

Sven-Åke Persson, med dr, forskningschef, Totalförsvarets forskningsinstitutets avdelning för skydd mot nukleära, biologiska och kemiska vapen, FOI NBC-skydd, Umeå; adjungerad professor i toxikologi, Umeå universitet (*sven-ake.persson@foi.se*)

Anders Eriksson, med dr, professor i rättsmedicin, Umeå universitet; överläkare, Rättsmedicinalverkets rättsmedicinska avdelning, Umeå (*erikssona@co.oakland.mi.us*)

Niclas Hallgren, kriminalinspektör vid Länskriminalpolisens Cityrotel, Göteborg (*avu246n@tninet.se*)

Arne Eklund, kemist, Rättsmedicinalverkets rättskemiska avdelning, Linköping (*arne eklund@rmv.se*)

Adam Berkowicz, överläkare, Rättsmedicinalverkets rättsmedicinska avdelning, Göteborg (*adam.berkowicz@rmv.se*)

Henrik Druid, med dr, överläkare, Rättsmedicinalverkets rättskemiska avdelning, Linköping (*hnrkdruid@aol.com*)

GHB – farlig, beroendeframkallande och svårkontrollerad »partydrog«

■ På senare tid har i medierna presenterats flera larmrapporter om en ny och farlig sk innedrog, GHB (gammahydroxybutyrat). Drogen har varit särskilt populär bland kroppsbyggare och nyttjades därför från början främst vid sk gym. Under senare år förefaller det dock som om missbruket har spridit sig till en allt bredare grupp ungdomar, vilka använder GHB som »partydrog«. Rapporter om livshotande tillstånd och död efter överdosering har, tillsammans med regeringens beslut att narkotikaklassa GHB, motiverat denna översikt av drogens egenskaper, effekter, verkningsmekanismer, giftighet samt missbruk och beroende. Vi beskriver också prekursorerna gammabutyrolakton (GBL) och 1,4-butandiol (BD), som tilldragit sig ökat intresse sedan GHB klassats som narkotikum, samt de juridiska aspekterna som har bäring på dessa substanser.

■ Historik

I början av 1960-talet fann den franske kirurgen Henri Laborit att GHB hade centralt hämmande effekter på människa och djur [1, 2], och han föreslog att det skulle kunna användas som anestesimedel. Det bekräftades också senare att GHB tillsammans med analgetika kan användas vid anestesi [3], särskilt när stabila hemodynamiska förhållanden och låg belastning på hjärtat erfordras, t ex vid koronarkärlskirurgi [4]. GHB har även använts som hypnotikum [5-7] och i behandling av alkohol- och opiatmissbruk [8-12].

Under 1980-talet såldes drogen över disk i »hälso-kostaffärer« i USA, främst till kroppsbyggare som en tillväxthormonstimulerare för att underlätta muskeltillväxt och fettkatabolism [13-15], men också som bantningsmedel och för dess euforiframkallande [14, 15] och sexuellt stimulerande [16] egenskaper. I juni 1990 rapporterade regionala giftinformationscentraler i USA ett antal förgiftningar efter intag av GHB löst i vatten eller andra drycker. Under det följande halvåret 1990 rapporterades 57 förgiftningsfall från Kalifornien, huvudsakligen bland kroppsbyggare [17]. Ytterligare ett stort antal förgiftningar har senare rapporterats från flera stater i USA, däribland enstaka med dödlig utgång [17-23].

SAMMANFATTAT

Drogen GHB (gammahydroxybutyrat) har i andra länder använts som anestesimedel, vid narkolepsibehandling och vid avvänjning från alkohol- och opiatmissbruk.

Substansen har fått ökad popularitet, marknadsförs som livsmedelstillsats och nyttjats inte minst av kroppsbyggare och bantare.

Bruket har emellertid lett till missbruk och beroende också i vårt land. Inledningsvis koncentrerat till sk gym har drogen spritts till en allt bredare grupp ungdomar.

GHB är lättillgängligt samt enkelt och billigt att framställa, vilket bidragit till snabb spridning. Substansen har låg akut giftighet, och de enstaka dödsfallen har i regel inträffat efter samtidigt intag av andra droger.

Missbruk av GHB kan leda till beroende, vars mekanismer fortfarande är oklara.

GHB har i Sverige klassats som narkotikum, men eftersom dess prekursorer, GBL (gamma-butyrolakton) och BD (1,4-butandiol), är allmänt och legalt tillgängliga kan problem med denna drog förväntas fortsätta.

Redan 1990 förbjöd USAs Food and Drug Administration (FDA) försäljning av GHB [24], och efter detta har många



GBH är lättillgängligt samt enkelt och billigt att framställa. Detta har bidragit till att drogen fått snabb spridning i en allt bredare grupp av ungdomar.

delstater upptagit GHB som en »controlled substance«. GHB har under senare år klassats som narkotikum i ett flertal länder, i Sverige från den 1 februari 2000. Fram till år 1999 kunde prekursor GBL beställas direkt av svenska kemikalietillverkare, och detta är fortfarande möjligt via utländska leverantörer. Även via Internet är GHB liksom dess prekursorer GBL och 1,4-butandiol (BD) tillgängliga [13, 25], och vid en sökning i augusti 2000 fann vi själva utan större ansträngning minst tio hemsidor där drogen enkelt kunde beställas till ett pris av 1–1,75 USD per gram. Några av leverantörerna har samtidigt hänvisningar till andra Internetadresser, där potentiella kunder bjuds på upplysningar om hur GHB (och andra droger) bör konsumeras och vilka sidoeffekter man kan riskera.

I Sverige har såväl förgiftningsfall [26] som ett par dödsfall rapporterats [27], men ingen systematisk rapportering har skett av förgiftningar efter intag av GHB. Enligt CANs (Centralförbundet för alkohol- och narkotikaupplysning) lokala rapporteringssystem finns det tecken som tyder på att missbruket är i avtagande sedan GHB narkotikaklassats, men i samma undersökning framkommer också uppgifter om att bruket på vissa orter fortfarande befinner sig i en ökningsfas [28].

II GHB och dess prekursorer GBL och BD

Gammahydroxybutyrat (GHB) är en relativt okomplicerad förening och lätt att syntetisera (Tabell I). GHB förekommer naturligt i mikromolära koncentrationer i hjärnan och i perifera vävnader [29–31]. I hjärnan bildas GHB i huvudsak från gammaaminosmörtsyra, GABA (Figur 1), vilken där förekommer i ca 1 000 gånger högre koncentration än GHB.

GHB som tillförts oralt till friska försökspersoner [32] el-

ler narkoleptiker [33] och oralt [34] eller intravenöst [35] till alkoholister med kompenserad leverpåverkan eliminerar med konstant hastighet. Vid intag i doseringar mellan 12,5 och 50 mg/kg ligger halveringstiden på 20–30 minuter, men vid intoxikationer får man räkna med längre halveringstider i det första skedet. Även om absorptionen är fullständig efter oral tillförelse visar resultat av djurförsök att GHB givet oralt har dålig biotillgänglighet [36, 37]. Mindre än 1 procent av intaget GHB utsöndras oförändrat i urin [32, 34].

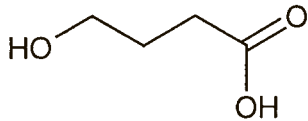
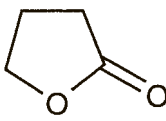
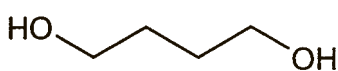
Gammabutyrolakton (GBL) används som lösningsmedel inom industrin (se Tabell I) men även som utgångsmaterial vid framställning av GHB. Genom intag av GBL direkt uppnås liknande effekter som efter intag av GHB. GBL fungerar alltså inte bara som förstadium vid kemisk syntes av GHB utan också som prekursor genom att i kroppen omvandlas till GHB, och denna hydrolys av GBL sker inom minuter [38].

1,4-butandiol (BD) är en färglös, luktfri och trögflytande industrikemikalie som används framför allt vid framställning av andra organiska kemikalier (se Tabell I). Även BD har bland ungdomar börjat intas direkt för att uppnå samma effekt som vid intag av GHB. Tillförelse av BD respektive GHB leder experimentellt till neurofarmakologiskt mycket likartade effekter, förutom att BD krävde längre tid för sömninduktion och gav längre tids sömn [39]. GHB, bildat av BD, svarar för den påverkan på centrala nervsystemet som ses hos råttor efter intag av BD [40]. Omvandlingen av BD till GHB sker huvudsakligen i levern men även i hjärna, njure och hjärta [41]. Det har också visats hos människa att BD snabbt och fullständigt omvandlas till GHB [42]. GHB är den farmakologiskt verksamma komponenten, och GBL och BD kan inte förväntas ge några effekter som avviker från GHBs [14, 43]. Intag av BD kan dock förväntas ge en fördröjd och förlängd

Annons

Annons

Tabell I. En översikt av GHB, GBL och BD.

Namn	GHB Gammahydroxybutyrat	GBL Gammabutyrolakton	BD 1, 4-butandiol
»Street names« på olika beredningar	Cherry Menth, Easy Lay, GBH, Georgia Home Boy, G-Riffick, Gamma 10, Gook, Growth Hormone Booster, Liquid Ecstasy, Liquid X, Liquid E, Organic Quaalude, Salty Water, Soap, Sodium Oxybate, Somatamax, Scoop	Blue Nitro, Gamma Ram, ReAcitve, Renewtrient, Regenerize, Revivariant, Verve	Aminoflex, Dormir, Enliven, Pro-G, NRG3, Serenity, Zen
Formel			
CAS -nr (Chemical Abstracts Service nr)	502-85-2	96-48-0	110-63-4
Molekylvikt	126,10 (natriumsalt)	86,10	90,14
Egenskaper	Vit substans i pulverform, utan smak och lukt, lättlöslig i vatten. Hentillverkad GHB är en vattenlösning	Färglös, oljig vätska med lätt ketonluk, blandbar med vatten och etanol, hydrolyseras snabbt i alkalisk miljö och långsamt i sur miljö	Färglös, oljig vätska utan lukt, löslig i vatten och etanol
Användning	Endogen neuromodulator och reglerare av energiomsättning. Potentiell användning som läkemedel vid anestesi, sömnstörningar, alkohol- och opiatavvänjning samt vid narkolepsi	Omfattande industriell användning vid tillverkning av polyvinylpyrrolidon och olika polymerer (ingår i hårspray, i plasmaexpanders och i klarningsmedel för öl och vin). Lösningssmedel för polymerer, superlim m m	Omfattande industriell användning för tillverkning av tetrahydrofuran, GBL, polyvinylpyrrolidon och polyuretaner

effekt på grund av en distributionsfas som innebär att en stor del av BD fördelas till bl a skelettmuskulatur och andra vävnader som saknar laktonasaktivitet.

II Effekter

Låg dosering, 10 mg/kg peroralt, ger amnesi och hypotoni, den dubbla nivån leder till sedering och sömn [43-45]. GHB undertrycker REM-sömn och främjar den djupa sömnen hos människa [5]. Vid höga doser (50 mg/kg eller mer) ses hos människa eufori och vid mycket hög dosering anestesi och koma [43-46]. Vid dessa doser syntes en markerad sammandragning av pupillerna, och under koma reagerade inte pupillerna för ljus. När försökspersoner injicerades med GHB i varierande doser (50–165 mg/kg kroppsvikt) noterades att vid koncentrationer mellan ca 240 och 400 mikrogram GHB per gram blod var personerna djupt sovande, i intervallet 60–260 mikrogram per gram blod lätt sovande, och vid mindre än ca 50 mikrogram GHB per gram blod vaknade personerna [3].

15–60 minuter efter intag av GHB upplevs dåsighet, yrsel, känsla av frusenhet, illamående och ibland kräkningar. Ataxi är vanligt förekommande, och mios, huvudvärk, blodtrycksförändringar (både höjning och sänkning) samt långsam puls kan förekomma. Efter intag av större mängder GHB kan tilltagande slöhet och medvetlöshet, kraftig svettning och epilepsilikhande muskulära kramper ses. Trots att den intoxikerade personen kan ha varit medvetlös och ibland krävt assisterad andning ses i typfallet ett hastigt uppvaknande utan kvarstående men 4–8 timmar efter intag av drogen [45]. En minoritet är aggressiva, oroliga och förvirrade vid uppvak-

andet, möjligen beroende på en plötslig frisättning av ansamlad dopamin, vilket kan erfordra nedsövning.

I ett material från Giftinformationscentralen (GIC), omfattande perioden från och med januari 1998 till och med oktober 1999, redovisades 61 epikriser över vård av patienter som tagits in på sjukhus på grund av GHB-förgiftning, och under samma period inkom 271 telefonsamtal om GHB-förgiftning [47]. Intag av alkohol samtidigt med GHB var vanligt. Bland rapporterade kliniska fynd och symtom fanns bradykardi i 25 procent av fallen. Cirkulatoriska parametrar var normala utom i ett fall där en rubbning i retledningssystemet ledde till ett AV-block som måste behandlas temporärt med en intravenös pacemaker. Förändrad pupillstorlek, oftast mios, sågs hos 16 procent. Rubbningar i andningsmönster sågs hos 13 procent, och 10 procent uppvisade generella kramptillstånd. De som var medvetlösa tillfrisknade inom några timmar utan komplikationer, ibland efter behandling med respirator och kramplösande och lugnande medicinering [26]. I regel är det dock tillräckligt med övervakning av andning och cirkulation under några timmar [28].

II Verkningsmekanismer

GHB förekommer således naturligt i hjärnan, som även har specifika receptorer för denna substans [48-50], vilkas lokalisation inte överensstämmer med receptorer för GABA-A eller GABA-B. Man har än så länge bristfälliga kunskaper om receptorernas farmakologi och struktur, men stimulering av GHB-receptorer ger effekter, vilka påminner om dem som observerats efter aktivering av GABA-B-receptorer [45, 51, 52]. GHB anses av vissa huvudsakligen vara en specifik häm-

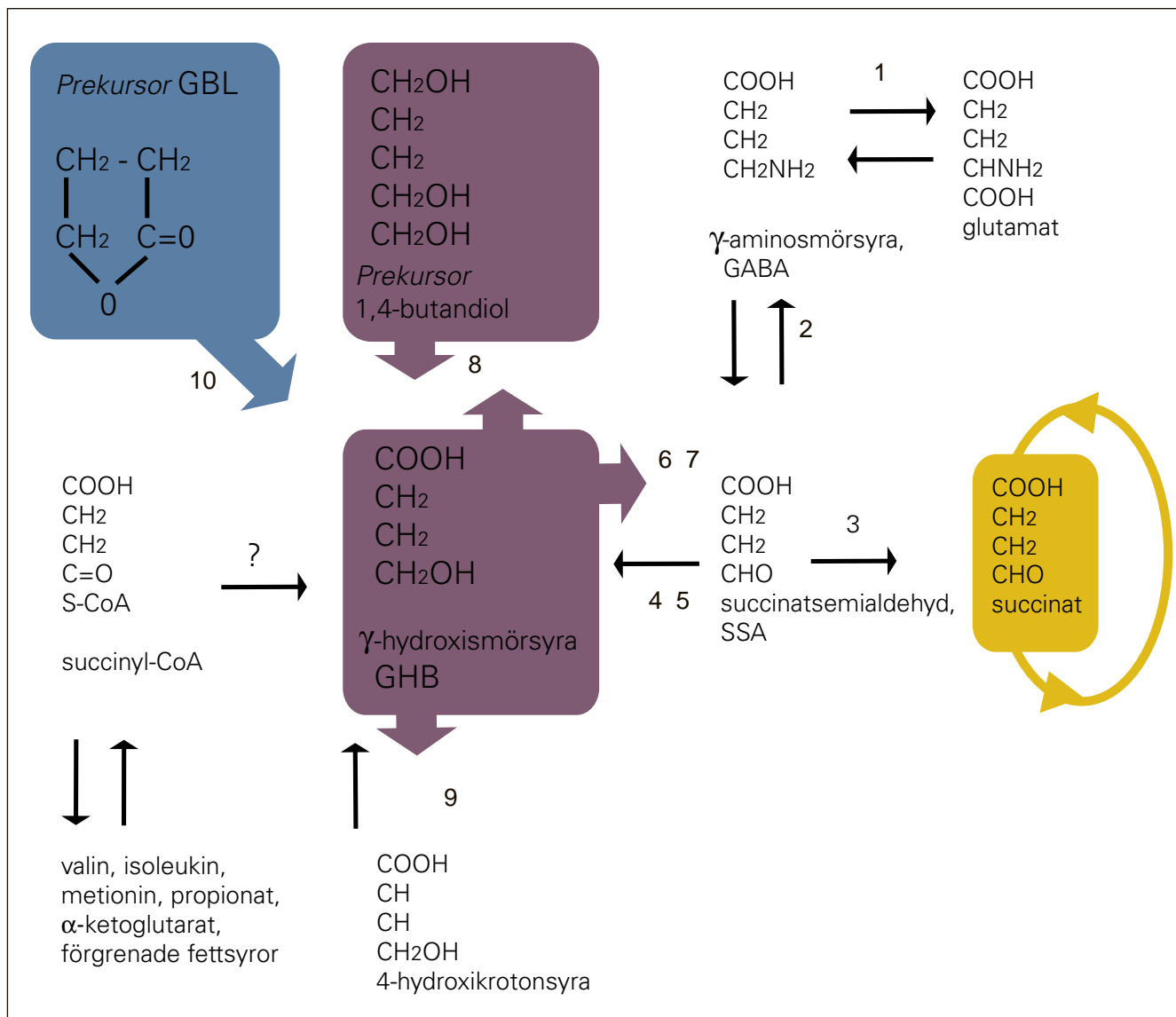


ILLUSTRATION: INGER WIKMAN-BÄCKSTRÖM

Figur 1. Ursprung och syntes av GHB. GABA bildas av glutamat med hjälp av enzymet glutaminsyredekarboxylas, GAD (1). GABA transamineras via GABA-transaminas, GABA-T (2), till succinatsemialdehyd, SSA. Huvuddelen av SSA överförs till succinat (dvs in i Krebs cykel) via SSA-dehydrogenas (3), en irreversibel reaktion. Den lilla del (ca 0,15 procent) av SSA, som inte överförs till succinat, reduceras till GHB via de två NADPH-beroende cytoplasmareduktaserna ALR (4) och specifikt SSA-reduktas (5). Alternativa vägar för bildning av GHB är från substratet 1,4-butandiol via enzymerna alkoholdehydrogenas och acetaldehyddehydrogenas (8) samt från 4-hydroxykrotonsyra (9). Bildning av GHB från succinyl-CoA är också ett tänkbart alternativ. Via laktonas (10) överförs GBL till GHB inom minuter. Hjärnan saknar laktonasaktivitet, därför sker denna reaktion sannolikt i perifer vävnad. GHB omvandlas till SSA via enzymerna GHB-dehydrogenas (6) och GHB-keto-transhydrogenas (7). Nedbrytning av GHB sker således i motsatt riktning, huvudsakligen till SSA och succinat. Modifierad efter [31].

mare av central frisättning av dopamin och inte en GABA-A-agonist [53], medan andra [54, 55] ser substansen som en svag, troligen indirekt GABA-B- receptoragonist. GHB kan i fysiologiska koncentrationer konverteras till GABA, men vid de höga doseringar som är aktuella vid missbruk har GHB sannolikt effekter också på andra system. GHB potentierar effekten av alkohol och bensodiazepiner och har egna sederande, hypnotiska och anestetiska effekter. Dessa skulle kunna bero på att GHB binder sig till och aktiverar GABA-A-recep-

torer [45, 51, 52]. Drogen har experimentellt visats ha djupgående effekter på den dopaminerga neurotransmissionen i hjärnan [56-58] och hämmar effektivt frisättningen av dopamin och impulsöverförandet så att dopamin ackumuleras. Paradoxalt ses en ökning av dopaminsyntesen, sannolikt på grund av en minskad negativ feedback på dopaminneuronen. Den hämmade frisättningen av dopamin efter GHB följs av en ökning när GHB-nivåerna sjunker [58, 59]. Det har visats att mycket höga doseringar av GHB ger en snabb och kraftigt ökad frisättning av dopamin [59, 60], en tänkbar förklaring till den eufori som kan upplevas vid intag av mycket höga doser GHB, men även till det aggressiva beteendet som ibland kan observeras vid GHB-förgiftning [28, 45].

Det är väl känt att hypotalamiskt dopamin påverkar inkretionen av flera hypofyshormon [61], bl a tillväxthormon, efter tillförsel av GHB i engångsdoser på 1,5-3,5 gram. Det återstår att förklara mekanismerna bakom den ökade insöndringen [62, 63].

Det är alltså något oklart hur exogent tillfört GHB bryts ner hos människa, men det mesta tyder dock på att GHB huvudsakligen metaboliseras i enlighet med vad som framgår av Figur 1 [52, 64, 65]. Hur eliminering av GHB påverkas av samtidig etanoltillförsel – och vice versa – har inte studerats under kontrollerade former. GHB har visat sig potentiära den

II Fakta 1

Fallbeskrivningar, trafikolyckor

I litteraturen finns uppgifter om trafikolyckor med dödlig utgång vilka relaterats till GHB-påverkan [77]. Även i Sverige har GHB påvisats hos fordonsförare som varit inblandade i olyckor.

I Göteborgsregionen inträffade under den senare delen av 1999 två dödsolyckor där man hos föraren kunnat påvisa GHB i blodet. Vid den ena olyckan omkom en passagerare och skadades ytterligare två passagerare i en personbil där föraren var påverkad av GHB. Enligt polisrapporten utträdde föraren totalt likgiltigt inför händelsen på skadeplatsen, och »...hade mer bekymmer om sin hund och telefon«. Vid blodanalys påvisades hos föraren 19 mikrogram GHB per gram blod, men ingen alkohol. Föraren, som hade tvingat passagerarna att åka med i bilen, dömdes för olaga frihetsberövande, grovt vållande till annans död, grovt vållande till kroppsskada, grov vårdslöshet i trafik, grov olovlig körning och rattfylleri (dom 2000-04-05, Mölndals tingsrätt, mål nr B1642-99) till 1 års fängelse, varvid domstolen bl a konstaterade att föraren varit påverkad av GHB och att detta varit förklaringen till hans egendomliga beteende och körsätt.

Ett annat belysande fall var en 24-årig man som greps misstänkt för rattfylleri efter en trafikolycka. Enligt en polisman hade mannen »ryckningar i armar och ben, (han) kastar med huvudet fram och tillbaka och svarar sluddrande vid tilltal«, och hans gång var något osäker. Vid läkarundersökning som påbörjades 1,5 timmar efter trafikolyckan bedömdes han som måttligt påverkad av »andra stimulerande eller bedövande medel«. Han medverkade dåligt vid undersökningen och var avvisande, överlägsen och aggressiv. Ett blodprov taget vid undersökningens början innehöll 51 mikrogram GHB per gram blod, medan övriga analyser utföll negativt.

Ytterligare ett exempel var en 32-årig man som greps i samband med en trafikolycka. Han uppvisade mycket ostadig gång, och polisen var tvungen att stötta honom. Vidare talade han osammanhängande och sluddrade kraftigt. Han blev plötsligt vild och sprang iväg. Polisen belade honom med handfängsel och beskrev honom som irriterad, arg, orolig, torr i munnen och gymnastiserande med armar och ben. Vid analys av blodprov påvisades 140 mikrogram GHB per gram blod, men inga andra droger.

CNS-dämpande effekten av etanol [67, 68], och det har visats påverka andra etanolframkallade centralnervösa effekter hos djur [68-71].

II Toxicitet

Såväl GHB som GBL har låg akut toxicitet, och en peroral engångsdos på ca 1-4 gram (motsvarande 15-60 mg/kg) behövs för att uppnå en lugnande och sederande effekt hos människa. För att uppnå anestesi och koma erfordras engångsdoser i storleksordningen 5-10 gram [3]. Ett mycket snävt dosintervall gör att steget från eufori och trötthet till medvetslöshet och andningsdepression är litet, och det finns beskrivningar av ungdomar som plötsligt blivit medvetslösa under en promenad [28]. Eftersom GHB ofta intas som vätska med okänd koncentration är risken för ofrivillig överdosering uppenbar. En letal dos av GHB enbart kan uppskattas ligga i storleksordningen 20-30 gram eller mer, även om intag av en sådan

dos har skett utan några allvarliga effekter [14], och dygnsdoser på 43-144 gram finns dokumenterade [72].

Det är ännu inte klarlagt huruvida upprepad användning av GHB kan ge bestående skador. Toxiciteten av prekursorerna GBL och BD bör vara jämförbar med GHBs, eftersom dessa ämnen snabbt omsätts till GHB och har anestetiska och andra effekter som i allt väsentligt liknar dem som ses efter tillförsel av GHB eller GBL [73-75]. Experimentellt leder GHB eller BD till ett tillstånd av motorisk hämning snarlikt det som observerats efter tillförsel av reserpin eller höga doser neuroleptika eller efter andra åtgärder som minskar aktiviteten av dopamin i hjärnan. Symtom och kliniska fynd hos människa [14, 76] efter intag av GBL och BD är också mycket lika dem man ser efter intag av GHB (Fakta 1).

En »våldtäktsdrog«

GHBs förmåga att ge amnesi efter förgiftning har enligt uppgifter i litteraturen och i debatten gjort att drogen används som »våldtäktsdrog«, eller för att lättare bestjäla den intoxikerade. GHBs snabba verkan och snabba eliminering, med ett medvetandesänkt rus däremellan, utgör egenskaper som torde känneteckna en inkapaciterande drog. Samtidigt ligger det i sakens natur att den snabba omsättningen gör att GHB redan kan ha försvunnit ur kroppen vid tidpunkten för provtagningen. Det finns således varken vid Rättskemiska avdelningen i Linköping eller – såvitt vi kunnat finna – i litteraturen något fall där man kunnat övertygande visa att GHB skulle ha använts på detta sätt. Förmodligen är det dock bara en tidsfråga innan sådan dokumentation föreligger, med hänsyn till det omfattande bruket av medlet och till sjukvårdens och polisens ökande medvetenhet. Vid analys av urinprov från över 2 000 våldtäktsoffer över hela USA påvisades GHB i 3,3 procent av fallen [78], men författaren lämnar inga närmare uppgifter om huruvida de positiva fallen orsakats av drogning eller eget frivilligt intag. En del av fallen kan dessutom reflektera endogena nivåer, särskilt som man använt en känslig detektionsmetod. Samtidigt är det naturligtvis tänkbart att detta material innefattar ett antal verkliga GHB-drogningar.

II Beroende och missbruk

Från kliniska fallbeskrivningar framgår att huvudskälen till missbruk av GHB är de anabola och sederande effekterna av drogen samt dess förmåga att ge eufori [79]. Den euforiska effekten ses vid doseringar som är så höga att de orsakar betydande inkoordination av kroppsrörelser, kräkningar och kanske även medvetslöshet, kramptillstånd och andningsstillestånd, i synnerhet om GHB kombineras med samtidigt intag av etanol [68, 79]. GHB tycks också ge ett fysiskt beroende, och risken för att utveckla detta är störst vid hög dosering [69, 79]. Användning av GHB kan leda till toleransutveckling, dvs doseringen av GHB måste ökas för att nå önskad effekt. GHB-bruket kan också ge abstinensbesvär som kan yttra sig som sömnsvårigheter, muskelkramper, tremor och ångestreaktioner [79]. Beroendet företer likheter med beroende av lugnande medel och sömnmedel [68], och i likhet med dessa farmaka kan GHB minska behovet av etanol och har dessutom visat sig vara användbart vid behandling av alkohol- och opiatmissbruk [8-12]. GHB har även i ett par djurmodeller visats kunna framkalla beroende [50]. Det har befärats att ett beroende skulle kunna utvecklas efter kort tids användning av GHB [28]. Symtom som tyder på abstinens kan uppträda tidigare, men det behövs sannolikt minst 3-6 månaders användning av GHB innan ett beroende utvecklas. I ett antal beskrivna fall har beroendet varit manifest först efter 2-3,5 års missbruk [79]. I dessa fall har GHB använts bland annat för att dämpa abstinenssymtom som uppträtt efter ett omfattande bruk av alkohol och andra droger såsom amfet-

Annons

Annons

II Fakta 2

Fallbeskrivningar av GHB-missbruk

En 20-årig man anträffades livlös på en trottoar, och polis och ambulans tillkallades. Mannen hade små pupiller och ryckningar i kroppen och var inte kontaktbar. Förbipasserande kamrater uppgav att mannen hade tagit GHB, och han fördes i ambulans till sjukhus där blodprov taget ca 1 timme efter anträffandet visade 220 mikrogram GHB per gram blod. Övriga analyser utföll negativt. Två månader senare infördes han på nytt medvetslös med ambulans till samma sjukhus, denna gång med 160 mikrogram GHB per gram blod. Övriga analyser var även denna gång negativa.

En 25-årig man påträffades i till synes medvetslöst tillstånd av polisen. Han vaknade till för ett ögonblick och fick hjälp att ställa sig upp. Strax därefter ramlade han ihop, kräcktes kraftigt och återgick till sovande tillstånd. Mannen fördes därför med ambulans till sjukhus. Blodprov, som togs ca 1 timme efter påträffandet, innehöll 140 mikrogram GHB per gram blod, medan övriga blodanalyser utföll negativt.

En 18-årig man hittades medvetslös av polisen vid ett »rave party«. Vid ankomst till sjukhuset togs blod- och urinprov. Mannen hade kraftigt dilaterade pupiller och reagerade på smärtstimuli. Behandling med bensodiazepinantagonisten Lanexat gav ingen effekt. Mannen var psykotisk när han vaknade upp. Vid analys av blodprov påvisades 700 mikrogram GHB per ml serum och 90 mikrogram GHB per ml urin. Etanol och andra droger var inte påvisbara.

amin, LSD, sedativa och hypnotika. Mekanismerna bakom detta beroende är inte klarlagda, men beroendet tycks även kunna involvera bansystem där opioida peptider är transmittorer. Eventuell frisättning av dopamin i nucleus accumbens, som anses vara en viktig markör för beroendeframkallande egenskaper hos en drog, har hittills inte undersökts beträffande GHB i missbruksdoser. Erfarenheten från behandling av beroende och abstinenssymtom vid GHB-missbruk är mycket begränsad. Övervakning och sederande farmaka som bensodiazepiner vid svåra symtom kan vara framgångsrikt. Där emot förefaller inte behandling med neuroleptika vara lämplig ens vid agiterade och aggressiva tillstånd efter GHB [27].

Skruvkorken på en plastflaska ett vanligt dosmått

Den som missbrukar GHB brukar inta 10–15 ml (ca 1 gram) eller mer av GHB i vätskeform. Denna volym motsvarar ungefär innehållet i skruvkorken till de plastflaskor som brukar användas vid distributionen av drogen, och skruvkorken fungerar som ett praktiskt verktyg för missbrukaren vid intagande av GHB. Sättet att tillföra drogen har givit upphov till begreppet »korka« (»att ta sig en hatt«, »att ta sig en kapsyl«). Korkandet sker upp till var tredje timme, och det finns beskrivningar av personer som på grund av sitt beroende är tvungna att »korka« dygnet runt [72]. Efter mer långvarigt missbruk förekommer att dosstorleken ökas till 10 gram [24, 28], och det är också vanligt att missbruk av GHB är relaterat till missbruk av andra substanser [28] (Fakta 2).

Förhållandevis många dödsfall i Sverige

Trots de larmrapporter om förgifningar med GHB, efterföljda av varningar, handelsförbud och kriminalisering, har antalet dödsfall som rapporterats i den vetenskapliga litteraturen

hittills varit mycket litet [17-23]. I USA har FDA registrerat mer än ett 60-tal dödsfall associerade till GHB [72], men med hänsyn till svårigheterna att tolka de toxikologiska analysresultaten bör denna siffra betraktas som högst osäker. Endast nio dödsfall har publicerats på ett sådant sätt att en rimlig granskning av fallet varit möjlig, och därtill är ytterligare tre fall kända av oss från Sverige, således totalt fem i vårt eget land. Av dessa totalt tolv dödsfall var i minst fem fall intaget av drogen kombinerat med alkohol, och i minst sju fall med annan drog än alkohol. Vidare tycks det som om antalet rapporterade dödsfall ökat avsevärt under den senaste tiden. Man kan överväga varför så förhållandevis många dödsfall tycks ha inträffat i Sverige. Sannolikt beror detta enbart på att många dödsfall i andra länder inte diagnostiserats, och på att flera av dem som diagnostiserats inte har rapporterats.

I flertalet beskrivna fall var obduktionsfynden ospecifika, vilket kan sägas vara förväntat mot bakgrund av att GHB inte ger några specifika perifera effekter (GHB-receptorer har hittills bara påvisats i centrala nervsystemet) och att huvuddelen av de omkomna var yngre, tidigare friska individer. Flera hade dock bakgrund som missbrukare. Koncentrationerna av GHB varierade mellan 77 och 1 400 mikrogram per gram blod och mellan 300 och 6 000 mikrogram per gram urin. Förgiftningsförloppet verkar i flertalet fall ha varit likartat med medvetslöshet och död sannolikt kort tid efter intaget. Bidragande till de dödliga förgiftningarna kan vara dels interaktion med andra droger, dels det faktum att koncentrationen av GHB i den aktuella preparationen är okänd. Enligt uppgift har koncentrationen i olika beslag av GHB löst i vatten varierat mellan 10 och 80 procent [25].

Analysresultat bör tolkas med försiktighet

Det är känt att GHB kan bildas postmortalt, med en postmortal koncentration av upp till 21 mikrogram GHB per gram blod [Arne Eklund, opublicerade data, 1998]. Blod från levande personer innehåller däremot normalt inte mätbara nivåer av GHB, men i blodprov från levande som tagits utan fluorid tillsats och med citratbuffert som antikoagulantium har bildning av GHB med koncentrationer upp till 13 mikrogram per ml blod påvisats [80]. Påvisande av låga koncentrationer av GHB bör således tolkas med stor försiktighet!

II Juridiska aspekter

Mot bakgrund av att en viktig del av lösningen på problemen med GHB utgörs av den juridiska handläggningen, och då denna hantering lett till en uppmärksam debatt, har vi funnit det lämpligt att ge en kort översikt av de juridiska aspekterna på GHB-problematiken.

GHB är sedan den 1 februari 2000 ett narkotikum i narkotikastrafflagens betydelse (SFS 1968:64, 8 §) (pressmeddelande regeringskansliet socialdepartementet 2000-01-13). Klassningen som narkotikum vidtogs dock först sedan flera andra kontrollformer prövats. I tidigare mål har (dom 1996-03-11, Härnösands tingsrätt, mål nr B 41/96) dömts till ansvar för framkallande av fara för annan (BrB 3:9). I det aktuella målet tillhandahöll en man GHB på en fest. En av deltagarna blev svårt förgiftad med medvetslöshet och hamnade i ett livshotande tillstånd, då han somnade utomhus i 14 graders kyla utan ytterkläder.

I ett annat mål dömdes till förverkande (BrB 36:3 1p) av 4,38 kg GHB. Beslaget hävdes emellertid sedan av hovrätten (dom 1998-05-15, hovrätten för Nedre Norrland, mål nr B 273/97), eftersom det inte visats att medlet varit avsett för överlåtelse till personer som varit obekanta med risken att använda GHB, och då enbart det förhållandet att GHB är farligt inte medför att det kan anses ha en sådan särskild beskaffenhet som krävs enligt lagen, samt att omständigheterna i övrigt

inte visats vara sådana att medlet kunde befaras komma till brottslig användning.

Dopningslagen (1991:1969) avses att användas för att motverka faror med bruk av dopningsmedel (proposition 1989/90:199, sidan 17). En straffskärpning genomfördes 1999 (SFS 1999:44), och straffvärdet närmade sig narkotikastrafflagens. Dopningslagen har inget formellt krav liknande det som narkotikastrafflagen har angående särskild klassning av det förbjudna ämnet. Förutom de ämnen som explicit finns intagna under punkterna i den första paragrafen (»syntetiska anabola steroider, testosteron och dess derivat, tillväxthormon«), måste varje annat enskilt ämne prövas om det uppfyller uppställda kriterier (»kemiska substanser som ökar produktion och frigörelse av testosteron och dess derivat eller av tillväxthormon«). Denna prövning ska göras i domstol och får prejudicerande betydelse.

Tillförsikten att dopningslagen skulle vara tillämplig var allmän (socialminister Lars Engqvist, Socialstyrelsens rättsliga råd, SOU 1996:126 sidan 320, proposition 1997/98:183 sidan 30 f, proposition 1998/99:3 sidan 54). En för dopningsbrott åtalad man friades dock för sitt innehav av 21,5 liter GHB sedan tingsrätten efter hörande av två sakkunniga funnit att det visserligen var styrkt att GHB ökade frigörelsen av tillväxthormon, men inte att produktionen ökade. Rätten ansåg att bägge kriterierna skulle vara uppfyllda i enlighet med »... vedertagna hänsyn till rättssäkerheten inom straffrättskipningen ... « (dom 1999-12-17, Göteborgs tingsrätt, mål nr B 1046-99).

Läkemedelslagen (1992:859) har tillämpats sedan GHB 1997 klassades som läkemedel (dom 1999-01-27, Eskilstuna tingsrätt, mål nr B 2509-98) men har begränsad användbarhet, då tillsynsregler och ansvarsbestämmelserna inte är avsedda att förhindra eget bruk av dopnings- eller narkotikaliknande preparat.

GHB nu klassificerat som narkotikum

Vid tiden för nyssnämnda dom med utgångspunkt i dopningslagen (dom 1999-12-17, Göteborgs tingsrätt, mål nr B 1046-99) uttalade handläggande jurist vid Socialdepartementet att regeringen hade förberett en narkotikaklassning, och regeringen meddelade i januari 2000 att GHB från och med den 1 februari 2000 var att anse som narkotika (pressmeddelande regeringskansliet socialdepartementet 2000-01-13) i enlighet med narkotikastrafflagens (1968:64) bestämmelser. Det ansågs att GHB uppfyllde framför allt kriteriet på euforiserande effekter (Socialdepartementet, jurist Christian Groth) i enlighet med lagens §8, varav framgår att ämnen »... med beroendeframkallande egenskaper eller euforiserande effekter ... « som dessutom antingen genom en internationell överenskommelse eller genom regeringsbeslut är att anse som narkotika. Före april 1999 hade paragrafen en annan lydelse (SFS 1999:43), och ämnet i fråga skulle då i stället ha »starkt vanebildande egenskaper«. Ändringen 1999 angavs i propositionen inte syfta till en utökning av narkotikastrafflagens tillämpningsområde, men trots detta torde lagändringen ha underlättat en narkotikaklassning av GHB (socialminister Lars Engqvist i Riksdagen 1999-11-30), då det redan tidigare ansågs vara svårt att visa att andra syntetiska droger hade dessa »starkt vanebildande egenskaper« (Proposition 1997/98:183, sidan 33 ff).

Framtida juridiska problem

Eftersom det utifrån erfarenheterna från USA [23, 76] finns farhågor att missbrukarna kommer att styra över missbruket till GBL eller BD, bör man uppmärksamma att dessa ämnen inte är narkotikaklassade, men har samma eller nästan samma effekter som GHB. Skulle detta ske i större utsträckning står

lagstiftaren återigen inför problemet med substanser som används som berusningsmedel, men nu med den försvärande omständigheten att dessa substanser har en omfattande legal användning. Faran har uppmärksammats i riksdagen med krav på åtgärder (se bl a Birgitta Sellén (c), Riksdagen anförande 157 1999/2000). I Sverige säljs årligen 200–300 ton GBL, och i världen flera tiotusentals ton. Det är således uppenbart att specifika svenska restriktioner skulle få minimala effekter [8, 25], och motsvarande torde gälla BD, av vilket ca 100 ton importeras årligen till Sverige [28]. Möjligheterna att ersätta GBL, som är ett mildt och miljövänligt lösningsmedel och används bl a som klottersaneringsvätska, anses dessutom begränsade [25]. Några särskilda restriktioner för import och handel med GBL och BD finns inte, endast rekommendationer att industrin bör tillämpa försiktighet vid försäljning. Många företag i Sverige tillämpar dock enligt uppgift [28] en form av frivillig kontroll med dokumentation av varje försäljning, som dessutom sker endast till företag med registreringsbevis.

Referenser

- Laborit H, Jouany JM, Gérard J, Fabiani F. Sur un substrat métabolique á action centrale inhibitrice, le 4-hydroxybutyrate de Na. *Presse Med* 1960; 68: 1867-9.
- Kleinschmidt S, Grundman U, Knocke T, Silomon M, Bach F, Larsen R. Total intravenous anaesthesia with gamma-hydroxybutyrate (GHB) and sufentanil in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: a comparison in patients with unimpaired and impaired left ventricular function. *Eur J Anaesthesiol* 1998; 15: 559-64.
- Yamada Y, Yamamoto J, Fujiki A, Hishikawa Y, Kaneko Z. Effect of butyrolactone and gamma-hydroxybutyrate on the EEG and sleep cycle in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1967; 22: 558-62.
- Addolorato G, Castelli E, Stefanini GF, Casella G, Caputo F, Marsigli L et al. An open multicentric study evaluating 4-hydroxybutyric acid sodium salt in the medium-term treatment of 179 alcohol dependent subjects. *Alcohol Alcohol* 1996; 31: 341-5.
- Gallimberti L, Cibin M, Pagnin P, Sabbion P, Pani PP, Pirastu R et al. Gammahydroxy-butyric acid for treatment of opiate withdrawal syndrome. *Neuropsychopharmacology* 1993; 9: 77-81.
- Centers for Disease Control. Gamma-hydroxybutyrate use – New York and Texas, 1995–1996. *MMWR Morb Mortal Wkly rep* 1997; 46: 281-3.
- Karch SB, Stephens BG, Nazareno GV. A report on two GHB-related deaths. *Proceedings of the Annual Meeting of the American Academy of Forensic Sciences*. Reno, NA: American Academy of Forensic Sciences, 2000:182.
- Myrenfors P. Tio förgiftningar med gammahydroxybutyrat. *Läkartidningen* 1996; 93: 1973-4.
- Timby N, Eriksson A, Bostrom K. Gamma-hydroxybutyrate-associated deaths. *Am J Med* 2000; 108: 518-9.
- Temanummer om GHB. *Alkohol & Narkotika* 2000; 3: 5-35.
- Vree TB, van Dalen R, van der Kleijn E, Gimbrere JSF. Pharmacokinetics of 1,4-butanediol and 4-hydroxybutyric acid in man, rhesus monkey and dog. *Anaesth Intensive Care* 1978; 110: 66-73.
- Bernasconi R, Mathivet P, Bischoff S, Marescaux C. Gamma-hydroxybutyric acid: an endogenous neuromodulator with abuse potential. *Trends Pharmacol Sci* 1999; 20: 135-41.
- Personne M, Landgren A. GHB intoxications in Sweden. XX International Congress of the European Association of Poisons Centers and Clinical Toxicologists. Amsterdam: European Association of Poisons Centers and Clinical Toxicologists, 2000:31.
- Maitre M. The γ -hydroxybutyrate signalling system in brain: organization and functional implications. *Prog Neurobiol* 1997; 51: 337-61.
- Walters J, Roth RH, Aghajanian G. Dopaminergic neurons: Similar biochemical and histochemical effects of gamma-hydroxybutyrate and acute lesions of the nigrostriatal pathway. *J Pharmacol Exp Ther* 1973; 186: 630-9.
- Hechler V, Gobaille S, Bourguignon JJ, Maitre M. Extracellular events induced by γ -hydroxybutyrate in striatum: a microdialysis study. *J Neurochem* 1991; 56: 938-44.

71. Poldrugo F, Barker S, Basa M, Mallardi F, Snead OC. Ethanol potentiates the toxic effects of 1,4-butanediol. *Alcohol Clin Exp Res* 1985; 9: 493-7.
76. Dyer JE, Galbo MJ, Andrews KM. 1,4-butanediol, »Pine needle oil«: Overdose mimics toxic profile of GHB. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997; 35: 5.
78. Slaughter L. Involvement of drugs in sexual assault. *J Reprod Med* 2000; 45: 425-30.
79. Galloway GP, Frederick SI, Staggers JRFE, Gonzales M, Stalcup SA, Smith DE. Gamma-hydroxybutyrate: an emerging drug of abuse that causes physical dependence. *Addiction* 1997; 92: 89-96.

Fullständig referenslista kan erhållas från författaren.

SUMMARY

GHB – dangerous, addictive and uncontrollable
»party drug«

**Sven-Åke Persson, Anders Eriksson, Niclas Hallgren,
Arne Eklund, Adam Berkowicz, Henrik Druid**
Läkartidningen 2001; 98:4026-35

This report reviews the pharmacology, toxicity and abuse pattern of gamma-hydroxybutyrate (GHB). The legislative changes pertaining to this substance are also addressed. Examples of abuse, driving under the influence and fatal intoxication are given. It is concluded that GHB is widely abused, particularly among the younger generation, and that further cases of severe intoxication are likely to occur as long as the substance is easily available from countless sources, including via the Internet. Despite the classification of GHB as a narcotic in Sweden and several other countries, continued problems are expected since the precursors gamma-butyrolactone (GBL) and 1,4-butanediol (BD) are widely – and legally – available.

Correspondence: Sven-Åke Persson, FOA, SE-90182 Umeå, Sweden.

Särtryck

Läkartidningen

Vad är vetenskapsteori och vad kan medicinska forskare ha för nytta av sådan teori? Den biomedicinska forskningen vilar på en empirisk och positivistisk grund, men den kliniskt verksamme läkaren ställs allt oftare inför alternativa teori-bildningar främst inom allmänmedicin, samhällsmedicin och psykiatri. I ett försök att orientera om den vetenskapsteoretiska diskussionen publicerade *Läkartidningen* under 1999 och våren 2000 elva artiklar om olika vetenskapsteoretiska resonemang. Dessa har samlats i ett häfte som kan beställas med kupongen nedan.

Priset är 85 kronor.



Vetenskapsteori

Varför hoppar grodan?

Beställer härmed.....ex
av "Vetenskapsteori"

.....
namn

.....
adress

.....
postnummer

.....
postadress

**Insändes till Läkartidningen
Box 5603
114 86 Stockholm**

Faxnummer: 08-20 74 35

www.lakartidningen.se
under särtryck, böcker