Eine kleine Dosis Nikotin oder Eine Einführung in die Wirkungsweise von Nikotin

Ein Buchkapitel aus
Eine kleine Dosis Toxikologie – Nikotin
von

Steven G. Gilbert, PhD, DABT
Institute of Neurotoxicology & Neurological Disorders (INND)
Seattle, WA 98115

E-mail: sgilbert@innd.org

Supporting web sites
web: www.asmalldoseof.org - "A Small Dose of Toxicology"
web: www.toxipedia.org - Connecting Science and People

Dossier

Name: Nicotin
Gebrauch: Pestizid, Gift im Tabak
Quelle: Tabak
Empfohlene Aufnahmemenge: keine (nicht essentiell)
Absorption: Lunge, Haut, Magen (schlecht), Darm (besser), (schlechte Aufnahme im Magen, da Nikotin eine starke Base ist)
Empfindliche Personen: Fetus, Kinder
Toxizität/Symptome: Abhängigkeitspotential, akute Wirkungen: Übelkeit, Erbrechen, Speichelfluss, Durchfall, Schwindel, Verwirrtheit, Schwäche
Gesetzliches: LD_{50} 10 mg/kg
Allgemeines: lange Zeit in Gebrauch; verursacht Abhängigkeit
Sonstiges: steigende Nachfrage in Entwicklungsländer
Empfehlungen: keine

Fallstudien

"Der göttliche Ursprung von Tabak"

Tabak war eine leistungsfähige Medizin der ersten Menschen in Amerika. Ein in Kalifornien einheimischer Stamm führte die Ursprünge von Tabak auf die heiligen Unsterblichen zurück, von denen sie annahmen, dass diese zuerst in diesem Land wohnten. Diese unsterblichen Vorfahren gaben Tabak den Menschen, um zu heilen und sie von der Vergangenheit in die Gegenwart zu leiten. Tabak war ein wichtiger Teil der Schöpfung. Die eingeborenen Ärzte und Schamanen leiteten darüber hinaus einen Führungsanspruch ab und machten die Quelle der Kraft und einen Teil der Heilrituale geltend. Tabak war heilig und nicht dazu gedacht, zwischen Tür und Angel konsumiert zu werden. Der uramerikanische Schriftsteller Julian Lang schlug vor, die Hinweise auf den Zigarettenpackungen sollte lauten:" Die Verwendung dieses Produkts ist beschränkt auf religiöse Betätigung oder sozialer Aktivität, die die Schöpfung preist" (Lang, 1997).

Die Grüne Tabak Krankheit

Abbildung 6.1 Maya-Priester mit Rauchtabak Schnitzereien an antike Tempeln in Mittelamerika zeigen Maya-Priester die Tabakrauch durch ein Rohr aufnehmen. Tabakblätter waren in der Medizin für die Wundversorgung und als Mittel zur Verringerung der Schmerzen verbreitet. Später nahmen die Azteken das Einatmen von Tabakrauch in religiösen Ritualen auf.

Unter der Grünen Tabakkrankheit (Green Tabacco Sickness, GTS) leiden Arbeiter, wenn Nikotin durch die Haut beim Umgang mit nassen Tabakblättern absorbiert wird. Die Arbeiter klagen über Übelkeit, Erbrechen, Schwächeanfälle, Schwindel, Kopfschmerzen und in Abhängigkeit von der aufgenommenen Menge übler Abnahme der Herzfrequenz und des Blutdrucks. Dies sind die klassische Zeichen einer Nikotinvergiftung. Diese Krankheit dauert mehrere Tage und einige Arbeiter müssen im Krankenhaus behandelt werden. Die Kleidung der Arbeiter wird in den Feldern durch die Feuchtigkeit der Tabakblätter nass. Die meisten Arbeiter verwenden weder Handschuhe noch Schutzkleidung. Arbeiter, die Tabakerzeugnisse verwenden, leiden aufgrund einer Toleranzentwicklung auf Nikotin weniger an GTS. Darüber hinaus berichten länger angestellte Arbeiter seltener über GTS- Beschwerden, wahrscheinlich weil bei den gegenüber Nikotin empfindlicheren jüngeren Arbeiter die Arbeitsleistung sinkt. Eine angemessene Aufklärung der Arbeiter über die Nikotinabsorption über die Haut und die Verwendung von Schutzkleidung könnte das Auftreten von GTS senken.

Einführung und Geschichte

Nikotin ist eine hochwirksame Droge mit einer langen Geschichte und einer enormen Auswirkungen auf unsere Gesellschaft. Aus toxikologischer Sicht ist Nikotin ein Pestizid, welches natürlicherweise in Tabak vorkommt und starke Auswirkungen auf das Nervensystem hat. So stellen Zigaretten eine effektive Methode zur Drogenverabreichung dar.

Nikotin wurde aus Tabakblättern (Nicotiana tabacum) im Jahre 1828 isoliert, aber die Wirkung des Nikotins war bereits gut bekannt. Die Tabakpflanze stammt ursprünglich aus Amerika und ihre Verwendung als Arzneimittel und Stimulans reicht wenigstens 2000 Jahre oder wahrscheinlich sogar Jahrtausende zurück. Südamerikanische Tempelreliefs zeigen Maya Priester, die Nikotin mittels Rauchen durch ein Rohr genießen. Tabak scheint ein Teil der Heilkunst und heiligen Ritualen vieler Ureinwohner Amerikas zu sein.

Es gibt viele Theorien, wie Tabak nach Europa kam (siehe Kasten unten) aber zweifellos sammelte Christoph Kolumbus und seine Besatzung die Samen und erlagen ihrem Bann. Nachdem der Tabak in Europa eingeführt war, breitete sich sein Gebrauch in Pfeifen und Zigarren rasch aus. Einige dachten, Tabak wäre eine leistungsfähige Medizin, die sogar die Pest heilen könnte, während andere glaubten, dass dies nur eine schlechte Angewohnheit sei.

> "Wir trafen einen Mann in einem Kanu von Santa Maria nach Fernandia fahren. Er hatte ... einige getrocknete Blätter, die einen großen Wert für sie darstellten, einen Teil davon wurde in San Salvador zu mir gebracht".
> Christoph Kolumbus Tagebuch, 15. Oktober 1492

Wer Tabak raucht, ist direkt den biologischen Wirkungen von Nikotin ausgesetzt. Auch wenn die Menschen im 16. Jahrhundert nicht den komplexen physiologischen Mechanismus des Nikotins verstanden, so spürten sie sicherlich seine stimulierenden und entspannenden Eigenschaften. Dabei hat sicherlich nicht nur der Wunsch nach diesem scheinbar angenehmen Effekte den Gebrauch gefördert, sondern auch die Notwendigkeit, die unerwünschten Effekte bei Nikotinentzug zu verhindern.

Die sozialen Auswirkungen des Tabaks und Nikotins begannen recht früh und dauern bis heute an. Im früheren 17. Jahrhundert stellte der Tabakanbau eine wichtige Einnahmequelle für den Export nach Europa durch die neuen Kolonien in Nordamerika dar. Einige Historiker glauben, dass die Kolonien ohne dieses Geld der toxischen Pflanzen wirtschaftlich nicht gediehen wären. Tabak ist eine anspruchsvolle Pflanze und nachdem sich der Tabakanbau nach Süden ausdehnte, stieg die Nachfrage nach Arbeitskräften. Im 18. Jahrhundert begannen die Besitzer der Tabakplantagen afrikanische Sklaven zu importieren, um die Tabakfelder zu bewirtschaften. Der Tabak war nicht nur für die lokale Wirtschaft wichtig, sondern auch für die nationalen Regierungen, insbesondere als offensichtlich wurde, dass man diese Gewohnheit der Leute besteuern kann. Die physiologischen Effekte beim Tabakkonsum, die in Verbindung mit Nikotin stehen, trugen dazu bei, dass diese Gewohnheit die Gesellschaft auf vielfältige Weise beeinflusst hat. Erst vor relativ kurzer Zeit berücksichtigte die Gesellschaft die wahren Kosten des Tabakkonsums.

Es dauerte viele Jahre, den Tabakkonsum einzuschränken. Der Gebrauch des Tabaks war zunächst auf kauen oder Rauchen mit einer Pfeife oder Zigarre beschränkt. Zigaretten wurden im Jahre 1640 von Bettlern in Sevilla (Spanien) erfunden. Sie sammelten Reste von Zigarren und wickelten den Tabak in kleine Stückchen Papier ein. Allmählich gewann der Zigarettenkonsum an Popularität. Aber die Herstellung der Zigaretten war teuer und änderte sich erst 1880 als eine Maschine für das Zigarettendrehen patentiert wurde. Diese Erfindung ermöglichte die Herstellung billiger Zigaretten und große Tabakunternehmen entstanden. Sir Walter Raleigh machte das Pfeifenrauchen in England

populär. Am 28. Oktober 1618 wurde er enthauptet, aber bevor er geköpft wurde bat er darum, noch eine Schüssel voller Tabak rauchen zu dürfen.

Die unerwünschten gesundheitlichen Folgen des Tabakkonsums blieben nicht völlig unbekannt. 1890 hatten 26 Staaten Gesetze gegen den Verkauf von Zigaretten an Minderjährige verabschiedet. Der Zigarettenkonsum stieg stetig und wuchs durch die beiden Weltkriege und durch die unerbittlichen Werbemethoden der Tabakunternehmen. 1964 wurde ein Bericht verfasst, der Rauchen mit Lungenkrebs und Herzkrankheiten in Verbindung brachte. Dies führte zu einer langsamen Erkennung bei den politischen Entscheidungsträgern über die wahren Kosten des Rauchens und Bemühungen begannen, den Verbrauch zu reduzieren. Erst 1994 stellte die US Food and Drug Administration (FDA) offiziell fest, dass Nikotin eine Sucht erzeugende Droge ist. Später entschied das US Supreme Court (Oberste Gericht), dass die FDA und Nikotin nicht mehr als Medikament führen darf. Diese Betrachtung führte zu ermutigenden rechtlichen Schritten mit dem Ergebnis, dass Tabakunternehmen Milliarden bezahlen, um die Gesundheitskosten von tabakbedingten Krankheit abzudecken. Während der Tabakkonsum in Nordamerika und Teilen Europas sinkt, steigt er in vielen Gebieten der Welt, die noch nicht die Kosten sowohl für den einzelnen, als auch für die Gesellschaft erkannt haben.

Der weit verbreitete persönliche Nikotinkonsum ist nicht die einzige Anwendung. 1763 wurde Nikotin zum ersten Mal als Insektizid angewendet. Die Effekte auf das Nervensystem töten oder vertreiben Insekten; dieses sind die gleichen Effekte, die Nikotin für die Menschen so attraktiv machen (siehe unten). Nikotin wird aus Tabakblättern durch Dampf- oder Lösungsmittelbehandlung extrahiert und dann auf die Vegetation versprüht. Dort kommt es in Kontakt mit den Insekten und wird von diesen absorbiert. Nikotin enthaltende Pflanzenschutzmittel sind in den USA nicht mehr zugelassen (EPA, 2008).

Biologische Eigenschaften

Nikotin (Abbildung 2 hat eine Reihe physiologischer Wirkungen und dies geben den Forschern die Gelegenheit, mehr über das Nervensystem zu erfahren. Es wird leicht über die Haut und Lunge aufgenommen, aber aufgrund seiner starken Baseneigenschaft wird es im sauren Bereich des Magens kaum absorbiert. Nikotin wandert von der Lunge zum Gehirn in ungefähr 7 Sekunden, und jeder Zug verstärkt die Wirkung. Die positiven Wirkungen von Nikotin beruhen auf einem komplexen Gleichgewicht von Stimulation und Entspannung. So kann zum Beispiel Dosis abhängig die Herzfrequenz erhöht oder erniedrigt werden. Die bekanntesten

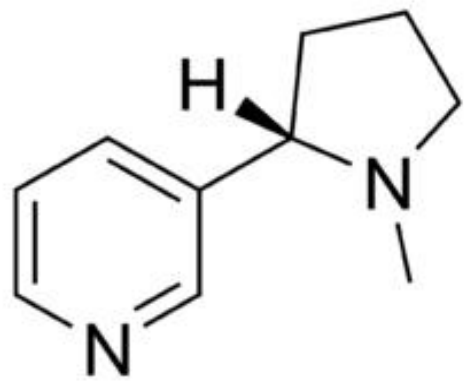

Abbildung 2: Nikotin.
((S)-3-(1-Methyl-2-pyrrolidinyl)pyridin)

Nebenwirkungen bei Erstanwendungen sind Übelkeit und Erbrechen. Diese Nebenwirkungen beruhen auf einer Anregung sowohl des zentralen, wie auch peripheren Nervensystems, die ein Erbrechen auslösen. Die zu Grunde liegende Wirkungsweise besteht auf einer Wechselwirkung mit dem Acetylcholin- Rezeptor, der auch als Nikotin-Rezeptoren bezeichnet wird.

Nikotin wird in der Leber, Lunge und Niere metabolisiert. Es hat eine Halbwertszeit von etwa 2 Stunden. Dies trägt dazu bei, dass eine weitere Exposition gewünscht wird, um den Nikotinblutspiegel zu erhalten. Der Hauptmetabolit von Nikotin ist Cotinin. Dieser hat eine wesentlich längere Halbwertszeit als Nikotin. Nikotin und seine Metaboliten werden leicht im Urin ausgeschieden. Aufgrund der längeren Halbwertszeit des Cotinins testen Versicherungsgesellschaften in der Regel Blut- oder Urinproben auf Cotinin, um zu bestimmen, ob jemand geraucht hat. Nikotin wird auch in der Muttermilch schwangerer Frauen ausgeschieden und kann bei starken Rauchern bis zu 0,5 mg Nikotin pro Liter Milch betragen. Aufgrund der Größe des ungeborenen Kindes stellt dies eine signifikante Dosis von Nikotin für das Ungeborene dar.

Die Aufnahme durch die Haut und die schädliche Wirkung machen das Nikotin zu einem wirksamen Pestizid. Nikotinvergiftungen betreffen vor allem Kinder, wenn sie mit nikotinhaltigen Insektiziden oder Tabakprodukten in Kontakt kommen.

Effekte auf die Gesundheit

> 1604: "Ein Anschlag auf Tabak"
> "Rauchen ist ein abscheulicher Brauch für das Auge, hasserfüllend für die Nase, schädlich für das Gehirn, gefährlich für die Lunge und der schwarze, stinkende Qualm erinnert an den schrecklichen schauerlichen Rauch der Hölle."
>
> - James I von England, "A Counterblaste zu Tabak."

Nikotin ist eine hochtoxische Droge, schon 60 mg sind für einen Erwachsenen tödlich. Eine Zigarette enthält im Durchschnitt 8-10 mg Nikotin, daher ist ein Päckchen von Zigaretten ausreichend, um einen durchschnittlichen Erwachsenen zu töten, von Kindern ganz zu schweigen. Ein Raucher nimmt je nach Art des Rauchens etwa 1 mg Nikotin pro Zigarette auf. Die Auswirkungen des Nikotins sind komplex und ähneln denjenigen der Acetylcholinvergiftung. Die akute Nikotinvergiftung zeigt sich durch Übelkeit, Erbrechen, Speichelfluss, Durchfall, Schwindel, Verwirrtheit und Schwäche. In höheren Dosen verursacht Nikotin sinkender Blutdruck, Atembeschwerden, unregelmäßigen Puls, Krämpfe, Atemnot und Tod.

Nikotin ist wahrscheinlich die Droge, die stark süchtig macht und dennoch leicht zugänglich ist. Die Wirkungen des Nikotins durch Rauchen werden verstärkt und einige Konsumenten vergleichen die Effekte mit Kokain und Amphetamin. Regelmäßige Raucher konsumieren Nikotin zur Stimulation, aber auch um die Entzugserscheinungen zu vermeiden. Die Entzugserscheinungen sind Reizbarkeit, Ängstlichkeit Unruhe gesteigerter Appetit und Gewichtszunahme. Nikotinpflaster beruhen auf der Fähigkeit des Nikotins, die Haut zu überwinden und die Konzentration an Nikotin im Blut zu erhalten. Damit wird der Wunsch, zu Rauchen gesenkt. Nikotinkaugummis Nikotingetränke werden oft als Alternative zum Rauchen verwendet.

Nikotin wirkt sich auch auf den sich entwickelnden Fötus aus. Die negativen Wirkungen des chronischen Nikotinkonsums während der Schwangerschaft sind verringertes Geburtsgewichts des Säuglings, Aufmerksamkeitsstörungen und Störungen anderer kognitiven Fähigkeiten. Die Nikotinrezeptoren werden früh in der Entwicklung gebildet, aber es ist dennoch unklar, welche Effekte Nikotin während der Entwicklung auf den Fötus hat.

Die gesundheitlichen Auswirkungen des Nikotins können nicht vollständig von den Wirkungen der ganzen Zigaretten getrennt werden. Nikotin ist für die Sucht verantwortlich, aber die vielen anderen Verbindungen, die in Zigaretten gefunden und während des Rauchens eingeatmet werden, tragen zu Erkrankungen der Atemwege, Herz-Kreislauferkrankungen und Lungenkrebs bei.

Die Sorgen über die Gefahren von passivem Rauchen sind inzwischen weitgehend akzeptiert und führten zu gestiegenen Beschränkungen in Innenräumen. Einige Staaten haben Gesetze, die das Rauchen im Freien in der Nähe von Türen begrenzen. In neuerer Zeit wurde auch das Rauchen im Auto eingeschränkt, wenn Kinder mitfahren.

Expositionsverminderung

> "Mit dem Rauchen aufzuhören ist die einfachste Sache, die ich je zu leisten hatte. Ich muss es wissen, ich habe es schon tausendmal getan. "
> Mark Twain

Angesichts der schwerwiegenden Auswirkungen auf die Gesundheit durch Rauchen und die Nikotinsucht, sollte deshalb mit dem Rauchen nicht begonnen werden. Trotz der offensichtlichen gesundheitlichen Probleme und der Kosten für die Gesellschaft beginnen leider viele Menschen mit dem Rauchen jedes Jahr.

Alle nikotinhaltige Produkte sollten mit Vorsicht gehandhabt werden nicht in die Hände von Kindern gelangen. Passive Rauchaufnahme ist zu vermeiden, insbesondere bei Kindern und Gesetze dagegen sollten gefördert werden.

Gesetzgebung

Am 21. März 2000 entschied der Oberste Gerichtshof der USA, dass die US Food and Drug Administration (FDA) nicht die Befugnis hat, Tabak zu regulieren. Neue Gesetze werden von dem US-Kongress erwogen, die der FDA erlaubt, Nikotin und Tabakprodukte zu regulieren.

Empfehlungen und Schlussfolgerungen

Nikotin ist eine sehr starke Droge, die bei regelmäßigem Gebrauch süchtig macht und die Verwendung sollte daher vermieden werden. Gesetze zur Kennzeichnung von Raucherbereichen, um passiven Rauchen einzuschränken, sollten gefördert werden.

Weitere Informationen und Literaturhinweise

Bildpräsentation

- A Small Dose of Nicotine presentation material and references online: http://www.toxipedia.org or http://www.toxipedia.org/display/toxipedia/Nicotine
  Web site contains presentation material related to the health effects of nicotine.

Europäische, asiatische und internationale Behörden

- England – Department of Health - Public Health and Tobacco. Online: http://www.dh.gov.uk/en/Publichealth/Healthimprovement/Tobacco/index.htm (accessed: 24 August 2008).

- Society for Research on Nicotine and Tobacco. Online: <http://www.srnt.org/> (accessed: 27 August 2008).
  "An international society with a mission to stimulate the generation of new knowledge concerning nicotine in all its manifestations -- from molecular to societal."

- World Health Organization (WHO). Online: <http://www.who.int/health_topics/tobacco/en/> (accessed: 27 August 2008).
  Covers tobacco and international efforts to track and reduce use of tobacco.

- National Tobacco Information Online System (NATIONS). Online. Available HTTP: <http://apps.nccd.cdc.gov/nations/> (accessed: 27 August 2008).
  "The National Tobacco Information Online System (NATIONS) is an electronically integrated information system containing country-specific information on a wide variety of tobacco control issues."

- Pan American Tobacco Information Online System (PATIOS). Online: <http://www.paho.org/tobacco/PatiosHome.asp> (accessed: 27 August 2008).

PATIOS is a web based information system containing country-specific data on a wide variety of tobacco control topics.

Nordamerikanische Behörden

- Health Canada - Tobacco (CDC). Online: < http://www.hc-sc.gc.ca/hl-vs/tobac-tabac/index-eng.php > (accessed: 27 August 2008).
  Heath Canada information on the health effects of tobacco products.

- US Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Online: < http://www.cdc.gov/tobacco/ > (accessed: 27 August 2008).
  US CDC site has multiple listing on health, tobacco and nicotine.

- US National Institute on Drug Abuse (NIDA). Online: <http://www.drugabuse.gov/drugpages/nicotine.html> (accessed: 27 August 2008).
  US NIDA site has general information on nicotine.

- US Medline plus – Smoking Tobacco. Online: < http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/smoking.html > (accessed: 27 August 2008).
  Site has many good reference on smoking tobacco.

Nichtstaatliche Organisationen

- Neuroscience For Kids – Nicotine. Online: http://faculty.washington.edu/chudler/nic.html. (accessed: 27 August 2008).
  Addresses the health effects of tobacco and nicotine.
- Society for Neuroscience (SfN). Online: < http://www.sfn.org/index.cfm?pagename=brainBriefings_nicotineAndTheBrain> (accessed: 27 August 2008).
  This article is part of the SfN series on Brain Briefing, this one cover nicotine and the brain.

- Tobacco and Nicotine – The Vaults of Erowid. Online: <http://www.erowid.org/plants/tobacco/tobacco.shtml> (accessed: 27 August 2008).
  Site has a wide range of information on tobacco and nicotine.

Literatur

Lang, J. (1997). The Divine Origin of Tobacco. Winds of Change, 12(3), 55-59. (http://wocmag.org/1997/s97cont.html)

MMWR (1993). Green Tobacco Sickness in Tobacco Harvesters -- Kentucky, 1992. Vol 42, No 13;237 April 9, 1993. Online: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00020119.htm> (accessed: 28 August, 2008).

Rabin, R.L., Sugarman, S.D. (eds) (2001). Regulating Tobacco. Oxford University Press, USA.