Zeitschrift: DrogenMagazin : Zeitschrift für Suchtfragen
Herausgeber: Verein DrogenMagazin
Band: 22 (1996)
Heft: 6

Artikel: Was passiert eigentlich, wenn der Stoff wirkt?
Autor: Hämmig, Robert
DOI: https://doi.org/10.5169/seals-801149

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: 10.12.2025

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

Was passiert eigentlich, wenn der Stoff wirkt?

Kleine Psychopharmakologie für DrogenarbeiterInnen

ROBERT HÄMMIG*

Die pharmakologischen Überlegungen beginnen eigentlich mit der Frage, wie der Stoff in den Körper kommt. Da dies durchaus seine Wichtigkeit für die Stärke und Schnelligkeit der Wirkung hat, soll zuerst auf diese Frage eingegangen werden. Auf der linken Seite des Diagramms (Abb. 2) sind die möglichen Aufnahmewege aufgeführt, auf der rechten die Ausscheidungswege (siehe Diagramm auf der rechten Seite).
Nur beim Spritzen gelangt wirklich der ganze Stoff in den Körper, bei allen anderen Applikationsarten bleibt ein Teil der Substanz ausserhalb des Organismus. In diesem Sinne ist der ganze Darminhalt als zur Aussenwelt gehörig zu betrachten. Substanzen, die nicht gespritzt werden, müssen in jedem Fall auf ihrem Weg in den Körper ein Hindernis überwinden, sei es nun die Darmwand, die Haut, eine Schleimhaut oder die Lunge. Diese Hindernisse haben durchaus ihren Sinn, da sie den Organismus schützen. Erst danach kann die Substanz in den Blutkreislauf eintreten.

Resorption einer geschluckten Substanz

Am schwierigsten ist die Resorption (Verwertung durch den Körper, Anm. d. Red.), wenn eine Substanz geschluckt wird. Die Substanz gelangt zuerst in den Magen, wo ein äusserst saures Milieu herrscht. Viele Substanzen werden schon dadurch zerstört. Wird eine Substanz gleichwohl aufgenommen, gelangt sie als erstes in die Leber. Hier wird ein Teil der Substanz schon im ersten Durchgang durch den Stoffwechsel inaktiviert. Ein Teil wird in die Galle ausgeschieden. Davon wird zwar ein Teil nochmals weiter unten im Darm resorbiert, ein anderer verlässt aber den Körper. Durch die Umwandlung in der Leber wird ein Teil der Substanz nierengängig und verlässt im Urin den Körper. Über Leber und Niere führen die Hauptentgiftungswege. Gewisse Substanzen finden sich auch im Schweiss, der Muttermilch, der Atemluft und der Plazenta, jedoch sind diese Wege in keinem Fall die Hauptwege, mittels derer sich der Körper der Substanzen entledigt.

Der Weg ins Gehirn

Damit die Substanzen die Membranen, die den Körper von der Aussenwelt abschirmen, durchdringen können, müssen sie fettlöslich, lipophil, sein. Wasserlösliche Moleküle können die Membranen nicht durchdringen; sie sind aber in der Lage, wenn es sich nicht um grosse Moleküle handelt, durch Poren hindurchzuschlüpfen.
Ist die Substanz im Blutstrom, ist sie noch lange nicht am gewünschten Wirkort, in unserem Fall, wo wir die psychoaktiven Substanzen besprechen wollen, dem Gehirn. Sie verteilt sich vorerst einmal im ganzen Blutplasma und dadurch im ganzen Körper. Die Gesamtmenge des Wassers im menschlichen Körper macht aber 50% – 70% des Körpergewichtes aus (siehe Abb. 1).
Wenn eine Substanz an die Plasmaproteine gebunden wird, kann sie den Blutstrom nicht verlassen. Obschon die Substanz in der Blutbahn ist, steht sie eigentlich nicht zur Verfügung. Ist sie wasserlöslich, kann sie durch die Poren der Kapillaren in den interstitiellen Raum (Raum zwischen den Geweben des Körpers) austreten. Das Verteilungsvolumen wird entsprechend um 16% des Körpergewichtes grösser. Erst wenn die Substanz fettlöslich ist, kann sie in und durch die Körperzellen dringen. Da die Kapillaren des Gehirns keine Poren haben und zudem von einer Schicht von Zellen, den sog. Astrozyten umgeben sind, kann nur eine Substanz, die fettlöslich ist, ins Gehirn eindringen. Dies ist der Grund, wieso alle Drogen fettlöslich sind; anders können sie gar nicht an den Ort des Wirkens gelangen. Das bedeutet aber, dass sich die Drogen natürlich auch im ganzen Körper verteilen. Psychoaktive Substanzen suchen sich also nicht explizit ihren Weg ins Gehirn.
Wie man dem Diagramm entnehmen kann, gibt es auch noch einen direkteren Zugang zum Gehirn, indem man die Schutzbarrieren ausschaltet und die Substanz intrathecal, d.h. direkt in den Liquorraum spritzt. Die Substanz gelangt so ins Gehirn, ohne sich zuvor im ganzen Körper zu verteilen. Dieses Verfahren wird hin und wieder bei Patienten mit chronischen Schmerzen angewandt und hat den Vorteil, dass man schon mit kleinsten Mengen eines Opiates eine genügende Schmerzlinderung erzielen

Kompartiment	% des Körpergewichtes
Plasma	5%
Interstitielle Flüssigkeit	16%
Intracelluläre Flüssigkeit	35%
Transcelluläre Flüssigkeit	2%
Fett	20%
Total	**50%-70%**

Abb. 1: Anteil von Wasser und Fett am menschlichen Körpergewicht

* Robert Hämmig arbeitet im Integrierten Drogendienst der Universitären Psychiatrischen Dienste Bern, Direktion Mitte/West, Postfach 34, 3010 Bern. Die Zwischentitel wurden durch die Redaktion gesetzt.

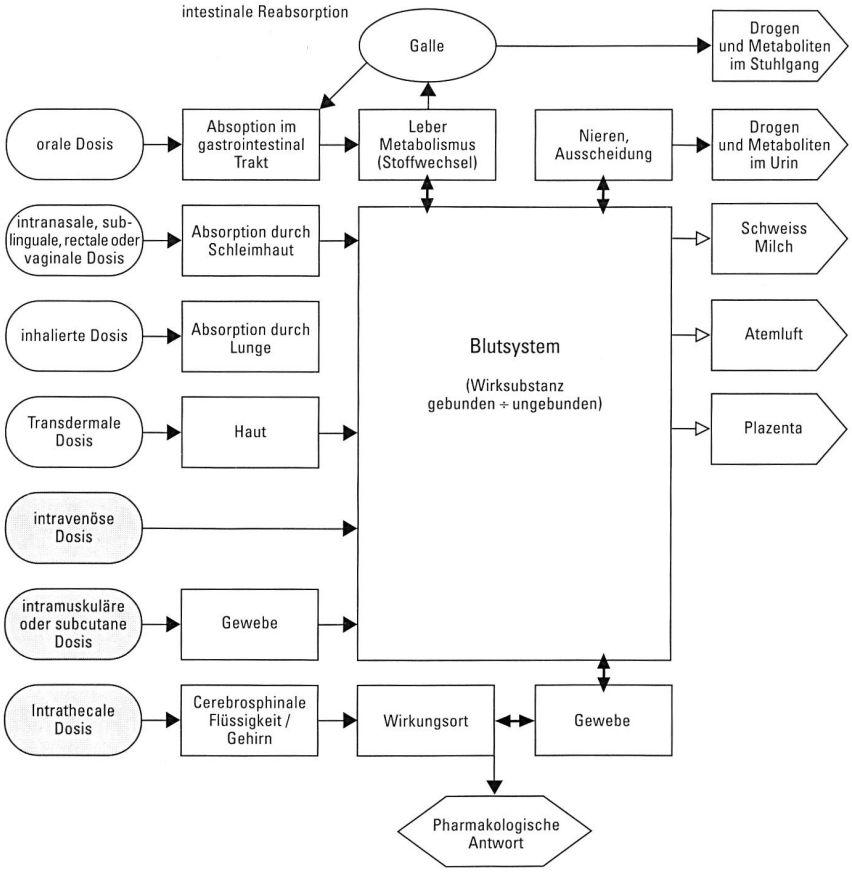


Abb. 2: Aufnahme und Ausscheidung von psychoaktiven Substanzen im menschlichen Körper

kann. Glücklicherweise ist dieses Verfahren aber so kompliziert, dass die Abhängigen nicht in der Lage sind, es anzuwenden. Man stelle sich vor, was geschehen würde, wenn die Abszesse, die sich die Abhängigen immer wieder selber zufügen, im Gehirn auftreten!

Die Wirkung im Gehirn

Dass sie spezifische Wirkungen im Gehirn des Menschen haben, hat damit zu tun, dass sich im Gehirn Strukturen finden, mit denen sie reagieren. Die Spezifität ist eine Folge der Verteilung dieser Strukturen im Gehirn, wo sie in gewissen Gebieten gehäuft vorkommen.

In aller Regel sind diese Strukturen regulatorische Proteine:

- Enzyme
- Transport-Moleküle
- Ionen-Kanäle
- Rezeptoren

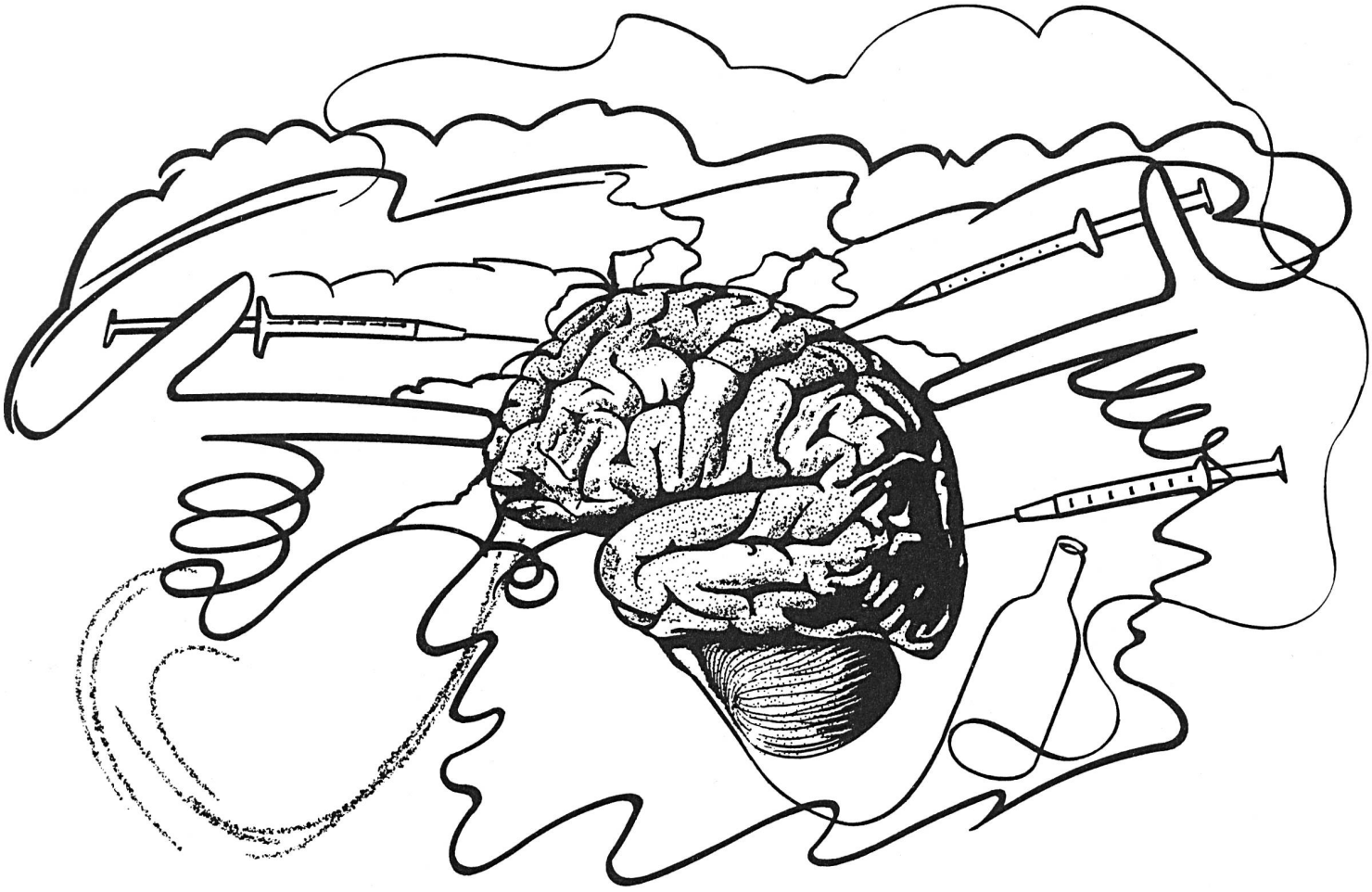
Durch die Bindung der Substanz an eine dieser Strukturen wird die Funktion derselben verändert und dadurch die Wirkung ausgelöst.

Wenn man betrachtet, wie viele pharmakologische Faktoren mitspielen, wird es ohne weiteres verständlich, dass die unterschiedlichen Individuen, die eine Droge nehmen, sehr unterschiedlich auf die zugeführte Menge reagieren. Das hat zur Folge, dass man nur generelle Richtlinien für die Dosierung einer Substanz angeben kann, aber im Einzelfall die Dosis individuell angepasst werden muss. Die Dosis und die Wirkung verhalten sich nicht linear zueinander, d.h. 3-fache Dosis hat nicht 3-fache Wirkung. Die Wirkung ist zudem limitiert, wie aus dem oben Gesagten hervorgeht. Die Drogen lösen nur die Wirkung aus, die Wirkung selber produziert aber das Individuum selber durch veränderte Stoffwechselvorgänge. Daraus lässt sich ableiten, dass prinzipiell alle Drogenwirkungen limitiert sind. Wenn die Köperprozesse voll aktiviert sind, ist eine weitere Aktivierung nicht mehr möglich. Ein weiterer Schluss daraus ist, dass nichts hervorgerufen werden kann, das nicht schon im Menschen drin steckt.

Die spezifische Wirkung von Opioiden

Es soll in der Folge näher auf die Opiate eingegangen werden, da diese in der Arbeit mit Drogenabhängigen immer noch eine der wichtige Stoffgruppe darstellen. Opiate sind Wirkstoffe aus dem Saft des Schlafmohns, die wie Morphium wirken. Der Begriff Opioide ist ein Oberbegriff, der zu den Opiaten auch Substanzen umfasst, die gleich wirken, aber nicht aus dem Schlafmohn gezogen werden können. Methadon und Fentanyle sind z.B. Opioide, Kodein ist ein Opiat. Die Opioide wirken nicht nur auf einen einzelnen Typ von Rezeptoren. Heute ist es noch nicht möglich, die einzelnen Wirkungen dem m- oder d-Rezeptor zuzuordnen. Man nimmt an, dass der d-Rezeptor die Wirkung am m-Rezeptor moduliert, jedoch ist dies noch nicht gesichert.

Wie aus der Tabelle ersichtlich ist, kann eine Substanz gegensätzliche Wirkun-



gen erzeugen (Euphorie und Dysphorie). Da wir nun wissen, dass es verschiedene Rezeptortypen gibt, an denen sich die Opioide anlagern, können wir dieses Phänomen erklären. Was im einzelnen aber dazu führt, dass die eine Wirkung überwiegt, ist heute noch unklar.

Die Rezeptoren

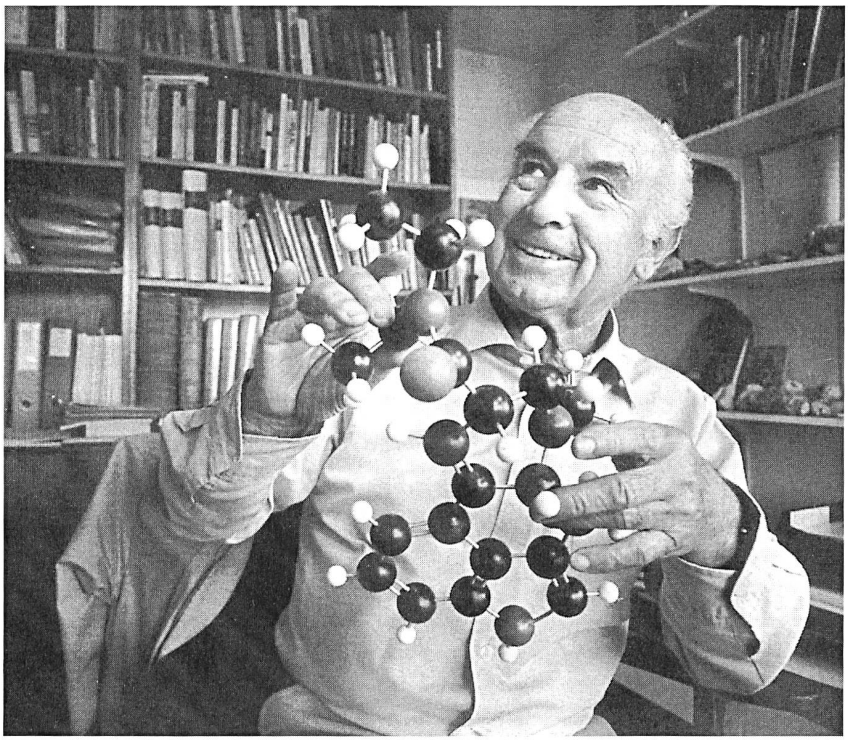
Einen Rezeptor kann man sich als Schlüsselloch vorstellen. In dieses Schlüsselloch passen entsprechende Schlüssel. Nun gibt es Schlüssel, mit denen man das Schloss öffnen kann, und es gibt Schlüssel, die ins Loch passen, die man aber nicht drehen kann. Mit einem solchen Schlüssel ist zwar das Schlüsselloch besetzt, der gewünschte Effekt kann nicht erreicht werden. Mit diesem einfachen Modell hat man die Agonisten, die Schlüssel, die das Schloss öffnen können, und die Antagonisten, die das Schloss besetzen, aber das Schloss nicht öffnen, beschrieben. Um zu beschreiben, wie stark die Wirkung am Rezeptor ist, wurde der Begriff «intrinsische Wirksamkeit» eingeführt. Ein Agonist, der am Rezeptor die volle Wirkung auslösen kann, hat die intrinsische Wirksamkeit 1, ein Antagonist, der keine Wirkung auslöst, eine von 0. Natürlich gibt es auch Substanzen mit Werten zwischen 0 und 1. Diese nennt man partielle Agonisten oder partielle Antagonisten. Solche Substanzen werden heute schon in der Behandlung von Drogenabhängigen eingesetzt. Die am besten bekannte Substanz ist das Buprenorphin, das Temgesic®. Mit ihm lassen sich Abhängige substituieren. Da aber mit ihm keine volle Wirkung ausgelöst werden kann, ist die Gefahr einer Atemdepression mit Temgesic® auch in hohen Dosierungen sehr gering. Auf der anderen Seite kann natürlich die Wirkung zu gering sein, was z.B. in der Schmerzbekämpfung Schwierigkeiten bereiten kann. Die Teilantagonistische Wirkung vermindert zusätzlich die Wirkung von gleichzeitig zugeführten Opiaten. Wieso das so ist, soll gleich erklärt werden.

Rezeptor Typ	m / d	k
Analgesie	supraspinal / Spinal	spinal
Atemdepression	++	+
Pupille	Verengung	-
Magen-/Darmmotilität	vermindert	-
Spasmen der glatten Muskulatur	++	-
Verhalten / Affekt	Euphorie ++	
Sedation ++	Dysphorie +	
Sedation +		
Physische Abhängigkeit	++	+

Abb. 3: Wirkung von Opioiden an Rezeptoren

Wirkungshemmende Substanzen

Nicht alle Substanzen, die sich am Rezeptor anlagern, lagern gleich gut an. Wenn sich eine Substanz gerne an den Rezeptor bindet, sagt man, die Substanz hat eine hohe Affinität zum Rezeptor,



Wie wirkt LSD? Der Entdecker der Substanz, Albert Hofmann, mit einem Modell der chemischen Struktur. (Quelle: Drogen – Welt in Trance, Galerie Littmann, Basel 1991.

wenn sie sich nicht bindet, hat sie keine Affinität. Das Am-Rezeptor-Binden muss man sich als dynamischen Prozess vorstellen. Ständig bilden sich Komplexe aus Droge und freien Rezeptoren, die sich wieder lösen, wobei wieder neue Komplexe entstehen.

- Droge + freier Rezeptor ÷ Komplex

Die Gleichgewichts-Bindungskonstante K_A, die für jede Droge und ihren Rezeptor errechnet werden kann, bezeichnet die Menge Drogen, die nötig ist, um 50% der Rezeptoren zu besetzen. Wenn also das K_A klein ist, bedeutet das, dass es wenig von der Droge braucht, um die Hälfte der Rezeptoren zu besetzen. Die Affinität der Droge zum Rezeptor ist also hoch.

Wenn wir nun zu einer Droge A, die am Rezeptor x bindet, eine weitere Droge B dazu geben, die am gleichen Rezeptor bindet, wird die Wirkung von A abgeschwächt. Wir brauchen eine höhere Konzentration von A, um die gleiche Wirkung zu erzielen. Man nennt dies «kompetitive Hemmung». Wenn jetzt A eine niedrige Affinität hat und B eine hohe, kann die Wirkung von A aufgehoben werden. Antagonisten haben eine höhere Affinität als Agonisten. Das macht man sich bei Opiatüberdosierungen zunutze, wo man Narcan® spritzt, oder in der langzeitigen Behandlung, wo Nemexin®, verabreicht wird.

Was bewirkt das Opioid in den Zellen?

Wenn man untersuchen will, was die Bindung eines Agonisten an einen Rezeptor auf der Ebene der Zellen bewirkt, sieht man sich vor erhebliche methodische Probleme gestellt. Da sich die Orte des Effektes im zentralen Nervensystem befinden, entziehen sich die Strukturen den neugierigen Blicken der Forscher. Das Wissen, das man heute hat, zieht man aus Beobachtungen aus Tierversuchen, bei denen man das Gehirn der Tiere untersucht oder aus Beobachtung von Zellkulturen. So ist heute nicht restlos geklärt, was die Opiate an den Zellen bewirken. Es scheint so, dass sie durch die Bindung an den Rezeptor ein sog. G-Protein aktivieren, das dann einen Effekt auf den Stoffwechsel der Zellen ausübt. Dieses G-Protein kann einen sog. «second messenger» aktivieren oder direkt auf Ionenkanäle wirken. Ionenkanäle sind Strukturen auf der Zellmembran die elektrisch geladene Teilchen, Ionen, durchlassen. Es kommt so zu einer Veränderung der elektrischen Ladung.

Wieso die Zellen überhaupt Rezeptor-Strukturen besitzen, ist eigentlich einfach zu beantworten. Der Organismus funktioniert so, dass er selber Substanzen produziert, die an die Rezeptoren anlagern. Er braucht sie, um die Komplexen Vorgänge des Lebens zu steuern. Wenn wir uns also Drogen zuführen, führen wir uns Substanzen zu, die körpereigenen soweit gleichen, dass sie an den gleichen Rezeptoren anlagern.

Das Gehirn selber lässt sich als Netzwerk von Nervenzellen verstehen, die in einem Gleichgewicht zwischen erregenden und dämpfenden Impulsen steht. Wir kennen die beiden daraus folgenden Zustände ja recht gut: Ruhe und Aktivität, Wachheit und Schläfrigkeit, usw. Das Eingreifen in das System mit Drogen kann das Gleichgewicht auf die eine oder andere Seite verschieben.

Das Belohnungssystem im Gehirn

Verhalten, das das eigene Leben erhält, wird durch positiver Empfindung verstärkt. Dazu gehört die Nahrungsaufnahme. Aber ebenso ist Verhalten, das die Art erhält, mit Lust verknüpft, wie Sexualität, Mutterverhalten u.ä. Die Strukturen im Gehirn, die diese angenehmen Gefühle vermitteln, kennt man heute einigermassen. Man nennt sie das «Belohnungssystem». Alle Drogen wirken auf dieses Belohnungssystem und lösen deshalb angenehme Gefühle aus. Die unterschiedlichen Wirkungen der Drogen kommen einerseits dadurch Zustande, dass die einen mehr aktivieren, die anderen mehr dämpfen und vor allem, dass sie an verschiedenen Stellen des Belohnungssystems einwirken. Leute die mehrere Substanzen gleichzeitig einnehmen, ein Phänomen, das man leider nur zu gut kennt, stimulieren ihr Belohnungssystem also vermehrt.

Aus der Erkenntnis, dass alle Drogen letztlich im gleichen System einwirken, lässt sich ein Modell für Drogensucht entwickeln, das für alle Drogen, legale und illegale, gilt. ■