

**Zeitschrift:** Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

**Herausgeber:** Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

**Band:** 27 (1971)

**Artikel:** Pharmakotherapie der Morphinabhängigkeit

**Autor:** Halbach, H.

**DOI:** <https://doi.org/10.5169/seals-307853>

### **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. [Mehr erfahren](#)

### **Conditions d'utilisation**

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. [En savoir plus](#)

### **Terms of use**

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. [Find out more](#)

**Download PDF:** 14.04.2026

**ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>**

## **Pharmakotherapie der Morphinabhängigkeit**

H. HALBACH

Neuerdings beginnt sich die Auffassung durchzusetzen, dass bei einer Drogenabhängigkeit vom Morphintyp die sofortige vollständige Entziehung des Suchtmittels nicht immer die unerlässliche Voraussetzung für eine Rehabilitierung und Resozialisierung ist. Die Erfahrung der Praxis sowie chemische und pharmakologische Fortschritte auf dem Gebiet der morphinähnlichen Wirkstoffe haben diesem Postulat zu wachsender Anerkennung verholfen.

Die Erfahrung hat gezeigt, dass die Isolierung von notorischen Rückfälligen zwar eine Rehabilitierung erleichtert und auch im Interesse der Umwelt ist, aber gleichzeitig die Wiedereingliederung in diese praktisch ausschliesst. Andererseits ist für die erfolgreiche Entziehung solcher Mittel, welche eine somatische Abhängigkeit erzeugen, eine stationäre Behandlung Voraussetzung. Ihre Durchführbarkeit scheidet aber oft an der zu grossen Zahl der Anwärter. Ferner sollte eine vorbereitende Phase der zweckentsprechenden Motivierung des Patienten der Entziehung vorausgehen.

Die aus den vorerwähnten Gründen erwünschte zeitweise Fortführung der Medikation mit dem Suchtmittel vom Morphintyp wird in vieler Beziehung erleichtert, wenn das betreffende Mittel durch Methadon ersetzt wird im Sinne einer Substitutionstherapie, bekannt geworden als «methadone maintenance».

Methadon, nach Pethidin der zweite Prototyp der sogenannten synthetischen, ebenfalls eine Abhängigkeit erzeugenden Morphinersatzmittel, unterscheidet sich von Morphin im Ausmass und Ablauf der Entziehungserscheinungen. Ihre geringere Stärke und grössere Latenz im Entstehen und Abklingen erleichtern die Entziehung eines Morphinisten, wenn er zuvor auf Methadon umgestellt wird.

Das «methadone maintenance»-Verfahren, von DOLE und NYSWANDER entwickelt, beginnt mit dem Absetzen des Suchtmittels und der sofortigen Verabreichung von zwei täglichen oralen Dosen von 10–20 mg Methadon. Seine im Vergleich zu Morphin stärkere und länger anhaltende Wirkung ermöglicht diese Darreichungsart, bei der das Auftreten von Entziehungssymptomen verhindert wird. Unter stetiger Dosiserhöhung über einen Zeit-

raum von mehreren Wochen wird mit einer Tagesdosis von 50-150 mg Methadon ein Grad von Toleranz erreicht, bei dem weder Euphorie, Sedierung oder somatische Symptome noch Entziehungssymptome auftreten. Diese Stabilisierungsdosis wird schliesslich einer einmaligen Tagesdosis angepasst, die keinen weiteren Drogenhunger aufkommen lässt. Optimal kann ein Zustand erreicht werden, in dem kritische Perioden, ja sogar der Kontakt mit praktizierenden Heroinisten, keinen Rückfall auslösen. Tests haben gezeigt, dass unter einem geeigneten Methadonregime die Injektion von 80 mg Heroin wirkungslos blieb.

In diesem Stadium kann der Patient ambulant werden. Die tägliche, dem Patienten möglichst unbekannt Dosis Methadon wird zuerst noch unter ärztlicher Aufsicht verabfolgt. Später kann sie nach ärztlicher Verschreibung vom Patienten selbst bezogen werden, wobei die Zubereitung in voluminöser flüssiger Form ein Verschieben in den Schleichhandel praktisch ausschliesst.

Der Sinn und Zweck von «methadone maintenance» besteht in der Entwicklung einer kompletten Toleranz gegenüber anderen Mitteln vom Morphintyp, Heroin eingeschlossen, welche somit ihrer Wirkung beraubt werden.

Der Wert dieses Substitutionsregimes besteht in einer Erleichterung der Rehabilitierung, welche bei fortbestehender Abhängigkeit z. B. von Heroin erfahrungsgemäss nicht durchführbar ist. Voraussetzung für den Erfolg ist eine fortgesetzte ärztlich-fürsorgerische Betreuung. Laufende Harnanalysen sind unerlässlich zur Überprüfung des Freiseins von Suchtmitteln jedweder Art. Da diese Bedingungen in der Allgemeinpraxis schwerlich gewährleistet sind, muss die Einleitung und Durchführung dieses Regimes – vorläufig jedenfalls – Spezialabteilungen oder allenfalls einem Spezialistenteam vorbehalten bleiben. Zu beachten ist ferner, dass das Verfahren 1. bisher nur in Nordamerika und England mit ausgesuchten Entziehungswilligen durchgeführt wird und 2. eine befriedigende soziale Wiedereingliederung unter vollständiger Entziehung von Methadon bisher nicht berichtet wurde. Unter diesen Umständen sollte «methadone maintenance» in die Kategorie der erfolgsversprechenden Versuche solange eingereiht werden, bis der praktische Wert des Verfahrens durch sorgfältige Kontrollerhebungen erhärtet ist.

«Maintenance» hat sich als brauchbares Konzept unter ganz anderen Umständen auch dort angeboten, wo der Opiumgenuss traditionell ist. Als in Iran die Bevölkerung praktisch unvorbereitet von dem totalen Verbot von Opium betroffen wurde, folgte nach einiger Zeit eine Welle von dort bislang nicht heimischem Heroinmissbrauch. Wegen der Unmöglichkeit, Heroin auch nur annähernd so gut polizeilich zu kontrollieren wie Opium, und wegen der ungleich grösseren Schwierigkeit der Entziehung und Erziehung von Heroinomanen wurde eine Lizenzierung von Opium für manifest abhängige Individuen seinem totalen Verbot vorgezogen. Wieweit der Vorschlag, Opium unter diesen Umständen durch Methadon zu ersetzen, d. h. ein Massen-Maintenance-Programm aufzuziehen, realisierbar ist, bleibt zu untersuchen.

Eine Variante des Substitutionsverfahrens ist die kürzlich vorgeschlagene

Verwendung von Azetylmethadol anstelle von Methadon. Die stoffwechselfähig bedingte lange Wirkungsdauer des azetylierten Methadonalkohols, die Azetylmethadol als Analgetikum unbrauchbar macht, ist hier von Vorteil. Sie erlaubt ein grösseres Dosierungsintervall, was in der ambulanten Rehabilitierungsphase erwünscht ist. In Individuen, die auf einer täglichen Gesamtdosis von 240 mg Morphin stabilisiert waren, verhinderte eine einmalige orale Gabe von 60 mg Azetylmethadol das Auftreten von Entziehungssymptomen für 72 Stunden. Versuche, die tägliche Gabe von Methadon im Substitutionsregime durch eine solche von Azetylmethadol in zweitägigem Abstand zu ersetzen, waren erfolgversprechend.

Grundsätzlich verschieden ist die Methode der Blockierung, besser Desensibilisierung, mittels sogenannter spezifischer Morphinantagonisten. Allgemein sind solche Substanzen erhältlich durch Substituierung (äthyl-, propyl-, allyl-, dimethylallyl-, propargyl-, butyl-, methylecyclopropyl- usw.) am Stickstoff von Molekülstrukturen wie Morphin, Morphinan, Benzomorphan, Phenylpiperidin, Benzodiazepin.

Die an verschiedenen Systemen angreifenden morphinantagonistischen Effekte sowie das gleichzeitige Vorhandensein agonistischer morphinähnlicher Wirkungen in diesen Substanzen sind von beachtlichem theoretischem und praktischem Interesse, unter anderem für die Suche nach einem Analgetikum von der Wirkungsart und -stärke des Morphins, aber ohne dessen suchterzeugende Eigenschaften. Das bisher klinisch am meisten befriedigende Produkt dieser systematischen Suche ist Pentazocin.

Erst mit der Aufklärung der kombinierten agonistischen und antagonistischen Eigenschaften dieser Klasse von Substanzen entwickelte sich die Vorstellung, dass durch fortgesetzte Medikation mit einem ihrer Vertreter eine Abschirmung gegen die euphorischen und abhängigkeiterzeugenden Effekte von Morphin, Heroin usw. prinzipiell möglich sein sollte. Die dieser Vermutung zugrunde liegenden Befunde waren folgende:

Bei chronischer Zufuhr von Nalorphin, dem ersten bekannt gewordenen spezifischen Morphinantagonisten, entwickelt sich rasch eine Toleranz gegenüber seinen eigenen Effekten agonistischer Natur (Dysphorie, Halluzinationen) sowie gleichzeitig eine gekreuzte Toleranz gegen die Wirkungen von Morphin. Wenn Nalorphin und Morphin längere Zeit zusammen verabfolgt werden, sind nach Absetzen der Kombination die Entziehungssymptome in ihrer Intensität merklich verringert. Der Antagonist hat also die Entwicklung der durch den Agonisten erzeugten «physical dependence» gebremst (hierbei ist einkalkuliert, dass Nalorphin als partieller Agonist selbst eine «physical dependence» erzeugt). Ein Antagonist kann also durch Entwicklung einer gekreuzten Toleranz die subjektiven, suchtfördernden Effekte eines Agonisten neutralisieren und gleichzeitig die Entstehung einer körperlichen Abhängigkeit von demselben blockieren. Dabei wird diese kombinierte Wirkung nicht durch allenfalls vorhandene positive oder negative agonistische Effekte des Antagonisten beeinträchtigt, da diese ja infolge Toleranzentwicklung verschwinden.

Es besteht also die Möglichkeit, einen entsprechend motivierten Süchtigen vom Morphintyp durch Umstellung auf einen Morphinantagonisten gegen die Wirkungen des Suchtmittels refraktär zu machen und ihn dadurch vor Rückfällen zu bewahren.

Praktisch durchführen lässt sich das Verfahren nur mit einem Antagonisten, der oral genügend lange wirksam und möglichst frei von subjektiven Effekten ist, Bedingungen, welche nicht von Nalorphin, wohl aber von dem Benzomorphinderivat Cyclazocin erfüllt werden.

In kleinsten Dosen (10–20mal geringer als Morphin) wirkt Cyclazocin euphorisch, in der höheren, für die Blockade erforderlichen Dosierung jedoch eher sedativ; rasche Toleranzentwicklung lässt diese Effekte alsbald zurücktreten.

Die starke antagonistische Komponente von Cyclazocin (5mal stärker als Nalorphin) wird nicht durch Toleranz abgeschwächt, d. h. seine Schutzfunktion in bezug auf die Entwicklung einer Abhängigkeit oder gegen toxische (letale) Dosen z. B. von Morphin oder Heroin, bleibt auch bei chronischer Verabreichung voll erhalten. Eine einmalige orale Gabe hat einen blockierenden Effekt von 24 Std. mit Gipfelwert nach 8–12 Std.

Bei der Behandlung mit Cyclazocin ist zu beachten, dass es als Antagonist in einem morphinabhängigen Organismus ein Entziehungssyndrom auslöst, weswegen die Suchtdroge zuerst abzusetzen ist. Andererseits erzeugt Cyclazocin als partieller Agonist selbst eine Abhängigkeit, die jedoch bei der langsamen Entwicklung der wenig intensiven Entziehungserscheinungen beim Absetzen von Cyclazocin keine Komplikationen verursacht.

Unter diesen Prämissen wird die Blockade stationär begonnen mit zwei täglichen Gaben von 0,1–0,2 mg Cyclazocin. Nach Massgabe der sich entwickelnden Toleranz wird die Tagesdosis, möglichst als Einzelgabe, auf 4 mg erhöht, worauf die ambulante Medikation unter ärztlicher Überwachung beginnen kann.

Unter diesem Regime einer chemisch erzwungenen Abstinenz bleibt der Patient frei von somatischen oder psychischen Beschwerden einschliesslich des süchtigen Verlangens. Eine Testinjektion von Heroin z. B. bleibt ohne Effekt. Die blockierende Wirkung ist morphinspezifisch; sie erstreckt sich nicht auf Substanzen anderer Abhängigkeitstypen.

Für die Blockade ist es wesentlich, dass der verwendete Antagonist frei ist von störenden psychischen oder somatischen Effekten. Bei Cyclazocin wird dies durch den zeitraubenden Prozess der Toleranzentwicklung besorgt. Das Morphinderivat Naloxon hingegen ist – als praktisch reiner Antagonist – frei von solchen agonistischen Wirkungen. Naloxon erzeugt somit keine körperliche oder psychische Abhängigkeit. Seine blockierende Wirkung ist ebenso stark wie die von Cyclazocin und wird, wie diese, durch Toleranzentwicklung nicht abgeschwächt. Doch stehen seine pharmakokinetischen Eigenschaften der praktischen Anwendung als desensibilisierendes Agens entgegen.

Zum Unterschied von dem Methadon-Substitutionsregime, welches in der

Praxis bisher keine nennenswerten Erfolge hinsichtlich Dauerentziehung aufzuweisen hat, ermöglicht die Blockade mittels spezifischer Antagonisten die Aufrechterhaltung eines pharmakologisch induzierten Dauerzustands der Abstinenz. Der praktische Wert beider Methoden besteht in der mit pharmakologischen Mitteln erzielten Erleichterung der unentbehrlichen Massnahmen zur Rehabilitierung und Resozialisierung.

### Zusammenfassung

Die Schwierigkeiten einer vollständigen Entziehung einerseits und der Durchführung einer Rehabilitation ohne totale Entziehung andererseits lassen sich umgehen durch Anwendung spezifischer therapeutisch-prophylaktischer Massnahmen während der Rehabilitierungsphase.

1. Das sogenannte «methadone maintenance»-Verfahren besteht in dem Austausch des Suchtstoffs gegen Methadon in einer oralen Dosierung, welche das ursprüngliche Suchtmittel vom Morphintyp (Heroin eingeschlossen) durch Ausbildung einer vollständigen Toleranz subjektiv und objektiv wirkungslos werden lässt. Der Vorteil des Austauschs besteht in der erfahrungsgemäss erleichterten Rehabilitierung und Resozialisierung unter diesem, auch ambulant durchführbaren Regime.

2. Bei der sogenannten Blockade mit spezifischen Antagonisten wird eine Desensibilisierung gegenüber den subjektiven und objektiven Wirkungen eines Agonisten vom Morphintyp erreicht. Die Entwicklung der «physical dependence» wird gebremst. Eine tägliche orale Einzelgabe des Benzomorphanderivats Cyclazocin macht Suchtstoffe vom Morphintyp unattraktiv. Eine solche pharmakologisch induzierte Abstinenz ist optimal für Rehabilitierungsmassnahmen.

Wegen der erforderlichen ärztlich-fürsorgerischen Überwachung sind beide Verfahren ungeeignet für eine wahllose Anwendung in der Allgemeinpraxis.

### Résumé

C'est en utilisant des mesures spécifiques durant la phase de réhabilitation, tant au point de vue thérapeutique que prophylactique qu'on peut éviter les difficultés d'une désintoxication complète d'une part, et d'autre part celles d'une réhabilitation sans abstinence totale.

1. La méthode dite de «methadone maintenance» consiste à remplacer par voie orale la substance à la base de la toxicomanie par du méthadone, qui en créant une tolérance aussi bien subjective qu'objective aux produits du type de la morphine (héroïne comprise) les rend sans effet aucun. L'avantage de cet échange c'est de permettre une réhabilitation et une réintégration sociale plus facile puisque le traitement peut se faire ambulatoirement.

2. En réalisant un soi-disant blocage avec un antagoniste spécifique, on réalise une désensibilisation subjective et objective contre les effets d'une substance du type de la morphine. On retarde ainsi le développement de

la «physical dependence». Une application journalière unique par voie orale du dérivé benzomorphan «cyclazocine» rend les substances du type de la morphine sans aucun attrait. Cette abstinence, induite pharmacologiquement, est très importante pour réaliser la réhabilitation.

Ces deux méthodes ne se prêtent pas à une application large dans la pratique courante à cause de la surveillance étroite nécessaire aussi bien de la part du médecin que de celui de l'assistance sociale.

### Riassunto

Grazie a delle misure terapeutico-profilattiche durante la fase di riabilitazione, si possono evitare le difficoltà che insorgono durante una cura disintossicante o in fase di riabilitazione con disintossicazione parziale.

1. Il metodo cosiddetto «methadone maintenance» consiste nello scambiare lo stupefacente contro il metadone per via orale. Questa sostanza, grazie all'insorgere di una tolleranza totale, fa sì che lo stupefacente di tipo morfino (eroina compresa) diventi soggettivamente e oggettivamente inefficace. Il vantaggio di questo scambio consiste nel fatto che con questa cura, che può anche essere effettuata ambulatoriamente, la riabilitazione e il processo di riintegrazione nella società in generale sono facilitati.

2. Grazie al cosiddetto blocco con gli antagonisti specifici, si ottiene una desensibilizzazione rispetto alle azioni soggettive e oggettive di un antagonista del tipo morfino. Si frena lo sviluppo della cosiddetta «physical dependence». Una sola dose giornaliera di cyclazocin, un derivato del benzomorphan, rende gli stupefacenti di tipo morfino poco attrattivi. Una tale assistenza indotta farmacologicamente è ideale nel caso di una riabilitazione.

Questi due metodi, in quanto richiedono una sorveglianza medica ed assistenziale intensa, non si prestano ad essere applicati in ambulatorio.

### Summary

The difficulties of making a complete drug withdrawal on the one hand and a rehabilitation without total withdrawal on the other can be avoided by the use of specific therapeutic-prophylactic measures during the rehabilitation period.

1. For the purposes of the so-called "methadone maintenance" the addictive drug is replaced by methadone orally in a dosage which abolishes, through the development of a complete tolerance, both the objective and subjective effects of the original drug of dependence, heroin included. Experience has shown that rehabilitation and re-socialisation are facilitated under such a regime which may also be possible on an out-patient basis.

2. With the so-called blockade with specific antagonists, a desensitisation is achieved towards the subjective and objective effects of the morphine type drugs. The development of "physical dependence" is thus reduced. A daily oral dose of the benzomorphan derivative cyclazocin makes drugs

of the morphine type unattractive. Such a pharmacologically induced abstinence is optimal for rehabilitation.

Owing to the necessary medical control, both these processes are unsuited for an indiscriminate use in general practice.

Adresse des Auteurs: Prof. Dr. med. Dr.-Ing. H. Halbach, Director, Division of Pharmacology and Toxicology, WHO, Avenue Appia, CH-1200 Geneva.