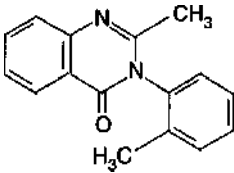


Methaqualon (INN)

Synonyma:

Methachalon,
 Methaqualone,
 Methaqualonum,
 2-Methyl-3,4-dihydro-3-o-toryl-4-chinazolinon,
 2-Methyl-3-o-tolyl-4-chinazolinon,
 2-Methyl-3-o-tolyl-4(3H)-chinazolinon,
 2-Methyl-3-o-tolyl-4-chinazolon,
 2-Methyl-3-o-tolyl-4 (3H)-chinazolon,
 2-Methyl-3-(o-tolyl)-3H-chinazolin-4-on

Chemische Formel:



Beschaffenheit:

Schwer bis unlöslich in Wasser, gut löslich in Chloroform, scheint fettlöslich zu sein. MG: 250,32

Verwendung:

Einschlaf- und Durchschlafstörungen

Wirkungscharakter und **Stoffwechselverhalten:**

Psychosedativ und hypnotisch, zusätzlich antikonvulsive, lokalanästhetische und schwach antihistaminische Wirkung. In hohen Dosen selektive Hemmwirkung auf polysynaptische spinale Reflexe. Angriffspunkt: nicht bekannt. Wirkungseintritt: innerhalb von 30 Min. Wirkungsdauer: 6-10 h.

Aufnahme:

Nach oraler Einnahme erfolgt schnelle Resorption aus dem Intestinum, 99% in 2 Std., Anscheinend geringe Plasmaproteinbindung, jedoch starke Affinität zum Fettgewebe.

Metabolismus:

Fast völlige Degradierung in der Leber durch Oxydation der Methylgruppen und Hydroxylierung der aromatischen Ringe und anschließend Glukuronisierung. Einige Metaboliten scheinen einen enterohepatischen Kreislauf durchzumachen. Metabolit 2-Hydroxymethylmethaqualon doppelt so toxisch wie die Ausgangssubstanzen. Plasmaproteinbindung 80%. HWZ Phase I (Verteilungsphase) 2,5-5 h; Phase II (eigentliche metabolisch-renale Ausscheidung) 19^h42 h.

Ausscheidung:

Überwiegend über die Niere in metabolisierter Form (8 nicht konjugierte Metabolite), nicht metabolisierter Anteil nur etwa 2%. Ausscheidung über Faeces gering. Clearance: nicht genau bekannt.

Nebenwirkungen:

Abgeschlagenheit, Benommenheit, Kopfschmerzen, Unruhe, Ängstlichkeit, Alpträume, Mundtrockenheit, Tachykardie, Hautallergien, vorübergehende Parästhesien, Polyneuritiden, Abhängigkeitsgefahr (Einnah-

me von 7,5-9 g/Tag bekannt). Nach Entzug von hohen Dosen schwere Krampfanfälle bzw. Delirien möglich. Wirkungsverstärkung: durch Alkohol.

Nach Aufnahme von 150 bis 500, gelegentlich bis zu 5000 mg Methaqualon, also mehr als das 10fache der therapeutischen Dosis, stellen sich alsbald bleierne Müdigkeit, ein prickelndes Gefühl im ganzen Körper und die Empfindung von Wärme und »extremer Entspannung der Glieder« ein. Gelingt es, den Schlaf zu überwinden, kommt man in eine Phase euphorischer Gehobenheit, Sorglosigkeit und physischen Wohlbefindens. Sorgen und Hemmungen verschwinden, die Schmerzschwelle ist deutlich erhöht. Es kommt zum Erlebnis freier und strömender Kommunikation, ein Gefühl wohlthuender Vertraulichkeit entsteht zwischen den Anwesenden. Vielfach wird von sexueller Erregung bei beiden Geschlechtern gesprochen.

Es bildet sich eine Abhängigkeit aus, und es treten entsprechend auch bei Entzug Abstinenzerscheinungen auf, die wesentlich denen bei Barbituraten gleichen. Die Kombination mit anticholinergischen Stoffen, wie sie in bestimmten Handelspräparaten vorliegt, ist offensichtlich durch Mißbrauch besonders gefährlich. Anticholinergika erzeugen bereits allein eine rauschartige Wirkung. Sowohl bei den Barbituraten als auch bei Methaqualon stellt sich die Toleranz für den euphorischen Effekt schneller ein als für die toxischen und letalen Wirkungen. Die Sicherheitsbreite wird also im Laufe einer chronischen Einnahme geringer, und die Lebensbedrohung wächst.

Toxizität:

TDL₀ oral Mensch: 57 mg/kg

LDL₀ oral Mann: 114 mg/kg

LD₅₀ oral Ratte: 230 mg/kg

Therapeutische Serumkonzentration: 0,5-5 mg/l (BROWN, 1969,1973)

Toxische Serumkonzentration: 8-25 mg/l (COMSTOEK)

Letale Serumkonzentration: 5-42 g/l (BASELT, 1977)

Die Beurteilung des Schweregrades ist abhängig von der Zeit der Blutabnahme. Wichtig, den initial bestimmten Blutspiegel nach 4–6 h zu kontrollieren.

Tagesdosis: 200–300 mg/die

Letaldosis: nicht genau bekannt, ab 8-10 g (40-50 Tbl. ä 200 mg)

Symptome und klinische Befunde:

Bleierne Müdigkeit, prickelndes Gefühl am ganzen Körper, Empfindung von Wärme und extremer Entspannung der Glieder. Phase euphorischer Gehobenheit, Sorglosigkeit und physischen Wohlbefindens. Sorgen und Hemmungen verschwinden. Schmerzschwelle deutlich erhöht. 1 h nach Einnahme Auftreten von Koordinationsstörungen, Sprache langsamer und verwaschen, großes Schlafbedürfnis, Somnolenz, Koma. Starke Hypermotorik, tonisch-klonische Krampfanfälle, Streckspastik mit Innenrotation der Extremitäten, Muskeltonus erhöht, Fußkloni; flüchtige, nicht seitenkonstante Pyramidenbahnzeichen (die neurologische Symptomatik erinnert an Hirnkontusion, Hirnblutungen oder hypoglykämischen Schock, Gefahr der Fehldeutung!); wechselnde Pupillenreaktionen, Miosis - Mydriasis; Speichelsekretion erhöht; spontanes Erbrechen in tiefer Bewußtlosigkeit (cave Aspiration). Hautödeme, Lungenödem.

Haemorrhagische Diathese durch kapillartoxische Wirkung, Neigung zu Decubitalgeschwüren.

Spätkomplikation: Trachealstenose.

»Nachschlaf« (aus dem der Patient erweckt werden kann), der mehr als 24 h nach Verschwinden der anderen Symptome andauern kann. Temperatur nur in Ausnahmefällen erniedrigt, bei schwersten Intoxikationen in der Frühphase extrem hohe Temperaturen. Keine unmittelbar toxische Wirkung auf das Herz- und Kreislaufsystem. Aber cardiale Belastung durch Hypermotorik und Krampfanfälle.

EKG: Gelegentlich Sinustachykardie, unspezifische ST- und T-Veränderungen. Blutdruck eher erhöht. Keine Atemlähmung, Hustenreflex erhalten.

EEG: 8-Wellen mit steilen Komponenten, Null-Linien-Einblendungen von 1-2 sec. Komplikationen: Aspirationspneumonie, akutes Herzversagen.

Bei chronischem Mißbrauch:

Polyneuropathien, Antriebslosigkeit, Verlangsamung im Denken, gefühlsmäßige Abstumpfung, Sprachstörungen, Nystagmus, Ataxien, Toleranz, psychische und physische Abhängigkeit.

Entzug:

Verwachsene Sprache, Jähzorn, Antriebslosigkeit, Unruhe, Angst, Gangstörungen, positiver Rhomberg, grobschlägiger Tremor, Lidflattern, Nystagmus, Diplopie, Akkomodationsstörungen, Strabismus, Schwindel, Dysmetrie, positiver Babinski, Schweißneigung, verminderte Hautreflexe, Bewußtlosigkeit, Herz-Kreislauf-Versagen, epileptiformer Krampfanfall, Psychose.

Nachweis:

EMIT oder RIA (BERMAN, 1975; BOST, 1976), Spektrophotometrie (inklusive Metabolite) (BAILEY, 1973), Dünnschichtchromatographie nach Stas-Otto, Gaschromatographie (BERRY, 1969; MITCHARD, 1972, EVENSON, 1974; PEAT, 1980), HPLC (inkl. Metabolite)

Therapie:*Akut:*

- falls erforderlich, Intubation, Beatmung
- Plasmaexpander-Gabe bei Hypovolämie (ZVD 5-7 cm H₂O)
- Magenspülung, Kohle- und Glaubersalz-Instillation {6 stdl. Wiederholung wegen enterohepatischem Kreislauf}, 12stdl. hohe Darmeinläufe, bis Kohlestuhl erscheint,
- bei Krämpfen Curarisierung
- forcierte Diurese unter exakter Bilanzierung
- Digitalisierung bei Herzinsuffizienzzeichen
- Hämodialyse: Wirksamkeit gering.

Methaqualon ist theoretisch dialysabel, effektiv aber nur bei sehr hohen Serumspiegeln (10 mg/100 ml). Die Dialysance betrug bei extrem hohen Blutspiegeln 29 ml/min.

Elimination/h: etwa 300-500 mg

Indikation zur HD: wenn Diurese nicht auf das gewünschte Maß gesteigert werden kann, bzw. die Nierenleistung eingeschränkt ist; bei akutem Lungen- und Glottisödem, bei persistierender Hypotonie, bei Nulllinienmuster im EEG.

- Peritonealdialyse: Dialysance 7,5 ml/min., damit geringe Wirkung.
Indikation zur PD: wenn wegen schwerer Hypotonie HD nicht durchführbar ist.
- Hämo-perfusion: wirksamste Methode; über Aktivkohle Dialysance von 230 ml/min., sehr gute Erfolge auch mit Perfusion über Amberht XAD.

Vergleich der Effektivität:

FD : PD : HD : Kohleperfusion 1 : 8 : 29 : 230

Chronisch:

- Abruptes Absetzen
- bei Entzugskrämpfen Phenytoin i.v. (3 Tage)
- Delirbehandlung siehe Alkohol (Clomethiazol-Infusionen max. 10 Tage), bei Prädelir Doxepin oral oder i.v.

Polyneuropathie: Physikalische Maßnahmen, Krankengymnastik (Vitamin B₁₂ wirkungslos)

Entwöhnung wie beim chronischen Alkoholismus (ca. 1 Jahr wöchentlich 1 x Therapie in Gruppen)

Erlernen des Autogenen Trainings.

Besonderheiten:

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

Literatur:

ALVAN, G., LINDGREN, J.E., BOGENTOFT, C., ERICSSON, O.: Plasma kinetics of methaqualone in man after Single oral doses. Eur. J. Clin. Pharm. 6:187-190,1973.

ALVAN, G., ERICSSON, O., LEVANDER, S., LINDGREN, J.E.: Plasma concentrations and effects of methaqualone after Single and multiple oral doses in man. Eur. J. Clin. Pharm. 7: 449—454,1974.

BAILEY, D.N., JATLOW, P.L.: Methaqualone overdose: analytical methodology, and the significance of serum drug concentrations. Clin. Chem. 19: 615-620,1973.

BASELT, R.C., CRAVEY, R.H.: A compendium of therapeutic and toxic concentrations of toxicologically significant drugs in human biofluids. J. Anal. Tox. 1: 81-103,1977.

- BERMAN, A.R., McGRATH, J.P., PERMISOHN, R.C., CELLA, J.A.: Radioimmunoassay of methaqualone and its mono-hydroxy metabolites in urine. *Clin. Chem.* 21: 1878-1881, 1975.
- BERRY, D.J.: Gas Chromatographie determination of methaqualone, 2-methyl-3-o-tolyl-4(3H)-quinazolinone, at therapeutic levels in human plasma. *J. Chrom.* 42: 39-44, 1969.
- BONNICHSEN, R., FRI. C.G., NEGOTTA, G., RYHAGE, R.: Identification of methaqualone metabolites from urine extract by gas chromatography-mass spectrometry. *Clin. Chim. Acta* 40: 309-318, 1972.
- BONNICHSEN, R., MARDE, Y., RYHAGE, R.: Identification of free and conjugated metabolites of methaqualone by gas chromatography-mass spectrometry. *Clin. Chem.* 20: 230—235, 1974.
- BOST, R.O., SUTHEIMER, C.A., SUNSHINE, L.: Methaqualone assay by radioimmunoassay and gas chromatography. *Clin. Chem.* 22: 689-690, 1976.
- BROWN, S.S., SMART, G.A.: Fluorimetric assay of methaqualone in plasma by reduction to 1,2,3,4-tetrahydro-2-methyl-4-oxo-3-o-tolyl-quinazoline. *J. Pharm. Pharmac.* 21: 466-468, 1969.
- BROWN, S.S., GOENECHEA, S.: Methaqualone: metabolic, kinetic and clinical pharmacologic observations. *Clin. Pharm. Ther.* 14: 314-324, 1973.
- CHRISTENSEN, J.M., HOLFORT, S.: Methaqualone in human serum and cerebrospinal fluid after oral intake. *J. Pharm. Pharmac.* 27: 538-539, 1975.
- EVENSON, M.A., LENSMEYER, G.L.: Qualitative and quantitative determination of methaqualone in serum by gas chromatography. *Clin. Chem.* 20: 249-254, 1974.
- GRIFFOUL, E.: Intoxications aiguës volontaires par mandrax à propos de 110 observations. Impressions C L J Paris, 1972 (Dissertation).
- HECK, H. d'A, MALONEY, K., ANBAR, M.: Long-term urinary excretion of methaqualone in a human subject. *J. Pharmacokin. Biopharm.* 6: 111-121, 1978.
- IBE, K.: Die akute Methaqualon-Vergiftung I: Statistik, Literaturübersicht und Kasuistik. *Arch. Toxokol.* 21, 179 (1965).
- IBE, K.: Die akute Methaqualon-Vergiftung, II. Mitteilung, Klinik, Pathophysiologie und Therapie. *Arch. Toxokol.* 21, 289 (1966).
- IBE, K.: Die akute Methaqualon-Vergiftung, III. Klinisch-chemisch-toxikologische Untersuchungen. *Arch. Toxokol.* 22, 16 (1966).
- KAZYAK, L., KELLY, J.A., CELLA, J.A.: Methaqualone metabolites in human urine after therapeutic doses. *Clin. Chem.* 23: 2001-2006, 1977.
- KAZYAK, L., ANTHONY, R.M., SUNSHINE, I.: Methaqualone metabolites and their significance in acute intoxication. *J. Anal. Tox.* 3: 67-71, 1979.
- McREYNOLDS, J.H., HECK, H., d'A., ANBAR, M.: Determination of picomole quantities of methaqualone and 6-hydroxymethaqualone in urine. *Biomed. Mass. Spec.* 2: 299-303, 1975.
- MALMLUND, H.O., MATELL, G., VON REIS, G.: Methaqualone poisoning. *Opuse Med.* 17, 216 (1972).
- MITCHARD, M., WILLIAMS, M.E.: An improved quantitative gas-liquid Chromatographie assay for the estimation of methaqualone in biological fluids. *J. Chrom.* 72: 29-34, 1972.
- MORRIS, R.N., GUNDERSON, G.A., BABCOCK, S.W., ZAROSLINSKI, J.F.: Plasma levels and absorption of methaqualone after oral administration to man. *Clin. Pharm. Ther.* 13: 719-723, 1972.
- NAYAK, R.K., SMYTH, R.D., CHAMBERLAIN, J.H. et al.: Methaqualone pharmacokinetics after single- and multiple-dose administration in man. *J. Pharm. Biopharm.* 2: 107—121, 1974.
- OSSENBERG, F. W., LUCKMANN, E.: EKG-Veränderungen bei Mandrax®-Intoxikationen. *Intensivmed.* 10, 139 (1973).
- PEAT, M.A., FINKLE, B.S.: Determination of methaqualone and its major metabolite in plasma and saliva after single oral doses. *J. Anal. Tox.* 4: 114-118, 1980.
- PERMISOHN, R.C., HILPERT, L.R., KAZYAK, L.: Determination of methaqualone in urine by metabolite detection via gas chromatography. *J. For. Sci.* 21: 98-107, 1976.
- PROUDFOOT, A.T., NOBLE, I., NIMMO, J. et al.: Peritoneal dialysis and haemodialysis in methaqualone (Mandrax) poisoning. *Scot. Med. J.* 13: 232-236, 1968.
- REYNOLDS, C.N., WILSON, K., BURNETT, D.: Metabolism of methaqualone in geriatric patients. *Eur. J. Clin. Pharm.* 13: 285-289, 1978.
- SLEEMAN, H.K., CELLA, J.A., HARVEY, J.L., BEACH, D.J.: Thin-layer Chromatographie detection and identification of methaqualone metabolites in urine. *Clin. Chem.* 21: 76-80, 1975.
- SMYTH, R.D., LEE, J.K., POLK, A. et al.: Bioavailability of methaqualone. *J. Clin. Pharm.* 13: 391^00, 1973.
- STILLE, G.: Methaqualon - Mißbrauch - ein ernstes Problem. *Dtsch. Ärztebl.* 14, 959 (1976).