

Aus der Psychiatrischen und Nervenklinik des Universitäts-Krankenhauses
Hamburg-Eppendorf (Direktor: Prof. Dr. BÜRGER-PRINZ)

Semiquantitative Bestimmung der körperlichen Gewöhnung („physical dependence“) bei Morphin- und Methadon-Therapie*

Von

O. SCHRAPPE, J. M. BURKHARD und K. GEHLKEN

Mit 4 Textabbildungen

(Eingegangen am 13. März 1959)

Zu den spezifischen Wirkungen von Morphin und „morphinähnlich wirkenden Verbindungen“ — diesen Begriff hat SCHAUMANN geprägt — gehört das Vermögen, bei wiederholter Anwendung „physical dependence“ herbeizuführen. „Physical dependence“ — dieser Begriff ist nicht exakt übersetzbare¹ — ist eine hypothetische (weil bis heute nicht direkt erfaßbare) Zustandsänderung des Zentralnervensystems (vielleicht sogar des ganzen Organismus), die durch außerordentliche Labilität gekennzeichnet ist. Sie vergrößert sich bei positiver Medikamentenbilanz bis zu einem Grenzwert (ANDREWS u. HIMMELSBACH) und vermindert sich bei negativer Bilanz. Übersteigt letztere einen bestimmten Wert (z. B. durch

* Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Untersuchungen wurden durch eine großzügige Unterstützung, welche uns die Firma Deutsche Hoffmann-La Roche AG., Grenzach, gewährte, sehr gefördert.

¹ SCHAUMANN übersetzte physical dependence mit „körperliche Abhängigkeit“ bzw. „Hörigkeit“. Beide Begriffe sind unseres Erachtens unglücklich gewählt. Hörigkeit wird nämlich vor allem durch die „psychic dependence“ hervorgerufen und kommt auch bei Suchten vor, bei denen ein gleichzeitiges Bestehen von physical dependence nicht erwiesen ist (z. B. Pervitin-Sucht, Phenacetin-Sucht u. a.). Der Begriff „körperliche Abhängigkeit“ vernachlässigt, daß in vielen Fällen von chronischem Gebrauch von Morphin und ähnlich wirkenden Verbindungen (aber auch z. B. von Barbitursäuren) physical dependence angenommen werden muß, obwohl es bei einer negativen Bilanz zwischen Bedarf und Zufuhr des Mittels keineswegs zu Abstinenzerscheinungen kommt, die allein eine körperliche „Abhängigkeit“ von weiterer Mittelzufuhr nahelegen würden. In diesen Fällen ist das Fehlen von Abstinentzzeichen als somatische Folge des chronischen Mittelgebrauchs also nicht von der weiteren Mittelzufuhr abhängig. Die Abstinentzzeichen sind unseres Erachtens nur *eine* somatische Entäußerungsform der physical dependence; über andere kann bis heute noch nichts Verbindliches ausgesagt werden. — Zudem ist physical dependence ein seit vielen Jahren im anglo-amerikanischen Schrifttum gebräuchlicher Begriff. Er ist auch von der Weltgesundheitsorganisation übernommen worden. Man sollte ihn deshalb — weil er außerdem nichts präjudiziert — unverändert und auch in Wortzusammensetzungen übernehmen.

drastische Reduzierung der Medikamentenzufuhr oder abrupten Entzug des Mittels sowie — an der Zelle — durch kompetitive Verdrängung der Verbindung von den Rezeptoren durch Nalorphin), kommt es zum Auftreten von Entziehungserscheinungen. Die Abstinenzzeichen sind eine sekundäre Folge des primären Prozesses physical dependence. Die Stärke der Abstinenzerscheinungen hängt von der Größe der physical dependence ab (ANDREWS u. HIMMELSBACH). Physical dependence ist regelmäßig verbunden mit Toleranzentwicklung gegenüber Morphin und ähnlich wirkenden Verbindungen, aber selbst kein einer Toleranzentwicklung unterliegendes Phänomen. Daher muß man die Funktions- bzw. Zustandsänderungen physical dependence und Toleranz streng voneinander trennen.

KOLB u. HIMMELSBACH vom Addiction Research Center in Lexington waren die ersten, welche die physical dependence bei chronischer Verabreichung von Morphin systematisch untersuchten. Sie entwickelten ein Auswertungsverfahren, das Himmelsbachsche Punktsystem, mit dessen Hilfe die Stärke eines Abstinentysyndroms zahlenmäßig erfaßt werden konnte. Verschiedene Formen und Stärkegrade einer Abstinenzperiode ließen sich auf diese Weise miteinander vergleichen. Auch ermöglichte das Himmelsbach-Verfahren ihre Zusammenfassung zu Kollektiven. Als Versuchspersonen dienten Morphinisten, die zur Entziehungsbehandlung aufgenommen wurden, und Freiwillige, die sich während der Entziehungskur bzw. Asylierung zu Gewöhnungsversuchen zur Verfügung stellten (sogenannte former addicts). Diese Patienten wurden auf bestimmte, verschieden hohe Morphindosen eingestellt („stabilisiert“). Die nach abruptem Entzug des Morphins auftretenden Entziehungserscheinungen wurden protokolliert und ergaben die Grundlagen des Himmelsbachschen Auswertungsverfahrens.

KOLB u. HIMMELSBACH teilten die Abstinenzerscheinungen in drei Gruppen ein. Sie unterschieden meßbare, nicht oder nur schwer oder nicht genau meßbare und subjektive Veränderungen. Zu letzteren rechneten sie Nausea, Unruhe, Appetitlosigkeit, Muskelschmerzen und Hitze- und Kälteschauer; meßbar erschienen ihnen Blutdrucksteigerung, Erhöhung der Körpertemperatur, Zunahme der Atmungsfrequenz, Zunahme der Pulsfrequenz, Leukocytose, Eosinopenie und Hyperglykämie. Mydriasis, Zunahme des Hämatokritwertes, Erbrechen, Durchfall, Schwitzen, Gänsehaut, Tränenfluß, Rhinorrhoe, Speichelfluß, Tremor, Gähnen, Muskelzuckungen und Seitenlage des Patienten mit angezogenen Knien hielten sie zwar für objektive, aber nicht oder nur schwer oder nicht genau meßbare Veränderungen. Von diesen Symptomen wählten KOLB u. HIMMELSBACH nach klinischen Gesichtspunkten einige aus, denen sie eine bestimmte Wertigkeit (Punktzahl) zuordneten. Dabei erhielten die meßbaren Veränderungen das größte Gewicht. Je 2 mm Anstieg des systolischen Blutdrucks, je 0,1° Erhöhung der Körpertemperatur und Zunahme der Atmungsfrequenz um je einen Atemzug pro Minute wurden ebenso wie das Auftreten von Schwitzen, Tränenfluß, Rhinorrhoe und Gähnen mit je einem Punkt bewertet. Mydriasis, Gänsehaut, Tremor und Nausea erhielten je 3, Unruhe und Erbrechen je 5 Punkte zugeordnet. Die Summe der Punkte einer Abstinenzperiode

sollte ein Gradmesser für die Stärke der Entziehungserscheinungen darstellen. Nach ISBELL u. VOGEL galten Punktzahlen bis 15 als für Abstinenz nicht beweisend. Punktzahlen von 15—20 wurden als Ausdruck eines sehr milden, von 20—35 als Ausdruck eines mäßig starken und über 35 als Ausdruck eines schweren Abstinentzsyndroms angesehen. KOLB u. HIMMELSBACH hatten sich bei der Aufstellung ihres Auswertungsverfahrens von der Absicht leiten lassen, nach Möglichkeit alle störenden psychogenen oder vorwiegend psychogenen Abstinentzerscheinungen zu eliminieren.

Ohne Zweifel bedeutete das Vorgehen von KOLB u. HIMMELSBACH einen Fortschritt, weil die bis dahin gebräuchliche klinische Charakterisierung eines Abstinentzsyndroms in leichte bis sehr schwere Grade für exakte Untersuchungen über die physical dependence von vornherein unbrauchbar war. Andererseits ist offenkundig, daß diesem Auswertungsverfahren sehr grobe Mängel anhafteten, die auch den amerikanischen Untersuchern bekannt sind. So wird heute das Himmelsbachsche Punktsystem in Lexington nur noch zur groben quantitativen Charakterisierung eines Abstinentzsyndroms verwendet. Die Gründe für die Mängel liegen in der Konzeption des Auswertungsverfahrens begründet. Der Versuch der Ausschaltung subjektiver Einflüsse hat KOLB u. HIMMELSBACH zu einer Überbewertung sogenannter objektiver Veränderungen veranlaßt, wobei sie übersahen, daß auch z. B. Veränderungen des Blutdrucks und der Atemfrequenz in hohem Maße auf psychogenem Wege beeinflußt werden können.

Untersuchungen über die Entwicklung von physical dependence sind auch in neuerer Zeit aktuell geblieben. Zahlreiche neue halb- und vollsynthetische morphinähnlich wirkende Verbindungen sind auf ihre „physical dependence property“ zu untersuchen, was mit Hilfe des sogenannten Lexington-Tests geschieht (Einzelheiten siehe bei SCHAUMANN). Fällt dieser Test positiv aus, eignet der Verbindung eine physical dependence property, dann wird die Substanz der Kontrolle der Weltgesundheitsorganisation unterstellt. In Lexington, der einzigen Klinik in der Welt, die diese Untersuchungen vornimmt, sind im Laufe der letzten Jahre mehrere hundert morphinähnlich wirkende Verbindungen geprüft worden. Nur ein kleiner Teil befindet sich im Handel.

Im Rahmen dieser Forschungen entdeckten WIKLER, FRASER u. ISBELL vor wenigen Jahren die abstinenzprovokierende Fähigkeit des N-Allylnormorphins (Nalorphin). Sie gestattet unter bestimmten Voraussetzungen die Feststellung von physical dependence zu jedem Zeitpunkt während fortgesetzter Anwendung von Morphin und ähnlich wirkender Verbindungen. Diese Eigenschaft wird in den Vereinigten Staaten von Amerika und auch bei uns (WENDE u. SCHRAPPE) bei der Untersuchung suchtverdächtiger Personen diagnostisch ausgenützt. Sie beruht auf einem kompetitiven Antagonismus des Nalorphins, wodurch es zu einer Verdrängung der Verbindungen von spezifischen, für die physical dependence verantwortlichen Rezeptoren (SCHRAPPE) kommt.

Die amerikanischen Untersuchungen über die physical dependence waren — wie erwähnt — an Morphinisten durchgeführt worden. Originäre Verhältnisse waren daher nicht zu erwarten. IRWIN u. SEEVERS haben erst kürzlich wieder nachweisen können, daß Affen, denen über längere Zeit Morphin und ähnlich wirkende Verbindungen verabfolgt worden waren, noch monatelang nach der Entziehung sich gegenüber Morphin und ähnlich wirkender Verbindungen und (unter besonderen Voraussetzungen) auch gegenüber Nalorphin anders verhalten als gewöhnliche Tiere. Auch für den Menschen gilt bis heute — jedenfalls ist diese

Annahme nicht widerlegt —, daß fortgesetzte Anwendung von Morphin und Verbindungen mit ähnlicher Wirkung zu einer über die Zeit der eigentlichen Abstinenz hinaus fortdauernden Veränderung der Reaktionsweise diesen Mitteln gegenüber führt. Wir haben diese durch klinische Erfahrung belegte veränderte Reaktionsweise unverbindlich „Morphin erfahrung“ genannt (SCHRAPPE).

Im Rahmen von Untersuchungen über den Morphinismus hatten wir uns die Aufgabe gestellt, den Verlauf der Entwicklung von physical dependence an Patienten ohne Morphinerfahrung zu bestimmen. Da Untersuchungen an gesunden Versuchspersonen von vornherein nicht möglich waren, nutzten wir die alte psychiatrische Erfahrung aus, wonach Kranke mit endogenen Psychosen praktisch niemals durch fortgesetzte Anwendung hoher Dosen von Morphin und ähnlich wirkender Verbindungen süchtig werden (siehe die interessante Arbeit von GELMA). An Patienten mit endogenen Psychosen konnten also die geplanten Untersuchungen durchgeführt werden, wobei insofern besonders günstige Verhältnisse zu erwarten waren, als mit Morphin und anderen Verbindungen mit ähnlicher Wirkung gleichzeitig eine sinnvolle Behandlung erfolgen konnte. (Literatur über die Opiumbehandlung von Psychosen siehe bei BURCHARD.) Am besten eigneten sich Kranke mit endogenen Depressionen für unser Vorhaben.

Methodik

Die Untersuchungen wurden in der folgenden Weise vorgenommen:

1. *Vortest*. Alle Patienten erhielten vor Beginn der Behandlung mit Morphin bzw. Methadon 3 mg Nalorphin subcutan injiziert. In den folgenden 2 Std wurden alle 30—40 min Blutdruck, Atemfrequenz, rectale Körpertemperatur und Pupillenweite gemessen und mit den Werten vor der Verabreichung des Nalorphins verglichen, sowie alle subjektiven und sonstigen objektiven Veränderungen protokolliert.

2. *Placebotest*. Die 1. Injektion von Morphin bzw. Methadon zu Beginn der Behandlung wurde morgens um 7 Uhr appliziert¹. 2 Std später erhielten die Patienten 1 cm³ physiologische Kochsalzlösung, wonach im Verlaufe der nächsten beiden Stunden Messungen und Protokollierung wie beim Vortest erfolgten.

3. *Abstinentztest*. Im Verlaufe der Behandlung mit Morphin bzw. Methadon wurden in regelmäßigen Abständen Abstinentztests durchgeführt, wobei den Patienten morgens 3 mg Nalorphin injiziert wurden. Messungen und Protokollierung wie oben. Die letzte Injektion von Morphin bzw. Methadon lag entweder 2 oder 12 Std zurück („2 Std-Test“ und „12 Std-Test“).

4. *Spontane Abstinenz*. Nach mehrwöchiger Behandlung wurde das Medikament abrupt entzogen und die in den 3 (Morphin) bzw. 5 (Methadon) folgenden Tagen auftretenden Entziehungserscheinungen in gleicher Weise erfaßt.

Folgendes Behandlungsschema kam zur Anwendung:

1. *Morphin*. Die Anfangsdosis von 50 mg (morgens 20, mittags 10, abends 20 mg) wurde 3 Wochen lang gegeben. Innerhalb von 2 Tagen wurde dann die Dosis auf

¹ An den 3 voraufgegangenen Abenden gaben wir 5 mg Methadon bzw. 20 mg Morphin, wodurch die Verträglichkeit der Präparate wesentlich verbessert werden konnte.

100 mg täglich erhöht und nach insgesamt 32 Tagen Behandlung das Mittel abrupt entzogen.

2. *Methadon*. Die Anfangsdosis betrug 15 mg (morgens 5, mittags 5, abends 5 mg). Sie wurde 7 Tage lang gegeben. Vom 8.—32. Tag erhielten die Patienten 20 mg Methadon täglich, d. h. abends 10 mg.

Ergebnisse

Die Untersuchungen waren zunächst nach dem Himmelsbachschen Punktsystem ausgewertet worden. Dabei hatte sich sehr schnell gezeigt, daß mit Hilfe dieses Verfahrens vergleichbare Werte nicht zu erzielen waren. Das veranlaßte uns, ein neues Auswertungsverfahren (Hamburg-Punktsystem) zu entwickeln.

Das Hamburg-Punktsystem

Diesem Auswertungsverfahren liegen 1012 Einzelbeobachtungen zugrunde, und zwar

- 144 Beobachtungen der Eigenwirkung des Nalorphins (Vortests),
- 75 Placebotests,
- 625 Abstinenztests und
- 168 Tage spontaner Abstinenz.

Alle in den einzelnen Gruppen beobachteten klinischen Erscheinungen wurden tabellarisch zusammengefaßt und miteinander verglichen. Aus an anderem Ort geschilderten Gründen (SCHRAPPE) haben wir die Abstinenzerscheinungen nach ihrer Spezifität in Symptome erster und zweiter Ordnung (spezifische und unspezifische Symptome) eingeteilt.

Als Abstinenzsymptome erster Ordnung haben folgende Veränderungen zu gelten:

1. Kälteschauer, Kältegefühl und Gänsehaut.
2. Gähnen, Niesen, Husten, Singultus.
3. Wärme- und Hitzegefühl sowie Schweißausbruch.
4. Rhinorrhoe, Tränenfluß, Salivation.
5. Durchfall.
6. Leibscherzen, verstärkte Peristaltik („Rumoren“, „Kollern“), Stuhldrang.
7. Brechreiz und Erbrechen.
8. Extreme Mydriasis, d.h. Erweiterung der Pupillen um 3 mm und mehr.
9. Bewegungsautomatismen, schwerste ängstliche Getriebenheit, psychomotorische Unruhe.
10. Muskuläre Mißempfindungen und Schmerzen, die von den Patienten als „Ziehen“, „Reißen“ und „Muskelkater“ bezeichnet wurden.
11. Sehr starkes Hitzegefühl, das von den Patienten als „Brennen“ bezeichnet wurde.

Die restlichen Erscheinungen werteten wir als Symptome zweiter Ordnung:

1. Erhöhung der Körpertemperatur um $0,3^{\circ}$ und mehr.
2. Zunahme der Atmungsfrequenz um drei Atemzüge pro Minute und mehr.
3. Mydriasis, sofern die Pupillenerweiterung nur 1—2 mm betrug.
4. Anstieg des systolischen Blutdrucks um 10 mm und mehr.
5. Angstgefühl, innere Unruhe; Verstärkung der unter der Morphinbehandlung gebesserten Symptomatik (Psychosedemaskierung nach BURCHARD).
6. Übelkeit.
7. Kopf- und Herzschmerzen; Herzklopfen; Oppressions- und Schwerengefühl.

Die Reihenfolge innerhalb der einzelnen Gruppen ergab sich nach der Häufigkeit der Symptome während der spontanen Abstinenz. Sie beinhaltet keine weitere Abstufung der Spezifität der einzelnen Abstinenzzeichen.

Entsprechend ihrer Spezifität haben wir den einzelnen Symptomen ein sehr unterschiedliches Gewicht zugemessen. Die Symptome erster Ordnung bewerteten wir mit 10 und die Symptome zweiter Ordnung mit 1 Punkt. Innerhalb eines Beobachtungszeitraumes wurde das Auftreten eines einzelnen Symptoms nur einmal gezählt.

Bei der Bewertung der während einer Beobachtungsperiode registrierten Veränderungen, die dem klinischen Eindruck entsprechen sollte, führte bei gleichzeitigem Auftreten mehrerer Symptome die einfache Summierung der dazugehörigen Punktzahlen nur zu einem ungenügenden Resultat. Deshalb haben wir eine Umrechnung vorgenommen (Tab. 1), die für jede einzelne Abstinenzperiode den entsprechenden Abstinenzpunktswert ergab.

Ein Nalorphintest ist nach unseren Erfahrungen dann als „positiv“ zu bewerten, wenn er 20 Punkte und mehr zählt, anderenfalls ist der Testausfall als „negativ“ zu bezeichnen. Für die spontane Abstinenz gilt sinngemäß, daß nur Punktwerte von 20 und darüber für das Auftreten von Abstinenzerscheinungen kennzeichnend sind. Überschneidungen (d. h. „positiver“ Testausfall im Vortest bzw. Placebotest) sind kaum zu erwarten¹.

Die Häufigkeit des Auftretens der einzelnen Symptome während der spontanen Abstinenz, der Nalorphin-provozierten Abstinenz, nach Placebo-Injektion und bei dem Vortest mit Nalorphin ist in Abb. 1 dargestellt. Es zeigte sich, daß mit Ausnahme von Wärme- und Hitzegefühl

¹ Unsere zwei „falschen“ Testergebnisse (unter 68 Vortests) können wir nicht erklären (siehe Abb. 2). Hinsichtlich des einen hohen Placebotestwertes siehe später.

Tabelle 1. Umrechnungstabelle zum Hamburg-Punktsystem der semiquantitativen Erfassung der Abstinenzerscheinungen

Anzahl		Punktzahl	Anzahl		Punktzahl
spezifischer	unspezifischer		spezifischer	unspezifischer	
Abstinenzsymptome			Abstinenzsymptome		
	0	0	4	0	100
	1	1		1	101
	2	3		2	103
	3	6		3	106
	4	10		4	110
	5	15		5	115
	6	21		6	121
	7	28		7	128
1	0	10	5	0	150
	1	11		1	151
	2	13		2	153
	3	16		3	156
	4	20		4	160
	5	25		5	165
	6	31		6	171
	7	38		7	178
2	0	30	6	0	210
	1	31		1	211
	2	33		2	213
	3	36		3	216
	4	40		4	220
	5	45		5	225
	6	51		6	231
	7	58		7	238
3	0	60	7	0	280
	1	61		1	281
	2	63		2	283
	3	66		3	286
	4	70		4	290
	5	75		5	295
	6	81		6	301
	7	88		7	308
			8	0	360
				1	361
				2	363
				3	366
				4	370
				5	375
				6	381
				7	388

sowie Schweißausbruch (Symptom 3 der Gruppe I. Ordnung) unter den spezifischen Abstinenzsymptomen lediglich solche zu finden waren, die fast ausschließlich nur während der spontanen und Nalorphin-provozierten Abstinenz auftraten. Im Gegensatz hierzu fanden sich Symptome II. Ordnung auch verhältnismäßig häufig nach Placebo-Injektion und bei den Vortests. Das erwähnte Symptom 3 gehört in die Gruppe der

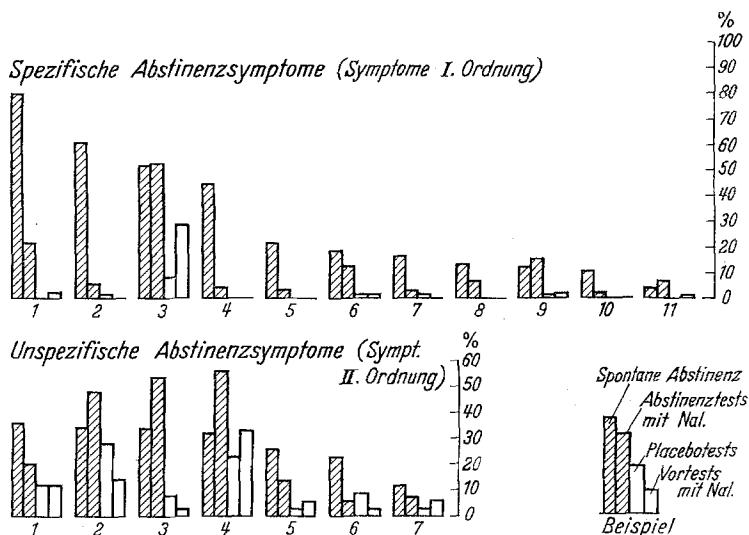


Abb. 1. Relative Häufigkeit der bewerteten Symptome während verschiedener Beobachtungsperioden.
Die Numerierung entspricht der Aufstellung auf den Seiten 23 und 24

Symptome I. Ordnung, weil es sehr häufig gleichzeitig mit den Symptomen 11 („Brennen“) und 1 (Kältegefühl, Kälteschauer und Gänsehaut) auftritt.

In Abb. 2 ist die Versuchsreihe mit Morphin in der Auswertung nach HIMMELSBACH der Auswertung nach dem Hamburg-Punktsystem gegenübergestellt worden. Die Gegenüberstellung zeigt, daß bei Anwendung des Himmelsbachschen Punktsystems keine den tatsächlichen klinischen Verhältnissen entsprechende Differenzierung zwischen den einzelnen Beobachtungsperioden erkennbar wird. Im Gegensatz hierzu vermittelt das Hamburg-Punktsystem auf den ersten Blick wesentliche quantitative Differenzen, die mit dem klinischen Eindruck in idealer Weise übereinstimmen.

Eine Reihe einzelner Verläufe haben wir tabellarisch dargestellt. Aus der Tab. 2 ist zu entnehmen, daß im Einzelfalle im Verlauf der Entwicklung von physical dependence die unterschiedlichsten Testergebnisse zu beobachten sind. Dieses Phänomen findet seine Erklärung in der wohl fundierten Annahme, daß es sich bei den zur Auswertung herangezogenen

Abstinenzzeichen um die sekundären Entäußerungen des primären Prozesses physical dependence handelt, die bereits durch die Persönlichkeit transformiert worden sind. Die Persönlichkeit und Individualität des Patienten ist als „Umformer“ zwischen physical dependence und Abstinentzsnydrom zu denken. Wir haben, sicher unabhängig von den bei unserem Untersuchungsgut vorliegenden Krankheiten, insbesondere

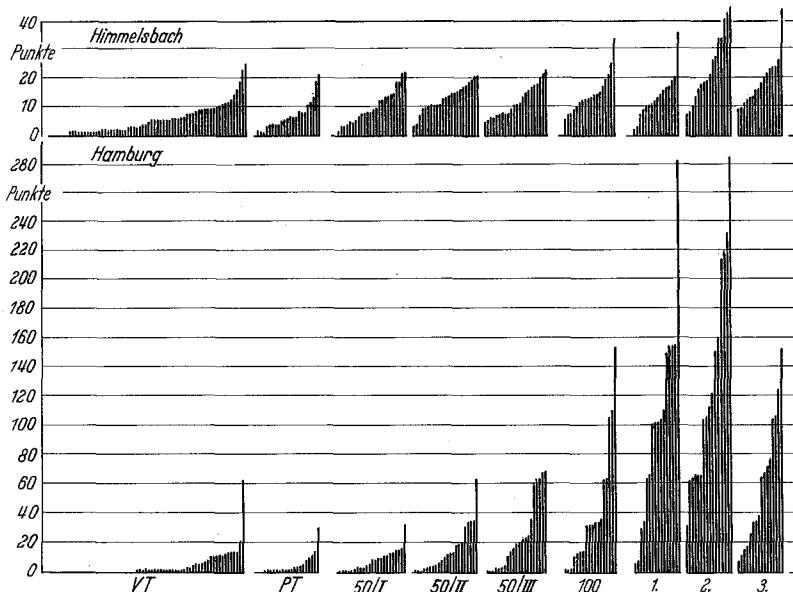


Abb.2. Gegenüberstellung von 68 Vortests (VT), 24 Placebo tests (PT), 87 2 Std-Abstinentztests (50/I, 50/II, 50/III und 100) und drei Tagen spontaner Abstinenz (1., 2. und 3.) vor, während bzw. nach Morphinbehandlung in der Auswertung nach HIMMELSBACH und dem Hamburg-Punktsystem. — 50/I = 2 Std-Abstinentztests nach 7 Tagen Behandlung mit 50 mg Morphin täglich; 50/II = 2 Std-Abstinentztests nach 14 Tagen Behandlung mit 50 mg Morphin täglich; 50/III = 2 Std-Abstinentztests nach 21 Tagen Behandlung mit 50 mg Morphin täglich; 100 = 2 Std-Abstinentztests nach 28 Tagen Behandlung mit Morphin (zuletzt 100 mg täglich)

bei jedem Nalorphintest, mit einer beinahe einmaligen Ausgangslage zu rechnen, die ganz offenbar auch dann noch erheblich ins Gewicht fällt, wenn die äußeren Versuchsbedingungen stets konstant gehalten werden. Der Einfluß der Untersuchungsbedingungen ist, wie wir noch zeigen werden, tatsächlich von erheblicher Bedeutung. Die jeweilige Ausgangslage beeinflußt die Nalorphin-provozierte Abstinenz wesentlich stärker als die spontane Abstinenz. Bei letzterer konnten wir in der Mehrzahl der Fälle einen übereinstimmenden Kurvenverlauf beobachten, wenngleich quantitative Unterschiede zwischen den einzelnen Patienten unverkennbar waren.

Der Einfluß der Untersuchungsbedingungen läßt sich am besten durch Gegenüberstellung von Abstinentzsnydromen nachweisen, von denen die

eine Hälfte durch Injektion des Nalorphins 2 Std nach der letzten Morphininjektion provoziert wurde, die andere Hälfte durch Injektion der gleichen Nalorphinmenge 12 Std nach der letzten Morphininjektion. Die Stärke der Abstinenz ist beim 12 Std-Test wesentlich größer als beim 2 Std-Test.

Tabelle 2. *Hamburg-Punktwerte*
(Morphinserie)

Fall Nr.	PT	50/I	50/II	50/III	100	1.	2.	3.
I	1	13	13	13	33	153	115	75
II	1	13	31	61	31	110	220	106
III	1	16	1	11	16	150	121	10
IV	1	33	6	16	1	63	106	33
V	1	1	6	33	1	153	103	33
VI	1	0	1	0	3	103	33	63
VII	0	13	20	6	33	6	63	13
VIII	1	1	1	1	13	101	153	36
IX	31	11	10	3	110	153	286	66
X	3	1	36	31	156	103	63	6
XI	3	1	36	70	16	66	66	106
XII	6	11	3	33	11	283	216	153
XIII	1	10	36	33	63	31	231	121
XIV	11	11	13	1	31	30	66	16
XV	0	1	3	20	36	103	160	70
XVI	0	10	20	36	33	11	66	25

PT = Placebotest; 50/I, 50/II und 50/III = 2 Std-Tests nach 7, 14 bzw. 21 Tagen Behandlung mit 50 mg Morphin täglich; 100 = 2 Std-Test am 28. Tage der Morphin-behandlung (100 mg tägl.). 1. = 1. Tag der spontanen Abstinenz; 2. = 2. Tag der spontanen Abstinenz; 3. = 3. Tag der spontanen Abstinenz.

Wegen der Unregelmäßigkeiten der Testergebnisse bei den meisten Patienten haben wir unsere einzelnen Beobachtungsperioden zu Kollektiven zusammengefaßt, wobei wir folgende Berechnung anwendeten:

Die einzelnen Tests wurden nach ihren Punktwerten in Klassen eingeteilt, und zwar

Klasse	I = Punktwerte bis 9,
„	II = „ von 10 bis 28,
„	III = „ „ 30 „ 58,
„	IV = „ „ 60 „ 88,
„	V = „ „ 100 „ 128,
„	VI = „ „ 150 „ 178,
„	VII = „ „ 210 „ 238,
„	VIII = „ „ 280 „ 308,
„	IX = „ „ 360 und mehr.

Für alle Beobachtungsperioden (Vortest, Placebotest, Abstinenztest zu verschiedenen Zeiten der Morphin- bzw. Methadonbehandlung,

spontane Abstinenz) bestimmten wir klassenweise die relative Häufigkeit der Abstinentenzpunktewerte. Nach der Formel

$$AS = (I + 2 \cdot II + 3 \cdot III + \dots + 9 \cdot IX) - 100$$

errechneten wir eine „Abstinentenzsumme“ für jede Beobachtungsperiode (Tab.3).

Tabelle 3

	Relative Häufigkeit von Punktewerten in den Klassen										
	N	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	AS
VT (3 mg Nal)	68	81	17	1	1						22
VT (10 mg Nal)	58	59	38	3							44
PT Morphin	24	83	13	4							21
PT Methadon	23	87	13								13
<i>Morphin:</i>											
2 Std-Abstinentenztests mit 3 mg Nal											
50/I	24	50	46	4							54
50/II	23	44	35	17	4						81
50/III	22	36	18	23	23						133
100	18	17	22	33	11	11	6				195
12 Std-Abstinentenztests mit 3 mg Nal											
50—4	11	27	27	36	10						129
50—11	13	15	54	31							116
50—18	16	6	56	12		25					179
100—32	15		13	40	27	20					254
Spontan Abstinenz											
1. Tag	16	6	6	13	13	31	25		6		362
2. Tag	16				6	31	25	13	19	6	446
3. Tag	16	6	25	19	25	19	6				244

VT = Vortest; PT = Placebotest; 50/I, 50/II und 50/III = 2 Std-Tests nach 7, 14 bzw. 21 Tagen Behandlung mit 50 mg Morphin täglich. 50—4, 50—11 und 50—18 = 12 Std-Tests nach 4, 11 bzw. 18 Tagen Behandlung mit 50 mg Morphin täglich. 100 = 2 Std-Test am 28. Tage der Morphinbehandlung (100 mg täglich). 100—32 = 12 Std-Test am 32. Tage der Morphinbehandlung (100 mg täglich).

Diskussion der Ergebnisse

Die „Abstinentenzsummen“ sind in den Abb. 3 (Morphin) u. 4 (Methadon) graphisch dargestellt worden.

1. *Abstinentenztests.* Es ergibt sich in beiden Untersuchungsreihen ein deutlicher Unterschied zwischen den 2 Std- und 12 Std-Abstinentenztests insofern, als letztere stets höhere Werte erreichten als die 2 Std-Tests. Für die drei vergleichbaren 12 Std-Tests in der Morphinserie 50—4, 50—11 und 50—18 errechneten wir etwa gleichgroße Werte (129, 116 und 179),

der Test 100-32 lag mit 254 wesentlich höher -- ohne Zweifel, weil inzwischen die Morphindosis erhöht worden war. Bei den 2 Std-Tests der gleichen Serie ist im Gegensatz zu den 12 Std-Tests ein kontinuierlicher Anstieg der Abstinenzsummen von Woche zu Woche unverkennbar (54, 81 und 133); der Test 100 erreicht mit 195 den höchsten 2 Std-Testwert (Folge der Dosiserhöhung).

Tabelle 3 (Fortsetzung)

	Relative Häufigkeit von Punktewerten in den Klassen										
	N	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	AS
VT (3 mg Nal)	68	81	17	1	1						22
VT (10 mg Nal)	58	59	38	3							44
PT Morphin	24	83	13	4							21
PT Methadon	23	87	13								13
<i>Methadon:</i>											
2 Std-Abstinentztests mit 3 mg Nal											
15	22	55	32	9	4						62
20/I	20	20	40	25	10	5					155
20/II	19	10	32	37	21						179
20/III	9	33	22	11	22	11					153
12 Std-Abstinentztests mit 3 mg Nal											
15—4	23	22	48	22		8					124
20—11	21	24	19	29	19	9					170
20—18	19	11	26	26	5	26		5			226
20—25	9	11		44	22	22					241
Spontan Abstinentz											
1. Tag	19	63	10	16	10						71
2. Tag	19	21	21	21	16	21					195
3. Tag	19	10	16	26	16	32					244
4. Tag	9	33		11	33	22					208
5. Tag	9	11	44	11		33					197

VT = Vortest; PT = Placebotest. 15 = 2 Std-Test nach 7 Tagen Behandlung mit 15 mg Methadon täglich. 20/I, 20/II und 20/III = 2 Std-Tests nach 14, 21 bzw. 28 Tagen Behandlung mit 20 mg Methadon täglich. 15—4 = 12 Std-Test am 4. Tag der Methadonbehandlung (15 mg täglich). 20—11, 20—18 und 20—25 = 12 Std-Tests nach 11, 18 bzw. 25 Tagen Behandlung mit 20 mg Methadon täglich.

Der kontinuierliche Anstieg der 2 Std-Tests bei gleichbleibender Dosierung bedarf einer besonderen Erklärung: Er kann nicht Folge einer Größenzunahme der physical dependence sein; in diesem Falle müßte man eine gleichsinnige Zunahme der Abstinentzsummen auch bei den 12 Std-Tests finden können, was nicht der Fall ist. Es bietet sich jedoch eine andere Erklärungsmöglichkeit an: Die Nalorphinwirkung ist der Ausdruck einer Konkurrenz von (z. B.) Morphin und Nalorphin an bestimmten Rezeptoren. Bei der akuten Intoxikation sind die Verhältnisse

einfach. Nalorphin — die Anwendung eines Morphinantagonisten kann lebensrettend sein! — verdrängt das Morphin von jenen Rezeptoren, welche die gefährlichen depressorischen Morphinwirkungen vermitteln. Auf diese Weise wird das Nalorphin absorbiert. Führt Morphin nicht zu einer bestimmten Größe der Depression, dann ist Nalorphin wirkungslos; es kann sogar synergistisch (d. h. selbst depressorisch) wirken (WENDEL u. LAMBERTSEN). Komplizierter, wenn auch prinzipiell ähnlich, hat man sich die abstinenzprovokerende Wirkungsweise des Nalorphins vorzustellen. Nach unserer Vorstellung (SCHRAPPE) spielt sich beim Abstinentztest die Konkurrenz an zwei Gruppen von Rezeptoren ab, von denen die eine extracellulär (das sind die Rezeptoren, die bei einer Intoxikation das klinische Bild bewirken) und die andere intracellulär zu denken ist. Letztere ist für die Entwicklung von physical dependence verantwortlich¹.

Beim 2 Std-Test erfolgte die Nalorphingabe zeitlich auf dem Höhepunkt der Morphinwirkung, jedenfalls so lange, bis der Organismus eine gewisse Toleranz gegenüber den akuten „antiprotektiven“ (SCHAUMANN) Morphinwirkungen erworben hatte. Solange keine genügende Toleranz bestand, d. h. solange akute Morphinwirkungen vorhanden waren, wirkte Nalorphin hier kompetitiv hemmend. Nach unserer Vorstellung ist die kompetitiv hemmende Wirkung mit einer Absorption von Nalorphin verbunden, von dem dann nur noch ein Teil in das Zellinnere eindringen kann, um dort an den die physical dependence vermittelnden Rezeptoren kompetitiv hemmend zu wirken. Mit zunehmender Toleranzentwicklung gegenüber den akuten antiprotektiven Morphinwirkungen vergrößert sich die ins Zellinnere gelangende Nalorphinmenge. Hierdurch

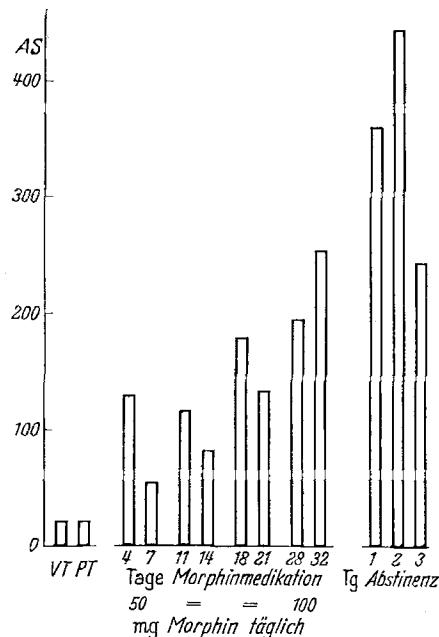


Abb. 3. Abstinencezummen der Kollektive bei Morphinbehandlung. — VT Vortest; PT Placebo-test; 4, 11, 18 = 12 Std-Abstinentztests nach 4, 11 bzw. 18 Tagen Behandlung mit 50 mg Morphin täglich; 7, 14, 21 = 2 Std-Abstinentztest nach 7, 14 bzw. 21 Tagen Behandlung mit 50 mg Morphin täglich; 28 = 2 Std-Abstinentztest nach 28 Tagen Morphinbehandlung (zuletzt 100 mg täglich); 32 = 12 Std-Abstinentztest nach 32 Tagen Morphinbehandlung (zuletzt 100 mg täglich); 1, 2, 3 = 1., 2. und 3. Tag der spontanen Abstinenz

¹ SEEVERS nimmt eine weitere intracelluläre Rezeptorengruppe an, welche die erregende Morphinwirkung vermittelt. Sie können wir hier außer Betracht lassen.

entsteht ein stärkeres Abstinenzsyndrom. Unsere Befunde sprechen dafür, daß nach vierwöchiger Anwendung 20 mg Morphin noch immer eine spürbare aktuelle Wirkung entfalten. So kommt es, daß der 2 Std-Abstinentest zu geringeren Werten führt als der 12 Std-Test.

Beim Methadon sind die Verhältnisse ähnlich, wenngleich den veränderten Zeitbedingungen der Methadonwirkung Rechnung getragen werden muß. Hier ergaben sich zunächst bei den vergleichbaren 2 Std-Tests

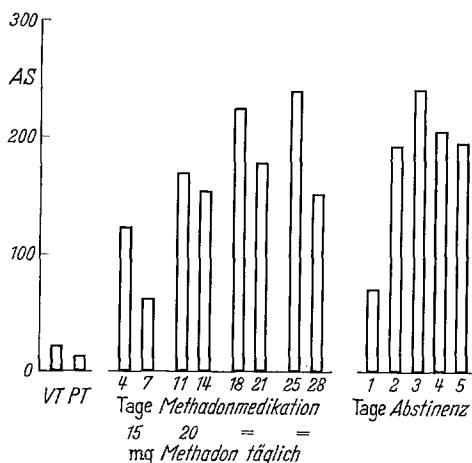


Abb. 4. Abstinentzsummen der Kollektive bei Methadonbehandlung. — VT Vortest; PT Placebo-test; 4 = 12 Std-Abstinentest nach 4 Tagen Behandlung mit 15 mg Methadon täglich; 7 = 2 Std-Abstinentest nach 7 Tagen Behandlung mit 15 mg Methadon täglich; 11, 18, 25 = 12 Std-Abstinentests nach 11, 18 bzw. 25 Tagen Behandlung mit 20 mg Methadon täglich; 14, 21, 28 = 2 Std-Abstinentests nach 14, 21 bzw. 28 Tagen Behandlung mit 20 mg Methadon täglich; 1, 2, 3, 4, 5 = 1., 2., 3., 4. und 5. Tag der spontanen Abstinenz

dem geschilderten Mechanismus verhindern, daß Nalorphin seine volle abstinenzprovozierende Wirkung entfalten kann. Bei zunehmender Toleranzentwicklung verstärken sich die Abstinentzerscheinungen. Die Toleranzentwicklung hat aber am Ende unserer Versuchsperiode noch nicht einen solchen Grad erreicht, daß sie sich auf die Abstinentzstärke des 2 Std-Tests auswirken könnte. Daher sind dort keine wesentlichen Unterschiede zwischen den einzelnen Tests während täglicher Applikation von 20 mg Methadon erkennbar.

2. *Vortests und Placebotests.* Der Unterschied der errechneten Abstinentzsummen zu denen der Abstinentests ist eindeutig. Die kleine Differenz zwischen den Placebotests von Morphin und Methadon könnte im Sinne unserer Theorie damit zusammenhängen, daß beim Morphin eher (d. h.

20/I, 20/II und 20/III Abstinentzsummen von 155, 179 und 153, d.h. Werte, die recht gut übereinstimmen. Bei den 12 Std-Tests 20-11, 20-18 und 20-25 hingegen fanden wir wieder einen kontinuierlichen Anstieg der Abstinentzsummen von 170 über 226 bis 241. Entsprechend unserer Theorie möchten wir diese Befunde folgendermaßen deuten: Von Methadon ist bekannt (EDDY, HALBACH u. BRAENDEN), daß es eine 4 mal längere Wirkungsdauer als Morphin hat (wenn man die abstinenzverhütende Wirkung im Lexingtonschen Substitutionsversuch als Wirkungsmerkmal annimmt). Wir glauben daher, daß beim Methadon auch noch 12 Std nach der letzten Injektion akute antiprotektive Wirkungen bestehen, die nach

schon innerhalb des Beobachtungszeitraumes) eine Wirkungsabschwächung eintritt, so daß man häufiger als beim Methadon einmal Veränderungen antrifft, die nach unserem Punktschema bewertet werden müssen.

3. Spontane Abstinenz. Beim Morphin setzten die spontanen Abstinentzerscheinungen schon innerhalb der ersten 24 Std in ziemlicher Stärke ein und erreichten am 2. Tag ihren Höhepunkt. Am 3. Tage lassen sie merklich nach. Die Stärke der spontanen Abstinenz ist wesentlich größer als die der Abstinentztests. Im Gegensatz hierzu ist beim Methadon kein Größenunterschied der Abstinentzsummen zwischen Nalorphin-provozierte und spontaner Abstinenz festzustellen. Die Spontanabstinenz macht sich innerhalb der ersten 24 Std diskret bemerkbar und erreicht erst am 3. Tage den höchsten Wert. Dann klingen die Entziehungserscheinungen langsam ab. Der Unterschied zwischen Morphin und Methadon beruht unseres Erachtens allein auf der unterschiedlichen Wirkungsdauer beider Verbindungen.

Morphin und Methadon zeigen mithin bei unserer Versuchsanordnung ein differentes „Abstinentzmuster“. Wir vereinen unter diesem Begriff die spontane und die Nalorphin-provozierte Abstinenz. Die Analyse der Abstinentzmuster zeigt, daß mit Ausnahme der unterschiedlichen aktuellen Wirkungsdauer beider Verbindungen eine prinzipielle Verschiedenheit ihrer „physical dependence property“ nicht wahrscheinlich zu machen ist. Die physical dependence property von 15 bzw. 20 mg Methadon gleicht quantitativ der von 50 bzw. 100 mg Morphin täglich. Das Mengenverhältnis 1:3 bzw. 1:5 liegt höher als beim Vergleich analgetisch äquiativer Dosen (1:1,7—2,5 nach der Zusammenstellung von EDDY, HALBACH u. BRAENDEN). Es ist niedriger als der im Lexington-Test ermittelte Wert (1:8,3). Nach SCHAUmann beruht dieser hohe Wert darauf, „daß hier die Wirkungsdauer als Morphinsubstitut gegenüber den Abstinentzerscheinungen 4 mal größer ist als diejenige des Morphins“. Unser Wert läßt sich ohne Zweifel besser mit der allgemeinen Regel vereinbaren, daß bei den morphinähnlich wirkenden Verbindungen analgetische Wirkung und physical dependence property miteinander parallel gehen (SCHAUMANN).

Zusammenfassung

Es werden Untersuchungen über die Entwicklung der körperlichen Morphingewöhnung („physical dependence“) während fortgesetzter therapeutischer Anwendung von Morphin und Methadon beim Menschen ohne „Morphinerfahrung“ beschrieben. Als Maßstab für die Größe der physical dependence dienten die Abstinentzsindrome nach Nalorphininjektion und nach abruptem Entzug des Mittels. Es wird besonders betont, daß die Entziehungserscheinungen zwar unmittelbare Folge des primären Prozesses physical dependence darstellen, daß sie jedoch bereits

durch die Persönlichkeit und Individualität des einzelnen transformiert worden sind, wodurch sich die außerhalb der Versuchsanordnung liegende Streuung der Versuchsergebnisse erklärt. Eine quantitative oder auch nur annähernd quantitative Erfassung der Abstinenzsyndrome ist nach dem Vorgehen von HIMMELSBACH nicht möglich. Es wird daher ein eigenes Auswertungsverfahren (Hamburg-Punktsystem) mitgeteilt, das eine genaue Bestimmung der Stärke einer Abstinenzperiode erlaubt und — unter Berücksichtigung der prinzipiellen Schwierigkeiten eines Schlusses auf die physical dependence — eine semiquantitative Bestimmung der physical dependence ermöglicht. Auf diese Weise gelang uns die kurvenmäßige Darstellung der Entwicklung von physical dependence, als deren wesentlichstes Ergebnis die Tatsache Beachtung verdient, daß — entsprechend den Ergebnissen aus Lexington — bereits nach 4 tägiger Verabreichung von 50 mg Morphin bzw. 15 mg Methadon auch beim Menschen ohne Morphinerfahrung massenstatistisch eine für beide Verbindungen gleichgroße „physical dependence“ angenommen werden muß, sofern man analgetisch äquiativ Dosen zugrunde legt. Auf die differenten „Abstinenzmuster“ von Methadon und Morphin wird hingewiesen. Die Verschiedenheit legt nahe, daß es ungenügend ist, die Stärke der physical dependence lediglich nach dem Ergebnis des Lexington-Tests zu ermitteln.

Auf die Besonderheiten und Schwierigkeiten der Deutung des Nalorphin-Abstinenztests wird hingewiesen. Demnach hat — was für die Anwendung des Nalorphintests bei Suchtverdächtigen wichtig ist — nur ein „positiver“ Testausfall diagnostisches Gewicht. Er beweist das Vorliegen von physical dependence — nicht hingegen von Sucht (denn unter unserem Untersuchungsgut befand sich nicht ein einziger Süchtiger!). Ein „negativer“ Testausfall schließt hingegen das Bestehen von physical dependence nicht mit Sicherheit aus. Zu berücksichtigen ist aber, daß die diagnostische Treffsicherheit des Nalorphintests mit steigender Dosierung von morphinähnlich wirkenden Verbindungen und zunehmender Toleranzentwicklung ansteigt. Zu beachten ist ferner, daß es bei entzogenen Morphinisten mitunter eine „paradoxe“ Nalorphinwirkung gibt (Nalorphin wirkt dabei morphinähnlich!), worauf wir an anderem Ort hinwiesen (WENDE u. SCHRAPPE; SCHRAPPE). Der diagnostische Nalorphintest sollte daher bei Suchtverdacht nur von erfahrenen Untersuchern vorgenommen werden, die mit der Problematik dieser Methode vertraut sind.

Literatur

- ANDREWS, H. L., and C. K. HIMMELSBACH: Relation of the intensity of the morphin abstinence syndrom of dosage. *J. Pharmacol. exp. Ther.* **81**, 288 (1944). — BURCHARD, J. M.: Pharmakopsychiatrische Untersuchungen über die Wirkungsweise der Opiumalkaloide bei endogenen Psychosen. *Nervenarzt* **29**, 103 (1958). —

EDDY, N. B., H. HALBACH and O. J. BRAENDEN: Synthetic substances with morphine-like effect. Relationship between analgesic action and addiction liability, with a discussion of the chemical structure of addiction-producing substances. Bull. Wld Hlth Org. **14**, 353 (1956). — GELMA, E.: Note sur la façon de réagir des schizophrènes à l'égard de la morphinisation. Cah. Psychiat. **8**, 15 (1952). — ISBELL, H., and V. VOGEL: The addiction liability of methadon (amidone, dolophine, 10820) and its use in the treatment of the morphine abstinence syndrome. Amer. J. Psychiat. **105**, 909 (1949). — IRWIN, S., and M. H. SEEVERS: Altered response to drugs in the post addict (*Macaca mulatta*). J. Pharmacol. exp. Ther. **116**, 31 (1956). — KOLB, L., and C. K. HIMMELSBACH: Clinical studies of drug addiction. III. A critical review of the withdrawal treatments with method of evaluating abstinence syndromes. Amer. J. Psychiat. **94**, 759 (1938). — SCHAU-MANN, O.: Analgetika und protektives System. Naturwissenschaften **41**, 96 (1954). — Morphin und morphinähnlich wirkende Verbindungen. Handbuch der experimentellen Pharmakologie. Ergänzungswerk, XII. Band. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1957. — SCHRAPPE, O.: Zur Pathophysiologie und Klinik des Morphinismus. Habilitationsschrift Hamburg 1958. — „Physical dependence“ nach chronischer Verabreichung von N-Allylnormorphine (Nalorphin). Arzneimittel-Forsch. **9**, 130 (1959). — WENDE, S., u. O. SCHRAPPE: Pharmakologische Alkaloidsuchtdiagnostik mit Hilfe eines Opiatantagonisten. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. **228**, 168 (1956). — WENDEL, H., and CH. J. LAMBERTSEN: The effect of mechanism of action of N-allyl-normophine in morphine-induced respiratory depression in man. Zit. nach SCHAU-MANN (1957). — WIKLER, A., R. L. CARTER, H. F. FRASER and H. ISBELL: Precipitation of „abstinence syndromes“ by single doses of N-allylnormorphine in addicts (motion picture). Fed. Proc. **11**, 402 (1952). — WIKLER, A., H. F. FRASER and H. ISBELL: N-allylnormorphine: Effects of single doses and precipitation of acute „abstinence syndromes“ during addiction to morphine, methadone or heroin in man (post-addicts). J. Pharmacol. exp. Ther. **109**, 8 (1953).

Doz. Dr. O. SCHRAPPE, Univ.-Nervenklinik, Marburg/Lahn, Ortenbergstr. 8