

NEPTUNE

Substanzen vom Amphetamintyp (ATS)

SuPraT - Suchtfragen in Praxis und Theorie e.V.

Diese Veröffentlichung der Novel Psychoactive Treatment UK Network (NEPTUNE) ist durch ein Copyright geschützt. Die Reproduktion der NEPTUNE-Handlungsempfehlungen ist autorisiert, die zur Verfügung gestellten Quellen sind genehmigt.

© 2015 NEPTUNE (Novel Psychoactive Treatment UK Network) 2015

Club Drug Clinic/CAPS
Central and North West London NHS Foundation Trust (CNWL)
69 Warwick Road
Earls Court
SW5 9HB

<http://www.Neptune-clinical-guidance.com>
<http://www.Neptune-clinical-guidance.co.uk>

Die Handlungsempfehlungen basieren auf einer Kombination aus einem Konsens aus der überprüften Literatur und Expertenmeinungen und umfassen Informationen, die bis zum 15. März 2015 zur Verfügung standen. Wir übernehmen keine Verantwortung oder Haftung für jegliche Folgen, die aus der Anwendung der Informationen, die in diesem Dokument enthalten sind, entstehen.

Zur Zitierung dieses Dokuments wird Folgendes empfohlen:

Abdulrahim D; Bowden-Jones O, on behalf of the NEPTUNE Expert Group. *Guidance on the Management of Acute and Chronic Harms of Club Drugs and Novel Psychoactive Substances*. Novel Psychoactive Treatment UK Network (NEPTUNE). London, 2015.

NEPTUNE wird von der Health Foundation finanziert, einer unabhängigen Hilfsorganisation, die zur Verbesserung der Qualität des Gesundheitswesens im Vereinigten Königreich tätig ist.

Diese deutsche Übersetzung und Adaption des Originaltexts wurde mit freundlicher Genehmigung der NEPTUNE-Gruppe erstellt.

SuPraT übernimmt keine Haftung und Garantie für die Richtigkeit von Originaltext und Übersetzung.

Für nähere Informationen zur deutschen Fassung sowie zum Erwerb einer Printversion dieses Dokuments (im Rahmen einer Schutzgebühr) kontaktieren Sie:

SuPraT – Suchtfragen in Praxis und Theorie e.V.

Linsenstraße 2 in 99974 Mühlhausen/ Germany

www.suprat.de

Editorial production and page design by Ralph Footring Ltd, <http://www.footring.co.uk>
Produktion und Design der deutschen Übersetzung von SuPraT - <http://www.suprat.de>

7. Substanzen vom Amphetamintyp (ATS): Ein Überblick

Drogengruppe: Stimulanzien

Der Konsum von Substanzen vom Amphetamintyp (Amphetamine-type substances; ATS) ist wegen seiner psychoaktiven Eigenschaften ein globales und wachsendes Phänomen, wobei es in den vergangenen Jahren weltweit einen signifikanten Anstieg in der Produktion und im Konsum von ATS, sowohl legal als auch illegal, gegeben hat. Der Bericht des United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC) 2013 zu den Herausforderungen der neuen psychoaktiven Substanzen führte aus, dass der ATS-Markt immer schon durch eine große Auswahl an Substanzen charakterisiert wurde, in den letzten Jahren aber zusehends neue psychoaktive Substanzen (NPS) auf diesem Markt aufgetaucht sind, angeblich als "legale" Alternative zu kontrollierten Drogen, die die gleichen Effekte wie diese verursachen und das Potential für ernsthafte Risiken für die öffentliche Gesundheit und Sicherheit besitzen.¹

Die Ausdrucksweise "Substanzen vom Amphetamintyp (ATS)" wird verwendet, um sich auf die folgende Substanzgruppen an Amphetaminanalogen mit stimulierenden Effekten zu beziehen: einschließlich Phenethylamine, Methcathinon und andere synthetische Cathinone sowie Benzofurane.

Phenethylamine bieten ein breites Spektrum an Verbindungen, die die gängige Struktur der Phenylethan-2-Amine teilen und Stimulanzien (wie Amphetamin selbst) umfassen, Entaktogene (wie MDMA, zu dem in Kapitel 10 Stellung genommen wird) und Halluzinogene (wie 2C-E). Amphetamin, Methamphetamin und MDMA sind die am meisten verwendeten. Die Phenethylamine umfassen auch ringsubstituierte Substanzen, wie die "2C-Serie", ringsubstituierte Amphetamine, wie die "D-Serie" (wie DOI, DOC), Benzofurane (wie Bromo-Dragonfly, 2C-B-Fly) und andere (wie *p*-Methoxymethamphetamin, PMMA). Phenethylamine aus der "D-Serie" werden als länger anhaltend, potenter und mehr verantwortlich für das Auftreten einer Vasokonstriktion beschrieben als andere Mitglieder der Phenethylaminfamilie.² PMA, PMMA und 4-Methylthioamphetamin wurden häufiger mit unbeabsichtigten Todesfällen assoziiert als andere Phenethylamine. PMA und PMMA sind für eine besonders hohe Toxizität bekannt.³ Eine Reihe von Amphetaminderivaten ist in den letzten Jahren ebenfalls auf dem Markt aufgetaucht, einschließlich mehrerer Aminoindane, 2-Aminotetraline und Benzofurane, 2-Aminoindane, 5-IAI, AMMI, DFMDA, MMAI, MDMAI und MDAT. Methiopropamin – ein Thiophenalog von Methamphetamin mit einer Ringstruktur – wird auch als "Legal High"-Alternative für Kokain verkauft; die Markennamen beinhalten Charlie Sheen und China White.

Studien haben gezeigt, dass Phenethylamine prinzipiell drei unterschiedliche Effekte haben: eine zentral stimulierende Wirkweise, eine halluzinogene Wirkweise und "andere" psychoaktive Wirkungen.⁴ Einige produzieren mehr als nur einen dieser Effekte.⁵

Einige Substanzen, wie z.B. MDMA, haben auch entaktogene/empathogene Effekte und verursachen ungewöhnliche Bewusstseinsänderungen, die zu einer Euphorie und zu

einem intensiven Gefühl der Liebe zu sich selbst und zu anderen führen.⁶

Methcathinon und andere synthetische Cathinone, die Mephedron enthalten, sind eng mit der Phenethylaminfamilie verwandt. Sie werden durch das Vorliegen einer Beta-Ketogruppe an der Seitenkette der Phenethylamine charakterisiert. Typischerweise haben synthetische Cathinone ein Analog vom Amphetamintyp; Mephedron und Methylon (Kapitel 9) sind strukturell mit Amphetamin, Methamphetamin und MDMA verwandt.⁷

Benzofurane, speziell 5- und 6-APB, sind ringsubstituierte Amphetaminderivate. Sie sind in den letzten Jahren auf dem Markt aufgetaucht. Sie sind mit den Methylendioxyphenethylaminen, wie MDMA und MDA, verwandt. Aus pragmatischen Gründen werden diese am Ende von Kapitel 10 besprochen – Ecstasy (MDMA).

7.1 Pharmakologie

Obwohl Amphetamine als Stimulanzien klassifiziert werden, scheinen sich ihre pharmakologischen Effekte von denen anderer Stimulanzien zu unterscheiden; zum Beispiel verhindert Kokain die Wiederaufnahme von Dopamin, während Amphetamin seine Ausschüttung steigert. Die Effekte von Amphetamin (und besonders die von Methamphetamin, in Kapitel 8 besprochen) halten auch länger an als die von Kokain.⁸ Generell wird angenommen, dass eine Hemmung der Dopaminwiederaufnahme – insbesondere im Nucleus Accumbens – die bedeutendste Wirkung von Kokain ist. Andererseits scheint die Steigerung der Dopaminausschüttung im Nucleus Accumbens der mittlere Effekt von Amphetamin zu sein^{8,9} und Amphetamin steigert die Ausschüttung von neuerlich synthetisiertem Noradrenalin und Dopamin.^{8,10} ATS können die Wirkung der Transporter umkehren, die den Abfluss* der Neurotransmitter in den synaptischen Spalt erleichtern und die neuerlich synthetisierten Neurotransmitter aus den Vesiceln verdrängen. Sie hemmen ferner die Monoaminoxidase (das Enzym, das für den Stoffwechsel der Neurotransmitter verantwortlich ist).¹¹

Amphetamine selbst, genauso wie ATS, sind Derivate der Beta-Phenethylamin-Kernstruktur und werden kinetisch und dynamisch durch Folgendes charakterisiert: Sie überwinden einfach die Blut-Hirn-Schranke; sie sind widerstandsfähig gegen eine Biotransformation des Gehirns; und eine Ausschüttung von Monoaminneurotransmittern aus den Nervenendigungen. All die strukturellen Merkmale, die diese physiologischen Charakteristika ermöglichen, sind im einfachsten Derivat, Amphetamin, genauso vorhanden wie in anderen ATS.¹²

* Aktiver Abfluss ist ein Mechanismus, der auch für die Verdrängung toxischer Substanzen und Antibiotika aus den Zellen verantwortlich ist.

Pharmakokinetisch sind Amphetamine eine homogene Gruppe von Drogen mit einer hohen oralen Bioverfügbarkeit und einer niedrigen Plasmaproteinbindung (typischerweise unter 20%). Ihre Eliminationshalbwertszeit bewegt sich zwischen 6 und 12 Stunden und eine hepatische und renale Eliminierung tritt auf. Viele Amphetamine werden weitestgehend durch die Leber metabolisiert, allerdings wird ein signifikanter Teil mehrerer Drogen normalerweise ohne eine vorhergehende Biotransformation ausgeschieden.^{12,13} Chemisch gesehen sind Amphetamine Basisdrogen (mit einem pKa-Wert von durchschnittlich 9.9); sie haben auch ein geringes Molekulargewicht. Das heißt, dass sie schnell die Zellmembran und die hydrophilen Schichten überwinden können und einen hohen Spiegel im Gewebe und in den biologischen Flüssigkeiten, mit einem pH-Wert, der niedriger als der im Blut ist, einschließlich Speichel und Schweiß, erreichen.^{12,14} ATS teilen sich gemeinsame Eigenschaften, aber ihre Effekte dürfen nicht homogen gesehen werden. Einige Stimulanzien, wie MDMA, haben ausgeprägte soziale und emotionale Effekte, was zu der Empfehlung führt, dass sie als "Entaktogene" klassifiziert werden sollten. ATS bergen ein Kontinuum stimulierender, halluzinogener und euphorisierender Effekte und einige weisen tatsächlich eine Kombination solcher Effekte auf. Methamphetamin ist die einzige ATS-Verbindung, die geraucht wird.

7.2 Medizinische und andere rechtmäßige Verwendungen von Amphetamin

Die klinischen Anwendungsgebiete von Amphetamin sind gegenwärtig beschränkt. Dexedrin (Dexamphetaminsulfat) wird bei der Behandlung einer Narkolepsie und eines Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndroms (ADHS) verwendet. Methylphenidat (Ritalin) hat eine ähnliche chemische Struktur und ähnliche Effekte wie Amphetamin und wird ebenfalls zur Behandlung eines ADHS angewendet. Gegenwärtig ist Ethylphenidat ein häufig konsumiertes, so genanntes "Legal High".

Kapitel 8-10 beschreiben die klinischen sowie andere rechtmäßige Anwendungsgebiete spezifischer Substanzen detaillierter.

7.3 Prävalenz und Konsummuster

Weltweit sind ATS die psychoaktiven Drogen, die nach Cannabis an zweiter Stelle der am häufigsten gelegentlich konsumierten Substanzen stehen. Die jüngsten, globalen Schätzungen deuten an, dass der Konsum von ATS den von Heroin und Kokain zusammen übersteigt.¹⁵ Der *World Drug Report* von 2013 konstatierte, dass es Anzeichen dafür gibt, dass sich der ATS-Markt ausweitet. Der Konsum von ATS bleibt, Ecstasy ausgenommen, weit ausgedehnt und scheint sich in den meisten Regionen auszuweiten. Die Sicherstellungsmengen von Methamphetamin tragen zu 71% zu den weltweiten Beschlagnahmungen von ATS bei.¹⁶ Im Jahr 2011 hatten geschätzt 0.7% der Weltbevölkerung im Alter von 15-64 (oder 33.8 Millionen Menschen) im Vorjahr ATS konsumiert (ausgenommen Ecstasy).¹⁶

Der gelegentliche Konsum von illegalen Stimulanzien und Amphetaminen ist im Vereinigten Königreich nun schon seit einigen Dekaden bestens bekannt. Der Konsum von Amphetaminsulfat geht von dem aus, was in den 1960er-Jahren unter jungen Menschen als "epidemisches Ausmaß" beschrieben wurde und, obwohl es in den 1970ern einen Rückgang seines Konsums gab, beschrieb Klee in den späten 1990ern dessen fort-

gesetzten Konsum als “the love of speed” oder die “enduring attraction of amphetamine sulphate for British youth”.¹⁷

Im Jahr 2012/13 war Amphetaminsulfat mit einem berichteten Lebenszeitkonsum von 10.4% der Erwachsenen zwischen 16 und 59 Jahren im Vereinigten Königreich weiterhin die am häufigsten konsumierte Stimulans. Im Jahr 2012/13 war es nach Cannabis (30% der Erwachsenen) die zweithäufigste Droge, die jemals konsumiert wurde. Dennoch nahm der Konsum von Amphetamin, sowohl unter Erwachsenen als auch unter jungen Erwachsenen (16-24 Jahre), zwischen 1996 und 2003 ab, wobei es in den Jahren 2012/13 und 2013/14 im Vergleich zum Vorjahr keine Veränderung gab.¹⁸

NEPTUNE wird keine Handlungsempfehlungen für die mit Amphetaminsulfat verbundenen spezifischen Schäden umfassen, da es im Umgang mit dieser Droge umfangreiche Erfahrungen über viele Dekaden hinweg gibt. Anstatt dessen konzentrieren sich diese Handlungsempfehlungen auf Substanzen, die im Vereinigten Königreich in letzter Zeit neu auf dem Partydrogenmarkt verfügbar geworden sind, insbesondere Methamphetamin (Kapitel 8) und Mephedron (Kapitel 9) und für die die klinische Erfahrung eingeschränkt ist.

Die WHO hat angedeutet, dass es für ATS-Konsumenten kein typisches Profil gibt und dass es eine breite Palette erwünschter Effekte von ATS gibt. ATS werden von Schülern und Fernfahrern konsumiert, um wach zu bleiben und sich zu konzentrieren; sie werden von Athleten genommen, um ihre Leistungsfähigkeit zu verbessern sowie auf Partys und in Clubs, um die Geselligkeit zu steigern.¹⁹ ATS werden auch konsumiert, um das Selbstvertrauen zu vergrößern und die Stimmung aufzuhellen, um Gewicht zu verlieren und das sexuelle Verlangen zu steigern. Ein Bericht der WHO von 1997 zu ATS hat die Konsummuster wie folgt klassifiziert²⁰:

- 1. instrumenteller Konsum.** Amphetamine werden von den Konsumenten genutzt, um erwünschte Ziele wie z.B. eine verbesserte Konzentration und ein Ausbleiben von Müdigkeit zu erreichen.
- 2. sub-kultureller/gelegentlicher Konsum.** Seine stimulierenden Eigenschaften werden genutzt, um es dem User zu ermöglichen, in gesellschaftlichen und freizeitlichen Settings, wie z.B. bei Musik- und Tanzveranstaltungen und in Bars, die rund um die Uhr geöffnet haben, über lange Zeiträume hinweg aktiv zu sein.
- 3. chronischer Konsum.** Aus mehreren Gründen einschließlich Craving, Toleranzentwicklung und Entzugssymptomatik, entwickeln einige Amphetaminuser ein chronisches Konsummuster, um die unerwünschten Effekte einer Abstinenz oder einer Abhängigkeit zu lindern.

7.4 Einnahmewege und Dosierung

Die Reinheit von Straßendrogen schwankt beträchtlich. ATS können, abhängig von der Substanz, oral eingenommen, gesnieft oder injiziert werden; Methamphetamin ist die einzige Stimulans, die geraucht werden kann. Die Assoziation zwischen dem Administrationsweg und den Risiken, die mit dem Konsum assoziiert sind, wurde umfangreich dokumentiert. Rauchen oder intravenöser Konsum von ATS führen eher in eine Abhängigkeit als ein oraler Konsum,¹² wobei ein intravenöser Konsum zusätzlich die Risiken einer Ansteckung mit über das Blut übertragbaren Viren steigert.²¹

Die Effekte von ATS scheinen generell 30-40 Minuten nach der Einnahme einzutreten und können 4-8 Stunden anhalten, jedoch gibt es Unterschiede abhängig von den konsumierten ATS, von der Dosis und der Potenz sowie der Dauer der Effekte und der Toleranz. Einige ATS, wie z.B. 2-Diphenylmethylpiperidin (2-DPMP, Ivory Wave) haben bestimmte langanhaltende Effekte und eine längere Halbwertszeit.²²⁻²⁴ Auch bei den physiologischen Effekten gibt es breit gefächerte Unterschiede, zum Beispiel bei Paramethoxyamphetamin (PMA), das eine viel steilere Dosis-Reaktions-Kurve als MDMA aufweist.

Obwohl noch solidere Beweise benötigt werden, gibt es einige anekdotische Belege für einen Anstieg des intravenösen ATS-Konsums im Vereinigten Königreich, wie z.B. von Mephedron und Methamphetamin. Bei Populationen, die sich in Behandlung befinden, deuten Zahlen des National Drug Treatment Monitoring System (NDTMS) an, dass der intravenöse Konsum ein zunehmendes Problem ist – in vier Jahren stieg dieser von 6% auf 8% im Jahr 2011/12 an. Dies trifft besonders auf Methamphetaminkonsumenten zu, von denen 2011/12 insgesamt 24% einen intravenösen Konsum berichteten.²⁵

Besonders in Schottland gibt es anekdotische Berichte über einen intravenösen Konsum von Ethylphenidat (manchmal als "Ching" oder "Mr White" bekannt). Anekdotisch wurde dies mit einem wiederholten intravenösen Konsum verbunden und mit schweren Venenschädigungen und Injektionsverletzungen assoziiert. Bezüglich dieses potentiell hoch-risikoreichen Musters sind weitere Forschungsanstrengungen notwendig.

Dieser Anstieg des intravenösen Konsums unter Menschen, die ATS als Hauptdroge konsumieren, wurde 2012 auch von der Unlinked Anonymous Monitoring (UAM)-Umfrage von Menschen berichtet, die intravenös Drogen konsumieren (PWID): von 4.5% (81/1 796) im Jahr 2002 auf 12% (173/1 438) im Jahr 2012.^{26,27}

Dies wurde im November 2014 von Public Health England wiederholt, die eine Zunahme des intravenösen Konsums von Amphetamin und ATS in England, Wales und Nordirland von 3.5% im Jahr 2003 auf 11% im Jahr 2013 berichteten, obwohl diese Zunahme ungewöhnlicher bleibt als der intravenöse Konsum von Opiaten.²⁸ In Schottland war der Anteil der Menschen, die in den letzten sechs Monaten intravenös konsumiert hatten und die Amphetamin als ihre intravenös konsumierte Hauptdroge angaben, gering (1.3% im Jahr 2011/12); unter 1% der Umfrageteilnehmer berichteten einen intravenösen Konsum von ATS.²⁹

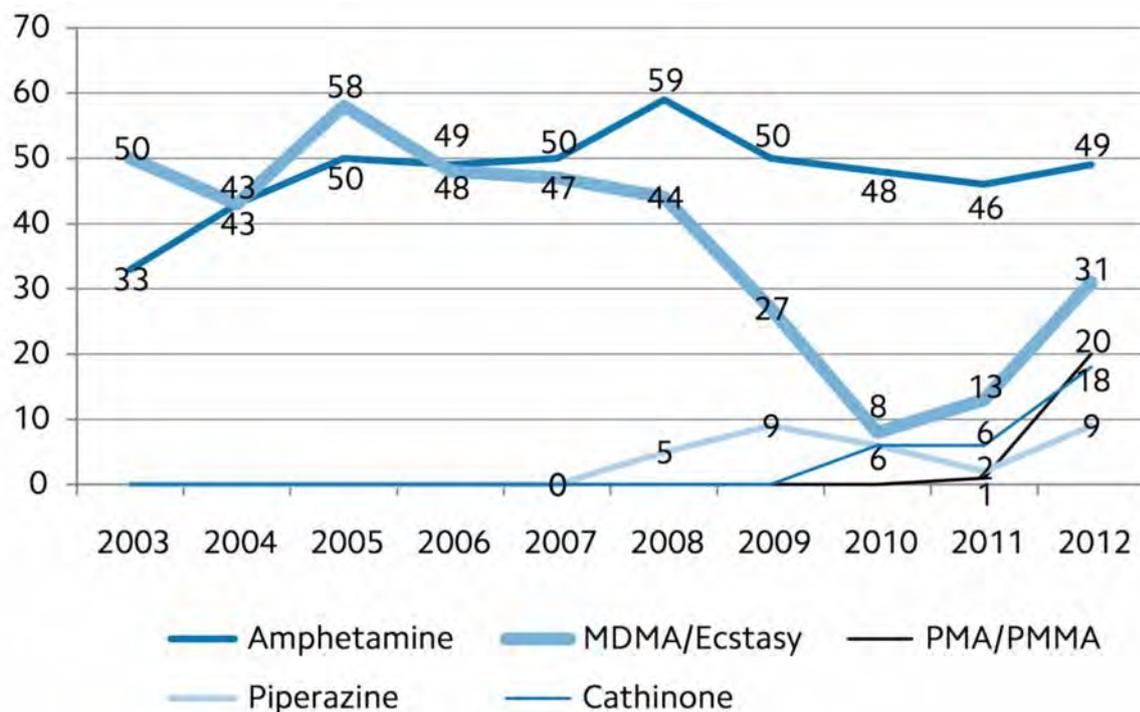
Es gibt eine Evidenz dafür, dass ein intravenöser Konsum von ATS mit einem hohen Infektionsrisiko in Verbindung steht.²⁶ ATS werden häufiger als andere Substanzen injiziert (wie z.B. Heroin).²⁶ Die UAM-Umfrage berichtete auch, dass diejenigen, die Amphetamin und ATS als Hauptdroge intravenös konsumierten, eher das Teilen von Nadeln berichteten als diejenigen, die den Konsum anderer Hauptdrogen beschrieben.²⁶

Diejenigen, die einen intravenösen Konsum von ATS als ihre alleinige Hauptdroge berichteten, hatten signifikant eher irgendwann einmal einen HIV-Test oder einen Hepatitis-C-Test absolviert als diejenigen, die andere Hauptdrogen angaben.²⁶

7.5 Erwünschte und unerwünschte subjektive Effekte von ATS

Insgesamt werden ATS wegen ihrer stimulierenden, euphorisierenden, anorektischen und im Falle mancher Substanzen empathogenen, entaktogenen und halluzinogenen Eigenschaften konsumiert. ATS produzieren Gefühle der Euphorie und eine Minderung der Müdigkeit; sie können bei einfachen Aufgabenstellungen eventuell die Leistungsfähigkeit verbessern und das Aktivitätsniveau steigern.⁸ Es wird davon ausgegangen, dass die Neigung zu einem Missbrauch von Amphetaminen mit deren euphorisierenden Effekten in Verbindung steht.^{8,30}

Schaubild 7.1 Anzahl der drogenbedingten Todesfälle, bei denen Stimulanzien im Totenschein erwähnt wurden – in England und Wales registrierte Todesfälle zwischen 2003 und 2012



Unerwünschte subjektive Effekte von Amphetamin umfassen eine gestiegene Angst, Schlaflosigkeit, Reizbarkeit, Aggressionen, Unruhe und Paranoia sowie in manchen Fällen gewalttätige Verhaltensweisen. Beim Konsum von Amphetamin können psychotische Symptome auftreten, die für Tage oder Wochen anhalten können. Das "Runterkommen" von ATS kann mehrere Tage anhalten und unterscheidet sich vom beobachteten physiologischen Entzug bei vielen abhängigen Konsumenten; die Betroffenen könnten sich müde, ängstlich und depressiv fühlen und erleben teilweise Unruhe, Schlaflosigkeit sowie Muskelschmerzen und -zuckungen. Die Intensität hängt dabei von der Substanz ab, von der konsumierten Dosis und vom Individuum. Ein Serotoninsyndrom und eine Toxizität sind ein potentielles Risiko (siehe Abschnitt 7.7.2 für Details zum Serotoninsyndrom).

7.6 Sterblichkeit

Die Sterblichkeitsdaten vom Office for National Statistics aus den Jahren 2003 bis 2012, die auf einen Stimulanziengebrauch verweisen, werden in Schaubild 7.1 dargestellt.

Die Sterblichkeit unter Amphetaminkonsumenten ist im Vergleich zu anderen "Problem-drogen" relativ niedrig. Sie wird mit längeren Drogenkarrieren und mit einem intravenösen Konsum assoziiert.³¹ Der Tod wird oft durch über das Blut übertragene Viren und Infektionskrankheiten oder Schäden am kardiovaskulären System verursacht. Nicht tödliche Überdosen, bedingt durch Amphetamine, sind verbreitet. Amphetaminüberdosierungen tragen nur zu einem kleinen Teil zu den tödlichen Überdosen bei und gehen hauptsächlich mit einem zusätzlichen Konsum von Opioiden einher.³⁴ Eine direkt auf Amphetamin bezogene Mortalität tritt typischerweise als Resultat eines Herzinfarkts, von Krampfanfällen, kardialen Arrhythmien oder einer Atemlähmung auf.³³

7.7 Akute Schäden

Mit Effektmustern, die sich zwischen den Drogen unterscheiden, wirken Stimulanzien an multiplen Rezeptorstellen innerhalb des zentralen Nervensystems (ZNS). In erster Linie hemmen Stimulanzien die Monoaminwiederaufnahme (besonders Dopamin) und sie werden mit einem sympathomimetischen Toxidrom assoziiert. Entaktogene Drogen lösen eine zentrale Serotonausschüttung aus, während neuere Halluzinogene Serotoninrezeptoragonisten sind und deshalb die serotonergen Effekte bei einer Toxizität vorherrschen.²

Die Unterschiede zwischen den Substanzen stehen nicht nur in Relation zur Schwere der Effekte, sondern auch zur Dauer. Zum Beispiel gibt es Berichte zu Symptomen einer 2-DPMP-Toxizität, die sich 5-7 Tage nach Einnahme immer noch manifestieren.³⁵

Faktoren, die Auswirkungen auf die Schwere der akuten, ATS-bezogenen Schäden haben, sind folgende¹²:

- Dosis und Konsumfrequenz;
- Administrationsweg;
- Umweltbedingungen (einschließlich der Temperatur, einer aufreibender und überfüllten Umgebung, intensiver physischer Aktivitäten sowie zu geringer oder zu starker Flüssigkeitsaufnahme);
- individuelle Variationen und Charakteristika (einschließlich des Alters, der Ethnie, des Geschlechts, des physiologischen und physiopathologischen Zustands, der zusätzlichen Einnahme anderer Drogen, Nebenprodukten der chemischen Synthese).

7.7.1 Merkmale einer akuten Toxizität

Die Kapitel 8-10 geben detaillierte Informationen zu den Merkmalen einer akuten Toxizität der ausgewählten Drogen. Insgesamt steigern ATS die Herzfrequenz, den Blutdruck und die Atemfrequenz, sie verengen die Blutgefäße, erweitern die Pupillen und bewirken eine Ausschüttung von Glukose und Lipiden in den Blutkreislauf.¹¹ Die Toxizität, Neurotoxizität und Kardiotoxizität von Amphetaminen wurden ebenso wie ihre Auswirkungen auf die mentale Gesundheit ausführlich dokumentiert.²¹

Die akut toxischen Effekte von Substanzen vom Amphetamintyp, so wie sie von TOXBASE[®] zusammengefasst werden, sind in Kasten 7.1 dargestellt**.

Kasten 7.1 Die akut toxischen Effekte der Substanzen vom Amphetamintyp

Tremor	Brustschmerzen
Schwitzen	Herzrhythmusstörungen
erweiterte Pupillen	Dyspnoe
Agitation	systemische Hypotonie
Verwirrtheit	Hypertonie
Kopfschmerzen	Schmalkomplextachykardie
Angst	ventrikuläre Tachykardie
Erbrechen	Kammerflimmern
Unterleibsschmerzen	Hyperpyrexie
Krampfanfälle	Stoffwechselazidose
Halluzinationen oder Wahnvorstellungen	Serotoninsyndrom

Es gibt das Risiko, dass der Konsum von Amphetaminen durch einen Blutdruckanstieg und die Verengung der Blutgefäße Schlaganfälle und Herzinfarkte hervorruft. Menschen, die ein größeres Risiko für Herzerkrankungen und verengte Blutgefäße haben, erleben solche Komplikationen eher.^{12,36} Mit Fallberichten, die andeuten, dass sein Auftreten und seine Schwere zwischen den Drogen variiert, ist eine Hyperthermie eine der lebensbedrohlichsten, akuten, physiologischen Folgen einer ATS-Intoxikation – besonders hervorgehoben sind dabei Methamphetamin, MDMA, MDEA und PMA.^{12,37,38} Die Hyperthermie, die mit diesen Drogen assoziiert wird, scheint für die tödlichen Folgen, einschließlich Rhabdomyolyse, akutem Nierenversagen, disseminierter intravaskulärer Koagulopathie, multiplen Organversagen und Azidose, verantwortlich zu sein.^{12,36,39,40} Eine von ATS verursachte hepatozelluläre Schädigung wurde ausführlich dokumentiert, allerdings wurde sie immer noch nicht zur Gänze verstanden;¹² möglicherweise entsteht sie sowohl bei einem akuten als auch bei einem chronischen Konsum von Amphetamin.^{12,36}

** Die TOXBASE[®]-Referenzen hier und unten beziehen sich auf folgende Website:

<http://www.toxbase.org>. Beachten Sie bitte, dass für einen vollen Zugang zu dieser Seite eine Registrierung erforderlich ist und dass eine Registrierung nur für Kliniker im Vereinigten Königreich möglich ist. Die Informationen sind der Seite während der Vorbereitungen dieses Kapitel im März 2014 entnommen worden, seitdem könnten weitere Evidenzen aufgetaucht sein.

7.7.2 Serotoninsyndrom

Das Serotoninsyndrom ist ein klinischer Zustand und tritt als Resultat eines drogeninduzierten Anstiegs der intrasynaptischen Serotoninspiegel auf, was primär aus einer Aktivierung des Serotonin-2A-Rezeptors im zentralen Nervensystem resultiert.⁴¹ Es wird argumentiert, dass der Begriff "Serotonintoxizität" gerne und besonders in Bezug auf schwere Fälle für ein "Serotoninsyndrom" verwendet wird, da es den Überschuss an Serotonin treffender beschreibt.^{41,42} In diesem Dokument werden die Begriffe "Serotoninsyndrom" und "Serotonintoxizität" austauschbar verwendet.

Ein Serotoninsyndrom ist eine potentiell lebensbedrohliche negative Reaktion auf den Konsum bestimmter (illegaler oder verschreibungspflichtiger) Substanzen oder für die Interaktion zwischen Drogen. Eine Reihe gelegentlich eingenommener ATS werden mit einem Serotoninsyndrom in Verbindung gebracht, einschließlich (jedoch nicht ausschließlich) MDMA, MDPV, PMA und Mephedron, ebenso wie Methamphetamin und Kokain. Es gibt auch eine Beziehung zwischen Dosis und Effekt: hohe oder wiederholte MDMA-Dosen verstärken zum Beispiel die Serotoninausschüttung.⁴³ Zusätzlich verstärkt ein simultaner Missbrauch von mehreren serotonergen Substanzen (wie Ecstasy und Methamphetamin) das Risiko für ein Serotoninsyndrom.⁴⁴

Auch therapeutisch angewendete Substanzen werden mit einem Serotoninsyndrom assoziiert (Kasten 7.2).⁴⁵⁻⁵⁵

Es wurde berichtet, dass das Syndrom bei zirka 14-16% der Individuen auftaucht, die eine SSRI-Überdosis hatten⁵⁶, aber ebenso wurde auch eine einzige therapeutische Einzeldosis damit assoziiert.⁴⁶ Der Konsum illegaler Substanzen zusammen mit therapeutischen Arzneien steigert das Risiko einer Serotonintoxizität. Es gibt Beweise dafür, dass einige Konsumenten absichtlich MAO-Hemmer verwenden, um den Effekt von psychoaktiven Substanzen zu verstärken und/oder sich in der Erholungsphase zu behelfen. In einer australischen Studie berichtete z.B. eine von 25 Personen, dass sie absichtlich Ecstasy zusammen mit Moclobemid einnahm.^{57,58}

Kasten 7.2 *Verwendete therapeutische Substanzen, die mit einem Serotoninsyndrom assoziiert sind*

Monoaminoxidase-Hemmer (MAOIs)	Antibiotika
trizyklische Antidepressiva	Mittel zur Gewichtsreduktion
selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRIs)	Antiemetika
Opiate	Migräne-Medikamente
Tramadol	Kräuterprodukte
frei verkäufliche Medikamente	gelegentlich konsumierte psychoaktive Drogen

Die typischen Merkmale wurden als entscheidend für das Verständnis der Störung beschrieben:

- das Serotoninsyndrom ist eine vorhersehbare Folge eines übermäßigen Serotoninagonismus der ZNS-Rezeptoren und der peripheren serotonergen Rezeptoren;
- ein Übermaß an Serotonin produziert ein ganzes Spektrum klinischer Befunde;
- die klinische Manifestation reicht von fast nicht wahrnehmbar bis hin zum Tod. Zeichen eines Serotoninüberschusses reichen von schwachen Fällen mit Tremor und Diarrhoe bis hin zu lebensbedrohlichen Fällen mit neuromuskulärer Versteifung und Hyperthermie.⁵⁹

Das Serotoninsyndrom weist drei klassische Merkmale auf:

- psychische Zustandsänderung
- autonome Hyperaktivität
- neuromuskuläre Anomalien

Nicht alle Patienten mit dem Syndrom weisen Anzeichen und Symptome in allen drei Merkmalskategorien auf.⁵⁹ In einer Studie mit 2 222 aufeinanderfolgenden Fällen einer Selbstvergiftung mit serotonergen Substanzen waren die klinischen Befunde, die eine statistisch signifikante Assoziation mit einem Serotoninsyndrom aufwiesen, primär neuromuskulär (einschließlich einer Hyperreflexie, eines induzierbaren Klonus, Myoklonien, eines okularen Nystagmus, eines spontanen Klonus, eines gesteigerten peripheren Tonus und eines Zitterns), außerdem traten autonome Störungen (einschließlich einer Tachykardie bei Aufnahme, Hyperpyrexie, Mydriasis, Diaphoresis und Diarrhoe) sowie psychiatrische Symptome/ Symptome der psychischen Gesundheit (Agitation und Delir) auf.⁶⁰ Es gibt auch eine Evidenz dafür, dass bei schweren Fällen Schlaganfälle, Myokardinfarkte, eine schwere Hyponatriämie, eine Rhabdomyolyse, eine disseminierte intravasale Koagulopathie (DIC) und ein Nierenversagen auftreten können. Auf TOXBASE[®] und anderswo wurden auch hepatozelluläre Schädigungen berichtet.⁴¹

Die klinischen Symptome bewegen sich zwischen einem schwachen und einem lebensbedrohlichen Schweregrad (Tabelle 7.1).⁵⁹

Tabelle 7.1 *Klinische Symptome eines Serotoninsyndroms: Schwerespektrum*

schwach	Die Patienten können afebril sein. Mögliche Tachykardie, Zittern, Diaphorese, Mydriasis
moderat	Tachykardie, Hypertonie, Hyperthermie (häufig 40 Grad Celsius), Mydriasis, hyperaktive Darmgeräusche, Diaphorese, Hyperreflexie und Klonus (in den unteren Extremitäten erheblich schwerer als in den oberen); Patienten könnten einen horizontalen, okularen Nystagmus aufweisen; eine schwache Agitation oder Hypervigilanz, eine leicht gedrungene Sprache; repetitive Kreisbewegungen des Kopfes, mit ausgestrecktem Hals.
schwer	schwere Hypertonie und Tachykardie, die sich eventuell abrupt im Sinne eines Schockzustandes verschlechtern. Die Patienten haben eventuell ein agitiertes Delir, eine Muskelsteifigkeit und Hypertonizität und einen Anstieg des Muskeltonus (in den unteren Extremitäten erheblich schwerer als in den oberen). Die Hyperaktivität der Muskeln kann in einigen Fällen eine Kerntemperatur von über 41 Grad Celsius produzieren. Stoffwechselazidose, Rhabdomyolyse, erhöhter Serumspiegel von Alaninaminotransferase und Kreatinin, Krampfanfälle, Nierenversagen, disseminierte intravasale Koagulopathie

Bei schwereren Fällen, die eher durch eine Kombination serotonerger Substanzen als durch eine einzige bedingt sind, gibt es eine Beziehung zwischen Dosis und Effekt. Beim gleichzeitigen Konsum multipler Stimulanzien steigt das Risiko einer Serotoninintoxizität, die Häufigkeit von Problemen aufgrund einer sympathomimetischen Überstimulation, einer Dehydrierung und einer Hyperthermie⁶¹ sowie kardiovaskulärer Probleme,⁶² zudem nimmt die Wahrscheinlichkeit einer Neurotoxizität zu.⁶³ Dabei nimmt das Risiko nicht nur zu, wenn zwei serotonerge psychoaktive Substanzen zusammen konsumiert werden, sondern auch, wenn nur eine psychoaktive Substanz zusammen mit einer Reihe serotoninausschüttender illegaler Drogen und Medikamente eingenommen wird (Kasten 7.2).⁴⁵⁻⁵⁵

Monoaminoxidasehemmer (MAOs) werden im starken Maß mit einem Serotoninsyndrom oder einer Serotoninintoxizität assoziiert, besonders wenn diese in Kombination mit einer Reihe anderer Substanzen konsumiert werden, einschließlich Methylenedioxypropylammonium (MDPV),^{47,64-66} Mephedron, Methylenedioxypropylammonium (MDPV),^{67,68} Butylon, Methylon⁶⁸ und Phenethylamine (2C-I).⁶⁹ Die potentiell lebensbedrohliche Interaktion könnte ernste Auswirkungen für Menschen haben, die Antidepressiva und auch diese Substanzen nehmen.⁷⁰

Eine Serotoninintoxizität präsentiert sich generell abrupt und kann schnell voranschreiten, manchmal innerhalb von Minuten,⁷¹ besonders wenn eine Kombination serotonerger Drogen konsumiert wurde.⁴¹ Es wurde angedeutet, dass Patienten mit einer Serotoninintoxizität innerhalb von 6 Stunden eine klinische Manifestation entwickeln.⁴¹ In Fällen, in denen eine Drogenkombination konsumiert wurde, setzen die Anzeichen und

die Symptome dann ein, wenn die zweite Droge einen effektiven Blutspiegel erreicht, normalerweise nach ein oder zwei Dosen.⁴¹

7.8 Umgang mit akuten Schäden, die mit dem Konsum von ATS in Verbindung stehen

7.8.1 Identifizierung und Bewertung einer akuten Toxizität

Die Kapitel 8-10 geben detaillierte Informationen zur Identifizierung und Diagnose einer akuten Toxizität, die für jede diskutierte Droge spezifisch ist.

In Fällen einer Bewusstlosigkeit wird bei ATS generell empfohlen, die Atemwege freizuhalten und eine adäquate Beatmung zu gewährleisten. Im Falle eines Herzstillstands empfiehlt TOXBASE® eine kardiopulmonale Reanimation (CPR), welche mindestens für 1 Stunde fortgesetzt und nur nach Rücksprache mit einem leitenden Kliniker eingestellt werden sollte. Bei einem auf eine Vergiftung folgenden Herzstillstand wird eine langanhaltende Reanimation empfohlen, da eine Erholung mit guten neurologischen Ergebnissen auftreten könnte. Dies sollte bei allen Überdosen mit Partydrogen so gehandhabt werden, zumal die meisten Patienten jung und fit sind.

Die Vorteile einer gastrischen Dekontaminierung sind ungewiss, aber TOXBASE® empfiehlt oral einzunehmende Aktivkohle, wenn innerhalb der letzten Stunde jedwede ATS eingenommen wurden, vorausgesetzt, dass die Luftwege freigehalten werden können. TOXBASE® empfiehlt auch eine Überwachung von asymptomatischen Patienten über mindestens 4 Stunden bzw. über 8 Stunden, wenn die Patienten retardierte Präparate eingenommen haben.

Für aktuelle Handlungsempfehlungen zum Management einer akuten ATS-Vergiftung wird empfohlen, dass Informationen vom National Poisons Information Service (NPIS) bezogen werden, insbesondere über die 24-Stunden-Telefonhotline und durch Informationen zu Vergiftungen in der Datenbank von TOXBASE®:

<http://www.toxbase.org/Poisons-Index-A-Z/A-Products/Amphetamine-related-Drugs-of-Abuse/>

Es wird empfohlen, dass in Frage kommende Kliniker und Behörden registriert sind, um diese Anlagen zu erhalten.

Leser, die nicht aus dem Vereinigten Königreich stammen, sollten ihre lokalen oder nationalen Handlungsempfehlungen zu Rate ziehen.

7.8.2 Management des Serotoninsyndroms

Es wurde angedeutet, dass Menschen mit einem Serotoninsyndrom, das mit dem Konsum psychoaktiver Substanzen wie Ecstasy in Verbindung steht, normalerweise mit fortgeschrittenen Symptomen ins Krankenhaus eingeliefert werden, weil manche der frühen, schwachen Anzeichen des Syndroms als normale Drogeneffekte wahrgenommen werden.^{47,70}

Es gibt keine Labortests zur Bestätigung der Diagnose. Ein Serotoninsyndrom ist aus mehreren Gründen schwer zu diagnostizieren, was sich auf die Wechselhaftigkeit der klinischen Manifestation, die fehlende Kenntnis des Syndroms und die Beschränktheit der diagnostischen Kriterien, die wiederum zum mangelnden Erkennen beitragen könnte, bezieht.⁴¹ Es wurde argumentiert, dass die zentralen Elemente der Anamnese bei der Untersuchung eines Patienten mit einem Serotoninsyndrom sowohl die Menge und die Art der eingenommenen Droge als auch die Entwicklung und das Ausmaß des Fortschreitens der Symptome umfassen.⁷² Boyer et al. deuten an, dass Kliniker bei Patienten, die mit einem Tremor, einem Klonus oder einer Akathisie ohne zusätzliche extrapyramidale Anzeichen vorstellig werden, unter Berücksichtigung der Anamnese und der körperlichen Untersuchung ein Serotoninsyndrom in Erwägung ziehen sollten.⁵⁹

Ein formalisierter diagnostischer Ansatz des Serotoninsyndroms sind die „Kriterien einer Serotoninintoxizität nach Hunter: Entscheidungsregeln“,⁷³ basierend auf der Präsenz oder der Absenz von sieben klinischen Merkmalen (Schaubild 7.2). Von allen klinischen Merkmalen wird ein Klonus als wichtigstes Anzeichen gesehen (spontan, induzierbar und okular).

Schaubild 7.2 Kriterien für eine Serotoninintoxizität nach Hunter: Entscheidungsregeln (bei der Präsenz einer serotonergen Substanz)

FALLS (**spontaner Klonus** = Ja)
DANN Serotoninintoxizität = JA

ANDERS WENN (**induzierbarer Klonus** = Ja)
UND [(**Agitation** = Ja) ODER (**Diaphoresis** = Ja)]
DANN Serotoninintoxizität = JA

ANDERS WENN (**okularer Klonus** = Ja)
UND [(**Agitation** = Ja) ODER (**Diaphoresis** = Ja)]
DANN Serotoninintoxizität = JA

ANDERS WENN (**Tremor** = Ja) UND (**Hyperreflexie** = Ja)
DANN Serotoninintoxizität = JA

ANDERS WENN (**hypertonisch** = Ja) UND (**Körpertemperatur >38 Grad Celsius**)
UND [(**okularer Klonus** = Ja) ODER (**induzierbarer Klonus** = Ja)]
DANN Serotoninintoxizität = JA

Für aktuelle Handlungsempfehlungen zum Management eines Serotoninsyndroms wird empfohlen, dass Informationen vom National Poisons Information Service (NPIS) bezogen werden, insbesondere über die 24-Stunden-Telefonhotline und durch Informationen zu Vergiftungen in der Datenbank von TOXBASE®:

<http://www.toxbase.org/Poisons-Index-A-Z/S-Products/Serotonin-syndrome/>

Es wird empfohlen, dass in Frage kommende Kliniker und Behörden registriert sind, um diese Anlagen zu erhalten.

Leser, die nicht aus dem Vereinigten Königreich stammen, sollten ihre lokalen oder nationalen Handlungsempfehlungen zu Rate ziehen.

Die meisten Fälle eines Serotoninsyndroms verlaufen schwach und können mit einem Entzug des verursachenden Mittels und einer unterstützenden Betreuung behandelt werden. Die meisten der schwachen Fälle gehen binnen 24 Stunden spontan zurück. Patienten mit moderaten oder schweren Fällen eines Serotoninsyndroms benötigen eine stationäre Einweisung. Obwohl viele Fälle nach dem Wegfall der auslösenden Substanz und einer Behandlungsaufnahme binnen 24 Stunden zurückgehen, gibt es auch klinische Symptome, die bei Fällen durch serotonerge Substanzen mit einer langen Wirkdauer, aktiven Metaboliten oder langen Halbwertzeiten möglicherweise länger anhalten.⁵⁹ Wenn ein Serotoninsyndrom wahrgenommen und Komplikationen behandelt werden, ist die Prognose gut.⁷⁴

Bei Agitation und Tremor sind Benzodiazepine die Behandlung der Wahl. Es wurde angedeutet, dass 5-HT_{2A}-Antagonisten (Cyproheptadin und Chlorpromazin) in schwereren Fällen eingesetzt werden könnten,⁴¹ da sie erfolgreich anzuwenden sind, um ein auf eine Überdosis folgendes Serotoninsyndrom zu behandeln. Allerdings gibt es keine kontrollierten Studien, um dies zu stützen, zudem besteht ein Risiko für Krampfanfälle, da durch die Serotoninintoxizität die Krampfschwelle gesenkt wird.

Agitation, autonome Labilität und Hyperthermien müssen überwacht werden.^{59,75} In moderaten Fällen eines Serotoninsyndroms können Patienten kardiorespiratorische Anomalien und Pyrexien aufweisen, welche offensiv behandelt werden sollten.⁴¹

Der Tod von Patienten mit einem Serotoninsyndrom liegt normalerweise an einem durch eine Hyperpyrexie hervorgerufenen Organversagen, weshalb es essentiell ist, die Körpertemperatur des Patienten schnellstens abzusenken, sollte diese 39 Grad Celsius überschreiten. (TOXBASE® empfiehlt Eisbäder und, da wo verfügbar, interne Kühlgeräte). Bedenklich kranke Patienten könnten eine neuromuskuläre Paralyse, eine Sedierung und eine Intubation benötigen.⁷⁴

Ein lebensbedrohliches Serotoninsyndrom kann bei 50% der Fälle einer kombinierten Einnahme von MAOs und SSRIs mit Freizeitdrogen wie z.B. Ecstasy auftreten. Eine rasche Verschlechterung tritt generell auf und es wurde empfohlen, dass Patienten auf Intensivstationen eingewiesen werden; auch toxikologische Untersuchungen werden stark angeraten.⁴¹ Die langen Halbwertzeiten mancher MAOs (wie Phenelezin, Tranylcypromin) bewirken, dass Konsumenten bis zu 2 Wochen nach Beendigung ihrer Medikamenteneinnahme immer noch für Interaktionen mit ATS wie Ecstasy empfänglich sein könnten.^{76,77}

7.9 Mit einem dauerhaften ATS-Konsum assoziierte Schäden

7.9.1 Abhängigkeit und Entzug

Die WHO hat geschätzt, dass 11% der ATS-Konsumenten eine Abhängigkeit entwickeln und eventuell spezialisierte Interventionen benötigen. Allerdings können selbst gelegentliche Konsumenten physische, soziale oder psychische Schäden erleben und sich in Richtung eines schädigenden oder abhängigen Drogenkonsums entwickeln.⁷⁸

Eine Dopamindysfunktion wurde als wesentlicher neurobiologischer Mechanismus bei einer Amphetaminabhängigkeit berichtet.¹¹ Amphetamine weisen generell eine geringe Proteinbindung auf, was eine hohe Bioverfügbarkeit gewährleistet und ihre schnelle Ausbreitung vom Plasma in die extravaskulären Räume unterstützt.¹⁴ Es wurde berichtet, dass Menschen, die von Amphetamin abhängig sind, eventuell ein größeres Verteilungsvolumen und relativ zu drogennaiven Individuen (6 versus 4 l/kg) eine längere Halbwertszeit für den Plasmaabbau haben. Dies liegt möglicherweise an einer Gewebeerkrankung im Ergebnis der Entwicklung einer pharmakokinetischen Toleranz zur Droge.^{12,14}

Eine Abhängigkeit von ATS wird durch einen Anstieg der Toleranz und eine Zunahme der Entzugssymptomatik bei Beendigung charakterisiert, welche Schlaf- und Appetitstörungen, Müdigkeit, Depressionen, Reizbarkeit, Craving, Angst und Agitation umfasst. Sie wird auch durch das Unvermögen charakterisiert, trotz der negativen sozialen, gesundheitlichen und psychischen Probleme, die mit dem Konsum assoziiert werden, den Drogenkonsum zu reduzieren.

Ein Amphetaminentzug kommt extrem häufig vor. In einer Studie berichten 87.6% der 647 amphetaminabhängigen Teilnehmer, dass sie sechs oder mehr Anzeichen eines Amphetaminentzugs haben, so wie er im DSM gelistet wird.⁷⁹ Es gibt Unterschiede hinsichtlich der Intensität des Entzugs von verschiedenen ATS, so wie es in den Kapiteln 8-10 diskutiert wird. Ein Amphetaminentzug (Amphetamin, Dextroamphetamin und Methamphetamin) wird durch Folgendes gekennzeichnet: Wenn dauerhaft massiv konsumierende Individuen ihren Konsum abrupt einstellen, berichten viele zeitlich befristete Entzugssymptome, die bis zu 24 Stunden nach der letzten Dosisaufnahme beginnen und drei Wochen oder länger anhalten können. Sie können hinreichend schwer sein, um zu einem Rückfall in den Drogenkonsum zu führen.

Die Entzugsphasen umfassen den anfänglichen "Crash", der nach ungefähr einer Woche zurückgeht.^{81,82} Schwere Symptome umfassen ein gestiegenes Schlafbedürfnis (bei jedoch schlechter Qualität), einen gestiegenen Appetit und ein Cluster an depressionsbezogenen Symptomen. Die 2. Phase ist eine subakute, langwierige Folge an Entzugssymptomen, die nicht gänzlich definiert wurden, aber kontinuierliche Schlafstörungen und einen gestiegenen Appetit umfassen.^{81,82} Einige Symptome können für Wochen oder Monate andauern.

Die technische Vorgabe 2 der WHO⁷⁸ zu ATS hebt drei Phasen des ATS-Konsums hervor. Diese werden in Tabelle 7.2 dargestellt.

Tabelle 7.2 Drei Phasen des ATS-Entzugs

Phase	Zeit seit dem letzten Stimulanzienkonsum	Häufige Anzeichen und Symptome
“Crash“	Beginnt typischerweise 12-24 Stunden nach dem letzten Amphetaminkonsum und klingt nach 2-4 Tagen ab	Erschöpfung, Müdigkeit, Agitation und Reizbarkeit, Depressionen, Muskelschmerzen, Akathisie, Schlafstörungen (typischerweise eine Zunahme des Schlafs, obwohl auch Schlaflosigkeit oder ein unruhiger Schlaf auftreten können)
“Entzug“	Beginnt typischerweise 2-4 Tage nach dem letzten Konsum, erreicht nach 7-10 Tagen seinen Höchststand und klingt binnen 2-4 Wochen wieder ab	Starkes Craving Schwankungen von Stimmung und Energieniveau, Wechsel zwischen Reizbarkeit, Unruhe, Angst und Agitation Müdigkeit, Antriebslosigkeit Könnte eine Narkolepsie nachahmen
“Extinktion“	Wochen bis Monate (erfordert eine Einbeziehung zwischen Entzug und Nachsorgediensten)	Allmähliche Wiederaufnahme der normalen Stimmung mit episodischen Schwankungen der Stimmung und des Energieniveaus, Wechsel zwischen Reizbarkeit, Unruhe, Angst, Agitation, Erschöpfung, Energiemangel Episodisches Craving Schlafstörungen

7.9.2 Physische und psychisch/psychiatrische Schäden durch einen dauerhaften Konsum

Es ist klar, dass Amphetamin kardiotoxische Effekte hat und es wurde mit einer chronischen kardialen Symptomatik assoziiert. Die Risiken einer koronaren Herzerkrankung werden eventuell durch die chronischen Effekte von Amphetamin (einschließlich Methamphetamin) im Herzgewebe sowie durch die Effekte einer Amphetaminintoxikation verschlimmert, was der Grund für eine vorzeitige Mortalität sein könnte, obwohl andere Faktoren – wie der Konsum von Tabak und Alkohol – oftmals zusätzliche Faktoren sind.⁸³ Auch eine hepatozelluläre Schädigung kann bei einem dauerhaften Konsum von Amphetamin auftreten.^{12,36}

Die Abhängigkeit von Amphetamin wurde mit Depressionen, Angstzuständen, psychotischen Störungen⁸⁴, einem Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom (ADHS) und

einer dissozialen Persönlichkeitsstörung assoziiert.⁸⁶ Sie wurde auch mit einem riskanten Sexualverhalten und einem gestiegenen HIV-Risiko sowie einem Hang hin zum Suizid in Verbindung gebracht.⁸⁷

Eine Minderheit von Menschen, die Amphetamine konsumieren, entwickelt eine psychotische Episode, die eine Behandlung in Notaufnahmen oder psychiatrischen Stationen erfordert.⁸⁸ Ein Cochrane-Review zur Behandlung von Amphetaminpsychosen merkt an, dass es schwierig ist, die Prävalenz von durch Amphetamin induzierten Psychosen auf lokalem oder globalem Niveau solide zu bestimmen. Die Epidemiologie der Störung deutet an, dass Patienten, die die Psychosesymptomatik amphetaminbezogen entwickelt haben, im Vergleich zur Erhebung aller Patienten mit Psychosesymptomen seltener in Notaufnahmen oder auf psychiatrischen Stationen vorstellig werden. Berichtet wird auch, dass bei extensiveren und schwereren Konsummustern von Amphetamin häufig signifikante psychotische Symptome auftreten.⁸⁸

Häufige Symptome einer amphetamin-induzierten Psychose umfassen eine Paranoia und/oder einen Verfolgungswahn, genauso wie akustische und optische Halluzinationen, zusammen mit einer extremen Agitation. Allerdings sind die psychotischen Symptome selbst bei denjenigen, die stetig Amphetamin konsumieren, eher von subklinischer Natur und benötigen keine sehr intensiven Maßnahmen. Die Entwicklung von Psychosen und subklinischen Symptomen steht mit der kumulativen Quantität der Amphetamineinnahme oder der lebenslangen Vorgeschichte eines Amphetaminkonsums des Individuums in Verbindung.⁸⁸

Es gibt Ähnlichkeiten bei der klinischen Präsentation zwischen amphetamin-induzierten Psychosen und einer Schizophrenie, wobei die psychotischen Symptome lediglich am schweren Amphetaminkonsum liegen könnten oder aber ein schwerer Amphetamin-Konsum einer Vulnerabilität für eine Schizophrenie zugrunde liegt.⁸⁸ Eine Studie deutet an, dass Verwandte von Methamphetaminkonsumenten mit einer Amphetaminpsychose in der Anamnese selbst fünfmal eher eine Schizophrenie entwickeln als die von Methamphetaminkonsumenten ohne eine solche Anamnese, womit es einige Hinweise dafür gibt, dass die beiden Störungen genetisch miteinander verbunden sein könnten.⁸⁹

7.10 Management von Schäden, die mit einem dauerhaften Konsum assoziiert werden

7.10.1 Identifizierung und Bewertung eines ATS-Konsums und einer Abhängigkeit

Die Diagnose eines Amphetaminkonsums und einer Abhängigkeit basiert auf den in der *International Classification of Diseases* (ICD-10) aufgelisteten Kriterien. Eine Amphetaminabhängigkeit wird diagnostiziert, wenn drei oder mehr der folgenden Dinge irgendwann in den letzten 12 Monaten erlebt oder aufgezeigt wurden:

- ein starkes Verlangen oder eine Art Zwang, Stimulanzien zu konsumieren;
- verminderte Kontrollfähigkeit bezüglich des Beginns, der Beendigung und der Menge des Konsums von Stimulanzien;
- ein körperliches Entzugssyndrom bei Beendigung oder Reduktion des Stimulanzienkonsums
- Nachweis einer Toleranz in der Art, dass höhere Stimulanzindosen erforderlich sind, um die Effekte zu erzielen, die anfangs von niedrigeren Dosen produziert wurden;
- Fortschreitende Vernachlässigung anderer Vergnügungen oder Interessen zugunsten des Stimulanzienkonsums;
- Anhaltender Stimulanzienkonsum trotz Nachweises eindeutiger schädlicher Folgen.⁹⁰

Der tägliche Konsum von Amphetaminen wird als besonders schädliches Muster angesehen; oft hat er negative Folgen für die Gesundheit und die psychosoziale Funktionsweise des Konsumenten. Jedoch ist ein Konsum von Amphetamin auf mindestens wöchentlicher Basis oder häufiger mit negativen Effekten assoziiert und auch ein intravenöser Konsum oder das Rauchen sind ebenfalls mit einem höheren Risiko assoziiert. Typischerweise wird ein Schwellenwert für ein hohes Risiko zur Entwicklung einer Abhängigkeit nach etwa 6-12 Monaten eines wöchentlichen Konsums erreicht, obwohl es auch Berichte von Konsumenten gibt, die selbst nach relativ geringer Exposition Probleme erlebt haben.²¹

7.10.2 Stufenweise Betreuung von ATS-Konsumenten

Die Technische Vorgabe 2 der WHO⁹⁰ legt nahe, dass Angebote für ATS-Konsumenten auf einer Reihe von Ebenen zur Verfügung gestellt werden, so wie in Tabelle 7.3 dargestellt.

Tabelle 7.3 *Stufenweises Betreuungsmodell für ATS-Konsumenten*

	Für eine Intervention geeignete Konsumentenart	Aktivitäten/Interventionen
Schritt 1	Gelegentliche ATS-Konsumenten, bei denen von einem relativ geringen Risiko ausgegangen wird	Persönliche Betreuungsaktivitäten: Selbst-/ Familienhilfe beim Reduzieren/Beenden des Drogenkonsums; Selbsthilfegruppen, informative, auf die Gemeinschaft gestützte Fürsorge; Informationen über die Risiken des Drogenkonsums, kurze Beratung, freundlicher Kontakt zu anderen Betroffenen, Skills und berufliche Ausbildungen, Rehabilitationen und Reintegrationsdienste
Schritt 2	“problematische“ ATS-Konsumenten	Drogenberatung in primären Fürsorgesettings: Bewertung, kurze Beratung, Informationen zur Schadensbegrenzung, Spritzenaustauschprogramme, Überweisung zu spezialisierten Diensten, falls notwendig, Unterstützung bei einer grundlegenden symptomatischen Entgiftung und beim Entzug. Überweisung zurück in die Gemeinschaft zur Unterstützung, Rehabilitation und Reintegration oder Überweisung zu einem Experten
Schritt 3	Schwere/abhängige ATS-Konsumenten	Spezialisierte klinische Betreuung der Drogenabhängigkeit: Einschätzung der Abhängigkeit, pharmakologisch unterstützter Entzug, Schadensbegrenzung, Spritzenaustauschprogramme, ambulante und/oder stationäre Behandlung und spezialisierte Beratung, Überweisung in eine Rehabilitation und zu Reintegrationsdiensten und zurück in die Gemeinschaft zur Unterstützung
Aktivitäten, die in jedem Stadium unternommen werden sollten	Alle Konsumenten	Fallmanagement und Beratung sind in jedem Stadium wichtig – auch wenn die genaue Technik und Intensität vom Profil des ATS-Konsumenten abhängt; auch die Bereitstellung von Möglichkeiten für ATS-Konsumenten, eine Ausbildung zu machen und Unterstützung beim Finden einer Beschäftigung, genauso wie die Verbesserung familiärer Beziehungen, Umgang mit rechtlichen Problemen und Unterstützung bei der Entwicklung neuer Freizeitaktivitäten sowie sozialer Netzwerke in der Gemeinschaft

7.10.3 Psychosoziale und pharmakologische Unterstützung zum Management einer Abhängigkeit

Zum Zeitpunkt der Niederschrift bleiben psychosoziale Interventionen die beste Behandlungsoption für den Umgang mit einer Amphetaminabhängigkeit.¹¹

7.10.3.1 Psychosoziale Interventionen

Zu Details über psychosoziale Interventionen sehen Sie bitte Kapitel 2 ein.

Daten zu psychosozialen Interventionen für spezifische Stimulanzien und/oder ATS stehen zur Verfügung. Ein Cochrane-Review zu psychosozialen Interventionen für Störungen, die mit Kokain und Psychostimulanzien sowie Amphetamin in Zusammenhang stehen, berichtete wenige signifikante Verhaltensänderungen, mit einigen Verringerungen der Konsumraten nach einer Intervention. Zusätzlich unterstützt die gegenwärtige Evidenz keinen einzelnen Behandlungsansatz, der dazu in der Lage wäre, die vielfältigen Facetten der Abhängigkeit zu bewältigen und bessere Ergebnisse zu erzielen, um die dauerhafte und durch Rückfälle gekennzeichnete Natur der Abhängigkeit und ihre Folgen zu lösen.^{91,92}

Dennoch zeigte ein Vergleich zwischen unterschiedlichen Verhaltensinterventionsarten in einem Cochrane-Review⁹¹ Ergebnisse zugunsten einer Behandlung mit irgendeiner Form des Kontingenzmanagements unter Berücksichtigung der verringerten Zahl von Behandlungsabbruchern, der Abnahme des Konsums und einer erreichten Abstinenz.⁹¹ Eine umfassendere Verhaltenstherapie, kombiniert mit einem Programm zum Kontingenzmanagement sowie einem Ansatz des Community Reinforcement Approach (CRA), erzielte signifikant bessere Ergebnisse im Vergleich zu Patientengruppen, die ausschließlich eine Drogenberatung oder eine Verhaltenstherapie ohne zusätzliche Anreizprogramme (z.B. über Gutscheine, die gegen Waren eingetauscht werden konnten, ausgegeben für Urinproben, die auf Kokain negativ getestet wurden) erhielten.⁹¹

Die Schlussfolgerungen des Cochrane-Reviews hinsichtlich der Auswirkungen auf die Praxis waren, dass, bis weitere Studien zur Verfügung stehen, Kliniker eventuell Techniken des Kontingenzmanagements als guten Behandlungsansatz in Betracht ziehen sollten, vorausgesetzt, dass dies in bestimmten therapeutischen Settings repliziert werden kann. Allerdings werden die erwünschten Ergebnisse nicht erzielt, wenn die Patientenbereitschaft für eine Behandlung und der Wille zu Veränderungen nicht aufgegriffen und bearbeitet werden können. Behandlungsinterventionen müssen für das bestimmte Stadium der Genesung, in dem sich ein Patient zu dem Zeitpunkt, in dem sie oder er eine Behandlung sucht, befindet, angemessen sein.⁹¹

Der Cochrane-Review deutet an, dass es gegenwärtig das beste Ergebnis einer Behandlung der Psychostimulanzienabhängigkeit ergibt, wenn sich diejenigen einer Verhaltenstherapie mit einem Kontingenzmanagement zusammen mit einem Angebote des Community Reinforcement Approach und Verhaltensinterventionen am Arbeitsplatz unterziehen, jedoch hat all das seine Grenzen. Eine Verringerung von Konsummenge und –frequenz ist nützlich, aber Kurzzeitreduktionen sind von geringem Wert. Ein Patient muss effektive Veränderungen in ihrem/seinen Leben machen, einschließlich einer anhaltenden Abstinenz und einer Fähigkeit zu arbeiten sowie erfolgreich Beziehungen zu anderen aufrechtzuerhalten. Die Art und die Frequenz der Behandlung müssen auf der

Reihe von Problemen basieren, denen der Patient ein Gesicht gegeben hat. Aus diesem Grund folgert die Studie aus den besten zur Verfügung stehenden Daten, dass Kliniker die Tatsache in Betracht ziehen sollten, dass die beste Behandlung auch den Bedürfnissen des Patienten entsprechen muss.⁹¹

Die Technische Vorgabe 2 der WHO empfiehlt, dass Kriseninterventionen bei manchen Fällen psychiatrischer Symptome wie z.B. bei einem Verfolgungswahn oder bei Wahrnehmungsstörungen erforderlich sind. Sie empfiehlt auch Kurzinterventionen, die auf ATS-Konsumenten abzielen, um sie in eine Diskussion über ihren Substanzkonsum zu verwickeln und diese dahingehend zu lenken, die Person zu einer Entscheidung zu ermutigen, ob sie ihr Verhalten ändern möchte. Es hat sich gezeigt, dass ausschließlich Kurzinterventionen beim Fördern einer Verhaltensänderung erfolgreich sind und oft können sie, wo notwendig, in der ersten Phase einer intensiveren Behandlung verwendet werden. Auch Informationen und Beratungen können erforderlich sein und eine Vielzahl an Ansätzen sind verwendet worden, die sich auf die Klienten konzentrieren, bis hin zu Beratungssitzungen mit offenem Ende.⁷⁸

In wenigen Studien wurden Geschlechterunterschiede beschrieben. Einige haben argumentiert, dass es eine Evidenz zu einem sexuellen Dimorphismus als Reaktion auf Stimulanzien gibt, mit einigen vorläufigen Berichten, die ein Potential für biologische Mechanismen unter Einbeziehung vom Gehirn hergeleiteter neurotropher Faktoren andeuten, die eventuell zu diesen Unterschieden beitragen – hierzu sind zusätzliche Forschungsanstrengungen notwendig.⁹³ Klinische und präklinische Studien haben beispielsweise herausgefunden, dass weibliche Konsumenten von Amphetamin eine höhere Frequenz des Amphetaminkonsums berichteten als Männer.⁹³⁻⁹⁵ Eine Laborstudie bei Menschen deutet an, dass Frauen häufiger selbst konsumieren, jedoch in niedrigeren Amphetamindosen als Männer.⁹⁶ Obwohl noch mehr Forschungsanstrengungen notwendig sind, kann bereits jetzt argumentiert werden, dass Kliniker besondere geschlechtsspezifische Probleme als wichtiges Element im Umgang mit Amphetaminen in Betracht ziehen sollten, bevor sie irgendeine Schlussfolgerung ziehen.

7.10.3.2 Pharmakologische Interventionen

Pharmakologische Interventionen, spezifisch für jede Droge, werden in allen relevanten Kapiteln detailliert erörtert. Die meisten Forschungsanstrengungen wurden zur Behandlung des Methamphetaminkonsums durchgeführt und ein kürzlich erschienener Cochrane-Review zur Effizienz von psychostimulierenden Medikamenten bei einem Missbrauch oder einer Abhängigkeit von Amphetaminen konnte eine Anwendung von medikamentösen Psychostimulanzien in den getesteten Dosen als Substitut für Amphetamin nicht bestätigen. Die Rezension fügte auch an, dass sich diese Schlussfolgerungen in Zukunft ändern könnten, da die Reihe von aufgenommenen Studien und Teilnehmern eingeschränkt war und Informationen zu den Ergebnissen fehlten.¹¹

Es gibt einige Empfehlungen für die symptomatische Behandlung eines Entzugs. Die Technische Vorgabe 2 der WHO empfiehlt die Behandlung bei einer schweren Schlaflosigkeit mit leichten Sedativa und die Aufrechterhaltung der Hydratierung. Kliniker sollten sich darüber im Klaren sein, dass depressive Symptome von unterschiedlicher Schwere während oder nach dem Entzug auftreten können und ein Suizidrisiko besteht.⁷⁸

7.10.4 Management einer Amphetaminpsychose

Der Rückgang der Symptome unter denjenigen, die eine amphetamin-induzierte Psychose erleben, erfolgt normalerweise begleitend zur Abstinenz, obwohl er unvollständig sein könnte und deshalb das Risiko eines Rückfalls steigert.⁹⁷ Symptome lösen sich üblicherweise unter einer Medikation wie bei einer Schizophrenie, einschließlich Antipsychotika und Benzodiazepine, auf.⁸⁸

Ein Cochrane-Review⁸⁸ zur pharmakologischen Behandlung einer Amphetaminpsychose konnte nur eine Studie ausmachen, die die Aufnahmekriterien erfüllte. Die randomisierte kontrollierte Studie mit 58 Teilnehmern zeigte, dass Antipsychotika die Symptome einer Amphetaminpsychose effektiv reduzierten und dass ein Medikament der neueren Generation, Olanzapin, unter Berücksichtigung der Frequenz und der Schwere von extrapyramidalen Symptomen eine signifikant größere Sicherheit und Verträglichkeit bietet als das häufiger verwendete Haloperidol.⁹⁹ Allerdings merkte die Übersichtsarbeit zusätzlich an, dass es bezüglich des Langzeiteinsatzes dieser Medikamente zur Verhinderung eines Rückfalls in eine Psychose keine Evidenz gibt, Antipsychotika hingegen ihre Effizienz beim Erreichen einer kurzfristigen Verbesserung der Symptome einer Psychose bei einem massiven Amphetaminkonsum unter Beweis stellen konnten.⁸⁸

Wegen der Ähnlichkeiten in der klinischen Präsentation einer Amphetaminpsychose und einer Schizophrenie wurde angedeutet, dass die Unterscheidung zwischen ihnen oftmals durch einen schnellen Rückgang der Symptomatik bei einer Amphetaminpsychose ermöglicht wird, der bei einer Schizophrenie ein eher unwahrscheinliches Ergebnis wäre.^{88,100} Ebenso wurde argumentiert, dass das Management, die Behandlung und die Reaktion auf eine akute Amphetaminpsychose sehr ähnlich wie die bei einer Schizophrenie sind und dass Antipsychotika ähnliche Ergebnisse mit sich bringen.^{88,101}

7.10.5 Nachsorge und Unterstützung

Zu psychosozialen Interventionen siehe Kapitel 2.

7.11 Öffentliche Gesundheit, Sicherheit und Schadensminderung

Die Technische Vorgabe der WHO empfiehlt zu ATS (einschließlich Methamphetamin), dass Kliniker ATS-Konsumenten raten sollten, Schäden zu verringern, indem sie Folgendes einbeziehen:⁷⁸

- ATS können eine exzessive, körperliche Aktivität veranlassen, was zu einer Überhitzung führen kann. Deshalb sollten Konsumenten sicherstellen, dass sie ausreichend Flüssigkeit zu sich nehmen, gleichzeitig aber auch darauf achten, dass sie nicht zu viel trinken (nicht mehr als 0.57 Liter/Std. beim Tanzen), da dies zu einer Hyponatriämie führen kann (ein Elektrolytungleichgewicht, bei dem die Plasmakonzentration der Natriumionen niedriger als normal ist).
- Konsumenten sollten ATS nicht mit anderen Drogen einschließlich Alkohol kombinieren. Der stimulierende Konsum von mehr als einer Droge kann ein schweres Serotoninsyndrom auslösen.
- Die Konsumenten sollten sich Gedanken über Safer Sex machen. Besonders Methamphetamin kann das sexuelle Verlangen steigern und die Fähigkeit, für längere Zeiträume Sex zu haben. Die Konsumenten sollten sich immer schützen, indem sie Kondome nutzen.
- Röhrrchen, die zum Ziehen verwendet wurden, sollten nicht geteilt werden, da sie das Risiko für eine Infektion mit über Blut übertragbaren Viren bergen.
- In Fällen, in denen ATS intravenös konsumiert werden, sollten Konsumenten niemals ihre Utensilien teilen. Sie sollten auch nicht immer an der gleichen Stelle spritzen, um eine Venenschädigung zu vermeiden.
- Die Konsumenten sollten vermeiden, ATS an mehreren Tagen hintereinander zu konsumieren, um eine Abhängigkeit zu verhindern und ihrem Körper eine Ruhepause zu gewähren.

7.12 Referenzen

- 1 United Nations Office on Drugs and Crime. *The Challenge of New Psychoactive Substances* (Report from the Global SMART Programme). March 2013.
- 2 Hill S, Thomas SH. Clinical toxicology of newer recreational drugs. *Clin Toxicol (Phila)*. 2011 Oct; 49(8):705–19. doi: 10.3109/15563650.2011.615318.
- 3 United Nations Office on Drugs and Crime, Laboratory and Scientific Section. Details for phenethylamines. <https://www.unodc.org/LSS/SubstanceGroup/Details/275dd468-75a3-4609-9e96-cc5a2f0da467> (accessed 2 April 2014).
- 4 Glennon RA, Young R, Dukat M, Cheng Y. Initial characterization of PMMA as a discriminative stimulus. *Pharmacol Biochem Behav*. 1997 May–Jun;57(1–2):151–8.
- 5 Carroll FI, Lewin AH, Mascarella SW, Seltzman HH, Reddy PA. Designer drugs: a medicinal chemistry perspective. *Ann N Y Acad Sci*. 2012 Feb; 1248:18–38. doi: 10.1111/j.1749-6632.2011.06199.x.
- 6 Iversen LL. *Speed, Ecstasy, Ritalin: The Science of Amphetamines*. Oxford University Press, 2006.
- 7 United Nations Office on Drugs and Crime, Laboratory and Scientific Section. Details for Synthetic cathinones. <https://www.unodc.org/LSS/SubstanceGroup/Details/67b1ba69-1253-4ae9-bd93-fed1ae8e6802> (accessed 2 April 2014).
- 8 Srisurapanont M, Jarusuraisin N, Kittirattanapaiboon P. Treatment for amphetamine dependence and abuse (review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(4):CD003022. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 4:CD003022.
- 9 Altman J, Everitt BJ, Glautier S, Markou A, Nutt D, Oretti R, Phillips GD, Robbins TW. The biological, social and clinical bases of drug addiction: commentary and debate. *Psychopharmacology*. 1996; 125(4):285–345.
- 10 Ellinwood Jr EH, Petrie WM. Dependence on amphetamine, cocaine, and other stimulants. In: Pradhan SN, Dutta SN, eds. *Drug Abuse: Clinical and Basic Aspects* pp. 248–262. CV Mosby, 1977.
- 11 Pérez-Mañá C, Castells X, Torrens M, Capellà D, Farre M. E cacy of psychostimulant drugs for amphetamine abuse or dependence (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Sep 2; 9:CD009695. doi: 10.1002/14651858.CD009695.pub2.
- 12 Carvalho M, Carmo H, Costa VM, Capela JP, Pontes H, Remião F, Carvalho F, Bastos Mde L. Toxicity of amphetamines: an update. *Arch Toxicol*. 2012 Aug; 86(8):1167–231. doi: 10.1007/s00204-012-0815-5.
- 13 Kraemer T, Maurer HH. Toxicokinetics of amphetamines: metabolism and toxicokinetic data of designer drugs, amphetamine, methamphetamine, and their N-alkyl derivatives. *Ther Drug Monit*. 2002; 24(2):277–9.
- 14 de la Torre R, Farre M, Navarro M, Pacifici R, Zuccaro P, Pichini S. Clinical pharmacokinetics of amphetamine and related substances: monitoring in conventional and non-conventional matrices. *Clin Pharmacokinet*. 2004;43(3):157–85.
- 15 United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). *Patterns and Trends of Amphetamine-Type Stimulants and Other Drugs: Challenges for Asia and the Pacific 2013* (Report from the Global SMART Programme). November 2013.
- 16 United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). *World Drug Report 2013*.
- 17 Klee H. The love of speed: an analysis of the enduring attraction of amphetamine sulphate for British youth. *J Drug Issues*. 1998; 28:1.
- 18 Home Office. *Drug Misuse: Findings from the 2013/14 Crime Survey for England and Wales*. July 2014.
- 19 World Health Organization Western Pacific Region. *Patterns and Consequences of the Use*

of Amphetamine-Type Stimulants (ATS) (Technical Brief 1 on Amphetamine-Type Stimulants).

- 20 World Health Organization. Amphetamine-Type Stimulants. 1997.
- 21 European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). The Levels of Use of Opioids, Amphetamines and Cocaine and Associated Levels of Harm: Summary of Scientific Evidence. March 2014.
- 22 Corkery JM, Elliott S, Schifano F, Corazza O, Ghodse AH. DPMP (desoxyipradrol, 2-benzhydrylpiperidine, 2-phenylmethylpiperidine) and D2PM (diphenyl-2-pyrrolidin-2-yl-methanol, diphenylprolinol): a preliminary review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2012 Dec 3; 39(2):253–8. doi: 10.1016/j.pnpbp.2012.05.021.
- 23 Davidson C, Ramsey J. Desoxyipradrol is more potent than cocaine on evoked dopamine efflux in the nucleus accumbens. *J Psychopharmacol*. 2012 Jul; 26(7):1036–41. doi: 10.1177/02698811111430733.
- 24 Murray DB, Potts S, Haxton C, Jackson G, Sandilands EA, Ramsey J, Puchnarewicz M, Holt DW, Johnston A, Nicholas Bateman D, Dear JW. 'Ivory wave' toxicity in recreational drug users; integration of clinical and poisons information services to manage legal high poisoning. *Clin Toxicol (Phila)*. 2012 Feb;50(2):108–13. doi: 10.3109/15563650.2011.647992.
- 25 National Treatment Agency for Substance Misuse (NTA). Club Drugs: Emerging Trends and Risks. 2011.
- 26 Public Health England, Health Protection Scotland, Public Health Wales, Public Health Agency Northern Ireland. Shooting Up: Infections Among People Who Inject Drugs in the United Kingdom 2012. Public Health England November 2013.
- 27 HIV: surveillance, data and management. http://www.hpa.org.uk/web/HPAweb&HPAwebStandard/HPAweb_C/1202115519183 (accessed 11 November 2013).
- 28 Public Health England, Health Protection Scotland, Public Health Wales, Public Health Agency Northern Ireland. Shooting Up: Infections Among People Who Inject Drugs in the United Kingdom 2013. Shooting Up Data to End of 2013. Public Health England, November 2014.
- 29 University of the West of Scotland, Health Protection Scotland, University of Strathclyde, West of Scotland Specialist Virology Centre. The Needle Exchange Surveillance Initiative (NESI): Prevalence of HCV and Injecting Risk Behaviours Among People Who Inject Drugs Attending Injecting Equipment Provision Services in Scotland, 2008/2009 and 2010. University of the West of Scotland, September 2012. <http://www.hepatitisscotland.org.uk/health-professionals/reports--publications.aspx>.
- 30 King GR, Ellinwood Jr EH. Amphetamines and other stimulants. In: Lowinson JH, Ruiz P, Millman RB, Langrod JG, eds. *Substance Abuse: A Comprehensive Textbook*, 3rd edition, pp. 207–23. Williams and Wilkins, 1997.
- 31 Singleton J, Degenhardt L, Hall W, Zábanský T. Mortality among amphetamine users: a systematic review of cohort studies. *Drug Alcohol Depend*. 2009 Nov 1; 105(1–2):1–8. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2009.05.028.
- 32 Colfax G, Santos G-M, Chu P, Vittingho E, Pluddemann A, Kumar S, Hart C. (2010), Amphetamine-group substances and HIV. *Lancet*. 2010 Aug 7; 376(9739):458–74. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60753-2.
- 33 Darke S, Kaye S, McKetin R, Dufou J. Major physical and psychological harms of methamphetamine use. *Drug Alcohol Rev*. 2008 May;27(3):253–62. doi: 10.1080/09595230801923702.
- 34 Grund J-P, Co n P, Jau ret-Roustide M, et al. The fast and the furious: cocaine,

- amphetamines and harm reduction. In: Rhodes T, Hedrich D, eds. Harm Reduction: Evidence, Impacts and Challenges (EMCDDA Monograph) pp. 191–232. Publications Office of the European Union, Luxembourg, 2010.
- 35 National Poison Information Service in Edinburgh. Quoted in ACMD. Desoxypropylol (2-DPMP) advice. 13 September 2011.
https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/119114/desoxypropylol-report.pdf (accessed 23 February 2015).
 - 36 Henry JA, Jeffreys KJ, Dawling S. Toxicity and deaths from 3,4-methylenedioxyamphetamine ('ecstasy'). *Lancet*. 1992; 340:384–7.
 - 37 Green AR, O'Shea E, Colado MI. A review of the mechanisms involved in the acute MDMA (ecstasy)- induced hyperthermic response. *Eur J Pharmacol*. 2004; 500(1–3):3–13.
 - 38 Jaehne EJ, Salem A, Irvine RJ. Pharmacological and behavioural determinants of cocaine, methamphetamine, 3,4-methylenedioxyamphetamine, and paramethoxyamphetamine-induced hyperthermia. *Psychopharmacology (Berl)*. 2007; 194(1):41–52.
 - 39 Kalant H, Kalant OJ. Death in amphetamine users: causes and rates. *Can Med Assoc J*. 1975; 112:299–304.
 - 40 Kendrick WC, Hull AR, Knochel JP. Rhabdomyolysis and shock after intravenous amphetamine administration. *Ann Int Med*. 1977; 86:381–7.
 - 41 Sun-Edelstein C, Tepper SJ, Shapiro RE. Drug-induced serotonin syndrome: a review. *Expert Opin Drug Saf*. 2008 Sep;7(5):587–96. doi: 10.1517/14740338.7.5.587.
 - 42 Gillman PK. Triptans, serotonin agonists, and serotonin syndrome (serotonin toxicity): a review. *Headache* 2010; 50:264–72.
 - 43 Huether G, Zhou D, Ruther E. Causes and consequences of the loss of serotonergic presynapses elicited by the consumption of 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA, 'ecstasy') and its congeners. *J Neural Transm*. 1997; 104:771–94.
 - 44 Schifano F. A bitter pill. Overview of ecstasy (MDMA, MDA) related fatalities. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004; 173:242–8.
 - 45 Sternbach H. The serotonin syndrome. *Am J Psychiatry*. 1991;148:705–13.
 - 46 Gill M, LoVecchio F, Selden B. Serotonin syndrome in a child after a single dose of fluvoxamine. *Ann Emerg Med*. 1999; 33:457–9.
 - 47 Parrott AC. Recreational ecstasy/MDMA, the serotonin syndrome, and serotonergic neurotoxicity. *Pharmacol Biochem Behav*. 2002; 71:837–44.
 - 48 Lee DO, Lee CD. Serotonin syndrome in a child associated with erythromycin and sertraline. *Pharmacotherapy*. 1999; 19:894–6.
 - 49 Gardner MD, Lynd LD. Sumatriptan contraindications and the serotonin syndrome. *Ann Pharmacother*. 1998; 32:33–8.
 - 50 Giese SY, Neborsky R. Serotonin syndrome: potential consequences of Meridia combined with demerol or fentanyl. *Plast Reconstr Surg*. 2001; 107:293–4.
 - 51 DeSilva KE, Le Flore DB, Marston BJ, Rimland D. Serotonin syndrome in HIV infected individuals receiving antiretroviral therapy and fluoxetine. *AIDS* 2001; 15:1281–5.
 - 52 Callaway JC, Grob CS. Ayahuasca preparations and serotonin reuptake inhibitors: a potential combination for severe adverse reactions. *J Psychoactive Drugs*. 1998; 30:367–9.
 - 53 Izzo AA, Ernst E. Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: a systematic review. *Drugs*. 2001; 61:2163–75.
 - 54 Lange-Asschenfeldt C, Weigmann H, Hiemke C, Mann K. Serotonin syndrome as a result of fluoxetine in a patient with tramadol abuse: plasma level-correlated symptomatology. *J Clin Psychopharmacol*. 2002; 22:440–1.

- 55 Turkel SB, Nadala JG, Wincor MZ. Possible serotonin syndrome in association with 5-HT(3) antagonist agents. *Psychosomatics*. 2001; 42:258–60.
- 56 Isbister GK, Bowe SJ, Dawson A, Whyte IM. Relative toxicity of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in overdose. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2004; 42:277–85.
- 57 Copeland J, Dillon P, Gascoigne M. Ecstasy and the Concomitant Use of Pharmaceuticals (NDARC Technical Report 201). National Drug and Alcohol Research Centre, University of New South Wales, 2004.
- 58 Copeland J, Dillon P, Gascoigne M. Ecstasy and the concomitant use of pharmaceuticals. *Addict Behav*. 2006; 31:367–70.
- 59 Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med*. 2005; 352:1112–20.
- 60 Dunkley EJ, Isbister GK, Sibbritt D, Dawson AH, Whyte IM. The Hunter serotonin toxicity criteria: simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. *QJM*. 2003; 96:635–42.
- 61 Williams H, Dratcu L, Taylor R, Roberts M, Oyefeso A. ‘Saturday night fever’: ecstasy related problems in a London accident and emergency department. *J Accid Emerg Med*. 1998; 15(5):322–6.
- 62 Milroy CM, Clark JC, Forrest AR. Pathology of deaths associated with ‘ecstasy’ and ‘eve’ misuse. *J Clin Pathol*. 1996; 49(2):149–53.
- 63 Winstock AR, Griffiths P, Stewart D. Drugs and the dance music scene: a survey of current drug use patterns among a sample of dance music enthusiasts in the UK. *Drug Alcohol Depend*. 2001; 64(1):9–17.
- 64 Demirkiran M, Jankovic J, Dean JM. Ecstasy intoxication: an overlap between serotonin syndrome and neuroleptic malignant syndrome. *Clin Neuropharmacol*. 1996; 19:157–64.
- 65 Gillman PK. Ecstasy, serotonin syndrome and the treatment of hyperpyrexia. *Med J Aust*. 1997; 167:109–11.
- 66 Parrott AC. MDMA, serotonergic neurotoxicity, and the diverse functional deficits of recreational ‘ecstasy’ users. *Neurosci Biobehav Rev*. 2013 Sep; 37(8):1466–84. doi: 10.1016/j.neubiorev.2013.04.016.
- 67 Garrett G, Sweeney M. The serotonin syndrome as a result of mephedrone toxicity. *BMJ Case Rep*. 2010 Sep 20; 2010. pii: bcr0420102925. doi: 10.1136/bcr.04.2010.2925.
- 68 Mugele J, Nañagas KA, Tormoehlen LM. Serotonin syndrome associated with MDPV use: a case report. *Ann Emerg Med*. 2012 Jul;60(1):100–2. doi: 10.1016/j.annemergmed.2011.11.033.
- 69 Bosak A, LoVecchio F, Levine M. Recurrent seizures and serotonin syndrome following ‘2C-l’ ingestion. *J Med Toxicol*. 2013 Jun; 9(2):196–8. doi: 10.1007/s13181-013-0287-x.
- 70 Silins E, Copeland J, Dillon P. Qualitative review of serotonin syndrome, ecstasy (MDMA) and the use of other serotonergic substances: hierarchy of risk. *Aust NZ J Psychiatry*. 2007 Aug; 41(8):649–55.
- 71 Mason PJ, Morris VA, Balcezak TJ. Serotonin syndrome: presentation of 2 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2000; 79:201–9.
- 72 Gillman PK. Toxicity.doc, or serotonin toxicity, serotonin syndrome: update, overview, and analysis, 2007. http://www.psychotropical.com/1_st_intro.shtml (accessed 21 March 2014).
- 73 Watson WA, Litovitz TL, Rodgers GC Jr, et al. Annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med*. 2003; 21:353–421.
- 74 Ables AZ, Nagubilli R. Prevention, recognition, and management of serotonin syndrome. *Am Fam Physician*. 2010 May 1; 81(9):1139–42.
- 75 Gillman PK. The serotonin syndrome and its treatment. *J Psychopharmacol*. 1999;

- 13(1):100-9.
- 76 Gillman PK. Monoamine oxidase inhibitors, opioid analgesics and serotonin toxicity. *Br J Anaesth*. 2005; 95:434–41.
- 77 Ener R, Meglathery S, Van Decker W, Gallagher R. Serotonin syndrome and other serotonergic disorders. *Pain Med*. 2003; 4:63–74.
- 78 WHO Western Pacific Region. Harm Reduction and Brief Interventions for ATS Users (Technical Brief on Amphetamine-Type Stimulants 2). http://www.who.int/hiv/pub/idu/ats_brief2.pdf (accessed 14 October 2013).
- 79 Schuckit MA, Daepfen JB, Danko GP, Tripp ML, Smith TL, Li TK, Hesselbrock VM, Bucholz KK. Clinical implications for four drugs of the DSM-IV distinction between substance dependence with and without a physiological component. *Am J Psychiatry*. 1999 Jan; 156(1):41–9.
- 80 Shoptaw SJ, Kao U, Heinzerling K, Ling W. Treatment for amphetamine withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Apr 15;(2):CD003021. doi: 10.1002/14651858.CD003021.pub2.
- 81 McGregor C, Srisurapanont M, Jittiwutikarn J, Laobhripatr S, Wongtan T, White JM. The nature, time course and severity of methamphetamine withdrawal. *Addiction*. 2005;100(9):1320–9.
- 82 Gossop MR, Bradley BP, Brewis RK. Amphetamine withdrawal and sleep disturbance. *Drug Alcohol Depend*. 1982 Oct–Nov; 10(2–3):177–83.
- 83 Kaye S, McKetin R. Cardiotoxicity Associated with Methamphetamine Use and Signs of Cardiovascular Pathology Among Methamphetamine Users. National Drug and Alcohol Research Centre, University of New South Wales, 2005.
- 84 Salo R, Flower K, Kielstein A, Leamon MH, Nordahl TE, Galloway GP. Psychiatric comorbidity in methamphetamine dependence. *Psychiatry Research* 2011; 186(2-3):356–61.
- 85 Wilens TE. Attention-deficit/hyperactivity disorder and the substance use disorders: the nature of the relationship, subtypes at risk, and treatment issues. *Psychiatr Clin North Am*. 2004 Jun; 27(2):283–301.
- 86 Glasner-Edwards S, Mooney LJ, Marinelli-Casey P, Hillhouse M, Ang A, Rawson RA. Methamphetamine Treatment Project Corporate Authors. Psychopathology in methamphetamine-dependent adults 3 years after treatment. *Drug Alcohol Rev*. 2010; 29:12–20.
- 87 McKetin R, Kelly E, McLaren J, Proudfoot H. Impaired physical health among methamphetamine users in comparison with the general population: the role of methamphetamine dependence and opioid use. *Drug Alcohol Rev*. 2008; 27:482–9.
- 88 Shoptaw SJ, Kao U, Ling W. Treatment for amphetamine psychosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jan 21;(1):CD003026. doi: 10.1002/14651858.CD003026.pub3.
- 89 Chen CK, Lin SK, Pak CS, Ball D, Loh EW, Murray RM. Morbid risk for psychiatric disorder among the relatives of methamphetamine users with and without psychosis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2005 Jul 5;136B(1):87–91.
- 90 WHO Western Pacific Region. Therapeutic Interventions for Users of Amphetamine-Type Stimulants (ATS) (Technical Briefs on Amphetamine-Type Stimulants 4). http://www.wpro.who.int/hiv/documents/docs/Brief4forweb_7DF1.pdf?ua=1&ua=1 (accessed 14 October 2013).
- 91 Knapp WP, Soares B, Farrell M, Silva de Lima M. Psychosocial interventions for cocaine and psychostimulant amphetamines related disorders. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jul 18;(3):CD003023.
- 92 European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Best practice portal: Treatment options for amphetamines users. <http://www.emcdda.europa.eu/best-practice/>

treatment/amphetamines-users (accessed 2 March 2014).

- 93 Heinzerling KG, Shoptaw S. Gender, Brain-derived neurotrophic factor Val66Met, and frequency of methamphetamine use. *Gend Med*. 2012 Apr; 9(2):112–20. doi: 10.1016/j.genm.2012.02.005.
- 94 Holdcra LC, Iacono WG. Cross-generational effects on gender differences in psychoactive drug abuse and dependence. *Drug Alcohol Depend*. 2004; 74:147–58.
- 95 Roth ME, Carroll ME. Sex differences in the acquisition of IV methamphetamine self-administration and subsequent maintenance under a progressive ratio schedule in rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004; 172:443–9.
- 96 Vansickel AR, Stoops WW, Rush CR. Human sex differences in d-amphetamine self-administration. *Addiction*. 2010; 105:727–31.
- 97 Ujike H, Sato M. Clinical features of sensitization to methamphetamine observed in patients with methamphetamine dependence and psychosis. *Ann NY Acad Sci*. 2004; 1025:279–87.
- 98 Leucht S, Pitschel-Walz G, Abraham D, Kissling W. Ecstasy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo. A meta-analysis of randomised controlled trials. *Schizophrenia Research*. 1999; 35(1):51–68.
- 99 Leelahanaj T, Kongsakon R, Netrakom P. A 4-week, double-blind comparison of olanzapine with haloperidol in the treatment of amphetamine psychosis. *J Med Assoc Thailand*. 2005;88 Suppl.
- 100 McIver C, McGregor C, Baigent M, Spain D, Newcombe D, Ali R. Guidelines for the Medical Management of Patients with Methamphetamine-Induced Psychosis. Drug and Alcohol Services South Australia, 2006.
- 101 Fujii D. Risk factors for treatment-resistant methamphetamine psychosis. *J Neuropsychiatry Clinical Neurosciences*. 2002; 14(2):239–40.