

BEHANDLING MED IBOGAIN VID SUBSTANSBEROENDE KOMPLETTERANDE LITTERATÜRÖVERSIKT INKLUSIVE REFERENSER

1. Bakgrund

Ibogain är en farmakologiskt aktiv indol alkaloid, som utvinns ur roten av den västafrikanska regnskogsbusken *Tabernanthe Iboga*. Howard Lotsof har tagit patent på användandet av ibogain vid behandling mot opiat- (1985), kokain- (1986), och blandberoende (1992). Lotsof och Wachtel (2003) har utarbetat en behandlingsmanual för ibogain, som bl.a. beskriver effektens olika faser.

2. Verkningsmekanism

I de kliniska fallrapporter som publicerats har psykologiska förklaringsmodeller lagts fram, t.ex. att personen ifråga når en större insikt, har en valmöjlighet till drogfrihet m.m., De hallucinogena effekterna har framhållits som viktiga i detta sammanhang. Andra menar att det är oklart huruvida de hallucinogena effekterna är av betydelse, eller om de bara är en psykedelisk biverkning (Vastag 2005). I prekliniska studier har man försökt karaktärisera de farmakodynamiska och farmakokinetiska effekterna av ibogain. Enligt radioligandbindnings studier tycks ibogain interagera med en stor mängd neurotransmittor receptorer inklusive mu, delta och kappa opiat receptorer, 5 HT-2, 5 HT-3, och NMDA receptorer, muskarinerga acetylkolinreceptorer typ 1 och 2, samt dopamin, noradrenalin och serotonin återupptagsproteiner (Sweetnam et al. 1995), och har även affinitet för sigma₂ receptorer (Mach et al. 1995).

Ibogain har rapporterats kunna reducera naloxon-inducerad morfinabstinens hos råtta (Dzoljic et al. 1988), se emellertid Sharpe och medarbetare (1990). Den kompetitiva hämningen av MK-801 bindningen vid NMDA receptorer (Popik et al. 1994) har föreslagits vara viktig för ibogainets minskning av morfinabstinens hos möss (Leal et al. 2003). Ibogain tycks också reducera kortikosteronmedierade effekter av metamfetamin (Szumlinski et al. 2001). Intressant nog har både kortikosteron- och NMDA-medierade mekanismer föreslagits vara viktiga för s.k. sensitisering eller omvänd tolerans som kan observeras vid upprepad administrering av beroendeframkallande medel (Reid et al. 1998; Karler et al. 1989), och som föreslagits spegla de neuroadaptioner som är inblandade vid utveckling av beroende (Robinson & Berridge 1993). Sensitiseringsmekanismerna av den lokomotoraktiverande effekten av nikotin reverserades dock ej av ibogain (Zubaran et al. 2000). Schneider et al. (1996) beskrev att ibogain selektivt inhiberar nikotinreceptormedierad katekolaminfrisättning, och enligt Glick et al. (2002) sker en antagonistisk effekt på Alfa3 Beta4 nikotinreceptorer, som medför minskad självadministrering av morfin och metamfetamin hos råtta. Ibogain reducerar också alkoholintag hos råtta (Rezvani et al. 1995), både vid systemisk administrering och via mikroinjektioner i ventrala tegmentum (VTA) (He et al. 2005), som är en viktig del av hjärnans belöningsystem (Koob 1992). Effekterna föreslogs bero på ibogainets ökning av "glial cell line-derived neurotrophic factor" (GDNF) i VTA (He et al. 2005). Ibogain tycks också kunna modulera dopaminfrisättningen i de neuron som har sina cellkroppar i VTA (Reid et al. 1996). Vidare reducerar en dos ibogain självadministrering på råtta, och effekten varar i över 48 timmar (Cappendijk och Dzoljic 1993), och om ibogaindosen upprepas förlängs denna effekt.

Ibogain har en relativt kort halveringstid, varför man undersökt förekomsten av aktiva metaboliter, som kan förklara de långvariga effekter man har observerat. En sådan, 12-hydroxyibogain, har lång halveringstid och en serotoninåterupptagshämmande effekt (Mash et al. 1995). Noribogain är en annan, som likt ibogain kan reducera självadministrering av morfin och kokain, samt minska extracellulära nivåer av dopamin i nucleus accumbens och striatum på försöksdjur men utan att ge tremor, som observeras efter ibogain (Glick et al. 1996b). Man har också studerat ibogain analoger, t.ex. 18-Methoxycoronaridine, som kan reducera självadministrering av morfin och kokain (Glick et al. 1996), samt reducera tecken på morfinabstinens (Rho & Glick 1998). Neurotoxiska effekter som har demonstrerats efter höga doser ibogain kunde ej observeras efter 18-Methoxycoronaridine (Glick et al. 1996). 18-Methoxycoronaridine och flera andra ibogain analoger har föreslagits utöva sina effekter via Alfa3Beta4 nikotinreceptorer, medan de inte hade någon affinitet för NMDA receptorer (Pace et al. 2004, Glick et al. 2002). En annan analog, 20-desethyl-(20-endo)-hydroxymethyl-11-demethoxyibogaine, har demonstrerats kunna reducera abstinenssyndrom hos mus, och har affinitet för dopamin respektive serotonin återupptagsproteinerna samt för opiatreceptorer (Passarella et al. 2006),

3. Toxicitet

Enligt Maas och Strubelt (2006) finns 8 rapporterade dödsfall i samband med ibogainbehandling. Man hävdar att det sannolikt finns ett stort mörkertal eftersom ibogain ofta har administrerats utan dokumentation av icke professionella behandlare, och dödligheten har uppskattats kunna vara så hög som 1%. Det har föreslagits att vissa dödsfall beror på att personen ifråga fortsatt att använda heroin direkt efter behandlingen, och att kombinationen med ibogain varit ogynnsam (Lotsof & Wachtel 1993). Maas och Strubelt (2006) publicerade hypotesen att ibogain eller dess långverkande metaboliter kan medföra hjärtarrytmi pga deras effekt på autonoma nervsystemet, även i vad som anses vara terapeutiska doser, och risken för dödsfall tycks vara störst 2-3 dygn efter ibogainbehandling. I prekliniska studier har ibogain i höga doser resulterat i cytotoxiska effekter på purkinjeceller (O'Hearn och Molliver 1993), som tros vara en indirekt effekt som medieras via glutamatefflux (O'Hearn och Molliver 1997; 2004). Helsley och medarbetare (1997) observerade dock inte någon cytotoxicitet på råttor när ibogain administrerades i lägre doser, som man hävdade var relevanta. Huruvida risk för cytotoxicitet finns hos människa och i vilka doser är inte känt. Aversiva biverkningar utöver illamående har dock observerats hos människa efter högre doser ibogain i form av ataxi och tremor, som har förslagits bero på en invers agonist effekt på GABA/A Bensodiazepinreceptorn (Trouvin et al. 1987).

4. Kliniska studier

De tillgängliga kliniska studier som finns rör sig endast om ett mindre antal fallrapporter, t.ex. Lotsof och Alexander (1991), Sheppard (1994), Alper et al. (1999), och Mash et al. (2000). Vid sökning på termen "ibogaine" på MEDLINE återfinns i dags dato inte en enda publicerad kontrollerad studie där efficacy och säkerhet (safety) undersöks. Enligt Vastag (2005) pågår för närvarande två kliniska kontrollerade studier till stor del bekostade genom frivilliga donationer, en fas 1 säkerhetsstudie på University of Miami, USA, och en efficacy och säkerhetsstudie på Beer Yaakov Mental Health Center i tel Aviv, Israel.

5. Referenser

- [Alper KR, Lotsof HS, Frenken GM, Luciano DJ, Bastiaans J.](#) Treatment of acute opioid withdrawal with ibogaine. *Am J Addict.* 1999 Summer;8(3):234-42.
- [Cappendijk SL, Dzoljic MR.](#) Inhibitory effects of ibogaine on cocaine self-administration in rats. *Eur J Pharmacol.* 1993 Sep 14;241(2-3):261-5.
- [Dzoljic ED, Kaplan CD, Dzoljic MR.](#) Effect of ibogaine on naloxone-precipitated withdrawal syndrome in chronic morphine-dependent rats. *Arch Int Pharmacodyn Ther.* 1988 Jul-Aug;294:64-70.
- [Glick SD, Kuehne ME, Maisonneuve IM, Bandarage UK, Molinari HH.](#) 18-Methoxycoronaridine, a non-toxic iboga alkaloid congener: effects on morphine and cocaine self-administration and on mesolimbic dopamine release in rats. *Brain Res.* 1996 May 6;719(1-2):29-35.
- [Glick SD, Maisonneuve IM, Kitchen BA, Fleck MW.](#) Antagonism of alpha 3 beta 4 nicotinic receptors as a strategy to reduce opioid and stimulant self-administration. *Eur J Pharmacol.* 2002 Mar 1;438(1-2):99-105.
- [Glick SD, Pearl SM, Cai J, Maisonneuve IM.](#) Ibogaine-like effects of noribogaine in rats. *Brain Res.* 1996 Mar 25;713(1-2):294-7.
- [He DY, McGough NN, Ravindranathan A, Jeanblanc J, Logrip ML, Phamluong K, Janak PH, Ron D.](#) Glial cell line-derived neurotrophic factor mediates the desirable actions of the anti-addiction drug ibogaine against alcohol consumption. *J Neurosci.* 2005 Jan 19;25(3):619-28.
- [Helsley S, Dlugos CA, Pentney RJ, Rabin RA, Winter JC.](#) Effects of chronic ibogaine treatment on cerebellar Purkinje cells in the rat. *Brain Res.* 1997 Jun 13;759(2):306-8.
- [Karler R, Calder LD, Chaudhry IA, Turkanis SA.](#) Blockade of "reverse tolerance" to cocaine and amphetamine by MK-801. *Life Sci.* 1989;45(7):599-606.
- [Koob GF.](#) Neural mechanisms of drug reinforcement. *Ann N Y Acad Sci.* 1992 Jun 28;654:171-91. Review.
- [Leal MB, Michelin K, Souza DO, Elisabetsky E.](#) Ibogaine attenuation of morphine withdrawal in mice: role of glutamate N-methyl-D-aspartate receptors. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2003 Aug;27(5):781-5.
- [Lotsof HS, Alexander NE.](#) Case studies of ibogaine treatment: implications for patient management strategies. *Alkaloids Chem Biol.* 2001;56:293-313.
- Lotsof HS, Wachtel B. Manual for ibogaine therapy. Screening, safety, monitoring & aftercare. 2003. <http://www.ibogaine.org/manual.html>
- [Maas U, Strubelt S.](#) Fatalities after taking ibogaine in addiction treatment could be related to sudden cardiac death caused by autonomic dysfunction. *Med Hypotheses.* 2006;67(4):960-4.
- [Mach RH, Smith CR, Childers SR.](#) Ibogaine possesses a selective affinity for sigma 2 receptors. *Life Sci.* 1995;57(4):PL57-62.
- [Mash DC, Kovera CA, Pablo J, Tyndale RF, Ervin FD, Williams IC, Singleton EG, Mayor M.](#) Ibogaine: complex pharmacokinetics, concerns for safety, and preliminary efficacy measures. *Ann N Y Acad Sci.* 2000 Sep;914:394-401.
- [Mash DC, Staley JK, Baumann MH, Rothman RB, Hearn WL.](#) Identification of a primary metabolite of ibogaine that targets serotonin transporters and elevates serotonin. *Life Sci.* 1995;57(3):PL45-50.

- [O'Hearn E, Molliver ME](#). Administration of a non-NMDA antagonist, GYKI 52466, increases excitotoxic Purkinje cell degeneration caused by ibogaine. *Neuroscience*. 2004;127(2):373-83.
- [O'Hearn E, Molliver ME](#). Degeneration of Purkinje cells in parasagittal zones of the cerebellar vermis after treatment with ibogaine or harmaline. *Neuroscience*. 1993 Jul;55(2):303-10.
- [O'Hearn E, Molliver ME](#). ibogaine-induced degeneration of Purkinje cells: a model of indirect, trans-synaptic excitotoxicity. *J Neurosci*. 1997 Nov 15;17(22):8828-41.
- [Pace CJ, Glick SD, Maisonneuve IM, He LW, Jokiel PA, Kuehne ME, Fleck MW](#). Novel iboga alkaloid congeners block nicotinic receptors and reduce drug self-administration. *Eur J Pharmacol*. 2004 May 25;492(2-3):159-67.
- [Passarella D, Barilli A, Efange SM, Elisabetsky E, Leal MB, Lesma G, Linck VM, Mash DC, Martinelli M, Peretto I, Silvani A, Danieli B](#). Nature-inspired indolyl-2-azabicyclo[2.2.2]oct-7-ene derivatives as promising agents for the attenuation of withdrawal symptoms: synthesis of 20-desethyl-20-hydroxymethyl-11-demethoxyibogaine. *Nat Prod Res*. 2006 Jul 10;20(8):758-65.
- [Passarella D, Favia R, Giardini A, Lesma G, Martinelli M, Silvani A, Danieli B, Efange SM, Mash DC](#). Synthesis and preliminary pharmacological evaluation of 7-heteroaryl-2-azabicyclo[2.2.2]oct-7-enes. *Bioorg Med Chem*. 2003 Mar 20;11(6):1007-14.
- [Popik P, Layer RT, Skolnick P](#). The putative anti-addictive drug ibogaine is a competitive inhibitor of [3H]MK-801 binding to the NMDA receptor complex. *Psychopharmacology (Berl)*. 1994 May;114(4):672-4.
- [Reid MS, Ho LB, Tolliver BK, Wolkowitz OM, Berger SP](#). Partial reversal of stress-induced behavioral sensitization to amphetamine following metyrapone treatment. *Brain Res*. 1998 Feb 2;783(1):133-42.
- [Reid MS, Hsu K Jr, Souza KH, Broderick PA, Berger SP](#). Neuropharmacological characterization of local ibogaine effects on dopamine release. *J Neural Transm*. 1996;103(8-9):967-85.
- [Rezvani AH, Overstreet DH, Lee YW](#). Attenuation of alcohol intake by ibogaine in three strains of alcohol-preferring rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 1995 Nov;52(3):615-20.
- [Rho B, Glick SD](#). Effects of 18-methoxycoronaridine on acute signs of morphine withdrawal in rats. *Neuroreport*. 1998 May 11;9(7):1283-5.
- [Robinson TE, Berridge KC](#). The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res Brain Res Rev*. 1993 Sep-Dec;18(3):247-91. Review.
- Sandberg N. An Introduction to Ibogaine. ISBN 0-9538348-1-6. www.ibogaine.co.uk
- [Schneider AS, Nagel JE, Mah SJ](#). Ibogaine selectively inhibits nicotinic receptor-mediated catecholamine release. *Eur J Pharmacol*. 1996 Dec 19;317(2-3):R1-2.
- [Sharpe LG, Jaffe JH](#). Ibogaine fails to reduce naloxone-precipitated withdrawal in the morphine-dependent rat. *Neuroreport*. 1990 Sep;1(1):17-9.
- [Sheppard SG](#). A preliminary investigation of ibogaine: case reports and recommendations for further study. *J Subst Abuse Treat*. 1994 Jul-Aug;11(4):379-85.
- [Sweetnam PM, Lancaster J, Snowman A, Collins JL, Perschke S, Bauer C, Ferkany J](#). Receptor binding profile suggests multiple mechanisms of action are responsible for ibogaine's putative anti-addictive activity. *Psychopharmacology (Berl)*. 1995 Apr;118(4):369-76.
- [Szumlinski KK, Haskew RE, Balogun MY, Maisonneuve IM, Glick SD](#). Iboga compounds reverse the behavioural disinhibiting and corticosterone effects of acute

methamphetamine: Implications for their antiaddictive properties. *Pharmacol Biochem Behav.* 2001 Jul-Aug;69(3-4):485-91.

[Vastag B.](#) Addiction research. Ibogaine therapy: a 'vast, uncontrolled experiment'. *Science.* 2005 Apr 15;308(5720):345-6. No abstract available. Erratum in: *Science.* 2005 May 27;308(5726):1260.

[Zubaran C, Shoaib M, Stolerman IP.](#) The development and expression of locomotor sensitization to nicotine in the presence of ibogaine. *Behav Pharmacol.* 2000 Aug;11(5):431-6.