

Carbromal

Synonyma:

(2-Ethyl-2-brom-butyryl)-harnstoff
 Bromdiethylacetylharnstoff
 2-Brom-2,2-diethyl-acetylharnstoff
 Bromadalum
 2-Bromethylbutyryl-harnstoff

Chemische Formel:



Beschaffenheit:

Carbromal gehört in die Gruppe der Monoureide = Bromharnstoffderivate. Eine Aminogruppe ist mit einer Karbonsäure kondensiert, ein Bromatom ist im Molekül enthalten.

Farblose, in reiner Form geruchlose, schwach bitter schmeckende Kristalle.

Carbromal ist in kaltem Wasser und saurer Lösung schwer löslich, dagegen gut löslich in alkalischer Lösung, heißem Wasser, Ether oder Alkohol.

MG: 237,1

Verwendung:

Therapeutische Anwendung:

Als Sedativum und Hypnotikum, als Einschlafmittel bei nervösen Erregungszuständen, besonders bei Herz- und Kreislaufkranken sowie in der Kinderpraxis. Als Beruhigungsmittel bei nervösen, hypertensiven und klimakterischen Beschwerden.

Mißbrauch:

Als Suchtmittel (oral, Suppositorien, i.V., i.m.)

Wirkungscharakter und Stoffwechselverhalten:

Carbromal wird in therapeutischen Dosen (1 g = 4,2 mMol) im Magen-Darm-Kanal in kurzer Zeit resorbiert. In großen Dosen (> 20 mg/kg) tritt eine Resorptionsverzögerung ein durch Tonus-Hemmung der glatten Muskulatur des Magen-Darm-Kanals. Carbromal verteilt sich gleichmäßig in Serum, Gehirn und Skelettmuskulatur; im Fettgewebe finden sich drei mal höhere Werte. Die maximale Serumkonzentration ist nach 30 Minuten erreicht.

Carbromal und seine Metabolite weisen eine schwache Plasmaproteinbindung auf (Carbromal 40%). Neben dem Hauptmetaboliten Bromid werden 2-Brom-2-ethylbuttersäureamid (aktiver Metabolit), 2-Brom-2-ethyl-3-hydroxy-buttersäureamid, 2-Ethylbutyryl-harnstoff und 2-Ethyl-2-hydroxybuttersäure als biologische Transformationsprodukte des Carbromals nachgewiesen. Metabolisch abgespaltenes Br⁻ verteilt sich auf etwa 20-30% der Körpermasse und wird aus diesen Kompartimenten sehr langsam eliminiert (HWR ca. 12 Tage). Bromid lagert sich im Kopfhaar ab. Nach Vergiftungen mit Bromureiden läßt sich auch bei völliger Skelettierung das Bromid noch nach längerer Zeit in den Knochen nachweisen.

Bei längerer Anwendung kumulieren Bromionen und werden außerdem im ZNS angereichert. Sie

verdrängen allmählich die Chlorionen von ihren Wirkorten. Das erklärt die in diesen Fällen häufig zu beobachtenden Symptome eines »Bromismus«: Verwirrheitszustände, Gedächtnisschwund sowie in schweren Fällen Delirium; ferner: Dermatitisen (Akne), Schnupfen, Konjunktivitis, nicht-thrombozytopenischer Purpura.

Die Ausscheidung erfolgt renal, z. T. als anorganisches Bromid, z. T. als halogenfreie organische Säure und zu einem sehr geringen Teil als ätherlösliche organische Bromverbindung neutralen Charakters, als unverändertes Carbromal.

Über den Wirkungsmechanismus der Bromureide fehlen aussagekräftige Untersuchungen. Diskutiert wird eine dämpfende Wirkung auf die retikuläre Formation und den Kortex.

Ureide, auch Metabolite und der Bromanteil wirken hypnotisch-narkotisch. Daneben besteht bei hohen Dosen eine unmittelbare Kardiotoxizität (negativ inotrop).

Nach längerer Anwendung von Carbromal treten Gewöhnung und psychische und körperliche Abhängigkeit auf. Die Wirkung des nach Dosierungsvorschrift eingenommenen Bromureids wird anfangs als angenehm empfunden, läßt jedoch nach wenigen Wochen, spätestens Monaten nach, und ist dann nur durch Dosissteigerung zu erhalten. Spätestens zu diesem Zeitpunkt beginnt sich die Einnahme zu verselbständigen: Die bis dahin vor dem Schlafengehen eingenommenen Medikamente werden nun tagsüber bei beginnenden Unruhezuständen, jeder auch nur als belastend, ungewohnt empfundenen Situation als Beruhigungsmittel eingesetzt. Vor allem wird die Einnahme auch fortgesetzt, wenn die anfängliche, auslösende Situation fortfällt. Nachts werden in benommenem Zustand weitere Tabletten eingenommen (»drug automatism«).

Toxizität:

LD₅₀ oral Ratte: 316 mg/kg

LD₅₀ intravenös Ratte: 427 mg/kg

LD₅₀ oral Maus: 464 mg/kg

LD: 10-25 g, Kinder 3-11 g

(Es wurden bei adäquater Überwachung und Behandlung größere Mengen überlebt.)

Eine Abhängigkeit liegt vor, wenn die Bromidkonzentration im Serum über 50 mg/l kumuliert ist.

Symptome und klinische Befunde:

Bei akuter Intoxikation:

Koma, Atemlähmung, Schock, Hypothermie, Anisokorie.

Bei chronischem Mißbrauch:

Bromismus: Reizbarkeit, Intelligenz Verminderung, Konzentrationsverminderung, Emotionslabilität, Amnesie, Dysarthrie, Depressionen, Suizidalität, Ataxie.

Entzug:

Entzugskampf, Entzugsdelir (in 15% der Fälle), Unruhe, Schweißausbrüche, Schlaflosigkeit.

Die Entziehung dauert länger als bei Mißbrauch anderer Substanzen vom Alkohol-Barbiturat-Typ wegen der langen Eliminationshalbwertszeit des Bromids. Die körperlichen Entzugserscheinungen sind meist nach 4-8 Wochen abgeklungen, die den Entzug begleitenden psychischen Symptome können bis zu einem halben Jahr andauern.

Nachweis:

Qualitative Nachweise:

PC, DC, GC, UV-Absorption, IR-Absorption, Massenspektrum, NMR-Spektrum, HPLC,

Quantitative Nachweise:

Kolorimetrisch, Dünnschichtchromatographisch

Röntgen:

Abdomenübersichtsaufnahme (größere Tablettenmengen konglomerieren im Magen), ebenso Sonografie. Bei positivem Nachweis quantitativer Blutspiegel im Serum (> 50 mg/l Bromid im Serum)

Therapie:*akut:*

siehe Schlafmittel

chronisch:

Substitution von NaCl: tgl. 3 x 1 Kapsel ä 0,5 g

(vom Apotheker selbst herzustellen).

Striktes Verbot von Alkohol, Sedativa oder anderen Schlafmitteln wegen der Gefahr des Umsteigens.

Polypragmatische Entwöhnungstherapie wie beim chronischen Alkoholismus mit Schwerpunkt auf Schlafstörungen, Problembewältigung und Selbstwertgefühl.

Besonderheiten:

Seit Unterstellung der bromidhaltigen Schlafmittel unter die Rezeptpflicht wurden Abhängigkeiten eine Seltenheit, da sie rechtzeitig erkannt werden.

Lebenslang keinen Alkohol, keine Benzodiazepine, keine Barbiturate o. ä.

Literatur:

- BÖSCHE J., BURGER E.: Bromidgehalt im Knochen nach Vergiftung mit bromhaltigen Sedativa. Beitr. gerichtl. Med. 32, 185-186 (1974)
- CURRY, A.S.: A metabolite of carbromal. Nature, 188, 58 (1960)
- DÖRING, G., BERG, S.: Der Nachweis von Vergiftungen durch bromhaltige Schlafmittel bei Skelettfunden. Z. Rechtsmed., 74, 69-74 (1974)
- EICHELBAUM M., SONNTAG B., UNRUH, G.: Determination of monoureides in biological fluids by high-pressure liquid-chromatography. Arch. Tox., 41, 187-193 (1978)
- GROSSE G., HÖFER W., GRUSKA H., BEYER K.-H., KUBICKI ST., SCHIROF TH.: Zur Klinik der schweren Carbromalintoxikation. Klin. Wschr., 52, 39⁹ (1974)
- GRUSKA H., BECKER V., BEYER K.H. et al.: Klinik, Toxikologie und Therapie einer schweren Carbromalvergiftung mit letalem Ausgang. Arch. Tox., 26, 149-160 (1970)
- GRUSKA H., BEYER K.H., GROSSE G., WOLBERGSE.: Klinik und Toxikologie einer mit extrakorporaler Hämodialyse behandelten Carbromal-Vergiftung mit letalem Ausgang. Arch. Tox., 28, 149-158 (1971)
- HAUCK G.: Nachweis und Bestimmung von bromhaltigen Medikamenten im Blut, Urin und Gewebe. Arch. Tox., 2, 272-282 (1968)
- KLUG, E.: Chemische Befunde bei Vergiftungen durch Bromharnstoffderivate. Beitr. gerichtl. Med., 32, 173-174 (1974)
- KORNHUBER H.H.: Das Risiko Benzodiazepin. Dtsch. Ärztebl. 28/29, 2091 (1988).
- LEBER, H.W., GEISLER R.H., FABER M., ROST, D.: Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Effektivität von Dialyse und Hämo-perfusion bei Bromcarbamidintoxikation. Klin. Wschr., 54, 517-520 (1976)
- MALL, K.: Röntgenuntersuchung des Abdomens bei Schlafmittelvergiftungen. Med. Klin., 15, 545-547 (1978)
- MALLACH, H.J., WIRTH, E.: Über tödliche Vergiftungen mit Carbromal und Bromisoval. Med. Welt., 24, 6, 212 (1973)
- POSER W., POSER S., EICKHOFF K.: Klinische Beobachtungen zum suchtmäßigen Mißbrauch von Bromureiden. Be-gerichd. Med., 33, 214-218 (1977)
- RAUWS, A.G.: The determination of bromisoval and carbromal in biological material. J. Pharm. Pharmac., 21, 286 (1969)
- SPÄTH, G.: Bromcarbamid-Vergiftungen. Diagn., 8, 606-609 (1975)
- SPEER CH., KELLERMANN B., POSER S., MÜLLER-ROELINGHAUSEN B., POSER W.: Unser Suchtproblem Nr. 2: Chronische Mißbrauch von Bromureiden. Deut. Apoth., 21, 785-789 (1977)
- STEEL, M., JOHNSTONE J.M.: Addiction to carbromal. Brit. Med. J., 2, 118 (1959)
- STEGE R., F.: Diagnostische Probleme um ein altbekanntes Schlafmittel: Akute Carbromalvergiftung. Fortschr. Med. 24, 969-970 (1965)