

Vergleichende Messung von Kokain und seinen Metaboliten in Blut, Liquor cerebrospinalis und Gehirn

R. Nowak, S. Balabanova, und U. Odenwaller

Abteilung Rechtsmedizin, Universitat Ulm, Prittwitzstrasse 6, D-7900 Ulm, Bundesrepublik Deutschland

Comperative determinations of cocaine and its metabolits in blood, cerebrospinal fluid and brain tissue

Summary. This study investigated the transfer of cocaine and its metabolites from plasma into the cerebrospinal fluid. The concentration of cocaine and its metabolites in plasma and cerebrospinal fluid was determined by radioimmunoassay because this method only, the sum of the drug and metabolites restored. In sheeps a sublethal cocaine hydrochloride dose (2,4 mg/kg b. wt.) was administered intraarterial daily for up to 8 days. In the first hours after administration the concentration of cocaine in cerebrospinal fluid was low. It is supposed that a barrier against the transport of cocaine from blood into cerebrospinal fluid exists. After intrathecal administration a delay of transport could from CSF to blood not be seen.

Key word: Cocaine, concentration in cerebrospinal fluid and blood-concentration

Zusammenfassung. In dieser Studie wurde untersucht, inwieweit Kokain und seine physiologisch wirksamen Metaboliten durch die Blut-Liquorschranke in den Liquor gelangen. Es wurden die Konzentrationen von Kokain und Metaboliten im arteriellen Blut und im Liquor cerebrospinalis bei Schafen nach intraarterieller Gabe von 2,4 mg Kokain/kg Korpengewicht/Tag bestimmt. Der Nachweis der Substanzen erfolgte mittels Radioimmunoassay Verfahren, da durch diese Methode in kleinen Proben Kokain und seine Metaboliten quantitativ gut in einer Versuchsreihe erfaßt werden konnen. Die angegebenen Konzentrationen bedeuten daher „Kokainaquivalentdosen“. In den ersten Stunden nach der Applikation lagen die Kokainkonzentrationen im Liquor niedriger als im Blut.

trationen im Liquor deutlich unter den Werten im Blutplasma. Die Befunde lassen hemmende Vorgänge an der Blut-Liquor-Schranke beim Durchtritt von Kokain aus der Blutbahn in die Liquorräume vermuten. Wurde dagegen Kokain in den Liquorraum injiziert, so ergaben sich Anhaltspunkte für einen ungehinderten Durchtritt von Kokain aus dem Liquorraum in die Blutbahn.

Schlüsselwort: Kokain, Blut- und Liquorkonzentration

Einleitung

Über Untersuchungen von Kokain im Gehirn liegen bereits Arbeiten von Bednarczyk et al. [1], Lallemand et al. [3], Poklis et al. [8] und Spiehler et al. [10] vor. Lundberg et al. [4] und Woods et al. [11] sahen das Gehirn als Hauptort der Kokainverteilung an. Poklis und Mitarbeiter [7] verglichen die Organverteilung von Kokain mit der von Lokalanaesthetika.

Mit der Passage von Kokain durch die Blut-Liquor-Schranke befaßten sich dagegen bisher nur wenige Arbeiten. Zwischen den Kompartimenten Blut und Liquor besteht ein dynamisches Gleichgewicht, das durch die Blut-Liquor-Schranke mitbestimmt wird. Die Permeabilität dieser Schranke hängt von zahlreichen Faktoren ab. Gut durchlässig soll die Liquorschranke z. B. für Anaesthetika und Narkotika sein. Nach Meinung von Nayak, Mule und Misra [5], die Versuche an Labortieren mit radioimmunologischen Bestimmungen des Kokains durchführten, scheint für Kokain die Blut-Liquor-Schranke kein Passagehindernis darzustellen. Shah et al. [9] diskutierten aufgrund von Untersuchungen mit radioaktiv markierten Substanzen sogar einen aktiven Transport von Kokain in den Liquorraum.

Ziel unserer Arbeit war es, den Übertritt von Kokain und Metaboliten vom Blut in den Liquorraum durch vergleichende Messungen der Konzentrationen in Blutplasma und Liquorflüssigkeit nach intraarterieller-Gabe von Kokain zu untersuchen. Derartige Untersuchungen sind nicht zuletzt zur Klärung von Todesfällen im Zusammenhang mit Drogenmißbrauch von Bedeutung.

Material und Methode

Fünf Merinoschafe mit einem mittleren Körpergewicht von 35 kg erhielten über einen arteriellen Katheter täglich 2,4 mg Kokain/kg Körpergewicht in einer einmaligen Dosis. Liquor- und Blutproben wurden stündlich entnommen und zwar je 10 Proben aus Liquor und aus arteriellem Blut pro Tag. Die Messung der Kokainkonzentrationen erfolgte mit Hilfe des Radioimmunoassayverfahrens, bei dem neben reinem Kokain auch dessen Metaboliten erfaßt werden. Die Ergebnisse sind in Kokainäquivalentkonzentrationen angegeben. Die Versuche erstreckten sich im Mittel über einen Zeitraum von 7 Tagen.

In einem Zusatzversuch wurden bei einem Tier 25 mg Kokain über einen Periduralkatheter in den Liquorraum injiziert und anschließend die Blutplasma- und Liquorkonzentrationen von Kokain bestimmt.

Am Versuchsende erhielten die Tiere innerhalb von 2 Std in mehreren Einzeldosen, insgesamt 1,6 g Kokain intraarteriell injiziert, anschließend wurden die Kokainspiegel in Liquor und Hirngewebe gemessen und miteinander verglichen.

Tabelle 1. Entnahmezeiten und Kokainäquivalent-Konzentrationen (in mg/ml) in Blutplasma und Liquor cerebrospinalis, AW = morgendlicher Ausgangswert (Mittelwerte von 7 Tagen)

Entnahmezeit	Application												
	7.30	7.55	8.00	8.00	9.00	10.00	11.00	12.00	13.00	14.00	15.00	16.00	17.00
Nummer	AW	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Versuch 1													
Plasma	169	1115	767	586	525	509	479	349	312	242	253	245	
Liquor	0	27	95	115	93	116	83	33	24	36	16	10	
Versuch 2													
Plasma	133	1113	713	668	533	450	353	320	290	260	320	370	
Liquor	0	78	148	160	208	175	115	90	75	70	68	80	
Versuch 3													
Plasma	311	1012	732	567	541	498	447	396	457	468	411	338	
Liquor	0	41	66	85	72	68	42	59	33	26	60	43	
Versuch 4													
Plasma	42	1039	621	400	325	240	158	185	93	72	52	40	
Liquor	0	30	74	87	69	64	61	44	28	22	11	5	
Versuch 5													
Plasma	0	860	568	350	258	182	133	90	67	113	17	25	
Liquor	0	93	270	71	38	55	73	55	45	18	16	0	

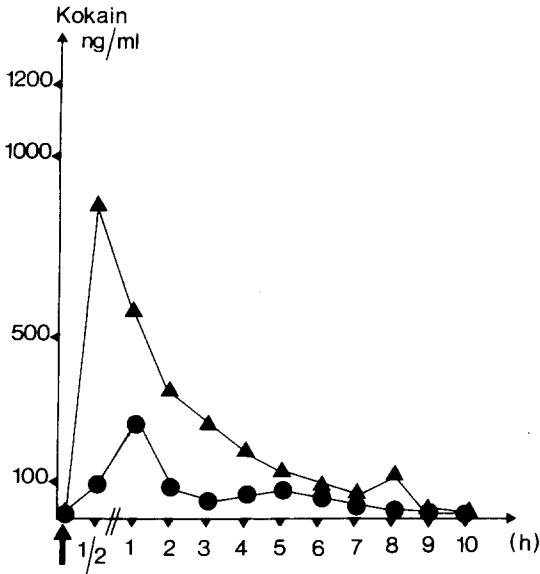


Abb. 1. Kokainkonzentrationen (Mittelwerte) im Plasma (▲) und im Liquor cerebrospinalis (●), Schaf V. Auf der Abszisse sind die Entnahmezeitpunkte, auf der Ordinate die Kokain-Konzentrationen in ng/ml aufgetragen. Pfeil weist auf den Zeitpunkt der Kokain-Applikation hin

Ergebnisse

In Tabelle 1 sind die Entnahmezeiten der Proben für alle Versuche mit den entsprechenden Plasma- und Liquor-Konzentrationen in ng/ml aufgetragen. Es zeigt sich, daß bereits in den ersten 5 Min nach Applikation in die Blutbahn Kokain auch im Liquor erscheint. In Abbildung 1 ist der Konzentrationsverlauf in Blut und Liquor während eines Versuchstages bei Versuch Nummer 1 dargestellt, wobei die Kurven als beispielhaft für die anderen Versuche anzusehen sind.

Nach intrathekaler Applikation von 25 mg Kokain konnten im Plasma 265 ng/ml gefunden werden.

Bei einem Vergleich der Kokainkonzentrationen im Liquor cerebrospinalis und im Hirngewebe ließen sich am Versuchsende jeweils identische Werte messen.

Diskussion

Kokain wird im Körper metabolisiert zu Norkokain, Benzoylcegonin, Ecgonin-Methylester und Ecgonin. Alle diese Metaboliten sind physiologisch wirksam. Ziel dieser Arbeit war es zu untersuchen, inwieweit Kokain und seine Metaboliten durch die Blut-Liquorschranke in den Liquorraum gelangen. Die Bestimmungen wurden mittels Radioimmunoassay durchgeführt. Dieses Verfahren erfaßt nicht nur Kokain allein, sondern Kokain und seine Metaboliten. Aufgrund der hohen Empfindlichkeit des Verfahrens sind quantitative Bestimmungen mit sehr geringen Probenvolumina möglich. Bestimmungen mit einer zweiten Methodik – heute meistens mit GC/MS – sind in der gerichtlichen Medizin zum

Beweis eines Drogenkonsums notwendig. Bei der vorliegenden Studie war jedoch genau bekannt, welche Droge, nämlich Kokain, verabreicht worden war. Ziel unserer Arbeit war, zu prüfen, ob das verabreichte Kokain, sei es alleine oder mit seinen Metaboliten, in den Liquor vom Blut aus gelangt und umgekehrt.

Es gelang, den Übertritt von Kokain bzw. Kokainmetaboliten nach beiden Richtungen hin nachzuweisen. Allerdings zeigte sich, daß gegenüber der Konzentration von Kokain im arteriellen Blut, die unmittelbar nach intraarterieller Applikation erwartungsgemäß maximale Werte erreichte, im Liquor die maximalen Werte erst mit einer zeitlichen Verzögerung im Mittel von 1 Std erreicht wurden. Ein Beginn des Anstiegs der Kokain-Konzentrationen im Liquor ließ sich bereits wenige Minuten nach arterieller Gabe von Kokain feststellen.

Die Beobachtung, daß die maximalen Konzentrationen im Liquor nicht nur niedriger waren, sondern zu einem wesentlich späteren Zeitpunkt als im Blut erreicht wurden, spricht für hemmende Vorgänge an der Blut-/Liquor-Schranke beim Durchtritt von Kokain aus dem Blut in den Liquorraum.

Die mittleren Blut-Plasma-Konzentrationen lagen zwischen 242 und 514 ng/ml. Bezogen auf das Körpergewicht der Schafe und die zirkulierende Blutmenge bedeutet dies einen Anteil von ca. 2% der insgesamt arteriell zugeführten Kokainmenge. Dies entspricht in etwa einem Verdünnungsgrad, wie er auch von Javaid et al. [2] errechnet wurde. Eine erste schnelle Abnahme der Plasmakonzentrationen, die sich aus Abbildung 1 ergibt, ist wohl auf eine Verteilung von Kokain aus dem arteriellen Blut in die verschiedenen Organe und Gewebe zurückzuführen. Wie wir schon früher zeigen konnten, wird Kokain von allen Organen und Körperflüssigkeiten aufgenommen [6]. Poklis und Mitarbeiter [8] beobachteten in Fällen tödlich verlaufender Kokainintoxikationen in den Organen sogar Konzentrationen, die über denen des Blutes lagen.

In einem zusätzlichen einzelnen Experiment ergab sich bei Umkehrung der Versuchsanordnung, nämlich nach Injektion von Kokain in den Liquorraum, daß, bezogen auf die Gesamtblutmenge, die in den Liquor verbrachte Kokainmenge im Mittel nach 1 Stunde im Blut erschien. Dies erlaubt die Vermutung, daß eine Passage von Kokain vom Liquorraum in die Blutbahn hinein ungehindert möglich zu sein scheint.

Was die Verteilung von Kokain im Gehirn selbst angeht, so sind aufgrund der Versuche folgende Aussagen möglich. Zunächst ist festzustellen, daß im Liquor und Gehirn sich am Ende der Versuche weitgehend identische Werte fanden. Die Annahme ist berechtigt, daß von Kokainkonzentrationen im Liquor Schlüsse auf Konzentrationen im Hirngewebe gezogen werden können. Die Ansicht anderer Autoren [5, 10], daß für Kokain keine Blut-/Hirn-Barriere zu existieren scheint und daß Kokain sich schnell im Gehirngewebe verteilt, wobei Shah sogar einen aktiven Transport von Kokain in das Zentralnervensystem für möglich hielt, ließ sich durch die erhobenen Befunde nicht stützen.

Die von Nayak und Mitarbeitern 1976 [5] mitgeteilten Ergebnisse, wonach die Kokainkonzentration im Gehirn ein 4faches der Kokainkonzentration im Blut betrage, konnten durch unsere Untersuchungen ebenfalls nicht bestätigt werden. Allerdings beruhten die von Nayak, als auch die von Shah et al. gemachten Beobachtungen auf Versuchen mit Nagetieren. Möglicherweise ist

darin eine Erklärung hinsichtlich der abweichenden Ergebnisse zu suchen. Auch könnten die anders gewählten Todeszeitpunkte eine Rolle spielen.

Die Versuchsergebnisse lassen sich in zwei Punkten zusammenfassen:

1. Der Übertritt von Kokain und seinen Metaboliten aus dem Blut in den Liquorraum erfolgt verzögert. Daraus kann auf eine Hemmung bei der Passage der Droge durch die Blut-Liquorschranke geschlossen werden.
2. Die Kokainkonzentrationen im Liquor und im Hirngewebe zeigten sich im Tierversuch als weitgehend identisch.

Literatur

1. Bednarczyk LR, Gressmann EA, Wymer RL (1980) Two cocaine-induced fatalities. *J Anal Toxicol* 4: 263–265
2. Javaid JI, Dekirmenjian H, Brunnengraeber EG, Davis JM (1975) Quantitative determination of cocaine and its metabolites benzoylecgonine and ecgonine by gas chromatography. *J Chromatogr* 110: 141–149
3. Lallemant AM, Thevenin M (1980) Influence of acid or alkaline treatment on tissue distribution and urinary excretion of ^3H -cocaine on acutely treated rats. *Clin Toxicol* 16: 135–148
4. Lundberg GD, Garriott JC, Reynolds PC, Cravey RH, Shaw RF (1977) Cocaine related deaths. *J For Sci* 22: 402–408
5. Nayak PK, Misra AL, Mule SJ (1976) Physiological disposition and biotransformation of ^3H -cocaine in acutely and chronically treated rats. *J Pharmacol Exp Ther* 196/3: 556–569
6. Nowak R, Balabanova S, Brunner H, Homoki J, Bürger B, Reinhardt G (1988) Disposition of cocaine in tissue after lethal and repeated sublethal administration to sheep. *Z Rechtsmed* 99: 235–240
7. Poklis A, Mackell MA, Tucker EF (1984) Tissue distribution of lidocaine after fetal accident injection. *J For Sci* 20: 1129–1236
8. Poklis A, Mackell MA, Graham M (1985) Disposition of cocaine in fatal poisoning in man. *J Analytical Toxicol* 9: 227–229
9. Shah NS, May DA, Yates JD (1980) Disposition of Levo ^3H -cocaine in pregnant and non-pregnant mice. *Toxic and Applied Pharmacol* 53: 279–284
10. Spiehler VR, Reed D (1985) Brain concentrations of cocaine and benzoylecgonine in fatal cases. *J For Sci* 30: 1003–1011
11. Woods LA, McMahon FG, SeEVERS MH (1961) Distribution and metabolism of cocaine in the dog and rabbit. *J Pharmacol Exp Ther* 161: 200–204

Eingegangen am 21. Juni 1988