

Droger och desperation i skilda världar

Missbruk av katinon och metkatinon hotar hälsa och social utveckling



STEN-MAGNUS AQUILONIUS, professor emeritus, institutionen för neurovetenskap, neurologi, Uppsala universitet
Sten-Magnus.Aquilonius@neuro.uu.se

JONAS BERGQUIST, professor, institutionen för fysikalisk

och analytisk kemi, analytisk kemi och neurokemi, Uppsala universitet
Jonas.Bergquist@kemi.uu.se

TELL ÅKE DAHLÖF, MSc, tidigare ordförande i svensk-zambiska föreningen, Stockholm

Det är inte oväntat att migration och snabb informationsspridning i vår tid av globalisering kan sprida lokala riskbeteenden till nya populationer. I denna översikt uppmärksammar vi en allvarlig och märklig hotbild – spridningen av katmissbruk via migration från framför allt Somalia och av »hemframställt« metkatinon från syntesrecept på Internet. Trots att missbruket har helt olika bakgrund är de aktiva narkotiska substanserna katinon och metkatinon strukturellt sett snarlika med en amfetaminlik farmakologisk effekt.

Kat – historik

Linnélärjungen Peter Forsskål (1732–63) hann före sin tidiga död i malaria i Jemen beskriva och namnge trädet *Catha edulis*. Bladen från trädet har troligen alltsedan 1300-talet använts som berusningsmedel i de områden där det är vildväxande. Senare kom trädet att kultiveras i bland annat Jemen och Kenya, men i dag är Harardistriktet i Etiopien den dominerande producenten av katblad [1]. Traditionellt tuggas de unga bladen av en grupp män under 3–5 timmar långa sammankomster. Under tuggningen sväljer man juicen men behåller bladresterna som en boll i ena kinden. En person konsumerar 100–300 gram blad under en sådan session. Drogeffekten gör att sammankomsterna har olika faser. Initialt dominerar upprymdhet och livliga diskussioner, men efter 2–3 timmar blir deltagarna mer inåtvända och avskärmade, och ibland uppkommer paranoidea och depressiva tankar. Detta ursprungligen rituellt präglade bruk har i vissa områden alltmer kommit att ersättas av en mycket utbredd daglig användning med betydande sociala och medicinska problem som följd.

Kat – farmakologi och medicinska effekter

I moderna kliniskt farmakologiska studier har tuggningen av kat beskrivits som en mycket rationell metod för »drug delivery« av den narkotiska drogen katinon och av substanserna ka-

»Utöver de omfattande sociala konsekvenserna medför katbruket direkta hälsorisker.«



Figur 1. Öppen katmarknad i Somalia (av säkerhetsskäl fotograferad genom bilrutan).

tin och norefedrin. I en studie fick fyra friska försökspersoner tugga katblad som beslagtagnits av tullen i Frankfurt. Försökspersonerna fick tugga 36–59 gram under en timme. Drygt 2 timmar efter start uppnåddes t_{max} av katinon. Halveringstiden i plasma var 1,5 timmar, och endast 4,8–7,2 procent av den aktiva drogen återfanns i de tuggade bladresterna. Sannolikt sker den snabba absorptionen över slemhinnan i munhålan [2].

De tre kataminerna har likartade akuta perifera sympatikomimetiska effekter med hjärtklappning, blodtrycksstegring och pupillvidgning. Katinon har den högsta centrala amfetaminlika effekten, cirka 10 gånger den hos katin, och har kallats naturligt amfetamin. Verkningsmekanismen är som för amfetamin, det vill säga ökad frisättning av dopamin, noradrenalin och serotonin samt blockering av aminernas återtransport till presynaptiska nervterminaler.

Tendensen till toleransutveckling för de centralstimulerande effekterna med eufori och hyperaktivitet tycks vara lägre för katinon än för amfetamin. Svåra abstinenssymtom förekommer inte, däremot beskrivs depression, trötthet, lågt blodtryck och mardrömmar.

Utöver de omfattande sociala konsekvenserna medför katbruket direkta hälsorisker. En fall-kontrollstudie från Jemen visar ett signifikant, direkt samband mellan katmissbruk och hjärtinfarkt hos män. Hos dem med omfattande dagligt bruk fann man en 39 gånger ökad infarktisk [3]!

Vid en kartläggning av en oselektad population som omfattade 4 854 personer i Somalia fann man ett samband mellan tidigt och uttalat katbruk och insjuknande i psykos [4]. Det finns också en ganska omfattande litteratur om dentala och orala

SAMMANFATTAT

De betydande sociala och medicinska riskerna vid missbruk av katinon (tuggning av kat) och metkatinon (intravenös injektion av illegala synteser) har i stort sett inte uppmärksammats i svensk narkotikadebatt.

Tullens beslag av kat visar hur det traditionella bruket importerats med immigration från framför allt Östafrika.

Syntesrecept på metkatinon, som kan hämtas från Internet,

ger produkter som orsakat manganförgiftning med svåra, irreversibla motoriska handikapp hos hundratals unga framför allt i Baltikum, Ryssland, Ukraina och Georgien. Denna »epidemi« fortgår.

Kunskap om förekomst, kliniska symtom och spridningsrisker vid dessa missbruksformer är angelägen såväl ur ett nationellt som ett internationellt biståndsperspektiv.

»Enligt uppgift exporteras i dag enbart från Kenya 150 ton kat per vecka, varav en del når Europa i första hand via England och Holland.«

effekter av kat där rödbrun missfärgning, stomatit och keratos anses relaterade till tannin från bladen [1].

Kat – sociologi och ekonomi

Inom delar av Östafrika och i Jemen är omfattningen av katbruket skrämmande hög, och prevalensen av katanvändning inom den manliga befolkningen där torde överträffa den man kan se för tobak och alkohol i något annat land.

Följande citat ur reserapporten från en uppföljningsresa som en av oss genomförde 2004 som förtroendevald i beredningsgruppen för ett Afrikaprojekt inom Forum Syd/Sida, belyser den dåvarande situationen i Somaliland:

»En nationell katastrof både mänskligt och ekonomiskt. Landets manliga befolkning förbrukar dagligen stora mängder khat. Stadslivet i de tre större städer vi besökte präglas av handeln med och bruket av khat. (Figur 1). Handeln är mycket välorganiserad och omsätter lågt räknat 200 miljoner US dollar varje år... Khatbruket berör nu 60–80 % av den vuxna manliga befolkningen mot att ha varit ett obetydligt problem så sent som på 1970-talet... Distributionen med tre dagliga turer ända från Etiopien är ett under av effektivitet. Redan på kvällen körs en extratur för insamling av dagskassorna och pengarna körs omedelbart till Etiopien. För att ge en uppfattning om missbrukets konsekvenser på det individuella planet kan man jämföra med en lärarlön, som ligger under en dollar per dag. En knippa khat kostar en dollar och snittförbrukningen per missbrukare lär ligga på två knippen.«

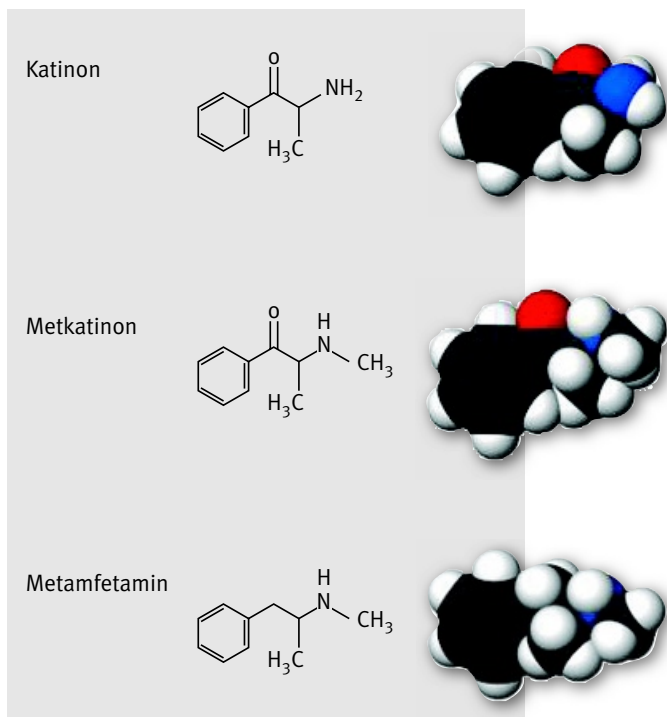
Det finns inga skäl att tro att situationen har förbättrats under de senaste åren. Nyligen publicerades en intervjubaserad kartläggning av droganvändningen inom olika fraktioner av militär och milis (n = 8 723) inom den politiskt stabilare norra delen och den av väpnad konflikt dominerade södra delen av Somalia. I båda dessa områden hade 70 procent av de tillfrågade använt kat veckan före intervjutillfället. I de södra delarna var blandmissbruk med framför allt cannabis vanligt. Författarna understryker att man måste ta hänsyn till det mycket omfattande drogmissbruket i program för demobilisering och återuppbyggnad [5].

Inom landsbygdsbefolkningen i norra Kenya förekommer ett regelbundet katbruk hos 75 procent av männen men hos mindre än 10 procent av kvinnorna [6]. De socioekonomiska konsekvenserna är förödande för denna mycket fattiga befolkning då kostnaden för kat ofta tar 50 procent eller mer av familjens budget. Till detta kommer att katbruket har en negativ påverkan på individens effektivitet och arbetsförmåga.

Utvecklingen av relativt snabba transporter har varit en förutsättning för spridningen eftersom metabolismen av katinon till mindre aktiva aminer startar direkt efter att de unga bladen skördats. Enligt uppgift exporteras i dag enbart från Kenya 150 ton kat per vecka, varav en del når Europa i första hand via England och Holland [6].

Kat är narkotikaklassat i de övriga nordiska länderna, i Sverige sedan 1989. Den svenska tullen beslagtogs 6 ton kat 2006 <<http://www.drugnews.nu>>, men vi saknar säkra uppgifter om katmissbrukets omfattning i Sverige och om spridning förekommer från de etniska grupper som av tradition är brukare. Enligt uppgifter från Rikspolisstyrelsen kommer i stort sett all kat som når Sverige i dag från Kenya.





Figur 2. Här ser man den tydliga strukturhomologin mellan katinon, metkatinon och metamfetamin. I de tredimensionella strukturerna representerar grå sfärer kol, vita sfärer väte, blå sfärer kväve och röda sfärer syre.

Katproblematiken har knappast berörts i den svenska narkotikadebatten. Däremot har kollegor vid Nasjonalt folkhelseinstitutt i Oslo nyligen informerat om kat i den norska läkarföreningens tidskrift [7].

Metkatinon – historik

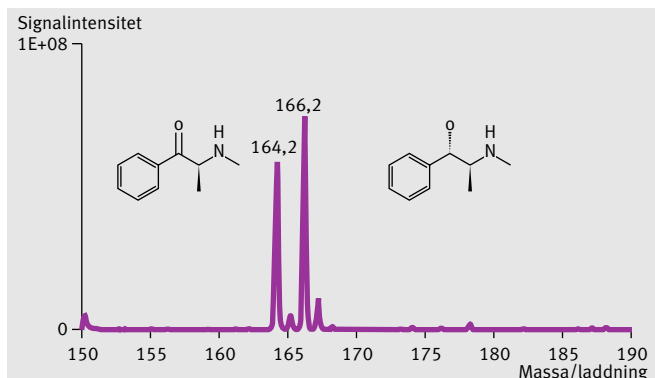
Metkatinon, som är snarlik katinon (Figur 2), gjorde entre på missbruksarenan först under 1990-talet. Illegala laboratorier i USA hade då börjat producera stora kvantiteter av metamfetamin och metkatinon. Som utgångssubstans vid dessa synteser användes fenylpropylamin och pseudoefedrin, som kunde köpas receptfritt i olika beredningar som var avsedda för avsvällning av näslemhinnan vid förkylning.

Efter ett antal större epidemiska utbrott av metamfetamin- och metkatinonmissbruk reagerade myndigheterna med att stifta en lag som föreskriver legitimering och registrering av personer som köper läkemedel som innehåller fenylpropylamin, efedrin eller pseudoefedrin (the combat amphetamine epidemic act of 2005).

Metkatinon – farmakologi och medicinska effekter

Liksom för katinon är såväl de perifera som de centrala effekterna av metkatinon amfetaminlika. Både farmakologi och toxicologi, såväl djurexperimentellt som humant, tycks vara bäst kartlagda för metkatinon. Speciellt betydelsefullt är att metkatinon, som substrat för återupptagstransportören i dopamin- och serotoninterminaler, ackumuleras i cellerna och därmed utövar en neurotoxisk effekt [8].

Dessa djurexperimentella studier och in vitro-studier tycks humanfarmakologiskt relevanta då man med positron emissionstomografi påvisat att missbrukare av metkatinon som är drogfria sedan flera år har signifikant färre dopaminterminaler i hjärnan än kontroller [9]. Någon human jämförelse av dos-ef-



Figur 3. Illustrationen visar ett massspektrum efter elektropray jonisation av startsubstanten pseudoefedrin (till höger med protonerad massa ($M+H^+$) 166,2 Da) och syntesprodukten metkatinon (till vänster med protonerad massa ($M+H^+$) 164,2 Da).

tekt mellan katinon och metkatinon finns inte. Metkatinon administreras vanligen intravenöst och torde därför framkalla en mer markant »kick« hos missbrukaren än katinon efter tuggning av kat.

Svåra neurologiska symtom

I de amerikanska utbrotten av metamfetamin- och metkatinon-epidemier under 1990-talet användes kromföreningar som oxidationsmedel vid de illegala synteserna.

En mycket riskablare procedur för syntes av metkatinon, nu vanligen benämnt efedron, för intravenös injektion började användas ungefär samtidigt i Östeuropa. Den första rapporten om svåra neurologiska symtom på grund av manganintoxikation hos 21 missbrukare av efedron publicerades i en ryskspråkig tidskrift 2005 [10].

Vid samma tid hade ett syndrom karaktäriserat av hypofoni, hypomimi, balansstörning och dystoni noterats hos unga missbrukare i Estland, och ett samarbete för utredning och forskning etablerades mellan de neurovetenskapliga institutionerna i Tartu och Uppsala. I Uppsala utfördes testsyntes av efedron enligt det recept som var tillgängligt på Internet: En förpackning (12 tabletter) av det näsavsvällande preparatet Sudafed innehållande 60 mg pseudoefedrinhydroklorid per tablett, 1–2 ml 30-procentig ättiksyra samt en »knivsudd« kaliumpermanganat tillsattes till 100 ml kokande vatten.

Vid detta syntesförfarande omsätts ungefär 45 procent av pseudoefedrin till metkatinon (Figur 3). Lösningen innehåller mangan i en koncentration av cirka 0,6 g per liter och används för intravenös injektion efter avsvällning och enkel filtrering. Eftersom missbrukaren ofta injicerar omkring 300 ml dagligen motsvarar detta en manganbelastning som är cirka 2 000 gånger högre än rekommenderat dagligt intag.

Under år 2007 publicerades fallbeskrivningar från Estland och Ukraina [11, 12] där man baserat på sjukdomshistoria, karaktäristisk klinisk bild och fynd vid MRT av hjärnan kunde fastslå att den irreversibla motorikstörningen förklarades av manganförgiftning. Från Lettland publicerades nyligen ytterligare 23 fall med samstämmig klinisk bild [13]. Vid symposiet »The ephedrone epidemic – a new cause of chronic manganese« som hölls i Tartu i september 2008 stod det klart att en betydande spridning förekommer bland annat till Georgien och Turkiet. Flera hundra fall är i dag kända för sjukvården, men mörkertalet är stort. Hittills har endast ett fall av efedronrelaterad manganförgiftning rapporterats där drogsyntes och missbruk ägt rum utanför Östeuropa eller Baltikum. Det gällde

»Det är sannolikt att de euforiserande, vanebildande drogeffekterna förtränger upplevelsen av en begynnande motorikstörning.«

en ung man från Azerbajdzjan som var bosatt i Kanada [14].

Symtomen debuterar smygande efter månader av missbruk. Hjärnskadorna är väsentligen irreversibla, och symtomen påverkas inte av läkemedel mot Parkinsons sjukdom. Många får ett svårt handikapp med betydande hjälpbehov. Det är sannolikt att de euforiserande, vanebildande drogeffekterna förtränger upplevelsen av en begynnande motorikstörning.

Droger vid desperat flykt från misär

Såväl det utbredda katinonmissbruket i Östafrika och hos emigranter därifrån som metkatinonmissbruket i västvärlden förekommer i grupper som lever i fattigdom och som saknar socialt fotfäste. Båda dessa missbruksbeteenden är förenade med mycket allvarliga socioekonomiska effekter i samhället och har livshotande konsekvenser för brukarna. Kunskaper om denna utveckling är viktig för vår beredskap inför spridningen av dessa missbruksformer och för planering av biståndsarbete.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

- Al-Hebshi NN, Skaug N, Khat (Catha edulis) – an updated review. *Addict Biol.* 2005;10(4):299-307.
- Toennes SW, Harder S, Schramm M, Niess C, Kauert GF. Pharmacokinetics of cathinone, cathine and norephedrine after the chewing of khat leaves. *J Clin Pharmacol.* 2003;56:125-30.
- Al-Motarreb A, Briancon S, Al-Jaber N, Al-Adhi B, Al-Jailani F, Salek MS, et al. Khat chewing is a risk factor for acute myocardial infarction: a case-control study. *Br J Clin Pharmacol.* 2005;59(5):574-81.
- Odenwald M, Neuner F, Schauer M, Elbert T, Catani C, Lingenfelder B, et al. Khat use as risk factor for psychiatric disorders: A cross-sectional and case-control study in Somalia. *BMC Med.* 2005;3:5. <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/3/5>
- Odenwald M, Hinkel H, Schauer E, Neuner F, Schauer M, Elbert TR, et al. The consumption of khat and other drugs in Somali combatants: a cross-sectional study. *PloS Med.* 2007;4(12):e341.
- Aden A, Dimba EAO, Ndolo UM, Chinda ML. Socio-economic effects of khat chewing in north eastern Kenya. *East Afr Med J.* 2006;83(3):69-73.
- Al Samarraie M, Khiabani HZ, Opdal MS. Khat et nytt rusmiddel i Norge. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2007;127(5):574-6.
- Cozzi NV, Foley KF. Methcathinone is a substrate for the serotonin uptake transporter. *Pharmacol Toxicol.* 2003;93(5):219-25.
- McCann UD, Wong Df, Yokoi F, Villemagne V, Dannals RF, Ricaurte GA. Reduced striatal dopamine transporter density in abstinent methamphetamine and methcathinone users: Evidence from positron emission tomography studies with [11C]WIN-35,428. *J Neurosci.* 1998;18(20):8417-22.
- Levin OS. [»Ephedron« encephalopathy]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2005;105(7):12-20.
- Sikk K, Taba P, Haldre S, Bergquist J, Nyholm D, Zjablov G, et al. Irreversible motor impairment in young addicts – ephedrine, manganism or both? *Acta Neurol Scand.* 2007;115(6):385-9.
- Santosky Y, Lesyk R, Fedoryshyn L, Komnatska I, Matviyenko Y, Fahn S. Manganic encephalopathy due to »ephedrone« abuse. *Mov Disord.* 2007;22(9):1337-43.
- Stepens A, Logina I, Liguts V, Aldins P, Eksteina I, Platkajis A, et al. A parkinsonian syndrome in methcathinone users and the role of manganese. *N Engl J Med.* 2008;358(10):1009-17.
- de Bie RMA, Gladstone RM, Strafella AP, Ko JH, Lang AE. Manganese-induced Parkinsonism associated with methcathinone (ephedrone) abuse. *Arch Neurol.* 2007;64(6):886-9.