

Khat – et nytt rusmiddel i Norge

Sammendrag

Bakgrunn. Khat er et rusmiddel som er blitt kjent i Norge på grunn av økt innvandring fra Øst-Afrika, særlig fra Somalia.

Materiale og metode. Dette er en oversiktsartikkel basert på nyere faglitteratur.

Resultater og fortolkning. Khat kommer fra bladene på khattreet. Stoffet inntas ved tygging. De biologisk aktive stoffene er alkaloidene katonin, katin og norefedrin, som har en vesentlig svakere psykoaktiv effekt enn amfetamin. Khat virker sentralnervøst – med våkenhet, eufori og psykoser. Det gir økt aktivitet av det perifere sympatiske nervesystemet, med hjertebank, forhøyet blodtrykk, store pupiller og rødsprengte øyne. Tanninet i khat skader tennene og gir obstipasjon. Med innvandring og endret befolknings sammensetning i Norge er det nødvendig for norske leger å kjenne dette rusmidlet.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

> Se også side 563

Muhammad Al-Samarraie

muas@fhi.no

Hassan Z. Khiabani

Mimi Stokke Opdal

Divisjon for rettsstoksikologi og rusmiddelforskning
Nasjonalt folkehelseinstitutt
Postboks 4404 Nydalen
0403 Oslo

Khat, også «cath», «qat», «mirra» (i Kenya), på arabisk قات, uttalt «gætt», er de siste årene blitt kjent i Norge gjennom innvandrere fra Øst-Afrika, særlig fra Somalia. Stoffet er regnet som et rusmiddel her i landet og er oppført på listen over narkotika. Midlet er lovlig i Storbritannia, som antakelig er transitland for smugling til Norge. Khat betraktes av mange som et amfetaminliknende stoff. Norske leger bør kjenne dets farmakologiske egenskaper.

Khattreet er en flerårig vekst som formeres ved poding. Treet ble først beskrevet som *Catha edulis* av den svenske botanikeren Peter Forskål (1736–63), som reiste til Egypt og Jemen med en ekspedisjon organisert av kong Frederik V av Danmark (1). Det er bladene som inneholder de rusgivende stoffene (fig 1) (2, 3). Treet må vokse 3–4 år før bladene kan høstes. Khattreet har sitt opphav i Etiopia, men khat har vært dyrket i Jemen i flere hundre år, kanskje helt siden det 13. århundre (2). I dag dyrkes det først og fremst i Jemen og i Øst-Afrika. I Jemen spiller stoffet en meget viktig rolle i folks liv. Daglig khattygging hos menn foregår i gruppe (tab 1). Khat er relativt dyrt og det inntas hyppig – khatbruk har derfor sosioøkonomiske konsekvenser som fattigdom. I Norge er khat blitt kjent i forbindelse med avhør etter mistanke om bilkjøring i ruspåvirket tilstand og politibeslag, foruten gjennom oppslag i massemediene. Vi ønsker i denne artikkelen å belyse de farmakologiske egenskapene ved khat.

Metode

Artikkelen bygger på en litteraturgjennomgang basert på funn i Medline med søkeordene «khat», «farmakokinetikk» og «farmakodynamikk», med særlig vekt på oversiktsartikler.

Virkestoffene i khat

Virkestoffene i khat likner på amfetamin i struktur og i farmakologiske egenskaper. Det er isolert tre biologisk aktive alkaloider fra khatbladene: katonin, som er en ketoanalog av katin, katin, også kalt norpseudofe-

drin, og norefedrin (fig 2) (4, 5). Alle disse tilhører alkaloidgruppen fenylpropylaminer. Katonin finnes i to isomere former, R-form og S-form, hvorav S-formen har noe sterkere sentralnervøs aktivitet enn R-formen. I levende planter og i menneskekroppen endrer katonin isomerform hovedsakelig spontant fra S- til R-form (6). Katonin er 8–10 ganger mer potent enn katin når det dreier seg om psykoaktive effekter (5). Ferske blader har høyest innhold av katonin.

Khatbladene kan dessuten inneholde små mengder av andre alkaloider, slik som fenylpentenyliner (funnet kun i blader fra regionen Meru i Kenya) og kateduliner. Bladene inneholder også essensiell olje, små mengder proteiner, vitamin B, vitamin C, jern og tannin, som utgjør 7–14 % av vekten til tørre blader (7, 8).

Farmakokinetikk

Khat inntas ved tygging, som gjerne foregår i flere timer, vanligvis 3–4 timer. Brukerne svelger bare saften, og restene, som inneholder mindre enn 10 % av de aktive alkaloidene som var i bladene, spytted ut. Absorpsjon av katonin og katin foregår hovedsakelig gjennom munnslimhinnen, men noe katonin og katin tas også opp fra tarmen (9). Vanlig rusdose er som regel 100–200 g khatblader (5, 10). Vanligvis inneholder 1 g ferske og unge blader 1 mg katonin, 0,9 mg katin og 0,5 mg norefedrin. Katonin metaboliseres i kroppen til norpseudofedrin og norefedrin. Mesteparten av norefedrinet (90 %) utskilles i urinen, men en liten andel omdannes til hippursyre. Norefedrin kan også dannes etter inntak av amfetamin, dietylpropion og efedrin. En liten andel av slankemidlet dietylpropion (Amfepramon) kan omdannes til katonin i kroppen. Mindre enn 7 % av inntatt



Hovedbudskap

- Khat, fra bladene på khattreet, er et sentralnervøst stimulerende rusmiddel som inntas ved tygging
- Khat er relativt lite kjent i Norge, men har vært brukt i mange år i Øst-Afrika og Jemen
- Khatrusen er preget av eufori og søvnløshet og kan føre til akutt psykose
- De biologisk aktive komponentene i khat er katonin, katin og norefedrin

dose katinon elimineres i urinen. Halveringstiden for katinon i kroppen er 1,5–4 timer (9, 11).

I en studie med en gjennomsnittlig khatdose på ca. 0,63 mg katinon, 0,45 mg katin og 0,26 mg norefedrin per kilo kroppsvekt (av en totaldose på 36–56 g blader) var toppkonsentrasjonen i blod for katinon, katin og norefedrin henholdsvis 0,39 $\mu\text{mol/l}$, 0,47 $\mu\text{mol/l}$ og 0,48 $\mu\text{mol/l}$ etter 2–3 timer med khattygging. Katinon kan påvises i blodet i inntil ti timer etter inntak. I urin påvises katinon i opptil ett døgn etter inntak, mens katin og norefedrin kan påvises noe lenger (fig 3) (9, 12).

Farmakodynamikk

De virksomme alkaloidene i khat er sentralnervøst aktiverende stoffer. Alkaloidene øker frigivelsen av og hindrer i mindre grad reopptak av biogene aminer i det presynaptiske nevron og øker mengden av biogene aminer i synapsespalten tilgjengelig for signaloverføring til det postsynaptiske nevron.

Katinon stimulerer frigjøring av biogene aminer som serotonin og katekolaminene dopamin og noradrenalin fra det presynaptiske nevron på samme måte som amfetamin (5). Både katinon og amfetamin øker dopaminnivået i nucleus caudatus og nucleus accumbens i rotte (13). Økt våkenhet og lokomotorisk aktivitet av katinon eller amfetamin i rotter og mus dempes etter forbehandling av dyrene med dopaminantagonisten haloperidol (14, 15). Katinon øker frigivelsen av serotonin i nucleus caudatus hos rotte (5), men effekten er bare en tredel av effekten av amfetamin.

Det er rapportert at khat virker i det perifere nervesystem ved å gi økt noradrenalinfrigjøring fra presynaptiske nevrone. Katinon, katin og norefedrin er like potente når det gjelder den perifere effekten, i motsetning til effekten på dopamin i hjernen (5).

Effekter

Khat har effekter på det sentrale og det perifere nervesystem. Sentralnervøs stimulering fører vanligvis til eufori, mild oppstemthet, økt våkenhet og at man føler seg mer energisk. Khatbrukere oppnår en følelse av velvære, de blir pratsomme og meddelsomme, men kan ha vrangforestillinger i form av urealistiske tanker og visjoner om egne evner (5). Tygging av khat gir gjerne en følelse av opphøydhed, stormannsgalskap, og man blir mindre bevisst tid og sted. Khattyggere kan lett provoseres til sinne eller latterutbrudd.

Khat kan føre til akutte psykoser. Det er flere rapporter om psykoseanfall, som omfatter manisk oppførsel, hyperaktivitet, paranoide tanker og aggressivitet. De fleste av brukerne med slike reaksjoner var utlendinger i Storbritannia og USA, og khatinntaket skjedde ikke i gruppe, slik det tradisjonelt foregår i blant annet Jemen (5). Derfor kan det se ut som om miljøfaktorer kan ha betydning for utløsning av khatrelaterte akutte psykoser (5, 16). Det er svært få rapporter



Figur 1 Khat. Unge blader fra toppen av treet fortrekkes fordi disse har høyere innhold av rusgivende stoffer enn eldre blader. Foto Mohamed Al-kamel

om slike anfall i land hvor khat dyrkes og brukes. Behandling av khatindusert psykose er bruk av antipsykotiske legemidler (5).

De perifere effekter av khat er som for amfetamin, dvs. indirekte sympatomimetisk, og denne perifere effekten skyldes hovedsakelig økning i noradrenalinnivået. Økt aktivitet av det perifere sympatiske nervesystem gir blodsprengte øyne, hjertebank og økt blodtrykk, avhengig av hvor mye khat man har tygd (5, 11). Store pupiller og stirrende blikk er tegn på akutt inntak. Det er også rapportert økt risiko for hjerteinfarkt hos khatbrukere (2, 17). Khattyggere er ganske ofte slanke, fordi katin gir dårlig matlyst. Studier kan tyde på at khat påvirker forplantningsevnen hos menn og at stoffet går over i morsmelken (2, 18).

Siden inntaksmåten er tygging, er stomatitt, øsofagitt og tannsykdom vanlige komplikasjoner. Slike effekter skyldes tanninnholdet i khat (8). Brunlig misfarging av munnhulen er et tegn på kronisk khatbruk.

Khatbrukere plages mye av forstoppelse, noe som også skyldes tanninnholdet. Hemoroider kan ses som komplikasjon (19).

Abstinenssymptomene etter langvarig khatbruk er vanligvis milde. Det kan være slapphet, skjelving, tiltaksløshet og depresjon. Mareritt med paranoide hendelser er rapportert.

Det er ikke kjent i detalj om man kan utvikle toleranse overfor de sentralnervøse effektene av khat. Det er hevdet at khatbrukere etter hvert ikke blir så plaget av søvnløshet, noe som kan tyde på toleranse overfor denne sentralnervøse effekten av stoffet (5, 8). Videre er det påvist at de perifere sympatiske nerveeffektene er mer uttalt hos førstegangsbrukere enn hos kroniske brukere, det kan tilsi toleranse overfor disse effektene også. Khat kan føre til moderat psykisk avhengighet (5).

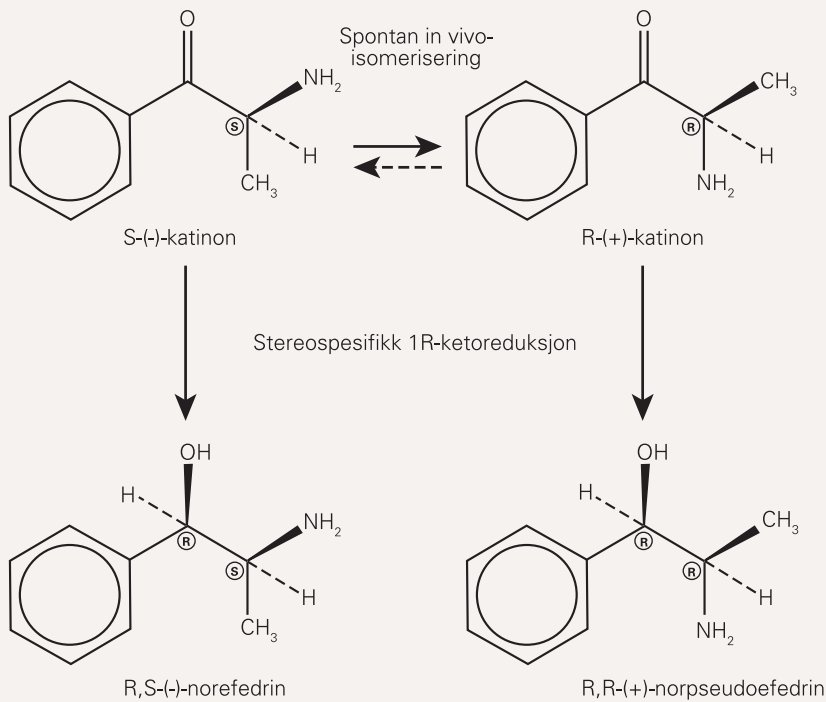
Kjøring i påvirket tilstand

Ved mistanke om kjøring i ruspåvirket tilstand har det i flere politianmeldelser den

Tabell 1 Oversikt over rusfaser og sinnstilstand hos khattyggere slik den er beskrevet for gruppen av menn i Jemen. Khattyggingen begynner gjerne etter lunsj, kl 1200–1400, og varer i mange timer

Fase	Beskrivelse av sinnstilstand hos khattyggere
Eufori	Eufori, opphisselse, som varer i 1–2 timer. Særlig uttalt hos unge brukere
Samtale og diskusjon Sulaimaniatid	Gruppen diskuterer seriøst og med stor innlevelse et tema Fra rundt kl 1830. Brukeren vil ikke slå på lyset og ønsker bare å sitte rolig uten å bli forstyrret. Fantasierer ofte. På grunn av fantasiene har fasen fått navn etter kongen og profeten Sulaiman
Depresjon	På slutten av khattyggingen, rett før utspyting. Denne fasen varer i 1–2 timer
Irritabilitet, nedsatt matlyst, søvnløshet Neste morgen	Økte fantasier og nedsatt konsentrasjonsevne Søvnig. Husker dårlig det som ble diskutert dagen før

Figur 2



Kjemisk struktur av katinon, norefedrin og norpseudoefedrin. I kroppen endrer katinon isomerform spontant fra S til R. Katin er S,S-(+)-norpseudoefedrin. Gjengitt med tillatelse fra Mathys & Brenneisen (4) og Elsevier

siste tiden vært spørsmål om khatinntak, men stoffets effekt på kjøreevnen og eventuell risiko for å fremkalle trafikkulykke er lite kjent (20). Mye tyder på at khat har liknende effekter som amfetamin på evnen til å

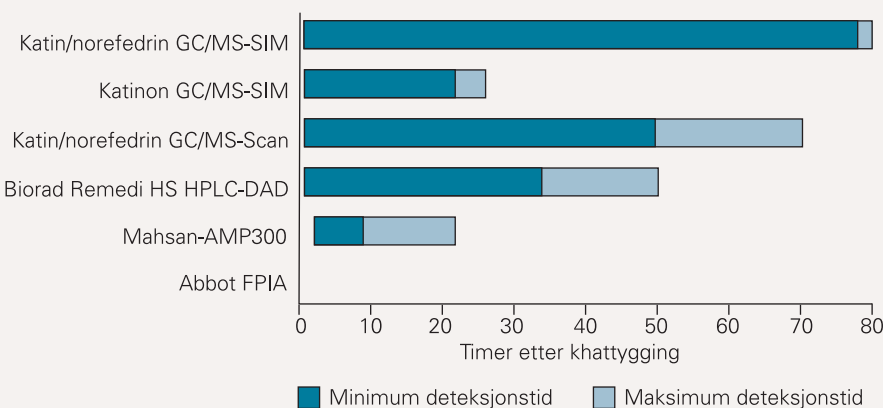
kjøre bil. I en studie utført ved vår divisjon ble 70 % eller flere av de politianmeldte bilførere med høy amfetaminkonsentrasjon i blodet (> 2 µmol/l) bedømt som klinisk påvirket av undersøkende lege (21). Store do-

ser amfetamin kan gi endret årvåkenhet og bevissthetsnivå og økt risiko- og sjansetaking av betydning for bilkjøring. Fra mai 2006 analyserer Divisjon for rettskoksikologi og rusmiddelforskning ved Nasjonalt folkehelseinstitutt på katinon i urin for å påvise bruk av khat. Vi arbeider også for å få etablert en rutineanalyse for katinon i blod.

Litteratur

- Al Hebshi NN, Skaug N. Khat (Catha edulis) – an updated review. *Addict Biol* 2005; 10: 299–307.
- Al Motarreb A, Baker K, Broadley KJ. Khat: pharmacological and medical aspects and its social use in Yemen. *Phytother Res* 2002; 16: 403–13.
- Nordal A. Khat: pharmacognostical aspects. *Bull Narc* 1980; 32: 51–64.
- Mathys K, Brenneisen R. Determination of (S)-(-)-cathinone and its metabolites (R,S)-(-)-norephedrine and (R,R)-(-)-norpseudoephedrine in urine by high-performance liquid chromatography with photodiode-array detection. *J Chromatogr* 1992; 593: 79–85.
- Kalix P. Pharmacological properties of the stimulant khat. *Pharmacol Ther* 1990; 48: 397–416.
- Brenneisen R, Geissshusler S, Schorno X. Metabolism of cathinone to (-)-norephedrine and (-)-norpseudoephedrine. *J Pharm Pharmacol* 1986; 38: 298–300.
- Kalix P, Braenden O. Pharmacological aspects of the chewing of khat leaves. *Pharmacol Rev* 1985; 37: 149–64.
- Luqman W, Danowski TS. The use of khat (Catha edulis) in Yemen. Social and medical observations. *Ann Intern Med* 1976; 85: 246–9.
- Toennes SW, Harder S, Schramm M et al. Pharmacokinetics of cathinone, cathine and norephedrine after the chewing of khat leaves. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 56: 125–30.
- Kalix P. Khat, an amphetamine-like stimulant. *J Psychoactive Drugs* 1994; 26: 69–74.
- Widler P, Mathys K, Brenneisen R et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of khat: a controlled study. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 55: 556–62.
- Toennes SW, Kauert GF. Excretion and detection of cathinone, cathine, and phenylpropanolamine in urine after khat chewing. *Clin Chem* 2002; 48: 1715–9.
- Pehek EA, Schechter MD, Yamamoto BK. Effects of cathinone and amphetamine on the neurochemistry of dopamine in vivo. *Neuropharmacology* 1990; 29: 1171–6.
- Kalix P. The amphetamine-like releasing effect of the alkaloid (-)-cathinone on rat nucleus accumbens and rabbit caudate nucleus. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1982; 6: 43–9.
- Zelger JL, Schorno HX, Carlini EA. Behavioural effects of cathinone, an amine obtained from Catha edulis Forsk.: comparisons with amphetamine, norpseudoephedrine, apomorphine and nomifensine. *Bull Narc* 1980; 32: 67–81.
- Nencini P, Ahmed AM, Elmi AS. Subjective effects of khat chewing in humans. *Drug Alcohol Depend* 1986; 18: 97–105.
- Al Motarreb A, Brianon S, Al Jaber N et al. Khat chewing is a risk factor for acute myocardial infarction: a case-control study. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 59: 574–81.
- Kristiansson B, Abdul GN, Eriksson M et al. Use of khat in lactating women: a pilot study on breastmilk secretion. *J Ethnopharmacol* 1987; 21: 85–90.
- Al Hadrani AM. Khat induced hemorrhoidal disease in Yemen. *Saudi Med J* 2000; 21: 475–7.
- Toennes SW, Kauert GF. Driving under the influence of khat – alkaloid concentrations and observations in forensic cases. *Forensic Sci Int* 2004; 140: 85–90.
- Gustavsen I, Morland J, Bramness JG. Impairment related to blood amphetamine and/or methamphetamine concentrations in suspected drugged drivers. *Accid Anal Prev* 2006; 38: 490–5.

Figur 3



Figur 3 Påvisningstid av katinon, katin og norefedrin i urin etter khatyggning hos fire friske forsøkspersoner som hadde fått en tredel av autentisk dose. Katinon i urin er relativt spesifikk for khatinntak. I sjeldne tilfeller kan katinon også påvises som et omdanningsprodukt etter inntak av slankemidlet dietylpropion (Amfepramon). Screening av urin for stoffene med immunologisk (Abbots immunologiske metode med fluorescenspolarisasjonsdeteksjon og Mahsan-AMP300) eller væskrokromatografisk metode (Biorad Remedi H med fotodiodedeteksjon) med påvisningsgrenser som anbefalt av produsent. Gasskromatografisk (GC) metode koblet til massespektrometri (SIM = single-ion-monitoring, Scan betyr skanning av resultatene fra massespektrometri over et masseområde) var brukt til å måle stoffene i urin. Påvisningsgrensen for gasskromatografisk metode var 0,07 µmol/l urin. Gjengitt med tillatelse fra Widler og medarbeidere (11)

Manuskriptet ble mottatt 3.7.2006 og godkjent 12.12.2006. Medisinsk redaktør Petter Gjersvik.