Phyto- und Mykotoxine (4)

Opium und seine Derivate

Jean-Michel Jeannin

Einleitung

Als «Opium» wird der getrocknete Saft der unreifen Samenkapsel des Schlafmohns (*Papaver somniferum* L.) bezeichnet. Es handelt sich demnach pharmazeutisch um eine Droge der Stammpflanze Schlafmohn. Das Rohopium (Opium crudum) sowie mehrere Zubereitungen des Opiums sind in der Europäischen Pharmakopöe monografiert. Anhand des Opiums lässt sich sehr gut darstellen, dass die Wirkung einer Droge auf der Wirkungsresultanten der einzelnen, zum Teil antagonistisch wirkenden Inhaltsstoffe basiert [1]. Medizinisch und gesellschaftlich wesentlich bedeutsamer sind die Derivate des Opiums: Opiumzubereitungen als Rauschdrogen, Morphin, Codein, Noscapin usw.

Papaver somniferum L. (Schlafmohn)

Der Schlafmohn (Abb. 1) ist ein einjähriges, bis zu 1,5 m hohes Kraut aus der Familie der Mohngewächse (*Papaveraceae*). Die Blätter sind graugrün und unbehaart, die Blü-

ten sind weiss, rötlich oder lilafarben. Die Kapsel Frucht enthält die Samen, die als einzige Teile der Pflanze nicht giftig sind. Die unreifen Kapseln (Abb. 2) enthalten einen Milchsaft, der in getrocknetem Zustand als Opium bezeichnet wird. Die Herkunft von *P. somniferum* ist unbekannt. Die Pflanze wird zur Gewinnung des Opiums und als Zierpflanze seit der Antike in Europa, Nordafrika und Asien (Indien, Afghanistan, Türkei) angebaut [2]. Die wichtigsten Inhaltsstoffe des Opiums sind Morphin (ca. 12%), Codein (0,2–6%), Noscapin (2–12%) sowie Papaverin (0,1–0,4%), Thebain (0,2–1%), Papaveraldin (Xanthalin 0,5–3%) und Narcein (0,1–1%) [3]. *P. somniferum* gehört zur Giftklasse Ib (Tab. 1) [2].

Tab. 1. Giftklassen der WHO (nach [2])

Klasse	Bezeichnung	LD ₅₀ Ratte, mg/kg KG
Ia	äusserst giftig	≤5
Ib	sehr giftig	5–50
II	giftig	50–500
III	schwach giftig	>500

Abb. 1. *P. somniferum*.
Botanischer Garten
Basel, Juni 2012.

Abb. 2. Fruchtkapsel
von *P. somniferum*.
Botanischer Garten
Basel, Juni 2012.

Abb. 3. *P. rhoeas*.
Cortébert BE, Juni
2014.

***Papaver rhoeas* L. (Klatschmohn)**

Der Klatschmohn (Abb. 3) ist eine ein- bis zweijährige krautige Pflanze. Sie erreicht 30–80 cm Höhe. Der dünne Stängel ist nur schwach verzweigt und behaart. Die roten Blüten besitzen 4 Kronblätter, die kurz nach der Bestäubung abfallen. Die Kapsel Frucht birgt 2000–5000 Samenkörner. Die Pflanze enthält 0,11–0,12% Alkaloide, hierunter das Rhoeadin. Weitere Stoffe sind Allocryptopin, Berberin, Coptisin, Papaverin, Roemerin und Sinactin sowie Depside, Schleimstoffe, Gerbstoffe, Meconsäure und Mecocyanin [4].

Verwendung, Pharmakologie und Toxikologie des Opiums sowie ausgewählter Derivate

Morphin

Morphin (Abb. 4) wurde erstmals 1804 vom deutschen Apotheker Friedrich Wilhelm Adam Sertürner isoliert [5]. Er nannte die Substanz «Morphium», nach Morpheus, dem altgriechischen Gott des Schlafs. Die Aufklärung der korrekten Summenformel gelang erst Auguste Laurent im Jahr 1848. Bis zur Aufklärung der Strukturformel dauerte es weitere 77 Jahre. Morphin wirkt über Opioidrezeptoren des μ -Typs. Die wichtigsten Wirkungen sind Analgesie, Sedation, Anxiolyse, aber auch Atemdepression, Blutdrucksenkung und Bradykardie (Verlangsamung des Pulses) sowie Miosis [6]. Zu den peripheren Wirkungen gehören eine Verzögerung der Magenentleerung sowie Obstipation [1]. Peroral verabreichtes Morphin wird im Darm resorbiert. Die Bioverfügbarkeit beträgt infolge einer ausgeprägten präsystemischen Elimination lediglich 30%. Morphin ist nur wenig lipidlöslich, weshalb es die Blut-Hirn-Schranke nur langsam

Abb. 4. Morphin.

Abb. 5. Codein.

passiert. Die Substanz wird zu Morphin-3- und Morphin-6-Glucuronid abgebaut. Letzteres stellt einen aktiven Metaboliten dar, der die Blut-Hirn-Schranke leicht passiert und eine höhere Affinität zum μ -Rezeptor als das Morphin aufweist. Weitere Metaboliten sind Normorphin und Codein. Die Elimination erfolgt hauptsächlich über die Nieren [6]. Die zentralnervösen Wirkungen treten nach parenteraler Applikation nach 15 min bzw. nach peroraler Applikation nach 30 min auf [6]. Die Plasmahalbwertszeit des Morphins beträgt 2–3 h, die von Morphin-6-Glucuronid nur wenig länger [6]. Die letale Dosis von Morphin für den Menschen beträgt 200–400 mg peroral. Eine akute Vergiftung führt zu lebensbedrohlicher Atemlähmung [2]. Die Folgen des Missbrauchs sind Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust bis zur Abmagerung, Kreislaufstörungen, Muskelschmerzen, Abhängigkeit, Antriebsschwäche, Depression sowie Persönlichkeitsveränderungen [3]. Morphin teilt mit den anderen Opiaten die Entwicklung einer «pharmakodynamischen» Toleranz, d.h. eine Abnahme der Ansprechbarkeit der Zielorgane [6]. Morphin wird als Reinsubstanz und als standardisierte Opiumzubereitung (eingestelltes Opiumpulver) verwendet.

Codein

Codein (Abb. 5) ist der Methylether des Morphins. Es zeigt eine starke antitussive Wirkung, während seine analgetische Wirksamkeit schwächer ist als die des Morphins [1]. Die Bioverfügbarkeit von Codein beträgt nach peroraler Verabreichung 60%. Die Substanz hat eine Plasmahalbwertszeit von 2–4 h; 10% einer Dosis werden in Morphin umgewandelt. Die Affinität des Codeins zu Opioidrezeptoren ist sehr gering, weshalb die analgetische Wirkung, aber auch das Suchtpotenzial sehr viel geringer ist als die von Morphin. Die antitussive Wirkung

wird vermutlich über andere Mechanismen bewerkstelligt [6].

Papaverin

Papaverin (Abb. 6) ist ein cAMP-Phosphodiesterase-Hemmer, hauptsächlich des Typs 10A. Es wirkt spasmolytisch und führt zu einer Vasodilatation. Diese Wirkung wird in der Herzchirurgie zur Verhinderung von Gefäßspasmen bei der Gewinnung von Arterien für eine Bypass-Operation genutzt. Als Spasmolytikum wurde Papaverin durch neuere Substanzen abgelöst. Papaverin wird auch zur Behandlung von Erektionsstörungen durch Injektion in den Schwellkörper verwendet. Es besteht das Risiko schwerer Nebenwirkungen in Form eines Priapismus und von Infektionen [7]. Die letale Dosis von Papaverin für den Menschen beträgt >100 mg/kg [2]. Neben dem Schlafmohn enthält auch der Klatschmohn Papaverin [7].

Noscapin

Noscapin wirkt antitussiv, seine Wirkung ist leicht schwächer als die des Codeins. Im Gegensatz zu Morphin wirkt Noscapin schwach atemanregend und bronchodilatatorisch. Noscapin ist zytotoxisch und somit ein potenzieller Wirkstoff gegen Krebs. Die Plasmahalbwertszeit von Noscapin beträgt 2,6–4,5 h. Die Bioverfügbarkeit ist individuell variabel und beträgt rund 30%. Schwerwiegende Nebenwirkungen sind nicht bekannt [8].

Opium

Opium wird zur Schmerzlinderung eingesetzt; die analgetische Wirkung ist stärker als seinem Gehalt an Morphin entsprechend. Die höhere Wirksamkeit wird auf das Noscapin zurückgeführt. Opium wird als Tinktur (*Opium tinctura normata*) zur Behandlung der Diarrhö verwendet. Hierbei antagonisiert das Papaverin die erregende Wirkung des Morphins an der glatten Muskulatur. Eine andere Erklärung für die Wirkung ist, dass Opium zu einer Steigerung des Tonus der glatten Muskulatur und einer segmentalen Kontraktion führt, wodurch

Abb. 6. Papaverin.

der Stuhl stärker eingedickt wird [1]. Die Verwendung des Opiums zur Behandlung der Diarrhö gilt als unbestritten. Die Behandlung von Schlafstörungen und Depressionen mit Opium (z.B. *Opium pulvis normatus* Ph. Eur., d.h. eingestelltes Opiumpulver) kann als Alternative zu synthetischen Mitteln gerechtfertigt sein, namentlich wenn letztere zu wenig wirksam sind oder vom Patienten abgelehnt werden [9]. Zu legalen pharmazeutischen Zwecken verwendetes Opium wird meistens aus getrockneten und gehäckselten Pflanzen durch Extraktion gewonnen [3]. Die Toxikologie entspricht weitgehend der des Morphins [3].

Rauchopium

Rauchopium wird durch Erhitzen, Rösten und mehrmonatiges Fermentieren von Rohopium mit *Aspergillus niger* (Schwarzsimmel) hergestellt. Hierbei werden Codein, Papaverin und Noscapin weitgehend zerstört, bei gleichzeitiger Bildung von weiteren psychotropen Substanzen. Rauchopium wird hauptsächlich als Rauschdroge verwendet. Die Toxikologie entspricht weitgehend der des Morphins [3].

Rechtliches

Morphin, Morphinzubereitungen, Codein sowie Opium fallen unter das Betäubungsmittelgesetz (BtmG), die beiden Letzteren in Abhängigkeit von der Indikation und Dosierungsstärke. Der Anbau von Schlafmohn ist in der Schweiz erlaubt.

Literatur

- 1 Frohe D: *Papaver somniferum* L. Schlafmohn; in Frohe D: Heilpflanzenlexikon, ed 8. Stuttgart, WVG, 2006.
- 2 Wink M, et al: Handbuch der giftigen und psychoaktiven Pflanzen. Stuttgart, WVG, 2008.
- 3 Opium. <http://de.wikipedia.org/wiki/Opium>.
- 4 Klatschmohn. <http://de.wikipedia.org/wiki/Klatschmohn>.
- 5 Morphin. <http://de.wikipedia.org/wiki/Morphin>.
- 6 Boehm S: Opioide. www.meduniwien.ac.at/hp/fileadmin/zpp/downloads/opioide.pdf.
- 7 Papaverin. <http://de.wikipedia.org/wiki/Papaverin>.
- 8 Noscapin. <http://de.wikipedia.org/wiki/Noscapin>.
- 9 Büechli S: Therapeutische Anwendung von Opium. Vielstoffgemische versus einzelne Wirkstoffe – ein systematischer Review. Schweiz Zschr Ganzheitsmedizin 2006;18: 35–40.