

Aus dem  
Institut für Rechtsmedizin der  
Ludwig-Maximilians Universität München  
Vorstand: Prof. Dr. med. W. Eisenmenger

**IMMUNHISTOCHEMISCHE UNTERSUCHUNG DES  $\beta$ -APP  
AN GEHIRNEN VON DROGENTOTEN**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Katharina Rohrmoser  
aus  
Passau

2005

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. A. Büttner

Mitberichterstatter: Prof. Dr. J. Herms  
Prof. Dr. N. Nedopil

Dekan: Prof. Dr. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 14.07.2005

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1</b>	<b><i>EINLEITUNG</i></b> .....	<b>1</b>
1.1	Definitionen .....	1
1.2	Epidemiologie .....	2
1.3	Opioide und Substitutionsstoffe .....	4
1.3.1	Pharmakologie und Pharmakokinetik .....	5
1.3.2	Opioide/Substitutionsstoffe und ZNS .....	7
1.3.3	Todesfälle .....	9
1.4	Kokain .....	10
1.4.1	Pharmakologie und Pharmakokinetik .....	10
1.4.2	Kokain und ZNS .....	11
1.4.3	Todesfälle .....	13
1.5	Cannabis .....	13
1.5.1	Pharmakologie und Pharmakokinetik .....	13
1.5.2	Cannabis und ZNS .....	14
1.6	Amphetamine .....	15
1.6.1	Pharmakologie und Pharmakokinetik .....	16
1.6.2	Amphetamine und ZNS .....	17
1.6.3	Todesfälle .....	18
1.7	$\beta$ -APP .....	19
1.8	Fragestellung .....	20
<b>2</b>	<b><i>MATERIAL UND METHODEN</i></b> .....	<b>21</b>
2.1	Untersuchungsmaterial .....	21
2.2	Neurohistopathologische Untersuchungen .....	22
2.3	Immunhistochemische Untersuchung des $\beta$ -APP .....	22
2.4	Morphometrische Auswertung .....	24
2.5	Statistische Auswertung .....	25

<b>3</b>	<b><i>ERGEBNISSE</i></b> .....	<b>26</b>
3.1	Allgemeine Daten .....	26
3.2	Chemisch-toxikologische Untersuchungen .....	26
3.3	Neurohistopathologische Untersuchungen .....	28
3.4	Immunhistochemische Untersuchung des $\beta$ -APP .....	28
<b>4</b>	<b><i>DISKUSSION</i></b> .....	<b>33</b>
4.1.	Methode .....	33
4.2.	Chemisch-toxikologische Untersuchungen .....	34
4.3.	Veränderungen der weissen Hirnsubstanz .....	35
<b>5</b>	<b><i>ZUSAMMENFASSUNG</i></b> .....	<b>40</b>
<b>6</b>	<b><i>LITERATURVERZEICHNIS</i></b> .....	<b>41</b>
<b>7</b>	<b><i>ANHANG</i></b> .....	<b>62</b>
7.1	Daten der Drogengruppe .....	62
7.2	Daten der Kontrollgruppe .....	63
7.3	Daten der HIV-1 positiven Gruppe .....	64
7.4	Schädigung der weissen Hirnsubstanz (Luxol-Fast-Blue Färbung), Vergleich zwischen Kontroll- und Drogengruppe .....	65
7.5	$\beta$ -APP Ablagerungen in der weissen Hirnsubstanz, Vergleich zwischen Drogen- und Kontrollgruppe .....	66
7.6	$\beta$ -APP Ablagerungen in der weissen Hirnsubstanz, Vergleich zwischen Kontroll- und HIV-1 positiver-Gruppe .....	67
7.7	$\beta$ -APP Ablagerungen in der weissen Hirnsubstanz, Vergleich zwischen HIV-1 positiver- und Drogengruppe .....	68
7.8	Chemikalien .....	69
7.9	Abkürzungsverzeichnis .....	70
<b>8</b>	<b><i>DANKSAGUNG</i></b> .....	<b>71</b>
<b>9</b>	<b><i>LEBENS LAUF</i></b> .....	<b>72</b>

# 1 Einleitung

Der Konsum illegaler Drogen ist weltweit verbreitet. Die Auswirkungen davon sind von grosser gesellschaftlicher und gesundheitspolitischer Bedeutung.

So stieg im Jahr 2003 die Zahl der in der Polizeilichen Kriminalstatistik nach dem Betäubungsmittelgesetz registrierten Rauschgiftdelikte um ca. 2% auf 255.575 Delikte (Vorjahr: 250.969). Seit zehn Jahren steigen die Fallzahlen kontinuierlich an und stellen daher erneut einen Höchststand dar. Neben den Rauschgiftdelikten wurden im Jahr 2003 2.568 Fälle der direkten Beschaffungskriminalität registriert [Bundeskriminalamt 2003].

## 1.1 Definitionen

Im Folgenden werden die Definitionen von einigen im Zusammenhang mit der vorliegenden Arbeit wichtigen Begriffen gegeben:

Unter *Polytoxikomanie* versteht man im rechtsmedizinischen Sprachgebrauch - nachdem systematische Längsschnitterhebungen im Zusammenhang mit Sektionen selten möglich sind - im Unterschied zur psychiatrischen Definition den gleichzeitigen, unsystematischen Missbrauch sämtlicher gerade zur Verfügung stehender psychotroper Substanzen incl. Alkohol [Penning 1997]. Nach DSM-IV (Nr. 304.80) läge Polytoxikomanie demgegenüber vor, „...wenn über einen Zeitraum von 12 Monaten die Person wiederholt psychotrope Substanzen aus wenigstens drei Substanzgruppen konsumiert hat (nicht eingeschlossen sind Nikotin und Koffein), aber keine Substanz für sich alleine dominierte. Während dieses Zeitabschnitts wurden die Kriterien für eine Abhängigkeit von psychotropen Substanzen als Gruppe erfüllt, nicht jedoch für eine spezifische Substanz...“.

Im deutschen Sprachgebrauch wird der Begriff „Abhängigkeit“ (engl. dependence) als körperliche und/oder psychische Abhängigkeit im Gegensatz zum englischen Sprachgebrauch synonym mit dem Begriff „Sucht“ (engl. addiction) verwendet.

Die WHO (ICD-10: F10-F19) definiert das *Abhängigkeitssyndrom* als eine Gruppe

körperlicher und kognitiver Phänomene sowie Verhaltensmuster, bei denen der Konsum einer psychotropen Substanz oder einer Substanzklasse für die betroffene Person Vorrang hat gegenüber anderen Verhaltensweisen, die von ihr früher höher bewertet wurden. Entscheidendes Charakteristikum ist, dass ein aktueller Konsum besteht und ein oft starker, gelegentlich übermächtiger Wunsch psychotrope Substanzen zu konsumieren [Ebert 1999].

Ein *Drogentodesfall* ist nach der Definition des Bundeskriminalamtes (2002) ein Todesfall, der in einem kausalen Zusammenhang mit dem missbräuchlichen Konsum von Betäubungs- oder Ausweichmitteln steht. Darunter fallen insbesondere

- Todesfälle infolge Überdosierung,
- Todesfälle infolge langzeitigen Missbrauchs,
- Selbsttötungen aus Verzweiflung über die Lebensumstände oder unter der Einwirkung von Entzugserscheinungen,
- tödliche Unfälle von unter Drogeneinfluss stehenden Personen.

## **1.2 Epidemiologie**

Im Jahr 2003 starben in Deutschland 1.477 Menschen infolge ihres Rauschgiftkonsums [Die Drogenbeauftragte der Bundesregierung 2004].

Die Todesursachen liessen sich folgendermassen untergliedern:

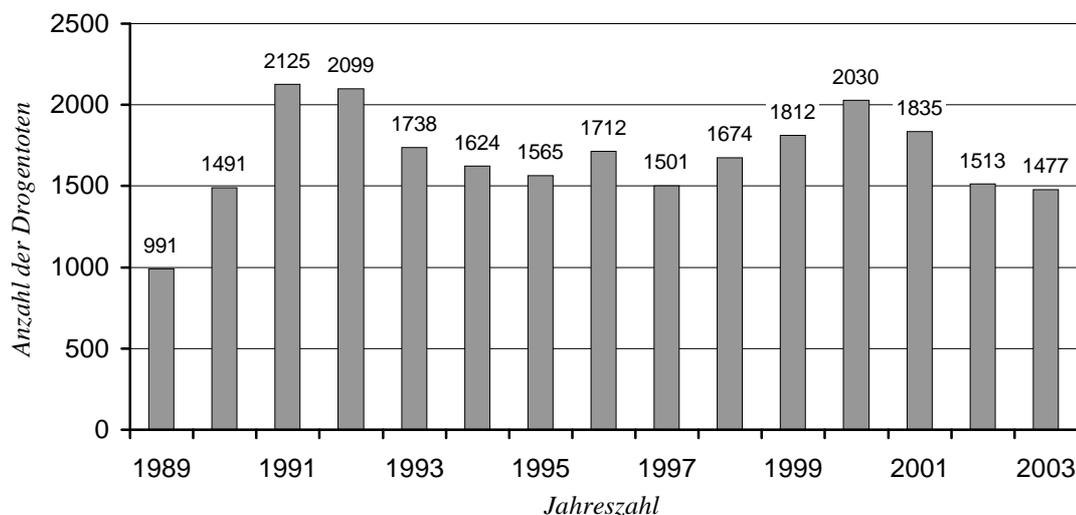
76% Todesfälle infolge Überdosierung,

14% Todesfälle infolge langzeitigen Missbrauchs,

8% Selbsttötungen,

2% tödliche Unfälle unter Drogeneinfluss [Bundeskriminalamt 2003].

Die Zahl der polizeilich registrierten Rauschgifttoten in Deutschland befindet sich zwar auf dem niedrigsten Stand seit 1989 [Bundeskriminalamt 2003] (siehe Abbildung 1.1), jedoch immer noch auf sehr hohem Niveau.



**Abbildung 1.1** Entwicklung der Anzahl der Drogentoten in der Bundesrepublik Deutschland von 1989 bis 2003 [BKA 2002, Die Drogenbeauftragte der Bundesregierung 2004].

Häufigste Todesursache beim Drogentod ist zum einen die reine Heroin-/Morphinintoxikation [Kaa et al. 1992, Kaa et al. 1993, Kringsholm et al. 1994, Oehmichen et al. 1996, Penning et al. 1993, Preti et al. 2002, Püschel 1993a, Steentoft et al. 2001, White et al. 1999], zum anderen die Mono- oder Mischintoxikation mit Substitutionsmitteln (z.B. Methadon). Mono- oder Mischintoxikation mit Substitutionsmitteln stellen in den letzten Jahren ein steigendes Problem dar [Bentley et al. 1996, Kaa et al. 1993, Heinemann et al. 2000, Kringsholm et al. 1994, Milroy und Forrest 2000, White et al. 1999]. So zeigte eine Studie von Heinemann et al. (2000), dass sich bei mehr als der Hälfte aller Todesfälle infolge Überdosierung Methadon nachweisen liess.

Das Durchschnittsalter der Drogentoten erhöhte sich im Jahr 2003 auf 34 Jahre (Vorjahr: 32 Jahre) und setzte somit den steigenden Trend der vergangenen Jahre weiter fort. 84% der Drogentoten waren männlichen, 16% weiblichen Geschlechts. Diese prozentuelle Verteilung der Geschlechter findet sich seit Jahren ohne wesentliche Schwankungen.

Auch die Anzahl der Erstauffälligen Konsumenten harter Drogen (EKhD) ging im Jahr 2003 mit 11% auf 17.937 (Vorjahr: 20.230) Personen erneut deutlich zurück. Bei der

Länderverteilung fand sich die weit höchste Anzahl der EKhd in Bayern (3.415 EKhd) [Bundeskriminalamt 2003].

Der illegale Drogenmarkt in Deutschland wird seit Jahren durch die Rauschgifte Heroin, Kokain und Cannabis sowie durch synthetische Betäubungsmittel (BtM) dominiert [Bundeskriminalamt 2002]. Längerfristige Entwicklungen sowie die Tendenz des Jahres 2003 zeigen, dass Amphetamin-, Crack- und Cannabisprodukte an Bedeutung gewinnen, während die Bedeutung an Kokainprodukten stagniert und Heroin- sowie Ecstasyprodukte an Bedeutung verlieren [Bundeskriminalamt 2003].

Im Nachfolgenden wird eine kurze Übersicht der in der Drogenszene Deutschlands neben Alkohol und Nikotin gebräuchlichen Suchtstoffe gegeben, die sich bei dem in dieser Arbeit untersuchten Kollektiv von Drogentoten nachweisen liess. Auf eine Darstellung von Medikamentengruppen, wie z.B. Antidepressiva, Anxiolytika, Neuroleptika oder Sedativa, die häufig im Rahmen einer Polytoxikomanie eingenommen werden, wird bewusst verzichtet.

### **1.3 Opiode und Substitutionsstoffe**

Rohopium ist der eingetrocknete Milchsaft, der aus den Mohnkapseln von *Papaver somniferum* (Schlafmohn) gewonnen wird. Rohopium enthält verschiedene Inhaltsstoffe, von denen derzeit 25 identifiziert sind [Haen und Wodarz 1999]. Es enthält als Hauptalkaloide ca. 8-14% Morphin, 2-8% Narcotin, 0.7-3% Codein, 0.5-1.3% Papaverin und 0.2-1% Thebain [Iten 1994]. Die Alkaloide des Rohopiums nennt man Opiate, während als Opiode Stoffe mit morphinartiger Wirkung bezeichnet werden. Das halbsynthetische *Heroin (Diacetylmorphin)* wird durch doppelte Acetylierung aus Morphin hergestellt. Das natürliche Alkaloid *Codein* kann halbsynthetisch durch Methylierung des Morphins hergestellt werden. *Dihydrocodein* ist sein hydriertes Derivat. Das vollsynthetische *Methadon* gehört zu der Klasse der Diphenylpropylamine-Derivate [Karch 2002].

### 1.3.1 Pharmakologie und Pharmakokinetik

Körperfremde Opioide üben ihre pharmakologische Wirkung durch ihre Affinität zu Rezeptoren endogener Opioide aus. Natürliche Liganden dieser Rezeptoren sind Peptide aus der Gruppe der Endorphine, der Enkephaline und der Dynorphine. Bisher sind drei unterschiedliche Opioidrezeptoren bekannt, die alle zu der Gruppe der G-Proteine (Guaninnucleotid-bindendes Protein) gehören:  $\mu$ -,  $\delta$ - und  $\kappa$ -Rezeptoren [Forth 1992]. Die meisten Opioide interagieren mit  $\mu$ - Rezeptoren [Haen und Wodarz 1999]. Die Aktivierung der Opioidrezeptoren ruft zentrale und periphere Wirkungen hervor. Zentral wirken Opioide meist analgetisch, euphorisierend, sedativ-hypnotisch, atemdepressiv, antitussiv, emetisch (früh einsetzend)/antiemetisch (später einsetzend) und miotisch. Die Wirkung auf periphere Organe äussert sich in einer Tonussteigerung der glatten Muskulatur. Dies führt unter anderem zu Pyloruskonstriktion, Obstipation und Harnverhalt. An der glatten Gefässmuskulatur kommt es zu einem verminderten Tonus mit der Gefahr eines orthostatischen Kollaps. Ausserdem kann es zu einer Freisetzung von Histamin kommen [Forth 1992].

Der wiederholte Konsum von Opioiden führt zu psychischer und physischer Abhängigkeit und es lässt sich eine starke Toleranzentwicklung beobachten. Wird die Substanzzufuhr unterbrochen, kommt es zu einer Entzugssymptomatik, die unter anderem folgende Symptome umfasst: Mydriasis, Schweissausbrüche, Zittern, Unruhe und Angst. Ausgeprägte Entzugserscheinungen sind Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen im Bauchraum und den Extremitäten, Anstieg der Körpertemperatur, Anstieg der Herzfrequenz sowie Blutdruckkrisen und Kreislaufversagen [Iten 1994]. Eine Opioidintoxikation ist klinisch gekennzeichnet durch die typischen Symptome: quantitative Bewusstseinsstörung (Somnolenz bis zum Koma), zentrale Atemdepression bis hin zum Atemstillstand und Miosis [Forth 1992]. Die emetische Wirkung der Opiate bei gleichzeitig vermindertem Hustenreiz führt häufig zu einer tödlichen Speisebreiaspiration während der akuten Intoxikationsphase [Warner-Smith et al. 2001].

*Heroin* wird hauptsächlich intravenös, nasal, oder durch Inhalation/Rauchen appliziert [Quinn 1997]. Es wird bei diesen Applikationsformen schnell absorbiert und tritt wegen seiner hohen Lipophilie wesentlich schneller in das zentrale Nervensystem (ZNS) über als andere Opioide. Heroin wird aus dem Magen-Darm-Trakt nicht resorbiert. Um ein

möglichst schnelles Anfluten des Wirkstoffs, auf dem der für das Heroin bekannte „Kick“ beruht, zu erreichen, wird meist die intravenöse Injektion vorgezogen. Hierbei finden sich Konzentrationsspitzen im Serum bereits in weniger als einer Minute [Iten 1994, Sporer 1999, Forth 1992]. Im ZNS wird Heroin in seine aktiven Metaboliten 6-Monoacetylmorphin (6-MAM) (Plasmahalbwertszeit ca. 2-9 Minuten) und in einem zweiten Schritt zu Morphin (Plasmahalbwertszeit 1.9-3.1 Stunden) verstoffwechselt. In der Leber wird ca. 55% des Morphins zu Morphin-3-Glucuronid (pharmakologisch inaktiv) und ca. 10 % zu Morphin-6-Glucuronid (pharmakologisch aktiv) konjugiert. Heroin besitzt eine Wirkdauer von etwa 3 Stunden [Quinn et al. 1997]. Die Ausscheidung der Metaboliten erfolgt in freier und konjugierter Form grösstenteils über die Niere, teilweise auch mit der Galle über die Leber. Die analgetische Wirkung des Heroins ist etwa dreifach höher als die des Morphins [Forth 1992, Sporer 1999, Karch 2002].

*Codein* wird nach oraler Einnahme rasch absorbiert. Es hat bei dieser Art der Applikation ebenso wie das Dihydrocodein eine Bioverfügbarkeit von 40-70%. Etwa 80% des Codeins wird in der Leber zu inaktiven Metaboliten glucuronidiert. Die Metaboliten des Codeins werden in freier und konjugierter Form über die Niere eliminiert. Codein hat eine Plasmahalbwertszeit von 1.9-3.9 Stunden [Iten 1994].

*Dihydrocodein* wird zumeist intravenös oder oral appliziert und hat im Vergleich zu Codein eine deutlich höhere Wirkungsstärke. Dihydrocodein wird wie Codein in freier oder konjugierter Form eliminiert. Seine Plasmahalbwertszeit beträgt 3.3-4.5 Stunden [Forth 1992].

Codein und Dihydrocodein werden hauptsächlich als Antitussiva und Schmerzmittel verwendet und unterliegen bis zu einer bestimmten Konzentration („Zubereitungen, die [...] bis zu 2,5% oder je abgeteilte Form bis zu 100 mg Codein/Dihydrocodein, berechnet als Base, enthalten“ [Auszug aus dem Betäubungsmittelgesetz Anlage III]) nicht wie andere Opioide dem Betäubungsmittelgesetz. Für Zubereitungen, die für betäubungsmittel- oder alkoholabhängige Personen verschrieben werden, gelten jedoch konzentrationsunabhängig die Vorschriften über das Verschreiben und die Abgabe von Betäubungsmitteln. Nach der Betäubungsmittelverschreibungsverordnung (§5) darf ein Arzt nur in begründeten Ausnahmefällen Zubereitungen von Codein oder Dihydrocodein

als Substitutionsmittel verschreiben. In der Substitutionstherapie müssen beide Substanzen im Gegensatz zu Methadon mehrmals täglich eingenommen werden (Wirkdauer 5-6 Stunden) [Iten 1994] und dürfen wie alle anderen Substitutionsmittel nicht zur parenteralen Anwendung bestimmt sein [Betäubungsmittelgesetz Anlage III]. Das Abhängigkeitspotential von Codein/Dihydrocodein ist gering [Iten 1994].

*Methadon* ist ein Racemat, von dem nur die L-Form, das Levomethadon pharmakologisch wirksam ist. Es hat nach oraler Applikation bei den meisten Konsumenten mit etwa 90% eine nahezu vollständige Bioverfügbarkeit [Haen und Wodarz 1999]. Die hohe Lipidlöslichkeit ermöglicht einen schnellen Übertritt in das ZNS [Inturrisi 1976]. Methadon wird in der Leber zu einer Reihe inaktiver Metaboliten umgewandelt und über die Niere und die Galle ausgeschieden [Karch 1996]. Seine mittlere Plasmahalbwertszeit beträgt 48 Stunden [Kreek 1992]. Methadon wurde in Deutschland 1988 zur Substitutionsbehandlung eingeführt [Krausz et al. 1999] und findet ausserdem zur Behandlung schwerer Schmerzzustände Anwendung [Iten 1994]. Die Wirkdauer beträgt 24-36 Stunden, so dass eine Einnahme pro Tag ausreichend ist [Milroy und Forrest 2000]. Die Wirkungsstärke von Methadon ist etwa viermal höher als die des Morphins [Karch 2002].

### 1.3.2 Opiode/Substitutionsstoffe und ZNS

#### **Neuroradiologische Befunde:**

Computertomographie (CT)-Befunde von chronischen Heroinkonsumenten zeigten in verschiedenen Untersuchungen eine zerebrale Atrophie [Cala und Mastaglia 1980, Pezawas et al. 1988, Strang und Gurling 1989]. Andere Studien konnten jedoch keine morphologischen Veränderungen in der CT nachweisen [Rose et al. 1996]. In der Magnetresonanztomographie (MRT) war eine Demyelinisierung der weissen Hirnsubstanz infolge Opioidabusus zu beobachten [Volkow et al. 1988, Lyoo et al. 2004]. Wiederum gibt es Untersuchungen, die keinen Unterschied zwischen Drogenkonsumenten und Kontrollpersonen feststellen konnten [Aasly et al. 1993, Amass et al. 1992, Rose et al. 1996]. Sowohl in der Single Photonen Emissions Computer Tomographie (SPECT) als auch in der Positronen Emissions Tomographie (PET) sind Perfusionsstörungen bzw. Auffälligkeiten im zerebralen Glukosemetabolismus bei

chronischem Opioidkonsum dokumentiert [Danos et al. 1998, Galynker et al. 2000, Gerra et al. 1998, Rose et al. 1996].

### **Infektionen:**

ZNS-Infektionen sind meist Folge von unsterilen Injektionstechniken oder von einer Immunsuppression, die durch chronischen Opioidabusus hervorgerufen wird [Karch 1996]. Es kann zu Hirnabszessen, Meningitiden oder Ventrikulitiden kommen. Diese werden durch Bakterien- [Amine 1977] oder Pilzinfektionen [Hershewe et al. 1988, Kasantikul et al. 1987, Kasantikul et al. 1988] hervorgerufen. So können beispielsweise Endokarditiden zu intrakraniellen septischen Herden oder zu mykotischen Aneurysmen führen [Amine 1977, Adelman und Aronson 1969].

### **Hypoxisch-ischämische Veränderungen:**

In bis zu 90% der Todesfälle infolge Opiat-/Opioidintoxikation findet sich ein Hirnödem mit erhöhtem Hirngewicht und eine vaskuläre Stase [Büttner et al. 2000, Gosztonyi et al. 1993, Oehmichen et al. 1996, Richter et al. 1973]. Ischämische Nervenzellschädigungen treten in fast allen Fällen der Heroinintoxikation bei denen die Überlebenszeit 5 Stunden oder länger beträgt auf [Oehmichen et al. 1996]. Bei 5-10% der Heroinkonsumenten lässt sich das Auftreten von symmetrischen, ischämischen Läsionen bzw. Nekrosen des Globus pallidus erkennen [Ginsberg et al. 1976, Andersen und Skullerud 1999]. In der weissen Hirnsubstanz konnte in verschiedenen Arbeiten eine hypoxisch-ischämische Leukoenzephalopathie nachgewiesen werden. Als Grund hierfür wurde eine Hypoxie infolge Atemdepression bei Überdosierungen gesehen [Ginsberg et al. 1976, Protass 1971].

### **Zerebrovaskuläre Ereignisse:**

Heroinkonsum kann zu fokalen neurologischen Defiziten führen. Diese treten sowohl direkt der Heroinjektion folgend, als auch bis zu 24 Stunden und mehr danach auf [Caplan et al. 1982, Kelly et al. 1992]. Vereinzelt wurden bei Heroinkonsumenten Hirninfarkte beobachtet, die nicht im Zusammenhang mit Endokarditiden oder mykotischen Aneurysmen stehen [Adle-Biassette et al. 1996, Brust 1993, Niehaus und Meyer 1998].

### **Spongiöse Leukoenzephalopathie:**

Die erste Beschreibung des neurologischen und neuropathologischen Bildes der spongiösen Leukoenzephalopathie erfolgte durch Wolters u. Mitarbeiter im Jahr 1982. Diese tritt fast ausschliesslich nach Inhalation von auf Folie erhitztem Heroin auf („chasing the dragon“) [Hill et al. 2000, Kriegstein et al. 1997, 1999, Rizzuto et al. 1997, Wolters et al. 1982]. Als Ursache wird ein Toxin-induzierter Prozess durch Verunreinigungen angesehen, der durch zerebrale Hypoxie initiiert oder verstärkt wird. Ein definitives Toxin konnte bisher nicht identifiziert werden [Stoltenburg-Didinger et al. 1995]. Klinisch tritt Tage bis Monate nach Inhalation von Heroin eine Dysarthrie, motorische Unruhe und zerebelläre Ataxie auf. Im weiteren Verlauf kommt es zu einer rapiden Verschlechterung der zerebellären Symptomatik bis hin zur vegetativen Dysregulation mit spastischer Quadriparese und zentraler Hyperthermie. In CT- und MRT-Untersuchungen lassen sich symmetrische hypodense bzw. hyperintense Areale in der weissen Hirnsubstanz, die histologisch als diffuse Entmarkung imponieren, finden [Hill et al 2000, Kriegstein et al. 1997, Kriegstein et al. 1999, Rizzuto et al. 1997, Wolters et al. 1982].

### **1.3.3 Todesfälle**

Heroin-assoziierte Todesfälle haben vielfältige Ursachen und werden in einer heterogenen Gruppe von Personen beobachtet [Sporer 1999]. Der Drogentote infolge Opioidintoxikation ist in der Mehrzahl der Fälle nicht der junge und unerfahrene Konsument, sondern ein Drogenabhängiger in der dritten Lebensdekade mit schon länger bestehender Drogenkarriere (5-10 Jahre) [Darke und Zador 1996, Darke et al. 2000, Kaa et al. 1993, Preti et al. 2002, Sporer 1999, Steentoft et al. 2001]. Wie schon erwähnt stellt der Tod infolge Opioidüberdosierung die häufigste Todesursache unter Drogentoten dar. In der Mehrzahl gelten Todesfälle infolge Überdosierung als unbeabsichtigt [Bentley et al. 1996, Steentoft et al. 1996]. Wechselnde Qualität bzw. Reinheit der Drogen auf der Strasse, herabgesetzte Toleranz gegenüber der konsumierten Droge (z.B. nach vorangegangener Abstinenz) und Polytoxikomanie spielen hierbei eine wichtige Rolle [Preti et al. 2002, Püschel et al. 1993b]. Synergistische Effekte infolge des meist gefundenen Beikonsums von weiteren zentral dämpfenden Substanzen, insbesondere Alkohol- und/oder Benzodiazepinen, im Rahmen

eines polytoxikomanen BtM-Missbrauchs, erhöhen das Risiko einer Überdosierung. So lassen sich z.B. bei Herointoten, bei denen eine Überdosierung als Ursache angesehen wird, häufig Morphinkonzentrationen in Bereichen nachweisen, die auch bei lebenden Konsumenten gefunden werden [Darke und Zador 1996, Darke et al. 2000, Kaa et al. 1993, Penning et al. 1993, Preti et al. 2002, Püschel 1993a, Steentoft et al. 2001, Warner-Smith et al. 2001]. Dies zeigt, dass der Begriff Überdosierung in vielen Fällen irreführend ist.

## **1.4 Kokain**

Kokain ist das Hauptalkaloid der Blätter des Coca-Strauches *Erythroxylon coca* [Cregler und Mark 1986]. Die Blätter können mit oder ohne Zusatz alkalischer Pulver gekaut oder in Form der durch Extraktion gewonnenen Kokapaste geraucht werden. *Kokain-Hydrochlorid* ist ein wasserlösliches, hitzelabiles Salz und die handelsübliche Form der Droge. Die zwei Alkaloidformen „*Freebase*“ und „*Crack*“ werden durch verschiedene Verfahren aus Kokain-Hydrochlorid hergestellt und sind hitzestabil [Karch 2002, Quinn et al. 1997].

### **1.4.1 Pharmakologie und Pharmakokinetik**

Kokain-Hydrochlorid wird üblicherweise intranasal oder intravenös, die Alkaloidformen durch Rauchen oder Inhalieren konsumiert [Iten 1994]. Aufgrund seiner hohen Lipophilie passiert Kokain frei die Blut-Hirn-Schranke [Karch 2002, Oyesiku et al. 1993]. Der Wirkungseintritt erfolgt bei intravenöser Injektion und beim Rauchen innerhalb von Sekunden, bei intranasaler Applikation innerhalb von Minuten. Die Wirkdauer beträgt etwa 15 bis 60 Minuten. Seine Plasmahalbwertszeit liegt zwischen 30 bis 90 Minuten [Iten 1994, Quinn et al. 1997]. Kokain hemmt die präsynaptische Wiederaufnahme der Neurotransmitter Dopamin, Noradrenalin und Serotonin bei gleichzeitig gesteigerter Freisetzung in den synaptischen Spalt [Haen und Wodarz 1999, Quinn et al. 1997] und wirkt lokalanästhetisch, sympathomimetisch und psychotrop [Forth 1992]. Der Kokainrausch manifestiert sich initial in einer Euphorie mit übersteigertem Selbstvertrauen, Ausgelassenheit und Enthemmung und mündet häufig in

Angst, innere Unruhe, erhöhte Aggressivitätsneigung und Depression [Forth 1992, Strang et al. 1993]. Als wichtige klinische Symptome der sympathischen Hyperaktivität sind unter anderem zu erwähnen: Mydriasis, Anstieg der Körpertemperatur, Anstieg des Blutdrucks, Tachyarrhythmien, Neigung zu Vasospasmen, Lungenfunktionsstörungen, Obstipation und Harnverhalt [Cregler und Mark 1986, Forth 1992, Karch 2002]. Kokain wird in Abwesenheit von Alkohol hauptsächlich zu den hydrophilen Hauptmetaboliten Benzoylecgonin (Plasmahalbwertszeit etwa 6 Stunden) und Methylecgonin (Plasmahalbwertszeit etwa 4 Stunden) abgebaut, die pharmakologisch inaktiv sind und über die Niere ausgeschieden werden [Karch 2002]. In Anwesenheit von Alkohol entsteht über einen Transmethylierungsschritt zusätzlich Cocaethylen, welches ein ähnliches pharmakologisches Profil wie Kokain besitzt [Karch 2002, Quinn et al. 1997]. Kokain verfügt über ein hohes Missbrauchs- und Abhängigkeitspotential [Forth 1992]. Bei häufigem Kokainkonsum lässt sich eine schnell einsetzende Toleranzentwicklung beobachten [Quinn et al. 1997].

#### **1.4.2 Kokain und ZNS**

##### **Neuroradiologische Befunde:**

Bei chronischem Kokainkonsum wurde in CT-Untersuchungen eine diffuse Hirnatrophie festgestellt [Pascual-Leone et al. 1991]. In der MRT fanden sich bei Kokainkonsumenten signifikant häufiger fokale, hyperintense Bereiche in der weissen Hirnsubstanz als bei Kontrollpersonen, welche ischämischen Läsionen zugeordnet wurden [Bartzokis et al. 1999, Lyoo et al. 2004, Volkow et al. 1988a]. Demgegenüber zeigten andere neuroradiologische Studien keine signifikanten Unterschiede im Hirnvolumen oder im Vorhandensein von Läsionen der weissen Hirnsubstanz zwischen Kokainkonsumenten und Kontrollpersonen [Chang et al. 1997, Jacobsen et al. 2001]. In PET- und SPECT Untersuchungen wurde bei Kokainabusus ein reduzierter zerebraler Glukosemetabolismus bzw. ein zerebrales Perfusionsdefizit aufgezeigt [Ernst et al. 2000, Gottschalk und Kosten 2002, London et al. 1990, Strickland et al. 1993, Tumeh et al. 1990, Volkow 1988b, Volkow et al. 1991]. In MR-Angiographie-Untersuchungen konnte ferner eine dosisabhängige zerebrale Vasokonstriktion beobachtet werden [Kaufman et al. 1998].

**Zerebrovaskuläre Komplikationen:**

Kokain ist die am häufigsten mit akuten zerebrovaskulären Ereignissen assoziierte Droge [Büttner et al. 2003, Kaku und Lowenstein 1990, Levine et al. 1991, Scheid et al. 1999]. Es kann sowohl zu ischämischen als auch zu hämorrhagischen Hirninfarkten kommen, welche sich Minuten bis Stunden nach Kokainaufnahme manifestieren [Brown et al. 1992, Brust 1993, Cregler und Mark 1986, Oyesiku et al. 1993]. Andererseits gibt es auch Studien, die keinen Zusammenhang zwischen Kokainkonsum und Hirninfarkten feststellen konnten [Qureshi et al. 2001]. Im Gegensatz zu nicht mit Kokain assoziierten Hirninfarkten lassen sich Kokain-induzierte Hirninfarkte hauptsächlich bei jungen Erwachsenen in der vierten Lebensdekade beobachten [Karch 2002]. Als mögliche Ursachen für Kokain-assoziierte ischämische Hirninfarkte kann z.B. ein zerebraler Vasospasmus [Strickland et al. 1993, Levine et al. 1991], kardiale Arrhythmien [Levine et al. 1991] oder eine gestörte Hämostase [Jennings et al. 1993] gesehen werden. Bei Kokain-assoziierten hämorrhagischen Hirninfarkten lassen sich sowohl intrazerebrale als auch subarachnoidale Hämorrhagien nachweisen [Karch 2002]. Die Blutungen sind zum Teil mit vorbestehenden Aneurysmen oder arteriovenösen Malformationen assoziiert [Karch 2002, Oyesiku et al. 1993, Scheid et al. 1999]. Ein plötzlicher Anstieg des arteriellen Blutdrucks kann einen prädisponierenden Faktor darstellen [Cregler und Mark 1986, Kibayashi et al. 1995].

**Zerebrale Krampfanfälle:**

Die Inzidenz von Krampfanfällen bei Kokainkonsumenten wird mit 2-10% angegeben [Derlet und Albertson 1989a, Dhuna et al. 1991, Lowenstein et al. 1987]. In der Mehrzahl der Fälle handelt es sich um einmalige, generalisierte tonisch-klonische Anfälle [Dhuna et al. 1991, Pascual-Leone et al. 1990]. Es wurde allerdings auch von letalen Krampfanfällen berichtet [Lathers et al. 1988]. Ein Kokain-induzierter Krampfanfall kann als Folge von zerebrovaskulären Komplikationen bzw. Überdosierungen auftreten oder die Manifestation einer bereits vorbestehenden Krampfneigung sein, die durch den Kokainkonsum exazerbiert [Dhuna et al. 1991, Karch 2002]. Krampfanfälle können sich allerdings auch im Rahmen gewohnheits-mässigen Konsums ereignen [Scheid et al. 1999]. Als Pathomechanismen werden ein direkter dosisabhängiger konvulsiver Effekt, eine Senkung der Krampfschwelle oder die Induktion kardialer Arrhythmien vermutet [Dhuna et al. 1991, Lathers et al. 1988].

### 1.4.3 Todesfälle

Für Kokain-assoziierte Todesfälle werden zahlreiche Ursachen beschrieben. So können die bereits unter 1.4.2 beschriebenen zerebrovaskulären Komplikationen mitunter tödlich verlaufen [Lundberg et al. 1977, Mittleman und Wetli 1987]. Nach akuter Aufnahme kann Kokain über Koronarspasmen zu tödlichen Myokardinfarkten führen [Rogers et al. 1986, Tardiff et al. 1989]. Andere Autoren erklären die Todesfälle bei chronischen Kokainkonsumenten dadurch, dass chronische Kokainaufnahme strukturelle Herzveränderungen hervorrufen kann, die das Auftreten von tödlichen Arrhythmien fördern [Karch und Stephens 1991, Karch 2002].

## 1.5 Cannabis

Der Oberbegriff Cannabis umfasst alle psychoaktiven Betäubungsmittelformen der Hanfpflanze *Cannabis sativa* [Iten 1994]. Es sind etwa 60 Inhaltsstoffe, sogenannte Cannabinoide, identifiziert. Das für die psychotrope Wirkung hauptverantwortliche Cannabinoid ist das delta<sup>9</sup>-Tetrahydrocannabinol (THC) [Ashton 2001, Forth 1992]. Der THC-Gehalt ist stark abhängig von Standort, Klima und Erntezeit der Hanfpflanze sowie von der Aufbereitungsform und Lagerung der Cannabis-Produkte [Iten 1994]. Cannabis ist die in Deutschland am häufigsten konsumierte illegale Droge [Bundeskriminalamt 2002]. *Marihuana* ist ein Gemisch aus getrockneten Blättern, Blüten und Stengelteilen mit einem THC-Gehalt von etwa 0.5-7%. *Haschisch* besteht aus dem getrockneten Harz der Blütenstände weiblicher Hanfpflanzen und enthält etwa 2-10% THC. Das *Haschischöl* mit einem THC-Gehalt von etwa 10-30% wird durch Extraktion mit organischen Lösungsmitteln hergestellt [Ashton 2001, Iten 1994].

### 1.5.1 Pharmakologie und Pharmakokinetik

Üblicherweise werden Cannabisprodukte mit Tabak vermischt und geraucht. Oft werden sie auch Gebäck oder Tee beigemischt und oral aufgenommen [Ashton 2001, Iten 1994]. THC wird nach dem Rauchen schnell absorbiert und erreicht das Gehirn innerhalb von Minuten. Die Wirkung von THC tritt bei oraler Aufnahme wegen der schlechten

Bioverfügbarkeit erst 0.5-2.5 Stunden nach Aufnahme ein und ist wesentlich schwächer ausgeprägt als beim Rauchen. Es kommt nach THC-Einnahme zu einer raschen Umverteilung aus dem Blut in andere Gewebe. Aufgrund der hohen Lipophilie akkumuliert THC im Fettgewebe, aus dem es nur langsam wieder freigegeben wird. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt etwa 7 Tage [Ashton 2001]. THC wird in der Leber metabolisiert, wobei der pharmakologisch wirksame Hauptmetabolit das 11-Hydroxy-THC ist. Die Metaboliten werden über die Niere und den Darm ausgeschieden [Ashton 2001, Iten 1994].

Cannabinoide üben Ihre Wirkung durch Interaktion mit spezifischen G-Protein gekoppelten, endogenen Cannabinoidrezeptoren aus [Ameri 1999, Ashton 2001]. Cannabinoide wirken zentral psychotrop, anxiolytisch, dosisabhängig sedativ oder erregend, analgetisch, antikonvulsiv und antiemetisch [Ashton 2001]. Periphere Wirkungen sind unter anderem: Vasodilatation, Hypertonie, Reflextachykardie und Immunsuppression [Ameri 1999]. Die akut toxische Wirkung von Cannabis ist sehr gering, es existieren keine Berichte über Todesfälle infolge akutem Cannabiskonsums [Ashton 2001]. Regelmässiger Cannabiskonsum kann zu einer Toleranzentwicklung [Ameri 1999] und zu Abhängigkeit führen [Iten 1994].

### **1.5.2 Cannabis und ZNS**

THC verteilt sich innerhalb des Gehirns heterogen, die höchsten Konzentrationen finden sich in neokortikalen, limbischen und sensomotorischen Arealen [Ashton 2001, Iversen 2003]. Bisher konnten zwei verschiedene Cannabinoid (CB)-Rezeptoren identifiziert werden. Der CB1- und der CB2-Rezeptor [Pertwee 1997]. CB1-Rezeptoren werden vor allem in weiten Teilen des Gehirns nachgewiesen. Die höchste Dichte findet sich in Substantia nigra, Basalganglien, Hippokampus und Cerebellum [Ameri 1999, Breivogel und Childers 1998, Herkenham 1992]. Die unter Cannabiskonsum zu beobachtenden kognitiven und motorischen Störungen korrelieren mit diesen spezifischen Verteilungen des CB1-Rezeptors [Ameri 1999]. Im Hirnstamm findet sich eine sehr niedrige Dichte von CB1-Rezeptoren, was die fehlende akute Toxizität und Letalität von Cannabis erklärt [Abood und Martin 1992]. CB2-Rezeptoren lassen sich ausschliesslich peripher im lymphatischen Gewebe nachweisen [Ameri 1999]. Diese Lokalisation macht die beobachtete Immunsuppression bei langfristigem Cannabisabusus verständlich [Pertwee 1997].

**Neuroradiologische Befunde:**

In MRT-Untersuchungen an langjährigen Cannabiskonsumenten konnten keine auffälligen Veränderungen festgestellt werden [Block et al. 2000]. Bei akutem Cannabiskonsum konnte eine transiente Vasodilatation mit Steigerung der zerebralen Durchblutung und des zerebralen Glukosemetabolismus in SPECT- und PET-Untersuchungen nachgewiesen werden [Mathew et al. 1997, Volkow et al. 1996]. Demgegenüber wurde bei chronischem Cannabiskonsum eine erniedrigte Hirndurchblutung sowie ein verminderter Glukosemetabolismus v.a. im frontalen Kortex und Cerebellum beobachtet [Amen und Waugh 1998, Block et al. 2000, Lundqvist et al. 2001, Volkow et al. 1996].

**Zerebrovaskuläre Komplikationen:**

Zerebrovaskuläre Komplikationen nach Cannabiskonsum sind selten. Es gibt vereinzelt Berichte über Hirninfarkte [Barnes et al. 1992, Zachariah 1991] und transitorisch ischämische Attacken [Mouzak et al. 2000]. In all diesen Studien wurde Cannabis über Jahre in hoher Dosierung konsumiert, während der Konsum anderer Drogen verneint wird. Die Autoren vermuten einen Cannabis-induzierten Vasospasmus bzw. eine Cannabis-induzierte Hypotension als Ursache.

**1.6 Amphetamine**

Amphetamine umfassen eine Vielzahl von Substanzen, bei denen es sich um Derivate des Phenylethylamins handelt. Sie gehören zu den Psychostimulanzien [Felgenhauer und Zilker 1999, Quinn et al. 1997]. Die Hauptvertreter dieser Substanzgruppe sind das *Amphetamin* und das *Methamphetamin* („Speed“). Die Methylenedioxy-Derivate des Amphetamins und Methamphetamins repräsentieren die grösste Gruppe der synthetisch hergestellten Designerdrogen, die *amphetaminergen Designerdrogen* [Christophersen 2000]. Unter dem Oberbegriff „*Ecstasy*“ werden die verschiedensten halluzinogenen Amphetaminderivate zusammengefasst, wobei der Hauptwirkstoff das *MDMA* (3,4-Methylenedioxy-methamphetamin) ist [Obrocki et al. 2001]. „*Ecstasy*“ ist derzeit unter Jugendlichen und jungen Erwachsenen in Deutschland die am häufigsten konsumierte synthetische Droge [Bundeskriminalamt 2002, Obrocki et al. 1998, Thomasius 2000, Tretter und Federmann 2000].

### 1.6.1 Pharmakologie und Pharmakokinetik

*Amphetamin* und *Methamphetamin* kann oral, intravenös oder durch Rauchen/Inhalation aufgenommen werden. Es ist in Form von Pulver, Tabletten, Kapseln oder Flüssigkeiten verbreitet. Beide Substanzen werden nach oraler Einnahme gastrointestinal nahezu vollständig resorbiert [Karch 2002]. Sie sind lipophil und permeieren schnell die Blut-Hirn-Schranke. Die Wirkung setzt bei oraler Aufnahme etwa nach 30 Minuten ein und dauert etwa 4-8 Stunden. Die Plasmahalbwertszeiten liegen abhängig vom pH-Wert des Urins bei Amphetamin zwischen 10-30 Stunden und bei Methamphetamin zwischen 8-17 Stunden [Quinn et al. 1997]. Amphetamin und Methamphetamin wird sowohl zu pharmakologisch aktiven als auch inaktiven Metaboliten verstoffwechselt. Die Ausscheidung erfolgt pH-abhängig in unveränderter Form oder in Form der Metaboliten hauptsächlich über den Urin [Iten 1994]. Amphetamin und Methamphetamin wirkt indirekt noradrenerg und dopaminerg. Beide Substanzen führen zu einer erhöhten Freisetzung und verminderten Wiederaufnahme der Neurotransmitter Noradrenalin und Dopamin an den präsynaptischen Nervenendigungen [Karch 2002, White und Kalivas 1998]. Die stark stimulierende und sympathomimetische Wirkung auf das ZNS und das Herz-Kreislauf-System steht im Vordergrund. So kommt es zu einer Antriebssteigerung, das Hungergefühl wird unterdrückt und die Müdigkeit wird überwunden. Der sympathomimetische Effekt führt zu Blutdruckerhöhungen und Tachyarrhythmien [Felgenhauer und Zilker 1999, Iten 1994]. Chronischer Amphetamin- und Methamphetaminabusus führt zu einer Toleranzentwicklung und zu Abhängigkeit [Forth 1992, Iten 1994].

„*Ecstasy*“ wird meist als Tablette konsumiert. MDMA wird nach oraler Aufnahme schnell absorbiert [Karch 2002]. Aufgrund seiner hohen Lipophilie verfügt MDMA über eine gute Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke mit rascher Anflutung in das ZNS [Rochester und Kirchner 1999]. 20-60 Minuten nach der Aufnahme tritt die psychotrope Wirkung ein und hält etwa 3-5 Stunden an. MDMA wird zu psychoaktiven und inaktiven Metaboliten verstoffwechselt. 3,4-Methylenedioxyamphetamin (MDA) ist der aktive Hauptmetabolit des MDMA. Die Ausscheidung erfolgt sowohl in unveränderter als auch in metabolisierter Form hauptsächlich über den Urin. Die Plasmahalbwertszeit beträgt etwa 8 Stunden [Green et al. 2003, Karch 2002]. Neben der geringer ausgeprägten

amphetaminergen Wirkung besitzt MDMA hauptsächlich serotonerge Eigenschaften. Es kommt zu einer gesteigerten präsynaptischen Serotonin-Ausschüttung bei gleichzeitiger Reuptake-Hemmung. Zusätzlich wird die Neusynthese von Serotonin gehemmt. MDMA nimmt eine Zwischenstellung zwischen Stimulanzien und Halluzinogenen ein [Felgenhauer und Zilker 1999]. Die halluzinatorische Komponente bewirkt beim Konsumenten den subjektiven Eindruck einer intensivierten Wahrnehmung der Umwelt in Bezug auf Farben, Formen, Atmosphäre, akustische Eindrücke und Zeit. Bei wiederholter Anwendung kommt es zu Entwicklung von Toleranz und Abhängigkeit [Ameri 1999].

### 1.6.2 Amphetamine und ZNS

Bei *Amphetamin-* und *Methamphetamin*-Einnahme können negative Effekte auf das ZNS in Form von Krampfanfällen, gesteigerter Erregbarkeit und Psychosen auftreten, die oft von aggressivem Verhalten und Suizidalität begleitet sind [Derlet et al 1989b, Hart und Wallace 1975, Logan et al. 1998, Zhu et al. 2000]. In mehreren Veröffentlichungen wurden ischämische Hirninfarkte sowie subarachnoidale und intrazerebrale Blutungen nach Konsum von Amphetamin und Methamphetamin nachgewiesen [Bostwick 1981, Caplan et al. 1982, Heye und Hankey 1996, Karch et al. 1999, Lukes 1983, Selmi et al. 1995, Yen et al. 1994, Zhu et al. 2000]. Nur in wenigen Fällen war eine vorbestehende arteriovenöse Malformation zu finden [Lukes 1983, Selmi et al. 1995, Yen et al. 1994]. In der Mehrzahl der Fälle konnte sich keine zugrunde liegende Läsion erkennen lassen. Als Ursache wurde eine akute Drogeninduzierte Hypertonie [Heye und Hankey 1996, Logan et al. 1998] oder eine zerebrale Vaskulitis [Bostwick 1981, Brust 1997, Zhu et al. 2000] angenommen. Die vasokonstriktischen Effekte von Amphetamin und Methamphetamin stellen neben einer zerebralen Vaskulitis eine weitere mögliche Ursache der Entwicklung ischämischer Hirninfarkte dar [Perez et al. 1999]. Ferner gibt es bei Amphetamin- und Methamphetaminabusus Hinweise auf neurotoxische Effekte, insbesondere auf die Substantia nigra [Davidson et al. 2001, Frost und Cadet 2000, Guilarte 2001, Lyles und Cadet 2003].

Zahlreiche Tierexperimente weisen in Langzeituntersuchungen mit *MDMA* auf eine Schädigung serotonerger und dopaminerger Neurone hin [Ameri 1999, Battaglia et al.

1988, Commins et al. 1987, Green et al. 2003, Insel et al. 1989, Ricaurte et al. 1988, 1992, 2000, Sprague et al. 1998]. Vor dem Hintergrund dieser Erkenntnisse aus den Tierversuchen und neueren Untersuchungen am Menschen erscheint es wahrscheinlich, dass MDMA auch neurotoxische Veränderungen beim Menschen induziert [Bolla et al. 1998, Curran 2000, Kish 2002, Lyles und Cadet 2003, McCann et al. 1998, 2000, Obrocki et al. 2001, Ricaurte et al. 2000, Verbaten 2003]. So fanden sich bei Personen mit langzeitigem MDMA-Konsum erniedrigte Spiegel von Serotonin und seiner Metaboliten im Liquor [Bolla et al. 1998, McCann et al. 2000]. In anderen Studien wurde eine erniedrigte Anzahl von Serotonintransportern und -rezeptoren im Gehirn beobachtet [McCann et al. 1998, Reneman et al. 2000, Ricaurte et al. 2000]. In einer Analyse mit SPECT konnte nach akuter Einnahme von MDMA eine zerebrale Vasokonstriktion nachgewiesen werden [Reneman et al. 2000]. Eine weitere SPECT-Untersuchung fand bei „Ecstasy“-Konsumenten eine Beeinflussung des regionalen zerebralen Blutflusses [Chang et al. 2000]. Veränderungen im zerebralen Glukosemetabolismus wurden in PET-Untersuchungen beschrieben [Obrocki et al. 1999]. Bilaterale hyperintense Läsionen im Globus pallidus konnten sich bei „Ecstasy“-Konsumenten sowohl in der MRT als auch autoptisch in Form von Nekrosen erkennen lassen [Spatt et al. 1997, Squier et al. 1995]. Es gibt vereinzelt Berichte sowohl über ischämische Hirninfarkte als auch über subarachnoidale und intrazerebrale Hämorrhagien nach „Ecstasy“-Konsum [Gledhill et al. 1993, Hanyu et al. 1995, Hughes et al. 1993, Manchanda und Connolly 1993, Schlaeppli et al. 1999]. Weiterhin sind zerebrale Krampfanfälle infolge „Ecstasy“-Einnahme dokumentiert [Henry et al. 1992, Thomasius et al. 1997]. Auch liegen Veröffentlichungen über eine Sinusvenenthrombose und eine Leukoenzephalopathie als Folge von MDMA-Aufnahme vor [Bertram et al. 1999, Rothwell und Grant 1993].

### **1.6.3 Todesfälle**

Die bereits erwähnten subarachnoidalen und intrazerebralen Blutungen nach Einnahme von *Amphetamin* und *Methamphetamin* nehmen mitunter einen tödlichen Verlauf. Daneben können auch kardiale Komplikationen todesursächlich sein [Karch et al. 1999, Logan et al. 1998, Zhu et al. 2000].

Obwohl die Todesfallzahlen nach Einnahme von „*Ecstasy*“ gemessen an der Zahl der Konsumenten vergleichsweise niedrig sind, wird weltweit über „*Ecstasy*“-assoziierte Todesfälle berichtet. Die Überhitzung des Körpers durch den Eingriff in die zentrale Thermoregulation und die körperliche Hyperaktivität in überhitzten Räumen, verbunden mit Dehydratation und Elektrolytverlust sind hierbei wichtige Bedingungsfaktoren. Als Todesursachen werden die Folgen von kardiovaskulären Komplikationen, disseminierter intravasaler Koagulation, Rhabdomyolyse, akutem Nierenversagen und akutem Leberversagen angesehen [Byard et al. 1998, Dowling et al. 1987, Fineschi et al. 1999, Gill et al. 2002, Henry et al. 1992, Jones 1998, Kalant 2001, Milroy et al. 1996, Thomasius et al. 1997] In einer Untersuchung von Milroy et al. (1996) konnten verschiedene neuropathologische Befunde wie fokale Blutungen, Hirnödeme und Nervenzelldegenerationen erhoben werden.

### **1.7 Beta-Amyloid-Precursor-Protein ( $\beta$ -APP)**

$\beta$ -APP ist ein transmembranöses Glykoprotein, welches nach Synthese im Perikaryon einem schnellen anterograden axonalen Transport unterliegt. Es wird im Nervensystem ubiquitär exprimiert. Läsionen des axonalen Zytoskeletts führen zu einer Störung der Membranpermeabilität und des axonalen Transports. In Folge kommt es zu einer Anreicherung von  $\beta$ -APP proximal der Läsion [Oehmichen et al. 1998, Sherriff et al. 1994a, 1994b]. Da  $\beta$ -APP innerhalb kurzer Zeit an Stellen axonaler Schäden akkumuliert und immunhistochemisch bereits 1,75-3 Stunden nach axonaler Schädigung nachgewiesen werden kann, ist es konventionellen histologischen Methoden wie z.B. der Silberimprägnation weit überlegen [Blumbergs et al. 1995, Gentleman et al. 1995, McKenzie et al. 1996, Oehmichen et al. 1998, Sherriff et al. 1994b]. Auch andere Proteine, welche einem schnellen axonalen Transport unterliegen, akkumulieren bei Axonschäden in nachweisbaren Konzentrationen.  $\beta$ -APP wird jedoch aufgrund der höchsten Sensitivität als immunhistochemischer Marker der Wahl für den Nachweis von Axonschäden in der weissen Hirnsubstanz gesehen [Geddes et al 2000, Sherriff et al. 1994a]. Der immunhistochemische  $\beta$ -APP Nachweis bleibt bis 1-3 Monate nach axonaler Schädigung positiv [Geddes et al 2000, Blumbergs et al. 1994].

$\beta$ -APP wurde in vielen immunhistochemischen Untersuchungen bei traumatischen Hirn- und Rückenmarksläsionen nachgewiesen [Ahlgren et al. 1996, Blumbergs et al. 1995, Gentleman et al. 1993, 1994, McKenzie et al. 1996, Sherriff et al. 1994b]. Eine  $\beta$ -APP-Akkumulation in der weissen Hirnsubstanz konnte allerdings auch bei hypoxischer ZNS-Schädigung [Dolinak et al. 2000b, Kaur et al. 1999] und bei Hypoglykämie beobachtet werden [Dolinak et al. 2000a].  $\beta$ -APP detektierbare Axonschädigungen liegen weiterhin bei demyelinisierenden Erkrankungen wie der Multiplen Sklerose [Kornek et al. 2000, Kuhlmann et al. 2002], bei Infektionen wie z.B. der Malaria [Medana et al. 2002] oder der HIV-1 Infektion, hier vor allem bei der HIV-1 Leukoenzephalopathie [Giometto et al. 1997, Gray et al. 1998, Raja et al. 1997, Adle-Biassette et al. 1999] und bei subkortikalen ischämischen Erkrankungen wie der subkortikalen vaskulären Demenz vor [Suenaga et al. 1994, Teahan et al. 2002].

## **1.8 Fragestellung**

Ausgehend von den Berichten über eine neuroradiologisch nachweisbare Schädigung nach Drogeneinnahme stellt sich die Frage, ob es dabei auch zu einer morphologisch nachweisbaren Schädigung der weissen Hirnsubstanz kommt. Dieser Frage geht die vorliegende Arbeit nach. Hierzu wurde einer an Drogen verstorbenen Gruppe eine Kontrollgruppe gegenübergestellt. An beiden erfolgte die immunhistochemische Untersuchung der weissen Hirnsubstanz mittels eines Antikörpers gegen das  $\beta$ -APP und die Auswertung auf lichtmikroskopischer Ebene. Mit der zusätzlichen Einbeziehung von HIV-1 infizierten, verstorbenen Personen soll ein Vergleich zu einer Infektionskrankheit, bei der es bekanntermaßen zu einer Schädigung der weissen Hirnsubstanz kommt, vorgenommen werden.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Untersuchungsmaterial

Es wurden die Gehirne von 30 Drogentodesfällen aus dem Institut für Rechtsmedizin der Universität München untersucht. Auswahlkriterium war die postmortale Liegezeit und das Ergebnis eines noch während der Obduktion durchgeführten Drogenschnelltests. In allen Fällen erfolgte eine chemisch-toxikologische Zusatzuntersuchung sowie ein HIV-Schnelltest. Soweit vorhanden, wurden die Ermittlungsunterlagen der Polizei und Staatsanwaltschaft und die Daten des Bayerischen Landeskriminalamtes mit einbezogen. Als Kontrollfälle dienten die Gehirne 20 Verstorbener ohne Hinweis auf Drogen-, Alkohol- oder Medikamentenmissbrauch und ohne Erkrankungen des ZNS. Zusätzlich wurden 9 HIV-1 infizierte, verstorbene Personen untersucht. In keinem der oben genannten Fälle fanden sich Anhaltspunkte für ein vorausgegangenes Schädelhirntrauma. Die asservierten Gehirne wurden nach 14-tägiger Fixation in 4% igem gepufferten Formalin in 0,5 bis 1 cm dicke koronare Scheiben geschnitten und nachfolgende Hirnregionen entnommen und untersucht:

1. Frontoorbitalregion - weisse Substanz (Orb-ws)
2. Frontalregion - weisse Substanz (Fro-ws)
3. Temporalregion - weisse Substanz (Tem-ws)
4. Parietalregion - weisse Substanz (Par-ws)
5. Occipitalregion - weisse Substanz (Occ-ws)
6. Capsula interna (Ca-int)
7. Mesencephalon (Mes)
8. Pons
9. Medulla oblongata (Med)
10. Kleinhirn - weisse Substanz (KH-ws)

## 2.2 Neurohistopathologische Untersuchungen

An 5 µm dicken, paraffineingebetteten Schnittpräparaten der oben aufgeführten Regionen wurde eine Färbung mit Hämatoxylin-Eosin, eine kombinierte Nervenzell-/Markscheidenfärbung Luxol-Fast Blue (Klüver-Barrera), eine Bindegewebsfärbung nach van-Gieson Elastica sowie eine PAS (Perjod-acid-Schiff)- und Eisenreaktion durchgeführt und systematisch von Herrn Priv.-Doz. Dr. Andreas Büttner, Institut für Rechtsmedizin München, mikroskopisch durchgemustert.

## 2.3 Immunhistochemische Untersuchung des $\beta$ -APP

Ziel der Immunhistochemie ist die Identifizierung und Lokalisation zellulärer Antigene mit Hilfe spezifisch gegen diese gerichteter Antikörper. Eine stattfindende Antigen-Antikörper-Reaktion wird durch farbgebende Enzymmarker sichtbar gemacht. Diese Methode wurde gewählt, da sie als etablierte Methode eine sehr sichere Identifizierung der zu untersuchenden Zellen, beziehungsweise der Zell- und Gewebsbestandteile erlaubt und am vorliegenden Material reliabel anzuwenden ist.

Die Behandlung der einzelnen unter 2.1 aufgeführten Gewebeschnitte erfolgte nach einer modifizierten Avidin-Biotin-Complex (ABC)-Methode [Boenisch 2003, Hsu et al. 1982]. Bei der ABC-Methode handelt es sich um ein indirektes immunhistochemisches Nachweisverfahren, welches aus den folgenden Grundsritten besteht:

- Spezifisch gegen das zu untersuchende Antigen gerichteter primärer Antikörper
- Biotin-konjugierter (biotinierter) Sekundärantikörper, welcher an den Primärantikörper bindet
- Komplex aus Peroxidase-konjugiertem Streptavidin, der an das Biotin des Sekundärantikörpers bindet und zugleich die Farbreaktion vermittelt.

Vor Beginn der eigentlichen Färbungen stand die Erstellung einer Verdünnungsreihe, um die optimale Antikörperkonzentration zu ermitteln. Während jedes Färbvorgangs lief eine Negativ- und Positivkontrolle zur Überprüfung der Spezifität der Immunreaktivität mit. Die

Visualisierung erfolgte mittels Diaminobenzidin (DAB)-Chromogen, welches lichtmikroskopisch an den Stellen einer stattgefundenen Antigen-Antikörper Bindung als braunes Präzipitat sichtbar wird [Boenisch 2003].

Als Primärantikörper wurde zur Untersuchung möglicher Axonschäden in der weissen Hirnsubstanz ein Antikörper gegen das  $\beta$ -APP verwendet. Die immunhistochemische Färbung wurde, den nachfolgend aufgelisteten Schritten entsprechend, jeweils an den Gewebsschnitten der Drogen-, Kontroll- und HIV-1-infizierten-Fälle bei Raumtemperatur durchgeführt. Die detaillierten Angaben sowie die Bezugsquellen der verwendeten Substanzen finden sich im Anhang (Kapitel 6.8).

- *Entparaffinierung* in Xylol für 2x10 Min.
- *Rehydratation* in absteigender Ethanolreihe 2x100%ig, 2x90%ig, 2x80%ig, 2x70%ig für jeweils 1 Min.
- *Hintergrundreduktion* durch Gewebebehandlung mit Ethanol/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Lösung 3%ig für 10 Min. zur Unterdrückung der endogenen Peroxidaseaktivität.
- Spülen in Aqua destillata.
- Waschen in Phosphate buffered saline (PBS)-Puffer für 10 Min.
- *Thermische Vorbehandlung des Gewebes* für den Primärantikörper durch Erhitzen in der Mikrowelle (800 Watt) für 2x5 Min. in Citratpuffer.
- Abkühlung für 20 Min. in der Citratpufferlösung.
- Waschen in PBS-Puffer für 10 Min.
- *Blockierung unspezifischer Bindungen* durch 10%iges nicht-immun Serum (Ziege) [Histostain<sup>®</sup>-Plus Kit/Gebrauchsfertiges Reagens A] für 8 Min. in der Feuchtkammer.
- Abkippen des Reagens A.
- Inkubation mit dem *Primärantikörper* Anti- $\beta$ -APP (Verdünnung 1:200 in Dako<sup>®</sup> Antibody Diluent) für 1 Stunde in der Feuchtkammer.
- Waschen mit PBS-Puffer für 2x2 Min.
- Inkubation mit dem *biotinilierten Sekundärantikörper* [Histostain<sup>®</sup>-Plus Kit/Gebrauchsfertiges Reagens B] für 10-15 Min. in der Feuchtkammer.
- Waschen in PBS-Puffer für 2x2 Min.

- Inkubation mit dem *Streptavidin-Peroxidase-Konjugat* [Histostain®-Plus Kit/Gebrauchsfertiges Reagens C] für 10-15 Min. in der Feuchtkammer.
- Waschen in PBS-Puffer für 2x2 Min.
- Inkubation mit der *DAB-Lösung* (3,3'-Diaminobenzidine Tetrahydrochlorid Substrate Kit) für 5 Min. bei offener Feuchtkammer.
- Waschen für 10 Min. in Aqua destillata.
- *Gegenfärbung* mit Mayer's Hämalaun für 3 Min.
- Bläuen unter fließendem Leitungswasser für 10 Min.
- *Dehydratation* in aufsteigender Ethanolreihe 2x70%ig, 2x80%ig, 2x90%ig, 2x100%ig für jeweils 1 Min.
- Einlegen in Xylol 2x je 5 Min.
- Einschliessen der Gewebeschnitte in Histofluid.

## 2.4 Morphometrische Auswertung

Die Auswertung erfolgte unter einem Leitz Laborlux S Mikroskop bei 400-facher Vergrößerung.

Die Bestimmung axonaler Schädigungen der weissen Hirnsubstanz mittels  $\beta$ -APP erfolgte semiquantitativ nach einer Klassifikation von Gentleman et al. (1995) und Oehmichen et al. (1998):

- 0 = kein  $\beta$ -APP Nachweis,
- 1 = geringgradige  $\beta$ -APP positive Anfärbung von Axonen in Form von Bündeln oder globulären Strukturen,
- 2 = mehrfache  $\beta$ -APP Foci,
- 3 = ausgeprägte  $\beta$ -APP Ablagerungen über weite Areale.

## **2.5 Statistische Auswertung**

Nach Erhebung der Daten am histologischen Schnitt erfolgte die Eingabe der Parameter in eine Datenmatrix. Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte unter Verwendung des SPSS-Programms (Statistical Package for the Social Sciences). Neben dem Student's t-Test für unabhängige Stichproben kam der nicht-parametrische Mann-Whitney Test zur Anwendung. Hierbei gelten p-Werte von unter 0,05 als statistisch signifikant.

Die graphische Darstellung der Daten erfolgte mit dem Programm Microsoft Excel 2002.

## **3 Ergebnisse**

### **3.1 Allgemeine Daten**

Die Gruppe der untersuchten Drogentoten umfasste 20 männliche Personen im Alter von 16 bis 44 Jahren (Mittelwert: 27 Jahre) und 10 weibliche Personen im Alter von 18 bis 38 Jahren (Mittelwert: 24 Jahre). Die post mortem-Zeiten lagen im Bereich zwischen 3 bis 92 Stunden (Mittelwert: 34 Stunden). Die Dauer des polizeilich bekannten Drogenkonsums betrug 4 bis 264 Monate (Mittelwert: 68 Monate), in 5 Fällen konnte die Dauer nicht in Erfahrung gebracht werden (siehe Tabelle 7.1 im Anhang).

Die Kontrollgruppe bestand aus 13 männlichen Personen im Alter von 27 bis 51 Jahren (Mittelwert: 40 Jahre) und 7 weiblichen Personen im Alter von 12 bis 59 Jahren (Mittelwert: 34 Jahre). Die post mortem-Zeiten betrugen 3 bis 83 Stunden (Mittelwert: 31 Stunden). In allen Fällen waren aus der Vorgeschichte keine neurologischen/psychiatrischen Erkrankungen bekannt und sowohl die Obduktion als auch die histopathologische Untersuchung ergab keine Hinweise auf eine ZNS-Erkrankung (siehe Tabelle 7.2 im Anhang).

Der bei jedem Verstorbenen vor der Obduktion durchgeführte HIV-Schnelltest fiel in allen Fällen der Drogen- und Kontrollgruppe negativ aus.

Die Gruppe der HIV-1 infizierten, verstorbenen Personen setzte sich aus 9 männlichen Personen im Alter von 26 bis 59 Jahren (Mittelwert 36 Jahre) zusammen. Post mortem-Zeiten liessen sich im Bereich zwischen 9 bis 78 Stunden (Mittelwert: 37 Stunden) finden (siehe Tabelle 7.3 im Anhang).

### **3.2 Chemisch-toxikologische Untersuchungen**

Bei der chemisch-toxikologischen Zusatzuntersuchung zeigte sich in allen Drogentodesfällen die Aufnahme weiterer Substanzen, daher wurde eine Klassifizierung nach der todesursächlichen Substanz in die folgenden Gruppen vorgenommen:

<b>Substanz</b>	<b>Anzahl</b>	<b>% der Fälle</b>
Heroin	15	50
Substitutionsmittel	12	40
MDMA	2	6
Kokain	1	3

Die chemisch-toxikologische Untersuchung zeigte, dass 90% der Drogentoten an einer Opioidintoxikation verstarben. Bei der Verteilung der Opioiden auf die verschiedenen Substanzgruppen war Heroin allein und/oder in Kombination mit Ersatzstoffen in folgender Häufigkeitsverteilung nachzuweisen:

<b>Opioid</b>	<b>Anzahl</b>	<b>% der Fälle</b>
Heroin/Dihydrocodein	12	44
Heroin	7	26
Dihydrocodein	4	15
Methadon	4	15

In allen Fällen wurde ein Beikonsum, oft mit mehreren Substanzen gleichzeitig, beobachtet. Dieser liess sich wie folgt aufgliedern:

<b>Substanz</b>	<b>Anzahl</b>	<b>% der Fälle</b>
Benzodiazepine	22	73
Cannabis	7	23
Kokain	2	7
Trizyklische Antidepressiva	3	10
Alkohol/Heroin	5	17
Alkohol/Dihydrocodein	4	13
Amphetamine	2	7

### 3.3 Neurohistopathologische Untersuchungen

#### **Hirnödem:**

Im Vergleich zur Kontrollgruppe wies die Drogengruppe nur in der frontoorbitalen, parietalen und occipitalen weissen Hirnsubstanz ein signifikant stärkergradiges Hirnödem auf. In den anderen Hirnregionen konnte kein Unterschied festgestellt werden (Priv.-Doz. Dr. Büttner, Institut für Rechtsmedizin München, persönliche Mitteilung).

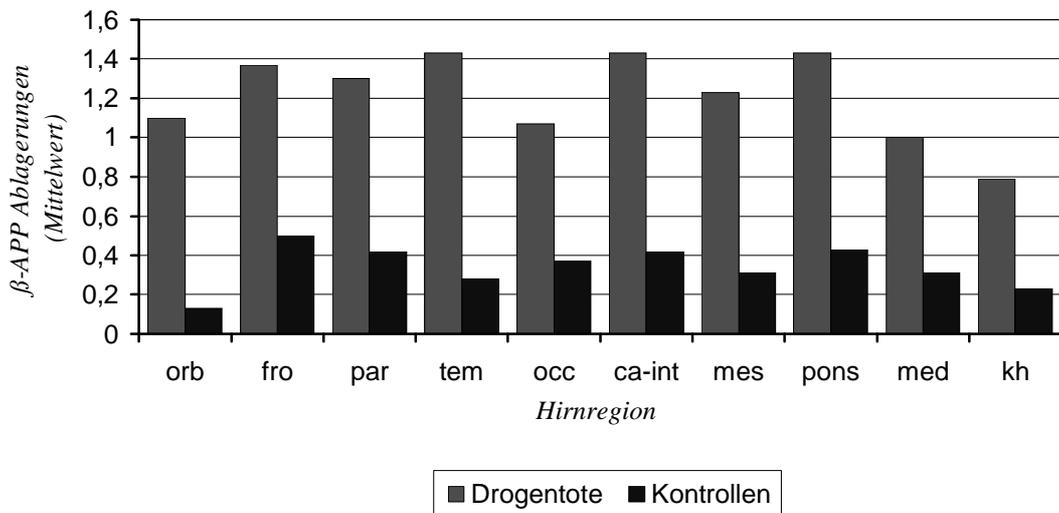
#### **Markscheidenfärbung:**

Bezüglich dem Vorliegen einer Schädigung der weissen Hirnsubstanz konnte in der Luxol-Fast-Blue Färbung kein signifikanter Unterschied zwischen der Drogen- und der Kontrollgruppe festgestellt werden (siehe Tabelle 7.4 nach Priv.-Doz. Dr. Büttner, Institut für Rechtsmedizin München, im Anhang). Es fiel jedoch in 4 Drogenfällen (Fall Nr. 2, 14, 23, 29) und lediglich in einem Kontrollfall (Fall Nr. K 09) eine Blässe der weissen Hirnsubstanz in den folgenden Hirnregionen auf (Priv.-Doz. Dr. Büttner, Institut für Rechtsmedizin München, persönliche Mitteilung):

<b>Fall-Nr.</b>	<b>Region</b>
2	frontoorbital, frontal, occipital
14	frontoorbital, parietal, temporal
23	Pons, Medulla oblongata
29	occipital, KH
K 09	Medulla oblongata

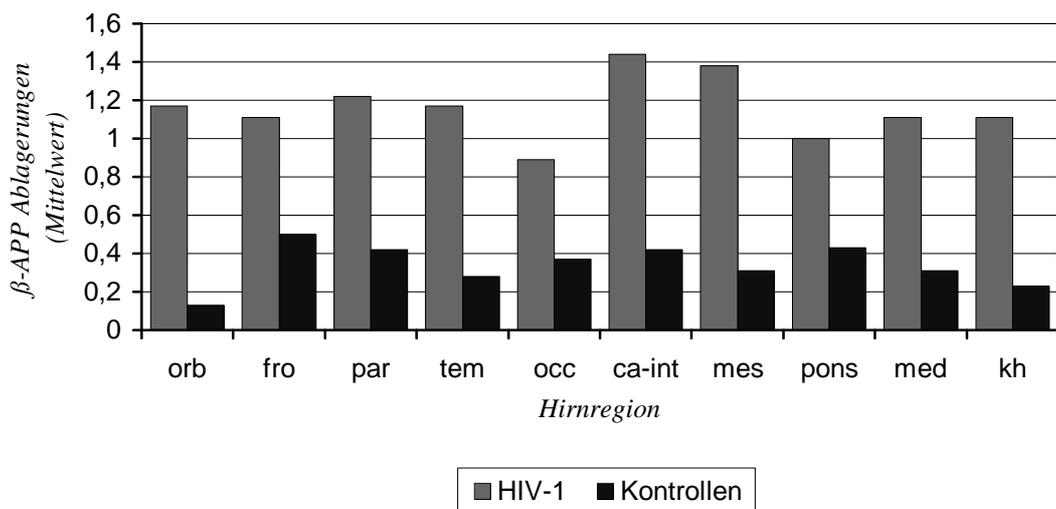
### 3.4 Immunhistochemische Untersuchung des $\beta$ -APP

Die immunhistochemische Untersuchung mit dem Antikörper gegen das  $\beta$ -APP zeigte in allen untersuchten Hirnregionen ein signifikant häufigeres Auftreten von  $\beta$ -APP immunpositiven Ablagerungen in der weissen Substanz der Drogengruppe gegenüber der Kontrollgruppe (siehe Tabelle 7.5 im Anhang und Abbildung 3.1).



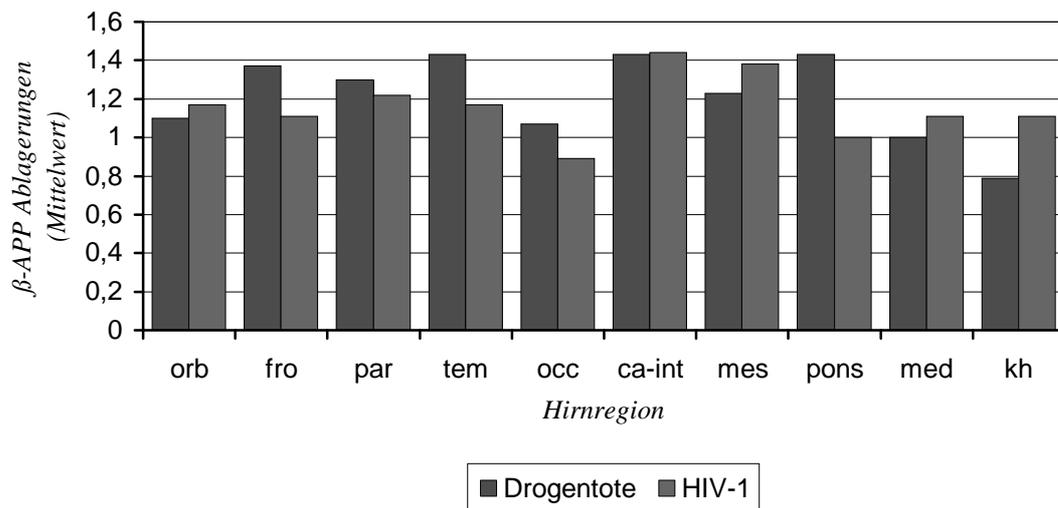
**Abbildung 3.1** Histogramm der  $\beta$ -APP Ablagerungen (Mittelwerte) in der weissen Substanz der verschiedenen Hirnregionen, Vergleich zwischen Drogen- und Kontrollgruppe.

In der HIV-1 positiven Gruppe konnte im Vergleich zur Kontrollgruppe ebenfalls in allen untersuchten Hirnregionen, mit Ausnahme der Pons, ein signifikant häufigeres Auftreten von  $\beta$ -APP immunpositiven Ablagerungen in der weissen Substanz festgestellt werden. (siehe Tabelle 7.6 im Anhang und Abbildung 3.2)



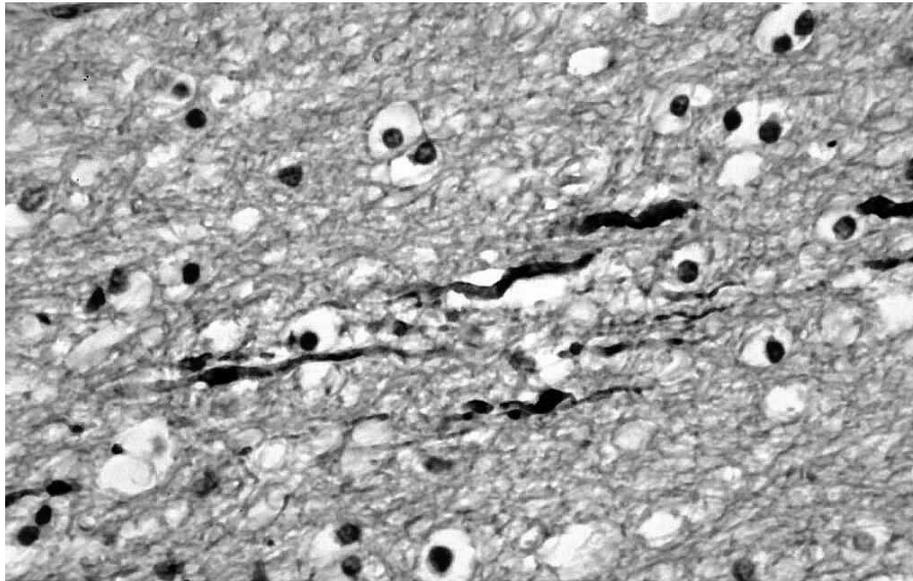
**Abbildung 3.2** Histogramm der  $\beta$ -APP Ablagerungen (Mittelwerte) in der weissen Substanz der verschiedenen Hirnregionen, Vergleich zwischen HIV-1 positiver- und Kontrollgruppe.

Zwischen der HIV-1 positiven Gruppe und der Drogengruppe konnte kein signifikanter Unterschied im Auftreten von  $\beta$ -APP immunpositiven Ablagerungen in der weissen Hirnsubstanz beobachtet werden (siehe Tabelle 7.7 im Anhang und Abbildung 3.3).

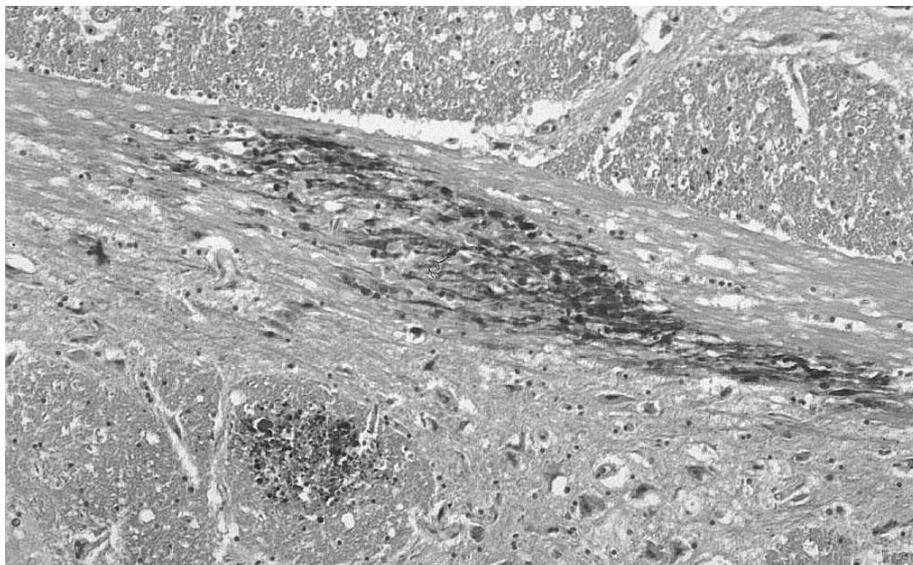


**Abbildung 3.3** Histogramm der  $\beta$ -APP Ablagerungen (Mittelwerte) in der weissen Substanz der verschiedenen Hirnregionen, Vergleich zwischen Drogen- und HIV-1-positiver Gruppe.

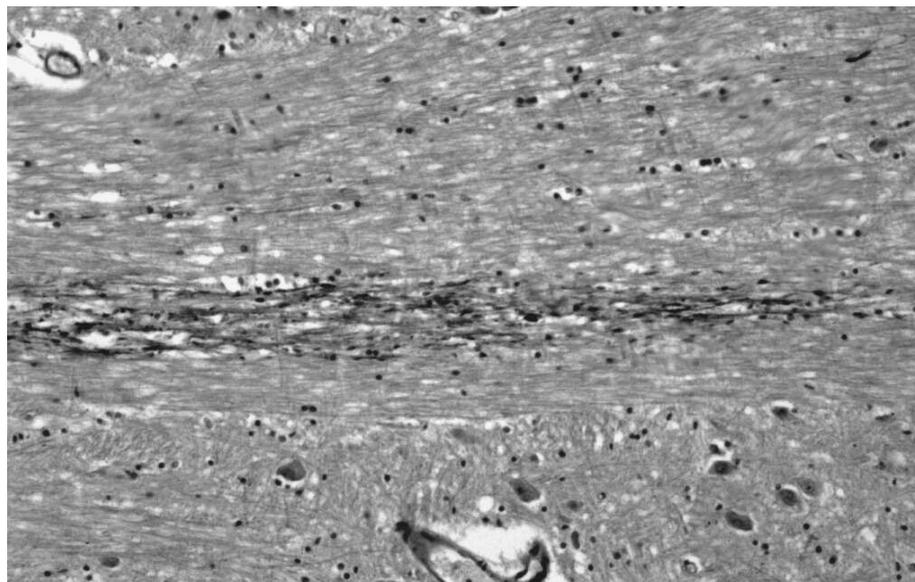
Die Veränderungen reichten von diskreten  $\beta$ -APP positiven Ablagerungen in parallelen Bündeln bis hin zu grossen Herden mit globulären Strukturen (siehe Abbildung 3.4-3.7). Sie waren nicht in Bezug zu Blutgefässen gelegen.



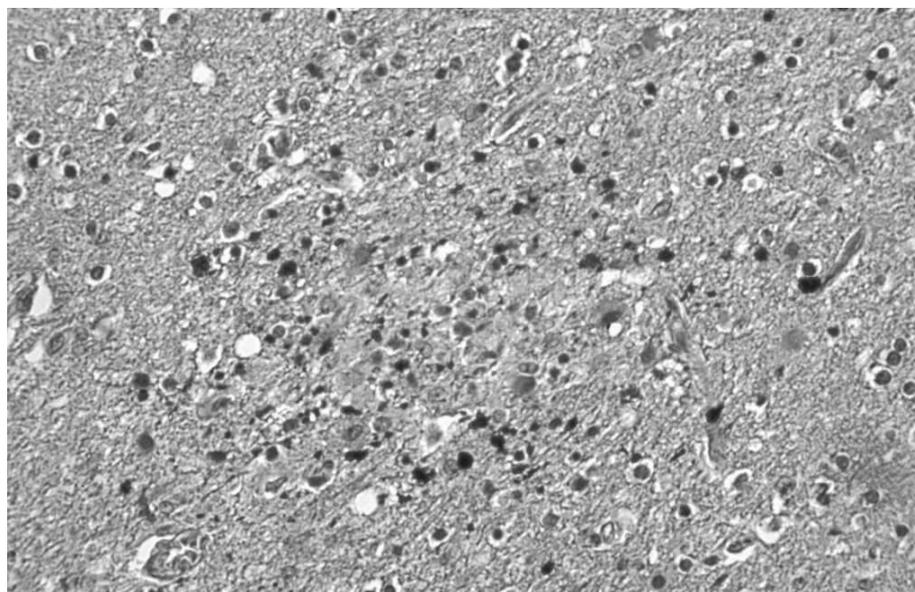
**Abbildung 3.4** Immunhistochemische Darstellung von  $\beta$ -APP in der parietalen weissen Hirnsubstanz/Drogengruppe (Gegenfärbung mit Mayer's Hämalaun, Originalvergrößerung 400x).



**Abbildung 3.5** Immunhistochemische Darstellung von  $\beta$ -APP in der weissen Hirnsubstanz der Pons/Drogengruppe (Gegenfärbung mit Mayer's Hämalaun, Originalvergrößerung 100x).



**Abbildung 3.6** Immunhistochemische Darstellung von  $\beta$ -APP in der weissen Hirnsubstanz der Pons/Drogengruppe (Gegenfärbung mit Mayer's Hämalaun, Originalvergrößerung 100x).



**Abbildung 3.7** Immunhistochemische Darstellung von  $\beta$ -APP in der weissen Hirnsubstanz der Pons/HIV-1 positive Gruppe in Nachbarschaft zu einem gliomesenchymalen Knötchen (Gegenfärbung mit Mayer's Hämalaun, Originalvergrößerung 100x).

## 4 Diskussion

In grösseren Obduktionsstudien an Drogentoten wurden bisher hauptsächlich epidemiologische und chemisch-toxikologische Daten bearbeitet, detaillierte neuropathologische Analysen liegen bisher nicht vor [Darke et al. 2000, Gerostamoulos et al. 2001, Kaa und Teige 1993, Penning et al. 1993, Preti et al. 2002, Püschel 1993a, b, Quaglio et al. 2001, Rössler et al. 1993, Stentoft et al. 2001]. Die Auswirkungen des Drogenkonsums auf die weisse Substanz des menschlichen Gehirns wurden bislang nicht eingehend erforscht. Ziel dieser Studie war daher die systematische lichtmikroskopische Untersuchung der weissen Hirnsubstanz von Drogentoten unter Einbeziehung einer immunhistochemischen Methode.

### 4.1 Methode

Um einer Artefaktbildung vorzubeugen, sollte das postmortale Intervall möglichst kurz sein. Auch wenn aufgrund des notwendigen Anordnungsverfahrens zur gerichtsmedizinischen Obduktion wenig Einfluss auf die postmortalen Liegezeiten der verstorbenen Personen genommen werden konnte, wurden nur Gehirne untersucht, die noch keine autolytischen Veränderungen aufwiesen. Zusätzlich wurde darauf geachtet, dass die post mortem-Zeiten für die Drogen-, Kontroll- und HIV-1 positive-Gruppe in vergleichbaren Grössenordnungen lagen.

Es wurden annähernd gleiche Fixierungszeiten der entnommenen Gehirne in gepuffertem Formalin eingehalten, um einen eventuellen Einfluss unterschiedlicher Fixierungszeiten zu minimieren.

Das hier angewandte, etablierte und sensitive immunhistochemische Verfahren zur Identifizierung zellulärer Antigene erfordert, um aussagekräftige Ergebnisse zu erzielen, eine grosse Sorgfalt in seiner Anwendung. So ist es zunächst wichtig, den Antikörper zur Ermittlung seiner optimalen Konzentration in einer Verdünnungsreihe auszutesten. Weiterhin muss zur Überprüfung der Reaktionsspezifität bei jedem Färbevorgang sowohl eine Negativ- als auch eine Positivkontrolle mitgeführt werden. Gewebsvorbehandlungen, Verdünnungen, pH-Werte und Inkubationszeiten sind bei jeder Färbung exakt einzuhalten.

Der Einfluss exogener Faktoren, wie z.B. Umgebungs- und Reagentientemperatur konnte

durch die parallele Durchführung der Färbeserien an den verschiedenen Gruppen deutlich reduziert werden.

Die hier vorgestellte Untersuchung wurde zwar an einem grossen, gut dokumentierten Kollektiv von Drogentoten durchgeführt, das Auftreten einiger Variablen konnte aber dennoch nicht ausgeschlossen werden. Da Eigenangaben nicht verfügbar waren und die erstmalige polizeiliche Registrierung keine zuverlässige Aussage zum tatsächlichen Beginn des Drogenkonsums ermöglicht, sind Angaben zur Dauer der Drogeneinnahme nur als Anhaltspunkt zu werten. Auch die Angaben zur Art der konsumierten Substanzen beziehen sich auf Polizei- und Krankenakten und nicht auf Eigenangaben. Zusätzlich wurde im Laufe der Jahre meist eine Vielzahl von Drogen simultan oder alternierend, häufig auch in Kombination mit Nikotin und Alkohol eingenommen. So sind Interaktionen nicht auszuschliessen und es ist schwierig zu bestimmen, welche Substanz zu den Veränderungen in der weissen Hirnsubstanz beigetragen hatte. Ferner stellen auch die Lebensumstände der Drogenkonsumenten einen nicht zu bestimmenden Einflussfaktor dar. Wie auch in anderen Arbeiten war es nicht möglich eine Aussage darüber zu treffen, ob einige der beobachteten Veränderungen in der weissen Hirnsubstanz bereits vorbestehend waren. Ebenso konnte keine direkte Korrelation zu eventuell bestehenden klinische Symptomen oder neuroradiologischen Auffälligkeiten hergestellt werden, da bei allen untersuchten Fällen keine ausführlichen Krankenblattunterlagen vorlagen, oder sich diese nur auf die Akutbehandlung der Intoxikationen bezogen.

Die aufgeführten Probleme sind jedoch sämtlichen publizierten Studien gemein und kaum zu umgehen.

## **4.2 Chemisch-toxikologische Untersuchungen**

Die nachgewiesenen Substanzen und ihre Kombinationen spiegeln das charakteristische Missbrauchsspektrum bei Drogentoten im rechtsmedizinischen Obduktionsgut wieder [Darke et al. 2000, Kaa und Teige 1993, Oehmichen et al. 1996, Penning et al. 1993, Preti et al. 2002, Steentoft et al. 2001] und sind somit repräsentativ.

Die Heroinintoxikation stand dabei mit 50% an erster Stelle, gefolgt von Substitutionsmitteln (40%). Daraus ergibt sich, dass 90% der untersuchten Todesfälle Opioid-assoziiert waren. Die beobachteten Schäden in der weissen Hirnsubstanz sind daher am ehesten auf deren Folgen zurückzuführen.

Kokain war in einem, MDMA in zwei Fällen todesursächlich. Die beiden Substanzen wurden jedoch auch im Rahmen einer Polytoxikomanie vereinzelt nachgewiesen. In 73% der untersuchten Drogentoten fand sich ein Beikonsum von Benzodiazepinen. Dieser Beikonsum wird bei Opioidkonsumenten weltweit beobachtet [Darke und Zador 1996, Gerostamoulos et al. 2001, Koch et al. 2002, Penning et al. 1993, Preti et al. 2002, Püschel 1993a, b, White und Irvine 1999]. Alkoholkonsum spielte für den Todeseintritt nur eine untergeordnete Rolle. In der Mehrzahl der Fälle konnten bei der Obduktion auch keine Hinweise auf alkoholtypische Organschäden gefunden werden.

#### **4.3. Veränderungen der weissen Hirnsubstanz**

In der Luxol-Fast-Blue Färbung zeigte sich zwar kein signifikanter Unterschied im Auftreten von Läsionen der weissen Hirnsubstanz zwischen Drogen- und Kontrollgruppe, der immunhistochemische Nachweis von  $\beta$ -APP-Ablagerungen mit begleitender Mikrogliaaktivierung (Priv.-Doz. Dr. Büttner, Institut für Rechtsmedizin München, persönliche Mitteilung) belegt jedoch eine Axonschädigung bei Drogenmissbrauch. Der Grad dieser entspricht dem der Axonschädigung bei Patienten mit HIV-1 Leukoenzephalopathie.

Bei Veränderungen der weissen Hirnsubstanz sind insbesondere folgende Krankheitsbilder von differentialdiagnostischer Bedeutung:

Eine *hypoxisch-ischämische Leukoenzephalopathie* tritt nach prolongierten Perioden von Hypoxämie und Zirkulationsstörungen mit Hypotension auf. Man findet sie z.B. nach Kohlenmonoxidintoxikation, überlebter Strangulation und protrahiertem Herzkreislaufstillstand [Ginsberg et al. 1976]. Die beobachteten Veränderungen der weissen Hirnsubstanz reichen von kleineren Demyelinisierungen bis hin zu ausgeprägten Nekrosen. Eine hypoxisch-ischämische Leukoenzephalopathie kann auch nach

Opioidüberdosierung, welche nach primärer respiratorischer Depression zu einer prolongierten Hypotension führt, auftreten [Ginsberg et al. 1976, Protass 1971]. In den beschriebenen Fällen trat die Leukoenzephalopathie jedoch erst einige Tage nach klinischer Remission auf und war somit an ein längeres Überleben gebunden. Aufgrund dieser Tatsache kommt eine hypoxisch-ischämische Leukoenzephalopathie in unseren Drogentodesfällen nicht als alleinige Ursache in Betracht.

Eine *HIV-1 Leukoenzephalopathie* tritt im Rahmen der HIV-1 assoziierten Enzephalopathie auf. Die HIV-1 assoziierte Enzephalopathie, die auch als „AIDS-Demenz Komplex“ [Navia et al. 1986] oder „HIV-assoziiertes kognitiver/motorischer Komplex“ [American Academy of Neurology 1991] bezeichnet wird, geht bei einer Vielzahl der Patienten mit einer Form der subkortikalen Demenz einher. Klinisch zeigt sich eine Störung der Feinmotorik, Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen, eine Verlangsamung von Auffassung und Reagibilität, der Verlust von Initiative und Antrieb, ein sozialer Rückzug mit Verlust sozialer Kompetenz, Depressivität und verminderter emotionaler Schwingungsfähigkeit. Das Krankheitsbild kann bis hin zu einer schweren Demenz, einer spastischen Tetraparese mit Blasenstörungen sowie Mutismus führen [Budka 1991, Navia et al. 1986]. Die HIV-1 Leukoenzephalopathie ist charakterisiert durch eine diffuse, meist symmetrische Schädigung der weissen Hirnsubstanz mit Verlust von Myelinscheiden, reaktiver Astroglie, Vermehrung der Mikroglia sowie dem Auftreten von multinukleären Riesenzellen [Budka 1991]. Der Untergang der Myelinscheiden bedingt die im histologischen Schnitt erkennbare Blässe („myelin pallor“). Bei Patienten mit HIV-1 Infektion konnten  $\beta$ -APP Ablagerungen in der weissen Hirnsubstanz, sowohl bei den Fällen mit Myelinblässe, als auch bei Fällen ohne Auffälligkeiten in der Markscheidenfärbung nachgewiesen werden [Giometto et al. 1997, Gray et al. 1998, Raja et al. 1997].

Eine Untersuchung von Niess et al. (2002) an 38 Drogentoten befasste sich ebenfalls mit dem immunhistochemischen Nachweis von Axonschäden in der weissen Hirnsubstanz von Drogentoten. Die Autoren beschrieben hier mittels  $\beta$ -APP-Detektion Axonschäden an der rostralen Pons und im rechten Gyrus postcentralis in 55% der Fälle. Weitere Hirnregionen wurden jedoch nicht in die Studie miteinbezogen. Ihrer Ansicht nach bilden sich diese während einer protrahierten agonalen Phase aus und stellen somit sekundäre Phänomene als Folge einer generalisierten hypoxischen ZNS-Schädigung bei respiratorischer Depression dar. Smith et al. (2003) kritisierten diese Arbeit unter

anderem aufgrund ungenügenden Samplings und der fehlenden Angabe des intrakraniellen Druckes in den untersuchten Fällen. So fordert Geddes et al. (2000) ein Minimum von 6 möglichst grossen, systematisch entnommenen Gewebeblöcken der verschiedenen Hirnregionen, um das Ausmass einer Axonschädigung exakt ermitteln zu können. Wie Dolinak et al. (2000b) in ihrer immunhistochemischen Untersuchung des  $\beta$ -APP zeigten, ist ein hypoxischer Hirnschaden auch nicht per se die Ursache für axonale Schäden, sondern diese sind auf die Komplikationen eines erhöhten zerebralen Drucks zurückzuführen. Eine Ausnahme bilden die Läsionen der weissen Hirnsubstanz nach Kohlenmonoxidintoxikation, bei denen sich  $\beta$ -APP Ablagerungen auch ohne Auftreten eines erhöhten zerebralen Drucks fanden [Dolinak et al. 2000b].

In der vorliegenden Arbeit traten protrahierte agonale Phasen und ein Hirnödem sowohl bei der Drogen- als auch bei der Kontrollgruppe in gleicher Häufigkeit auf. Zusätzlich lagen keine Anzeichen einer wesentlichen Herniation mit Auftreten von sekundären Hirnstammb Blutungen oder laminären Nervenzellnekrosen vor. Die mittels  $\beta$ -APP-Detektion signifikant häufiger nachweisbaren Axonschäden bei den Drogentoten lassen sich also nicht auf ein sekundäres Phänomen in Folge eines generalisierten hypoxisch-ischämischen Zustandes oder eines akuten Hirnödems zurückführen.

Gegen ein sekundäres Phänomen spricht auch die signifikant stärker ausgeprägte Mikrogliaaktivierung in der weissen Hirnsubstanz der Drogentoten, die einen zeitlich länger zurückliegenden Schaden oder einen chronischen Prozess darstellt. Das Fehlen einer Mikrogliaaktivierung in der grauen Hirnsubstanz zeigt, dass es bei Drogenmissbrauch offenbar primär zu axonalen Schäden und erst nachfolgend zu einer Aktivierung der Mikroglia in der weissen Hirnsubstanz kommt.

Die Genese der Axonschäden infolge toxischer Opioidverunreinigungen kann als Ursache ausgeschlossen werden, da in weltweiten Untersuchungen derartige Verunreinigungen nur selten in Opioidzubereitungen nachgewiesen werden konnten [Darke und Zador 1996].

Da der  $\beta$ -APP-Nachweis nur kurz zurückliegende Axonschäden aufzeigen kann, der Drogenkonsum jedoch meist über mehrere Jahre verläuft, wird das Ausmass des Axonschadens bei den Drogentoten vermutlich unterschätzt. Nach Giometto et al. (1997) und Oehmichen et al. (1998) zeigen  $\beta$ -APP positive Bündel kurz zurückliegende,

reversible axonale Schäden,  $\beta$ -APP positive globuläre Ablagerungen eine länger zurückliegende axonale Schädigung auf. Da in der vorliegenden Untersuchung in der Drogengruppe beide Arten von  $\beta$ -APP-Ablagerungen beobachtet werden konnten, muss ein langfristiger Prozess angenommen werden, der durch Drogen initiiert und unterhalten wird.

Die nachgewiesenen Befunde in der weissen Hirnsubstanz bei Drogentoten sind demnach offensichtlich die Folge einer direkten toxisch-metabolischen Drogeneinwirkung. Das Auftreten einer in Kapitel 1 beschriebenen spongiformen Leukoenzephalopathie nach Inhalation von Heroin muss in diesem Zusammenhang besonders hervorgehoben werden. Hier findet sich histologisch eine ausgeprägte spongiöse Degeneration der weissen Hirnsubstanz mit Verlust von Oligodendrozyten und einer Reduktion der Axondichte [Kriegstein et al. 1997, Rizzuto et al. 1997, Wolters et al. 1982]. Es erscheint nach der vorliegenden Untersuchung sehr wahrscheinlich, dass Opioide, auch nach intravenöser Verabreichung, toxisch-metabolische Axonschäden hervorrufen können, welche unter Umständen durch zerebrale Hypoxie induziert oder verstärkt werden.

Da sich Axone vielfach über weite Distanzen von ihrem Zellkörper weg erstrecken, sind sie besonders vulnerabel für ischämische oder toxische Schädigungen. Die Schäden gehen oft mit einer veränderten Permeabilität der membranösen Ionenkanäle einher. So kommt es zu einem unphysiologisch hohen Anstieg intraaxonaler Natrium- und Kalziumionen. Zusätzlich setzt ein übermässiger Kalziumeinstrom in das Axon ein, der zu Läsionen von Mitochondrien, mit Schwellung und Ruptur, sowie zur Aktivierung intraaxonaler Proteasen und Caspasen führt und damit eine zentrale Rolle in der Entstehung von Schäden am axonalen Zytoskelett spielt. Neben diesen direkten Mechanismen können auch indirekte Schädigungen der Astrozyten und/oder Oligodendrozyten, z.B. über Veränderungen des extrazellulären Ionenmilieus oder die Hemmung von Glutamattransportern zu Axonschäden beitragen [Liu et al. 1999].

Obwohl das Auftreten einer Myelinblässe zwischen Drogen- und Kontrollgruppe nicht signifikant unterschiedlich war, wäre es trotzdem denkbar, dass es bei chronischem Drogenabusus auch zu umfangreicheren Demyelinisierungen, ggf. mit retrograder Degeneration von Neuronen, kommen kann.

Die hier immunhistochemisch nachgewiesene Veränderung der weissen Hirnsubstanz bei Drogentoten, die das Ausmass der HIV-1 Leukoencephalopathie erreichte, könnte durchaus als morphologisches Korrelat der in neuroradiologischen Untersuchungen aufgefundenen Veränderungen bei Drogenkonsumenten [Bartzokis et al. 1999, Ernst et al. 2000, Strickland et al. 1993, Tumeo et al. 1990, Volkow et al. 1988a, b, 1991] gesehen werden.

Wenngleich 90% der hier untersuchten Drogentoten akut an einer Opioidintoxikation verstarben und diese somit am ehesten ursächlich zu sein scheint, ist jedoch nach wie vor ungeklärt, welche der eingenommenen Drogen letztlich zu den über längere Zeiträume entstandenen Veränderungen der weissen Hirnsubstanz beigetragen haben. Gleichfalls ungeklärt ist, in welcher Dosierung und nach welchem Zeitraum eines Drogenkonsums derartige Läsionen auftreten. Offen bleiben muss bei dieser postmortalen Studie auch, ob diese Schädigungen bereits zu klinischen Symptomen oder neuroradiologischen Auffälligkeiten geführt hatten, und ob es sich um einen irreversiblen Prozess handelt. Zur Beantwortung dieser Fragen könnten möglicherweise tierexperimentelle Studien unter kontrollierten Bedingungen weiteren Aufschluss geben. Auch könnten Untersuchungen an solchen Drogentoten weitere Erkenntnisse liefern, deren Drogenanamnese hinreichend bekannt ist, insbesondere bei monovalentem Konsum. Weiterführende Untersuchungen wären ebenfalls zu der Frage einer möglichen Beeinträchtigung von Neuronen, Astrozyten, Oligodendrozyten, Myelinscheiden und axonalen Ionenkanälen angezeigt, auch unter Einbeziehung molekularer Techniken.

## 5 Zusammenfassung

Ausgehend von Berichten über eine neuroradiologisch nachweisbare Schädigung der weissen Hirnsubstanz bei Drogenkonsum wurde in der vorliegenden Arbeit untersucht, ob auch eine Schädigung auf morphologischer Ebene nachgewiesen werden kann. Mit der Einbeziehung von HIV-1 infizierten, verstorbenen Personen wurde ein Vergleich zu einer Infektionskrankheit, bei der es bekanntermassen zu einer Schädigung der weissen Hirnsubstanz kommt, vorgenommen.

Hierzu wurde die zerebrale weisse Substanz von 30 Drogentodesfällen, 20 Kontrollfällen ohne Hinweis auf Drogenmissbrauch sowie von 9 HIV-1 infizierten, verstorbenen Personen aus dem Institut für Rechtsmedizin der Universität München immunhistochemisch mit einem Antikörper gegen das  $\beta$ -APP auf mögliche Axonschäden hin untersucht. Die systematische lichtmikroskopische Auswertung erfolgte semiquantitativ anhand einer 4-Punkteskala.

Die immunhistochemische Untersuchung zeigte in allen untersuchten Regionen ein signifikant häufigeres Auftreten von  $\beta$ -APP immunpositiven Ablagerungen in der weissen Hirnsubstanz der Drogengruppe gegenüber der Kontrollgruppe. In der HIV-1 positiven Gruppe konnte im Vergleich zur Kontrollgruppe ebenfalls in nahezu allen untersuchten Regionen ein signifikant häufigeres Auftreten von  $\beta$ -APP Ablagerungen festgestellt werden. Zwischen der HIV-1 positiven Gruppe und der Drogengruppe war kein signifikanter Unterschied im Auftreten von  $\beta$ -APP immunpositiven Ablagerungen in der weissen Hirnsubstanz nachzuweisen.

Die mittels  $\beta$ -APP Detektion aufgezeigten Axonschäden bei Drogentoten könnten das morphologische Korrelat der neuroradiologisch beschriebenen Veränderung der weissen Hirnsubstanz bei Drogenkonsum sein. Sie werden offenbar durch einen toxisch-metabolischen Prozess hervorgerufen, der durch Drogen, am ehesten Opioide, initiiert und unterhalten wird. In Folge könnte eine retrograde neuronale Degeneration auftreten, die wiederum zu neurologischen Auffälligkeiten führen könnte. Zur weiteren Aufklärung der Pathogenese der aufgezeigten Veränderungen könnten z.B. Untersuchungen weiterer Zellelemente des ZNS oder kontrollierte tierexperimentelle Studien beitragen.

## 6 Literaturverzeichnis

Aasly J, Storsaeter O, Nilsen G, Smevik O, Rinck P. Minor structural brain changes in young drug abusers. A magnetic resonance study. *Acta Neurol Scand* 87: 210-214, 1993.

Abood ME, Martin BR. Neurobiology of marijuana abuse. *Trends Pharmacol Sci* 13: 301-306, 1992.

Adelman LS, Aronson SM. The neuropathologic complications of narcotic drug addiction. *Bull N Y Acad Med* 45: 225-234, 1996.

Adle-Biassette H, Marc B, Benhaiem-Sigaux N, Durigon M, Gray F. Infarctus cérébraux chez un toxicomane inhalant l'héroïne. *Arch Anat Cytol Pathol* 44: 12-17, 1996.

Adle-Biassette H, Chretien F, Wingertsmann L, Hery C, Ereau T, Scaravilli F, Tardieu M, Gray F. Neuronal apoptosis does not correlate with dementia in HIV infection but is related to microglial activation and axonal damage. *Neuropathol Appl Neurobiol* 25: 123-133, 1999.

Ahlgren S, Li GL, Olsson Y. Accumulation of beta-amyloid precursor protein and ubiquitin in axons after spinal cord trauma in humans: immunohistochemical observations on autopsy material. *Acta Neuropathol* 92: 49-55, 1996.

Amass L, Nardin R, Mendelson JH, Teoh SK, Woods BT. Quantitative magnetic resonance imaging in heroin- and cocaine-dependent men: a preliminary study. *Psychiatr Res* 45: 15-23, 1992.

Amen DG, Waugh M. High resolution SPECT imaging of marijuana smokers with AD/HD. *J Psychoactive Drugs* 30: 209-214, 1998.

Ameri A. Pharmakologie und Toxikologie von Ecstasy und Cannabis. *Med Welt* 50: 120-127, 1999.

American Academy of Neurology. Nomenclature and research case definitions for neurologic manifestations of human immunodeficiency virus-type 1 (HIV-1) infection. Report of a Working Group of the American Academy of Neurology AIDS Task Force. *Neurology* 41: 778-785, 1991.

Amine ARC. Neurosurgical complications of heroin addiction: brain abscess and mycotic aneurysm. *Surg Neurol* 7: 385-386, 1977.

Andersen SN, Skullerud K. Hypoxic/ischaemic brain damage, especially pallidal lesions, in heroin addicts. *Forensic Sci Int* 102: 51-9, 1999.

Ashton CH. Pharmacology and effects of cannabis: a brief review. *Br J Psychiatry* 178: 101-106, 2001.

Barnes D, Palace J, O'Brien MD. Stroke following marijuana smoking. *Stroke* 22: 1381, 1992.

Bartzokis G, Goldstein IB, Hance DB, Beckson M, Shapiro D, Lu PH, Edwards N, Mintz J, Bridge P. The incidence of T2-weighted MR imaging signal abnormalities in the brain of cocaine-dependent patients is age-related and region-specific. *Am J Neuroradiol* 20: 1628-1635, 1999.

Battaglia G, Yeh SY, De Souza EB. MDMA-induced neurotoxicity: parameters of degeneration and recovery of brain serotonin neurons. *Pharmacol Biochem Behav* 29: 269-274, 1988.

Bentley AJ, Busuttill A. Deaths among drug abusers in South-East Scotland. *Med Sci Law* 36: 231-236, 1996.

Bernasconi A, Kuntzer T, Ladbon N, Janzer RC, Yersin B, Regli F. Complications neurologiques périphériques et médullaires de la toxicomanie intraveineuse à l'héroïne. *Rev Neurol* 152: 688-694, 1996.

Bertram M, Egelhoff T, Schwarz S, Schwab S. Toxic leukoencephalopathy following "ecstasy" ingestion. *J Neurol* 246: 617-618, 1999.

- Block RI, O'Leary DS, Hichwa RD, Augustinack JC, Boles Ponto LL, Ghoneim MM, Arndt S, Ehrhardt JC, Hurtig RR, Watkins GL, Hall JA, Nathan PE, Andreasen NC. Cerebellar hypoactivity in frequent marijuana users. *NeuroReport* 11: 749-753, 2000.
- Blumbers PC, Scott G, Manavis J, Wainwright H, Simpson DA, McLean AJ. Staining of amyloid precursor protein to study axonal damage in mild head injury. *Lancet* 344: 1055-1056, 1994.
- Blumbers PC, Scott G, Manavis J, Wainwright H, Simpson DA, McLean AJ. Topography of axonal injury as defined by amyloid precursor protein and the sector scoring method in mild and severe closed head injury. *J Neurotrauma* 12: 565-572, 1995.
- Boenisch T. Handbuch Immunchemische Färbemethoden. 3. Auflage. DakoCytomation GmbH, Hamburg, 2003.
- Bolla KI, McCann UD, Ricaurte GA. Memory impairment in abstinent MDMA ("ecstasy") users. *Neurology* 51: 1532-1537, 1998.
- Bostwick DG. Amphetamine induced cerebral vasculitis. *Hum Pathol* 12: 1031-1033, 1981.
- Breivogel CS, Childers SR. The functional neuroanatomy of brain cannabinoid receptors. *Neurobiol Dis* 5: 417-431, 1998.
- Brown E, Prager J, Lee HY, Ramsey RG. CNS complications of cocaine abuse: prevalence, pathophysiology, and neuroradiology. *Am J Roentgenol* 159: 137-147, 1992.
- Brust JC. Clinical, radiological, and pathological aspects of cerebrovascular disease associated with drug abuse. *Stroke* 24: 129-133, 1993.
- Brust JCM. Vasculitis owing to substance abuse. *Neurol Clin* 15: 945-957, 1997.
- Budka H. Neuropathology of human immunodeficiency virus infection. *Brain Pathol* 1: 163-175, 1991.

Büttner A, Mall G, Penning R, Weis S. The neuropathology of heroin abuse. *Forensic Sci Int* 113: 435-442, 2000.

Büttner A, Mall G, Penning R, Sachs H, Weis S. The neuropathology of cocaine abuse. *Legal Med* 5 (Suppl.1): S240-S242, 2003.

Bundeskriminalamt. Rauschgiftjahresbericht 2002.

Bundeskriminalamt. Bundeslagenbericht Rauschgift 2003.

Byard RW, Gilbert J, James R, Lokan RJ. Amphetamine derivative fatalities in South Australia - is "ecstasy" the culprit? *Am J Forensic Med Pathol* 19: 261-265, 1998.

Cala LA, Mastaglia FL. Computerized axial tomography in the detection of brain damage: 1. Alcohol, nutritional deficiency and drugs of addiction. *Med J Aust* 2: 193-198, 1980.

Caplan LR, Hier DB, Banks G. Current concepts of cerebrovascular disease - stroke: stroke and drug abuse. *Stroke* 13: 869-872, 1982.

Chang L, Mehringer CM, Ernst T, Melchor R, Myers H, Forney D, Satz P. Neurochemical alterations in asymptomatic abstinent cocaine users: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Biol Psychiatry* 42: 1105-1114, 1997.

Chang L, Grob CS, Ernst T, Itti L, Mishkin FS, Jose-Melchor R, Poland RE. Effect of ecstasy [3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)] on cerebral blood flow: a co-registered SPECT and MRI study. *Psychiatry Res* 98: 15-28, 2000.

Christophersen AS. Amphetamine designer drugs - an overview and epidemiology. *Toxicol Lett* 112-113: 127-131, 2000.

Commins DL, Vosmer G, Virus RM, Woolverton WL, Schuster CR, Seiden LS. Biochemical and histological evidence that methylenedioxymethamphetamine (MDMA) is toxic to neurons in the rat brain. *J Pharmacol Exp Ther* 241: 338-345, 1987.

- Cregler LL, Mark H. Medical complications of cocaine abuse. *N Engl J Med* 315: 1495-1500, 1986.
- Curran HV. Is MDMA (“ecstasy”) neurotoxic in humans? An overview of evidence and of methodological problems in research. *Neuropsychobiology* 42: 34-41, 2000.
- Danos P, Kasper S, Grünwald F, Klemm E, Krappel C, Broich K, Höflich G, Overbeck B, Biersack HJ, Möller HJ. Pathological regional cerebral blood flow in opiate-dependent patients during withdrawal: a HMPAO-SPECT study. *Neuropsychobiology* 37: 194-199, 1998.
- Darke S, Zador D. Fatal heroin “overdose”: a review. *Addiction* 91: 1765-1772, 1996.
- Darke S, Ross J, Zador D, Sunjic S. Heroin-related deaths in New South Wales, Australia, 1992-1996. *Drug Alcohol Depend* 60: 141-150, 2000.
- Davidson C, Gow AJ, Lee TH, Ellinwood EH. Methamphetamine neurotoxicity: necrotic and apoptotic mechanisms and relevance to human abuse and treatment. *Brain Res Rev* 36: 1-22, 2001.
- Derlet RW, Albertson TE. Emergency department presentation of cocaine intoxication. *Ann Emerg Med* 18: 182-186, 1989a.
- Derlet RW, Rice P, Horowitz BZ, Lord RV. Amphetamine toxicity: experience with 127 cases. *J Emerg Med* 7: 157-161, 1989b.
- Dhuna A, Pascual-Leone A, Langendorf F, Anderson DC. Epileptogenic properties of cocaine in humans. *Neurotoxicology* 12: 621-626, 1991.
- Die Drogenbeauftragte der Bundesregierung. Drogen- und Suchtbericht April 2004.
- Dolinak D, Smith C, Graham DI. Hypoglycaemia is a cause of axonal injury. *Neuropathol Appl Neurobiol* 26: 448-453, 2000.

- Dolinak D, Smith C, Graham DI. Global hypoxia per se is an unusual cause of axonal injury. *Acta Neuropathol* 100: 553-560, 2000b.
- Dowling GP, McDonough ET, Bost RO. "Eve" and "Ecstasy". A report of five deaths associated with the use of MDEA and MDMA. *JAMA* 257: 1615-1617, 1987.
- Ebert D. *Psychiatrie systematisch*. 3. Auflage. UNI-MED, Bremen, 1999.
- Ernst T, Chang L, Oropilla G, Gustavson A, Speck O. Cerebral perfusion abnormalities in abstinent cocaine abusers: a perfusion MRI and SPECT study. *Psychiatry Res* 99: 63-74, 2000.
- Felgenhauer N, Zilker TR. Intoxikation mit Amphetaminen und Designer-Drogen. *Internist* 40: 617-623, 1999.
- Fineschi V, Centini F, Mazzeo E, Turillazzi E. Adam (MDMA) and Eve (MDEA) misuse: an immunohistochemical study on three fatal cases. *Forensic Sci Int* 104: 65-74, 1999.
- Forth W, Henschler D, Rummel W, Starke K. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 6. Auflage. BI-Wissenschaftsverlag, Mannheim, Leipzig, Wien, Zürich, 1992.
- Frost DO, Cadet JL. Effects of methamphetamine-induced neurotoxicity on the development of neural circuits: a hypothesis. *Brain Res Rev* 34: 103-118, 2000.
- Galynker II, Watras-Ganz S, Miner C, Rosenthal RN, Des Jarlais DC, Richman BL, London E. Cerebral metabolism in opiate-dependent subjects: effects of methadone maintenance. *Mt Sinai J Med* 67: 381-387, 2000.
- Geddes JF, Whitwell HL, Graham DI. Traumatic axonal injury: practical issues for diagnosis in medicolegal cases. *Neuropathol Appl Neurobiol* 26: 105-116, 2000.

- Gentleman SM, Nash MJ, Sweeting CJ, Graham DI, Roberts GW. Beta-amyloid precursor protein (beta APP) as a marker for axonal injury after head injury. *Neurosci Lett* 160: 139-44, 1993.
- Gentleman SM, Roberts GW, Gennarelli TA, Maxwell WL, Adams JH, Kerr S, Graham DI. Axonal injury: a universal consequence of fatal closed head injury? *Acta Neuropathol* 89: 537-543, 1995.
- Gerostamoulos J, Burke MP, Drummer OH. Involvement of codeine in drug-related deaths. *Am J Forensic Med Pathol* 17: 327-335, 1996.
- Gerostamoulos J, Staikos V, Drummer OH. Heroin-related deaths in Victoria: a review of cases for 1997 and 1998. *Drug Alcohol Depend* 61: 123-127, 2001.
- Gerra G, Calbiani B, Zaimovic A, Sartori R, Ugolotti G, Ippolito L, Delsignore R, Rustichelli P, Fontanesi B. Regional cerebral blood flow and comorbid diagnosis in abstinent opioid addicts. *Psychiatry Res* 83: 117-126, 1998.
- Gill JR, Hayes JA, deSouza IS, Marker E, Stajic M. Ecstasy (MDMA) deaths in New York City: a case series and review of the literature. *J Forensic Sci* 47: 121-126, 2002.
- Ginsberg MD, Hedley-Whyte ET, Richardson EPJ. Hypoxic-ischemic leukoencephalopathy in man. *Arch Neurol* 33: 5-14, 1976.
- Giometto B, An SF, Groves M, Scaravilli T, Geddes JF, Miller R, Tavolato B, Beckett AAJ, Scaravilli F. Accumulation of  $\beta$ -amyloid precursor protein in HIV encephalitis: relationship with neuropsychological abnormalities. *Ann Neurol* 42: 34-40, 1997.
- Gledhill JA, Moore DF, Bell D, Henry JA. Subarachnoid haemorrhage associated with MDMA abuse. *JNNP* 56: 1036-1037, 1993.
- Gosztonyi G, Schmidt V, Nickel R, Rothschild MA, Camacho S, Siegel G, Zill E, Pauli G, Schneider V. Neuropathologic analysis of postmortal brain samples of HIV-seropositive and -seronegative i.v. drug addicts. *Forensic Sci Int* 62: 101-105, 1993.

- Gottschalk PC, Kosten TR. Cerebral perfusion defects in combined cocaine and alcohol dependence. *Drug Alcohol Depend* 68: 95-104, 2002.
- Gray F, Lescs MC, Keohane C, Paraire F, Marc B, Durigon M, Gherardi R. Early brain changes in HIV infection: neuropathological study of 11 HIV seropositive, non-AIDS cases. *J Neuropathol Exp Neurol* 51: 177-185, 1992.
- Gray F, Bélec L, Chrétien F, Dubreuil-Lemaire ML, Ricolfi F, Wingertsman L, Poron F, Gherardi R. Acute, relapsing brain oedema with diffuse blood-brain barrier alteration and axonal damage in the acquired immunodeficiency syndrome. *Neuropathol Appl Neurobiol* 24: 209-216, 1998.
- Green AR, Mehan AO, Elliott JM, O'Shea E, Colado MI. The pharmacology and clinical pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "ecstasy"). *Pharmacol Rev* 55: 463-508, 2003.
- Guilarte TR. Is methamphetamine abuse a risk factor in parkinsonism? *Neurotoxicology* 22: 725-731, 2001.
- Haen E, Wodarz N. Pharmakologie der Suchtstoffe. *Internist* 40: 605-610, 1999.
- Hanyu S, Ikeguchi K, Imai H, Imai N, Yoshida M. Cerebral infarction associated with 3,4-methylenedioxymethamphetamine ("ecstasy") abuse. *Eur Neurol* 35: 173, 1995.
- Hart JB, Wallace J. The adverse effects of amphetamines. *Clin Toxicol* 8: 179-190, 1975.
- Heinemann A, Iwersen-Bergmann S, Stein S, Schmoldt A, Püschel K. Methadone-related fatalities in Hamburg 1990-1999: implications for quality standards in maintenance treatment? *Forensic Sci Int* 113: 449-455, 2000.
- Henry JA, Jeffreys KJ, Dawling S. Toxicity and deaths from 3,4-methylenedioxymethamphetamine ("ecstasy"). *Lancet* 340: 384-387, 1992.

- Herkenham M. Cannabinoid receptor localization in brain: relationship to motor and reward systems. *Ann NY Acad Sci* 654: 19-32, 1992.
- Hershewe GL, Davis LE, Bicknell JM. Primary cerebellar brain abscess from nocardiosis in a heroin addict. *Neurology* 38: 1655-1656, 1988.
- Heye N, Hankey GJ. Amphetamine-associated stroke. *Cerebrovasc Dis* 6: 149-155, 1996.
- Hill MD, Cooper PW, Perry JR. Chasing the dragon--neurological toxicity associated with inhalation of heroin vapour: case report. *CMAJ* 162: 236-238, 2000.
- Hsu SM, Raine L, Fanger H. The use of avidin-biotin complex (ABC) in immunoperoxidase technique. *J Histochem Cytochem* 29: 577-580, 1982.
- Hughes JC, McCabe M, Evans RJ. Intracranial haemorrhage associated with ingestion of "ecstasy". *Arch Emerg Med* 10: 372-374, 1993.
- Insel TR, Battaglia G, Johannessen JN, Marra S, De Souza EB. 3,4-methylenedioxymethamphetamine ("ecstasy") selectively destroys brain serotonin terminals in rhesus monkeys. *J Pharmacol Exp Ther* 249: 713-720, 1989.
- Inturrisi CE. Disposition of narcotics and narcotic antagonists. *Ann NY Acad Sci* 281: 273-287, 1976.
- Iten PX. *Fahren unter Drogen- oder Medikamenteneinfluss*. Institut für Rechtsmedizin, Universität Zürich-Irchel, 1994.
- Iversen L. Cannabis and the brain. *Brain* 126: 1252-1270, 2003.
- Jacobsen LK, Giedd JN, Gottschalk C, Kosten TR, Krystal JH. Quantitative morphology of the caudate and putamen in patients with cocaine dependence. *Am J Psychiatry* 158: 486-9, 2001.

- Jennings LK, White MM, Sauer CM, Mauer AM, Robertson JT. Cocaine-induced platelets defects. *Stroke* 24: 1352-1359, 1993.
- Jones C. Why do people die from taking ecstasy? *J Subst Misuse* 3: 1-3, 1998.
- Kaa E. Drug abuse in western Denmark during the eighties. II. Fatal poisonings among drug abusers. *Forensic Sci Int* 55: 75-82, 1992.
- Kaa E, Teige B. Drug-related deaths during the 1980s. A comparative study of drug addict deaths examined at the Institutes of Forensic Medicine in Aarhus, Denmark and Oslo, Norway. *Int J Legal Med* 106: 5-9, 1993.
- Kaku DA, Lowenstein DH. Emergence of recreational drug abuse as a major risk factor for stroke in young adults. *Ann Intern Med* 113: 821-827, 1990.
- Kalant H. The pharmacology and toxicology of "ecstasy" (MDMA) and related drugs. *CMAJ* 165: 917-928, 2001.
- Karch SB, Stephens BS. When is cocaine the cause of death? *Am J Forensic Med Pathol* 12: 1-2, 1991.
- Karch SB, Stephens BG, Ho CH. Methamphetamine-related deaths in San Francisco: demographic, pathologic, and toxicologic profiles. *J Forensic Sci* 44: 359-368, 1999.
- Karch SB. *Karch's Pathologie of Drug Abuse*. 3rd edition. CRC Press, Boca Raton, 2002.
- Kasantikul V, Shuangshoti S, Taecholarn C. Primary phycomycosis of the brain in heroin addicts. *Surg Neurol* 28: 468-472, 1987.
- Kasantikul V, Shuangshoti S, Sampatanukul P. Primary chromoblastomycosis of the medulla oblongata: complication of heroin addiction. *Surg Neurol* 29: 319-321, 1988.

- Kaufman MJ, Levin JM, Ross MH, Lange N, Rose SL, Kukes TJ, Mendelson JH, Lukas SE, Cohen BM, Renshaw PF. Cocaine-induced cerebral vasoconstriction detected in humans with magnetic resonance angiography. *JAMA* 279: 376-380, 1998.
- Kaur B, Ruddy GN, Timperley WR. The possible role of hypoxia in the formation of axonal bulbs. *J Clin Pathol* 52: 203-209, 1999.
- Kibayashi K, Mastro AR, Hirsch CS. Cocaine induced intracerebral hemorrhage: analysis of predisposing factors and mechanisms causing hemorrhagic strokes. *Hum Pathol* 26: 659-663, 1995.
- Kish SJ. How strong is the evidence that brain serotonin neurons are damaged in human users of ecstasy? *Pharmacol Biochem Behav* 71: 845-855, 2002.
- Koch A, Reiter A, Meissner C, Oehmichen M. Ursache des Todes von Heroinkonsumenten mit niedrigen Morphin-Konzentrationen im Blut. *Arch Kriminol* 209: 76-87, 2002.
- Kornek B, Storch MK, Weissert R, Wallstroem E, Stefferl A, Olsson T, Linington C, Schmidbauer M, Lassmann H. Multiple sclerosis and chronic autoimmune encephalomyelitis: a comparative quantitative study of axonal injury in active, inactive, and remyelinated lesions. *Am J Pathol* 157: 267-276, 2000.
- Krausz M, Verthein U, Degkwitz P, Haasen C, Raschke P. Maintenance treatment of opiate addicts in Germany with medications containing codein-results of a follow-up study. *Addiction* 93: 1161-1167, 1998.
- Krausz M, Raschke P, Naber D. Substitution von Heroinabhängigen mit Methadon. *Internist* 40: 645-650, 1999.
- Kreek MJ. Rationale for maintenance pharmacotherapy of opioid dependence. In: O'Brien CP, Jaffe AJ. *Addictive states*. Raven Press, New York, S205-230, 1992.
- Kriegstein AR, Armitage BA, Kim PY. Heroin inhalation and progressive spongiform leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 336: 589-590, 1997.

- Kriegstein AR, Shungu DC, Millar WS, Armitage BA, Brust JC, Chillrud S, Goldman J, Lynch T. Leukoencephalopathy and raised brain lactate from heroin vapor inhalation ("chasing the dragon"). *Neurology* 53: 1765-1773, 1999.
- Kringsholm B, Kaa E, Steentoft A, Worm K, Simonsen KW. Deaths among drug addicts in Denmark in 1987-1991. *Forensic Sci Int* 67: 185-195, 1994.
- Kuhlmann T, Lingfeld G, Bitsch A, Schuchardt J, Bruck W. Acute axonal damage in multiple sclerosis is most extensive in early disease stages and decreases over time. *Brain* 125: 2202-2212, 2002.
- Lathers CM, Tyau LS, Spino MM, Agarwal I. Cocaine-induced seizures, arrhythmias and sudden death. *J Clin Pharmacol* 28: 584-593, 1988.
- Levine SR, Brust JC, Futrell N, Brass LM, Blake D, Fayad P, Schultz LR, Millikan CH, Ho KL, Welch KM. A comparative study of the cerebrovascular complications of cocaine: alkaloidal versus hydrochloride--a review. *Neurology* 41: 1173-1177, 1991.
- Liu D, Smith CL, Barone FC, Ellison JA, Lysko PG, Li K, Simpson IA. Astrocyte demise precede delayed neuronal death in focal ischemic rat brain. *Mol Brain Res* 68: 29-41, 1999.
- Logan BK, Fligner CL, Haddix T. Cause and manner of death in fatalities involving methamphetamine. *J Forensic Sci* 43: 28-34, 1998.
- London ED, Cascella NG, Wong DF, Phillips RL, Dannals RF, Links JM, Herning R, Grayson R, Jaffe JH, Wagner HN Jr. Cocaine-induced reduction of glucose utilization in human brain. A study using positron emission tomography and [fluorine 18]-fluorodeoxyglucose. *Arch Gen Psychiatry* 47: 567-574, 1990.
- Lowenstein DH, Massa SM, Rowbotham MC, Collins SD, McKinney HE, Simon RP. Acute neurologic and psychiatric complications associated with cocaine abuse. *Am J Med* 83:841-846, 1987.

- Lukes SA. Intracerebral hemorrhage from an arteriovenous malformation after amphetamine injection. *Arch Neurol* 40: 60-61, 1983.
- Lundberg GD, Garriott JC, Reynolds PC, Cravey RH, Shaw RF. Cocaine-related death. *J Forensic Sci* 22: 402-408, 1977.
- Lundqvist T, Jönsson S, Warkentin S. Frontal lobe dysfunction in long-term cannabis users. *Neurotoxicol Teratol* 23: 437-443, 2001.
- Lyles J, Cadet JL. Methylenedioxymethamphetamine (MDMA, Ecstasy) neurotoxicity: cellular and molecular mechanisms. *Brain Res Rev* 42: 155-168, 2003.
- Lyoo IK, Streeter CC, Ahn KH, Lee HK, Pollack MH, Silveri MM, Nassar L, Levin JM, Sarid-Segal O, Ciraulo DA, Renshaw PF, Kaufman MJ. White matter hyperintensities in subjects with cocaine and opiate dependence and healthy comparison subjects. *Psychiatry Res* 131: 135-145, 2004.
- Manchanda S, Connolly MJ. Cerebral infarction in association with ecstasy abuse. *Postgrad Med J* 69: 874-875, 1993.
- Mathew RJ, Wilson WH, Coleman RE, Turkington TG, DeGrado TR. Marijuana intoxication and brain activation in marijuana smokers. *Life Sci* 60: 2075-2089, 1997.
- McCann UD, Szabo Z, Scheffel U, Dannals RF, Ricaurte GA. Positron emission computed tomographic evidence of toxic effect of MDMA ("ecstasy") on brain serotonin neurons in human beings. *Lancet* 352: 1433-1437, 1998.
- McCann UD, Eligulashvili V, Ricaurte GA. ( $\pm$ )3,4-methylenedioxymethamphetamine ("ecstasy")-induced serotonin neurotoxicity: clinical studies. *Neuropsychobiology* 42: 11-16, 2000.
- McKenzie KJ, McLellan DR, Gentleman SM, Maxwell WL, Gennarelli TA, Graham DI. Is beta-APP a marker of axonal damage in short-surviving head injury? *Acta Neuropathol* 92: 608-13, 1996.

- Medana IM, Day NP, Hien TT, Mai NT, Bethell D, Phu NH, Farrar J, Esiri MM, White NJ, Turner GD. Axonal injury in cerebral malaria. *Am J Pathol* 160: 655-666, 2002.
- Medana IM, Esiri MM. Axonal damage: a key predictor of outcome in human CNS diseases. *Brain* 126: 515-530, 2003.
- Milroy CM, Clark JC, Forrest AR. Pathology of deaths associated with "ecstasy" and "eve" misuse. *J Clin Pathol* 49: 149-153, 1996.
- Milroy CM, Forrest AR. Methadone deaths: a toxicological analysis. *J Clin Pathol* 53: 277-281, 2000.
- Mittleman RE, Wetli CV. Cocaine and sudden "natural" death. *J Forensic Sci* 32: 11-19, 1987.
- Mouzak A, Agathos P, Kerezoudi E, Mantas A, Vourdeli-Yiannakoura E. Transient ischemic attack in heavy cannabis smokers - how 'safe' is it? *Eur Neurol* 44: 42-44, 2000.
- Navia BA, Jordan BD, Price RW. The AIDS dementia complex: I. Clinical features. *Ann Neurol* 19: 517-524, 1986.
- Niehaus L, Meyer BU. Bilateral borderzone brain infarctions in association with heroin abuse. *J Neurol Sci* 160: 180-182, 1998.
- Niess C, Grauel U, Toennes SW, Bratzke H. Incidence of axonal injury in human brain tissue. *Acta Neuropathol* 104: 79-84, 2002.
- Obrocki J, Buchert R, Vaterlein O, Thomasius R, Beyer W, Schiemann T. Ecstasy-long-term effects on the human central nervous system revealed by positron emission tomography. *Br J Psychiatry* 175: 186-188, 1999.
- Obrocki J, Andresen B, Schmoltdt A, Thomasius R. Anhaltende neurotoxische Schäden durch Ecstasy. *Dtsch Ärztebl* 98: A3132-3138, 2001.

- Oehmichen M, Meißner C, Reiter A, Birkholz M. Neuropathology in non-human immunodeficiency virus-infected drug addicts: hypoxic brain damage after chronic intravenous drug abuse. *Acta Neuropathol* 91: 642-646, 1996.
- Oehmichen M, Meibner C, Schmidt V, Pedal I, König HG, Saternus K-S. Axonal injury: a diagnostic tool in forensic neuropathology? *Forensic Sci Int* 95: 67-83, 1998.
- O'Leary DS, Block RI, Koepfel JA, Flaum M, Schultz SK, Andreasen NC, Boles Ponto L, Watkins GL, Hurtig RR, Hichwa RD. Effects of smoking marijuana on brain perfusion and cognition. *Neuropsychopharmacology* 26: 802-816, 2002.
- Oyesiku NM, Colohan AR, Barrow DL, Reisner A. Cocaine-induced aneurysmal rupture: an emergent negative factor in the natural history of intracranial aneurysms? *Neurosurgery* 32: 518-25, 1993.
- Pascual-Leone A, Dhuna A, Altafullah I, Anderson DC. Cocaine-induced seizures. *Neurology* 40: 404-407, 1990.
- Pascual-Leone A, Dhuna A, Anderson DC. Cerebral atrophy in habitual cocaine abusers: a planimetric CT study. *Neurology* 41: 34-38, 1991.
- Penning R, Fromm E, Betz P, Kauert G, Drasch G, von Meyer L. Drug death autopsies at the Munich Institute of Forensic Medicine (1981-1992). *Forensic Sci Int* 62: 135-139, 1993.
- Penning R. *Rechtsmedizin systematisch*. 1. Auflage. UNI-MED, Bremen und Lorch/Württemberg, 1997.
- Perez JA Jr, Arsura EL, Strategos S. Methamphetamine-related stroke: four cases. *J Emerg Med* 17: 469-71, 1999.
- Pertwee RG. Pharmacology of cannabinoid CB 1 and CB2 receptors. *Pharmacol Ther* 74: 129-180, 1997.

- Preti A, Miotto P, De Coppi M. Deaths by unintentional illicit drug overdose in Italy, 1984-2000. *Drug Alcohol Depend* 66: 275-282, 2002.
- Protass LM. Delayed postanoxic encephalopathy after heroin use. *Ann Intern Med* 74: 738-739, 1971.
- Püschel K. Drug-related death - an update. *Forensic Sci Int* 62: 121-128, 1993a.
- Püschel K, Teschke F, Castrup U. Etiology of accidental/unexpected overdose in drug-induced deaths. *Forensic Sci Int* 62: 129-134, 1993b.
- Quaglio G, Talamini G, Lechi A, Venturini L, Lugoboni F, Mezzelani P. Study of 2708 heroin-related deaths in north-eastern Italy 1985-98 to establish the main causes of death. *Addiction* 96: 1127-1137, 2001.
- Quinn DI, Wodak A, Day RO. Pharmacokinetic and pharmacodynamic principles of illicit drug use and treatment of illicit drug users. *Clin Pharmacokinet* 33: 344-400, 1997.
- Qureshi AI, Suri MF, Guterman LR, Hopkins LN. Cocaine use and the likelihood of nonfatal myocardial infarction and stroke: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* 103: 502-6, 2001.
- Raja F, Sherriff FE, Morris CS, Bridges LR, Esiri MM. Cerebral white matter damage in HIV infection demonstrated using  $\beta$ -amyloid precursor protein immunoreactivity. *Acta Neuropathol* 93: 184-189, 1997.
- Reneman L, Habraken JB, Majoie CB, Booij J, den Heeten GJ. MDMA ("ecstasy") and its association with cerebrovascular accidents: preliminary findings. *Am J Neuroradiol* 21: 1001-1007, 2000.
- Ricaurte GA, DeLanney LE, Irwin I, Langston JW. Toxic effects of MDMA on central serotonergic neurons in the primate: importance of route and frequency of drug administration. *Brain Res* 446: 165-168, 1988.

- Ricaurte GA, Martello AL, Katz JL, Martello MB. Lasting effects of ( $\pm$ )-3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) on central serotonergic neurons in nonhuman primates: neurochemical observations. *J Pharmacol Exp Ther* 261: 616-622, 1992.
- Ricaurte GA, Yuan J, McCann UD. ( $\pm$ )-3,4-methylenedioxymethamphetamine ("ecstasy")-induced serotonin neurotoxicity: studies in animals. *Neuropsychobiology* 42: 5-10, 2000.
- Richter RW, Pearson J, Bruun B. Neurological complications of addiction to heroin. *Bull N Y Acad Med* 49: 3-21, 1973.
- Rizzuto N, Morbin M, Ferrari S, Cavallaro T, Sparaco M, Boso G, Gaetti L. Delayed spongiform leukoencephalopathy after heroin abuse. *Acta Neuropathol* 94: 87-90, 1997.
- Rochester JA, Kirchner JT. Ecstasy (3,4-methylenedioxymethamphetamine): history, neurochemistry, and toxicology. *J Am Board Fam Pract* 12: 137-142, 1999.
- Rössler H, Battista HJ, Riener Y, Neumann B, Unterdorfer H, Wehinger G, Henn R, Hinterhuber H. Todesfälle von Drogensüchtigen. Eine kritische Analyse. *Nervenarzt* 64: 599-605, 1993.
- Rogers JN, Henry TE, Jones AM, Froede RC, Byers JMI. Cocaine-related deaths in Pima County, Arizona, 1982-1984. *J Forensic Sci* 31: 1404-1408, 1986.
- Rose JS, Branchey M, Buydens-Branchey L, Stapleton JM, Chasten K, Werrell A, Maayan ML. Cerebral perfusion in early and late opiate withdrawal: a technetium-99m-HMPAO SPECT study. *Psychiatry Res* 67: 39-47, 1996.
- Rothwell PM, Grant R. Cerebral venous sinus thrombosis induced by "ecstasy". *JNNP* 56: 1035, 1993.
- Scheid R, Schindler E, Biniek R. Kokaininduzierte akute ZNS-Erkrankungen. *Nervenarzt* 70: 315-321, 1999.

- Schlaeppli M, Prica A, de Torrenté A. Hémorragie cérébrale et "ecstasy". *Praxis* 88: 568-572, 1999.
- Selmi F, Davies KG, Sharma RR, Neal JW. Intracerebral haemorrhage due to amphetamine abuse: report of two cases with underlying arteriovenous malformations. *Br J Neurosurg* 9: 93-96, 1995.
- Sherriff FE, Bridges LR, Gentleman SM, Sivaloganathan S, Wilson S. Markers of axonal injury in post mortem human brain. *Acta Neuropathol* 88: 433-9, 1994a.
- Sherriff FE, Bridges LR, Sivaloganathan S. Early detection of axonal injury after human head trauma using immunocytochemistry for beta-amyloid precursor protein. *Acta Neuropathol* 87: 55-62, 1994b.
- Smith C, Graham DI, Geddes JF, Whitwell HL. The interpretation of beta-APP immunoreactivity: a response to C. Neiss et al., *Acta Neuropathol* (2002). *Acta Neuropathol* 106: 97-98, 2003.
- Spatt J, Glawar B, Mamoli B. A pure amnesic syndrome after MDMA ("ecstasy") ingestion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 62: 418-419, 1997.
- Sporer KA. Acute heroin Overdose. *Ann Intern Med* 130: 584-590, 1999.
- Sprague JE, Everman SL, Nichols DE. An integrated hypothesis for the serotonergic axonal loss induced by 3,4-methylenedioxymethamphetamine. *Neurotoxicology* 19: 427-442, 1998.
- Squier MV, Jalloh S, Hilton-Jones D, Series H. Death after ecstasy ingestion: neuropathological findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 58: 756, 1995.
- Steenfot A, Teige B, Holmgren P, Vuori E, Kristinsson J, Kaa E, Wethe G, Ceder G, Pikkarainen J, Simonsen KW. Drug addict deaths in the Nordic countries: a study based on medicolegally examined cases in the five Nordic countries in 1991. *Forensic Sci Int* 77: 109-118, 1996.

- Steenftoft A, Teige B, Ceder G, Vuori E, Kristinsson J, Simonsen KW, Holmgren P, Wethe G, Kaa E. Fatal poisoning in drug addicts in the Nordic countries. *Forensic Sci Int* 123: 63-69, 2001.
- Stoltenburg-Didinger G, Wiese J, Finck A. Diffuse progressive multifokale spongiöse Leukenzephalopathie nach Inhalation von Heroin-Ein Fallbericht. *Akt Neurol* 22: 107-110, 1995.
- Strang J, Gurling H. Computerized tomography and neuropsychological assessment in long-term high-dose heroin addicts. *Br J Addict* 84: 1011-1019, 1989.
- Strang J, Johns A, Caan W. Cocaine in the UK-1991. *Br J Psychiatry* 162: 1-13, 1993.
- Strickland TL, Mena I, Villanueva-Meyer J, Miller BL, Cummings J, Mehringer CM, Satz P, Myers H. Cerebral perfusion and neuropsychological consequences of chronic cocaine use. *J Neuropsychiatr Clin Neurosci* 5: 419-427, 1993.
- Suenaga T, Ohnishi K, Nishimura M, Nakamura S, Akiguchi I, Kimura J. Bundles of amyloid precursor protein-immunoreactive axons in human cerebrovascular white matter lesions. *Acta Neuropathol* 87: 450-455, 1994.
- Tardiff K, Gross E, Wu J, Stajic M, Millman R. Analysis of cocaine-positive fatalities. *J Forensic Sci* 34: 53-63, 1989.
- Teahan O, Slade JY, Perry RH, Ballard CG, Kalaria RN. White matter pathology in Alzheimer's disease and vascular dementia: quantification by amyloid-beta precursor protein immunocytochemistry. *Neuropathol Appl Neurobiol* 28: 168, 2002.
- Thomasius R, Schmolke M, Kraus D. MDMA ("Ecstasy")-Konsum - ein Überblick zu psychiatrischen und medizinischen Folgen. *Fortschr Neurol Psychiatr* 65: 49-61, 1997.
- Tretter F, Federmann M. Ecstasy & Co. - Partydrogen oder harte Drogen? *Bayer Ärztebl* 55: 396-399, 2000.

- Tumeh SS, Nagel JS, English RJ, Moore M, Holman BL. Cerebral abnormalities in cocaine abusers: demonstration by SPECT perfusion brain scintigraphy. *Radiology* 176: 821-824, 1990.
- Verbaten MN. Specific memory deficits in ecstasy users? The results of a meta-analysis. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 18: 281-290, 2003.
- Volkow ND, Valentine A, Kulkarni M. Radiological and neurological changes in the drug abuse patient. A study with MRI. *J Neuroradiol* 15: 288-293, 1988a.
- Volkow ND, Mullani N, Gould KL, Adler S, Krajewski K. Cerebral blood flow in chronic cocaine users: a study with positron emission tomography. *Br J Psychiatry* 152: 641-648, 1988b.
- Volkow ND, Fowler JS, Wolf AP, Hitzemann R, Dewey S, Bendriem B, Alpert R, Hoff A. Changes in brain glucose metabolism in cocaine dependence and withdrawal. *Am J Psychiatry* 148: 621-626, 1991.
- Volkow ND, Gillespie H, Mullani N, Tancredi L, Grant C, Valentine A, Hollister L. Brain glucose metabolism in chronic marijuana users at baseline and during marijuana intoxication. *Psychiatry Res* 67: 29-38, 1996.
- Warner-Smith M, Darke S, Lynskey M, Hall W. Heroin overdose: causes and consequences. *Addiction* 96: 1113-1125, 2001.
- White FJ, Kalivas PW. Neuroadaptations involved in amphetamine and cocaine addiction. *Drug Alcohol Depend* 51: 141-153, 1998.
- White JA, Irvine RJ. Mechanisms of fatal opioid overdose. *Addiction* 94: 961-972, 1999.
- Wolters EC, Stam FC, Lousberg RJ, van Wijngaarden GK, Rengelink H, Schipper MEI, Verbeeten B. Leucoencephalopathy after inhaling "heroin" pyrolysate. *Lancet* 2: 1233-1237, 1982.

Yen DJ, Wang SJ, Ju TH, Chen CC, Liao KK, Fuh JL, Hu HH. Stroke associated with methamphetamine inhalation. *Eur Neurol* 34: 16-22, 1994.

Zachariah SB. Stroke after heavy marijuana smoking. *Stroke* 22: 406-409, 1991.

Zhu BL, Oritani S, Shimotouge K, Ishida K, Quan L, Fujita MQ, Ogawa M, Maeda H. Methamphetamine-related fatalities in forensic autopsy during 5 years in southern half of Osaka city and surrounding areas. *Forensic Sci Int* 113: 443-447, 2000.

## 7 Anhang

**Tabelle 7.1 Daten der Drogengruppe (NB = nicht bekannt)**

<b>Fall-Nr.</b>	<b>Alter/ Geschlecht</b>	<b>Hirngewicht</b>	<b>pm-Zeit</b>	<b>Dauer des Drogenkonsums</b>
1	16/M	1652g	25 Std	9 Monate
2	18/W	1078g	34 Std	NB
3	18/W	1440g	36 Std	24 Monate
4	19/M	1744g	31 Std	20 Monate
5	19/M	1422g	72 Std	10 Monate
6	19/W	1506g	23 Std	NB
7	20/M	1560g	92 Std	50 Monate
8	21/M	1187g	17 Std	60 Monate
9	21/M	NB	25 Std	84 Monate
10	21/M	1452g	13 Std	36 Monate
11	21/W	1216g	11 Std	NB
12	23/W	1258g	53 Std	33 Monate
13	24/M	1532g	78 Std	NB
14	24/M	1530g	74 Std	18 Monate
15	24/W	1290g	22 Std	23 Monate
16	24/W	1236g	22 Std	20 Monate
17	26/M	1495g	77 Std	60 Monate
18	26/W	1450g	21 Std	110 Monate
19	28/M	1659g	6 Std	53 Monate
20	28/W	1307g	20 Std	60 Monate
21	29/M	1547g	3 Std	NB
22	29/M	1567g	13 Std	41 Monate
23	31/M	1591g	5 Std	4 Monate
24	31/M	1499g	63 Std	132 Monate
25	31/M	1453g	9 Std	108 Monate
26	32/M	1282g	30 Std	168 Monate
27	33/M	NB	56 Std	59 Monate
28	38/W	1396g	20 Std	264 Monate
29	40/M	1611g	22 Std	60 Monate
30	44/M	1556g	39 Std	197 Monate

Tabelle 7.2 Daten der Kontrollgruppe

Fall-Nr.	Alter/ Geschlecht	Hirngewicht	pm-Zeit	Todesursache
K 01	12/W	1296 g	10 Std	Verbluten nach Messerstichen
K 02	16/W	1330 g	15 Std	Zentrale Lähmung bei Erhängen
K 03	24/W	1510 g	6 Std	Verbluten nach Messerstichen
K 04	27/M	1478 g	62 Std	Zentrale Lähmung bei Erhängen
K 05	30/M	1716 g	24 Std	Zentrale Lähmung bei Erhängen
K 06	32/M	1655 g	17 Std	Zentrale Lähmung bei Erhängen
K 07	33/M	1606 g	33 Std	Zentrale Lähmung bei Erhängen
K 08	38/M	1530 g	4 Std	HerzKreislaufversagen bei Ösophaguskarzinom
K 09	38/M	1379 g	19 Std	HerzKreislaufversagen
K 10	39/W	1410 g	47 Std	HerzKreislaufversagen bei Mammakarzinom
K 11	39/M	1400 g	64 Std	Hämorrhagischer Schock
K 12	43/M	1350 g	42 Std	HerzKreislaufversagen bei Pneumonie
K 13	44/M	1350 g	29 Std	HerzKreislaufversagen bei Sepsis
K 14	45/W	1490 g	38 Std	HerzKreislaufversagen bei CML
K 15	47/M	1521 g	30 Std	Zentrale Lähmung bei Erhängen
K 16	48/W	1290 g	51 Std	HerzKreislaufversagen bei Ovarialkarzinom
K 17	51/M	1470 g	15 Std	Aortendissektion bei Hypertonie
K 18	51/M	1370 g	27 Std	HerzKreislaufversagen bei Kardiomyopathie
K 19	51/M	1340 g	83 Std	Kachexie bei Epipharynxkarzinom
K 20	59/W	1115 g	3 Std	Lungenarterienembolie

**Tabelle 7.3 Daten der HIV-positiven Gruppe**

<b>Fall-Nr.</b>	<b>Alter/ Geschlecht</b>	<b>Hirngewicht</b>	<b>pm-Zeit</b>
HIV 1	26/M	1560 g	46 Std
HIV 2	28/M	1520 g	78 Std
HIV 3	30/M	1610 g	29 Std
HIV 4	33/M	1430 g	52 Std
HIV 5	35/M	1500 g	16 Std
HIV 6	37/M	1330 g	48 Std
HIV 7	39/M	1230 g	33 Std
HIV 8	42/M	1340 g	9 Std
HIV 9	59/M	1440 g	27 Std

**Tabelle 7.4 Schädigung der weissen Hirnsubstanz (Luxol-Fast-Blue Färbung), Vergleich zwischen Kontroll- und Drogengruppe (nach Priv.-Doz. Dr. Büttner, Institut für Rechtsmedizin München)**

Region	Kontrollen		Drogen		p-Wert
	MW	SEM	MW	SEM	
Orb-ws	0.00	0.00	0.04	0.03	<b>0.30</b>
Fro-ws	0.00	0.00	0.02	0.02	<b>0.45</b>
Par-ws	0.00	0.00	0.02	0.02	<b>0.49</b>
Tem-ws	0.00	0.00	0.02	0.02	<b>0.46</b>
Occ-ws	0.00	0.00	0.04	0.03	<b>0.27</b>
Ca-int	0.00	0.00	0.00	0.00	---
Mes	0.05	0.05	0.02	0.02	<b>0.46</b>
Pons	0.03	0.03	0.00	0.00	<b>0.18</b>
Med	0.00	0.00	0.02	0.02	<b>0.54</b>
KH-ws	0.00	0.00	0.00	0.00	---

MW = Mittelwert; SEM = Standardfehler des Mittelwertes;  
p-Wert = Signifikanzniveau

**Tabelle 7.5  $\beta$ -APP Ablagerungen in der weissen Hirnsubstanz, Vergleich zwischen Kontroll- und Drogengruppe**

Region	Kontrollen		Drogen		p-Wert
	MW	SEM	MW	SEM	
Orb-ws	0.13	0.09	1.10	0.15	<b>0.0001</b>
Fro-ws	0.50	0.12	1.37	0.14	<b>0.0002</b>
Par-ws	0.42	0.12	1.30	0.13	<b>0.00009</b>
Tem-ws	0.28	0.14	1.43	0.12	<b>0.00001</b>
Occ-ws	0.37	0.11	1.07	0.12	<b>0.0004</b>
Ca-int	0.42	0.12	1.43	0.13	<b>0.00002</b>
Mes	0.31	0.12	1.23	0.12	<b>0.00007</b>
Pons	0.43	0.14	1.43	0.12	<b>0.00008</b>
Med	0.31	0.13	1.00	0.13	<b>0.003</b>
KH-ws	0.23	0.12	0.79	0.14	<b>0.02</b>

MW = Mittelwert; SEM = Standardfehler des Mittelwertes;  
p-Wert = Signifikanzniveau

**Tabelle 7.6  $\beta$ -APP Ablagerungen in der weissen Hirnsubstanz, Vergleich zwischen Kontroll- und HIV-1 positiver-Gruppe**

Region	Kontrollen		HIV-1 pos.		p-Wert
	MW	SEM	MW	SEM	
Orb-ws	0.13	0.09	1.17	0.17	<b>0.0007</b>
Fro-ws	0.50	0.12	1.11	0.20	<b>0.035</b>
Par-ws	0.42	0.12	1.22	0.15	<b>0.003</b>
Tem-ws	0.28	0.14	1.17	0.17	<b>0.004</b>
Occ-ws	0.37	0.11	0.89	0.11	<b>0.03</b>
Ca-int	0.42	0.12	1.44	0.24	<b>0.002</b>
Mes	0.31	0.12	1.38	0.18	<b>0.0007</b>
Pons	0.43	0.14	1.00	0.19	<b>0.06</b>
Med	0.31	0.13	1.11	0.20	<b>0.009</b>
KH-ws	0.23	0.12	1.11	0.20	<b>0.004</b>

MW = Mittelwert; SEM = Standardfehler des Mittelwertes;  
p-Wert = Signifikanzniveau

**Tabelle 7.7  $\beta$ -APP Ablagerungen in der weissen Hirnsubstanz, Vergleich zwischen HIV-1 positiver- und Drogengruppe**

Region	HIV-1 pos.		Drogen		p-Wert
	MW	SEM	MW	SEM	
Orb-wm	1.17	0.17	1.10	0.15	<b>0.95</b>
Fro-wm	1.11	0.20	1.37	0.14	<b>0.29</b>
Par-wm	1.22	0.15	1.30	0.13	<b>0.63</b>
Tem-wm	1.17	0.17	1.43	0.12	<b>0.28</b>
Occ-wm	0.89	0.11	1.07	0.12	<b>0.50</b>
Ca-int	1.44	0.24	1.43	0.13	<b>0.99</b>
Mes	1.38	0.18	1.23	0.12	<b>0.71</b>
Pons	1.00	0.19	1.43	0.12	<b>0.10</b>
Med	1.11	0.20	1.00	0.13	<b>0.70</b>
KH-wm	1.11	0.20	0.79	0.14	<b>0.27</b>

MW = Mittelwert; SEM = Standardfehler des Mittelwertes;  
p-Wert = Signifikanzniveau

## 7.8 Chemikalien

*Anti-β-Amyloid Precursor Protein (695aa) Antikörper*

Clone/Pad: LN27. Host/Isotype: Mouse IgG<sub>1</sub>-kappa.

Bezugsquelle: Zytomed GmbH, Berlin. Kat. Nr. 13-0200.

*Citratpuffer*

10 mM Citratpuffer

pH 6.0

Herstellung:

Stammlösung A: 0.1M Zitronensäure (21.01g C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O in 1000 ml Aqua destillata lösen)

Stammlösung B: 0.1M Natriumcitrat (29.41g C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>O<sub>7</sub>Na<sub>3</sub>·2H<sub>2</sub>O in 1000 ml Aqua destillata lösen). ⇒ 9ml der Stammlösung A und 41 ml der Stammlösung B zu 450 ml Aqua destillata geben.

*DAB-(3,3'-Diaminobenzidine Tetrahydrochloride) Substrate Kit*

Inhalt: Tropfflasche A: Pufferkonzentrat, Tropfflasche B: DAB-Lösung, Tropfflasche C: konzentriertes H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

Aktivierung der DAB-Lösung: 1 Tropfen Reagens A in 1ml Aqua destillata geben und mischen. Jeweils 1 Tropfen Reagens B und Reagens C auf die 1ml verdünnte Pufferkonzentratlösung geben und erneut mischen.

Bezugsquelle: Zytomed GmbH, Berlin. Kat. Nr. 00-2014.

*Dako<sup>®</sup> Antibody Diluent, hintergrundreduzierend, gebrauchsfertig*

Bezugsquelle: DakoCytomation GmbH, Hamburg. Code No. S3022.

*Formalin, 4%ig mit PBS gepuffert*

40%iges Formalin 1:10 mit PBS-Puffer verdünnt.

*Histostain<sup>®</sup>-Plus (Peroxidase) Kit*

Bezugsquelle: Zytomed GmbH, Berlin. Kat. Nr. 85-9043.

*PBS-Puffer*

pH 7.4-7.5

Herstellung:

16.1 g Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O2.2 g NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O

40.0 g NaCl

in 5 Liter Aqua destillata lösen.

**7.9 Abkürzungsverzeichnis**

ABC	Avidin-Biotin-Complex
β-APP	beta-Amyloid Precursor Protein
BtM	Betäubungsmittel
CB	Cannabinoid
CT	Computertomographie
DAB	Diaminobenzidin
EKhD	Erstauffällige Konsumenten harter Drogen
G-Protein	Guaninnucleotid-bindendes Protein
HIV-1	Humanes Immundefizienz-Virus-1
ICD-10	International Classification of Diseases-10
MW	Mittelwert
MDMA	3,4-Methylendioxymethamphetamin
MRT	Magnetresonanztomographie
PAS	Perjod-acid-Schiff
PET	Positronen Emissions Tomographie
p-Wert	Signifikanzniveau
SEM	Standardfehler des Mittelwertes (standard error of the mean)
SPECT	Single Photonen Emissions Computertomographie
THC	delta <sup>9</sup> -Tetrahydrocannabinol
ZNS	Zentrales Nervensystem

## **8 Danksagung**

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. Wolfgang Eisenmenger, Vorstand des Instituts für Rechtsmedizin der Ludwig-Maximilians-Universität München, für die Möglichkeit die hier vorgelegten Untersuchungen durchführen zu können.

Meinem Doktorvater, Herrn Priv.-Doz. Dr. Andreas Büttner, Institut für Rechtsmedizin der Ludwig-Maximilians-Universität München, danke ich nicht nur für die stetige fachliche, sondern auch überaus menschliche Unterstützung.

Weiterhin gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. Serge Weis, Neuropathologisches Labor des Stanley Medical Research Institute, Bethesda, USA, für die Hilfe bei der statistischen Auswertung.

Nicht zuletzt danke ich Frau Susanne Ring, Technische Assistentin am Institut für Rechtsmedizin der Ludwig-Maximilians-Universität München, die mir nicht nur bei den technischen Fragen immer freundschaftlich zur Seite stand, von ganzem Herzen.