

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

**Immunhistochemische Untersuchung der cerebrovaskulären Basallamina
mit Collagen Typ IV an Gehirnen von Drogentoten**

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

vorgelegt von
Claus Kroehling
aus
Kelheim

2007

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

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

Mitberichterstatter: Prof. Dr. W. Lange

Dekan: Prof. Dr. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 25.01.2007

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Definitionen.....	1
1.2	Epidemiologie.....	1
1.3	Opioide und Substitutionsstoffe.....	2
1.3.1	Pharmakologie und Pharmakokinetik.....	3
1.3.2	Opioide/Substitutionsstoffe und ZNS.....	5
1.3.3	Todesfälle.....	7
1.4	Kokain.....	7
1.4.1	Pharmakologie und Pharmakokinetik.....	8
1.4.2	Kokain und ZNS.....	9
1.4.3	Todesfälle.....	10
1.5	Cannabis.....	10
1.5.1	Pharmakologie und Pharmakokinetik.....	11
1.5.2	Cannabis und ZNS.....	11
1.6	Amphetamine.....	12
1.6.1	Pharmakologie und Pharmakokinetik.....	12
1.6.2	Amphetamine und ZNS.....	14
1.6.3	Todesfälle.....	14
1.7	Blut-Hirn-Schranke.....	15
1.7.1	Anatomie der Blut-Hirn-Schranke.....	15
1.7.2	Transportprozesse an der Blut-Hirn-Schranke.....	16
1.8	Fragestellung.....	18
2	Material und Methoden	19
2.1	Untersuchungsmaterial.....	19
2.2	Neurohistopathologische Untersuchungen.....	20
2.3	Immunhistochemische Darstellung von Collagen Typ IV.....	20
2.4	Morphometrische Auswertung.....	22
2.5	Statistische Auswertung.....	22

3	Ergebnisse	23
3.1	Allgemeine Daten.....	23
3.2	Chemisch-toxikologische Untersuchungen.....	24
3.3	Immunhistochemische Untersuchung des Collagen IV.....	25
3.3.1	Corticale Regionen.....	25
3.3.1.1	graue Substanz.....	25
3.3.1.2	weiße Substanz.....	26
3.3.2	Subcorticale Regionen.....	27
3.3.3	Hirnstamm.....	28
3.3.4	Kleinhirn.....	29
3.3.4.1	graue Substanz.....	29
3.3.4.2	weiße Substanz.....	30
4	Diskussion	31
4.1.	Methode.....	31
4.2.	Chemisch-toxikologische Untersuchungen.....	32
4.3.	Basallamina und Drogenmissbrauch.....	32
5	Zusammenfassung	36
6	Literaturverzeichnis	37
7	Anhang	56
8	Danksagung	65
9	Lebenslauf	66

1 Einleitung

Die Einnahme illegaler Drogen ist ein weltweites Problem mit immensen gesellschaftlichen und gesundheitspolitischen Auswirkungen. Seit Beginn der Erhebung von polizeilichen Statistiken in Deutschland im Jahre 1973 wurden bereits 32655 Drogentote registriert [Bundeskriminalamt 2004].

1.1 Definitionen

In der deutschen Sprache wird der Begriff „Abhängigkeit“ (engl. “dependence“), worunter man eine physische und/oder psychische Abhängigkeit versteht, im Gegensatz zum englischen Sprachgebrauch synonym mit dem Begriff „Sucht“ (engl. “addiction“) verwendet. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat den unscharfen Begriff „Sucht“ 1968 durch „Abhängigkeit“ in den jeweiligen Definitionen ersetzt.

Als meldepflichtigen *Drogentodesfall* versteht man laut Definition des Bundeskriminalamtes (2004) einen Todesfall, der in einem kausalen Zusammenhang mit dem Konsum von Betäubungsmitteln oder Ersatzstoffen steht. Hierunter fallen:

- Todesfälle auf Grund einer Überdosierung,
- Todesfälle infolge Missbrauch,
- Selbsttötung aus Verzweiflung über die Lebensumstände,
- Todesfälle unter Einwirkung von Entzugserscheinungen,
- tödliche Unfälle von unter Drogeneinfluss stehenden Personen.

1.2 Epidemiologie

In Deutschland verstarben im Jahr 2005 1.326 Menschen infolge ihres Drogenkonsums [Die Drogenbeauftragte der Bundesregierung 2006]. Die Zahl der Drogentoten in Deutschland befindet sich zwar auf dem niedrigsten Stand seit 1990, es wird jedoch immer noch ein relativ hohes Niveau gehalten (Abbildung 1).

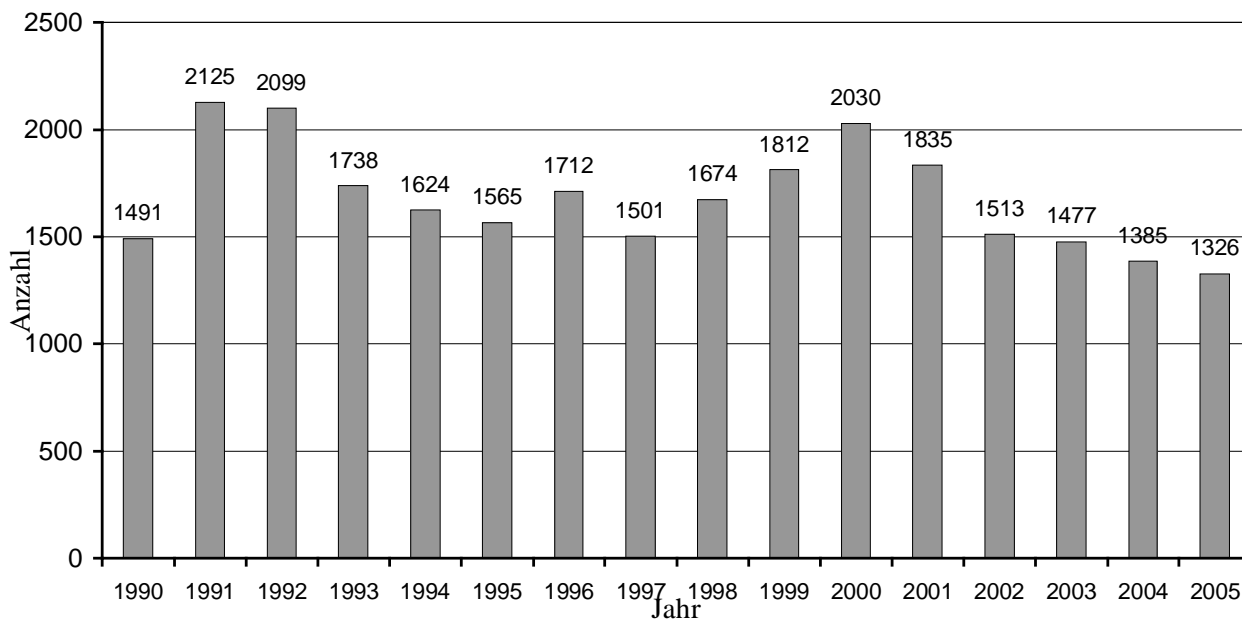


Abbildung 1. Entwicklung der Anzahl der Drogentoten in der Bundesrepublik Deutschland von 1990 bis 2005 [Bundeskriminalamt 2004, Die Drogenbeauftragte der Bundesregierung 2006].

Die häufigste Todesursache ist nach wie vor die Heroinintoxikation [Penning et al. 1993, Preti et al. 2002, Püschel 1993, Steentoft et al 2006, White und Irvine 1999]. Zum anderen spielt die Mono- oder Mischintoxikation mit Substitutionsmitteln eine wesentliche Rolle [Heinemann et al. 2000, Milroy und Forrest 2000, White und Irvine 1999].

Die in dieser Arbeit beschriebenen Drogen sind die in Deutschland neben Alkohol und Nikotin gebräuchlichen Suchstoffe und gleichzeitig die Substanzen, die sich bei den Drogentoten nachweisen ließen. Auf eine Darstellung von Medikamenten, wie z.B. Sedativa, die häufig im Rahmen einer Polytoxikomanie eingenommen werden, wurde verzichtet.

1.3 Opioide und Substitutionsstoffe

Bei Rohopium handelt es sich um den getrockneten Milchsaft aus der Samenkapsel des Schlafmohns [Haen und Wodarz 1999, Iten 1994]. Als Hauptalkaloide enthält er u.a. 8-14% Morphin und 0.7-3% Codein, die als „Opiate“ bezeichnet werden [Iten 1994]. „Opioide“ sind natürliche oder synthetische Verbindungen, die morphinartige Wirkung

haben [Burgis 2002]. *Heroin (Diacetylmorphin)* ist das aus doppelter Acetylierung der beiden OH-Gruppen entstehende Morphinderivat. *Codein* entsteht durch Methylierung nur einer der beiden OH-Gruppen des Morphins. Durch weitere Hydrierung entsteht daraus *Dihydrocodein* [Haen und Wodarz 1999]. *Methadon* ist ein Diphenylpropylamin-Derivat [Karch 2002, Milroy 1999].

1.3.1 Pharmakologie und Pharmakokinetik

Die Wirkung der Opioide wird durch ihre Affinität zu endogenen Rezeptoren erreicht [Haen und Wodarz 1999]. Die körpereigenen Transmitter sind Oligopeptide und lassen sich in die Gruppe der Endorphine, der Enkephaline und der Dynorphine einteilen. Die zugehörigen Rezeptoren werden als Opiatrezeptoren bzw. Opioidrezeptoren bezeichnet. Derzeit sind fünf verschiedene Opioidrezeptoren bekannt: δ -, ϵ -, κ -, μ und σ -Rezeptoren [Burgis 2002], drei von ihnen gehören zu der Gruppe der G-Proteine (Guaninnucleotid-bindendes Protein): μ -, δ - und κ -Rezeptoren [Forth 1992]. Die Rezeptoren unterscheiden sich in Wirkung und Lokalisation. Die Mehrzahl der Opioide interagiert mit μ -Rezeptoren [Haen und Wodarz 1999, Quinn et al. 1997]. Zentral wirken sie meist analgetisch, als weitere Reaktion ist die Euphorie, die sedativ-hypnotische, atemdepressive, antitussive, miotische und zeitabhängige emetisch/antiemetische Wirkung zu nennen. Zu den peripheren Effekten zählt u.a. die Tonussteigerung der glatten Muskulatur des Magen- und Darmtraktes mit gleichzeitiger Hemmung der Peristaltik. Am Gefäßsystem kommt es zu einem verminderten Tonus der glatten Muskulatur, was eine Gefäßdilatation und einen Blutdruckabfall mit der Gefahr eines orthostatischen Kollapses zu Folge hat [Burgis 2002, Forth 1992, Quinn et al. 1997].

Die akute Opioidintoxikation ist gekennzeichnet durch die Symptome Koma, Miosis und zentrale Atemdepression bis hin zum Atemstillstand [Forth 1992, Haen und Wodarz 1999]. Die Gefahr besteht in der frühzeitig einsetzenden emetischen Wirkung, bei gleichzeitig vermindertem Hustenreiz, was zu einer tödlichen Aspiration führen kann [Warner-Smith et al. 2001].

Das chronische Konsumieren von Opioiden führt zu einer psychischen und physischen Abhängigkeit [Haen und Wodarz 1999]. Bei Unterbrechung der Substanzzufuhr kommt es zum Entzugssyndrom, welches eine Vielzahl von psychovegetativen Reaktionen beinhaltet: u.a. Schwitzen, Zittern, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Tachykardie, Krämpfe,

Muskel- und Gliederschmerzen sowie Unruhe- und Angstzustände [Burgis 2002, Iten 1994].

Heroin kann intravenös, intramuskulär, subcutan, nasal oder durch Inhalation eingenommen werden [Iten 1994, Quinn et al. 1997]. Auf Grund seiner hohen Lipophilie tritt Heroin in einer größeren Menge und bedeutend schneller in das zentrale Nervensystem (ZNS) über als andere Opioide. Die Blut-Hirn-Schranke wird innerhalb von 15-20 Sekunden überwunden, weshalb sehr hohe Konzentrationen im Gehirn anfluten. Dieser schnelle Übertritt, vor allem bei intravenöser Anwendung, ist für den sogenannten „Kick“ verantwortlich [Haen und Wodarz 1999, Sporer 1999]. Im ZNS erfolgt dann die Umwandlung des Heroins in seine aktiven Metaboliten 6-Monoacethylmorphin (6-MAM) und in einem weiteren Schritt zu Morphin [Darke und Zador 1996, Haen und Wodarz 1999, Iten 1994]. Die Wirkdauer von Heroin beträgt ca. 3 Stunden [Quinn et al. 1997]. Die Blutkonzentration des aktiven Metaboliten ist jedoch von der Art der Verabreichung, Dosis, Körpergewicht, Zeitraum seit der letzten Einnahme und der interindividuellen Pharmakokinetik abhängig [Darke und Zador 1996]. Die hauptsächliche Elimination der Metaboliten erfolgt sowohl in freier als auch in konjugierter Form über die Nieren, zu einem geringeren Anteil auch über die Leber. Pures Heroin hat etwa die zwei- bis dreifach höhere analgetische Potenz als Morphin, jedoch keine wesentlichen therapeutischen Vorteile gegenüber Morphin oder anderen Opioiden [Forth 1992, Karch 2002, Quinn et al. 1997, Sporer 1999].

Codein kann oral, intramuskulär und rektal appliziert werden. Besonders nach oraler und intramuskulärer Verabreichung kommt es zu einer raschen Absorption [Iten 1994]. Auf Grund des langsamen Anflutens erzeugt Codein zwar eine leichte Euphorie, ein wie oben beschriebener „Kick“ bleibt jedoch aus. In der Leber werden ca. 80% des Codeins zu inaktiven Metaboliten glucuronidiert. 10% wird zu Morphin demethyliert, weshalb Codein auch in der Behandlung des Entzugssyndroms Anwendung findet [Burgis 2002]. Die Ausscheidung der Metaboliten erfolgt in freier und konjugierter Form hauptsächlich über die Nieren [Iten 1994].

Dihydrocodein kann genau wie Codein oral, intramuskulär und rektal, jedoch auch intravenös appliziert werden [Iten 1994]. Es hat im Vergleich zu Codein eine deutlich höhere Wirkungsstärke. Der Metabolismus des Dihydrocodeins ist im Detail noch nicht

komplett erforscht, es wird jedoch angenommen, dass es ähnlich wie Codein verstoffwechselt wird. Die Ausscheidung erfolgt ebenfalls in freier oder konjugierter Form [Iten 1994].

Methadon wird oral, subcutan, intramuskulär oder rektal appliziert. Bei Methadon handelt es sich um das RL-Racemat des Levomethadons, pharmakologisch wirksam ist jedoch nur die L-Form [Haen und Wodarz 1999]. Das reine Levomethadon hat etwa die doppelte Wirksamkeit des Methadons [Krausz et al. 1999]. Durch die hohe Lipidlöslichkeit des Methadons, ist ein schnelles Passieren der Blut-Hirn-Schranke möglich [Quinn et al. 1997]. Methadon wird in der Leber zu einer Reihe inaktiver Metaboliten umgewandelt, die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich über Niere und Galle. Erstmals wurde Methadon in den 60er Jahren in Amerika zur Substitutionstherapie bei Heroinsüchtigen eingesetzt, seit 1988 wird es bei der gleichen Indikation in Deutschland verwendet [Krausz et al. 1999]. Methadon besitzt eine vierfach höhere Wirkungsstärke als Morphin [Karch 2002].

1.3.2 Opioid/Substitutionsstoffe und ZNS

Neuroradiologische Befunde:

In einigen Studien zeigte die craniale Computertomographie (CCT) von Heroinkonsumenten eine Atrophie [Cala und Mastaglia 1980, Pezawas et al. 1998, Strang und Gurling 1989, Wolf und Mikhael 1979]. Andere Autoren fanden allerdings keine Veränderungen im CCT [Amass et al. 1992, Rose et al. 1996], bzw. berichteten von einer Reversibilität der Veränderungen [Rose et al. 1996]. Die Magnetresonanztomographie (MRT) zeigte Demyelinisierungsherde in der weißen Hirnsubstanz, die auf vaskuläre Ereignisse zurückgeführt wurden [Lyo et al. 2004, Volkow et al. 1988a]. Auch hier gibt es Studien, die keinen Unterschied zwischen Drogenkonsumenten und altersentsprechenden Kontrollen feststellen konnten [Aasly et al. 1993, Amass et al. 1992]. Die Single Photonen Emissions Computer Tomographie (SPECT), sowie die Positronen Emissions Tomographie (PET) konnten einen verringerten cerebralen Blutfluss, sowie fokale Minderperfusionen und einen reduzierten cerebralen Glukosemetabolismus bei chronischem Opioidkonsum aufzeigen, ohne dass dafür korrespondierende Hirnveränderungen auf den jeweiligen CCT und MRT-Scans zu sehen gewesen wären. [Danos et al. 1998, Galyner et al. 2000, Gerra et al. 1998, Rose et al. 1996].

Infektionen:

Viele ZNS Komplikationen bei chronischem Heroinmissbrauch sind die Folge von Infektionen, meist aufgrund unsteriler Injektionstechniken oder einer Immunsuppression [Büttner et al. 2000, Warner-Smith et al. 2001]. Hirnabszesse, Meningitiden oder Ventrikulitiden können durch Bakterien oder Pilze verursacht werden [Adelman et al. 1996, Büttner und Weis 2004, Richter et al. 1973]. Endokarditiden können zu septischen Herden und mykotischen Aneurysmen führen, die ihrerseits Subarachnoidalblutungen nach sich ziehen können [Amine 1977, Richter et al. 1973].

Hypoxisch-ischämische Veränderungen:

Neuropathologische Untersuchungen zeigten, dass eine akute letale Opioidintoxikation in einem sehr hohen Prozentsatz zu einer vaskulären Congestion, perivaskulären Blutungen sowie einem Hirnödem führen kann. Diese hämodynamischen Folgen ergeben sich aus der Heroin-induzierten zentralen Atemlähmung [Büttner et al. 2000, Gosztonyi et al. 1993, Oehmichen et al. 1996, Richter et al. 1973]. In vielen Fällen zeigten sich ischämische Nervenzellschädigungen [Oehmichen et al. 1996]. Eine Abnahme der Neuronendichte im Globus pallidus von Heroinabhängigen wurde in seltenen Fällen ebenso beschrieben wie bilaterale ischämische Läsionen [Andersen und Skullerud 1999, Ginsberg et al. 1976, Richter et al. 1973]. In der weißen Hirnsubstanz konnte eine hypoxisch-ischämische Leukoenzephalopathie nachgewiesen werden, wofür eine Hypoxie infolge Atemdepression bei Überdosierung angesehen wurde [Ginsberg et al. 1976, Protass 1971].

Cerebrovaskuläre Ereignisse:

Fokal neurologische Defizite treten sowohl unmittelbar als auch Stunden nach Heroinkonsum auf [Caplan et al. 1982, Kelly et al. 1992]. In seltenen Fällen wurden Hirninfarkte beobachtet, die nicht im Rahmen einer Endokarditis oder eines mykotischen Aneurysmas auftraten [Ade-Biassette et al. 1996, Brust und Richter 1976, Jensen et al. 1990]. Hierfür wurden unterschiedliche pathophysiologische Mechanismen verantwortlich gemacht: eine hypersensible Reaktion der cerebralen Blutgefäße [Caplan et al. 1982, Kelly et al. 1992, Woods und Strewler 1972], eine globale cerebrale Hypoxie [Ade-Biassette et al. 1996, Brust und Richter 1976, Vila und Chamorro 1997] bzw. ein fokaler Abfall des cerebralen Perfusionsdruckes [Jensen et al. 1990, Niehaus und Meyer 1998] sowie eine nekrotisierende Angiitis [Kelly et al. 1992, King et al. 1978, Woods und Strewler 1972] und Vaskulitiden [Brust und Richter 1976, Niehaus und Meyer 1998].

1.3.3 Todesfälle

Die meisten Todesfälle infolge Opioidintoxikation treffen meist nicht den jungen und unerfahrenen Konsumenten, sondern den Drogenabhängigen in der dritten Lebensdekade mit schon seit ca. 5-10 Jahren bestehendem Drogenkonsum [Darke und Zador 1996, Darke et al. 2000, Sporer 1999, Steentoft et al. 2006]. Der Heroin-assoziierte Todesfall unter Neukonsumenten wird dagegen nur in ca. 17% der Fälle beobachtet [Darke und Zador 1996, Sporer 1999]. Der Zeitraum zwischen der letzten Injektion und dem eingetretenen Tod wird in 40-50% der Fälle mit 2-3 Stunden angegeben [Darke und Zador 1996, Sporer 1999]. Wechselnde Reinheit der Drogen, herabgesetzte Toleranz und Nachlässigkeit im Umgang mit der Droge scheinen hierbei eine wichtige Rolle zu spielen [Preti et al. 2002, Püschel et al. 1993]. Ebenso können synergistische Effekte infolge des Beikonsums von anderen zentral dämpfenden Substanzen, vor allem Alkohol- und/oder Benzodiazepinen, das Risiko erheblich erhöhen. Hierfür sprechen Morphinkonzentrationen bei Herointoten, wie sie auch bei lebenden Konsumenten gefunden wurden [Darke und Zador 1996, Darke et al. 2000, Penning et al. 1993, Preti et al. 2002, Püschel 1993, Steentoft et al. 2006, Warner-Smith et al. 2001]. Der Begriff „Überdosierung“ wird unter dieser Betrachtung somit fälschlicherweise benutzt.

1.4 Kokain

Kokain (chemisch Benzoylcegoninmethylester) ist eines der Alkaloide, das in den Blättern des im südamerikanischen Raum wachsenden Coca-Strauches enthalten ist [Haen und Wodarz 1999, Karch 2002]. Die Substanz wirkt lokalanästhetisch, sympathomimetisch und psychotrop [Albuquerque und Kurth 1993, Forth 1992, Kelly et al. 1992, Karch 2002]. Aufgrund des hohen Missbrauchs- und Suchtpotentials wurde Kokain als Lokalanästhetikum in der Humanmedizin fast vollständig durch synthetische Präparate verdrängt [Burgis 2002]. Die Kokablätter können, wie heute noch in weiten Teilen Lateinamerikas praktiziert, gekaut werden [Cregler und Mark 1986]. Die durch Extraktion gewonnene Kokapaste kann pur in Pfeifen oder zusammen mit Tabak in Zigarettenform geraucht werden [Iten 1994, Quinn et al. 1997]. Kokain-Hydrochlorid entspricht dem wasserlöslichen Salz und wird in kristalliner Form oder als weißliches Pulver („Schnee“, „Koks“) auf dem Drogenmarkt angeboten [Karch 2002, Quinn et al. 1997]. Die freien

Kokainbasen „Crack“ und „Freebase“ entstehen durch Erhitzen von Kokain-Hydrochlorid und Zugabe von Soda, Backpulver oder anderen Streck- und Lösungsmitteln [Iten 1994, Karch 2002]. Das hitzelabile Kokain-Hydrochlorid wird üblicherweise intranasal („sniffen“) oder intravenös („mainlining“), die hitzebeständigen Alkaloidformen ebenfalls durch Rauchen („smoking“, „freebasing“) oder intravenös konsumiert. Eine Kombination aus Kokain und Heroin wird „Speed-Ball“ genannt [Iten 1994, Lalouschek et al. 1995, Scheid et al. 1999].

1.4.1 Pharmakologie und Pharmakokinetik

Kokain ist eine stark lipophile Substanz und passiert daher die Blut-Hirn-Schranke sehr schnell [Büttner et al. 2003, Karch 2002, Lalouschek et al. 1995]. In Abwesenheit von Alkohol wird Kokain hauptsächlich zu Benzoylcegonin und Methylecgonin abgebaut. Diese beiden hydrophilen Hauptmetaboliten passieren die Blut-Hirn-Schranke kaum, können diese bei Schrankenstörungen jedoch überwinden [Lalouschek et al. 1995]. Kokain wird überwiegend durch Esterasen in Plasma und Leber metabolisiert [Quinn et al. 1997, Scheid et al. 1999]. Bei gleichzeitiger Aufnahme von Alkohol erfolgt eine Transmethylierung von Kokain zu Cocaethylen, welches die Blut-Hirn-Schranke schnell überwindet und ein ähnliches Wirkprofil wie Kokain aufweist [Büttner et al. 2003, Karch 2002, Quinn et al. 1997]. Nach i.v. Applikation sowie beim Rauchen erfolgt der Wirkeintritt von Kokain innerhalb von 8-10 Sekunden. Bei der intranasalen Aufnahme kommt es nach 2-5 min. zu ersten Effekten. Die typische Stimulationsphase („Kick“) dauert meist 15-45 min. [Fessler et al. 1997, Iten 1994, Quinn et al. 1997, Scheid et al. 1999]. Kokain wirkt allgemein ZNS stimulierend, steigert die Freisetzung und hemmt die Wiederaufnahme von Dopamin, Adrenalin, Noradrenalin und Serotonin und sorgt für eine erhöhte Sensitivität der Dopamin- und Katecholaminrezeptoren [Haen und Wodarz 1999, Lalouschek et al. 1995, Scheid et al. 1999]. Kokain wirkt weiterhin vasokonstriktorisch und als indirektes Sympathomimetikum [Burgis 2002]. Als klinische Symptome sind u.a. zu erwähnen: Mydriasis, Anstieg des systemischen Blutdrucks, Tachykardien, Tachyarrhythmien sowie Neigung zu Gefäßspasmen [Cregler und Mark 1986, Forth 1992, Karch 2002]. Die akute Kokainwirkung verursacht initial ein euphorisches Stadium mit gehobener Stimmung, Logorrhoe, gesteigerter Libido, sowie subjektiver Steigerung der Leistungsfähigkeit und Kreativität. Gefühle von Müdigkeit, Durst und Hunger werden

unterdrückt. Diesem folgt meist ein Rauschstadium in dem taktile, optische und akustische Halluzinationen, sowie paranoide Gedanken auftreten können. Das anschließende Stadium ist von Angst, innerer Unruhe und Depression gekennzeichnet [Iten 1994, Lalouschek et al. 1995, Möller et al. 2001]. Kokain besitzt ein hohes Missbrauchs- und Suchtpotential und der Konsum führt zu einer starken psychischen, jedoch keiner physischen Abhängigkeit [Forth 1992, Möller et al. 2001, Scheid et al. 1999]. Diese Abhängigkeit wird durch eine sich schnell entwickelnde Toleranz bedingt [Quinn et al. 1997, Scheid et al. 1999].

1.4.2 Kokain und ZNS

Neuroradiologische Befunde:

CCT-Untersuchungen chronischer Kokainkonsumten zeigten eine diffuse Hirnatrophie [Brown et al. 1992, Pascual-Leone et al. 1991]. In MRT-Studien fanden sich im Vergleich zu einem Kontrollkollektiv signifikant häufiger fokale, hyperintense Areale der weißen Hirnsubstanz, die ischämischen Läsionen zugeordnet wurden [Bartzokis et al. 1999, Brown et al. 1992, Volkow et al. 1988a]. Andere Autoren fanden jedoch keine Unterschiede bezüglich Hirnvolumen bzw. ischämischen Läsionen [Chang et al. 1997, Jacobsen et al. 2001]. Eine cerebrale Minderperfusion, sowie ein verringerter cerebraler Glucosemetabolismus konnte mittels SPECT und PET aufgezeigt werden [Chang et al. 1997, Ernst et al. 2000, Gottschalk und Kosten 2002, Holman et al. 1993, Kosten et al. 1998, London et al. 1990, Strickland et al. 1993, Volkow et al. 1991]. Fokale Perfusionsdefizite unterschiedlicher Hirnregionen, welche nach Phasen einer Abstinenz teilreversibel waren, konnten ebenfalls in SPECT und PET-Untersuchungen nachgewiesen werden [Ernst et al. 2000, Gottschalk und Kosten 2002, Holman et al. 1993, Kosten et al. 1998, London et al. 1990, Strickland et al. 1993].

Cerebrovaskuläre Komplikationen:

In Zusammenhang mit Kokainmissbrauch wurden mehrfach cerebrovaskuläre Ereignisse beschrieben, dabei zeigten sich sowohl intracerebrale und subarachnoidale Hämorrhagien, als auch ischämische Infarkte [Brown et al. 1992, Brust 1993, Cregler und Mark 1986, Fessler et al. 1997, Kaku und Lowenstein 1990, Karch 2002, Lalouschek et al. 1995, Levine et al. 1991, Scheid et al. 1999]. Erstgenannte Komplikation scheint häufiger mit vorbestehenden Aneurysmen oder arteriovenösen Malformationen assoziiert zu sein

[Oyesiku et al. 1993]. Naheliegender Zusammenhang ist hier der Zusammenhang mit der blutdrucksteigernden Wirkung des Kokains [Cregler und Mark 1986, Kibayashi et al. 1995]. Bei etwa der Hälfte der betroffenen Personen ließ sich jedoch keine derartige Läsion nachweisen [Fessler et al. 1997, Levine et al. 1991, Oyesiku et al. 1993, Scheid et al. 1999]. Als Ursache eines ischämischen Infarktes wurden ein Vasospasmus und kardiale Arrhythmien diskutiert [Cregler und Mark 1986, Levine et al. 1991, Scheid et al. 1999]. Als weiterer potentieller Faktor gilt ein möglicher aktivierender Einfluss von Kokain auf Blutgerinnung und Thrombozytenfunktion [Jennings et al. 1993, Scheid et al. 1999]. Eine Vaskulitis wird als ätiopathogenetischer Faktor sowohl für ischämische als auch hämorrhagische Insulte diskutiert, konnte jedoch nur in wenigen Fällen nachgewiesen werden [Büttner et al. 2003, Diez-Tejedor et al. 1998, Levine et al. 1991].

1.4.3 Todesfälle

Wie bereits unter 1.4.2 beschrieben, können cerebrovaskuläre Komplikationen nach Kokainkonsum mitunter tödlich verlaufen [Lundberg et al. 1977, Mittleman und Wetli 1987]. Als weitere Todesursache wird ein Koronarspasmus der zu tödlichen Myokardinfarkten führen kann beschrieben [Rogers et al. 1986, Tardiff et al. 1989]. Andere Studien zeigten, dass chronische Kokainaufnahme strukturelle Herzveränderungen hervorrufen kann, die das Auftreten von tödlichen Arrhythmien fördern [Karch 2002, Karch und Stephens 1991].

1.5 Cannabis

Cannabis steht als Oberbegriff für alle psychoaktiven Formen der Hanfpflanze *Cannabis sativa* [Iten 1994]. Derzeit kennt man ca. 60 strukturell verwandte Inhaltsstoffe, die unter dem Begriff Cannabinoide zusammengefasst sind [Ashton 2001]. Das delta⁹-Tetrahydrocannabinol (THC) ist dabei die primäre psychoaktive Komponente [Ashton 2001, Iten 1994]. Cannabis ist die weltweit am häufigsten gebrauchte und auch gehandelte illegale Droge [Iten 1994, Mathew und Wilson 1993].

1.5.1 Pharmakologie und Pharmakokinetik

Die einen süßlichen, heuartigen Geruch aufweisenden Cannabisprodukte werden üblicherweise mit Tabak vermischt als „Joint“ geraucht („gekiff“), werden aber auch Gebäck („Haschcakes“) oder Tee beigemischt [Ashton 2001, Iten 1994]. Nach inhalativer Aufnahme von THC wird es durch die Lungen fast vollständig absorbiert und erreicht das Gehirn innerhalb von Minuten. Die Wirkung erreicht ihr Maximum nach ca. 15 Minuten und klingt nach 30-60 Minuten ab [Ashton 2001, Haen und Wodarz 1999]. Cannabinoide werden in der Leber metabolisiert, wobei mehr als 20 Abbauprodukte des THC bekannt sind, die hauptsächlich über Darm und Urin ausgeschieden werden [Ashton 2001, Iten 1994].

Die Wirkung der Cannabinoide wird über spezifische Cannabinoidrezeptoren vermittelt [Ameri 1999, Ashton 2001, Haen und Wodarz 1999]. Zwei dieser Rezeptoren (CB1 und CB2) wurden bisher entdeckt: CB1-Rezeptoren befinden sich hauptsächlich im zentralen und peripheren Nervensystem, CB2-Rezeptoren finden sich auf Makrophagen und anderen Immunzellen [Ashton 2001]. Cannabinoide wirken zentral analgetisch, anxiolytisch, antikonvulsiv, antiemetisch und je nach Dosis erregend bzw. sedativ, aber auch psychotrop und euphorisierend [Ameri 1999, Ashton 2001]. Die peripheren Wirkungen äußern sich u.a. in Vasodilatation, Hypotonie, Reflextachykardie und Immunsuppression [Ameri 1999, Ashton 2001]. Cannabis besitzt nur eine sehr geringe akut toxische Wirkung, Berichte über Todesfälle sind nicht bekannt [Ashton 2001]. Jedoch kann regelmäßiger Cannabiskonsum zu einer Toleranzentwicklung und zu Abhängigkeit führen [Ameri 1999, Iten 1994]. Nach abruptem Absetzen kann es zu einem Entzugssyndrom kommen [Haen und Wodarz 1999].

1.5.2 Cannabis und ZNS

THC verteilt sich innerhalb des Gehirns sehr heterogen. Die höchste Dichte der CB1-Rezeptoren zeigt sich in der Substantia nigra, den Basalganglien, Hippokampus und Cerebellum [Ameri 1999, Breivogel und Childers 1998, Herkenham 1992]. Die bei Cannabiskonsumenten zu beobachtenden kognitiven und motorischen Störungen korrelieren mit diesen spezifischen Verteilungen des CB1-Rezeptors [Ameri 1999]. Im Hirnstamm wiederum wurde nur eine geringe Dichte von CB1-Rezeptoren beobachtet, was ein Ausdruck für die fehlende akute Toxizität und Letalität von Cannabis ist [Abood und Martin 1992].

Neuroradiologische Befunde:

MRT-Untersuchungen von Gehirnen langjähriger Cannabiskonsumenten zeigten keine auffälligen Veränderungen [Block et al. 2000]. SPECT- und PET-Untersuchungen nach akutem Cannabiskonsum zeigten jedoch eine transiente Vasodilatation mit Steigerung der cerebralen Durchblutung und des cerebralen Glukosemetabolismus [Mathew et al. 1997, Volkow et al. 1996]. Auf der anderen Seite konnten ebenfalls in SPECT- und PET-Untersuchungen eine erniedrigte Hirndurchblutung sowie ein verminderter Glukosemetabolismus v.a. im frontalen Kortex und im Cerebellum nachgewiesen werden [Amen und Waugh 1998, Block et al. 2000, Lundqvist et al. 2001, Volkow et al. 1996].

Cerebrovaskuläre Komplikationen:

Berichte über cerebrovaskuläre Komplikationen nach Cannabiskonsum sind selten und beziehen sich auf transitorisch ischämische Attacken [Mouzak et al. 2000] und cerebrale Infarkte [Barnes et al. 1992, Zachariah 1991]. Ursächlich wird hierfür ein cannabisinduzierter Vasospasmus bzw. eine Schwankung des systemischen Blutdrucks angenommen [Zachariah 1991].

1.6 Amphetamine

Der Begriff *Amphetamine* steht für eine Vielzahl von Substanzen, bei denen es sich um Derivate des Phenylethylamins handelt. Sie gehören zur Gruppe der Psychostimulanzien [Felgenhauer und Zilker 1999, Quinn et al. 1997]. Hauptvertreter sind das *Amphetamin* und das *Methamphetamin* („Speed“), sowie ihre Derivate, die insbesondere unter dem Oberbegriff „*Ecstasy*“ bekannt sind [Felgenhauer und Zilker 1999, Haen und Wodarz 1999, Obrocki et al. 2001]. „*Ecstasy*“ ist derzeit unter Jugendlichen und jungen Erwachsenen in Deutschland die am häufigsten konsumierte synthetische Droge [Tretter und Federmann 2000].

1.6.1 Pharmakologie und Pharmakokinetik

Amphetamin und *Methamphetamin* können oral, intravenös, durch Inhalation oder Rauchen aufgenommen werden [Quinn et al. 1997]. Die Darreichungsformen reichen von Pulver, Tabletten über Kapseln und Flüssigkeiten und aufgrund ihrer Lipophilie können sie die

Blut-Hirn-Schranke schnell überwinden [Felgenhauer und Zilker 1999, Haen und Wodarz 1999, Karch 2002]. Die Wirkung setzt bei oraler Aufnahme nach etwa 20-60 Minuten ein, bei intravenöser oder inhalativer Applikation auch schneller [Quinn et al. 1997] und dauert etwa 12 Stunden an [Ameri 1999]. Maximale Plasmakonzentrationen werden nach ca. 1-2 Stunden erreicht. Amphetamine und Methamphetamin werden sowohl zu pharmakologisch aktiven als auch inaktiven Abbauprodukten metabolisiert und hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden [Haen und Wodarz 1999, Iten 1994]. Beide Substanzen sind indirekt wirkende Sympathomimetika [Karch 2002]. Durch eine gesteigerte Freisetzung und einen verminderten Reuptake vor allem der Neurotransmitter Noradrenalin und Dopamin an den präsynaptischen Nervenendigungen wird dieser stark stimulierende Effekt auf das ZNS sowie das Herzkreislaufsystem erreicht [Karch 2002]. Es kommt u.a. zu einer Antriebssteigerung und einer Verminderung des Schlafbedürfnisses [Halbig et al. 2000]. Der sympathomimetische Effekt führt zu Blutdruckerhöhungen und Tachyarrhythmien [Felgenhauer und Zilker 1999, Iten 1994]. Bei chronischem Missbrauch wurden Toleranzentwicklung und Abhängigkeit beobachtet [Iten 1994].

Unter „Ecstasy“ werden verschiedenste halluzinogene Amphetaminderivate subsumiert, wobei der Hauptinhaltsstoff MDMA (3,4-Methylenedioxyamphetamin) und MDEA (3,4-Methylenedioxyethylamphetamin) ist. „Ecstasy“ ist seit einigen Jahren die am häufigsten konsumierte synthetische Droge [BKA 2004, Thomasius et al. 1997, Tretter und Federmann 2000]. Es wird hauptsächlich in Tablettenform aufgenommen und schnell absorbiert [Halbig et al. 2000, Karch 2002]. Wegen seiner lipophilen Eigenschaften kann MDMA die Blut-Hirn-Schranke gut permeieren und somit rasch im ZNS anfluten [Halbig et al. 2000]. Je nach Applikationsart tritt die psychotrope Wirkung nach ca. 20-60 Minuten ein und hält etwa 3-5 Stunden an, die Ausscheidung erfolgt zu 65% in unveränderter Form über den Urin [Felgenhauer und Zilker 1999]. MDMA nimmt bezüglich der pharmakologischen Wirkung eine Zwischenstellung zwischen Stimulanzien und Halluzinogenen ein: es besitzt zum einen die serotonerge Wirkung der klassischen Halluzinogene, als auch die dopaminerge Wirkung der Stimulanzien [Felgenhauer und Zilker 1999]. Anders als nach reinem Amphetaminkonsum berichten MDMA-Konsumenten über den Eindruck einer intensiveren Wahrnehmung von Farben, Formen, Atmosphäre und akustischer Eindrücke. Dauerhafte Anwendung von Ecstasy führt zur Entwicklung von Toleranz und Abhängigkeit [Ameri 1999].

1.6.2 Amphetamine und ZNS

Bei *Amphetamin-* und *Methamphetamin*-Missbrauch konnten Krampfanfälle, gesteigerte Erregbarkeit und Psychosen beobachtet werden [Derlet et al. 1989, Hart und Wallace 1975, Logan et al. 1998, Zhu et al. 2000]. Ischämische und hämorrhagische Hirninfarkte sowie subarachnoidale und intracerebrale Blutungen wurden mehrfach beschrieben [Bostwick 1981, Caplan et al. 1982, Karch et al. 1999, Kelly et al. 1992, Lukes 1983, Selmi et al. 1995, Zhu et al. 2000]. Ursächlich wurden eine akute Drogen-induzierte Hypertonie aufgrund des vasokonstriktorischen Effekts angenommen [Bostwick 1981, Brust 1993, Logan et al. 1998, Perez et al. 1999, Zhu et al. 2000]. Neurotoxische Effekte nach Amphetamin- und Methamphetaminabusus werden in diversen Studien diskutiert, wengleich eine abschließende Bewertung für den Menschen noch nicht vorliegt [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 [Battaglia et al. 1988, Commins et al. 1987, Insel et al. 1989, Ricaurte et al. 2000]. Es ist somit wahrscheinlich, dass MDMA auch neurotoxische Veränderungen beim Menschen hervorrufen kann [Ameri 1999, Curran 2000, Kish 2002, Lyles und Cadet 2003, McCann et al. 1998, 2000, Obrocki et al. 2001, Ricaurte et al. 2000, Verbaten 2003].

In einer Analyse mit SPECT konnte nach akuter Einnahme von MDMA eine cerebrale Vasokonstriktion [Reneman et al. 2000] und eine Beeinflussung des regionalen cerebralen Blutflusses [Chang et al. 2000] nachgewiesen werden. Veränderungen im cerebralen 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 postmortal erkennen lassen [Spatt et al. 1997, Squier et al. 1995]. Es gibt Berichte über ischämische Hirninfarkte sowie subarachnoidale und intracerebrale Blutungen nach „Ecstasy“-Konsum [Gledhill et al. 1993, Hanyu et al. 1995, Hughes et al. 1993, Manchanda und Connolly 1993, Schlaeppli et al. 1999].

1.6.3 Todesfälle

Wie bereits unter Kapitel 1.6.2 berichtet, kann es unter *Amphetamin-* und *Methamphetamine*einnahme zu tödlichen subarachnoidalen und intracerebralen Blutungen

kommen [Kelly et al. 1992, Bostwick 1981, Caplan et al. 1982, Karch et al. 1999, Lukes 1983, Selmi et al. 1995, Zhu et al. 2000]. Als weitere Todesursache wurden insbesondere kardiale Komplikationen beschrieben [Karch et al. 1999, Logan et al. 1998, Zhu et al. 2000].

Bei den dokumentierten „Ecstasy“-assoziierten Todesfällen ließ sich gehäuft die Trias aus Hyperthermie, disseminierter intravasaler Gerinnung und Rhabdomyolyse als Todesursache nachweisen [Milroy et al. 1996]. Ausschlaggebend für die Entstehung dieses Komplexes ist die Überhitzung des Körpers, der hohe Flüssigkeitsverlust durch Hyperaktivität und die mangelnde Kompensation der Dehydratation und des Elektrolytverlustes [Thomasius et al. 1997]. Als weitere Ursachen werden die Folgen von kardiovaskulären Komplikationen sowie akutes Nieren- und Leberversagen angesehen [Byard et al. 1998, Dowling et al. 1987, Gill et al. 2002, Henry et al. 1992, Jones 1998, Kalant 2001, Milroy et al. 1996, Thomasius et al. 1997]. Bei neuropathologischen Untersuchungen konnten fokale Blutungen, Hirnödeme und Nervenzelluntergänge aufgezeigt werden [Milroy et al. 1996].

1.7 Blut-Hirn-Schranke

1.7.1 Anatomie der Blut-Hirn-Schranke

Die Blut-Hirn-Schranke bildet die Abgrenzung zwischen dem ZNS und dem peripheren Organismus. Die anatomische Grundlage bilden nicht-gefensterte Kapillaren aus *Endothelzellen* die durch Tight junctions untereinander verbunden sind und einer durchgehenden Basallamina aufliegen [Bradbury 1993, Dermietzel und Krause 1991, Pardrige 1999, Wolf et al. 1996]. Die Endothelzellen besitzen mindestens 3 Eigenschaften die sie von denen in der Körperperipherie unterscheiden: 1. die bereits erwähnten Tight junctions die nur wenige Moleküle und Ionen durchlassen, 2. spezifische Transportsysteme und eine deutlich geringere Anzahl von Pinozytotischen Vesikeln, welche in anderen Kapillaren Transportprozesse von größeren Molekülen vornehmen und 3. eine hohe Dichte von Mitochondrien im Zytoplasma als Zeichen einer hohen Stoffwechselaktivität [Bradbury 1993, Gloor et al. 2001, Reed 1980]. Die luminale und abluminale Membran der Endothelzelle unterscheiden sich auch deutlich in ihrer enzymatischen Ausstattung [Bradbury 1993, Brightman 1989, Farkas und Luiten 2001, Pardrige 1999, Sage und

Wilson 1994]. Auf den Endothelzellen finden sich zahlreiche Glykoproteine, die eine wichtige Rolle bei der Zelldifferenzierung, Zellerkennung, Signalübertragung und bei Transportprozessen spielen [Debbage et al. 1988]. Des Weiteren finden sich hier Adhäsionsmoleküle sowie MHC-Moleküle der Klasse II [Lassmann et al. 1991, Miller 1999]. Durch Freisetzung vasoaktiver Substanzen sind die Endothelzellen auch direkt an der Regulation der cerebralen Durchblutung beteiligt [Farkas und Luiten 2001].

Die *Perizyten* besitzen kontraktile Proteine und sind an der Stabilisierung der Hirnkapillaren und der Blutdruckregulation beteiligt [Angelov et al. 1998, Balabanov und Dore-Duffy 1998].

Mastzellen spielen u.a. eine Rolle bei der Immunmodulation [Dines et al. 1997].

Die *Basallamina* liegt kontinuierlich unterhalb der basalen Oberfläche der Endothelzellen und besteht aus Glykoproteinen, Mukopolysacchariden und extrazellulären Matrixproteinen, deren Hauptbestandteile Collagen Typ IV, Laminin, Fibronectin und Entactin sind [Dermietzel und Krause 1991, Martinez-Hernandez und Amenta 1983]. Ihre wichtigsten Aufgaben sind die Stabilisierung der Hirngefäße, die selektive Filterfunktion und die Zellhaftung.

Die *Astrozyten* stehen in enger Verbindung zu den Endothelzellen und umschließen mit ihren Ausläufern die Kapillaren fast vollständig. Lange hielten Forscher sie deshalb für die eigentliche Blut-Hirn-Schranke [Goldstein und Betz 1986]. Die Astrozyten sind jedoch nicht durchgehend miteinander verbunden sondern lassen kleine Spalten zum Transport von Flüssigkeit und Molekülen frei [Abbott 2002, Brightman 1991, Goldstein 1988]. Sie spielen u.a. eine wesentliche Rolle bei der Signalübertragung [Farkas und Luiten 2001, Holash et al. 1993, Wagner und Hamann 2003].

1.7.2. Transportprozesse an der Blut-Hirn-Schranke

Durch den speziellen Aufbau der Blut-Hirn-Schranke ist ein parazellulärer Durchtritt von Substanzen und Molekülen fast unmöglich. Der Austausch zwischen Blut und Gehirn erfolgt deshalb weitgehend durch transzelluläre Transportvorgänge. Die Permeabilität verschiedener Substanzen hängt daher, neben der Plasmaproteinbindung, der Molekülgröße und der Ladung, vor allem von der Fettlöslichkeit ab, die durch den Öl/Wasser-Koeffizienten charakterisiert wird [Fenstermacher 1992]. Ab einem Öl/Wasser-Koeffizienten >0.04 treten Substanzen und Moleküle schnell in das Gehirn über. Zu diesen lipophilen Substanzen zählen u.a. Alkohol und Opiate [Fenstermacher 1992, Sage und

Wilson 1994]. Hydrophile Stoffe, z.B. Albumin und Elektrolyte, durchdringen die Blut-Hirn-Schranke üblicherweise nicht [Fenstermacher 1992].

Für eine Vielzahl von Aminosäuren, Wachstumsfaktoren, Zytokinen und Hormonen bestehen spezifische Transportsysteme, damit diese durch aktiven Transport oder erleichterte Diffusion die Blut-Hirn-Schranke überwinden können [Abbott und Romero 1996, Bradbury 1993]. Größere Moleküle, Peptide und Proteine werden durch rezeptorvermittelte Transzytose transportiert [Bradbury 1993]. Für Glucose und strukturverwandte Kohlenhydrate gibt es wiederum spezielle Transportproteine [Vannucci et al.1997].

In der abluminalen Endothelzellmembran befinden sich die Natrium/Kalium-ATPase und Ionenkanäle zur Aufrechterhaltung der Ionenkonzentration [Bradbury 1993].

1.8 Fragestellung

Ausgehend von Literaturberichten, dass es bei Drogenmissbrauch zu neuroradiologisch nachweisbaren Auffälligkeiten im ZNS kommt, die teils vaskulärer Ursache sein sollen, deren morphologisches Substrat jedoch bislang nicht geklärt ist, stellte sich die Frage, ob Drogenmissbrauch zu einer morphologisch nachweisbaren Veränderung der Basallamina der cerebralen Blutgefäße führt. Es erfolgte die Zusammenstellung einer Gruppe von Drogentoten und Kontrollpersonen und die Untersuchung zahlreicher Hirnregionen mit immunhistochemischen Methoden auf lichtmikroskopischer Ebene. Auf eine elektronenmikroskopische Untersuchung musste aufgrund der meist unzureichenden Qualität von postmortalem Gewebe verzichtet werden.

2 Material und Methoden

2.1 Untersuchungsmaterial

Aus dem Institut für Rechtsmedizin der Universität München wurden die Gehirne von 30 Drogentodesfällen untersucht. Das Auswahlkriterium war die Postmortalzeit und das Ergebnis eines bereits bei der Obduktion durchgeführten Drogenschnelltests. In allen Fällen wurde eine chemisch-toxikologische Zusatzuntersuchung sowie ein HIV-1 Test durchgeführt. Bezüglich der Vorgeschichte wurden die Ermittlungsunterlagen der Polizei und Staatsanwaltschaft und die Daten des Bayerischen Landeskriminalamtes eingesehen. Die Kontrollgruppe umfasste 20 Verstorbene ohne Hinweis auf Drogen-, Alkohol- oder Medikamentenmissbrauch und ohne Erkrankungen des ZNS. In keinem Fall gab es Anhaltspunkte für ein Schädelhirntrauma oder eine HIV-1 Infektion. Die Gehirne wurden nach 14-tägiger Fixation in 4% igem gepufferten Formalin in 0,5 bis 1 cm dicke koronare Scheiben geschnitten und folgende Regionen entnommen:

1. Frontoorbital - graue (Orb-gr) und weiße Substanz (Orb-ws)
2. Frontal - graue (Fro-gr) und weiße Substanz (Fro-ws)
3. Temporal - graue (Tem-gr) und weiße Substanz (Tem-ws)
4. Parietal - graue (Par-gr) und weiße Substanz (Par-ws)
5. Occipital - graue (Occ-gr) und weiße Substanz (Occ-ws)
6. Basalganglien einschließlich Capsula interna (Ca-int)
7. Thalamus
8. Mesencephalon (Mes)
9. Pons
10. Medulla oblongata (Med)
11. Kleinhirn - graue (KH-gr) und weiße Substanz (KH-ws)

2.2 Neurohistopathologische Untersuchungen

An 5 µm dicken, paraffineingebetteten Schnitten der o.g. Regionen wurde eine Färbung mit Hämatoxylin-Eosin (HE), eine kombinierte Nervenzell-/Markscheidenfärbung (Klüver-Barrera), eine Bindegewebsfärbung nach van-Gieson Elastica sowie eine PAS (Perjod-acid-Schiff)- und eine Eisenreaktion durchgeführt und von Herrn Priv.-Doz. Dr. Andreas Büttner, Institut für Rechtsmedizin München, mikroskopisch untersucht [Ergebnisse siehe Büttner und Weis 2006].

2.3 Immunhistochemische Darstellung von Collagen Typ IV

Die Immunhistochemie dient der Identifizierung und Lokalisation zellulärer Antigene durch spezifisch gegen diese gerichtete Antikörper. Eine Antigen-Antikörper-Reaktion wird durch farbgebende Marker sichtbar gemacht. Diese Methode wurde gewählt, da sie eine sichere Identifizierung von Collagen Typ IV ermöglicht und am autoptischen Gewebe zuverlässig anzuwenden ist.

Die Behandlung der unter 2.1 aufgeführten Gewebeschnitte erfolgte nach einer modifizierten Avidin-Biotin-Complex (ABC)-Methode [Boenisch 2003]. Dabei 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 Sekundärantikörper, welcher an den Primärantikörper bindet,
- Peroxidase-konjugiertes Streptavidin, welches an das Biotin des Sekundärantikörpers bindet und gleichzeitig die Farbreaktion katalysiert.

Vor Beginn der Färbungen wurde eine Verdünnungsreihe erstellt, um die optimale Antikörperkonzentration zu ermitteln. Während jeder Färbung wurde eine Negativ- und Positivkontrolle zur Überprüfung der Spezifität mitgeführt. Die Darstellung erfolgte mittels Diaminobenzidin (DAB)-Chromogen, welches an einer Antigen-Antikörper Bindung als braunes Präzipitat sichtbar wird [Boenisch 2003]. Die Färbungen wurden entsprechend den nachfolgenden Schritten, jeweils an den Präparaten der Drogen- und Kontrollgruppe

durchgeführt. Die Details und die Bezugsquellen der verwendeten Substanzen finden sich im Anhang (Kapitel 6.8).

- *Entparaffinierung* in Xylol für 2x10 Minuten.
- *Rehydratation* in einer absteigenden Ethanolreihe (2x100%ig, 2x90%ig, 2x80%ig, 2x70%ig) für jeweils 1 Minute.
- *Hintergrundreduktion* durch 3%ige Ethanol/H₂O₂ Lösung für 10 Minuten zur Unterdrückung der endogenen Peroxidaseaktivität.
- Spülen in Aqua destillata.
- Waschen in Phosphate buffered saline (PBS)-Puffer für 10 Minuten.
- *Hitzeinduzierte Epitopdemaskierung* durch Target Retrieval Solution für 30 Minuten.
- Waschen in PBS-Puffer für 10 Minuten.
- *Blockierung unspezifischer Bindungen* durch 10%iges nicht-immun Serum [Histostain[®]-Plus Kit/Gebrauchsfertiges Reagens A] für 8 Minuten in der feuchten Kammer.
- Abkippen des Reagens A.
- Inkubation mit dem *Primärantikörper* Anti-Collagen Typ IV (Verdünnung 1:200 in Dako[®] Antibody Diluent) für 1 Stunde in der feuchten Kammer.
- Waschen mit PBS-Puffer für 2x2 Minuten.
- Inkubation mit dem *biotinilierten Sekundärantikörper* [Histostain[®]-Plus Kit/Gebrauchsfertiges Reagens B] für 10-15 Minuten in der feuchten Kammer.
- Waschen in PBS-Puffer für 2x2 Minuten.
- Inkubation mit dem *Streptavidin-Peroxidase-Konjugat* [Histostain[®]-Plus Kit/Gebrauchsfertiges Reagens C] für 10-15 Minuten in der feuchten Kammer.
- Waschen in PBS-Puffer für 2x2 Minuten.
- Inkubation mit der *DAB-Lösung* (3,3'-Diaminobenzidine Tetrahydrochlorid Substrate Kit) für 5 Minuten bei offener feuchten Kammer.
- Waschen für 10 Minuten in Aqua destillata.
- *Gegenfärbung* mit Mayer's Hämalaun für 3 Minuten.
- Bläuen unter fließendem Leitungswasser für 10 Minuten.
- *Dehydratation* in einer aufsteigenden Ethanolreihe (2x70%ig, 2x80%ig, 2x90%ig, 2x100%ig) für jeweils 1 Minute.
- Einlegen in Xylol 2x je 5 Minuten.
- Eindeckeln der Schnitte in Histofluid.

2.4 Morphometrische Auswertung

Die mikroskopische Auswertung wurde unter einem Leitz Laborlux S Mikroskop bei 400-facher Vergrößerung vorgenommen. Die Auswertung der grauen Substanz erfolgte nach dem „systematic row sampling“, die der weißen Hirnsubstanz nach dem „random systematic sampling“ [Weis 1991]. Dabei wurde die Auszählung der Gesamtzahl der Blutgefäße pro Gesichtsfeld, sowie die Bestimmung des Grades der Anfärbbarkeit (Immunreaktivität) eines jeden Blutgefäßes für Collagen Typ IV unter Verwendung einer 3-Punkte-Skala durchgeführt:

- 1 = geringe Immunreaktivität
- 2 = mittlere Immunreaktivität
- 3 = starke Immunreaktivität

2.5 Statistische Auswertung

Nach Gewinnung der Daten wurden diese statistisch mit dem SPSS-Programm (Statistical Package for the Social Sciences) ausgewertet. Neben der Pearson Korrelation kam der nicht-parametrische Mann-Whitney U-Test zur Anwendung. Hierbei gelten p-Werte von unter 0,05 als statistisch signifikant.

Die graphische Darstellung erfolgte wurde mit dem Programm Microsoft Excel 2002.

3 Ergebnisse

3.1 Allgemeine Parameter

Die Gruppe der Drogentoten umfasste 20 Männer im Alter von 16 bis 44 Jahren (Mittelwert: 27 Jahre) und 10 Frauen im Alter von 18 bis 38 Jahren (Mittelwert: 24 Jahre). Die post mortem-Zeiten lagen 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 sie nicht ermittelt werden (siehe Tabelle 7.1 im Anhang).

Die Kontrollgruppe bestand aus 13 Männern im Alter von 27 bis 51 Jahren (Mittelwert: 40 Jahre) und 7 Frauen im Alter von 12 bis 59 Jahren (Mittelwert: 34 Jahre). Der mittlere Altersunterschied zwischen beiden Gruppen wurde bewusst gewählt, um mögliche Altersveränderungen mit zu untersuchen. Die post mortem-Zeiten betragen 3 bis 83 Stunden (Mittelwert: 31 Stunden). In allen Fällen ergaben sich keine Hinweise auf eine ZNS-Erkrankung (siehe Tabelle 7.2 im Anhang).

Der bei jedem Toten durchgeführte HIV-Schnelltest fiel in allen Fällen negativ aus.

3.2 Chemisch-toxikologische Untersuchungen

Die chemisch-toxikologischen Zusatzuntersuchungen ergab in allen Drogentodesfällen die Aufnahme weiterer Substanzen, daher wurde eine Einteilung nach der zum Tode führenden Substanz in folgende Gruppen vorgenommen:

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

Es zeigte sich, dass 90% der Drogentoten an einer Opioidintoxikation verstarben. Bei der Verteilung der Opiode auf die verschiedenen Substanzen war Heroin allein und/oder in Kombination mit Ersatzstoffen in folgender Häufigkeit nachzuweisen:

Opioid	Anzahl	% der Fälle
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:

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

3.3 Immunhistochemische Untersuchung des Collagen Typ IV

Die immunhistochemischen Untersuchungen der mit Collagen Typ IV markierten Basallamina zeigten eine spezifische Reaktion. In Abbildung 3.1 ist eine repräsentative Darstellung wiedergegeben.

In der Korrelationsanalyse zeigten sich keine Unterschiede zwischen Männern und Frauen in der Kontroll- oder Drogengruppe. Ebenso bestand keine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem Alter und den Gefässdaten, weder bei der Kontroll- noch bei der Drogengruppe.

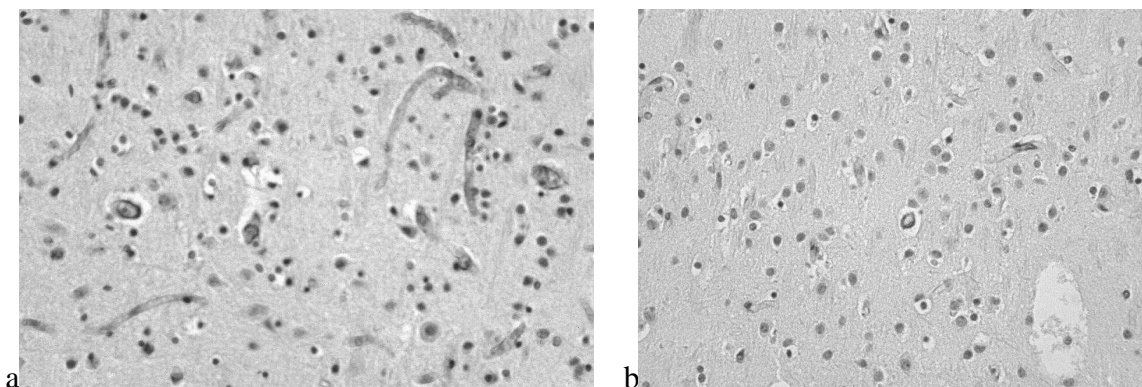


Abbildung 3.1. Immunhistochemische Darstellung der zerebrovaskulären Basallamina mit Collagen Typ IV im occipitalen Kortex. Im Vergleich zur Kontrollgruppe (a) Verlust der Anfärbbarkeit in der Drogengruppe (b) (Gegenfärbung mit Hämalaun, Originalvergrößerung 200x).

3.3.1 Corticale Regionen

3.3.1.1 Graue Substanz

Verglichen mit der Kontrollgruppe, zeigten in den Gehirnen der Drogentoten weniger Blutgefäße eine mittlere und starke Immunreaktivität für Collagen Typ IV im orbitofrontalen, frontalen, temporalen und parietalen Kortex. Es konnte hingegen eine erhöhte Anzahl von Blutgefäßen mit schwacher Immunreaktivität in allen 5 untersuchten Hirnregionen nachgewiesen werden. Die totale Gefäßdichte, das heißt die Gefäßdichte aller drei Färbeintensitäten, unterschied sich in beiden Gruppen orbitofrontal, temporal, parietal und occipital nicht signifikant. Frontal zeigte sich bei den Drogentoten eine signifikante Abnahme der totalen Gefäßdichte (Abbildung 3.2., Tabelle 7.3 im Anhang).

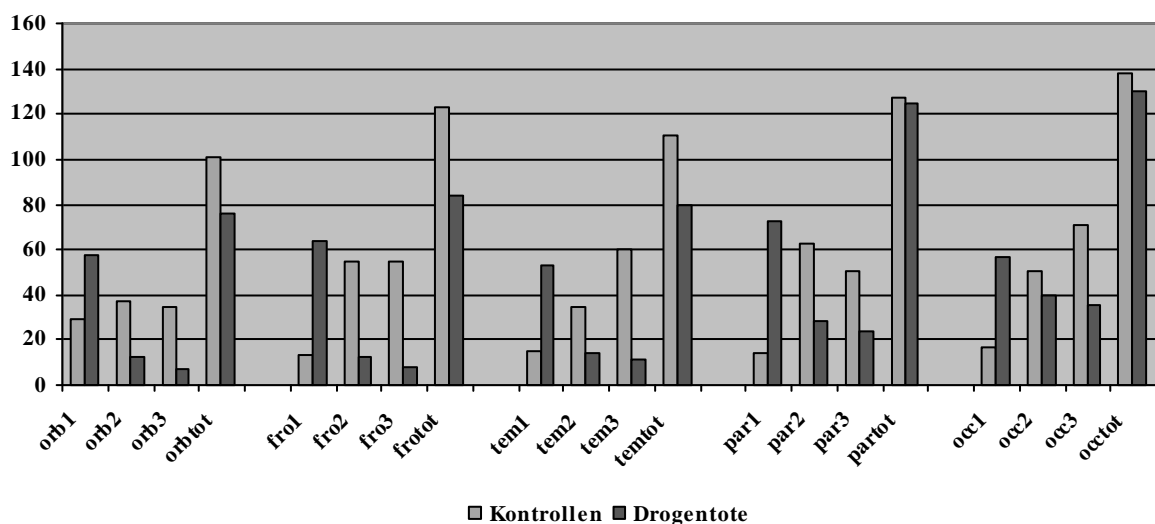


Abbildung 3.2. Verteilung der Färbeintensität für Collagen Typ IV an den Blutgefäßen der orbitofrontalen (orb) frontalen (fro), temporalen (tem), parietalen (par) und occipitalen (occ) grauen Substanz. 1: geringgradige, 2: mittelstarke, 3: starke Immunreaktivität, tot: totale Gefäßdichte (Wert = Gefäßdichte/mm²).

3.3.1.2 Weiße Substanz

Verglichen mit der Kontrollgruppe, waren in den Gehirnen der Drogentoten die Blutgefäße mit schwacher Immunreaktivität für Collagen Typ IV signifikant erhöht im frontalen, temporalen und parietalen Kortex, die Anzahl der Blutgefäße mit starker Immunreaktivität war nicht signifikant unterschiedlich. In der parietalen und occipitalen weissen Substanz zeigte sich in der Kontrollgruppe eine höhere Dichte an Blutgefäßen mit mittlerer Immunreaktivität. Die totale Gefäßdichte war in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich (Abbildung 3.3, Tabelle 7.4 im Anhang).

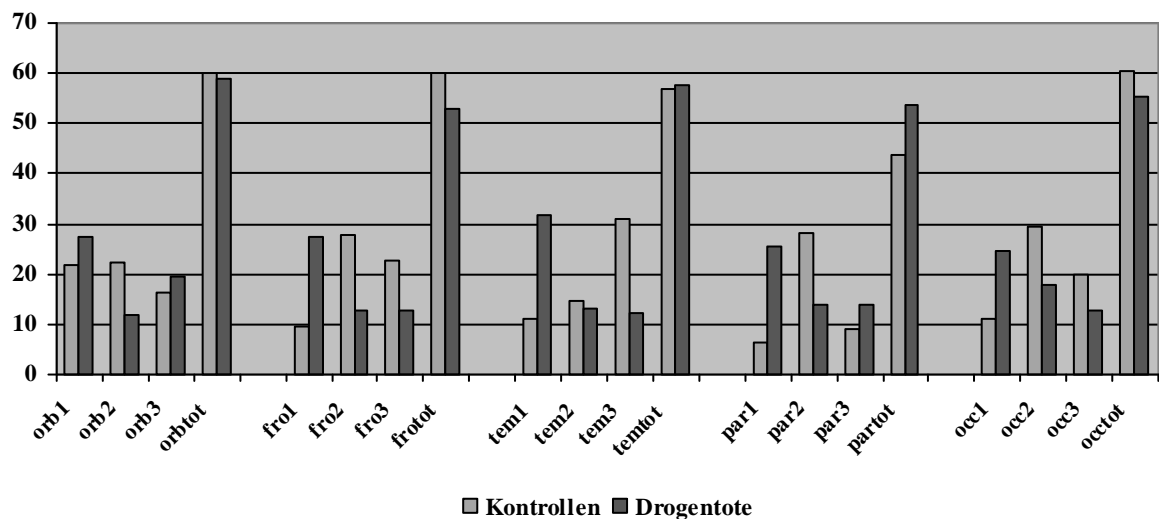


Abbildung 3.3. Verteilung der Färbeintensität für Collagen Typ IV an den kortikalen Blutgefäßen der orbitofrontalen (orb) frontalen (fro), temporalen (tem), parietalen (par) und occipitalen (occ) weissen Substanz. 1: geringgradige, 2: mittelstarke, 3: starke Immunreaktivität, tot: totale Gefäßdichte (Wert = Gefäßdichte/mm²).

3.3.2 Subcorticale Regionen

Verglichen mit der Kontrollgruppe waren im Nucleus caudatus der Drogentoten die Blutgefäße mit schwacher Immunreaktivität für Collagen Typ IV signifikant erhöht, wohingegen die Anzahl der Blutgefäße mit mittlerer und starker Immunreaktivität signifikant erniedrigt war. Die totale Gefäßdichte unterschied sich in beiden Gruppen nicht. Für die anderen untersuchten Regionen konnte mit Ausnahme einer signifikant erniedrigten mittleren Immunreaktivität in der Capsula interna in der Drogengruppe kein Unterschied festgestellt werden (Abbildung 3.4, Tabelle 7.5 im Anhang).

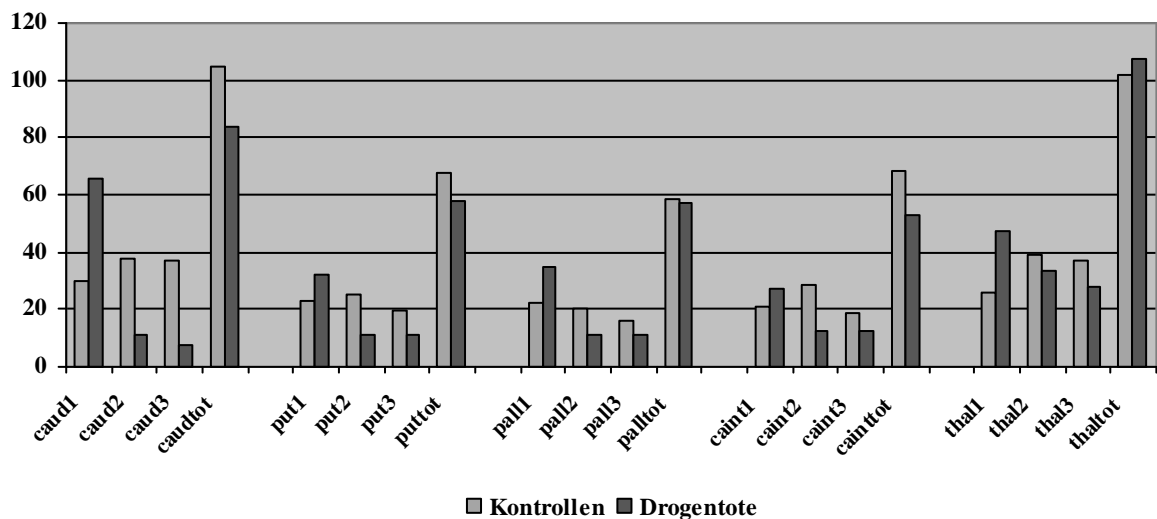


Abbildung 3.4. Verteilung der Färbeintensität für Collagen Typ IV an den Blutgefäßen in subcorticalen Regionen: Nucleus caudatus (caud), Putamen (put), Globus pallidus (pall), Capsula interna (cain) und Thalamus (thal). 1: geringgradige, 2: mittelstarke, 3: starke Immunreaktivität, tot: totale Gefäßdichte (Wert = Gefäßdichte/mm²).

3.3.3 Hirnstamm

Verglichen mit der Kontrollgruppe zeigten im Mesencephalon der Drogentoten signifikant weniger Blutgefäße eine mittlere und starke Immunreaktivität für Collagen Typ IV wohingegen die Anzahl der Blutgefäße mit schwacher Immunreaktivität signifikant erhöht war. Ferner war die totale Gefäßdichte in der Drogengruppe signifikant erniedrigt (Abbildung 3.5, Tabelle 7.6 im Anhang).

In Bereich von Pons war die Anzahl der Blutgefäße mit mittlerer Immunreaktivität in der Drogengruppe signifikant erniedrigt, wohingegen sich für die anderen Färbeintensität sowie in der totalen Gefäßdichte kein Unterschied zeigte (Abbildung 3.5, Tabelle 7.6 im Anhang).

In der Medulla oblongata war die Anzahl der Blutgefäße mit schwacher Immunreaktivität in der Drogengruppe signifikant erhöht, wohingegen sich für die anderen Färbeintensität sowie der totalen Gefäßdichte kein Unterschied zeigte (Abbildung 3.5, Tabelle 7.6 im Anhang).

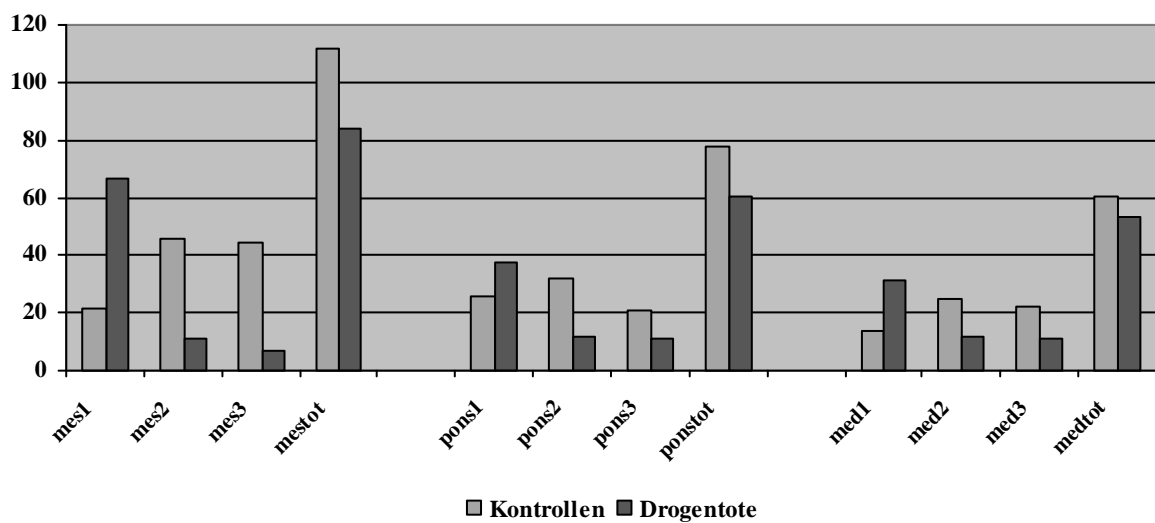


Abbildung 3.5. Verteilung der Färbeintensität für Collagen Typ IV an den Blutgefäßen im Hirnstamm: Mesencephalon (mes), Pons und Medulla oblongata (med). 1: geringgradige, 2: mittelstarke, 3: starke Immunreaktivität, tot: totale Gefäßdichte (Wert = Gefäßdichte/mm²).

3.3.4 Kleinhirn

3.3.4.1 graue Substanz

Im Vergleich zu den Kontrollen zeigten in der grauen Substanz des Kleinhirns der Drogentoten signifikant weniger Blutgefäße eine mittlere und starke Immunreaktivität für Collagen Typ IV, während die Anzahl der Blutgefäße mit schwacher Immunreaktivität signifikant erhöht war. Bezüglich der totalen Gefäßdichte fand sich kein Unterschied zwischen beiden Gruppen (Abbildung 3.6, Tabelle 7.7 im Anhang).

3.3.4.2 weiße Substanz

Der Vergleich zwischen Kontrollen und der Drogentoten ergab bezüglich der Immunreaktivität für Collagen Typ IV sowie der totalen Gefäßdichte keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen (Abbildung 3.6, Tabelle 7.7 im Anhang).

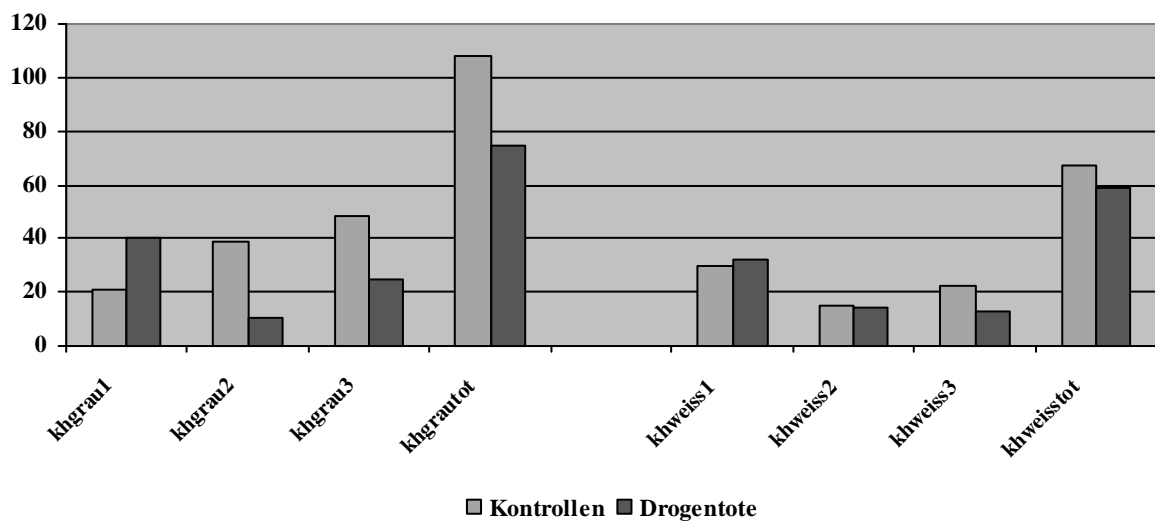


Abbildung 3.6. Verteilung der Färbintensität für Collagen Typ IV an den Blutgefäßen im Kleinhirn: graue Substanz (khgrau) und weiße Substanz (khweiss). 1: geringgradige, 2: mittelstarke, 3: starke Immunreaktivität, tot: totale Gefäßdichte (Wert = Gefäßdichte/mm²).

4 Diskussion

Die bisher publizierten Studien an Drogentoten teilten hauptsächlich epidemiologische und chemisch-toxikologische Befunde mit [Darke et al. 2000, Gerostamoulos et al. 2001, Penning et al. 1993, Preti et al. 2002, Quaglio et al. 2001, Steentoft et al. 2006]. Neuropathologische Untersuchungen sind bislang kaum durchgeführt und beschrieben meist hypoxisch-ischämische Veränderungen [Oehmichen et al. 1996, Gosztonyi et al. 1993].

4.1 Methode

Da das postmortale Intervall ausschlaggebend für eine mögliche Artefaktbildung ist, wurde versucht, dieses möglichst kurz zu halten. Wegen des notwendigen Anordnungsverfahrens zur gerichtsmedizinischen Obduktion konnte dieses nicht beeinflusst werden. Es wurden jedoch ausschließlich Gehirne von Verstorbenen untersucht, die noch keine Autolysezeichen zeigten. Außerdem wurde darauf geachtet, die post mortem Zeiten bis zur Fixation in einem vergleichbaren zeitlichen Rahmen zu halten. Zusätzlich wurden annähernd gleiche Fixierungszeiten der Gehirne in einer gepufferten Formalinlösung eingehalten, um einen eventuellen Einfluss unterschiedlicher Fixierungszeiten auf ein Minimum zu reduzieren.

Das hier angewandte immunhistochemische Verfahren erfordert eine große Sorgfalt, um reliable Ergebnisse zu erzielen. Der Antikörper musste zunächst in einer Verdünnungsreihe ausgetestet werden, um die optimale Konzentration zu ermitteln. Weiterhin wurden zur Überprüfung der Reaktionsspezifität bei jedem Färbvorgang sowohl eine Negativ- als auch eine Positivkontrolle mitgeführt. Die Vorbehandlungen der Schnitte, die Verdünnungen des Puffers, die pH-Werte und die Inkubationszeiten waren bei jeder Färbesitzung genauestens einzuhalten. Um den Einfluss äußerer Faktoren, wie z.B. der Umgebungs- und Reagentientemperatur, möglichst gering zu halten, wurden die Färbeserien an beiden Gruppen parallel durchgeführt.

Die gewonnenen Ergebnisse sind zwar an einem großen, gut dokumentierten Kollektiv gewonnen, jedoch konnten einige Einflussfaktoren nicht verhindert werden. Da aus ersichtlichen Gründen keine Eigenangaben verfügbar waren und die erstmalige polizeiliche Registrierung im Rahmen von z.B. Straftaten keine zuverlässige Aussage zum tatsächlichen Beginn des Drogenkonsums ermöglicht, sind die Angaben zur Dauer des Drogenkonsums nur

als Anhaltspunkt zu werten. Die kurz vor dem Tod eingenommenen Substanzen konnten zwar durch die chemisch-toxikologischen Zusatzuntersuchungen ermittelt werden, es gab jedoch keine Eigenangaben über die Art der konsumierten Substanzen im Verlauf des oft jahrelangen Missbrauchs, so dass auch hier auf die polizeilichen Ermittlungsergebnisse zurückgegriffen werden musste. Zusätzlich wurde im Rahmen einer Polytoxikomanie häufig eine Vielzahl von Drogen gleichzeitig oder alternierend, häufig auch in Kombination mit Medikamenten, Nikotin und Alkohol eingenommen. Somit sind Interaktionen der einzelnen Substanzen nicht auszuschließen und es ist letztendlich schwierig zu bestimmen, welche Substanz zu den Veränderungen geführt hatte. Die Lebensumstände der Drogenkonsumenten stellen gleichfalls einen nicht zu bestimmenden Einflussfaktor dar. Diese Probleme sind jedoch sämtlichen publizierten Studien gemein und bei einer Obduktionsstudie letztlich nicht zu umgehen.

4.2 Chemisch-toxikologische Untersuchungen

Die bei den Drogentoten nachgewiesenen Substanzen und ihre Kombinationen umfassen das typische Missbrauchsspektrum bei Drogentoten im rechtsmedizinischen Obduktionsgut [Darke et al. 2000, Oehmichen et al. 1996, Penning et al. 1993, Preti et al. 2002, Steentoft et al. 2006] und sind daher repräsentativ. Eine Opioidintoxikation stand dabei mit 90% an erster Stelle, wobei Heroin allein und/oder in Kombination mit Ersatzstoffen nachzuweisen war. In einem Fall war Kokain und in zwei Fällen MDMA die Todesursache. Beide Substanzen wurden allerdings auch im Zusammenhang mit einer Polytoxikomanie nachgewiesen. In 73% der untersuchten Drogentoten bestand ein Beikonsum von Benzodiazepinen, der weltweit typisch für Opioidkonsumenten ist [Darke und Zador 1996, Gerostamoulos et al. 2001, Koch et al. 2002, Penning et al. 1993, Preti et al. 2002, Püschel 1993, White und Irvine 1999]. Der Konsum von Alkohol spielte für den Todeseintritt keine Rolle und bei den meisten Fällen fanden sich bei der Obduktion auch keine Hinweise auf alkoholtypische Organschäden.

4.3 Basallamina und Drogenmissbrauch

Die in dieser Arbeit erhobenen Daten zeigen einen Verlust an Immunreaktivität für Collagen Typ IV in der Basallamina der cerebralen Blutgefäße in Gehirnen von Drogentoten in

umschriebenen Hirnregionen und deuten somit auf eine Veränderung der Basallamina als wichtiger Bestandteil der Blut-Hirn-Schranke hin.

Eine Korrelation zwischen Drogenmissbrauch und vaskulären ZNS-Komplikationen liegt durch zahlreiche Arbeiten nahe [Übersicht bei Büttner und Weis 2004]. Es besteht jedoch kein Konsens über ein morphologisches Korrelat oder den zugrunde liegenden Pathomechanismus. Eine Drogen-induzierte cerebrale Vaskulitis wurde zwar als eine Ursache postuliert, sie konnte jedoch nur ganz vereinzelt nachgewiesen werden [Bostwick 1981, Brust 1997, Díez-Tejedor et al. 1998, Zhu et al. 2000]. In der vorliegenden Gruppe von Drogentoten war sie allerdings nicht zu beobachten (PD Dr. Andreas Büttner, persönliche Mitteilung), so dass das regelhafte Vorliegen einer Vaskulitis bei Drogenmissbrauch nicht bestätigt werden kann.

Die MRT-Bilder chronischer Heroin- und Kokainkonsumenten zeigten kleinere Demyelinisierungen, die als eine Folge von Ischämien gewertet wurden [Volkow et al. 1988a]. PET und SPECT-Untersuchungen ergaben, dass fast alle Drogen zu einer Reduktion des cerebralen Glukosemetabolismus und zu fokalen Perfusionsdefiziten führen [Amen und Waugh 1998, Block et al. 2000, Danos et al. 1998, Ernst et al. 2000, Galynker et al. 2000, London et al. 1990, Lundqvist et al. 2001, O'Leary et al. 2002, Rose et al. 1996, Strickland et al. 1993, Tumeh et al. 1990, Volkow et al. 1996, 1988b].

In einer Studie an 10 verstorbenen AIDS-Patienten, davon 5 Drogentote, zeigte sich in 9 von 10 Fällen, darunter bei allen Drogenkonsumenten, eine hyaline Verdickung der kleinen Blutgefäße [Connor et al. 2000]. Diese Gefäßveränderungen führten die Autoren auf einen HIV-assoziierten Zusammenbruch der Blut-Hirn-Schranke zurück.

In weiteren Arbeiten wurde beschrieben, dass Kokainmissbrauch zu einer gesteigerten Expression von proinflammatorischen Zytokinen, Adhäsionsmolekülen und Chemokinen in der Endothelzellmembran führt mit einer gesteigerten Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke [Lee et al. 2001a, Zhang et al. 1998]. Zusätzlich kam es nach Kokainexposition von Endothelzellkulturen zu einer Abnahme von Glutathion [Lee et al. 2001a]. Nach Ansicht der Autoren könnte diese Induktion proinflammatorischer Faktoren bei gleichzeitiger Änderung des zellulären Redoxstatus Toxizität von Kokain auf das Gefäßsystem beitragen. Nach chronischer Gabe von Kokain, fanden sich an den Blutgefäßen im ZNS von Ratten Rupturen,

Thrombosierungen, Hyalinose und eine Aufsplitterung der Basallamina [Barroso-Moguel et al. 1997].

In Tierversuchen führte die Verabreichung von Amphetamin gleichfalls zu einer vermehrten Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke [Zlokovic et al. 1992].

Nach Gabe von Methamphetamin erfolgte eine Induktion inflammatorischer Gene in Endothelzellen des ZNS [Lee et al. 2001b].

Die vorliegende Untersuchung konnte eine Abnahme des Collagen Typ IV Gehalts der cerebrovaskulären Basallamina in den Gehirnen von Drogentoten aufzeigen. Diese Veränderungen traten jedoch nicht in allen Hirnregionen auf, sondern waren vor allem in der grauen und weißen Substanz der kortikalen Regionen sowie im Nucleus caudatus und in der Kleinhirnrinde zu beobachten.

Ein Verlust der Immunreaktivität für Collagen Typ IV sowie eine Verdünnung der Basallamina konnte auch bei HIV-1 infizierten Verstorbenen aufgezeigt werden [Büttner et al. 1996, Weis et al. 1996]. Im Gegensatz dazu zeigt sich bei Hypertonie, Diabetes mellitus und Morbus Alzheimer eine Zunahme des Collagen Typ IV Gehaltes in der Basallamina der cerebralen Blutgefäße [Claudio 1996, Farkas et al. 2000, Kalaria 1996, Roggendorf et al. 1988].

In anderen Untersuchungen konnte außerdem gezeigt werden, dass eine Degeneration der Basallamina zu einer gesteigerten Durchlässigkeit und zu einem erniedrigten elektrischen Widerstand der Blut-Hirn-Schranke führt [Tilling et al. 2002].

Eine Degradation der Basallamina nach einer cerebralen Ischämie erfolgt unter anderem über das Plasminogen-Plasmin System, welches über den Gewebsplasminogenaktivator u.a. Matrixmetalloproteinasen (MMP) aktiviert [Mun-Bryce und Rosenberg 1998]. Diese werden wiederum durch entzündliche Mediatoren wie TNF α , Interleukin- β , NO, Glutamat, oder freie Radikale induziert. Um diesen proteolytischen Prozess zu kontrollieren, werden von den Geweben Inhibitoren der MMP und Proteaseinhibitoren sezerniert [Mun-Bryce und Rosenberg 1998]. Die MMPs werden vermehrt von Nervenzellen, Astrozyten, Mikroglia und Endothelzellen nach einer Ischämie innerhalb von Stunden freigesetzt. Die MMP-2 (Gelatinase A) und MMP-9 (Gelatinase B) können dabei Collagen Typ IV, Laminin und Fibronectin spezifisch degradieren [Mun-Bryce und Rosenberg 1998, Rosenberg et al. 1996].

In Gehirnen von Drogentoten, darunter auch sämtliche in dieser Studie untersuchten Fälle, konnten ferner reaktive und degenerative Veränderungen der Blutgefäße i.S. einer nicht-inflammatorischen Vaskulopathie nachgewiesen werden [Büttner und Weis 2006]. Diese umfassten u.a. eine Endothelzellproliferation und eine Gefäßwandhyalinose, bestanden jedoch nicht generalisiert, sondern waren schwerpunktmäßig in der grauen und weißen Substanz der kortikalen Regionen sowie in Anteilen der Basalganglien zu beobachten. Sie gingen nicht einher mit Blutungen, Ödem, Gefäßstase und hypoxischen Nervenzellschädigungen, jedoch mit einem Nervenzellverlust, einer Abnahme der GFAP-positiven Astrozyten und einer Axonschädigung. Die Veränderungen wurden von den Autoren als morphologisches Korrelat einer gestörten Funktion der Blut-Hirn-Schranke gewertet.

Zusammengefasst kann in Zusammenschau der der Literatur und der eigenen Befunde folgende Hypothese für die Veränderungen der cerebralen Blutgefäße bei Drogenmissbrauch aufgestellt werden, wobei ihre in Kapitel 1 beschriebenen Besonderheiten sie besonders vulnerabel machen könnte:

Drogen führen zu einer Schädigung der Endothelzellen mit Durchtritt von Toxinen und/oder Plasmaproteinen in die darunterliegenden Gefäßwandschichten. Gleichzeitig könnte eine Freisetzung toxischer Metabolite durch die Endothelzellen über eine Zytochrom p450 Isoform, eine Aktivierung von Proteasen oder eine Störung des MMP-Systems erfolgen. Durch die gestörte Blut-Hirn-Schranke könnte es zu einer Degradation der Basallamina mit Austritt weiterer Substanzen in den Extrazellulärraum des Gehirns mit Schädigung von Neuronen und Gliazellen kommen. Im weiteren Verlauf des Drogenmissbrauchs könnten Degeneration der Gefäßwand mit Störung der vaskulären Autoregulation und somit des cerebralen Blutflusses auftreten. Rezidivierende hypoxisch-ischämische Perioden im Rahmen überlebter Intoxikationen könnten hierbei zu einer Perpetuierung dieser Prozesse beitragen.

Warum die Veränderungen nur in umschriebenen Hirnregionen auftreten und inwieweit die in den neuroradiologischen Studien vaskulären Auffälligkeiten auf die in vorliegender Arbeit nachgewiesenen Veränderungen der Basallamina zurückzuführen sind, oder ob sie auf eine funktionelle, Drogen-induzierte Störung der Blut-Hirn-Schranke zurückzuführen sind, muss durch weitere Untersuchungen geklärt werden, da hier keine Personen, an denen neuroradiologische Untersuchungen vorgenommen wurden, untersucht werden konnten.

5 Zusammenfassung

Ausgehend von Literaturberichten, dass es bei Drogenkonsumenten zu neuroradiologisch nachweisbaren Auffälligkeiten im Gehirn kommt, die vaskulärer Natur sein könnten, wurde in der vorliegenden Arbeit untersucht, ob der Missbrauch von illegalen Drogen zu einer morphologisch nachweisbaren Veränderung der Basallamina der cerebralen Blutgefäße führt. Zu diesem Zweck erfolgte die immunhistochemische Untersuchung von 11 Hirnregionen in 30 Drogentodesfällen verglichen mit 20 Kontrollfällen aus dem Institut für Rechtsmedizin der Universität München. Es wurde ein Antikörper gegen Collagen Typ IV verwendet und die lichtmikroskopische Auswertung der Färbeintensität vorgenommen.

Im Vergleich zu der Kontrollgruppe zeigte sich in den Gehirnen von Drogentoten eine Abnahme des Collagen Typ IV Gehalts in der cerebrovaskulären Basallamina. Diese Veränderungen traten jedoch nicht in allen Hirnregionen auf, sondern waren vor allem in der grauen und weißen Substanz der kortikalen Regionen sowie im Nucleus caudatus und in der Kleinhirnrinde zu beobachten.

Der Verlust an Immunreaktivität für Collagen Typ IV in der cerebrovaskulären Basallamina in umschriebenen Regionen des Gehirns von Drogentoten weist auf eine beeinträchtigte Blut-Hirn-Schranke hin und könnte das morphologische Korrelat der neuroradiologisch aufgezeigten Veränderungen bei Drogenkonsumenten sein.

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.
- Abbott NJ, Astrocyte-endothelial interactions and blood-brain barrier permeability. *J Anat* 200:629-638, 2002.
- Abbott NJ, Romero IA. Transporting therapeutics across the blood-brain barrier. *Mol Med Today* 2:106-113, 1996.
- 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 NY 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.
- Albuquerque MLC, Kurth CD. Cocain constricts immature cerebral arterioles by local anesthetic mechanism. *Eur J Pharmacol* 249:215-220, 1993.
- 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.

- 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* 102:51-59, 1999.
- Angelov DN, Walther M, Streppel M, Guntinas-Lichius O, Neiss WF. The cerebral perivascular cells. *Adv Anat Embryol Cell Biol* 147:1-87, 1998.
- Ashton CH. Pharmacology and effects of cannabis: a brief review. *Br J Psychiatry* 178:101-106, 2001.
- Balabanov R, Dore-Duffy P. Role of the microvascular pericyte in the blood-brain barrier. *J Neurosci Res* 53:637-644, 1998.
- Barnes D, Palace J, O'Brien MD. Stroke following marijuana smoking. *Stroke* 22:1381, 1992.
- Barroso-Moguel R, Villeda-Hernandez J, Mendez-Armenta M, Rios C. Brain capillary lesions produced by cocaine in rats. *Toxicol Lett* 92:9-14, 1997.
- 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.
- 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.

- Boenisch T. Handbuch Immunchemische Färbemethoden. 3. Auflage. DakoCytomation GmbH, Hamburg, 2003.
- Bostwick DG. Amphetamine induced cerebral vasculitis. *Hum Pathol* 12:1031-1033, 1981.
- Bradbury MWB. The blood-brain barrier. *Exp Physiol* 78:453-472, 1993.
- Breivogel CS, Childers SR. The functional neuroanatomy of brain cannabinoid receptors. *Neurobiol Dis* 5:417-431, 1998.
- Brightman MW. Implications of astroglia in the blood-brain barrier. *Ann NY Acad Sci* 633:343-347, 1991.
- Brightman MW. The anatomic basis of the blood-brain barrier. In: Neuwelt EA. Implications of the blood-brain barrier and its manipulation. Volume 1. Basic Science Aspects. New York Plenum Medical Book Company, S. 53-83, 1989.
- 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 JCM. Clinical, radiological, and pathological aspects of cerebrovascular disease associated with drug abuse. *Stroke* 24:129-133, 1993.
- Brust JCM, Richter RW. Stroke associated with addiction to heroin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 39:194-199, 1976.
- Brust JCM. Vasculitis owing to substance abuse. *Neurol Clin* 15:945-957, 1997.
- Büttner A, Weis S. Neuropathological alterations in drug abusers - The involvement of neurons, glial and vascular systems. *Forensic Sci Med Pathol* 2:115-126, 2006.
- Büttner A, Weis S. Central nervous system alterations in drug abuse. In: Tsokos M. *Forensic Pathology Reviews, Vol. 1*. Humana Press Inc., Totowa, NJ, 2004, S 79-136.

- Büttner A, Mall G, Penning R, Sachs H, Weis S. The neuropathology of cocaine abuse. *Legal Med* 5 (Suppl.1):S240-S242, 2003.
- Büttner A, Mall G, Penning R, Weis S. The neuropathology of heroin abuse. *Forensic Sci Int* 113:435-442, 2000.
- Büttner A, Mehraein P, Weis S. Vascular changes in the cerebral cortex of HIV-1-infected brains: an immunohistochemical and lectin histochemical analysis. *Acta Neuropathol* 92:35-41, 1996.
- Bundeskriminalamt. Rauschgiftjahresbericht 2004.
- Burgis E. *Intensivkurs Allgemeine und spezielle Pharmakologie*. 2. Auflage. Urban und Fischer Verlag, München, 2002.
- 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.
- Claudio MD. Ultrastructural features of the blood-brain-barrier in biopsy tissues from Alzheimer's disease patients. *Acta Neuropathol* 91:6-14, 1996.

- 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.
- Connor MD, Lammie GA, Bell JE, Warlow CP, Simmonds P, Brett RP. Cerebral infarction in adult AIDS patients: observations from Edinburgh HIV autopsy cohort. *Stroke* 31:2117-2126, 2000.
- 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.
- Debbage PL, Gabius HJ, Bise K, Marguth F. Cellular glycoconjugates and their potential endogenous receptors in the cerebral microvasculature of man: a glycohistochemical study. *Eur J Cell Biol* 46:425-434, 1988.
- Derlet RW, Rice P, Horowitz BZ, Lord RV. Amphetamine toxicity: experience with 127 cases. *J Emerg Med* 7:157-161, 1989.

Dermietzel R, Krause D. Molecular anatomy of the blood-brain barrier as defined by immunocytochemistry. *Int Rev Cytol* 127:57-107, 1991.

Die Drogenbeauftragte der Bundesregierung. Drogen- und Suchtbericht 2006.

Diez-Tejedor E, Frank A, Gutierrez M, Barreiro P. Encephalopathy and biopsy-proven cerebrovascular inflammatory changes in cocaine abuser. *Eur J Neurol* 5:103-107, 1998.

Dines KC, Powell HC. Mast cell interactions with the nervous system: relationship to mechanisms of disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 56:627-640, 1997.

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.

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.

Farkas E, de Vos RAI, Jansen Steur ENH, Luiten PGM. Are Alzheimer's disease, hypertension and cerebrocapillary damage related? *Neurobiol Aging* 21:235-243, 2000.

Farkas E, Luiten PGM. Cerebral microvascular pathology in aging and Alzheimer's disease. *Prog Neurobiol* 64:575-611, 2001.

Felgenhauer N, Zilker TR. Intoxikation mit Amphetaminen und Designer-Drogen. *Internist* 40: 617-623, 1999.

Fenstermacher JD. The blood-brain barrier is not a "barrier" for many drugs. *NIDA Res Monogr* 120:108-120, 1992.

Fessler RD, Eshaki CM, Stankewitz RC, Johnson RR, Diaz FG. The neurovascular complications of cocaine. *Surg Neurol* 47:339-345, 1997.

- Forth W, Henschler D, Rummel W, Starke K. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 6. Auflage. BI-Wissenschaftsverlag, Mannheim, 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.
- 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, Calbani 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.
- Gledhill JA, Moore DF, Bell D, Henry JA. Subarachnoid haemorrhage associated with MDMA abuse. *JNNP* 56:1036-1037, 1993.
- Gloor SM, Wachtel M, Bolliger MF, Ishihara H, Landmann R, Frei K. Molecular and cellular permeability control at the blood-brain barrier. *Brain Res Rev* 36:258-264, 2001.
- Goldstein GW, Betz AL. Die Blut-Hirn-Schranke. *Spektrum der Wissensch*: 82-91, 1986.
- Goldstein GW. Endothelial cell-astrocyte interactions. A cellular model of the blood-brain barrier. *Ann NY Acad Sci* 529:31-39, 1988.

- Gosztanyi 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.
- 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.
- Halbig S, Byhahn C, Lischke V, Westphal K, Kessler P. 3,4-Methyldioxymethamphetamin (Ecstasy): Wirkung, Gefahren und präklinische Therapie der akuten Intoxikation. *Der Notarzt* 16:173-176, 2000.
- 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.
- Hughes JC, McCabe M, Evans RJ. Intracranial haemorrhage associated with ingestion of "ecstasy". *Arch Emerg Med* 10:372-374, 1993.

- Holash HA, Noden DM, Stewart PA. Re-evaluating the role of astrocytes in blood-brain barrier induction. *Dev Dyn* 197:14-25, 1993.
- Holman BL, Mendelson J, Garada B, Teoh SK, Hallgring E, Johnson KA, Mello NK. Regional cerebral blood flow improves with treatment in chronic cocaine polydrug users. *J Nucl Med* 34:723-727, 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.
- Iten PX. *Fahren unter Drogen- oder Medikamenteneinfluss*. Institut für Rechtsmedizin, Universität Zürich-Irchel, 1994.
- 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.
- Jensen R, Olsen TS, Winther BB. Severe non-occlusive ischemic stroke in young heroin addicts. *Acta Neurol Scand* 81:354-357, 1990.
- Jones C. Why do people die from taking ecstasy? *J Subst Misuse* 3:1-3, 1998.
- 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.
- Kalaria RN. Cerebral vessels in aging and Alzheimer's disease. *Pharmacol Ther* 72:193-214, 1996.

- 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.
- Kelly MA, Gorelick PB, Mirza D. The role of drugs in the etiology of stroke. *Clin Neuropharmacol* 15:249-275, 1992
- Kibayashi K, Mastri AR, Hirsch CS. Cocaine induced intracerebral hemorrhage: analysis of predisposing factors and mechanisms causing hemorrhagic strokes. *Hum Pathol* 26:659-663, 1995.
- King J, Richards M, Tress B. Cerebral arteritis associated with heroin abuse. *Med J Aust* 2:444-445, 1978.
- 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.
- Kosten TR, Cheeves C, Palumbo J, Seibyl JP, Price LH, Woods SW. Regional cerebral blood flow during acute and chronic abstinence from combined cocaine-alcohol abuse. *Drug Alcohol Depend* 50:187-195, 1998.
- Krausz M, Raschke P, Naber D. Substitution von Heroinabhängigen mit Methadon. *Internist* 40:645-650, 1999.
- Lalouschek W, Schnider P, Aull S, Uhl F, Zeiler K, Deecke L, Lesch OM. Cocain-Mißbrauch - unter besonderer Berücksichtigung zerebrovaskulärer Komplikationen. *Wien Klin Wochenschr* 107:516-521, 1995.

- Lassmann H, Rössler K, Zimprich F, Vass K. Expression of adhesion molecules and histocompatibility antigens at the blood-brain barrier. *Brain Pathol* 1:115-123, 1991.
- Lee YW, Henning B, Fiala M, Kim KS, Toborek M. Cocaine activates redox-regulated transcription factors and induces TNF- α expression in human brain endothelial cells. *Brain Res* 920:125-133, 2001a.
- Lee YW, Henning B, Yao J, Toborek M. Methamphetamine induces AP-1 and NF- κ B binding and transactivation in human brain endothelial cells. *J Neurosci Res* 66:583-591, 2001b.
- 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.
- 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.
- 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.
- Martinez-Hernandez A, Amenta PS. The basement membrane in pathology. *Lab Invest* 48:656-677, 1983.
- Mathew RJ, Wilson WH. Acute changes in cerebral blood flow after smoking marijuana. *Life Sci* 52:757-767, 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.
- Miller DW. Immunobiology of the blood-brain barrier. *J Neurovirol* 5:570-578, 1999.
- 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.

- Milroy CM. Ten years of "ecstasy". *J R Soc Med* 92:68-72, 1999.
- Mittleman RE, Wetli CV. Cocaine and sudden "natural" death. *J Forensic Sci* 32:11-19, 1987.
- Möller HJ, Laux G, Deister A. *Psychiatrie und Psychotherapie*. 2. Auflage. Thieme (Duale Reihe), Stuttgart, 2001.
- 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.
- Mun-Bryce S, Rosenberg GA. Gelatinase B modulates selective opening of the blood-brain barrier during inflammation. *Am J Physiol* 274: 1203-1211, 1998.
- Niehaus L, Meyer BU. Bilateral borderzone brain infarctions in association with heroin abuse. *J Neurol Sci* 160:180-182, 1998.
- 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.
- 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.

- Pardrige WM. Blood-brain barrier biology and methodology. *J Neurovirol* 5:556-569, 1999.
- 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.
- 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.
- Pezawas LM, Fischer G, Diamant K, Schneider C, Schindler SD, Thurnher M, Ploechl W, Eder H, Kasper S. Cerebral CT findings in male opioid-dependent patients: Stereological, planimetric and linear measurements. *Psychiatry Res Neuroimag Sec* 83:139-147, 1998.
- 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, Teschke F, Castrup U. Etiology of accidental/unexpected overdose in drug-induced deaths. *Forensic Sci Int* 62: 129-134,1993.
- 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* 103:502-506, 2001.
- Reed DJ. Drug transport into the central nervous system. *Adv Neurol* 27:199-206, 1980.
- 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, 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 NY Acad Med* 49:3-21, 1973.
- 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.
- Roggendorf W, Opitz H, Schuppan D. Altered expression of collagen type IV in brain vessels of patients with chronic hypertension: a comparison with the distribution of collagen IV and procollagen III. *Acta Neuropathol* 77:55-60, 1988.
- 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.
- Rosenberg GA, Sullivan N, Esiri MM. White matter damage is associated with matrix metalloproteinases in vascular dementia. *Stroke* 32:1162-1168, 2001.
- Sage MR, Wilson AJ. The blood-brain barrier: An important concept in neuroimaging. *Am J Neuroradiol* 15:601-622, 1994.

- 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.
- Spatt J, Glawar B, Mamoli B. A pure amnestic 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.
- Squier MV, Jalloh S, Hilton-Jones D, Series H. Death after ecstasy ingestion: neuropathological findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 58:756, 1995.
- Steenoft A, Teige B, Holmgren P, Vuori E, Kristinsson J, Hansen AC, Ceder G, Wethe G, Rollmann D. Fatal poisoning in Nordic drug addicts in 2002. *Forensic Sci Int* 160:148-156, 2006.
- Strang J, Gurling H. Computerized tomography and neuropsychological assessment in long-term high-dose heroin addicts. *Br J Addict* 84:1011-1019, 1989.
- 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.
- Tardiff K, Gross E, Wu J, Stajic M, Millman R. Analysis of cocaine-positive fatalities. *J Forensic Sci* 34:53-63, 1989.
- Thomasius R, Schmolke M, Kraus D. MDMA ("Ecstasy")-Konsum - ein Überblick zu psychiatrischen und medizinischen Folgen. *Fortschr Neurol Psychiatr* 65:49-61, 1997.

- Tilling T, Engelbertz C, Decker S, Korte D, Hüwel S, Galla H.-J. Expression and adhesive properties of basement membrane proteins in cerebral capillary endothelial cell cultures. *Cell Tissue Res* 310:19-29, 2002.
- 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.
- Vannucci SJ, Marker F, Simpson IA. Glucose transporter proteins in brain: delivery of glucose to neurons and glia. *Glia* 21:2-21; 1997.
- Verbaten MN. Specific memory deficits in ecstasy users? The results of a meta-analysis. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 18:281-290, 2003.
- Vila N, Chamorro A. Ballistic movements due to ischemic infarcts after intravenous heroin overdose: report of two cases. *Clin Neurol Neurosurg* 99:259-262, 1997.
- 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.

- Wagner S, Hamann GF. Experimentelle mikrovaskuläre und gerinnungsphysiologische Veränderungen. Bedeutung für die akute Schlaganfalltherapie. *Nervenarzt* 74:123-132, 2003.
- Warner-Smith M, Darke S, Lynskey M, Hall W. Heroin overdose: causes and consequences. *Addiction* 96:1113-1125, 2001.
- Weis S, Haug H, Budka H. Vascular changes in the cerebral cortex in HIV-1 infection. Part I: a morphometric investigation by light and electron microscopy. *Clin Neuropathol* 15:361-366, 1996.
- Weis S. Morphometry in the neurosciences. In: Wenger E, Dimitov L (Hrsg.). *Digital Image Processing and Computer Graphics. Theory and Applications*. Oldenburg Verlag, München, S 306-326, 1991.
- White JA, Irvine RJ. Mechanisms of fatal opioid overdose. *Addiction* 94:961-972, 1999.
- Wolf SL, Mikhael MA. Computerized transaxial tomographic and neuropsychologic evaluations in chronic alcoholics and heroin abusers. *Am J Psychiatry* 136:598-602, 1979.
- Wolf S, Seehaus B, Minol K, Gassen HG. Die Blut-Hirn-Schranke: Eine Besonderheit des cerebralen Mikrozirkulationssystems. *Naturwissenschaften* 83:302-311, 1996.
- Woods BT, Strewler GJ. Hemiparesis occurring six hours after intravenous heroin injection. *Neurology* 22:863-866, 1972.
- Zachariah SB. Stroke after heavy marijuana smoking. *Stroke* 22:406-409, 1991.
- Zhang L, Looney D, Taub D, Chang SL, Way D, Witte MH, Graves MC, Fiala M. Cocaine opens the blood-brain-barrier to HIV-1 invasion. *J Neurovirol* 4:619-626, 1998.
- 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.

Zlokovic BV, McComb JG, Perlmutter L, Weiss MH, Davson H. Neuroactive peptides and amino acids: possible implications for drug abuse. *NIDA Res Monogr* 120:26-42, 1992.

7 Anhang

Tabelle 7.1 Daten der Drogengruppe (NB = nicht bekannt)

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

Tabelle 7.2 Daten der Kontrollgruppe

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

Tabelle 7.3. Immunreaktivität für Collagen Typ IV - graue Substanz, Vergleich zwischen Drogen- und Kontrollgehirnen (t-Test).

Graue Substanz		Kontrollen		Drogentote		
Region	Rating	MW	SEM	MW	SEM	p
Orbital	1	29.43	6.64	57.74	5.90	0.003
	2	36.97	8.12	12.47	3.61	0.009
	3	34.42	10.41	6.64	3.18	0.02
	Total	100.72	10.85	76.06	6.72	0.07
Frontal	1	13.60	3.84	63.95	7.01	0.000
	2	54.61	8.90	12.56	4.00	0.000
	3	55.07	12.75	8.26	4.34	0.000
	Total	123.11	11.16	83.66	6.56	0.005
Temporal	1	14.93	6.48	53.39	4.85	0.000
	2	34.90	6.94	13.91	3.69	0.009
	3	60.36	23.83	11.92	4.48	0.02
	Total	110.19	18.78	79.67	6.91	0.09
Parietal	1	14.20	4.86	72.55	8.32	0.000
	2	62.47	8.27	28.54	8.96	0.002
	3	50.25	13.90	23.67	13.97	0.01
	Total	126.92	11.26	124.58	13.51	0.64
Occipital	1	16.56	5.65	56.25	9.22	0.003
	2	50.57	5.62	39.56	11.64	0.17
	3	71.06	18.65	34.92	13.18	0.10
	Total	138.19	14.93	129.70	16.83	0.70

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

Tabelle 7.4. Immunreaktivität für Collagen Typ IV - weisse Substanz, Vergleich zwischen Drogen- und Kontrollgehirnen (t-Test).

Weisse Substanz		Kontrollen		Drogentote		
Region	Rating	MW	SEM	MW	SEM	p
Orbital	1	21.93	5.65	27.43	3.11	0.18
	2	22.09	5.58	11.88	2.81	0.12
	3	16.12	5.56	19.37	7.64	0.56
	Total	60.14	6.13	58.67	9.02	0.42
Frontal	1	9.73	2.63	27.44	3.50	0.001
	2	27.87	6.36	12.80	2.49	0.05
	3	22.53	7.91	12.80	4.82	0.18
	Total	60.13	8.28	53.05	5.29	0.55
Temporal	1	11.20	4.24	31.98	5.22	0.007
	2	14.80	3.03	13.28	3.43	0.72
	3	30.93	11.02	12.47	5.29	0.23
	Total	56.93	7.87	57.72	7.29	0.77
Parietal	1	6.27	1.93	25.58	2.54	0.000
	2	28.27	4.27	14.09	2.97	0.03
	3	9.20	1.98	13.88	4.43	0.93
	Total	43.73	4.61	53.55	5.04	0.17
Occipital	1	11.20	3.59	24.62	4.83	0.10
	2	29.47	4.87	17.89	4.70	0.03
	3	19.87	9.11	12.78	5.92	0.19
	Total	60.53	6.96	55.28	5.72	0.66

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

Tabelle 7.5. Immunreaktivität für Collagen Typ IV – subcorticale Regionen, Vergleich zwischen Drogen- und Kontrollgehirnen (t-Test).

subkortikale Regionen		Kontrollen		Drogentote		
Region	Rating	MW	SEM	MW	SEM	p
Ncl. caudatus	1	29.66	6.91	65.78	6.68	0.002
	2	37.92	8.64	11.24	3.68	0.01
	3	36.93	10.80	7.39	3.92	0.01
	Total	104.40	10.51	83.41	6.18	0.12
Putamen	1	23.21	7.53	31.98	4.40	0.05
	2	24.78	5.73	11.38	2.41	0.07
	3	19.81	6.60	11.38	4.38	0.34
	Total	67.81	7.51	57.74	4.84	0.19
Pallidum	1	22.28	6.20	34.69	6.27	0.11
	2	19.91	5.68	11.38	2.41	0.42
	3	16.10	6.24	11.38	4.38	0.61
	Total	58.28	6.27	57.45	6.01	0.83
Thalamus	1	25.98	5.65	47.42	7.60	0.09
	2	39.22	8.34	33.47	8.33	0.41
	3	36.93	10.80	27.80	12.27	0.12
	Total	102.02	10.95	107.10	13.79	0.73
Capsula interna	1	20.65	7.27	27.44	3.50	0.06
	2	28.50	5.45	12.80	2.49	0.03
	3	18.88	6.21	12.80	4.82	0.37
	Total	68.04	8.53	53.05	5.29	0.22

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

Tabelle 7.6. Immunreaktivität für Collagen Typ IV – Hirnstamm, Vergleich zwischen Drogen- und Kontrollgehirnen (t-Test)

Hirnstamm		Kontrollen		Drogentote		
Region	Rating	MW	SEM	MW	SEM	p
Mesencephalon	1	21.72	6.39	66.56	6.54	0.0001
	2	45.76	8.47	11.16	3.48	0.0003
	3	44.61	11.19	7.02	3.73	0.0001
	Total	111.96	11.69	83.79	6.08	0.04
Pons	1	25.56	9.73	37.22	9.30	0.07
	2	31.59	8.49	11.92	2.32	0.04
	3	20.66	6.89	11.38	4.38	0.21
	Total	77.81	14.08	60.52	8.71	0.27
Medulla	1	13.69	3.35	31.15	4.96	0.005
	2	25.02	5.52	11.47	2.28	0.06
	3	21.90	7.28	10.78	4.18	0.15
	Total	60.61	8.06	53.40	5.98	0.61

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

Tabelle 7.7. Immunreaktivität für Collagen Typ IV – Kleinhirn (graue und weisse, Substanz), Vergleich zwischen Drogen- und Kontrollgehirnen (t-Test).

Kleinhirn		Kontrollen		Drogentote		
Region	Rating	MW	SEM	MW	SEM	p
graue Substanz	1	20.58	5.53	40.56	5.54	0.04
	2	38.87	9.83	10.33	2.65	0.0005
	3	48.69	16.93	24.30	11.85	0.04
	Total	108.15	18.63	75.48	10.75	0.12
weisse Substanz	1	29.58	8.23	32.35	4.61	0.41
	2	15.07	3.21	14.21	4.35	0.49
	3	22.14	8.01	12.49	4.73	0.33
	Total	66.79	8.81	59.05	7.33	0.65

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

7.8 Chemikalien

Anti-Human Collagen Typ IV Antikörper, monoklonal (Clon CIV 22)

Gewebsvorbehandlung durch Erhitzen der Schnitte in Target Retrieval Solution.

Bezugsquelle: DakoCytomation GmbH, Hamburg. Code No. M 0785.

Dako[®] DakoCytomation Target Retrieval Solution

pH 6,1

Bezugsquelle: DakoCytomation GmbH, Hamburg. Code No. S 1700.

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

Inhalt: Tropfflasche A: Pufferkonzentrat, Tropfflasche B: DAB-Lösung, Tropfflasche C: konzentriertes H₂O₂.

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

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

Dako[®] 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[®]-Plus (Peroxidase) Kit

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

PBS-Puffer pH 7.4-7.5

16.1 g Na₂HPO₄·2H₂O

2.2 g NaH₂PO₄·H₂O

40.0 g NaCl

in 5 Liter Aqua dest. auflösen.

7.9 Abkürzungsverzeichnis

ABC	Avidin-Biotin-Complex
CB	Cannabinoid
CCT	Craniale Computertomographie
DAB	Diaminobenzidin
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 ⁹ -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 der Durchführung dieser Arbeit, sowie der großzügigen Bereitstellung sämtlicher Arbeitsmittel und Arbeitsräume.

Meinem Doktorvater, Herrn Priv.-Doz. Dr. Andreas Büttner, Institut für Rechtsmedizin der Ludwig-Maximilians-Universität München, danke ich für die Bereitstellung des Themas, der herausragenden fachlichen Betreuung und der menschlichen Unterstützung.

Weiterhin gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. Serge Weis, Neuropathologisches Labor des Stanley Medical Research Institute, Bethesda, USA, für die tatkräftige Unterstützung und Mithilfe bei der statistischen Auswertung der vorgelegten Arbeit.

Frau Susanne Ring, Technische Assistentin am Institut für Rechtsmedizin der Ludwig-Maximilians-Universität München, für die fundierte Vermittlung der immunhistochemischen Techniken und der Mithilfe bei deren technischer Durchführung.

9 Lebenslauf

Name: Claus Maximilian Johannes Kroehling
 Geburtsdatum: 14. Januar 1973
 Geburtsort: Kelheim
 Wohnort: Lederergasse 1, 93047 Regensburg
 Familienstand: verheiratet, 1 Kind
 Eltern: Dr. med. Michael Kroehling, Irene Kroehling, geb. Oberkötter

Schulbildung:
 1979-1983 Grundschule Laaber
 1983-1993 Gymnasium Parsberg, Allgemeine Hochschulreife

Zivildienst:
 1993-1994 Autonomes Leben für behinderte Menschen

Studium:
 1995-1999 vorklinisches Studium, Friedrich-Alexander Universität, Erlangen
 1999 Ärztliche Vorprüfung
 1999-2001 1. klin. Studienabschnitt, Ludwig-Maximilians Universität, München
 2001 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
 2001-2002 2. klin. Studienabschnitt, Ludwig-Maximilians Universität, München
 2002 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
 2004 Ärztliche Prüfung

Praktisches Jahr: I. Innere Medizin, Klinikum Traunstein
 II. Allgemein- und Unfallchirurgie, Krankenhaus 3. Orden, München
 III. Klinik & Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, München

Bisherige Tätigkeiten:
 2004-2005 Assistenzarzt, Unfall- und Wiederherstellungschirurgie,
 Krankenhaus Barmherzige Brüder Regensburg
 2005-2006 Assistenzarzt, Medizinische Klinik I,
 Krankenhaus Barmherzige Brüder Regensburg