

Gamma-Hydroxybuttersäure: Neurotransmitter, Sedativum und Droge

Sascha Meyer^{1,2}, Stefan Kleinschmidt³, Sven Gottschling¹, Ludwig Gortner² und Matthias Strittmatter⁴

¹Informations- und Behandlungszentrum für Vergiftungen, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar, Deutschland

²Pädiatrische Intensivmedizin, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar, Deutschland

³Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar, Deutschland

⁴Klinik für Neurologie mit Stroke Unit, Klinikum Merzig, Merzig, Deutschland

Eingegangen am 5. Januar 2005, angenommen nach Revision am 24. Februar 2005

© Springer-Verlag 2005

Gamma-hydroxy butyric acid: Neurotransmitter, sedative and party drug

Summary. Gamma-hydroxybutyric acid (GHB) as a natural component of the mammalian brain was first introduced in clinical anaesthetic practice more than 40 years ago. The drug was nearly forced from clinical practice because of its prolonged and variable duration of action. The results of recent clinical studies indicate a re-evaluation of GHB in various clinical fields.

In the intensive care unit, GHB may be a favourable alternative to established drugs. The results of various clinical studies also suggest that GHB is efficacious in the treatment of alcohol withdrawal syndrome, and narcolepsy. GHB has been used successfully for short-term sedation in children.

In addition, GHB has emerged as a street drug (“liquid ecstasy”). Overdose may lead to respiratory depression, coma, and even death. Chronic abuse itself may lead to severe withdrawal syndrome. The purpose of this article is to outline the neurophysiological, pharmacodynamic and pharmacokinetic characteristics of GHB, and to summarize the potential fields of use and misuse of GHB in clinical medicine and toxicology.

Key words: Gamma-hydroxybutyric acid, intensive care medicine, sedation, alcohol withdrawal syndrome, narcolepsy, intoxication, liquid ecstasy.

Zusammenfassung. Gamma-Hydroxy-Buttersäure (GHB) als natürlicher vorkommender Neurotransmitter des Menschen ist in der klinischen Anästhesie seit über

40 Jahren als intravenöses Anästhetikum bekannt. Aufgrund der unzureichend kalkulierbaren Wirkdauer wurde GHB allerdings relativ rasch aus der klinischen Anästhesie verdrängt. GHB erfuhr jedoch in der jüngsten Vergangenheit eine Neubewertung in der Indikationsstellung insbesondere zur Sedierung in der Intensivmedizin, zur Behandlung des Alkoholentzugssyndroms sowie der Narcolepsie. Des Weiteren wird GHB zur Kurzzeit-Sedierung von Kindern eingesetzt.

Neben dem therapeutischen Einsatz kommt GHB eine zunehmende Bedeutung als Droge („Liquid ecstasy“) zu. In hohen Dosen führt es zu Koma und Atemdepression; über Todesfälle durch GHB wird in der Literatur berichtet. Chronischer Missbrauch von GHB kann zu einer schweren Entzugssymptomatik führen.

Ziel dieser Übersichtsarbeit ist es, die neurophysiologischen, pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Grundlagen von GHB darzustellen. Die klinische Bedeutung von GHB sowie toxikologische Aspekte werden aufgezeigt.

Schlüsselwörter: Gamma-Hydroxybuttersäure, Intensivmedizin, Sedierung, Alkoholentzugssyndrom, Narcolepsie, Vergiftung, Liquid Ecstasy.

Einleitung

1960 wurde Gamma-Hydroxy-Buttersäure (GHB) als Struktur analogon der Gamma-Amino-Buttersäure (GABA) von Laborit et al. als intravenöses Anästhetikum in die klinische Praxis eingeführt [1]. Trotz der guten Verträglichkeit und des für den Patienten angenehmen Einschlafens konnte sich GHB aufgrund der im Einzelfall unzureichend kalkulierbaren Wirkdauer in der klinischen Anästhesie nicht durchsetzen. Nachdem GHB über einen längeren Zeitraum – insbesondere durch Einführung neuerer Injektionsanästhetika (z. B. Etomidate, Propofol), volatiler Anästhetika (z. B. Isofluran) und Sedativa (Midazolam) – fast vollständig aus der klinischen Anästhe-

Korrespondenz: Dr. med. Sascha Meyer, Informations- und Behandlungszentrum für Vergiftungen, Universitätsklinikum des Saarlandes, Kirrberger Straße, Gebäude 9, 66421 Homburg/Saar, Deutschland.

Fax: +49-6841-1628363

E-Mail: sascha.meyer@uniklinik-saarland.de

sie verdrängt worden war, wird GHB zurzeit wieder in zunehmendem Maße als Sedierungskomponente bei der Analgosedierung von Intensivpatienten, bei der Therapie des Alkohol- und auch des Opiat-Entzugssyndroms [2–10], der Narkolepsie [11–13] sowie zur Sedierung von Kindern für MRT-Untersuchungen eingesetzt [14–15].

In den letzten beiden Jahrzehnten ist es zudem zu einem zunehmenden Missbrauch dieser Substanz als Droge („Liquid ecstasy“) mit z. T. schwerwiegenden Intoxikationen gekommen [16–19]. Ziel dieser Übersichtarbeit ist es, auf der Basis des derzeitigen Wissensstandes die Bedeutung von GHB in der klinischen Medizin ebenso wie im Bereich der Toxikologie und Notfallmedizin aufzuzeigen. Neurophysiologische Wirkmechanismen, Pharmakodynamik und -kinetik von GHB werden kurz dargestellt.

GHB als Neurotransmitter

Seit etwa 50 Jahren ist Gamma-Amino-Buttersäure (GABA) als inhibitorischer Neurotransmitter des Säugtier-Gehirns bekannt. GABA entsteht durch Decarboxylierung aus Glutaminsäure und passiert bei parenteraler Applikation die Blut-Hirn-Schranke nicht. Bemühungen, eine den neurophysiologischen Eigenschaften der GABA ähnliche, bei parenteraler Applikation die Blut-Hirn-Schranke passierende Substanz zu finden, führten zur Entwicklung der Gamma-Hydroxy-Buttersäure (GHB, Strukturformel: $\text{CH}_2\text{OH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COO}-\text{Na}^+$) und zu deren Einführung als Narkotikum in die Anästhesie im Jahre 1960 [1]. GHB wurde in tierexperimentellen Untersuchungen als ein natürlicher Metabolit des Säugtierhirns nachgewiesen, der jedoch ein zerebral inhomogenes Verteilungsmuster aufweist und bevorzugt im Hippocampus, ventrolateralen Thalamus und frontoparietalem Cortex angereichert ist [20].

GABA und GHB wurden über längere Zeit aufgrund ihrer Strukturähnlichkeiten und der metabolischen Verbindungen als Komponenten eines gemeinsamen inhibitorischen Systems angesehen. Heute liegen jedoch Erkenntnisse vor, die der GHB einen eigenen Transmitter-Status einräumen [21]. So konnten sowohl in tier- und humanexperimentellen Untersuchungen gezeigt werden, dass GHB die im Folgenden genannten Kriterien eines eigenen Neurotransmittersystems erfüllt [22–25].

- Biosynthese, Freisetzung und Abbau in neuronalen Geweben
- Vorhandensein eines aktiven Transportsystems für Freisetzung und Wiederaufnahme aus bzw. in die terminalen Nervenendigungen
- Existenz von GHB-Rezeptoren
- Konzentration der Substanz in der synaptosomalen Fraktion
- Induktion elektrophysiologischer Effekte auf Membranebene

Nach GHB-Verabreichung wird im Gehirn ein Anstieg endogener Opioid-Peptide (antagonisierbar durch Naloxon) sowie in unterschiedlichem Maße von Dopamin, Serotonin und Acetylcholin beobachtet. Das zyklische Derivat der GHB, Butyrolacton bewirkt im Vergleich zu GHB einen ausgeprägteren Acetylcholin-Anstieg [26].

Biochemische Untersuchungen deuten darauf hin, dass die intrinsische Aktivität von GHB über den GHB-

Rezeptor vermittelt wird; viele der pharmakologischen und klinischen Effekte von exogen zugeführtem GHB werden dagegen wahrscheinlich über prä- und postsynaptische GABA(B)-Rezeptoren vermittelt [21–22]. Der elektrophysiologische Effekt der GHB beruht offensichtlich auf einer Hyperpolarisation der Membran aufgrund einer Erhöhung der Chlorid-Leitfähigkeit [22].

GHB und GABA stehen metabolisch über die Substanz Succino-Semialdehyd in Verbindung. Die GHB-Konzentrationen betragen physiologischerweise ca. 0,1 mg/l im Plasma bzw. 1,3–2,5 mg/l im Urin. Das Enzym Succino-Semialdehyd-Reduktase wird als spezifisches Enzym der GHB-Synthese angesehen. Der Abbau von GHB erfolgt überwiegend über Succino-Semialdehyd und Bernsteinsäure im Zitronensäurezyklus zu Kohlendioxid und Wasser [26], in geringem Maße auch durch eine Metabolisierung über die β -Oxidation.

Pharmakodynamik und Pharmakokinetik

GHB liegt in der intravenösen Zubereitungsform als Natriumsalz (Na-gamma-Hydroxybutyrat; Somsanit®, Firma Dr. F. Köhler Chemie GmbH, Alsbach-Hähnlein, Deutschland) vor. Die handelsübliche Lösung mit einem pH-Wert von $8,0 \pm 0,1$ enthält 2,423 g Natrium-gamma-Hydroxybutyrat (entsprechend 2,0 g GHB/10 ml Lösung) und ist mit wässrigen Lösungen im Bereich von pH 6 bis pH 10 kompatibel.

GHB wird nach intravenöser Applikation überwiegend nach einer Kinetik nullter Ordnung eliminiert, d. h. die Metabolisierung ist abhängig von der vorhandenen Enzymaktivität. Oral zugeführtes GHB wird schnell resorbiert, metabolisiert und ausgeschieden. Nach oraler Einnahme von GHB wird eine Serumkonzentration von ca. 27 % der entsprechenden intravenösen Dosis erzielt, was auf einen nicht unerheblichen „First-Pass-Effekt“ hindeutet. Die Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2\beta}$) beträgt nach oraler Gabe von 25 mg/kg Körpergewicht etwa 25–30 Minuten, nach oraler Gabe von 50 mg/kg KG etwa 35 Minuten, nach Einnahme hoher Dosen (> 50 mg/kg KG) tritt sowohl eine verzögerte Resorption als auch eine

Tabelle 1. Pharmakologisches Profil von Gamma-Hydroxybuttersäure

Strukturformel	$\text{CH}_2\text{OH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COO}-\text{Na}^+$
Metabolisierung	Hepatisch zu CO_2 und H_2O (Zitronensäurezyklus und β -Oxidation) bei intakter Leberfunktion; ca. 1 % erscheinen unverändert im Urin
Eliminationskinetik	Nullter Ordnung bei intakter Leberfunktion; Eliminationshalbwertszeit $t_{1/2\beta}$: 30–40 min bei i.v. Gabe von 60 mg/kg; $t_{1/2\beta}$: 25–30 min bei oraler Gabe von 25 mg/kg
Serumkonzentrationen	50–100 mg/l: Therapeutisch > 100 mg/l: starke Sedierung > 200 mg/l: Koma

langsamere Elimination ein [5]. Es lässt sich eine recht gute Korrelation zwischen Serumspiegel und Wirkung beobachten: Koma bei Konzentrationen > 200 mg/l, tiefe Sedierung bei > 100–200 mg/l und Erwachen – ohne dieses im Individuum sicher vorhersagen zu können – bei Serumkonzentrationen von 50–100 mg/l (Tabelle 1) [27].

Derivate der GHB wie Butandiol oder Ester der GHB werden in der Leber im ersten Metabolisierungsschritt wieder zu GHB umgewandelt. GHB wird somit zu den natürlichen Stoffwechselprodukten Kohlendioxid und Wasser verstoffwechselt, ohne dass pharmakologisch aktive Metabolite oder Residualmengen von GHB auftreten. Ein annähernden „Steady State“ der Plasmakonzentrationen von GHB werden nach intravenöser Gabe von etwa 40–50 mg/kg als Bolusinjektion und einer anschließenden kontinuierlichen Zufuhr von 10–20 mg/kg/h erreicht, was sich in den gängigen Dosierungsempfehlungen widerspiegelt.

Kontraindikationen gegen die Gabe von GHB stellen laut Herstellerangaben eine Epilepsie, schwere Nierenfunktionsstörungen, eine arterielle Hypertonie sowie eine Alkoholintoxikation dar (Verstärkung der Wirkung von Ethanol um das 2–3 fache).

GHB als Sedativum auf der Intensivstation

Die adäquate Sedierung von Intensivpatienten stellt zum Teil erhebliche Anforderungen an die behandelnden Ärzte und Pflegekräfte. Die Vielfalt der zur Verfügung stehenden Medikamente führt häufig zu einer Polypragmasie mit den verschiedensten Medikamentenkombinationen, ohne dass die Überlegenheit eines bestimmten Therapieschemas bisher zweifelsfrei belegt werden konnte [26, 28–30]. Teilaspekte dieser ungelösten Problematik sind unter anderem:

- die Kumulation sedativ-hypnotisch wirksamer Metabolite oder des Sedativums selbst (eingeschränkte Möglichkeit der neurologischen Beurteilung)
- die ungenügende Steuerung von Tag-Nacht- und Schlaf-Wach-Rhythmen bei Langzeitbeatmeten (Auf-treten deliranter Syndrome unter der Therapie oder nach Absetzen der Substanzen)
- Auftreten von Toleranzphänomenen
- hämodynamische Instabilitäten beispielsweise unter der Anwendung von Benzodiazepinen und/oder Propofol in Kombination mit Opioiden

Die pharmakologischen Eigenschaften der GHB ließen den Einsatz der Substanz in der klinischen Anästhesie nur bedingt zu, insbesondere aufgrund der unkalkulierbaren Wirkdauer. In der Intensivmedizin hingegen lassen sich die im Folgenden aufgeführten günstigen Eigenschaften der GHB durchaus nutzen [31–32]:

- fehlende Herz-Kreislaufdepression
- geringe Abnahme der Atemfrequenz und des Atemminutenvolumens; keine klinische relevante Beeinträchtigung des arteriellen pCO₂ (vorteilhaft möglicherweise bei augmentierten Spontanatmungsverfahren)
- keine Beeinträchtigung der Nierenfunktion
- mögliche neuroprotektive Eigenschaften (s. u.)

Die in der täglichen Praxis oft beobachteten „Ceiling-Effekte“ insbesondere der Benzodiazepine bei Langzeitbeatmung, welche eine adäquate Analgosedierung mit zunehmender Therapiedauer oft als problematisch er-

scheinen lassen, können u. a. durch supplementierende „on top“ Gabe (Bolusgabe oder kontinuierliche Zufuhr) von GHB oft befriedigend umgangen werden [26]. Hier sind beträchtliche Dosisersparungen des jeweiligen „Basis-Sedativums“ und damit auch der Nebenwirkungen beschrieben. GHB kann daher als eine *Erweiterung der Therapiemöglichkeiten* zur Analgosedierung in der Intensivmedizin angesehen werden, ohne jedoch den in der Literatur viel zitierten „Idealanforderungen“ an ein Sedativum vollständig gerecht zu werden [26]. Die klinische Wirkung von GHB scheint sich durch die Gabe von Phytostigminsalicylat (Anticholinum®) im Sinne eines funktionellen Antagonismus aufheben zu lassen [33]; allerdings steht der Wirksamkeitsnachweis in prospektiven kontrollierten klinischen Studien bisher noch aus.

Aufgrund potenziell neuroprotektiver Eigenschaften (Hemmung der neuronalen Aktivität, Reduktion des zerebralen Stoffwechsels, Reduktion post-traumatischer Hyperglykämien) wurde GHB bei primär ischämischen Schädigungen des Gehirns sowie auch beim traumatisch induziertem Hirnödem angewandt (Tabelle 2) [34–36]. Nach Therapie mit GHB/Fentanyl wiesen Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma im Vergleich zu Thiopental/Fentanyl signifikant höhere Überlebensraten auf [37]. GHB wurde in niedrigen Dosierungen von 5–10 mg/kg/h mit Erfolg als Therapiekomponente bei Patienten nach ischämischen Hirninfarkt und nach kardiopulmonaler Reanimation angewendet. Dabei ließ sich sowohl klinisch (Verbesserung des Glasgow-Coma-Scale) als auch elektroenzephalografisch (Zunahme der spektralen Eckfrequenz und der Leistungsdichte über den abgeleiteten Arealen) ein Therapieerfolg nachweisen [19, 34].

Sowohl beim ischämisch als auch beim traumatisch induzierten Hirnödem konnte durch Gabe von GHB in tierexperimentellen Untersuchungen eine Reduktion des Ödems erzielt werden sowie der intrakranielle Druck signifikant gesenkt werden [38]. In zwei weiteren Untersuchungen am neurotraumatologischen Modell des Kaninchens aus dem Jahre 2004 konnte durch die Gabe von GHB eine Reduktion des Abfalls der Na⁺,K⁺-ATPase sowie eine Reduktion der Gewebekonzentration von Laktat und der Lipidperoxidation nachgewiesen werden [39–40].

Tabelle 2. Indikationsspektrum für Gamma-Hydroxybuttersäure

Anästhesie/Intensivmedizin	Sedativum im Rahmen der Analgosedierung [23, 26, 28–29]
Pädiatrie	Sedierung im Rahmen von nicht-invasiven Untersuchungen (z. B. Kernspintomografie) [14–15]
Neurologie	Zerebrale Ischämie [35–37] Schädel-Hirn-Trauma [35–38] Hirnödem [35–37]
Psychiatrie	Alkoholentzugssyndrom (Prophylaxe und Therapie) [3–5, 7–10] Narkolepsie [11–13]

Die dargestellten Befunde legen den Schluss nahe, dass GHB die durch Hypoxie und Anoxie hervorgerufenen neuronalen Zellschäden zumindest zu vermindern in der Lage ist. Allerdings fehlen kontrollierte, vergleichende Studien mit höheren Fallzahlen, so dass zum jetzigen Zeitpunkt eine abschließende Beurteilung zum Einsatz von GHB in den oben aufgezeigten Gebieten noch nicht möglich ist.

Da auch GHB den Idealanforderungen an ein Sedativum nicht genügte, wurde als mögliche Alternative GHB-Ethanolamid entwickelt. GHB-Ethanolamid (LK 544, Fa. Dr. F. Köhler Chemie GmbH, Alsbach-Hähnlein, Deutschland) ist eine Substanz, die pharmakologisch den Antihistaminika vom Colamin-Typ ähnelt. Es ist ein Derivat des Ethanolamin, einer im Gehirn physiologisch vorhandenen Substanz mit sedierender Wirkung. In diesem Präparat bildet Ethanolamin eine Amidbrücke mit der Carboxylgruppe der GHB. Vorteile dieser Substanz gegenüber GHB bestehen darin, dass es bei Verwendung GHB-Ethanolamid wegen des fehlenden Natrium-Zusatzes nicht zu einer Hypernatriämie kommt – eine Nebenwirkung, welche bei kontinuierlicher Sedierung mit GHB über mehrere Tage auftreten kann. In einer Phase-II-Studie konnte gezeigt werden, dass GHB-Ethanolamid bei spontan atmenden Intensivpatienten eine klinisch adäquate Sedierung gewährleistet [29]. In dieser Untersuchung traten keine Nebenwirkungen auf, die eine therapeutische Intervention erforderlich machten. Eine Zulassung von GHB-Ethanolamid als Fertigarzneimittel wurde bei dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) beantragt. Zum jetzigen Zeitpunkt liegt allerdings noch keine Entscheidung über die Zulassung von GHB-Ethanolamid vor.

GHB als Sedativum in der Pädiatrie

Des Weiteren eignet sich GHB als Medikament zur kurzzeitigen Sedierung und Immobilisation von pädiatrischen Patienten z. B. für MRT-Untersuchungen [14–15]. Erstmals wurde vom Einsatz von GHB zur Sedierung von Kindern im Jahre 1971 berichtet [41]. Aufgrund der emetischen Wirkung von GHB ist trotz der Prämedikation mit einem Antiemetikum (bei Kindern meist Dimenhydrinat oder Ondansetron) in einzelnen Fällen mit Erbrechen zu rechnen [15]. Der genaue Pathomechanismus des Erbrechens ist bisher nicht geklärt; als mögliche Ursache wird der durch GHB-Applikation induzierte Anstieg der Dopamin- und Serotonin-Konzentration diskutiert. Die Hypothese wird klinisch durch die Tatsache unterstützt, dass durch Gabe von Dehydrobenzperidol oder Metoclopramid als Prämedikationssubstanzen bei Erwachsenen das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen vermindert werden kann [26]. Um das Risiko von Erbrechen zu minimieren sollte des Weiteren GHB als Dauertropfinfusion verabreicht werden und auf i.v.-Bolusgaben unbedingt verzichtet werden. Um zu einer abschließenden Beurteilung von GHB zur Sedierung von Kindern zu kommen sind weitere Untersuchungen erforderlich; wesentliche Nachteile dieser Substanz liegen – in Analogie zur Anwendung beim Erwachsenen – in der großen Variabilität in der Aufwachzeit und der bisher noch nicht befriedigt gelösten Problematik des Erbrechens [15].

GHB zur Prophylaxe und Therapie des Alkoholentzugssyndroms

Chronische Einnahme von Alkohol erzeugt depressorische Effekte auf das zentrale Nervensystem (ZNS), wodurch sich in der neuronalen Übertragung ein neues Gleichgewicht einstellt. Plötzliche Abstinenz führt zu einer Imbalance verschiedener Neurotransmittersysteme, welche einerseits für die klinische Symptomatik des Alkoholentzugs verantwortlich ist und sich andererseits in den verschiedenen therapeutischen Ansätzen widerspiegelt.

Die Kenntnisse über den inhibitorischen Wirkmechanismus von GHB, die Modulation verschiedener Neurotransmittersysteme (Dopamin, Serotonin, Acetylcholin) durch GHB selbst oder deren Metabolite (z. B. Butyrolacton) führten zu Überlegungen, GHB auf seine Eignung als Therapiekomponente in der Prophylaxe und Behandlung des Alkoholentzugssyndroms zu untersuchen. Grundlage hierfür waren unter anderem die in tierexperimentellen Untersuchungen erhobenen Befunde, dass Butyrolacton, die zyklische Form der GHB, den spontanen Alkoholkonsum von Ratten hemmt sowie Entzugssyndrome bei alkoholabhängigen Tieren zuverlässig unterdrückt [42]. Untersuchungen von Gallimberti et al. an alkoholabhängigen Patienten zeigten, dass oral appliziertes GHB in einer Dosis von 50 mg/kg/d bereits innerhalb weniger Stunden nach Applikation zu einer signifikanten Reduktion bzw. Suppression der Symptome des Alkoholentzugssyndroms führte [8]. Auch Langzeituntersuchungen der gleichen Arbeitsgruppe mit der identischen oralen Dosis zeigten, dass neben den beschriebenen vegetativen Symptomen des Alkoholentzugs sowohl das Verlangen nach Alkohol als auch der Gesamtkonsum signifikant vermindert bzw. die Anzahl der abstinenten Tage vermehrt war. Erfolgversprechende Ergebnisse zeigten sich auch bei heroin- und methadon-abhängigen Patienten; auch hier gelang eine prompte, signifikante Suppression der Entzugssymptomatik bereits durch eine einmalige orale Gabe von GHB (25 mg/kg/d) [6].

Aufgrund methodischer Schwächen der oben aufgeführten Studien, wie geringer Patientenzahl, fehlender Kontrollgruppe, unzureichend definierter Ein-/Ausschlusskriterien war eine abschließende Beurteilung von GHB zur Behandlung des Alkoholentzugs nicht möglich. In neueren Untersuchungen, welche diese methodischen Schwächen nicht aufwiesen, ließ sich eine vergleichbare Wirksamkeit von GHB mit Standardtherapien des Alkoholentzugssyndroms (Clomethiazol, Benzodiazepine) nachweisen [4, 9–10]. Allerdings deuten neuere Untersuchungen auch darauf hin, dass GHB sich aufgrund unzureichender Blockierung des dopaminergen Systems und damit unzureichender Dämpfung der produktiv-psychotischen Symptomatik nicht zur Therapie des Prädelirs mit Halluzinationen eignet [9].

Klinisch relevante Nebenwirkungen von GHB in diesen Patientenkollektiven bestanden aus Schwindel, metabolischer Alkalose, Hypernatriämie und Myoklonien. Die übliche Dosis beträgt 50 mg GHB/kg/d. Die Verabreichung höherer Dosierungen erhöht die Gefahr unerwünschter Nebenwirkungen, ohne die Effektivität der Therapie zu erhöhen [10].

Die zugrundeliegenden Wirkmechanismen der GHB in der Prävention und der Therapie des Alkoholentzugssyndroms sind nach dem aktuellen Stand der Literatur allerdings noch unklar. Diskutiert werden, neben der über GHB-Rezeptoren vermittelten neuronalen Inhibition, eine über GABA-Rezeptoren verstärkte Impulsübertragung [7–8], eine „alkohollimitierende“ Wirkung [7, 28] sowie die Korrektur der Transmitter-Imbalance durch Aufhebung der Dominanz exzitatorischer Transmitter wie der Glutaminsäure [19]. Auch können – möglicherweise über dopaminerge Mechanismen – Verhaltensmuster zur Unterdrückung des Verlangens nach Alkohol verstärkt werden [7–8].

Bei der Behandlung des Alkoholentzugssyndroms mit GHB ist auf einen möglichen Missbrauch dieser Substanz durch die Patienten zu achten [43] (siehe GHB als Droge).

GHB bei Narkolepsie

Nach Bolusgabe von 40–60 GHB mg/kg (über 20 Minuten) zeigt sich nach wenigen Minuten, die klinisch der Einschlafzeit entsprechen, eine deutliche Depression der zerebralen Aktivität: die im Wachzustand dominierende Alpha/Beta-Grundaktivität geht relativ rasch in spannungshohe, sinusoidale Deltawellen über, welche im Anschluss daran von einer Theta-Dominanz abgelöst werden. GHB führt bei gesunden Probanden in Dosierungen von 20 mg/kg KG zu einem raschen Eintreten des Schlafes sowie zu einem schnelleren Erreichen tiefer Schlafstadien und der physiologischen Abfolge der verschiedenen REM- und Non-REM-Phasen [34]. Dies spricht dafür, dass GHB (Xyrem®) physiologische Schlafmechanismen verstärkt; eine Überlegung, die in mehreren Untersuchungen mit Erfolg zur Behandlung narkoleptischer Krankheitsbilder genutzt wurde [11–12]. GHB führt dabei zu einer Reduktion der Schlafdauer während des Tages, der Episoden von Kataplexie und Schlaflähmung und hypnagoger Halluzinationen [13]. Im Jahre 2002 wurde GHB von der Food and Drug Administration (FDA) zur Behandlung der Kataplexie bei Narkolepsie-Patienten in den USA zugelassen [44].

In einer kürzlich publizierten Studie zeigte sich eine gute Verträglichkeit von GHB als Langzeitmedikation bei Patienten mit Narkolepsie [45]. Auch unter Dauermedikation über mehrere Wochen kam es zu keiner signifikanten Beeinflussung der Pharmakokinetik von GHB. Wesentliche Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen, Enuresis und Krämpfe in den Beinen.

GHB als Droge („Liquid ecstasy“)

GHB, umgangssprachlich auch als „Liquid Ecstasy“; „Liquid E“, „GBH“, „Georgia Home Boy“, „Grievous bodily harm“, „Soap“, „Scoop“, „Salty water“, „Easy Lay“ bezeichnet, ist in den USA anfangs der 90er Jahre in Discos, an Raves und in der Drogenszene aufgetaucht [46–48]. In einzelnen Bundesstaaten der USA wie z. B. in Kalifornien, Florida, Georgia und Texas wird die Prävalenz gar als sehr hoch eingestuft. Nach Angaben des „Drug Abuse Warning Network“ in den USA kam es zwischen 1994 und 2000 bei insgesamt 3340 registrierten Intoxikationen mit GHB-Beteiligung zu 12 Todesfällen

[49]. Inzwischen hat GHB auch Europa und Deutschland erreicht [19, 50–51]. Im Bericht des „European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction“ (EMCCDDA) werden im Zeitraum von 1995–2000 insgesamt 11 Todesfälle durch GHB-Intoxikation erwähnt [52]. Durch den Tod des Schauspielers River Phoenix im Jahre 1993 – vermutlich durch eine Überdosis von GHB – wurde diese Droge zunehmend bei Jugendlichen bekannt und populär [53]. In Bodybuilder-Kreisen findet GHB Anwendung als vermeintlich muskelwachstumsförderndes Mittel. Bei niedriger Dosierung wirkt GHB sowohl euphorisierend als auch entspannend und sedierend, bei höherer Dosierung führt es zu Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Verwirrtheit, Muskelkrämpfen, Zuckungen, Bradykardie und schließlich Koma (Tabelle 1). GHB unterliegt in Deutschland mit der 16. Betäubungsmittelrechts-Änderungsverordnung (BtMÄndV) seit dem 01.03.2002 den betäubungsmittelrechtlichen Vorschriften.

Verwandte Substanzen sind das Gammabutyrolacton (GBL) und das 1,4-Butandiol (1,4-BD), die zu GHB metabolisiert werden. Gammahydroxyvalerat und Gamma-valerolacton sind Analoga des GHB und GBL. Alle diese Substanzen führen zu Symptomen, die dem Vergiftungsbild von GHB entsprechen. Die Beschaffung erfolgt nicht selten via Internet, wo neben GHB zum Preis von etwa 1 US\$ pro Gramm auch Kits zur Herstellung aus Gamma-Butyrolacton (kurz: Butyrolacton) angeboten werden. GHB wird üblicherweise in Form seines Natriumsalzes verwendet und in wässriger Lösung oral eingenommen. Aus forensischer Sicht ist auch der Missbrauch von GHB als sogenannte „date rape drug“ zur Betäubung von Personen mit anschließender Beraubung oder sexuellem Missbrauch anzuführen. Wegen seiner guten Wasserlöslichkeit kann es problemlos Getränken beigemischt werden, und da es farb- und geruchlos ist und nur leicht salzig schmeckt, wird der Konsum eines GHB-haltigen Getränks vom Opfer kaum bemerkt. Neben der zunehmenden Fälle akuter Intoxikationen liegen zahlreiche Untersuchungen über den chronischen Missbrauch von GHB vor [17, 54–56]. Bei chronischer Einnahme führt GHB zur physischer und psychischer Abhängigkeit [18, 54]. Schwere Dauerkonsum kann zum Auftreten eines Wernicke-Korsakoffs-Syndroms führen [57]. Bei Entzug können Schlaflosigkeit, Muskelkrämpfe, Zittern, autonome Regulationsstörungen, Angststörungen und psychotische Zustände mit auditorischen und visuellen Halluzinationen auftreten. Vereinzelt kann es im Rahmen der Entzugssymptomatik auch zu Todesfällen kommen. Die Entzugssymptomatik dauert in der Regel zwischen 3–15 Tagen [18]. Einzeldosen von 1–2 Gramm bei Erwachsenen haben eine euphorisierende Wirkung, der Konsument fühlt sich ausgeglichen, entspannt und leicht berauscht, die Sinneseindrücke werden verstärkt, das Kontaktbedürfnis erhöht und eine verstärkte körperliche Sensibilität tritt ein. Auch soll eine gewisse Wirkung als Aphrodisiakum auftreten. Dosen von 2,5 g bewirken Schläfrigkeit, Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Zuckungen, Krämpfe, Bradykardie und Halluzinationen. Die Einnahme von 3–4 g (50 mg/kg KG) führt in der Regel innerhalb kurzer Zeit, oft schon nach wenigen Minuten, zu Bewusstlosigkeit, und von mehr als 4–5 g zu tiefem Koma. Das Koma verläuft in den weitaus meisten Fällen reversibel und

ohne bleibende Schäden. Die Phase des Abtauchens in die Bewusstlosigkeit wie auch jene des Erwachens verlaufen sehr rasch. Die Amnesie verläuft offensichtlich anterograd. Die steile Dosis-Wirkungsbeziehung kann sich – besonders beim unerfahrenen Konsumenten – fatal auswirken, denn bereits eine Verdoppelung der normalen Dosis kann anstelle der erwünschten Euphorie zum Koma führen. Zu beachten ist, dass GHB – besonders in wässriger Form – schlecht dosierbar ist, da in der Regel die genaue Konzentration dem Konsumenten nicht bekannt ist.

Bei der Ratte beträgt die LD₅₀ 1,7 g/kg KG; der Tod tritt durch Atemdepression ein. Beim Menschen ist die letale Dosis nicht bekannt. Bisher gab es beim Menschen Todesfälle meist nach kombinierter Einnahme von GHB mit anderen Substanzen wie Ethanol und Benzodiazepinen; allerdings wurde auch über tödliche Fälle nach alleiniger Einnahme von GHB berichtet [25].

Diagnose und Behandlung der GHB-Intoxikation

Das Erkennen einer GHB-Intoxikation ist nicht einfach. Die Patienten haben – abgesehen von einer Störung des Bewusstseins – weitgehend normale Vitalfunktionen. Die Laborwerte sind weitgehend normal, und die klinische Laborroutine kann GHB nicht aufdecken. Insbesondere bei jungen, meist männlichen Patienten mit nicht erklärten Bewusstseinsstörungen, Krampfanfällen und plötzlich einsetzender Bewusstlosigkeit bzw. Koma sollte differenzialdiagnostisch an eine Intoxikation mit GHB gedacht werden: vor allem dann, wenn Krankheiten, Traumata oder andere koma-induzierende Stoffe den Zustand nicht erklären können. Wichtige Hinweise kann auch eine sorgfältige Anamnese liefern: GHB wird vornehmlich von Disco- oder Rave-Besuchern, von Drogenkonsumenten und von Bodybuildern konsumiert [56]. Auch bei betäubten Opfern von Straftaten ist an GHB zu denken [58–59]. Bei der Abschätzung der ingestierten GHB-Dosis ist zu beachten, dass bei nicht als Arzneimittel vertriebenen Produkten mitunter Verunreinigungen durch andere Substanzen nachgewiesen werden konnten.

Symptomatik/Diagnose

Der typische Verlauf einer GHB-Intoxikation zeigt in der Anfangsphase oft Agitation, Krämpfe, Zuckungen, Benommenheit, Delir, evt. Atemdepression, rasch eintretendes Koma, das meist nur sehr wenige Stunden andauert. GHB wirkt stark emetisch, was relativ häufig zu Aspirationen bei Intoxikationen führt [53]. Neben den zentralnervösen und respiratorischen Affektionen kann es auch zum Auftreten von bradykarden und tachykarden Herzrhythmusstörungen kommen.

Die Aufwachphase verläuft erstaunlich rasch: Die Patienten sind innerhalb weniger Sekunden wieder völlig orientiert, reagieren adäquat und weisen kaum Residuen und keinen „hang-over“ auf. Die in der Literatur beschriebenen Symptome sind in Tabelle 3 wiedergegeben. Oft sind die Symptome durch Interaktionen mit anderen, zusätzlich eingenommenen Drogen überlagert, wie z. B. Ethanol, THC, Ecstasy, Amphetaminen, Heroin oder Methadon.

Tabelle 3. Symptome der GHB-Intoxikation

GHB-Symptome	
Neurologisch	Tonisch-klonische Krampfanfälle, Petit-mal-artige Anfälle, Konvulsionen, orofaziale Dyskinesien, Ataxie, Zuckungen, Muskelsteifigkeit, Muskelstarre, Bewusstseinsstörung, Delir, rasch einsetzende Bewusstlosigkeit, meist verbunden mit tiefem Koma und starkem, persistierendem Würgereflex, der eine Intubation nur nach Sedation und Muskelrelaxation ermöglicht; abruptes Erwachen aus dem Koma.
Augen	Sehstörungen, Miosis, auf Licht reagierend
Stimmung	Euphorie
Verhalten	Agitiertheit
Subjektives Befinden	Übelkeit, Erbrechen, Benommenheit, Schwindel, Schläfrigkeit, Halluzinationen
Herz/Kreislauf	Bradykardie, Kammertachykardien, Vorhofflimmern, Erregungsleitungsstörungen wie AV-Blockierungen und Rechtsschenkelblock; ST-Hebung, U-Welle ohne gleichzeitig bestehende Elektrolytveränderung
Atmung	Atemdepression, Cheyne-Stokes Atmung, Atemstillstand

Laborparameter

In der Regel werden bis auf eine leichte bis mäßige metabolische Alkalose weitgehend normale Laborwerte beobachtet. Bei chronischer Intoxikation ist gegebenenfalls mit einer Hypernatriämie zu rechnen. Beweisen lässt sich eine GHB-Intoxikation letztlich nur durch eine chemisch-toxikologische Analyse. Der Substanznachweis erfolgt während der symptomatischen Phase im Serum. Die Konzentrationsbestimmung von GHB im Urin ist in der Regel wegen schneller Ausscheidung nur bis zum ersten Urin nach Abklingen der Symptomatik sinnvoll. Der Nachweis und die Bestimmung von GHB hat meist nur differenzialdiagnostische oder forensische Bedeutung. Der therapeutische Serumspiegel von GHB beträgt 50–100 mg/l; bei Serumkonzentrationen von > 100 mg/l ist mit einer starken Sedierung und bei Serumkonzentrationen von > 200 mg/l mit Koma zu rechnen (Tabelle 1). Bei der Beurteilung von Serumspiegeln ist allerdings zu beachten, dass es große inter- und intraindividuelle Empfindlichkeitsunterschiede gibt.

Therapie

Augrund der raschen Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt ist die Durchführung einer Magenspülung und die Gabe von Aktivkohle nur in der ersten Stunde nach Einnahme von GHB erfolg versprechend [53]. Bei manifester bzw. drohender Bewusstseinsstörung muss der Patient vor Beginn der Magenspülung intubiert werden. Von der Verabreichung eines Emeticums wie Sirup aus Brechwurzel (*Radix Ipecacuanhae*) wird abgeraten, da die ZNS-

Depression schnell und plötzlich einsetzen kann. Eine sekundäre Giftelimination ist aufgrund der schnellen Spontanelimination nicht indiziert.

Ein Antidot, was zur Behandlung einer GHB-Intoxikation zugelassen ist, gibt es zurzeit nicht. Obwohl in einzelnen Untersuchungen die ZNS-depressoriale Wirkung von GHB durch Physostigmin antagonisierbar war [16, 30] steht der Wirksamkeitsnachweis in kontrollierten klinischen Studien bisher noch aus. Aufgrund der aktuellen Datenlage wird von der routinemäßigen Gabe von Physostigmin nach Maßgabe von Poisindex abgeraten. Wenngleich Naloxon einige der Effekte von GHB antagonisieren kann, konnte die Wirksamkeit von Naloxon in der Behandlung der GHB-Intoxikation bisher nicht nachgewiesen werden; auch scheint die Gabe von Flumazenil ohne klinischen Nutzen. Zudem ist bei meist unklarer Noxe bzw. möglicher Mischintoxikationen von GHB und weiteren Drogen die Gabe eines spezifischen Antidots unmöglich bzw. kontraindiziert. In Zukunft steht mit der Einführung von GABA(B)-Rezeptorantagonisten in die klinische Routine möglicherweise ein spezifisches Antidot in der Therapie der GHB-Intoxikation zur Verfügung. Die Behandlung der GHB-Intoxikation erfolgt somit symptomatisch. Die Patienten sollten sorgfältig und laufend auf einer Intensivstation überwacht werden. Ein besonderes Augenmerk ist auf Atemdepression, Aspirationschutz (auch aufgrund potenzieller Krampfanfälle sehr wichtig), Herzrhythmusstörungen, Hypotonie und plötzlich eintretendes Koma zu richten. Zur Überwachung der Patienten muss regelmäßig der neurologische Status erhoben werden. Patienten mit einem initialen GCS ≤ 8 entwickeln häufiger Bradykardien und Emesis; des Weiteren scheint die Aufwachzeit invers mit dem GCS korreliert zu sein [16].

Sofern Bradykardien nicht mit klinisch bedeutsamen Blutdruckabfällen einhergehen, sind diese nicht therapiebedürftig; bei symptomatischen Bradykardien können diese meist wirksam mit Atropin behandelt werden (Erwachsene: 0,5 mg-1 mg; Kinder: 0,02 mg/kg KG). Beim Auftreten von Krampfanfällen ist das Mittel der Wahl die Gabe von Benzodiazepinen (Diazepam: Erwachsene. Initial 5–10 mg; Kinder: 0,2–0,5 mg/kg KG). Bei Persistieren der Krampfanfälle sollte Phenobarbital als zweites Medikament verabreicht werden (Erwachsene initial: 600–1200 mg; Kinder initial: 15–20 mg/kg KG).

Literatur

1. Laborit H, Jovany J, Gerard J, Fabiani F (1960) Résumé d'une étude expérimentale et clinique sur un substrat métabolique à action centrale inhibitrice: le 4-hydroxybutyrate de Na⁺. *Presse Méd* 50: 1867–1869
2. Kleinschmidt S, Schellhase C, Mertzluff F (1999) Continuous sedation during spinal anesthesia: gamma-hydroxybutyrate vs. propofol. *Eur J Anesthesiol* 16: 23–30
3. Addolorato G, Catelli F, Stefanini GF, Casella G, Caputo F, Marsigli L, Bernardi M, Gasbarrini G (1996) An open multicentre study evaluating 4-hydroxybutyric acid sodium salt in the medium-term treatment of 179 alcohol dependent subjects. *Alcohol Alcohol* 31:341–345
4. Addolorato G, Balducci G, Capristo E, Attilia ML, Gasbarrini G, Ceccanti M (1999) Gamma-hydroxybutyric acid (GHB) in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a randomized comparative study versus benzodiazepine. *Alcohol Clin Exp Res* 23: 1596–1604
5. Ferrara SD, Zotti S, Tedeschi L, Frison G, Castagna F, Gessa GL, Palatini P (1992) Pharmacokinetics of gamma-hydroxybutyric acid in alcohol dependent patients after single and repeated oral doses. *Br J Pharmacol* 34:231–235
6. Gallimberti L, Cibir M, Pagnin P, Sabbion R, Pani PP, Piratsu R, Ferrara SD, Gessa GL (1993) Gamma hydroxybutyric acid in the treatment of opiate withdrawal syndrome. *Neuropsychopharmacology* 9: 77–81
7. Gallimberti L, Ferri M, Ferrara SD, Fadda F, Gessa GL (1992) Gamma-hydroxybutyric acid in the treatment of alcohol dependence: a double blind study. *Alcohol Clin Exp Res* 16: 673–676
8. Gallimberti L, Canton G, Gentile N, Ferri M, Cibir M, Ferrara SD, Fadda SD, Gessa GL (1989) Gamma-hydroxybutyric acid for treatment of alcohol withdrawal syndrome. *Lancet* 2: 787–789
9. Lenzenhuber E, Müller C, Rommelspacher H, Spies C (1999) Gamma-Hydroxybuttersäure zur Therapie des Alkoholentzugssyndroms bei Intensivpatienten. Vergleich zweier symptomorientierter Konzepte. *Anaesthesist* 48: 89–96
10. Nimmerrichter AA, Walter H, Gutierrez-Lobos KE, Lesch OM (2002) Double-blind controlled trial of gamma-hydroxybutyrate and clomethiazole in the treatment of alcohol withdrawal. *Alcohol Alcohol* 37:67–73
11. Mamelak M, Scharf MB, Woods M (1986) Treatment of narcolepsy with γ -hydroxybutyrate. A review of clinical sleep lab findings. *Sleep* 9: 285–289
12. Scrima L, Hartman P, Johnson H, Thomas E, Hiller F (1990) The effects of gamma-hydroxybutyrate on the sleep of narcolepsy patients: a double blind study. *Sleep* 13: 479–490
13. Scharf MB, Lai AA, Branigan B, Stover R, Berkovitz DB (1998) Pharmacokinetics of gamma-hydroxybutyrate (GHB) in narcoleptic patients. *Sleep* 21: 507–514
14. Laub A, Theurer G, Bodensohn M, Buerger U (1997/8) Sedation of children with gamma-hydroxybutyric acid for MRI examinations. *Pädiat Prax* 53: 687–692
15. Meyer S, Gottschling S, Georg T, Lothschütz D, Graf N, Sitzmann FC (2003) Gamma-hydroxybutyrate versus chlorprothixene/phenobarbital sedation in children undergoing MRI studies. *Klin Padiatr* 215:69–73
16. Chin RL, Sporer KA, Cullison B (1998) Clinical course of gamma-hydroxybutyrate overdose. *Ann Emerg Med* 31: 716–722
17. Degenhardt L, Darke S, Dillon P (2003) The prevalence and correlates of gamma-hydroxybutyrate (GHB) overdose among Australian users. *Addiction* 98: 199–204
18. Dyer JE, Roth B, Hyma BA (2001) Gamma-hydroxybutyrate withdrawal syndrome. *Ann Emerg Med* 37:147–153
19. Hahne N, Weinmann W, Nebel BW (2004) Intoxikation mit γ -Hydroxybutyrat. *Anaesthesist* 53: 950–954
20. Snead OC, Liu CC (1984) Gamma hydroxybutyric acid binding sites in rat and human brain synaptosomal membranes. *Biochem Pharmacol* 33: 2587–2890
21. Wong CG, Gibson, KM, Snead OC 3rd (2004) From the street to the brain: neurobiology of the recreational drug gamma-hydroxybutyric acid. *Trends Pharmacol Sci* 25: 29–34
22. Jensen K, Mody I (2001) GHB depresses fast excitatory and inhibitory synaptic transmission via GABA_B recep-

- tors in mouse neocortical neurons. *Cereb Cortex* 11: 424–429
23. Maitre M (1997) The gamma-hydroxybutyrate signalling system in brain: organization and functional implications. *Prog Neurobiol* 51: 337–361
 24. Snead O, Nichols AC, Liu CC (1992) Gamma hydroxybutyric acid binding sites: interaction with the GABA/benzodiazepine/picrotoxin receptor. *Neurochem Res* 17: 201–204
 25. Vayer P, Mandel P, Maitre M (1987) Gamma-hydroxybutyrate, a possible neurotransmitter. *Life Sci* 41: 547–557
 26. Kleinschmidt S, Mertzlufft F (1995) Gamma-Hydroxy-Buttersäure – Hat sie einen Stellenwert in Anästhesie und Intensivmedizin? *Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 30: 393–402
 27. Vree TB, Damsma J, van den Bogaert AG, van der Kleijn E (1978) Pharmacokinetics of 4-hydroxybutyrate in man, rhesus monkey and dogs. In: Frey R (Hrsg) *Neuere Untersuchungen mit gamma-Hydroxybuttersäure*. Anästhesiologie und Intensivmedizin, 110. Springer, Berlin Heidelberg New York, S. 21–28
 28. Kleinschmidt S (2004) Analgesie, Sedierung, Relaxation und Therapie von Psychosyndromen. In: Burchardi H, Larsen R, Schuster H, Suter PM (Hrsg) *Die Intensivmedizin*, 9. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, S 293–322
 29. Soltész S, Silomon M, Biedler A, Kleinschmidt S, Benak J, Molter GP (2001) Gammahydroxybuttersäure-Ethanolamid (LK 544). Die Eignung von LK 544 zur Sedierung von Intensivpatienten im Vergleich mit Midazolam. *Anaesthesist* 50: 323–328
 30. Tung A, Rosenthal A (1995) Patients requiring sedation. *Crit Care Clin* 11: 791–802
 31. Pichlmeier R, Schneck HJ (1991) Gamma-Hydroxybuttersäure (GHB) als Basis-Sedativum in der Intensivmedizin. *Intensiv Notfallbehandl* 16: 106–112
 32. Pospiech R, Schmidt E (1993) Zum Einsatz von Gamma-Hydroxybuttersäure (GHB) bei langzeitbeatmeten internistischen Intensivpatienten. *Intensiv Notfallbeh* 18: 157–164
 33. Henderson RS, Holmes C (1976) Reversal of the anaesthetic action of sodium gamma hydroxybutyrate. *Anaesth Intens Care* 4: 352–354
 34. Mamelak M (1989) Gamma-hydroxybutyrate: an endogenous regulator of energy metabolism. *Neurosci Biobehav Rev* 13: 187–198
 35. Strong AJ, Howd A, Hunt JM (1983) Reduction of increased intracranial pressure (ICP) by gamma-hydroxybutyrate following severe head injury. *Br J Surg* 70:303
 36. Strong AJ (1984) Gamma hydroxybutyric acid and intracranial pressure. *Lancet* 1: 1304
 37. Escuret E, Baldy-Moulinier M, Roquefeuil B, Freebeau P (1979) Gamma hydroxybutyrate as a substitute for barbiturate therapy in comatose patients with head injury. *Acta Neurol Scand* 72: 38–39
 38. Planegger C (1990) Effect of gammahydroxybutyrate on intracranial pressure, mean systemic arterial pressure and cerebral perfusion pressure in experimentally induced brain oedema of the rat. *Zentralbl Neurochr* 51: 24–33
 39. Yosunkaya A, Ak A, Bariskaner H, Üstün ME, Tuncer S, Gürbilek M (2004) Effect of gamma-hydroxybutyric acid on lipid peroxidation and tissue lactate level in experimental head trauma. *J Trauma* 56: 585–590
 40. Yosunkaya A, Üstün ME, Bariskaner H, Tavlan A, Gürbilek M (2004) Effect of gamma-hydroxybutyric acid on tissue Na⁺,K⁺-ATPase levels after experimental head injury. *Acta Anaesthesiol Scand* 48: 631–636
 41. Hunter AS, Long WJ, Rylie CG (1971) An evaluation of gamma-hydroxybutyric acid in paediatric practice. *Br J Anaesth* 43: 620–628
 42. Fadda F, Colombo G, Mosca E, Gessa G (1989) Suppression by gamma hydroxybutyric acid of ethanol withdrawal symptoms in rats. *Alcohol Alcohol* 24: 447–451
 43. Beghe F, Carpanini MT (2000) Safety and tolerability of gamma-hydroxybutyric acid in the treatment of alcohol-dependent patients. *Alcohol* 20: 223–225
 44. Fuller DE, Hornfeldt CS, Kelloway JS, Stahl PJ, Anderson TF (2004) The Xyrem risk management program. *Drug Saf* 27: 293–306
 45. Borgen LA, Okerholm RA, Lai A, Scharf MB (2004) The pharmacokinetics of sodium oxybate oral solution following acute and chronic administration to narcoleptic patients. *J Clin Pharmacol* 44: 253–257
 46. Nicholson KL, Balster RL (2001) GHB: a new and novel drug of abuse. *Drug Alcohol Depend* 63: 1–22
 47. US Drug Enforcement Agency (2001) Drug Intelligence Brief-Club drugs: An update [www document]. DEA Intelligence division, Office of Domestic Intelligence, Domestic strategy Unit. URL www.usdoj.gov/dea/pubs/intel/01026/index.html
 48. Weir E (2000) Raves: a review of the culture, the drugs and the prevention of harm. *CMAJ* 162: 1843–1848
 49. Mokhlesi B, Garimella P, Joffe A, Velho V (2004) Street drug abuse and critical illness. *Int Care Med* 30: 1526–1536
 50. Steel IM, Ryan JM (1996) γ -hydroxybutyrate is a new recreational drug that may lead to loss of consciousness. *BMJ* 313: 424
 51. Struwe FG, Hermanns-Clausen M (2002) Liquid ecstasy – eine wichtige Differentialdiagnose plötzlich einsetzender Bewusstlosigkeit bei jungen Patienten. *Kinder- und Jugendmedizin* 2: A78
 52. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA): Report on the risk assessment of GHB in the framework of the joint action on new synthetic drugs. Lissabon, 2001; <http://www.dass.stir.ac.uk/DRUGS/Certificate/Module2/Task4/ghb.pdf>
 53. Kam PCA, Yoong FFY (1998) Gamma-hydroxybutyric acid: an emerging recreational drug. *Anaesthesia* 53: 1195–1198
 54. Galloway GP, Frederick SL, Staggers FE (1997) Gamma-hydroxybutyrate: an emerging drug of abuse that causes physical dependence. *Addiction* 92: 89–96
 55. Jenkins DH (2000) Substance abuse and withdrawal in the intensive care unit. *Contemporary issues. Surg Clin North Am* 80: 1033–1053
 56. Miotto K, Darakjian J, Basch J, Murray S, Zogg J, Rawson R (2001) Gamma-hydroxybutyric acid: patterns of use, effects and withdrawal. *Am J Addict* 10: 232–241
 57. Friedman J, Westlake R, Furman M (1996) „Grievous bodily harm“: Gamma hydroxybutyrate abuse leading to a Wernicke-Korsakoff syndrome. *Neurology* 46: 469–471
 58. Ross M, Mattison AM, Franklin D (2003) Club drugs and sex on drugs are associated with different motivations for gay circuit party attendance in men. *Subst Abuse Misabuse* 38: 1173–1183
 59. Varela M, Nogue S, Oros M, Miro O (2004) Gamma hydroxybutyrate use for sexual assault. *Emerg Med* 12: 255–256