, spiegelte sich diese in unserem Kollektiv eher in einer Erhöhung der Herzfrequenz, wie in der Literatur bereits mehrfach beschrieben (Ross 1995, Zvosec et al. 2001, Munir et al. 2008, Roberts et al. 2011), als in einer Bradykardie, wie von anderen Autoren beobachtet (Chin et al. 1998, Miró et al. 2002, Liechti und Kupferschmidt 2004, Galicia et al. 2011) wider.

5.6.2 Gastrointestinale Symptome

Weitere Symptome, die in Folge einer GHB-Überdosierung zuvor in der Literatur beschrieben wurden, sind Übelkeit und Erbrechen (Tabelle 6) (Dyer 1991, Miró et al. 2002, Liechti und Kupferschmidt 2004, Munir et al. 2008, Wood et al. 2008, Galicia et al. 2011, Miró et al. 2017), insbesondere bei gleichzeitiger Einnahme von Alkohol und/oder anderer Substanzen (Louagie et al. 1997, Liechti et al. 2006, Miró et al. 2017).

Angaben zu gastrointestinalen Symptomen waren im Rahmen unserer Auswertungen nicht zu erheben. Dies kann zum einen durch eine fehlende Dokumentation in der klinischen Patientenakte begründet sein, zum anderen ist ein Abklingen der Symptome bis zum Zeitpunkt des Eintreffens des Patienten in der Notaufnahme denkbar.

Eine weitere Erklärung wäre die Annahme, dass keine signifikante Korrelation zwischen einer GHB-Intoxikation und gastrointestinalen Symptomen besteht. Auch scheint der gleichzeitige Konsum von Alkohol nicht zwingend Übelkeit und Erbrechen zu induzieren, wie zuvor bereits von Liakoni et al. (2016) vermutet.

Tabelle 6: Vergleich klinischer Manifestationen bei GHB-Überdosierung mit Ergebnissen früherer GHB-Intoxikationsstudien

	Miró et al. (2017)	Liakoni et al. (2014)	Dietze et al. (2014)	Galicia et al. (2011)	Wood et al. (2008)	Miró et al. (2002)	Chin et al. (1998)	Eigene Ergebnisse
Land	International	Schweiz	Australien	Spanien	United Kingdom	Spanien	USA	Deutschland
Jahr	2013-2014	2002-2015	2008-2010	2000-2007	2006	2002	1993-1996	2006-2016
N	710	78	335	505	158	104	88	15
Bradykardie¹	18% (<60)	15% (<60)	5% (<50)	17% (<60)	25% (<60)	20% (<55)	36% (<55)	7% (=58)
Hypotension²	2% (<90)	24% (<95)	7% (<100)	2% (<90)	k.l.	7% (<90)	11% (<90)	20% (<102)
Übelkeit/ Erbrechen	11%	9%	k.l.	25%	17%	23%	30%	k.l.

^a = Angaben in () in mmHg; ^b = Angaben in () in bpm (Schläge/Minute)

5.6.3 Wechselwirkung mit anderen Substanzen - Einfluss auf den systolischen Blutdruck und die Sauerstoffsättigung

Die Wechselwirkung zwischen GHB und Alkohol kann klinische Symptome wie Hypotonie oder einen Abfall der Sauerstoffsättigung verstärken (Thai et al. 2006).

Alle Patienten (100%) innerhalb unseres Studienkollektivs mit niedrigem systolischem Blutdruck (n=3/3) wiesen einen Beikonsum von Kokain auf, wohingegen die gleichzeitige Einnahme von Alkohol nur bei 66% (2/3) beobachtet werden konnte (Tabelle 4). Diese Feststellung legt nahe, dass ein Blutdruckabfall nicht zwingend im Zusammenhang mit der Einnahme von Alkohol stehen muss, sondern es unter dem Einfluss anderer Substanzen, wie in unserem Kollektiv vor allem Kokain, zu einer Verstärkung etwaiger klinischer Symptome kommen kann. Widersprüchlich an dieser Beobachtung ist die Tatsache, dass Kokain prinzipiell einen sympathomimetischen Wirkungseffekt besitzt, was eher einen Blutdruckanstieg induzieren müsste.

Eine relevante Abnahme der Sauerstoffsättigung wurde in unserer Studienpopulation nicht beobachtet.

5.6.4 Blut-pH-Wert

In 15 von 18 Fällen lagen Informationen zu Blut-pH-Werten vor.

Mit pH-Werten unter 7,36 (Heytens et al. 2015) befanden sich mehr als die Hälfte dieses Kollektivs (9/15) im azidotischen Bereich. Ein pH-Bereich von 7,22-7,42 wurde ermittelt.

Chin et al. (1998) detektierten im Rahmen ihrer Untersuchung von 30 GHB- Intoxikationsfällen einen pH-Bereich von 7,22-7,43, was nahezu exakt mit den Ergebnissen unserer Studie korreliert.

Die hohe Anzahl azidotischer Patienten in unserer Studienpopulation könnte einerseits durch den sauren Charakter von GHB bedingt sein, eine weitere Erklärung wäre die Möglichkeit einer respiratorischen Azidose als Folge einer GHB-induzierten Atemdepression.

Die erste Annahme ließe darauf schließen, dass die Höhe des pH-Werts umgekehrt proportional zur GHB-Konzentration im Blut sein müsste. Unsere Auswertungen konnten diese Hypothese nicht bestätigen, allerdings war die Stichprobe eher gering (n=15) was eine diesbezügliche Bewertung schwierig macht.

In Bezug auf eine potenzielle respiratorische Azidose konnten aufgrund fehlender Informationen zu pCO₂-Werten im Blut keine genaueren Angaben gemacht werden. Hierbei wäre von einer Erhöhung des pCO₂ auszugehen.

5.7 Bewusstseinszustand

In der Literatur sind Veränderungen des Bewusstseinszustandes als die am häufigsten in Erscheinung tretenden klinischen Folgen einer GHB-Überdosierung beschrieben (Chin et al. 1998, Miró et al. 2002, Liechti und Kupferschmidt 2004, Anderson et al. 2006, Munir et al. 2008, Wood et al. 2008, Sporer et al. 2009, Galicia et al. 2011, Dietze et al. 2014, Liakoni et al. 2016, Miró et al. 2017).

Auch innerhalb unserer Studienpopulation wies ein Großteil der Patienten, bei denen Informationen zum Bewusstseinszustand vorlagen, Bewusstseinsveränderungen auf (n=13/16, Tabelle 4), wobei hiervon mehr als 60% (n=10) komatös waren (GCS: 3-8, Tabelle 4, Tabelle 7).

Tabelle 7: Vergleich der Anteile komatöser Patienten mit GHB-Intoxikation mit Ergebnissen früherer Studien

Autoren	Fälle gesamt	Anteil komatöser GHB-Vergiftungsfälle (%) (GCS <9)
Miró et al. (2017)	710	34% (n=243)
Madah-Amiri (2017)	1112	59,5% (n=662)
Liakoni et al. (2016)	78	68% (n=53)
Dietze et al. (2014)	335	59% (n=197)
Liechti und Kupferschmidt (2004)	141	40% (n=56)
Sporer et al. (2003)	16	68% (n=11)
Miró et al. (2002)	104	50%
Chin et al. (1998)	88	60% (n=68)
Eigene Ergebnisse	16	62,5% (n=10)

5.7.1 Einfluss zusätzlich eingenommener Substanzen auf den Bewusstseinszustand

70% Patienten des komatösen Kollektivs (n=7/10) konsumierten neben GBH eine oder mehrere Substanzen zusätzlich. Hierbei handelte es sich insbesondere um stimulierende Mittel, wie Kokain (n=5), was paradoxerweise einen antagonisierenden Effekt gegenüber der sedativen Wirkung der GHB erwarten ließe. Der Anteil derer, die zusätzlich Alkohol konsumierten fiel im komatösen Kollektiv geringer aus (n=3), Blutalkoholkonzentrationen betrug hier 0,6 g/kg, 1,4 g/kg und 1,6 g/kg.

In einer Studie von Liechti und Kupferschmidt (2004) zeigte sich innerhalb des Patientenkollektivs mit zusätzlichem Alkoholkonsum eine Koma-Rate von 32% (n=10/31) sowie von 38% (n=10/26) bei denjenigen, die neben GHB andere Drogen konsumierten. Die Anzahl

komatöser Patienten innerhalb des Kollektivs mit GHB-Monointoxikation lag in dieser Studie bei 18% (n=9/51).

In unserer Untersuchung wiesen insgesamt 30% der komatösen Patienten (n=3/10) keinen Beikonsum auf, was darauf schließen lässt, dass bereits der alleinige Gebrauch von GHB zum Koma führen kann. Ähnlich unserer Auswertungen beobachteten auch Liakoni et al. (2016) ebenfalls keine zwingende Verbindung zwischen Koma und der Einnahme von Alkohol und/oder weiterer additiver Substanzen. Berücksichtigt werden muss dennoch die Möglichkeit, dass das Ausmaß der beobachteten klinischen Symptome in unserer Studie durch die gleichzeitige Einnahme von GHB und Alkohol oder anderen Substanzen (n=11/18) beeinflusst wurde.

5.7.2 Korrelation zwischen der GHB-Konzentration im Blut und dem Bewusstseinszustand

In früheren Studien wurde kein direkter Zusammenhang zwischen GHB-Konzentrationen im Blut und hypnotischen Effekten (Van Sassenbroek et al. 2007) oder einer korrelierenden Komatiefe festgestellt (Sporer et al. 2003).

Bezüglich der Höhe der GHB-Serumkonzentrationen im komatösen Kollektiv zeigten sich innerhalb unserer Studienpopulation annähernd gleiche Werte, wie in der Untersuchung von Van Sassenbroek et al. (2007), in der 15 Fälle bewusstloser Rave-Party-Teilnehmer mit GHB-Überdosis analysiert wurden (Abbildung 12).

Bei der Berechnung der mittleren GHB-Konzentration im Blut innerhalb unseren komatösen Kollektivs wurde die außergewöhnlich hohe GHB-Konzentration (1418 mg/L) eines Patienten (Fall Nr. 69, Tabelle 2, 4) von den Berechnungen ausgeschlossen.

In der Untersuchung von Sporer et al. (2003) wurde zudem differenziert zwischen dem Konzentrationsbereich der gesamten komatösen Population (GCS<9, Bereich 45-295 mg/L, Abbildung 12) und dem derjenigen Patienten mit einem GCS von 3 (Bereich 72-300 mg/L). Verglichen mit unseren Ergebnissen fielen die Konzentrationen bei Sporer et al. etwas niedriger aus, ein GCS<9 wurde hier innerhalb des gesamten komatösen Kollektivs bereits bei einer GHB-Konzentration von 45 mg/L beobachtet (Abbildung 12).

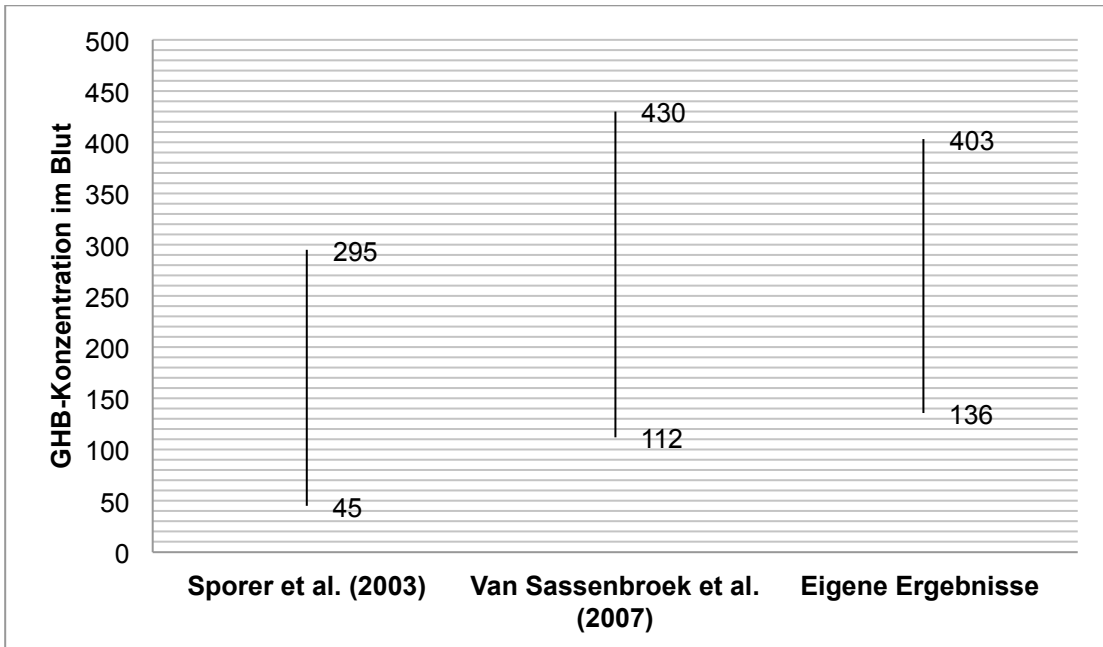


Abbildung 12: Vergleich der GHB-Konzentrationsbereiche komatöser Patienten mit Ergebnissen vorheriger Studien

In Fällen von Somnolenz und Wachheit haben sich die in unserer Studie ermittelten GHB-Konzentrationen teilweise mit denen der komatösen Population überschritten.

Dieser Befund legt nahe, dass gleiche GHB-Konzentrationen im Blut unterschiedliche Bewusstseinszustände hervorrufen können. So war ein Patient bei einer GHB-Konzentration von 166 mg/L (Fall Nr. 26, Tabelle 2, 4) komatös, während sich ein anderer Patient mit einer ähnlichen GHB-Konzentration im Blut (161 mg/L) in einem wachen Zustand befand (Fall Nr. 24, Tabelle 2, 4).

Basierend auf den analysierten Mittelwerten konnte für jeden Bewusstseinszustand eine grobe Einteilung festgelegt werden (Koma: 244 mg/L; Somnolenz: 169 mg/L; Wachheit; 74 mg/L), wonach Koma eher bei höheren GHB-Konzentrationen im Blut gesehen wurde, während niedrigere Werte maximal Somnolenz verursachten. Ab einer Konzentration von mehr als 250 mg/L waren alle Patienten in unserer Untersuchung komatös.

Ein ähnlicher Grenzwert wurde von Helrich et al. (1964) evaluiert. Hier befanden sich Patienten im Zustand tiefer Sedierung und zeigten keine Reaktion auf Berührung bei GHB-Blutkonzentrationen ab 250 mg/L, was den Ergebnissen unserer Studie nahe kommt.

Auch in der Schweizer Studie von Liakoni et al. (2017) wurden in 20/78 Fällen quantitative Blutanalysen GHB-intoxizierter Patienten ausgewertet. Zwar wurde keine direkte Korrelation zwischen der Tiefe der Sedierung und gemessenen Konzentrationen im Blut ermittelt, dennoch konnte beobachtet werden, dass Blutkonzentrationen >300mg/L in allen Fällen mit schwerwiegender Vergiftung assoziiert waren.

In einer weiteren Studie (Abanades et al. 2006) wurde untersucht, ob eine Korrelation zwischen GHB-Konzentrationen im Blut und assoziierten klinischen Symptomen besteht. Hierzu verabreichte man acht freiwilligen Probanden je eine Einzeldosis GHB oral und bestimmte anschließend resultierende GHB-Konzentrationen im Blut via GC-MS. Es ergaben sich mittlere Peak-Konzentrationen von 79, 83, 113 und 130 mg/L bei Dosen von 40, 50, 60 bzw. 72 mg/kg. Insgesamt wurden in dieser Untersuchung keine starken Sedierungen oder Koma festgestellt, was mit den recht niedrigen GHB-Blutkonzentrationen im gesamten Kollektiv zusammenhängen könnte. Zustände tieferer Bewusstlosigkeit werden in der Regel erst bei deutlich höheren Konzentrationen im Blut beobachtet. Die GHB-Konzentrationen unseres komatösen Kollektivs lagen zwischen 136 mg/L und 403 mg/L, was diese Annahme unterstützt.

Eine Dosisabhängigkeit GHB-induzierter Symptome konnte von Abanades et al. (2006) beobachtet werden. Demnach wirken niedrigere Dosen psychostimulierend, während höhere Dosen eher sedative Effekten herbeiführen.

Ein Faktor, der die Ausprägung unterschiedlicher Bewusstseinszustände zu beeinflussen vermag, ist das individuelle Toleranzniveau. Dies spielt insbesondere in Fällen von Gewöhnung eine Rolle, bei denen, bedingt durch einen regelmäßigen Konsum und GHB- Abhängigkeit in der Folge, vermutlich höhere Konzentrationslevel toleriert werden können.

5.8 Schlussfolgerungen

Insgesamt ließ sich ein eher rückläufiger Trend zu Fallzahlen von GHB-Intoxikationen im Großraum Hamburg von 2006-2016 beobachten.

In Bezug auf demographische Daten und Konsumverhalten zeigte unsere Untersuchung Übereinstimmungen zu Angaben in der Literatur. Mit 72% verzeichneten wir eine Mehrheit männlicher Patienten mit GHB-Intoxikation. Hierbei ist die unbekannte Quote unfreiwillig verabreichter GHB in Form von K.o.-Tropfen zu beachten, was insbesondere im Hinblick auf das weibliche Kollektiv eine Rolle spielt, da diese deutlich häufiger von drogenassoziierten Sexualstraftaten betroffen sind.

Das gemessene mittlere Alter lag, bezogen auf die gesamte Studienpopulation, bei 28 Jahren (Median 28, Bereich 16-57 Jahren).

Beikonsum konnte innerhalb unserer Untersuchung häufig beobachtet werden, wobei neben Alkohol (37%) vor allem Kokain (26%) als die am zweithäufigsten eingenommene Substanz dokumentiert wurde. Die zusätzliche Einnahme von Amphetaminen oder Ecstasy spielte innerhalb des untersuchten Studienkollektivs eine eher untergeordnete Rolle (9%), was zu den regionalen Unterschieden im Konsumverhalten innerhalb Deutschlands passt, wonach die Drogenkonsumenten aus dem Raum Hamburg einen verhältnismäßig höheren Kokainkonsum im Vergleich zu Amphetaminen zeigen.

Mehr als die Hälfte der Patienten, zu denen Informationen zum Blut-pH-Wert vorlagen (9/15), befanden sich mit pH-Werten $<7,36$ im azidotischen Bereich. Dies könnte einerseits durch den sauren Charakter der GHB, andererseits durch eine GHB-induzierte Atemdepression mit der Folge einer respiratorischen Azidose bedingt sein.

Weiterhin wies die Mehrheit der Patienten mit Angaben zur Pulsfrequenz (9/15) einen normofrequenten Herzrhythmus auf, was nahe legt, dass eine GHB-Überdosierung keinen zwingenden Einflussfaktor auf die Pulsfrequenz darstellt.

Bewusstseinsveränderungen reichten innerhalb unserer Studienpopulation von wacher Agitiertheit bis Koma. In Fällen von Somnolenz und Wachheit haben sich die in unserer Studie ermittelten GHB-Konzentrationen teilweise mit denen der komatösen Population überschritten. Diese Beobachtung deutet darauf hin, dass gleiche GHB-Konzentrationen im Blut mit unterschiedlichen Bewusstseinszuständen assoziiert sein können. Das Ausmaß etwaiger Bewusstseinsveränderungen scheint neben der Höhe der GHB-Konzentration im Blut von weiteren Einflussfaktoren, wie dem Beikonsum zusätzlicher Substanzen sowie der persönlichen Toleranzentwicklung abzuhängen. Innerhalb des komatösen Kollektivs wiesen 70% (7/10) der Patienten einen Beigebrauch weiterer Substanzen auf. In 50% (5/10) der komatösen Fälle wurde Kokain als zusätzlich eingenommene Substanz detektiert. 30% dieses Kollektivs ($n=3/10$) zeigten keinen Beikonsum, was darauf hinweist, dass bereits der alleinige Gebrauch von GHB zum Koma führen kann.

Aufgrund der Individualität genannter Einflussfaktoren auf die Ausprägung klinischer Intoxikationssymptome ist es schwierig, einen allgemeingültigen „toxischen Bereich“ zu definieren. Dennoch waren alle Patienten unseres Studienkollektivs mit einer GHB-Konzentration von 250 mg/L oder höher komatös, während Patienten mit GHB-Konzentrationen unter 250 mg/L entweder komatös, somnolent oder wach waren.

Im Vergleich der Analysemethoden zum Nachweis von GHB im Blut und/oder Urin zeigte sich, dass der schnelle enzymatische Test ebenso zuverlässige Ergebnisse liefert, wie die GC-MS.

Im Falle einer akuten GHB-Intoxikation stellt das enzymatische Testverfahren somit eine zuverlässige Variante zur schnellen GHB-Analyse dar, was vor allem im Rahmen der Notfalldiagnostik nützlich sein könnte.

5.9 Methodenkritik

In 69 Fällen konnte eine quantitative Blutanalyse durchgeführt werden, bei 18 dieser Patienten lagen klinische Daten vor.

Da es im Rahmen dieses Kollektivs nur eine geringe Anzahl wacher oder somnolenter Patienten gab, ist die Aussagekraft hinsichtlich einer Konzentrations-Wirkungsbeziehung von GHB limitiert.

Bei der Mehrheit der komatösen Population (7/10) wurde der gleichzeitige Gebrauch von Alkohol und/oder anderen Substanzen (Kokain, Cannabis, Benzodiazepinen und Amphetaminen) nachgewiesen. Bei vier dieser Patienten hat dieser Mischkonsum möglicherweise zum klinischen Erscheinungsbild beigetragen (Tabelle 4).

Analysen zur Relevanz des Einflusses von gleichzeitig konsumierten Substanzen auf die Pharmakodynamik und die hypnotischen Wirkungen von GHB konnten aus den vorliegenden Daten nicht ermittelt werden.

Aufgrund der sehr kurzen Halbwertszeit der GHB sowie fehlender Informationen zum Zeitpunkt der Substanzaufnahme, konnte nicht evaluiert werden, ob oder wie lange einige der komatösen Patienten vor ihrem Krankenhausaufenthalt möglicherweise noch wach oder somnolent waren.

Während der klinischen Präsentation der Patienten in der Notfallambulanz wurden abgenommene Proben einmalig untersucht. Eine kontrollierte Studie, mit Überwachung der GHB-Blutkonzentrationen über einen längeren Zeitraum, wurde nicht durchgeführt.

Diese sogenannte „Spot“-Blutuntersuchung erlaubt keine Aussage über ein Zeit-Konzentrations-Profil. Ob es sich bei den ermittelten Werten um Spitzen-, zu- oder abnehmende GHB-Konzentrationen im Blut handelte konnte nicht differenziert werden. Da GHB und ihre Vorstufen nach oraler Verabreichung rasch resorbiert werden, kann jedoch von einer vollständigen Aufnahme der Substanz zum Zeitpunkt der Blutentnahme im Krankenhaus ausgegangen werden.

Beachtet werden sollte außerdem, dass etwaige „Spot“-Blutproben die Routinebedingungen bei klinischen Intoxikationsfällen widerspiegeln.

6 Zusammenfassung

6.1 Zusammenfassung

In dieser retrospektiven Studie wurden 75 klinisch relevante GHB-Intoxikationsfälle aus dem Untersuchungsgut der Abteilung für klinische und forensische Toxikologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) pseudonymisiert ausgewertet. Eine potenzielle Korrelation zwischen Intoxikationssymptomen und GHB-Konzentrationen im Blut und/oder Urin wurde analysiert. Desweiteren wurden demografische Daten, Konsumverhalten sowie Vitalparameter untersucht.

Zusammenfassend dokumentiert diese Untersuchung einen eher rückläufigen Trend von GHB-Intoxikationsfällen im Einzugsgebiet Hamburgs von 2006 bis 2016. Unsere Studienpopulation zeigte Übereinstimmungen mit anderen, in der Literatur angegebenen Beobachtungen in Bezug auf demografische Daten und Konsumverhalten. Es zeigte sich eine Mehrheit männlicher Patienten mit GHB-Intoxikation (72% vs. 28%). Zu berücksichtigen ist hierbei die unbekannte Quote unfreiwillig verabreichter GHB in Form von K.o.-Tropfen, was insbesondere im Hinblick auf das weibliche Kollektiv eine Rolle spielt, da diese deutlich häufiger von drogenassoziierten Sexualstraftaten betroffen sind. Das durchschnittliche Alter des untersuchten Kollektivs lag bei 28 Jahren (Median 28, Bereich 16-57 Jahre). Bezüglich des Beikonsums wurde neben Alkohol (37%) vor allem Kokain (26%) als die am zweithäufigsten eingenommene Substanz beobachtet. Bei der Mehrheit der Patienten traten unter GHB keine Herzrhythmusstörungen auf (9/15). Mit pH-Werten unter 7,36 befanden sich mehr als die Hälfte des untersuchten Kollektivs (9/15) im azidotischen Bereich. Bewusstseinsveränderungen reichten innerhalb unserer Studienpopulation von wacher Agitiertheit bis Koma. Der Beikonsum weiterer Substanzen, insbesondere Kokain (n=5), konnte innerhalb des komatösen Kollektivs bei 70% (7/10) beobachtet werden. Das Ausmaß der Bewusstseinsveränderungen scheint von dem Einfluss verschiedener Faktoren abzuhängen. So spielen neben der Höhe der GHB-Konzentration im Blut Parameter, wie der Beikonsum anderer Substanzen und Toleranzentwicklung eine Rolle. Die Individualität genannter Einflussfaktoren auf die Ausprägung klinischer Intoxikationssymptome macht es schwierig, einen allgemeingültigen toxischen Bereich zu definieren. Dennoch waren alle Patienten unseres Studienkollektivs mit einer GHB-Konzentration von 250 mg/L oder höher komatös, während Patienten mit GHB-Konzentrationen unter 250 mg/L entweder komatös, somnolent oder wach waren.

Bezüglich der verglichenen Testverfahren zur GHB-Analyse bei akuten Intoxikationen konnten wir beobachten, dass der schnelle enzymatische Test zuverlässige Ergebnisse liefert, was in Akutsituationen zu Analysezwecken durchaus nützlich sein kann. Da sich die GHB-Konzentrationen bei wachen und komatösen Patienten überlappen können, ist eine zeitnahe analytische Bestimmung der GHB-Level im Blut für das klinische Fallmanagement zwar nicht erforderlich, dennoch kann die schnelle Analyse eine frühzeitige Diagnose unterstützen und als klinische Plausibilitätsprüfung dienen.

6.2 Summary

In this retrospective study 75 cases of clinical relevant GHB intoxication, investigated in the Department of Clinical and Forensic Toxicology of the University Medical Center Hamburg-Eppendorf (UKE), were examined. A potential correlation between GHB concentrations in blood and/or urine and associated intoxication symptoms was analysed. Furthermore it was determined whether affected patients showed similarities in demographic data, vital signs, states of consciousness and additional drug use.

In conclusion, this evaluation documents a decreasing trend of GHB intoxication cases in the catchment area of Hamburg from 2006 to 2016. Our study population showed agreement with other evaluations specified in the literature concerning demographic data and consume behaviour. With 72% our study showed a preponderance of male patients. The mean age within the whole collective was 28 years (range 16-57). Beside alcohol (37%) cocaine was seen as the next most frequently used co-substance (26%.) The majority of the intoxicated patients, we had more detailed clinical informations about, showed a normal frequency heartrate (9/15). With pH-values lower than 7,36 more than the half of the collective showed an acidosis. Alterations in consciousness ranged from agitated wakefulness to coma. Co-use of other substances, especially cocaine (n=5), was seen in 70% (7/10) of the comatose collective. The extent of the alterations in consciousness seem to depend on the interaction of certain factors, such as the GHB concentration, co-consumption of other substances and tolerance. The individuality of these influences makes it difficult to define a universally applicable toxic range. Nevertheless, all patients with a GHB concentration of 250mg/L and above were comatose, whereas patients with GHB concentrations below 250mg/L were either comatose, somnolent or awake.

As an additional conclusion of this investigation we determined that the rapid enzymatic assay reveals reliable results. Since GHB-concentrations in awake and comatose patients overlap, a timely analytical determination of the GHB-concentration in blood is not necessary for clinical case management. Although, it can support an early diagnosis and clinical plausibility check.

7 Literaturverzeichnis

Abanades S, Farré M, Segura M, Pichini S, Pastor A, Pacifici R, Pellegrini M, DeLaTorre R (2007) Disposition of Gamma-Hydroxybutyric Acid, in Conventional and Nonconventional Biologic Fluids After Single Drug Administration: Issues in Methodology and Drug Monitoring. *Ther Drug Monit*; 29: 64-70

Abanades S, Farré M, Segura M, Pichini S, Barral D, Pacifici R, Pelligrini M, Fonseca F, Langohr K, DeLaTorre R (2006) Y-Hydroxybutyrate (GHB) in Humans. *Pharmacodynamics and Pharmacokinetics. Ann N.Y. Acad. Sci*; 1074: 559-576

Addolorato G, Balducci G, Capristo E, Attilia ML, Gasbarrini G, Ceccanti M (1999) Gammahydroxybutyric acid (GHB) in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a randomized comparative study versus benzodiazepine. *Alcohol Clin Exp Res*; 23: 1596-1604

Andresen H, Stimpfl T, Sprys N, Schnitgerhans T, Müller A (2008) Liquid ecstasy-a Significant Drug Problem. *Dtsch Arztebl*; 105(36): 599-603

Andresen H, Sprys N, Schmoldt A, Mueller A, Iwersen-Bergmann S (2010) Gamma-hydroxybutyrate in urine and serum: Additional data supporting current cut-off recommendations. *Forensic Sci Int*: 200 (1-3): 93-99

Anderson IB, Kim SY, Dyer JE, Burkhardt CB, Iknoian JC, Walsh MJ, Blanc PD (2000) Trends in gamma-hydroxybutyrate (GHB) and related drug intoxication: 1999 to 2003. *Ann Emerg Med*; 47(2): 177-183

Barker SA, Snead OC, Poldrugo F, Liu CC, Fish FP, Settine RL (1985) Identification and quantitation of 1,4-butanediol in mammalian tissue: an alternative biosynthetic pathway for gamma-hydroxybutyric acid. *Biochem Pharmacol*; 34: 1849-1852

Bay T, Eghorn LF, Klein AB, Wellendorph P (2014) GHB receptor targets in the CNS: focus on high-affinity binding sites. *Biochem Pharmacol*; 87: 220-228

Bell J, Collins R (2011) Gamma-butyrolactone (GBL) dependence and withdrawal. *Addiction*; 106(2): 442-447

Bernasconi R, Mathivet P, Bischoff S, Marescaux C (1999) Gamma hydroxybutyric acid. an endogenous neuromodulator with abuse potential? *Trends Pharmacol Sci*; 20: 135-141

Bessmann SP, Skolnik SJ (1964) Gamma hydroxybutyrate and gammabutyrolactone: concentration in rat tissues during anaesthesia. *Science*; 143: 1045-1047

Borgen LA, Okerholm RA, Lai A, Scharf MB (2004) The pharmacokinetics of sodium oxybate oral solution following acute and chronic administration to narcoleptic patients. *J Clin Pharmacol*; 44: 253-257

Bravo DT, Harris DO, Parsons SM (2004) Reliable, sensitive, rapid and quantitative enzymebased assay for gamma-hydroxybutyric acid (GHB). *J Forensic Sci*; 49(2): 379-387

Brenneisen R, ElSohly MA, Murphy TP, et al. Pharmacokinetics and excretion of gamma-hydroxybutyrate (GHB) in healthy subjects. *J Anal Toxicol*; 2004; 28: 625-630

Busardò FP, Jones AW (2015) GHB pharmacology and toxicology: acute intoxication, concentrations in blood and urine in forensic cases and treatment of the withdrawal syndrome. *Curr Neuropharmacol*; 13(1): 47-70

Cappelle D, De Keukeleire S, Neels H, Been F, De Doncker M, Dom G, Crunelle CL, Covaci A, van Nuijs ALN (2018) Keratinous matrices for the assessment of drugs of abuse consumption: A correlation study between hair and nails. *Drug Test Anal*; 10: 1110-1118

Caputo F, Bernardi M. (2013) Sodium oxybate to treat alcohol dependence: 20 years of clinical experience. *Addict Biol.*; 18: 901-903

Caputo F, Francini S, Stoppo M, Lorenzini F, Vignoli T, Del Re A, Comaschi C, Leggio L, Addolorato G, Zoli G (2009) Bernardi M. Incidence of craving for and abuse of gamma-hydroxybutyric acid (GHB) in different populations of treated alcoholics: an open comparative study. *J Psychopharmacol*; doi: 10.1177/0269881108094620

Chin RL, Sporer KA, Cullison B, Dyer JE, WU TD (1998) Clinical course of gamma - hydroxybutyrate overdose. *Ann Emerg Med*; 31: 716-722

Couper FJ, Logan BK (2000) Determination of gamma-hydroxybutyrate (GHB) in biological specimens by gas chromatography-mass spectrometry. *J Anal Toxicol*; 24: 1-7

Couper FJ, Thatcher JE, Logan BK (2004) Suspected GHB overdoses in the emergency department. *J Anal Toxicol*; 28: 481-484

- Crookes CE, Faulds MC, Forrest ARW, Galloway JH (2004) A reference range for endogenous gamma-hydroxybutyrate in urine by gas chromatography-mass spectrometry. *J Anal Toxicol*; 28: 644-649
- Degenhardt L, Darke S, Dillon P (2003) The prevalence and correlates of gamma-hydroxybutyrate (GHB) overdose among Australian users. *Addiction*; 98: 199-204
- Dietze P, Horyniak D, Agius P, Munir V, Smit de V, Johnston J, Fry CL, Degenhardt L (2014) Effect of intubation for gamma-hydroxybutyric acid overdose on emergency department length of stay and hospital admission. *Acad Emerg Med*; 21(11): 1226-1231
- Drasbek K, Jensen JC (2006) Gamma-hydroxybutyrate - a drug of abuse. *Acta Neurol Scand*; 114: 145-156
- Duer WC, Byers KL, Martin JV (2001) Application of a Convenient Extraction Procedure to Analyze Gamma-Hydroxybutyric Acid in Fatalities Involving Gamma-Hydroxybutyric Acid, Gamma-Butyrolactone and 1,4-Butanediol. *J Anal Toxicol*; 25: 576-582
- Dyer JE 1991 A health-food product producing coma and seizurelike activity. *Am J Emerg Med*; 9: 321-324
- Dyer JE, Roth B, Hyma BA (2001) Gamma-hydroxybutyrate withdrawal syndrome. *Ann Emerg Med*; 37(2): 147-153
- Elliot SP (2004) Nonfatal instances of intoxication with gamma-hydroxybutyrate in the United Kingdom. *Ther Drug Monit*; 26: 432-440
- EI Sohly MA, Salamone SJ (1999) Prevalence of drugs used in cases of alleged sexual assault. *J Anal Toxicol*; 23: 141-146
- EMCDDA, European Drug Report, 2006-2018, [http://www.emcdda.europa.eu/publications-database?f\[0\]=field_series_type:404](http://www.emcdda.europa.eu/publications-database?f[0]=field_series_type:404) (last access May 2018)
- EMCDDA, Germany Drug Report 2018, <http://www.emcdda.europa.eu/publications/country-drug-reports/2018/germany>
- Fachinformation. Somsanit® Injektionslösung. Köhler Chemie GmbH Mai 2007.
- Fachinformation. Xyrem® 500mg/ml Lösung zum Einnehmen. UCB Pharma Ltd Dez 2005.

Ferrara SD, Zotti S, Tedeschi L, Frison G, Castagna F, Gallimberti L, Gessa GL, Palatini P (1992) Pharmacokinetics of GHB in alcohol dependent patients after single and repeated oral dose. *Br J. Clin. Pharmacol*; 34: 231-235.

Fuller D, Hornfeldt, C (2003) From club drug to orphan drug: sodium oxybate (Xyrem) for the treatment of cataplexy. *Pharmacotherapy*; 23: 1205-1209

Galicia M, Nogué S, Miró O (2011) Liquid ecstasy intoxication: clinical features of 505 consecutive emergency department patients. *J Emerg Med*; 28: 462-466

Gallimberti L, Cibirin M, Pagnin P, Sabbion R, Pani PP, Piratsu R, Ferrara SD, Gessa GL (1993) Gamma hydroxy-butyric acid in the treatment of opiate withdrawal syndrome. *Neuropsychopharmacology*; 9: 77-81

Gallimberti L, Ferri M, Ferrara SD, Fadda F, Gessa GL (1992) Gamma-hydroxybutyric acid in the treatment of alcohol dependence: a double blind study. *Alcohol Clin Exp Res*; 16: 673-676

Galloway GP, Frederick SL, Staggars FE Jr, Gonzales M, Stalcup SA, Smith DE (1997) Gammahydroxybutyrate. An emerging drug of abuse that causes physical dependence. *Addiction*; 92: 89-96

Gessa GL, Agabio R, Carai MA, Lobina C, Pani M, Reali R, Colombo G. (2000) Mechanism of the anti-alcohol effect of gamma-hydroxybutyric acid. *Alcohol*; 20: 271-276

González A, Nutt DJ (2005) Gamma hydroxybutyrate abuse and dependency. *J Psychopharmacol*; 19: 195-204

Grund JP, De Bruin D, Van Gaalen S (2018) Going knock-Recurrent comatose GHB intoxication in the Netherlands and Flanders (Belgium). *Int J Drug Policy*; 58: 137-148

Haller C, Thai D, Jacob P, Dyer JE (2006) GHB urine concentrations after single dose administration in humans. *J Anal Toxicol*; 30: 360-364

Hefele B, Naumann N, Trollmann R, Dittrich K, Rascher W (2009) Fast-in, fast-out. *Lancet*; 373: 1398

Helrich M, McAslan T, Skolnik S. (1964) Correlation of blood levels of 4-hydroxybutyrate with state of consciousness. *Anesthesiology*; 25: 771-775

- Henderson RS, Holmes C (1976) Reversal of the anaesthetic action of sodium gamma Hydroxybutyrate. *Anaesth Intens Care*; 4: 352–354
- Heytens L, Neels H, Van Regenmortel N, van den Brink W, Henckes M, Schouwers S, Dockx G, Crunelle CL (2015) Near-fatal persistent anion- and osmolal-gap acidosis due to massive gamma-butyrolactone/ethanol intoxication. *Ann Clin Biochem* 2015; 52: 283-287
- Iwersen-Bergmann S, Jungen H, Andresen-Streichert H, Müller A, Elakkary S, Püschel K, Heinemann A (2014) Intravenous methadone application as a serious risk factor for an overdose death: methadone-related fatalities in Hamburg from 2007 to 2012. *Int J Legal Med*; 128: 751-764
- Jenkins DH (2000) Substance abuse and withdrawal in the intensive care unit. Contemporary issues. *Surg Clin North Am*; 80(3): 1033-1053
- Jensen K, Mody I (2001) GHB depresses fast excitatory and inhibitory synaptic transmission via GABA-B receptors in mouse neocortical neurons. *Cereb Cortex*; 11: 424-429
- Kamal RM, van Noorden MS, Wannet W, Beurmanjer H, Dijkstra BA, Schellekens A (2017) Pharmacological treatment in gamma-hydroxybutyrate (GHB) and gamma-butyrolactone (GBL) dependence: detoxification and relapse prevention. *CNS Drugs*; 31(1): 51-64
- Kintz P (2007) Bioanalytical procedures for detection of chemical agent in hair in the case of drug-facilitated crimes. *Anal Bioanal Chem*; 388: 1467-1474
- Kintz P, Villain M, Crimele V, Ludes B (2004) GHB in postmortem toxicology. Discrimination between endogenous production from exposure using multiple specimens. *Forensic Sci Int*; 143: 177-181
- Kleinschmidt S, Mertzlufft F (1995) Gamma-Hydroxy-Buttersäure-Hat sie einen Stellenwert in Anästhesie und Intensivmedizin? *Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*; 30: 393-402
- Laborit H, Jovany J, Gerard J, Fabiani F (1960) Résumé d'une étude expérimentale et clinique sur un substrat métabolique à action centrale inhibitrice: le 4-hydroxybutyrate de Na⁺. *Presse Méd*; 50: 1867-1869
- LeBeau MA, Miller ML, Levine B (2001) Effect of storage temperature on endogenous GHB concentration in urine. *Forensic Sci Int*; 119: 161-167

LeBeau MA, Andollo W, Hearn W, Baselt R, Cone E, Finkle B et al. (1999) Recommendation for toxicological investigations of drug-facilitated sexual assaults. *J Forensic Sci*; 44: 227-230

Li J, Stokes SA, Woeckener A (1998a) A tale of novel intoxication. Seven cases of gamma-hydroxybutyric acid overdose. *Ann Emerg Med*; 31: 723-728

Liakoni E, Walther F, Nickel CH, Liechti M (2016) Presentations to an urban emergency department in Switzerland due to acute γ -hydroxybutyrate toxicity. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*; 24:107

Liechti ME, Kupferschmidt H. (2004) GHB and GBL: analysis of overdose cases reported to the Swiss Toxicological Information Centre. *Swiss Med Wkly*; 134: 534-537

Louagie H, Verstraete A, De Soete C. (1997) A sudden awakening from a near coma after combined intake of gamma-hydroxybutyric acid and ethanol. *J Toxicol Clin Toxicol*; 35: 591-594

Madah-Amiri D, Myrmel L, Brattebo G (2017) Intoxication with GHB/GBL: characteristics and trends from ambulance-attended overdose. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*; 25: 98

Mamelak M, Scharf MB, Woods M (1986) Treatment of narcolepsy with γ -hydroxy-butyrate. A review of clinical sleep lab findings. *Sleep* 9: 285-289

Maitre M (1997) The Gamma-Hydroxybutyrate signaling system in brain: organization and functional implications. *Prog Neurobiol*; 51: 337-361

Maremmanni I, Lamanna F, Tagliamonte A (2001) Long-term therapy using GHB (sodium gamma hydroxybutyrate) for treatment-resistant chronic alcoholics. *J Psychoactive Drugs*; 33 (2): 135-142

Marinetti LJ, Isenschmid DS, Hepler BR, Kanluen S (2005) Analysis of GHB and 4-Methyl-GHB in Postmortem Matrices after Long-Term Storage. *J Anal Toxicol*; 29: 41-47

Meyer S, Kleinschmidt S, Gottschling S, Gortner L, Strittmatter M (2005) Gamma-Hydroxy-buttersäure: Neurotransmitter, Sedativum und Droge. *Wien Med. Wochenschr*; 155: 315-322

Miró O, Nogué S, Espinosa G, Figueras J, Sánchez M (2002) Trends in illicit drug emergencies: the emerging role of gammahydroxybutyrate. *J Toxicol Clin Toxicol*; 40: 129-135

Miró Ò, Galicia M, Dargan P, Dines AM, Giraudon I, Heyerdahl F, Hovda KE, Yates C, Wood DM, Liakoni E, Liechti M, Jürgens G, Pedersen CB, O'Connor N, Markey G, Moughty A, Lee C, O'Donohoe P, Sein Anand J, Puiguriquer J, Homar C, Eyer F, Vallersnes OM, Persett PS, Chevillard L, Mégarbane B, Paasma R, Waring WS, Pöld K, Rabe C, Kabata PM (2017) Intoxication by gamma hydroxybutyrate and related analogues: Clinical characteristics and comparison between pure intoxication and that combined with other substances of abuse. *Toxicol Lett*; 277: 84-91

Mokhlesi B, Garimella P, Joffe A, Velho V (2004) Street drug abuse and critical illness, *Int Care Med*; 30: 1526-1536

Munir VL, Hutton JE, Harney JP, Buykx P, Weiland TJ, Dent AW (2008) Gamma-hydroxybutyrate: a 30 month emergency department review. *Emerg Med Australas*; 20: 521-530

Negrusz A, Gaensslen RE (2003) Analytical developments in toxicological investigation of drug-facilitated sexual assault. *Anal Bioanal Chem*; 376: 1192-1197

Nelson T, Kaufman E, Kline J, Sokoloff L (1981) The Extraneural Distribution of γ -Hydroxybutyrate. *J Neurochem*; 37: 1345-1348

Nicholson KL, Balster RL (2001) GHB. a new and novel drug of abuse. *Drug Alcohol Depend*; 63: 1-22

Nightingale S (1991) From the Food and Drug Administration (warning about GHB). *J Am Med Assoc*; 265: 1802

Palatini P, Tedeschi L, Frison G, Padrini R, Zordan R, Orlando R, Gallimberti L, Gessa GL, Ferrara SD (1993) Dose-dependant absorption and elimination of gamma-hydroxybutyric acid in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol*; 45: 353-356

Poldrugo F, Snead OC (1986) 1,4-Butanediol and ethanol compete for degradation in rat brain and liver in vitro. *Alcohol*; 3: 367-370

Roberts DM, Smith WM, Gopalakrishnan M, Whittaker G, Day RO (2011) Extreme gamma-butyrolactone overdose with severe metabolic acidosis requiring hemodialysis. *Ann emerg med* 2011; 58: 83-85

Ross TM (1995) Gamma hydroxybutyrate overdose: two cases illustrate the unique aspects of this dangerous recreational drug. *J Emerg Nurs*; 21: 374-376

Roth RH, Giarman NJ (1965) Preliminary report on the metabolism of gamma-butyrolactone and gamma-hydroxybutyric acid. *Biochem Pharmacol*; 14: 177-178

Schneiderei T, Burkhart K, Donovan JW (2000) Butandienol toxicity delayed by preingestion of ethanol. *Int J Med Toxicol*; 3:1

Schwartz RH, Milteer R, LeBeau MA (2000) Drug-facilitated sexual assault ('date rape'). *South Med J*; 93: 558-561

Scrima L, Hartman P, Johnson H, Thomas E, Hiller F (1990) The effects of gammahydroxybutyrate on the sleep of narcolepsy patients: a double blind study. *Sleep*; 13: 479-490

Snead OC, Gibson KM (2005) Y-hydroxybutyric acid. *N Engl J Med*; 352: 2721-2723

Snead OC, Liu CC (1984) Gamma hydroxybutyric acid binding sites in rat and human brain synaptosomal membranes. *Biochem Pharmacol*; 33: 2587-2890

Sporer KA, Chin RL, Dyer JE, Lamb R (2003) Gamma-hydroxybutyrate serum levels and clinical syndrome after severe overdose. *Ann Emerg Med* 2003; 42: 3-8

Stein M (2003) Stellungnahme zur nicht geringen Menge von Gamma-Hydroxybuttersäure. *Toxichem und Krimtech*; 70: 87-92

Stillwell ME (2002) Drug-facilitated sexual assault involving gammahydroxybutyric Acid. *J Forensic Sci*; 47: 1133-1134

Teasdale G, Jennett, B (1974). Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*; 2(7872): 81-84. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4136544>

Thai D, Dyer JE, Benowitz NL, Haller CA (2006) GHB and Ethanol Effects and Interactions in Humans. *J Clin Psychopharmacol*; 26: 524-529

Trudell JR, Messing RO, Mayfield J, Harris RA (2004) Alcohol dependence: Molecular and behavioral evidence. *Trends Pharmacol. Sci*; 35 (7): 317-323

Tunstall ME (1968) Placentatransfer of 4-hydroxybutyrate. *Anaesthesia*; 23: 704-705

Van den Bogert AG, Vree TB, van den Kleijn E, Damsma J (1978) Placental transfer of 4-hydroxybutyric acid in man. Frey R, ed. *Neue Untersuchungen mit Gamma-hydroxybuttersäure*. Berlin Springer-Verlag; 55-65

Van Sassenbroek D, De Neve N, De Paepe P, Belpaire FM, Verstraete AG, Calle PA, Buylaert WA (2007) Abrupt awakening phenomenon associated with gamma-hydroxybutyrate use: A case series. *Clin Toxicol*; 45: 533-538

Waszkielewicz A, Bojarski J (2004) γ -Hydroxybutyric acid (GHB) and its chemical modifications. A review of the GHBergic system. *Pol J Pharmacol*; 56; 43-49

Weir E (2000) Raves: a review of the culture, the drugs and the prevention of harm. *CMAJ*; 162: 1843-1848

Whiting, PJ (2003) GABA-A receptor subtypes in the brain: A paradigm for CNS drug discovery? *Drug Discov. Today*; 8 (10): 445-450

Wong CG, Gibson, KM, Snead OC (2004) From the street to the brain: neurobiology of the recreational drug gamma-hydroxybutyric acid. *Trends Pharmacol Sci*; 25: 29-34

Wood DM, Warren Gash C, Ashraf T, Greene SL, Shather Z, Trivedy C, Clarke S, Ramsey J, Holt DW, Dargan PI (2008) Medical and legal confusion surrounding gamma-hydroxybutyrate (GHB) and its precursors gamma-butyrolactone (GBL) and 1,4-butanediol (1,4BD). *Q.J.Med*: 101; 23-29

Zvosec DL, Smith SW, McCutcheon JR, Spillane J, Hall BJ (2001) Adverse events, including death, associated with the use of 1.4 butanediol. *N Engl J Med*; 344: 87-94

8 Abkürzungsverzeichnis

AK	Asklepios Klinik
BD	1,4-Butandiol
bpm	Schläge/Minute
BtMÄndV	Betäubungsmittelrechts-Änderungs- Verordnung
CI	Konfidenzintervall
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
DFSA	drogenassoziierten Sexualstraftaten
EMCDDA	Europäische Beobachtungsstelle für Drogen und Drogensucht
FDA	Food and Drug Administration
GABA	Gamma-Amino-Buttersäure
GBL	Gamma-Butyrolacton
GC-ECD	Gaschromatographie-Elektroneneinfang- detektor
GCS	Glasgow-Coma-Scale
GC-MS	Gaschromatographie-Massenspektrometrie
GHB	Gamma-Hydroxybuttersäure
g	Gramm
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
k.i.	keine Information
K.o.	Knock-out
L	Liter
MDA	3,4-Methylendioxyamphetamin
MDMA	3,4-Methylendioxy- <i>N</i> -methylamphetamin
µg	Mikrogramm
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäure
n	Anzahl
NAD*	Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid
NADP ⁺	Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid- Phosphat
n.b.	nicht bestimmt
n.v.	nicht verfügbar
nm	Nanometer

Nr.	Nummer
pH	potenzia Hydrogenii
p.o	per oral
RR _{sys}	systolischer Blutdruck
SSA	Succinylsemialdehyd
SIM	selected ion monitoring mode
THC	Tetrahydrocannabinol
TZA	trizyklische Antidepressiva
UKE	Universitätsklinikum-Hamburg-Eppendorf
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
z.B	zum Beispiel
ZNS	zentrales Nervensystem

9 Danksagung

Meiner Doktormutter Frau PD Dr. rer. nat. Hilke Andresen-Streichert, Leiterin der Forensischen Toxikologie und Alkoholologie, Institut für Rechtsmedizin, Universitätsklinikum Köln, für das tolle Thema und die wunderbare Unterstützung bei dieser Dissertation.

Danke an meine Familie für die unermüdliche Motivation und den festen Glauben an mich.

Christian Ohmert für die fundierte Hilfe in statistischen Fragen.

10 Anhang

10.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Strukturformel von GHB	6
Abbildung 2: Pharmakologische Angriffspunkte von GHB an der GABA-/ GHB-ergen Synapse (nach Bayr et al. 2014)	7
Abbildung 3: Strukturformel von GBL	9
Abbildung 4: Strukturformel von BD	9
Abbildung 5: Exemplarisches SIM-Chromatogramm einer untersuchten Blutprobe zur GHB-Analyse aus dem Untersuchungsgut der Abteilung für Rechtsmedizin des UKE	17
Abbildung 6: Anzahl der GHB-Intoxikationsfälle pro Jahr von 2006-2016	20
Abbildung 7: Verteilung der zur GHB-Analyse einsendenden regionalen Krankenhäuser ...	20
Abbildung 8: Vergleich zwischen GC-MS als Referenzmethode versus enzymatischem Testverfahren, Passing-Bablok-plot	22
Abbildung 9: Darstellung der verschiedenen Bewusstseinszustände (Koma, Somnolenz und Wachheit) aller Patienten in Korrelation mit den gemessenen GHB-Konzentrationen im Blut	23
Abbildung 10: Vergleich Geschlechterverteilung bei GHB-Überdosierungen mit Ergebnissen früherer Studien	29
Abbildung 11: Vergleich des Beikonsums von Alkohol und anderen Substanzen mit Ergebnissen früherer Studien	32
Abbildung 12: Vergleich der GHB-Konzentrationsbereiche komatöser Patienten mit Ergebnissen vorheriger Studien	38

10.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Dosis-Effekt-Relation bei missbräuchlicher GHB-Anwendung per oral (p.o.) (nach Stein 2003)	12
Tabelle 2: Patienten mit GHB-Intoxikation (2006-2016), Serum- und Urinprobe	25
Tabelle 3: Patienten mit GHB-Intoxikation (2006-2016), Urinanalyse	27
Tabelle 4: Klinische Daten von 18 UKE-Patienten (2006-2016)	28
Tabelle 5: GHB-Konzentrationen im Serum, Studienergebnisse zu GHB-Intoxikationsfällen	31
Tabelle 6: Vergleich klinischer Manifestationen bei GHB-Überdosierung mit Ergebnissen früherer GHB-Intoxikationsstudien	34
Tabelle 7: Vergleich der Anteile komatöser Patienten mit GHB-Intoxikation mit Ergeb- nissen früherer Studien	36

11 Lebenslauf

Lebenslauf wurde auf datenschutzrechtlichen Gründen entfernt

12 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: