

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktorin: Univ.-Prof. Dr. med. S. Ritz-Timme

Untersuchung der Effekte von Kokain
und Hydroxyzin als Verschnittstoff
auf das isoliert perfundierte Langendorff-Herz

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Janina Eckhardt

im Jahr 2021

„Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Nikolaj Klöcker

Erstgutachterin: Univ.-Prof. Dr. Stefanie Ritz-Timme

Zweitgutachter: Prof. Dr. Olaf Picker“

Für meine Eltern.

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht

Gartz, A., Pawlik, E., Eckhardt, J., Ritz-Timme, St., Huhn, R., Mayer, F., (2020), Effects of cocaine and levamisole (as adulterant) on the isolated perfused Langendorff heart. *Int. J. Legal Med.* **(134)**, 1741–1752.

Zusammenfassung

Im rechtsmedizinischen Alltag finden sich nicht selten Sterbefälle, welche mit dem Konsum von Kokain assoziiert sind. Wenn Kokain in einer geringen, nicht letalen Konzentration nachgewiesen wird und sich auch sonst keine eindeutige Todesursache ergibt, stellt sich die Frage, ob Kokainverschnittstoffe wie Hydroxyzin in diesem Zusammenhang eine Rolle gespielt haben könnten. Sowohl für Kokain als auch für Hydroxyzin sind einige kardiale Wirkungen bekannt.

Anhand des isoliert perfundierten Langendorff-Herzens – entnommen aus männlichen Wistar-Ratten – wurden Experimente zu den kardialen Wirkungen von Kokain und Hydroxyzin als Einzelsubstanz und als Gemisch durchgeführt. Beim Langendorff-Modell kann nach postmortalen Entnahme eines Rattenherzens dessen Funktion aufrechterhalten werden. Es wurden definierte kleine Mengen der Einzelsubstanzen sowie des Gemisches Kokain/Hydroxyzin über eine Expositionsphase von 5 Minuten verabreicht. Anschließend wurden die Herzen im Rahmen einer Erholungsphase bis zu 120 Minuten beobachtet. Während dieser Zeit wurden die Parameter linksventrikulärer Druck, Herzfrequenz und koronarer Blutfluss nach einem festgelegten Schema gemessen und dokumentiert.

Im Vergleich zu den Kontrollherzen wurden einschlägige Veränderungen der Messparameter sowohl bei Verabreichung der Einzelsubstanzen als auch bei Verabreichung des Gemisches festgestellt. Eine eindeutige Verstärkung oder das Auftreten neuer Effekte im Vergleich zu den Einzelsubstanzen konnten unter dem Einfluss des Gemisches Kokain/Hydroxyzin zwar nicht beobachtet werden, es fand sich aber ein kombiniertes Bild der Effekte von Kokain und Hydroxyzin.

Vor dem Hintergrund einer kardiovaskulären Vorbelastung oder einer möglichen genetischen Disposition des „realen“ Konsumenten zeigen die Ergebnisse daher, dass der Konsum von mit Hydroxyzin verschnittenem Kokain ein hohes kardiales Risiko bergen kann. Schon im artifiziellen Setting eines isoliert perfundierten Rattenherzes wurde deutlich, dass mit Hydroxyzin verschnittenes Kokain ausgedehnte Effekte auf die Herzfunktion hat.

Abstract

The abuse of cocaine remains a current and growing problem worldwide, which explains why many cases of death in forensic medicine cases can be associated with this substance. If cocaine is detected only in a low, non-lethal concentration and no other clear cause of death is found, the question arises whether adulterants could have played a role in this context. In this study this question was investigated and discussed with a view to the adulterant hydroxyzine. The use of cocaine can lead to undesirable cardiac side effects, for example myocardial infarction, sudden cardiac death and left ventricular dysfunction. Hydroxyzine is associated with the triggering of long QT syndrome, which is a risk of torsade-de-pointes, arrhythmias and sudden cardiac death. Using the isolated perfused Langendorff-heart – taken from male Wistar-rats – we conducted experiments on the cardiac effects of cocaine and hydroxyzine as single substances and as a mixture. In the Langendorff-model, the function of a rat heart can be maintained after its postmortem excision. Defined small amounts of the single substances and the mixture of cocaine/hydroxyzine were administered over a starting time of 5 minutes. The hearts were then observed for up to 120 minutes. During the whole experiment the parameters left ventricular pressure, heart rate and coronary blood flow were measured and documented according to a defined scheme.

In comparison to control hearts, relevant changes in the observed parameters were found both when the individual substances cocaine and hydroxyzine were administered and when a mixture of both substances was administered. Although no clear aggravation or appearance of new effects compared to the single substances could be observed under the influence of the cocaine/hydroxyzine mixture, a combined picture of the effects of cocaine and hydroxyzine was found.

It already became clear in the artificial setting of the isolated perfused rat heart that cocaine adulterated with hydroxyzine has extensive effects on heart function. Against the background of a cardiovascular predisposition or a possible genetic disposition of the "real" user, the results therefore show that the use of cocaine adulterated with hydroxyzine can carry a high cardiac risk.

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACN	Acetonitril
AOP	<i>Aortic Pressure</i> – Aortaler Druck
BPM	<i>Beats per Minute</i> – Schläge pro Minute
°C	Grad Celsius
CaCl ₂	Calciumchlorid
CF	<i>Coronary Flow</i> – Koronarfluss
C ₆ H ₁₂ O ₆	D-(+)-Glucose, Dextrose
cm	Zentimeter
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
EDTA/C ₁₀ H ₁₆ N ₂ O ₈	Ethylendiamintetraessigsäure
EKG	Elektrokardiogramm
g	Gramm
hERG-Kanal	<i>Human Ether-a-go-go-Related Gene</i>
HR	<i>Heart Rate</i> – Herzfrequenz
5-HT-Rezeptor	5-Hydroxytryptamin-Rezeptor
HWZ	Halbwertszeit
I.E.	Internationale Einheiten
I _k	spannungsaktivierte, auswärtsgleichrichtende Kaliumkanäle
kg	Kilogramm
KH ₂ PO ₄	Kaliumdihydrogenphosphat
KCl	Kaliumchlorid
LVP _{max}	<i>Left Ventricular Pressure</i> – Linksventrikulärer Druck
mg	Milligramm
Mg(SO ₄)·7H ₂ O	Magnesiumsulfat-Heptahydrat
min	Minute
ml	Milliliter

ml/min	Milliliter pro Minute
mm	Millimeter
mM	Millimolar
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
N ₂	Stickstoff
NaC ₃ H ₅ O ₃	L-Natriumlaktat
NaCl	Natriumchlorid
NaHCO ₃	Natriumhydrogencarbonat
O ₂	Sauerstoff
QTc	QT-Zeit
TdP	Torsade-de-pointes
μg	Mikrogramm
μl	Mikroliter
μm	Mikrometer
μM	Mikromolar

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Kokain	1
1.1.1	Kokainmissbrauch – Epidemiologie	1
1.1.2	Kokain – Bekannte kardiale Wirkungen	1
1.2	Hydroxyzin	3
1.2.1	Hydroxyzin als Verschnittstoff	3
1.2.2	Hydroxyzin – Bekannte kardiale Wirkungen	4
1.3	Ziele der Arbeit	5
1.3.1	Kokain mit Hydroxyzin verschnitten – Die Bedeutung für den rechtsmedizinischen Alltag	5
2	Materialien	6
2.1	Modifizierter Krebs-Henseleit Puffer	6
2.2	Labormaterialien und Laborgeräte	7
2.3	Langendorff-Anlage, Computer und Software	9
2.4	Pharmaka, Gase und Chemikalien	10
3	Methoden	12
3.1	Perfusion isolierter Rattenherzen	12
3.1.1	Das Langendorff-Modell	12
3.1.2	Das Perfusat	13
3.1.3	Die Versuchstiere	14
3.1.4	Die Präparation	14
3.2	Durchführung der Versuche	15
3.2.1	Studienherzen	17
3.2.2	Kontrollherzen	18
4	Ergebnisse	20
4.1	Analyse der Funktionsparameter	20
4.1.1	Kontrollherz ohne Manipulation	20
4.1.2	ACN – Kontrollgruppe	22

4.1.3	Kokain	25
4.1.4	Hydroxyzin	33
4.1.5	Gemisch Kokain/Hydroxyzin	38
4.2	Hämatoxylin-Eosin-Färbung	43
5	Diskussion	44
5.1	Veränderung der Funktionsparameter unter Kokain	44
5.1.1	HR	44
5.1.2	CF	45
5.1.3	LVP _{max}	46
5.2	Veränderung der Funktionsparameter unter Hydroxyzin	48
5.2.1	HR	48
5.2.2	CF	49
5.2.3	LVP _{max}	49
5.3	Veränderung der Funktionsparameter unter dem Gemisch Kokain/Hydroxyzin	50
5.3.1	HR	50
5.3.2	CF	51
5.3.3	LVP _{max}	51
5.4	Bedeutung und Problematik für den Konsumenten	52
5.5	Limitationen	54
5.6	Schlussfolgerung	55
6	Abbildungen	56
7	Tabellen	57
8	Literatur- und Quellenverzeichnis	58

1 Einleitung

1.1 Kokain

1.1.1 Kokainmissbrauch – Epidemiologie

Das Thema der Promotion „Untersuchung der Effekte von Kokain und Hydroxyzin als Verschnittstoff auf das isoliert perfundierte Langendorff-Herz“ ist hochaktuell. Der Missbrauch von Kokain stellt nach wie vor ein großes Problem in der Gesellschaft und im medizinischen – insbesondere rechtsmedizinischem – Berufsalltag dar.

Im Folgenden werden einige epidemiologische Daten aus dem Bundeslagebild für Rauschgiftkriminalität des Bundeskriminalamtes genannt, die die Problematik des Drogenkonsums im Allgemeinen und die des Kokainkonsums im Speziellen aufzeigen. Laut Bundeskriminalamt wurden in Deutschland im Jahr 2019 1.398 Rauschgift-Todesfälle verzeichnet. Die Rauschgiftkriminalität hat 2019 insbesondere durch den Anstieg der Kokain-Handelsdelikte (4.460; + 9,8 %) gegenüber dem Vorjahr zugenommen. Gemessen an der gesamten Anzahl der Rauschgift-Handelsdelikte betragen die Kokain-Handelsdelikte 8 %. Es wurden 2019 allein in Deutschland zehn Tonnen Kokain sichergestellt¹. Kokain scheint somit eine immer beliebtere Droge zu werden. Die Wirkungen und die Folgen, die der Kokainkonsum nach sich zieht, werden jedoch von den Konsumenten immer wieder unterschätzt und verkannt.

1.1.2 Kokain – Bekannte kardiale Wirkungen

Benzoylmethylecgonin, besser bekannt als Kokain, ist ein Tropanalkaloid des *Erythroxylon coca* Strauchs. Die Hauptanbaugebiete in Südamerika sind Peru, Bolivien, Kolumbien und Ecuador^{2,3,4,5}. Da die Extraktion des Kokains mit giftigen Chemikalien wie zum Beispiel Kerosin erfolgt, kommt es meist hierbei schon zu einer Verunreinigung des Kokains⁵. Kokain wird als kristallines Pulver, wasserlösliches Salz oder als Kokain-Hydrochlorid angeboten. Es kann auf verschiedene Arten – nasal, intravenös, inhalativ und oral – konsumiert werden^{2,3,4}.

Die Halbwertszeit von Kokain variiert je nach Dosis der Substanz zwischen 45 und 90 Minuten^{6,7}. Kokain wirkt auf den Cytochrom P450-Stoffwechsel, unter anderem als Inhibitor von dessen Isoform CYP2D6⁸.

Eine durch den Kokainkonsum gewünschte Wirkung ist der euphorisierende Effekt auf den Organismus, wodurch unter anderem die Leistungsfähigkeit gesteigert werden kann^{5,9}. Der Konsum von Kokain kann neben anderen (Neben-)Wirkungen zu unerwünschten kardialen Nebenwirkungen wie Arrhythmien, Angina Pectoris, Myokardinfarkten, plötzlichen Herztoden und linksventrikulärer Dysfunktion führen¹⁰. Darüber hinaus wurde von Fälle berichtet, in denen der Konsum von Kokain eine Endokarditis¹¹, Myokarditis und ventrikuläre Tachykardien bis hin zu Kammerflimmern ausgelöst hat¹².

Kokain blockiert spannungsabhängige Natrium- und Kalium-Kanäle. Hierdurch erlangt es eine lokalanästhetische Eigenschaft¹³. Kokain hat wie auch andere Lokalanästhetika am Herzen eine direkte negativ inotrope und chronotrope Wirkung¹⁴. Weiterhin hemmt Kokain die Wiederaufnahme des Neurotransmitters Noradrenalin in die Präsynapse. Dies führt zu einer erhöhten Konzentration dieses Stoffes im synaptischen Spalt und somit zu einer erhöhten Aktivität^{15,16}. Durch diesen Mechanismus kommt es außerdem zu einer Aktivierung des sympathischen Nervensystems¹⁷. Die Wirkung auf den Sympathikus erklärt auch die oben beschriebenen bekannten Wirkungen, wie zum Beispiel Tachykardien, auf das kardiovaskuläre System. Des Weiteren gilt Kokain durch die Wirkung auf den Sympathikus als ein Vasokonstriktor und kann somit zu arterieller Hypertonie führen¹⁴. Darüber hinaus kann es durch Kokain auch zur Vasokonstriktion der Koronararterien kommen, was einen Mechanismus der oben genannten myokardialen Ischämieproblematik darstellt. Mittleman et al. beschrieben, dass das Risiko eines Myokardinfarkts um den Faktor 24 innerhalb der ersten Stunde nach Einnahme von Kokain steigt¹⁸. Zum ersten Mal wurde 1982 der Zusammenhang zwischen Kokainkonsum und der Auslösung von Myokardinfarkten dargestellt¹⁹. Mittel- bis langfristig kann durch die kokaininduzierte arterielle Hypertonie eine linksventrikuläre Hypertrophie entstehen, welche das Auftreten von Arrhythmien sowie einer

myokardialen Ischämie weiter begünstigen und so ebenfalls zum Myokardinfarkt führen kann^{20,21,22}.

1.2 Hydroxyzin

1.2.1 Hydroxyzin als Verschnittstoff

„Auf der Straße“ wird Kokain meist mit anderen Stoffen verschnitten und nicht in seiner „reinen Form“ verkauft. So ist in Kokain im Durchschnitt eine Menge von 50 % bis 60 % eines Verschnittstoffes enthalten²³. Schneider und Meys haben zwischen 2005 und 2010 in einer Studie Proben von Kokain aus Luxemburg analysiert, mit dem Ergebnis, dass deren reiner Kokain-Gehalt zwischen 0,2 % und > 99 % beachtlich variierte²⁴. Andere Quellen geben eine Reinheit des Kokains von 20 % bis 95 % an^{9,25}. In einer Studie aus der Schweiz wird eine Reinheit des Kokains von im Mittel 30 % bis 40 % beschrieben²⁶. Zu den ohnehin potentiell gravierenden gesundheitlichen Nebenwirkungen des Kokainkonsums addieren sich somit zusätzliche, nicht kalkulierbare Gefahren durch die Einnahme der überwiegend unbekanntem Verschnittstoffe.

Bis in die 1980er Jahre war das „Verschneiden“ von Kokain mit Zucker oder Lidocain noch die gängigste Methode um eine Profitmaximierung zu erzielen^{26,27}, doch erlangt die Verwendung vergleichsweise ausgefallener Verschnittstoffe zunehmend an Bedeutung. Kriminalistischen Hypothesen zufolge sind die Gründe hierbei nicht nur in der bloßen Profitmaximierung zu suchen, da das „Verschneiden“ von Kokain mit Zucker oder Stärke weitaus günstiger wäre²⁸. Vielmehr sollen die „modernen“ Verschnittstoffe den Effekt von Kokain verbessern oder nachahmen und somit eine gute Qualität vortäuschen beziehungsweise eine schlechte Qualität von Kokain verdecken^{26,28}.

Die in der vorliegenden Arbeit untersuchte Substanz Hydroxyzin ist hierbei ein zunehmend häufiger verwendeter Verschnittstoff. Die bereits oben zitierte Studie aus Luxemburg untermauert diese Entwicklung und weist Hydroxyzin als einen der bedeutsamsten Verschnittstoffe aus²⁴.

1.2.2 Hydroxyzin – Bekannte kardiale Wirkungen

Hydroxyzin (Handelsname in Deutschland unter anderem Atarax® und Vistaril®) ist ein Antihistaminikum der ersten Generation und wurde Mitte der 1955er Jahre wegen seines sedierenden Effekts als Medikament gegen Angst-, Erregungs- und Spannungszustände in Deutschland zugelassen^{23,29,30,31,32,33}.

Hydroxyzin gilt als ein Inhibitor der Cytochrom 450 Isoform CYP2D6⁸. Im Körper wird Hydroxyzin zum Metaboliten Cetirizin oxidiert und weist beim gesunden Erwachsenen eine sehr lange Halbwertszeit (HWZ) von $20,0 \pm 4,1$ Stunden auf^{34,35}.

Eine Reihe von Wirkungen auf das zentrale Nervensystem durch Hydroxyzin werden in der Literatur beschrieben: So wirkt es antihistaminerg, anticholinerg, antiemetisch, spasmolytisch, sedativ, hypnotisch, anxyolytisch und lokalanästhetisch^{36,37}. Einige dieser Wirkungen beruhen auf der Blockade von zentralen Dopamin-Rezeptoren und 5-Hydroxytryptamin(5-HT)-Rezeptoren (Serotonin-Rezeptoren)³⁸.

Zum Zeitpunkt der Zulassung war man noch weitestgehend im Unklaren über die im Folgenden beschriebenen kardialen Nebenwirkungen³³. So wurde der Fall eines 9-jährigen Mädchens publiziert, welches nach der Einnahme von Hydroxyzin an supraventrikulären Tachykardien litt³⁹. Des Weiteren wird von T-Wellen Veränderungen im EKG nach der Einnahme einer hohen Dosis von 300 mg/Tag Hydroxyzin berichtet^{31,40}. Hydroxyzin steht darüber hinaus im Zusammenhang mit der Auslösung eines Long-QT-Syndroms, welches ein Risiko für Torsade-de-pointes, Arrhythmien und plötzlichen Herztod darstellt^{30,41,42}. Das Long-QT-Syndrom wird durch eine Inhibition von kardialen Ionenkanälen – sogenanntes *human Ether-a-go-go Related Gene* (hERG-Kanal) – ausgelöst^{33,43,44}. Dadurch kommt es zur Blockierung spannungsaktivierter, auswärtsgleichrichtender Kaliumkanäle (I_{Kr}). Diese sind unter physiologischen Bedingungen für die schnelle kardiale Repolarisation zuständig. Diese Funktion fällt unter der Blockade aus und es kommt zu einem verlängerten kardialen Aktionspotential. Dieser Mechanismus kann kardiale Arrhythmien und plötzliche Herztode auslösen.

1.3 Ziele der Arbeit

1.3.1 Kokain mit Hydroxyzin verschnitten – Die Bedeutung für den rechtsmedizinischen Alltag

Die rechtsmedizinische Routine ist immer wieder mit Todesfällen konfrontiert, die mit dem Konsum von Kokain assoziiert sind. Die Aufklärung bzw. Ermittlung der Todesursache gestaltet sich besonders dann sehr schwer oder ist gar unmöglich, wenn Kokain in nur sehr geringen, nicht letalen Konzentrationen nachgewiesen werden kann und andere, den Tod erklärende Befunde fehlen.

In diesen Fällen besteht der Verdacht, dass Verschnittstoffe allein oder in Kombination mit Kokain den Tod begünstigt oder herbeigeführt haben könnten. In Bezug auf diese Problematik und zur Darstellung realitätsnaher Konstellationen wurden daher für die vorliegende Arbeit eher geringe Mengen der Wirkstoffe für die Versuchsdurchführung gewählt, um eine allgemeine Wirkung der Substanzen beobachten zu können.

Entsprechende Untersuchungen zur Wirkung von mit Hydroxyzin versetztem Kokain auf den Organismus, insbesondere auf das kardiovaskuläre System, fehlen jedoch. Mit Hilfe des Modells des isoliert perfundierten Herzens nach Langendorff unter Verwendung von Herzen männlicher Wistar-Ratten sollen relevante kardiale Funktionsparameter in diesem Kontext untersucht werden. Mithilfe des Langendorff-Modells kann nach post mortaler Entnahme eines Rattenherzens dessen Funktion über eine gewisse Zeit aufrechterhalten werden.

Folgende Fragestellungen ließen sich aus diesen Zusammenhängen ableiten:

- Welche Effekte haben Kokain und Hydroxyzin auf die kardialen Funktionsparameter Herzfrequenz, Koronarfluss und linksventrikulärer Druck des isoliert perfundierten Langendorff-Herzens, wenn sie je als Einzelsubstanz appliziert werden?
- Verändert sich die Wirkung von Kokain auf eben diese kardialen Funktionsparameter, wenn es in Kombination mit Hydroxyzin appliziert wird?

2 Materialien

2.1 Modifizierter Krebs-Henseleit Puffer

In Tabelle 1 sind die verwendeten Chemikalien zur Herstellung des Krebs Henseleit Puffers sowie deren Anbieter aufgeführt.

Chemikalie	Anbieter
Calciumchlorid (CaCl_2), 2,25 mM	Merck®, Eurolab GmbH, Darmstadt, Deutschland
<i>D-Glucose (Dextrose) anhydrous</i> (Glucose), 11 mM	VWR life Science
Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA), 0,5 mM	Roth®, Karlsruhe, Deutschland
Kaliumchlorid (KCl), 4,7 mM	Fulka Chemika Chemie GmbH, Buchs, Schweiz
Kaliumdihydrogenphosphat (KH_2PO_4), 1,2 mM	Merck®, Eurolab GmbH, Darmstadt, Deutschland
L-Natriumlaktat ($\text{NaC}_3\text{H}_5\text{O}_3$), 1 mM	Serva, Electrophoresis GmbH, Heidelberg, Deutschland
Magnesiumsulfat-Heptahydrat ($\text{Mg}(\text{SO}_4) \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$), 1,2 mM	Sigma-Aldrich®, Chemie GmbH, München, Deutschland
Natriumchlorid (NaCl), 118 mM	VWR Chemicals Prolab
Natriumhydrogencarbonat (NaHCO_3), (≥ 99% Ph, Eur., reinst), 25 mM	Roth®, Karlsruhe, Deutschland

Tabelle 1: Chemikalien Krebs-Henseleit Puffer.

mM = Millimol

2.2 Labormaterialien und Laborgeräte

In Tabelle 2 sind die genutzten Labormaterialien und Laborgeräte sowie deren Anbieter aufgeführt.

Labormaterial, Laborgerät	Anbieter
Aufziehkanülen	Sterican® Einmal-Injektionskanülen 0,90x40mm, Braun, Melsungen, Deutschland
Becherglas	VWR™ International, 100 ml, USA Pennsylvania
Blutgasanalyseautomat	ABL 800, Radiometer, Willich, Deutschland
Bulldog-Klemme	GeVuMed-Medizin-instrumente.de, Tuttlingen, Deutschland
Digitalthermometer	Temperaturmessgerät GTH 1150 C, Knick, Berlin- Zehlendorf, Deutschland
Dreiwegehahn	Discofix®, Braun, Melsungen, Deutschland
ES-Kompressen	Paul Hartmann AG, 10x10 cm, Heidenheim, Deutschland
Falcon/Röhrchen	Greiner Bio One International GmbH, Cellstar® Tubes, 15 ml, Kat.-Nr.: 188271
Guillotine	Kleintierdekapitator, Modell 7950, Ugo Basile, Comero, Italien
Handschuhe	Nitrile/Powder-Free, Größe S, ABENA A/S, Aabenraa, Dänemark
Heizplatte/Magnetrührer	Heidolph Instruments GmbH und Co.KG, Typ: MR Hei-Tec, Seriennummer: 070701198, Schwabach, Deutschland

Injektionskanülen	Sterican® Einmal-Injektionskanülen 0,40 x 20 mm, Braun, Melsungen, Deutschland
Laborglasflasche	DWK Life Sciences GmbH, Schott Duran®, 5000 ml, Wertheim/Main Deutschland
Laborwaage	BP 1200, Sartorius, Göttingen, Deutschland
Laborwaage	Scout® Pro 200 g, OHAUS Corporation, MERCK, Darmstadt Deutschland
Laborwaage	Kern und Sohn GmbH, 44-45 N, Balingen, Deutschland
Magnetrührstäbchen, zylindrisch	VWR™ International, USA Pennsylvania
Perfusor	Perfusor® Space, Braun, Melsungen, Deutschland Perfusor®secura FT, Braun, Melsungen, Deutschland
Perfusorschläuche	Verbindungsleitung 1x2x150 mm, Braun, Melsungen, Deutschland
Perfusorspritzen	Original Perfusor Syringe 50 ml, Braun, Melsungen, Deutschland
pH-Meter	Digital pH-Meter Typ 646#4498, Deutschland
Pinzetten, Scheren	Aesculap® Surgical Instruments, Braun, Melsungen, Deutschland
Pipette 2-20 µl, 0,5-10 µl,	Eppendorf AG, Research® plus, Hamburg, Deutschland

Rippenspreizer	KLS Martin Group, Tuttlingen, Deutschland
Spatel	VWR™ International, USA Pennsylvania
Spritzen	Omnifix®-F 0,01 ml-1 ml/Luer Solo; Omnifix® 3 ml/Luer Lock Solo; Omnifix® 5 ml/Luer Lock Solo; Omnifix® 10 ml/Luer Lock Solo, Braun, Melsungen, Deutschland
Stoppuhr	Conrad Elektronik SE, Model: 2980, Hirschau, Deutschland

Tabelle 2: Labormaterialien und Laborgeräte.

μ l = Mikroliter, ml = Milliliter, mm = Millimeter

2.3 Langendorff-Anlage, Computer und Software

In Tabelle 3 sind alle genutzten Materialien der Langendorff-Anlage und die genutzte Aufzeichnungssoftware sowie deren Anbieter aufgeführt

Material, Software	Anbieter
Brückenverstärker	Bridge Amp, FE221, AD Instruments, Oxford, England
Druckaufnehmer	Aterial pressur transducer APT300, Hugo Sachs Elektronik, Harvard, USA Gloud P23 ID, USA
Druckeichgerät	HUGO SACHS ELEKTRONIK, D 79232 March, Deutschland, Typ 367, Seriennummer 97110
Elektrokardiogramm	
Gas Flowmeter	
Glasfritte	DWK Life Sciences GmbH,

	Schott Duran®, 5000 ml, Wertheim/Main Deutschland
Schlauchpumpe	Miniplus 3 Abimed peristaltic pump, Gilson, Middleton, USA
Spezialschlauch für Schlauchpumpe	Tygon Tube R3607 (3, 18 mm Innendurchmesser), Saint-Gobain
USB-Datenerfassung	PowerLab 8/35, AD Instruments, Oxford, England
Aufzeichnungssoftware	LabChart© Pro v. 8.0.5 ADInstruments Pty Ltd, Catle Hill, Sydney, Australien

Tabelle 3: Langendorff-Anlage, Aufzeichnungssoftware.

2.4 Pharmaka, Gase und Chemikalien

In Tabelle 4 sind alle verwendeten Pharmaka, Gase und Chemikalien sowie deren Anbieter aufgeführt.

Pharmakon, Gas, Chemikalie	Anbieter
Acetonitril (ACN), HiPersolv Chromanorm	VWR Chemicals, Radnor, Pennsylvania, USA
Carbogen (5 % CO ₂ , 95 % O ₂)	Linde AG, München, Deutschland
Destilliertes Wasser	Laboreigene Entsalzungsanlage
Formaldehydlösung 4 %	Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland
Heparin Natrium (25.000 IE/5 ml)	Rotexmedica®, Panpharma Group, Luitré, Frankreich
Hydroxyzin (> 98 %)	Sigma®, Sigma-Aldrich Chemie GmbH, München, Deutschland
Isotonische Kochsalzlösung (NaCl), 0,9 %	Fresenius Kabi®, Bad Homburg, Deutschland
Kokain	Fa. Cerilliant, Cerrilant Corporation, Texas, USA
Pentobarbital-Natrium (10 ml, 16 g/100 ml)	Narcoren® für Tiere CAS-Nr. 76-74-4

Stickstoff 5.0 (N ₂)	Linde AG, München, Deutschland
----------------------------------	--------------------------------

Tabelle 4: Pharmaka, Gase und Chemikalien.

ml = Milliliter, I.E. = Internationale Einheiten

3 Methoden

3.1 Perfusion isolierter Rattenherzen

3.1.1 Das Langendorff-Modell

In der vorliegenden Arbeit wurde das Modell des isoliert perfundierten Herzens nach Oskar Langendorff, das sogenannte Langendorff-Herz, verwendet. Das Langendorff-Modell hat im Jahr 1895 seinen Ursprung⁴⁵. Hierbei kann nach postmortalen Entnahme eines Herzens dessen Funktion aufrechterhalten werden. In der Wissenschaft gebräuchlich ist hierbei die Verwendung von Nagetierherzen. Auch in der vorliegenden Arbeit wurden Herzen männlicher Wistar-Ratten verwendet.

Hierfür wird das Herzpräparat direkt nach der postmortalen Entnahme an der Aorta an der speziellen Langendorff-Anlage fixiert und kontinuierlich retrograd mit dem sogenannten Krebs-Henseleit Puffer über die Aorta und Koronararterien perfundiert. Das Herz kann nun in diversen Szenarien untersucht werden. Im vorliegenden Fall wurden mit Hilfe von Druckaufnehmern, Flussmessern und spezieller Software die Parameter aortaler Druck (AOP = *Aortic Pressure*), Koronarfluss (CF = *Coronary Flow*), linksventrikulärer Druck (LVP_{max} = *Left Ventricular Pressure*) und Herzfrequenz (HR = *Heart Rate*) registriert. In Abb. 1 ist eine schematische Darstellung der Langendorff-Anlage zu sehen.

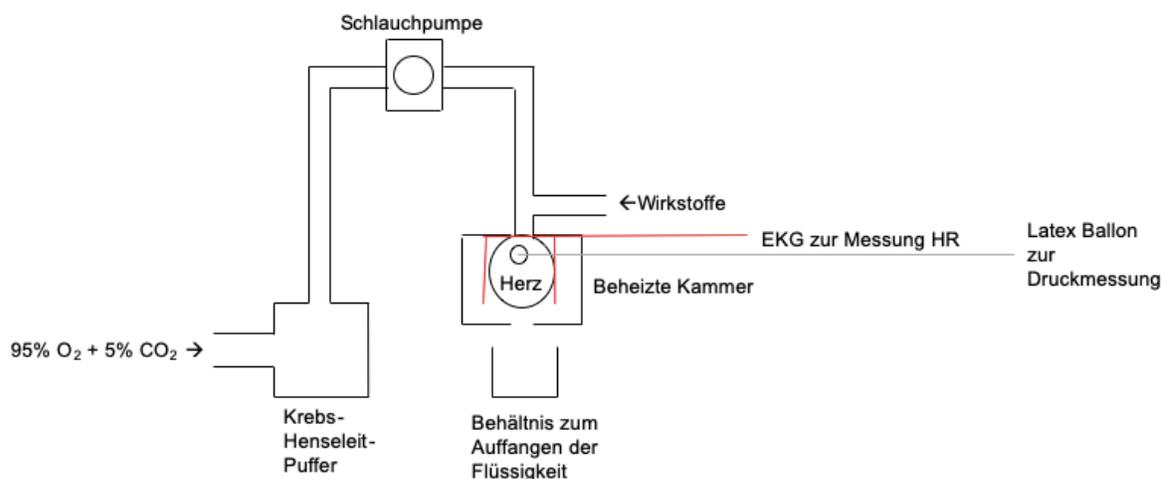


Abb. 1: Schematische Darstellung der Langendorff-Anlage nach Oskar Langendorff.

3.1.2 Das Perfusat

Mit dem Krebs-Henseleit Puffer wurden die Herzen bei 38 °Celsius konstant perfundiert um deren Funktion aufrechtzuerhalten. Das Perfusat fungiert in dieser Konstellation als Sauerstoffträger und soll die Funktion von Blut imitieren.

Zur Herstellung des Perfusats wurden unter kontinuierlichem Rühren mit dem Magnetstab die in Tabelle 6 genannten Substanzen in der angegebenen Reihenfolge und Dosierung zu fünf Liter destilliertem Wasser gegeben. Nach Lösung der Substanzen wurde abschließend Calciumchlorid zugefügt. Das Perfusat wurde auf einer Heizplatte auf etwa 38 °C erwärmt und mit 95 % Sauerstoff und 5 % Kohlenstoffdioxid (= Carbogengas) begast, um einen physiologischen und konstanten pH-Wert herzustellen. Die angestrebten Parameter (pH 7,3-7,5, Glukose 60-150 mg/dl, pO₂ 70-100 mmHg, pCO₂ 30-40 mmHg, K⁺ 3,5-5,0 mmol/l, Na⁺ 135-148 mmol/l, Ca²⁺ 1,15-1,32 mmol/l, Laktat < 1,0 mmol/l) wurden zu Beginn und während der Versuche mittels Blutgasanalysen kontrolliert und bei Abweichungen korrigiert.

Substanz	Summenformel	Menge in Gramm (g)	Millimolar (mM)
Natriumchlorid	NaCl	34,58	118
Kaliumchlorid	KCl	1,571	4,7
Magnesiumsulfat- Heptahydrat	Mg(SO ₄)·7 H ₂ O	1,479	1,2
Kaliumhydrogenphosphat	KH ₂ PO ₄	0,817	1,2
Natriumhydrogencarbonat	NaHCO ₃	10,501	25
Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA)	C ₁₀ H ₁₆ N ₂ O ₈	0,731	0,5
D-(+)-Glucose, Dextrose	C ₆ H ₁₂ O ₆	9,909	11
L-Natriumlaktat	NaC ₃ H ₅ O ₃	0,561	1
Calciumchlorid	CaCl ₂	1,249	2,25

Tabelle 5: Substanzen Krebs-Henseleit Puffer.

3.1.3 Die Versuchstiere

Für die Versuche wurden männliche Wistar-Ratten verwendet. Die Versuchstiere wurden zuvor bei 20-22 °C Raumtemperatur, einer Luftfeuchtigkeit von 40-60 % und einem Hell-Dunkel-Rhythmus von jeweils zwölf Stunden gehalten. Es wurden pro Käfig vier bis sechs Versuchstiere gehalten. Die Versuchstiere hatten durchgehend Zugang zu ‚Alleinfuttermittel für Ratten und Mäuse‘ (Ssniff Spezialitäten GmbH, Soest, Deutschland, V1534-000) und Wasser. Die Versuchstiere waren bei der Entnahme circa zwei bis drei Monate alt und wogen 250-350 g.

Es handelte sich bei den für die vorliegende Arbeit durchgeführten Versuchen an der Langendorff-Anlage um eine Organentnahme (internes AZ: 027/12), sodass keine gesonderte Genehmigung durch das Landesamt für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz benötigt wurde. Der Kurs zur Sedierung und Tötung von Ratten unter Wahrung tierschutzrechtlicher Aspekte wurde am 30.11.2016 durch die Promovendin absolviert.

3.1.4 Die Präparation

Die Versuchstiere wurden mittels intraperitonealer Injektion von Pentobarbital-Natrium sediert. Weiterhin wurden 1000 I.E. Heparin injiziert, um das Risiko koronararterieller Thromben zu verhindern. Nach fünf Minuten wurden die Zwischenzehenreflexe, Schwanzreflexe und Kornealreflexe der Ratte überprüft. Waren die Reflexe nicht mehr nachweisbar, wurde eine Dekapitation mit der Guillotine durchgeführt.

Das Versuchstier wurde anschließend in Rückenlage fixiert. Sodann erfolgte die Freilegung des Sternums, Durchtrennung desselbigen und Eröffnung des Thorax. Im Anschluss wurde die Präparation des Perikards und Darstellung des Truncus, der die Aorta und Pulmonalarterie umfasst, durchgeführt. Diese wurden – genauso wie die Vena cava superior und inferior, sowie die Pulmonalvenen – durchtrennt. Anschließend wurde das Herz in ein Becherglas mit raumtemperierter 0,9 % NaCl-Lösung verbracht. Der Aortenbogen wurde durch Präparation des Thymus freigelegt, sodass das Herz an der Aorta an die Langendorff-Anlage fixiert werden konnte. Die Präparation bis zur

Fixierung des Herzens an die Langendorff-Anlage betrug weniger als zwei Minuten, was Beeinträchtigungen der Organfunktion verhinderte.

Anschließend wurde das Herz mit 38 °C temperiertem Krebs-Henseleit Puffer konstant mit Hilfe einer Schlauchpumpe an der Langendorff-Anlage perfundiert. Um Messungenauigkeiten zu verhindern wurde darauf geachtet, dass der Puffer über die Dauer der Versuche eine konstante Temperatur beibehielt.

3.2 Durchführung der Versuche

Vor jedem Versuch wurde die Langendorff-Apparatur gespült, entlüftet und kalibriert. Dies schloss zum Beispiel den Nullabgleich des Druckaufnehmers ein.

Nach Fixierung des Herzens an der Langendorff-Anlage war eine ‚Stabilisierungsphase‘ von 20 Minuten, in welcher die Parameter HR, CF, AOP und LVP_{\max} überwacht wurden, vorgesehen. In dieser Zeit kam es zu keiner Manipulation an den Herzen. Nach 20 Minuten wurde mit der Dokumentation der Messwerte begonnen. Dies wurde als Zeitpunkt $T_{0\min}$ definiert.

Mittels Perfusorspritze wurden die zu testenden Wirkstoffe Kokain, Hydroxyzin und Kokain mit Hydroxyzin verschnitten in den unten genannten Mengen in 5 ml Krebs-Henseleit Puffer als Trägerlösung via Aorta retrograd in die Koronargefäße appliziert. Des Weiteren wurden drei Kontrollherzen mit Acetonitril (ACN) und ein Kontrollherz ohne Manipulation untersucht. Kokain und Hydroxyzin mussten mit ACN in einer Konzentration von 100 $\mu\text{g/ml}$ versetzt werden, um beide Substanzen in Lösung zu halten. Kokain muss in einer wässrigen Lösung vorliegen, da es sonst in Benzoylcegonin zerfällt. Hydroxyzin ist als Hydroxyinhydrochlorid leicht in Flüssigkeit löslich.

Die zu untersuchenden Lösungen wurden mit dem Perfusor über einen Zeitraum von fünf Minuten mit einer Flussrate von 60 ml/h den Studienherzen (Kokain, Hydroxyzin, Gemisch Kokain/Hydroxyzin) und den Kontrollherzen (ACN) verabreicht. Von hier flossen die Wirkstoffe mit dem Puffer retrograd in die Koronargefäße der Herzen.

Diese Applikation war die sogenannte ‚Expositionsphase‘ der Versuche. Während dieser Zeit wurden jede Minute LVP_{\max} , HR und AOP gemessen. CF wurde aus

zeittechnischen und praktikablen Gründen nur nach der ersten und fünften Minute gemessen. Um CF zu bestimmen, wurde das Volumen an Puffer, welches in einer Minute das Herz passierte, aufgefangen und gemessen. Der linksventrikuläre Druck wurde durch einen an den Druckaufnehmer angeschlossenen Latexballon gemessen, welcher über eine Inzision des linken Herzohres in den linken Ventrikel eingebracht und luftblasenfrei mit Perfusat gefüllt wurde. HR wurde durch ein angebrachtes EKG gemessen. Hierfür wurden je eine Elektrode an der Herzspitze, an der Aorta und am linken Ventrikel auf Höhe der linken Koronararterie angebracht. AOP sollte über die gesamte Zeit der Messung einen konstanten Wert von circa 80 mmHg betragen, da es der Prüfung stabiler Versuchsverhältnisse dient. Die anderen Parameter LVP_{max} , HR und CF wurden zur Prüfung der Herzfunktion mit Blick auf die Fragen der vorliegenden Arbeit gemessen.

Nach der ‚Expositionsphase‘ wurden die Studienherzen bis zu weitere 120 Minuten beobachtet und die zuvor genannten Parameter nach Minute 6, 10, 15, 25, 35, 65, 95 und 125 gemessen. Diese 120 Minuten sind als ‚Erholungsphase‘ definiert. Abb. 2 zeigt eine schematische Darstellung der zeitlichen Versuchsdurchführung.

Bei einzelnen Studienherzen und Kontrollherzen sind die Endpunkte verschieden. Durch starke Funktionsverluste mussten diese Herzen früher als die angestrebte Beobachtungszeit von 120 Minuten von der Langendorff-Anlage abgenommen werden. Nach der Messung wurden die Herzen von der Langendorff-Anlage entfernt, in Formaldehyd 4 % fixiert und in Paraffin eingebettet, um feingewebliche Schnitte mit Hämatoxylin-Eosin-Färbung anzufertigen.

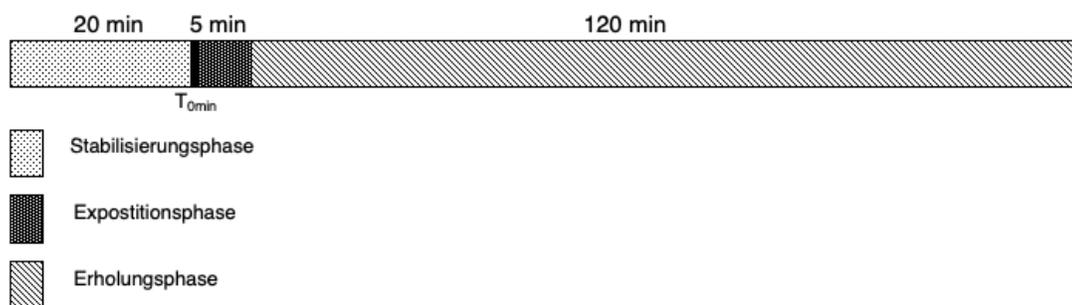


Abb. 2: Schematische Darstellung der zeitlichen Versuchsdurchführung.

min = Minute

3.2.1 Studienherzen

Definierte Mengen der Wirkstoffe wurden über die zuvor vorbereitete Perfusorspritze verabreicht. Insgesamt wurden 47 Herzen in der Studiengruppe untersucht.

23 Herzen wurden mit Kokain der folgenden Mengen untersucht: 0,5 μg ($n = 2$), 0,7 μg ($n = 2$), 0,9 μg ($n = 2$), 1,0 μg ($n = 2$), 1,5 μg ($n = 3$), 2,0 μg ($n = 2$), 2,5 μg ($n = 2$), 3,0 μg ($n = 2$), 3,5 μg ($n = 3$), 5 μg ($n = 1$) und 50 μg ($n = 2$). Die Einteilung der Herzen erfolgt in Kokain I, II und III⁴⁶. Die Messungen der Kokain-Herzen III (1,5 μg , 3,5 μg) waren aufgrund einer deutlich kürzeren Beobachtungszeit als die ursprünglich vorgesehenen 120 Minuten lückenhaft, daher wurden nur die Parameter mit vollständigen Messwerten aufgenommen⁴⁶.

14 Herzen wurden mit Hydroxyzin der folgenden Mengen untersucht: 0,1 μg ($n = 1$), 0,2 μg ($n = 1$), 0,3 μg ($n = 1$), 0,5 μg ($n = 1$), 0,7 μg ($n = 1$), 0,9 μg ($n = 1$), 1,0 μg ($n = 1$), 1,5 μg ($n = 1$), 2,0 μg ($n = 1$), 2,5 μg ($n = 1$), 3,0 μg ($n = 1$), 3,5 μg ($n = 1$), 5,0 μg ($n = 1$) und 50 μg ($n = 1$).

Mischungen von beiden Stoffen wurde ausgehend von 0,7 μg Kokain und 2,0 μg Kokain erstellt. Für die jeweiligen Grundmengen an Kokain wurden Mischverhältnisse mit Hydroxyzin von 80:20, 90:10, 60:5 und 60:10 vorbereitet und injiziert. Abschließend wurde noch ein Herz mit 50 μg Kokain im Verhältnis 60:10 mit Hydroxyzin verschnitten untersucht. Die Mischverhältnisse kommen zustande, da mit Hydroxyzin verschnittenes Kokain auf der Straße oftmals noch mit anderen Substanzen wie zum Beispiel Zucker oder Stärke gestreckt wird²⁸.

Mit den gewählten Mischverhältnissen wurde sich an den Analyseergebnissen von konfisziertem Kokain orientiert. Die Mengen wurden aufgrund von toxikologischen Erfahrungswerten ausgewählt. In Abb. 3 sind die in dieser Arbeit untersuchten Mischverhältnisse dargestellt.

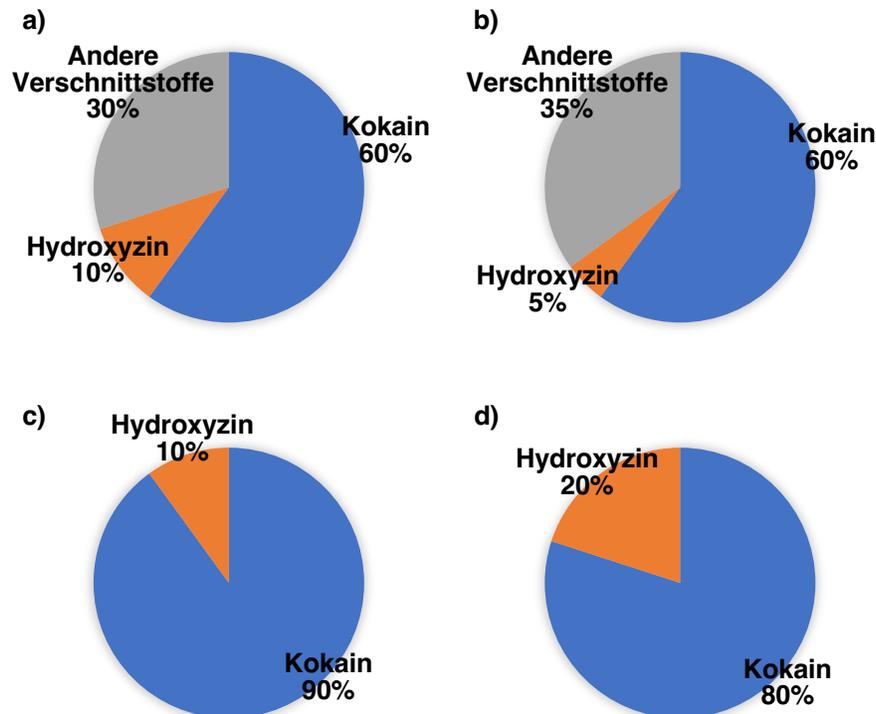


Abb. 3: Mischverhältnisse Kokain:Hydroxyzin in Prozent.

a) 60:10 b) 60:5 c) 90:10 d) 80:20

3.2.2 Kontrollherzen

Es wurden insgesamt vier Kontrollherzen untersucht.

Davon wurde ein Kontrollherz ohne Manipulation über 125 Minuten an der Langendorff-Anlage beobachtet⁴⁶.

Drei Kontrollherzen wurden über die Langendorff-Anlage mit 0,1 ml Acetonitril (ACN I, II, III) in 5 ml Puffer innerhalb von fünf Minuten versetzt und anschließend ebenfalls über 120 Minuten beobachtet⁴⁶.

Anmerkungen zu Studien- und Kontrollherzen:

Wie bereits erwähnt, wurden einige Ergebnisse von Gartz et al. veröffentlicht⁴⁶. Dies ist dem Umstand geschuldet, dass die vorliegende Promotionsarbeit und diejenige von Frau Gartz methodisch sehr ähnlich sind, jedoch gänzlich unterschiedliche Verschnittstoffe untersuchten. Aus tierethischen Aspekten wurden daher die Experimente zu den reinen Kokain-Herzen und den Kontrollherzen gemeinsam

durchgeführt und die Daten in beiden Arbeiten, sowie der genannten Publikation berücksichtigt. Explizit wurden durch die Verfasserin der vorliegenden Arbeit folgende Versuche durchgeführt: Kontrollherz ohne Manipulation, ACN-Kontrollherzen I, II und Kokain-Herzen I.

4 Ergebnisse

4.1 Analyse der Funktionsparameter

4.1.1 Kontrollherz ohne Manipulation

4.1.1.1 Einfluss auf HR

Es kam nur zu geringen Abfällen von 39 BPM bis zur 125. Minute in Bezug zu T_{0min} . Während des Verlaufs der Expositions- und Erholungsphase konnten einige leichte Abfälle und Anstiege beobachtet werden⁴⁶ (siehe Abb. 4; S. 21).

4.1.1.2 Einfluss auf CF

CF zeigte in Bezug zu T_{0min} und zur 125. Minute einen Abfall der Messwerte von 2,83 ml/min. Insbesondere ab der 35. Minute kam es zu einem stärkeren Abfall der Messwerte⁴⁶ (siehe Abb. 5; S. 21)

4.1.1.3 Einfluss auf LVP_{max}

Es kam nur zu geringen Abfällen von 10 mmHg bis zur 125. Minute in Bezug zu T_{0min} . Des Weiteren konnten einige *Peaks* während der Messung beobachtet werden⁴⁶ (siehe Abb. 6; S. 22).

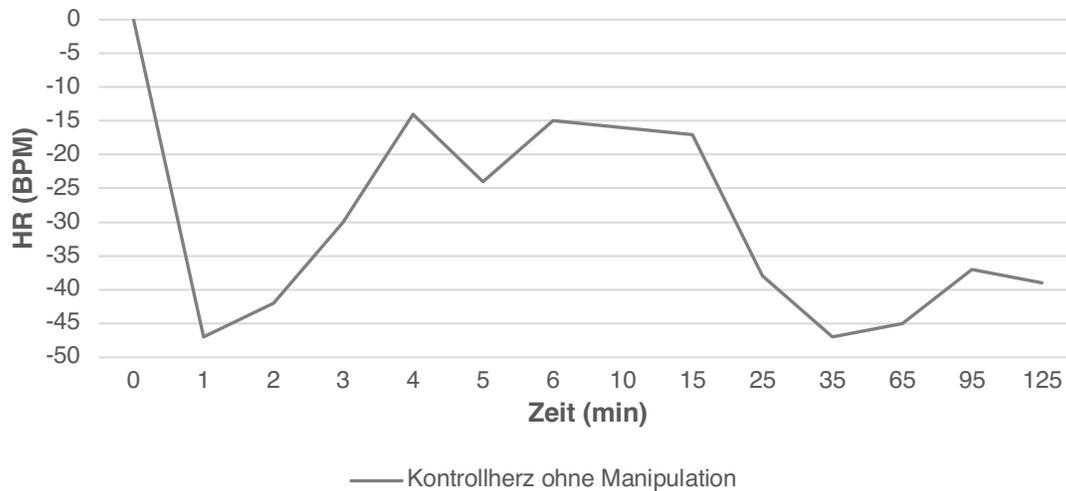


Abb. 4: Ergebnisse HR des Kontrollherzens ohne Manipulation.

Der Wert "0" entspricht dem individuellen Messwert zum Zeitpunkt T_{0min} des Herzens nach der Stabilisierungsphase. Bestimmung der Differenz hierzu. Die 1. bis 5. Minute stellen die Expositionsphase dar. Die 6. bis 125. Minute stellen die Erholungsphase dar.

HR = *Heart Rate* – Herzfrequenz, BPM = *Beats per Minute* – Schläge pro Minute, min = Minute

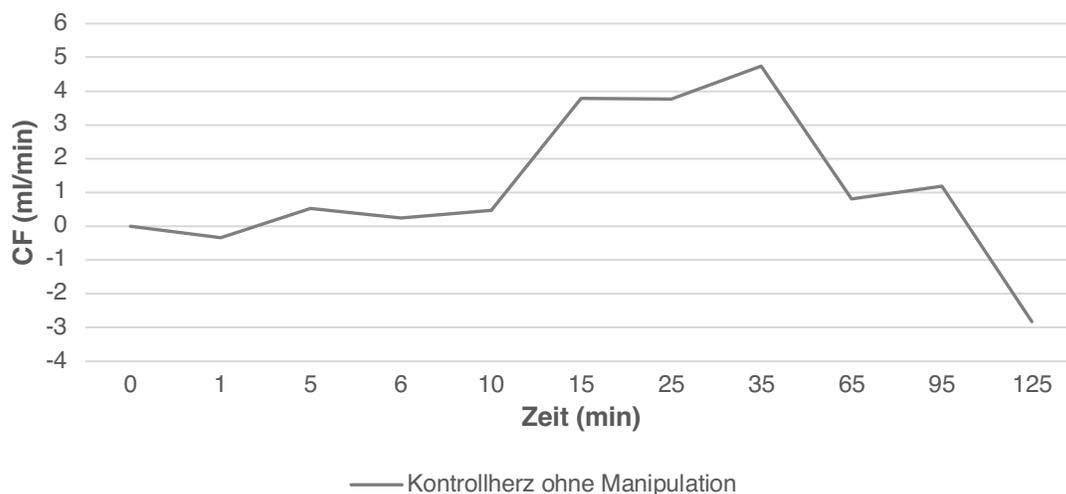


Abb. 5: Ergebnisse CF des Kontrollherzens ohne Manipulation.

Der Wert "0" entspricht dem individuellen Messwert zum Zeitpunkt T_{0min} des Herzens nach der Stabilisierungsphase. Bestimmung der Differenz hierzu. Die 1. bis 5. Minute stellen die Expositionsphase dar. Die 6. bis 125. Minute stellen die Erholungsphase dar.

CF = *Coronary Flow* – Koronarer Fluss, ml/min = Milliliter pro Minute, min = Minute

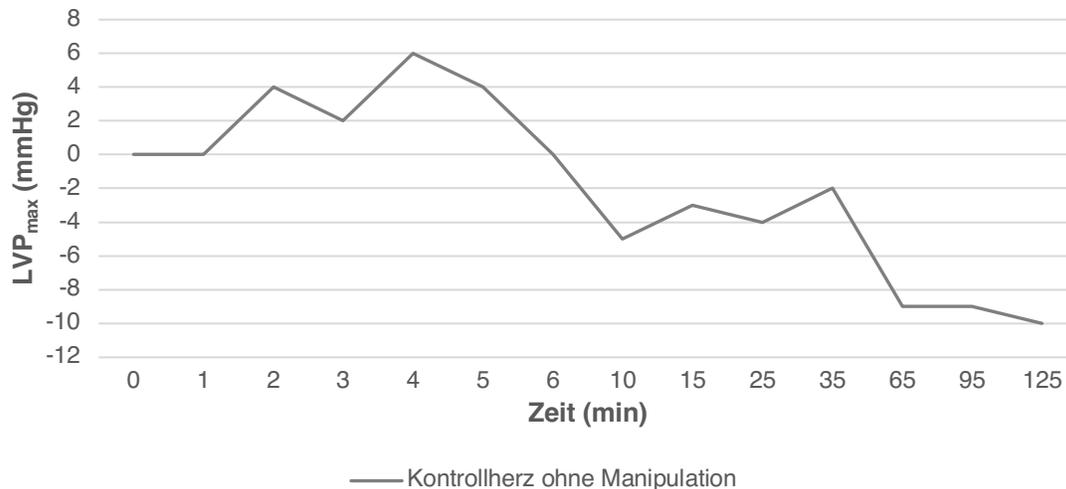


Abb. 6: Ergebnisse LVP_{max} des Kontrollherzens ohne Manipulation.

Der Wert "0" entspricht dem individuellen Messwert zum Zeitpunkt T_{0min} des Herzens nach der Stabilisierungsphase. Bestimmung der Differenz hierzu. Die 1. bis 5. Minute stellen die Expositionsphase dar. Die 6. bis 125. Minute stellen die Erholungsphase dar.

LVP_{max} = Left Ventricular Pressure – linksventrikulärer Druck, mmHg = Millimeter-Quecksilbersäule, min = Minute

4.1.2 ACN – Kontrollgruppe

4.1.2.1 Einfluss auf HR

Während der Expositionsphase (T_{0min} bis 5. Minute) kam es zu einem Anstieg mit einem Maximum von 24 BPM des Herzens ACN II. Bei Herz ACN III konnte während der Expositionsphase ein geringer Abfall von 2 BPM beobachtet werden. Es kam zu Abfällen der Messwerte bis zur 125. Minute in Bezug zu T_{0min} . Der maximale Abfall lag hier bei 48 BPM bei dem Herz ACN III⁴⁶ (siehe Abb. 7; S. 23).

4.1.2.2 Einfluss auf CF

CF zeigte über die erste Minute der Expositionsphase bei Herz ACN I und III einen Anstieg mit einem Maximum von 0,79 ml/min (ACN I). Bei Herz ACN II kam es zu einem geringen Abfall während der ersten Minute der Expositionsphase. Im Hinblick auf die gesamte Expositionsphase (T_{0min} bis 5. Minute) kam es zu einem Anstieg bei Herz ACN

I und II mit einem Maximum von 0,57 ml/min (ACN I). Bei Herz ACN III kam es zu einem Abfall der Messwerte von 0,84 ml/min⁴⁶.

Im weiteren Verlauf der Messung kam es bei allen Kontrollherzen zu einem Abfall der Messwerte mit einem Maximum von 11,74 ml/min (T_{0min} bis 125. Minute) bei Herz ACN I. Zeitweise konnte man eine Erholung der Messwerte über den Verlauf beobachten⁴⁶ (siehe Abb. 8; S. 24).

4.1.2.3 Einfluss auf LVP_{max}

Über den Verlauf der Expositionsphase (T_{0min} bis 5. Minute) kam es bei allen Kontrollherzen zu einem Abfall der Messwerte von LVP_{max} . Das Maximum wurde bei Herz ACN II mit 37 mmHg gemessen⁴⁶.

Im Verlauf der gesamten Messung kam es zu einem Abfall der Werte mit einem Maximum von 72 mmHg (T_{0min} bis 125. Minute) bei Herz ACN III. Außerdem waren beim Herz ACN II *Peaks* mit Anstiegen in Minute 1, 10 und 25 zu beobachten. Bei den anderen ACN-Kontrollherzen war ein stetiger leichter Abfall der Messwerte ohne *Peaks* zu beobachten⁴⁶ (siehe Abb. 9; S. 24).

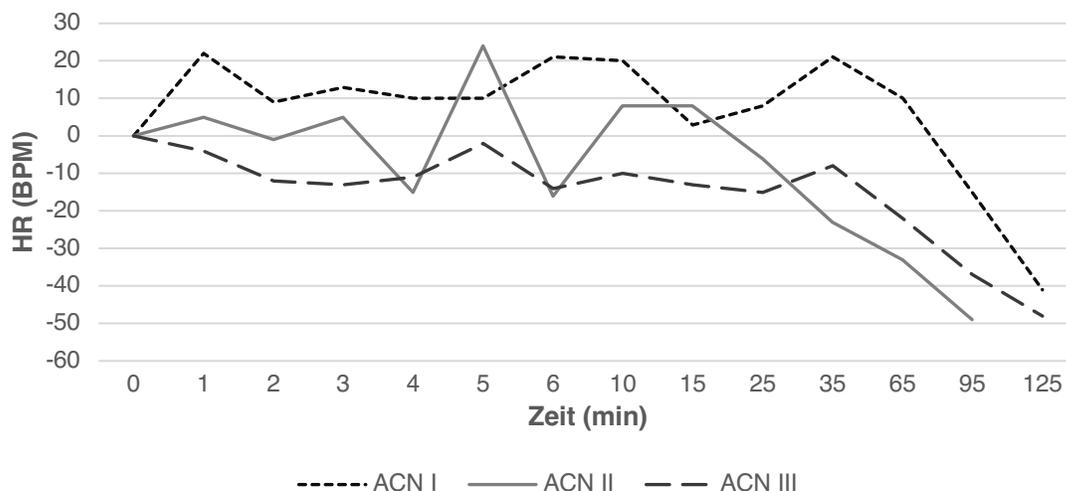


Abb. 7: Ergebnisse HR der ACN – Kontrollgruppe.

Der Wert "0" entspricht dem individuellen Messwert zum Zeitpunkt T_{0min} jedes Herzens nach der Stabilisierungsphase. Bestimmung der Differenz hierzu. Die 1. bis 5. Minute stellen die Expositionsphase dar. Die 6. bis 125. Minute stellen die Erholungsphase dar.

HR = *Heart Rate* – Herzfrequenz, ACN = Acetonitril, BPM = *Beats per Minute* – Schläge pro Minute, min = Minute

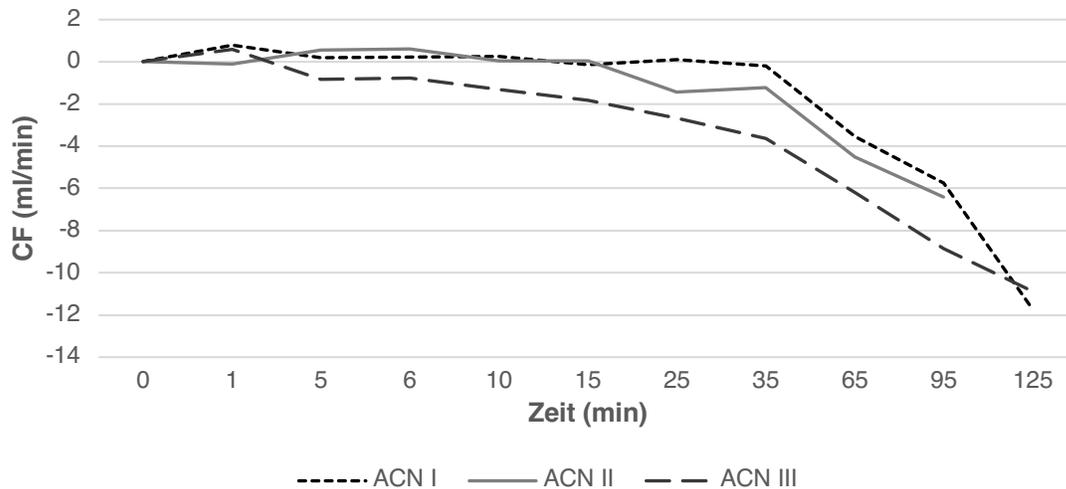


Abb. 8: Ergebnisse CF der ACN – Kontrollgruppe.

Der Wert "0" entspricht dem individuellen Messwert zum Zeitpunkt T_{0min} jedes Herzens nach der Stabilisierungsphase. Bestimmung der Differenz hierzu. Die 1. bis 5. Minute stellen die Expositionsphase dar. Die 6. bis 125. Minute stellen die Erholungsphase dar.

CF = *Coronary Flow* – Koronarer Fluss, ACN = Acetonitril, ml/min = Milliliter pro Minute, min = Minute

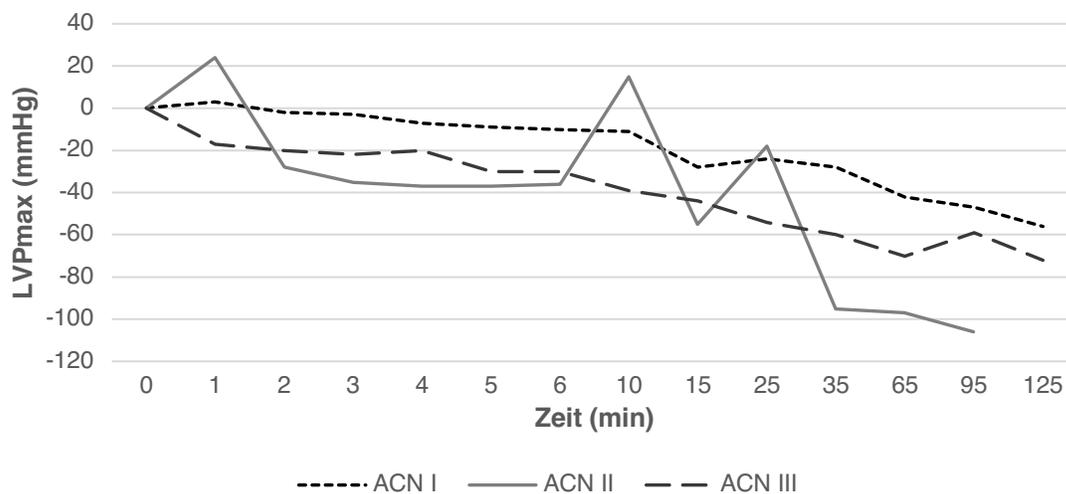


Abb. 9: Ergebnisse LVP_{max} der ACN – Kontrollgruppe.

Der Wert "0" entspricht dem individuellen Messwert zum Zeitpunkt T_{0min} jedes Herzens nach der Stabilisierungsphase. Bestimmung der Differenz hierzu. Die 1. bis 5. Minute stellen die Expositionsphase dar. Die 6. bis 125. Minute stellen die Erholungsphase dar.

LVP_{max} = *Left Ventricular Pressure* – linksventrikulärer Druck, ACN = Acetonitril, mmHg = Millimeter-Quecksilbersäule, min = Minute

4.1.3 Kokain

4.1.3.1 Einfluss von Kokain auf HR

Während der Expositionsphase, insbesondere bis zur ersten Minute, wurden größtenteils Abfälle der Messwerte beobachtet. Der maximale Abfall bis zu der ersten Minute lag hier bei 175 BPM bei 1,0 μg Kokain I. Im Hinblick auf die gesamte Expositionsphase ($T_{0\text{min}}$ bis 5. Minute) gab es lediglich drei Herzen, bei denen ein leichter Anstieg festzustellen war (1,0 μg Kokain I und II, 3,5 μg Kokain II) Der größte Abfall während der Expositionsphase wurde mit 76 BPM bei einem Herz gemessen, welches 0,9 μg Kokain ausgesetzt wurde⁴⁶.

Im Hinblick auf die gesamte Messung ($T_{0\text{min}}$ bis 125. Minute) kam es vermehrt zu leichten Abfällen der Messwerte. Auch einige wenige Anstiege der Messwerte konnten beobachtet werden. Ein maximaler Anstieg von 10 BPM wurde bei 1,5 μg Kokain II gemessen. Der maximale Abfall der Messwerte betrug 155 BPM bei 0,5 μg Kokain II. Die Kokain-Hezen I, II und III derselben verabreichten Menge zeigten überwiegend ähnliche Änderungen der während der Messung aufgezeichneten Werte. Das Ausmaß der Anstiege und Abfälle war jedoch unterschiedlich⁴⁶ (siehe Abb.10, 11; S. 27, 28).

4.1.3.2 Einfluss von Kokain auf CF

Während der Expositionsphase waren keine homogenen Veränderungen von CF zu beobachten. Bei manchen Herzen wurde ein deutlicher Abfall der Werte gemessen, welche mit einem Maximum von 1,57 ml/min ($T_{0\text{min}}$ bis 5. Minute) bei 1,0 μg Kokain I aufgezeichnet wurden. Andere Herzen präsentierten dagegen eine leichte Erhöhung der Werte. Der größte Anstieg während der Expositionsphase wurde mit 4,2 ml/min bei einem Herz gemessen, welches 3,5 μg Kokain ausgesetzt wurde. Bei einigen Herzen war insbesondere ein starker Abfall über die erste Minute zu beobachten, welcher sich danach aber schnell wieder erholte. Folgende Herzen waren hiervon betroffen: 0,7 μg Kokain II, 1,0 μg Kokain I, 1,5 μg Kokain I, III und 2,5 μg Kokain II. Das Maximum wurde hier bei 1,0 μg Kokain I mit 12,77 ml/min erreicht⁴⁶.

Nach der Expositionsphase kam es bis zum Ende der Messung zu einer kontinuierlichen Abnahme von CF. Die größte Differenz von T_{0min} bis zum Ende der Messung konnte bei $50 \mu\text{g}$ Kokain I mit $9,38 \text{ ml/min}$ gemessen werden⁴⁶.

Die Kokain-Herzen I, II und III derselben verabreichten Menge zeigten teilweise die gleiche Richtung bezüglich Anstiege oder Abfälle von CF während der Messung. Das Ausmaß dieser Anstiege und Abfälle war jedoch unterschiedlich⁴⁶ (siehe Abb. 12, 13; S. 29, 30).

4.1.3.3 Einfluss von Kokain auf LVP_{max}

Während der Expositionsphase kam es sowohl zu Anstiegen als auch zu Abfällen der Messwerte. Der maximale Abfall der Messwerte wurde mit 25 mmHg unter dem Einfluss von $0,5 \mu\text{g}$ Kokain I und der maximale Anstieg der Messwerte wurde mit 127 mmHg bei $1,5 \mu\text{g}$ Kokain II gemessen (T_{0min} bis 5. Minute)⁴⁶.

Während des gesamten Verlaufs der Messung (T_{0min} bis 125. Minute) kam es unter dem Einfluss von Kokain sowohl zu leichten Erhöhungen als auch zu Abfällen der Messwerte von LVP_{max} . Die Werte erreichten einen maximalen Anstieg von 42 mmHg bei $2,5 \mu\text{g}$ Kokain II und einen maximalen Abfall von 75 mmHg bei $50 \mu\text{g}$ Kokain I⁴⁶.

Bei $50 \mu\text{g}$ Kokain konnten keine *Peaks* beobachtet werden und es kam ab der 35. Minute im Vergleich zu den anderen Herzen zu einem besonders starken Abfall der Messwerte. Bei den anderen Herzen konnten vermehrt *Peaks* mit Anstiegen beobachtet werden, welche jedoch zu verschiedenen Zeitpunkten in der Messung auftraten. In der fünften Minute kam es zu einer Akkumulation von *Peaks* unterschiedlicher Höhe bei $0,7 \mu\text{g}$ Kokain I und II, $0,9 \mu\text{g}$ Kokain I, $1,5 \mu\text{g}$ Kokain II und $2,0 \mu\text{g}$ Kokain II. Diese Beobachtung war noch einmal in der zehnten Minute, bei $0,5 \mu\text{g}$ Kokain II, $0,7 \mu\text{g}$ Kokain I, $1,5 \mu\text{g}$ Kokain I, $2,0 \mu\text{g}$ Kokain I und $2,5 \mu\text{g}$ Kokain I zu sehen. Im weiteren Verlauf waren die *Peaks* eher diffus verteilt⁴⁶.

Die Kokain-Herzen I und II derselben verabreichten Menge schlugen während der Messung teilweise die gleiche Richtung bezüglich der Anstiege oder Abfälle von LVP_{max} aus. Das Ausmaß dieser Anstiege und Abfälle war jedoch unterschiedlich⁴⁶ (siehe Abb. 14, 15; S. 31, 32).

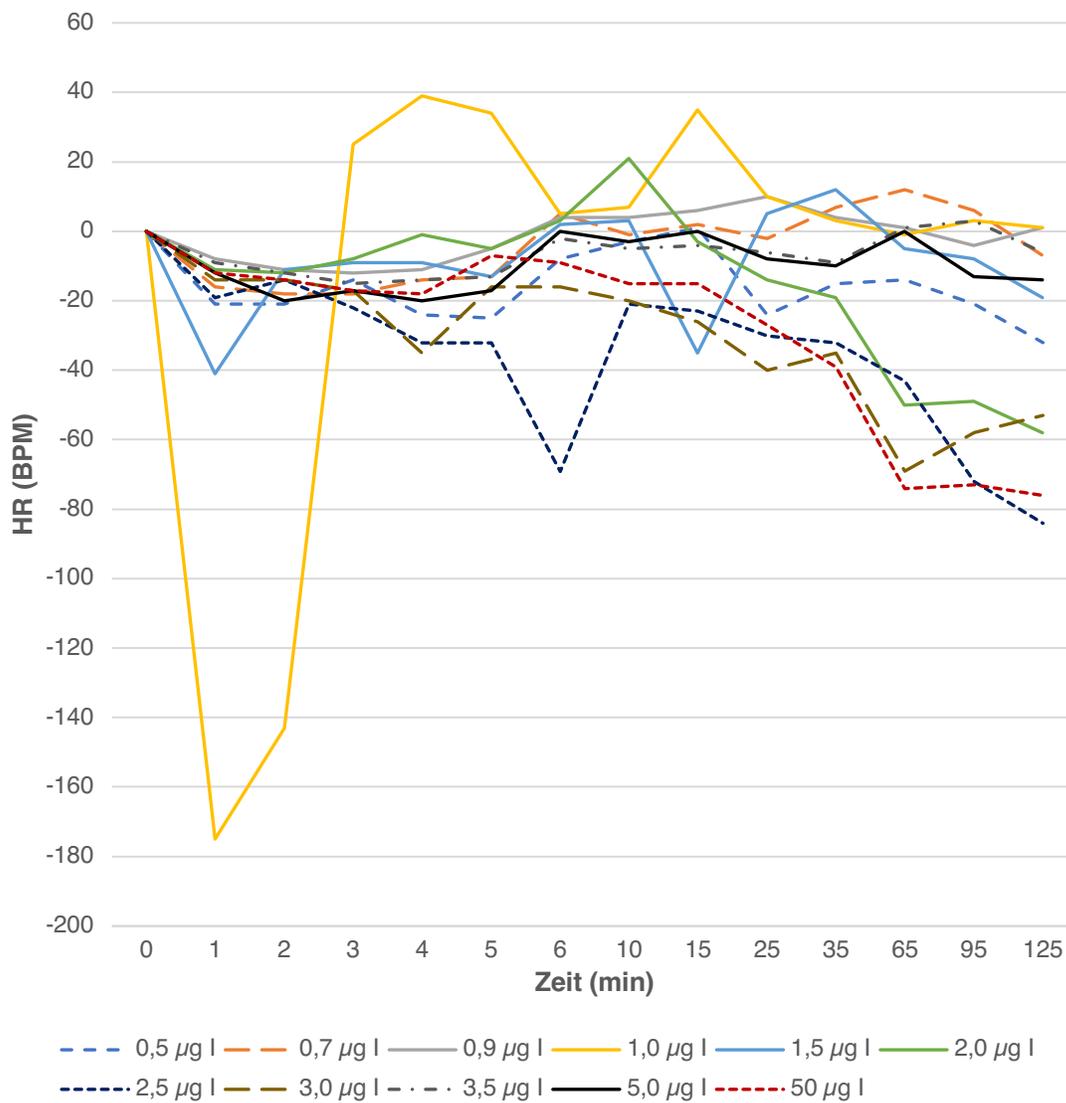


Abb. 10: Ergebnisse HR Kokain I der verschiedenen Mengen.

Der Wert "0" entspricht dem individuellen Messwert zum Zeitpunkt T_{0min} jedes Herzens nach der Stabilisierungsphase. Bestimmung der Differenz hierzu. Die 1. bis 5. Minute stellen die Expositionsphase dar. Die 6. bis 125. Minute stellen die Erholungsphase dar.

HR = *Heart Rate* – Herzfrequenz, BPM = *Beats per Minute* – Schläge pro Minute, µg = Mikrogramm, min = Minute

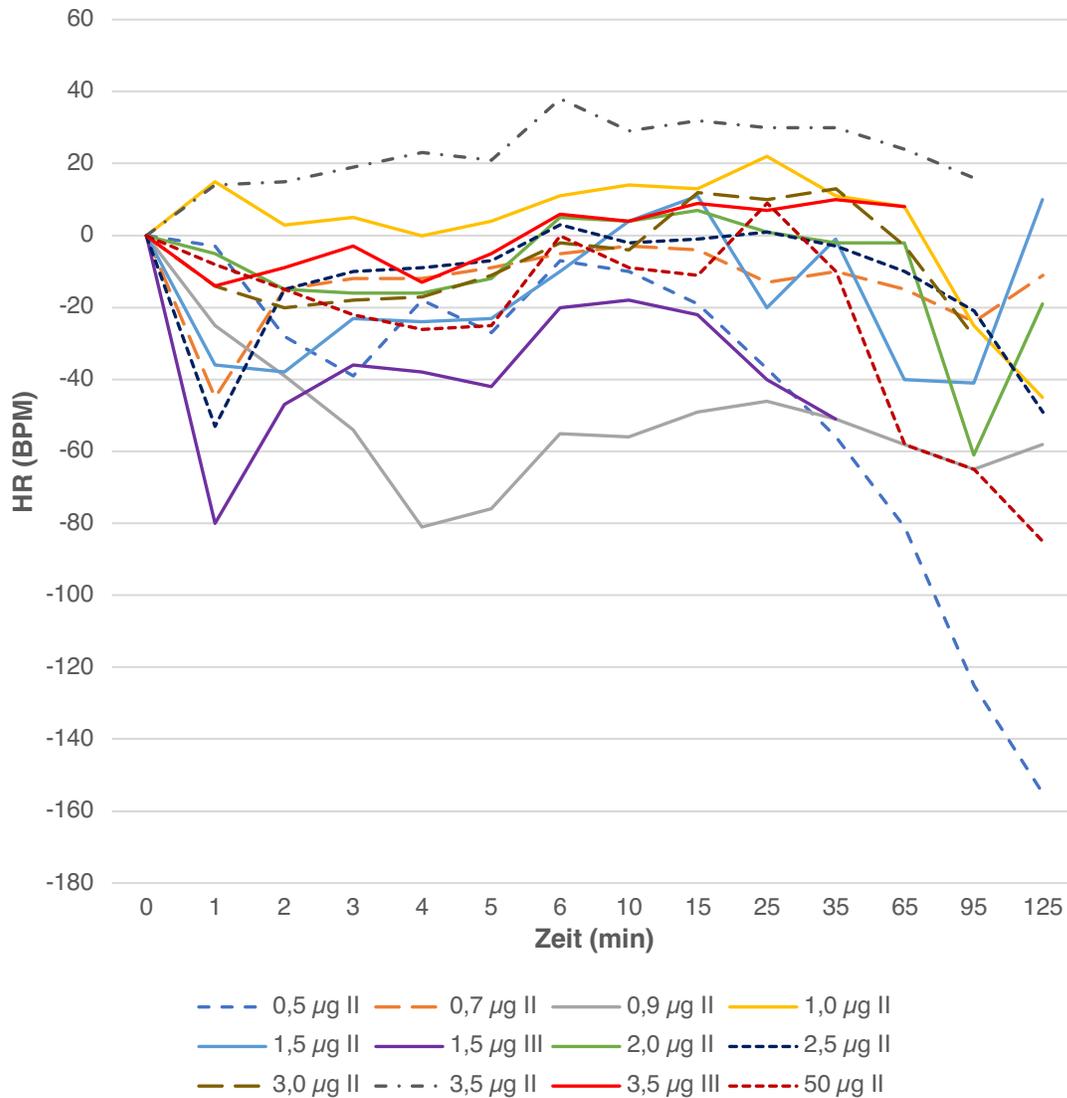


Abb. 11: Ergebnisse HR Kokain II, III der verschiedenen Mengen.

Der Wert "0" entspricht dem individuellen Messwert zum Zeitpunkt $T_{0\text{min}}$ jedes Herzens nach der Stabilisierungsphase. Bestimmung der Differenz hierzu. Die 1. bis 5. Minute stellen die Expositionsphase dar. Die 6. bis 125. Minute stellen die Erholungsphase dar.

HR = *Heart Rate* – Herzfrequenz, BPM = *Beats per Minute* – Schläge pro Minute, μg = Mikrogramm, min = Minute

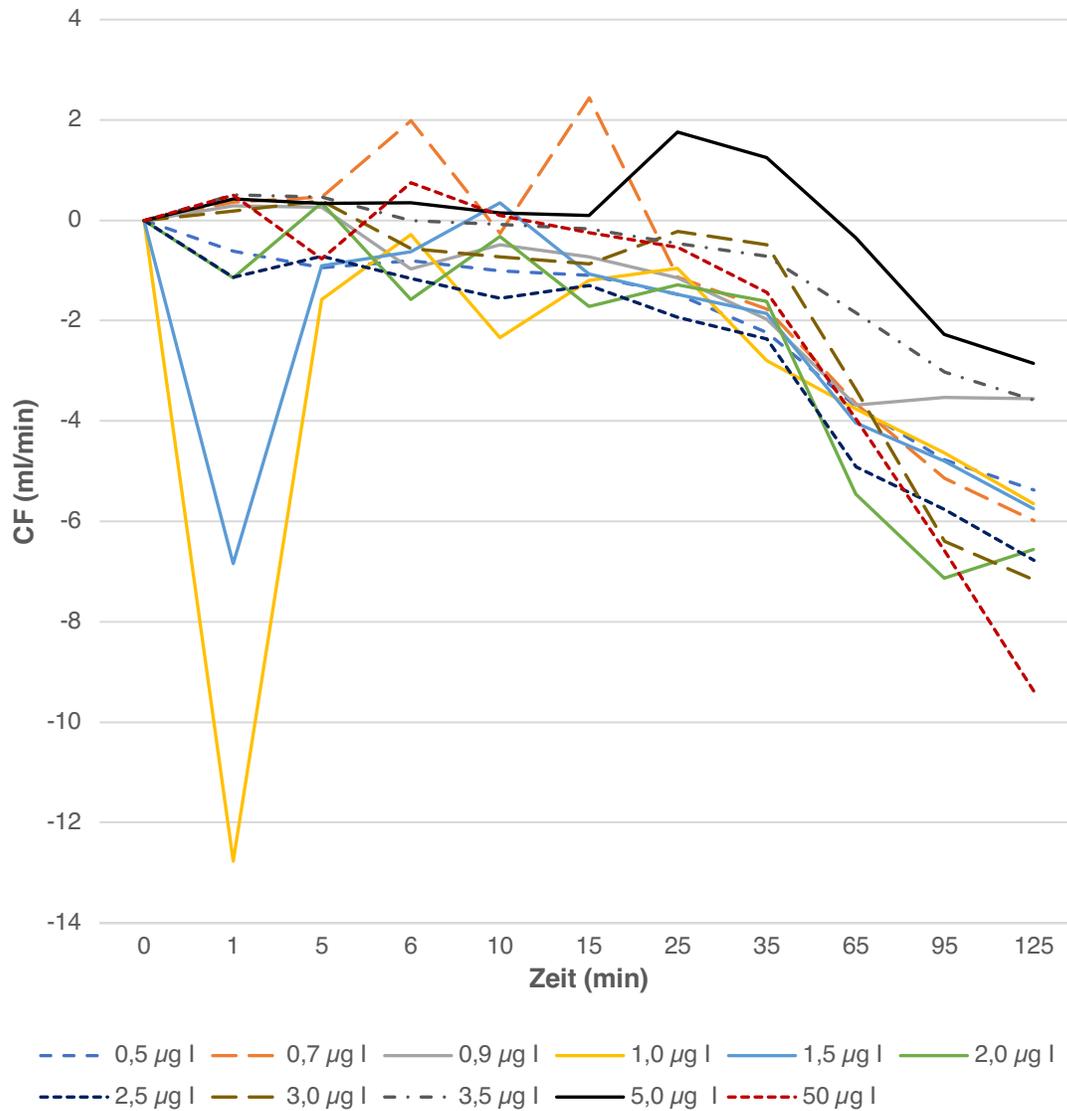


Abb. 12: Ergebnisse CF Kokain I der verschiedenen Mengen.

Der Wert "0" entspricht dem individuellen Messwert zum Zeitpunkt T_{0min} jedes Herzens nach der Stabilisierungsphase. Bestimmung der Differenz hierzu. Die 1. bis 5. Minute stellen die Expositionsphase dar. Die 6. bis 125. Minute stellen die Erholungsphase dar.

CF = *Coronary Flow* – Koronarer Fluss, ml/min = Milliliter pro Minute, µg = Mikrogramm, min = Minute

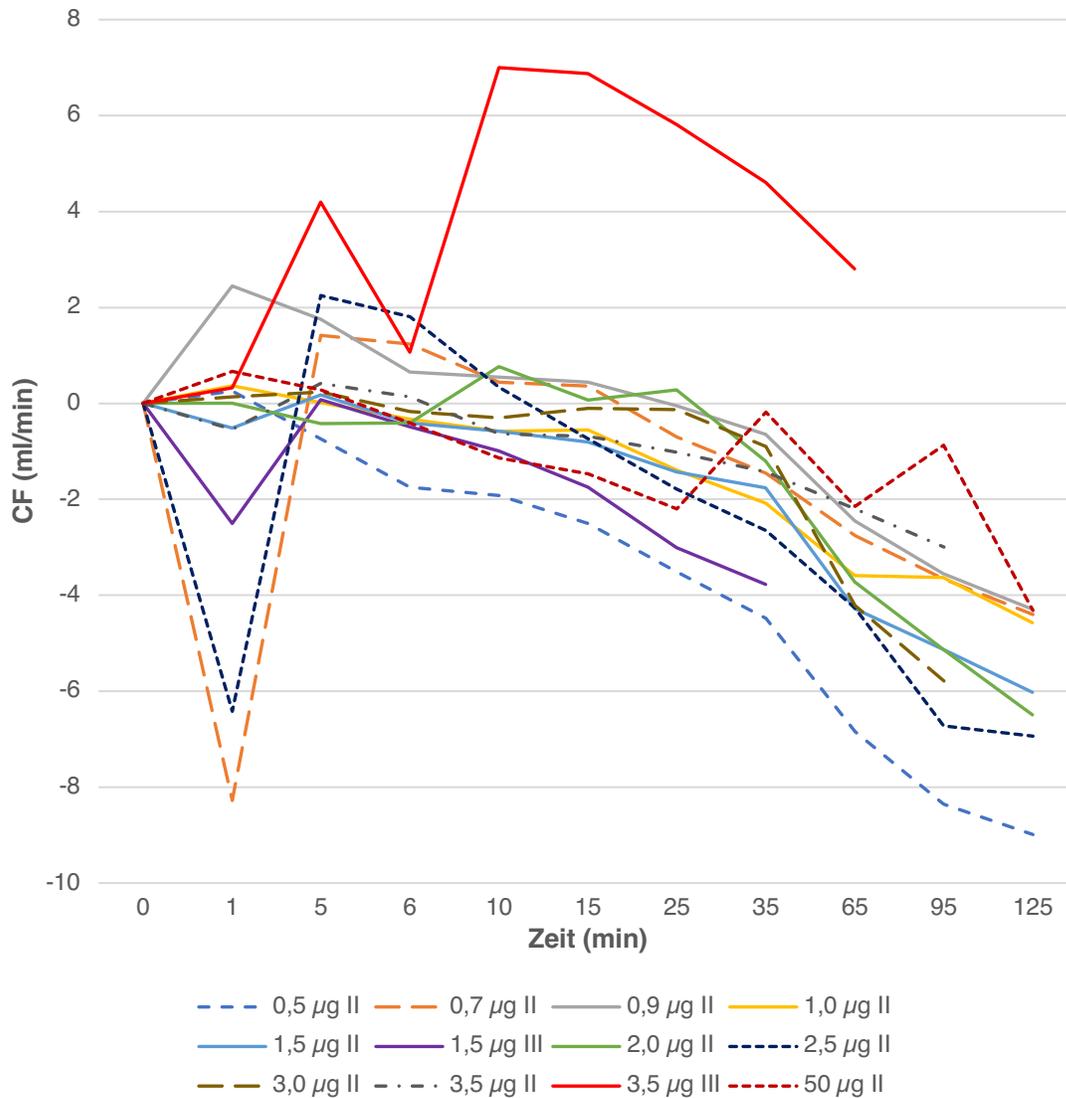


Abb. 13: Ergebnisse CF Kokain II, III der verschiedenen Mengen.

Der Wert "0" entspricht dem individuellen Messwert zum Zeitpunkt T_{0min} jedes Herzens nach der Stabilisierungsphase. Bestimmung der Differenz hierzu. Die 1. bis 5. Minute stellen die Expositionsphase dar. Die 6. bis 125. Minute stellen die Erholungsphase dar.

CF = *Coronary Flow* – Koronarer Fluss, ml/min = Milliliter pro Minute, µg = Mikrogramm, min = Minute

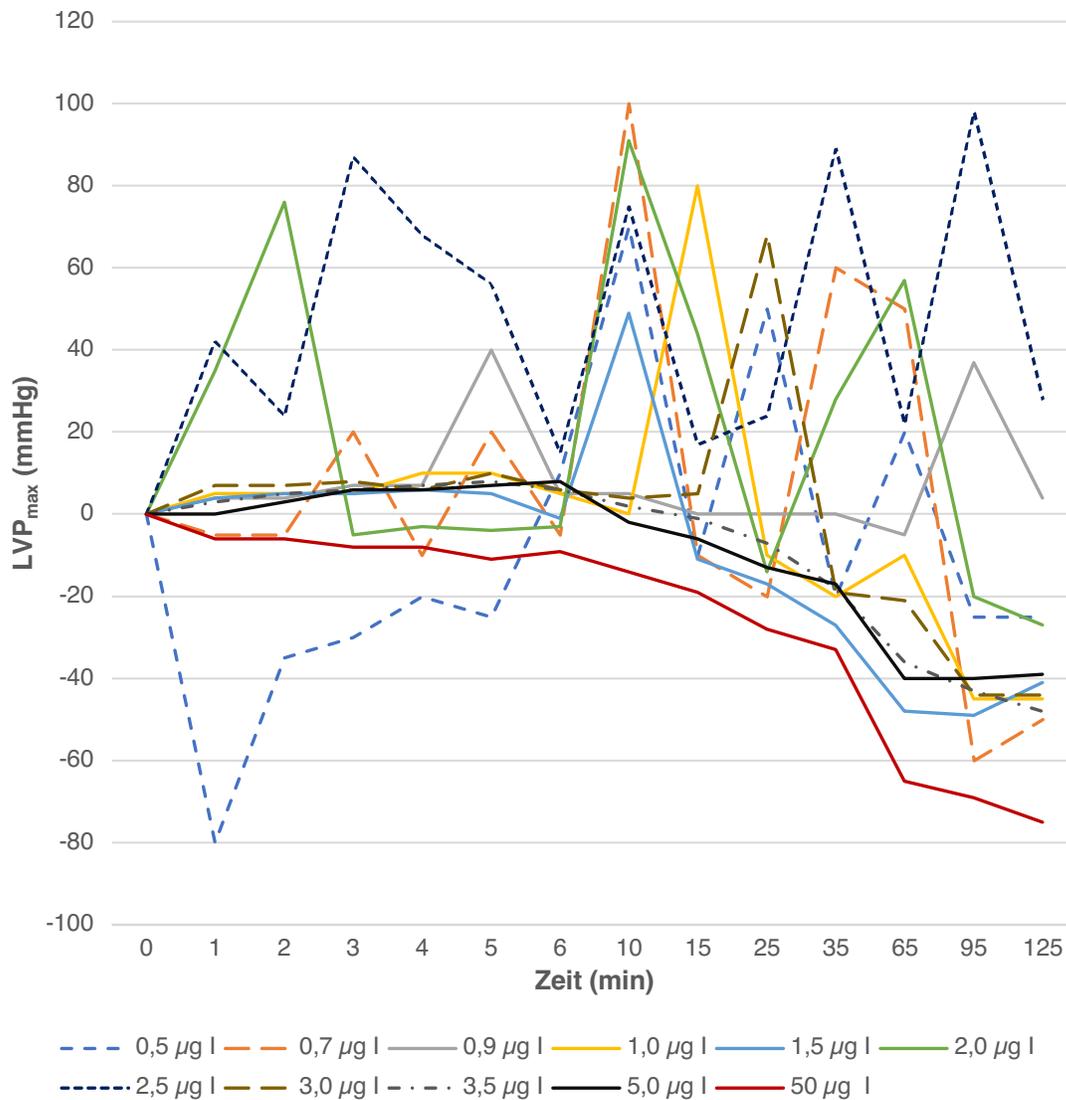


Abb. 14: Ergebnisse LVP_{max} Kokain I der verschiedenen Mengen.

Der Wert "0" entspricht dem individuellen Messwert zum Zeitpunkt T_{0min} jedes Herzens nach der Stabilisierungsphase. Bestimmung der Differenz hierzu. Die 1. bis 5. Minute stellen die Expositionsphase dar. Die 6. bis 125. Minute stellen die Erholungsphase dar.

LVP_{max} = Left Ventricular Pressure – linksventrikulärer Druck, mmHg = Millimeter-Quecksilbersäule, µg = Mikrogramm, min = Minute

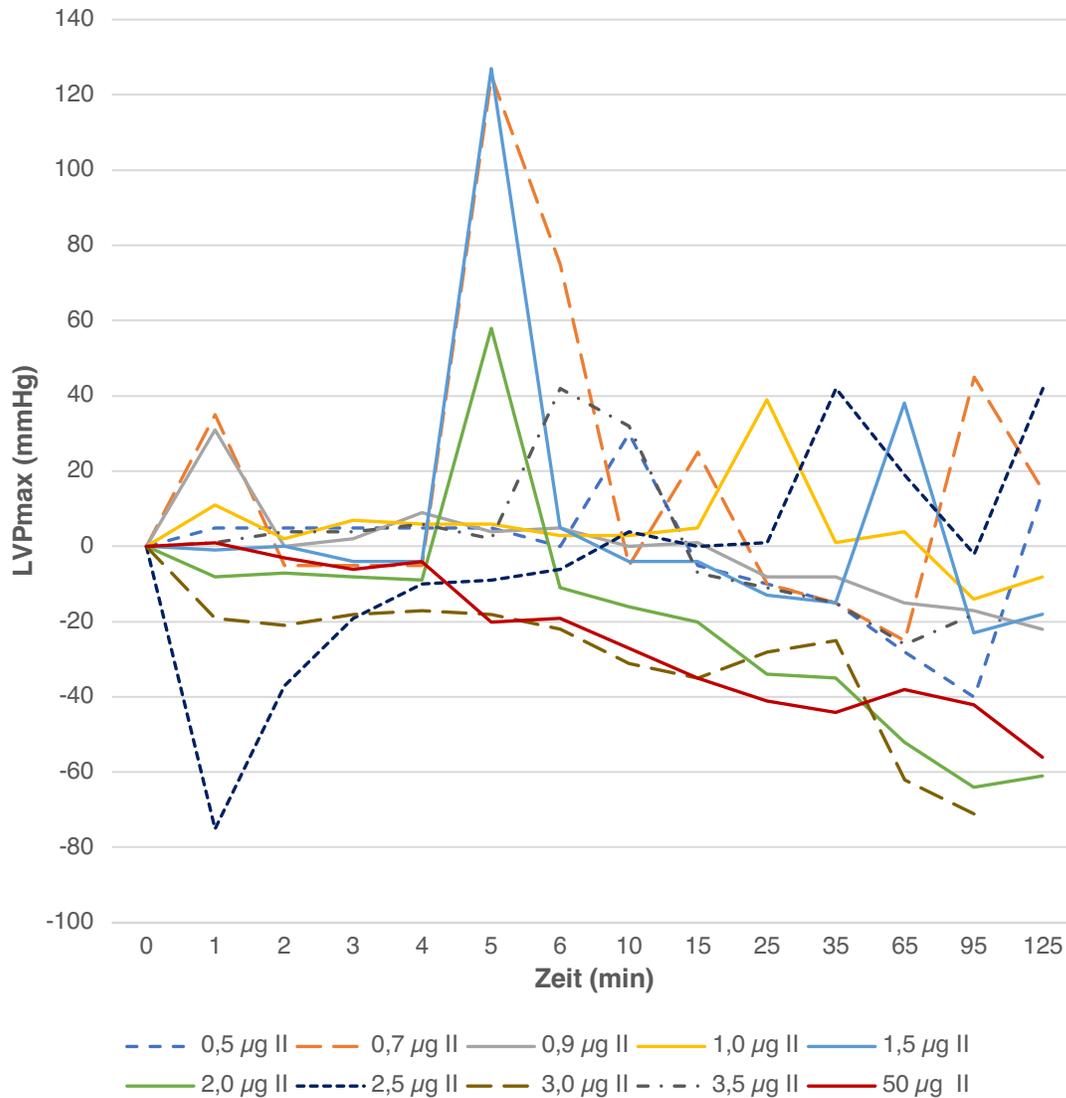


Abb. 15: Ergebnisse LVP_{max} Kokain II der verschiedenen Mengen.

Der Wert "0" entspricht dem individuellen Messwert zum Zeitpunkt T_{0min} jedes Herzens nach der Stabilisierungsphase. Bestimmung der Differenz hierzu. Die 1. bis 5. Minute stellen die Expositionsphase dar. Die 6. bis 125. Minute stellen die Erholungsphase dar.

LVP_{max} = Left Ventricular Pressure – linksventrikulärer Druck, mmHg = Millimeter-Quecksilbersäule, µg = Mikrogramm, min = Minute

4.1.4 Hydroxyzin

4.1.4.1 Einfluss von Hydroxyzin auf HR

Während der Expositionsphase kam es bei nahezu allen Hydroxyzin-Herzen zu einem Abfall von HR. Der maximale Abfall während der Expositionsphase wurde bei $2,0 \mu\text{g}$ Hydroxyzin mit 142 BPM verzeichnet ($T_{0\text{min}}$ bis 5. Minute). Über den Verlauf der Expositionsphase waren *Peaks* mit Abfällen der Werte, mit einem Maximum von 142 BPM bei $2,0 \mu\text{g}$ Hydroxyzin, verzeichnet worden. Zu diesem starken Abfall, mit darauffolgender Erholung, kam es von der vierten bis zur fünften Minute. Nach der Expositionsphase war bei nahezu allen Mengen ein Abfall der Werte mit einem Maximum von 83 BPM bei $2,0 \mu\text{g}$ Hydroxyzin zu beobachten ($T_{0\text{min}}$ bis 125. Minute) (siehe Abb. 16; S. 35).

4.1.4.2 Einfluss von Hydroxyzin auf CF

Während der Expositionsphase kam es zu geringen Anstiegen und Abfällen der Messwerte. Bei $0,7 \mu\text{g}$ Hydroxyzin kam es zu einem maximalen Abfall von $8,82 \text{ ml/min}$ ($T_{0\text{min}}$ bis 1. Minute). Die Messwerte erholten sich im Verlauf der Expositionsphase jedoch wieder. In Bezug von $T_{0\text{min}}$ bis zur fünften Minute konnten Abfälle mit einem Maximum von $3,72 \text{ ml/min}$ ($0,7 \mu\text{g}$) und Anstiege mit einem Maximum von $1,58 \text{ ml/min}$ ($0,2 \mu\text{g}$) gemessen werden.

Unter dem Einfluss von Hydroxyzin kam es über den Verlauf der gesamten Aufzeichnung zu Abfällen der Messwerte ($T_{0\text{min}}$ bis 125. Minute) mit einem Maximum von $13,33 \text{ ml/min}$ bei $1,5 \mu\text{g}$ Hydroxyzin. Nur bei $0,2 \mu\text{g}$ Hydroxyzin kam es zu einem minimalen Anstieg von $0,57 \text{ ml/min}$. Ab der 35. Minute konnte bei den Herzen ein stärkerer und schnellerer Abfall der Messwerte als zuvor beobachtet werden. Ein Maximum der Abfälle von der 35. Minute zur 125. Minute ist bei $1,5 \mu\text{g}$ Hydroxyzin mit $11,84 \text{ ml/min}$ verzeichnet worden (siehe Abb. 17; S. 36).

4.1.4.3 Einfluss von Hydroxyzin auf LVP_{\max}

Im Verlauf der Expositionsphase kam es zu Abfällen der Messwerte bei 0,1 μg , 0,3 μg , 1,5 μg , 2,0 μg und 50 μg Hydroxyzin. Das Maximum lag hier bei 80 mmHg bei 0,1 μg Hydroxyzin. Bei den restlichen Herzen wurden ausschließlich Anstiege der Messwerte über den Verlauf der Expositionsphase gemessen. Der maximale Anstieg wurde bei 3,5 μg Hydroxyzin mit 83 mmHg gemessen ($T_{0\text{min}}$ bis zur 5. Minute).

Im Verlauf der gesamten Messung (Expositions- und Erholungsphase) waren einige, zum Teil auch sehr große *Peaks* mit Anstiegen und Abfällen zu beobachten, welche diffus auftraten. Außerdem kam es zu einem Anstieg der Werte bei 2,5 μg Hydroxyzin und 5,0 μg Hydroxyzin. Das Maximum lag mit 34 mmHg bei 5,0 μg Hydroxyzin. Bei den restlichen Mengen kam es zu einem Abfall der Messwerte. Der maximale Abfall von 103 mmHg wurde bei 0,1 μg Hydroxyzin gemessen. Bei 50 μg Hydroxyzin war auffällig, dass es zu einem stetigen Abfall der Werte über die gesamte Messung kam und keine *Peaks* zu verzeichnen waren (siehe Abb. 18; S. 37).

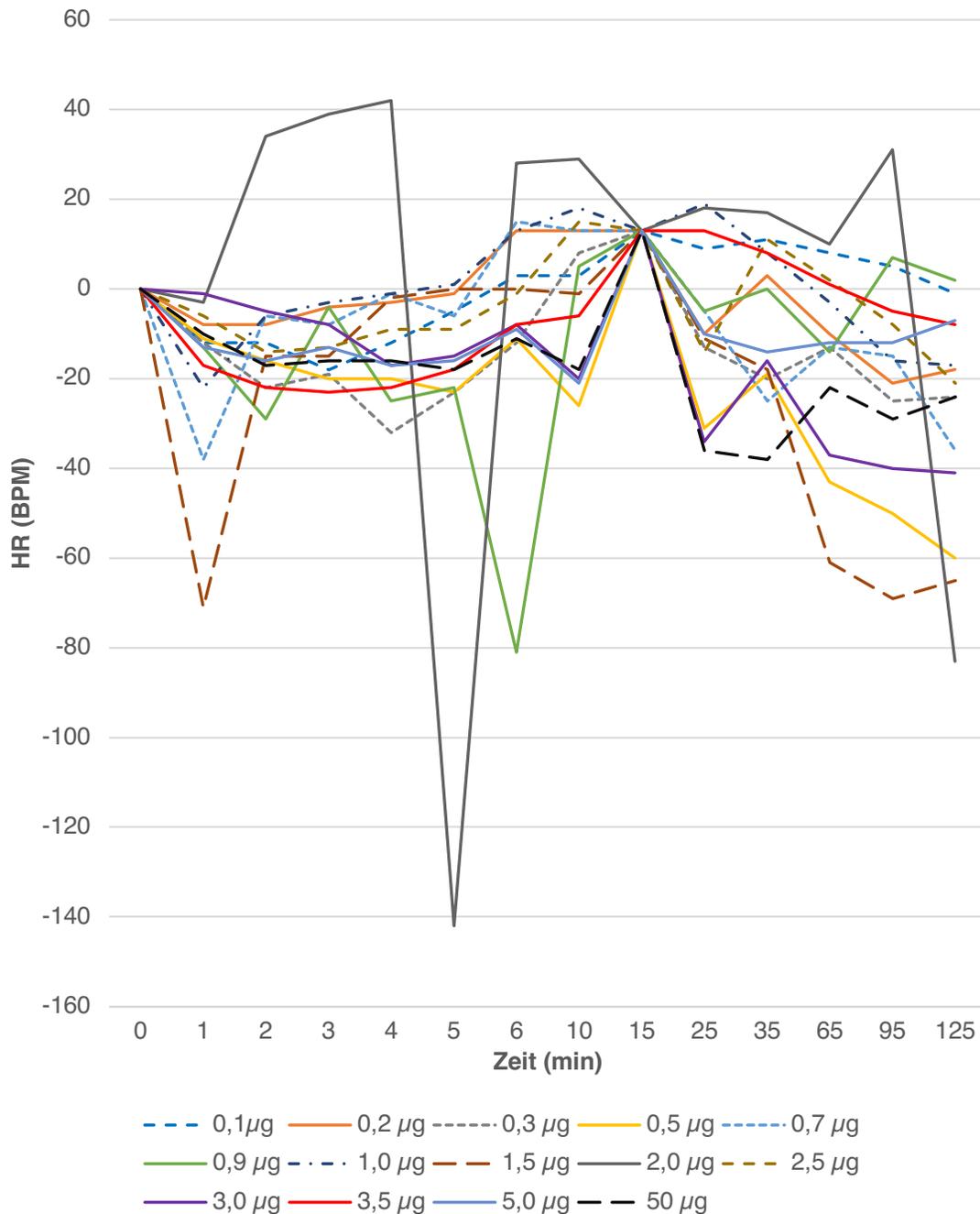


Abb. 16: Ergebnisse HR Hydroxyzin der verschiedenen Mengen.

Der Wert "0" entspricht dem individuellen Messwert zum Zeitpunkt T_{0min} jedes Herzens nach der Stabilisierungsphase. Bestimmung der Differenz hierzu. Die 1. bis 5. Minute stellen die Expositionsphase dar. Die 6. bis 125. Minute stellen die Erholungsphase dar.

HR = *Heart Rate* – Herzfrequenz, BPM = *Beats per Minute* – Schläge pro Minute, µg = Mikrogramm, min = Minute

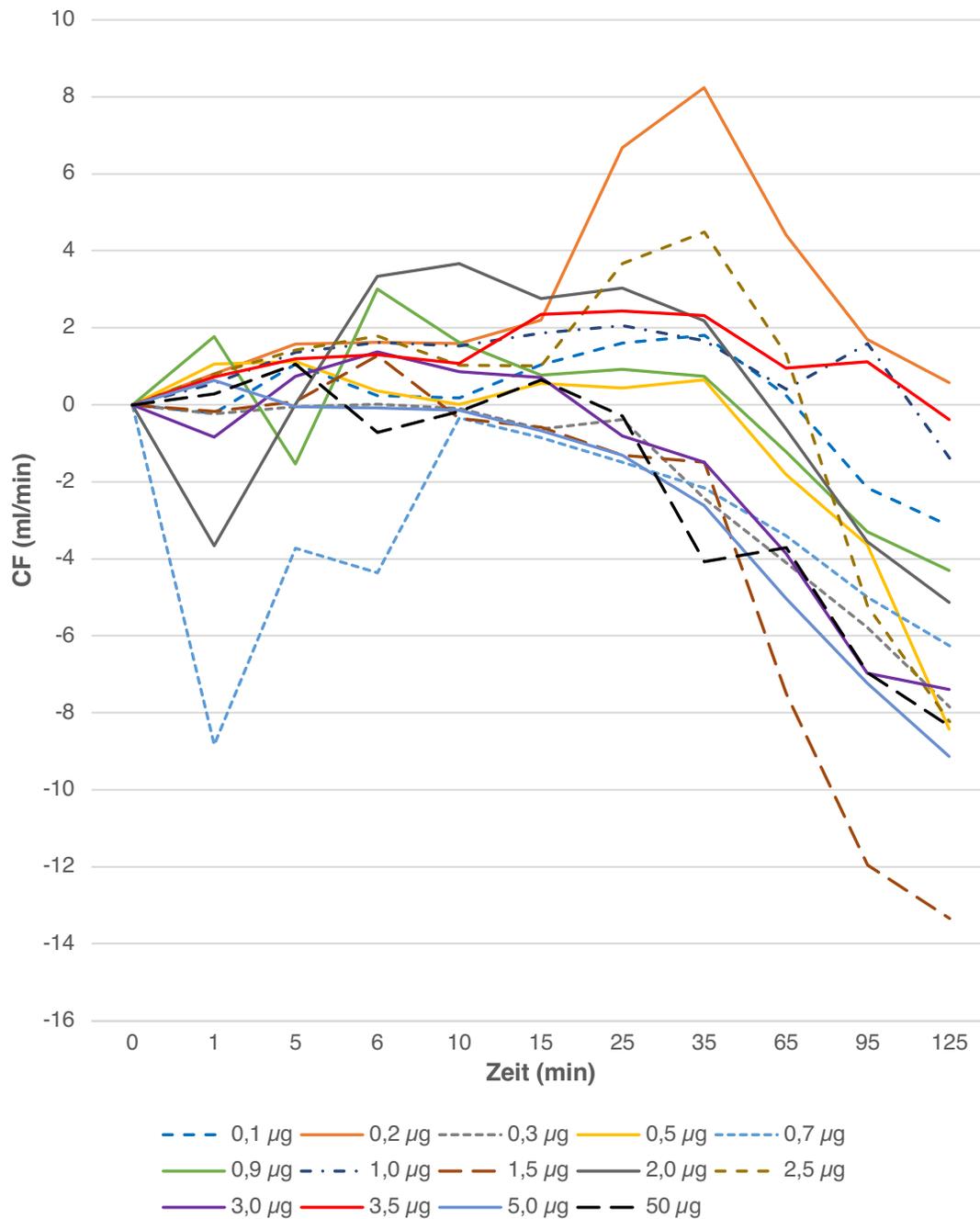


Abb. 17: Ergebnisse CF Hydroxyzin der verschiedenen Mengen.

Der Wert "0" entspricht dem individuellen Messwert zum Zeitpunkt T_{0min} jedes Herzens nach der Stabilisierungsphase. Bestimmung der Differenz hierzu. Die 1. bis 5. Minute stellen die Expositionsphase dar. Die 6. bis 125. Minute stellen die Erholungsphase dar.

CF = *Coronary Flow* – Koronarer Fluss, ml/min = Milliliter pro Minute, µg = Mikrogramm, min = Minute

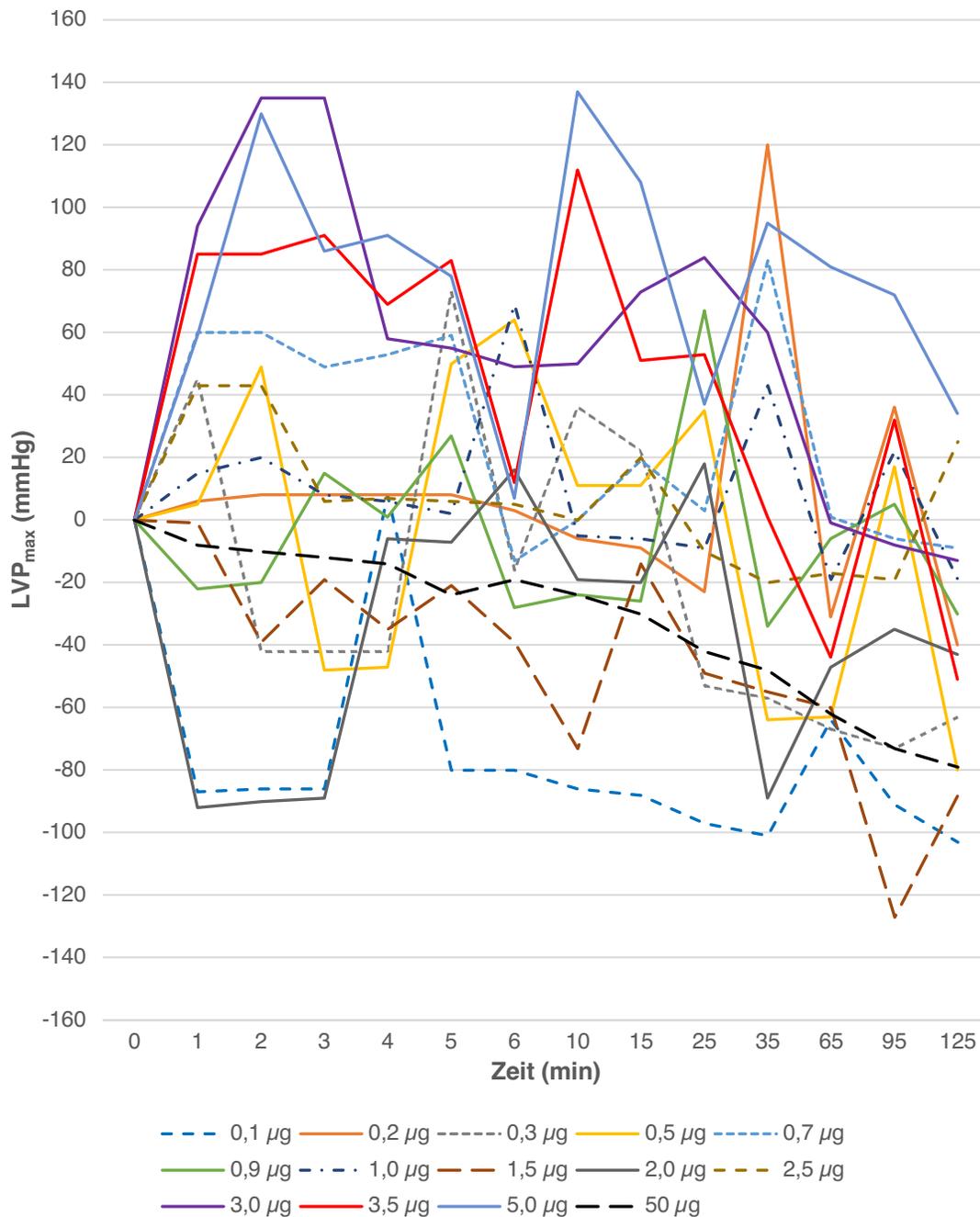


Abb. 18: Ergebnisse LVP_{max} Hydroxyzin der verschiedenen Mengen.

Der Wert "0" entspricht dem individuellen Messwert zum Zeitpunkt T_{0min} jedes Herzens nach der Stabilisierungsphase. Bestimmung der Differenz hierzu. Die 1. bis 5. Minute stellen die Expositionsphase dar. Die 6. bis 125. Minute stellen die Erholungsphase dar.

LVP_{max} = Left Ventricular Pressure – linksventrikulärer Druck, mmHg = Millimeter-Quecksilbersäule, µg = Mikrogramm, min = Minute

4.1.5 Gemisch Kokain/Hydroxyzin

4.1.5.1 Einfluss des Gemisches auf HR

Während der Expositionsphase waren sowohl Abfälle als auch einige Anstiege bei den Messwerten zu beobachten. Ein maximaler Abfall von 21 BPM wurde bei 2,0 μg Kokain im Verhältnis 90:10 mit Hydroxyzin verschnitten festgestellt ($T_{0\text{min}}$ bis zur 5. Minute). Außerdem konnte während der ersten Minute der Expositionsphase ein Abfall der Werte bei allen Versuchsherzen beobachtet werden. Der maximale Abfall lag hier bei 66 BPM bei einer Menge von 0,7 μg Kokain im Verhältnis von 90:10 mit Hydroxyzin verschnitten. Nach diesem akuten Abfall normalisierten sich die Werte wieder und es kam im Weiteren zu einem langsameren Abfall der Messwerte.

Nach der Expositionsphase kam es bei nahezu allen Herzen zu einem leichten Anstieg der Werte. Dieser hielt jedoch höchstens bis zur 35. Minute der Messung an. Während des gesamten Verlaufs der Messung (Expositions- und Erholungsphase) kam es bei nahezu allen Herzen – bis auf 0,7 μg Kokain im Verhältnis 90:10 mit Hydroxyzin verschnitten und 2,0 μg Kokain im Verhältnis 60:5 mit Hydroxyzin verschnitten – zu einem Abfall der Messwerte. Der maximale Abfall von 83 BPM wurde bei 0,7 μg Kokain im Verhältnis 80:20 mit Hydroxyzin verschnitten gemessen (siehe Abb. 19; S. 40).

4.1.5.2 Einfluss des Gemisches auf CF

Während der Expositionsphase ($T_{0\text{min}}$ bis zur 5. Minute) kam es zu keinen homogenen Veränderungen von CF. Drei Herzen präsentierten einen Anstieg von CF, dessen Maximum bei 1,55 ml/min lag (0,7 μg Kokain, 80:20 mit Hydroxyzin verschnitten). Bei den restlichen Herzen kam es zu einem Abfall der Messwerte von CF. Der maximale Abfall lag hier bei 1,35 ml/min (0,7 μg Kokain, 90:10 mit Hydroxyzin verschnitten).

Nach der Expositionsphase konnte bei einigen Herzen ein Anstieg der Messwerte beobachtet werden. Über den gesamten Verlauf ($T_{0\text{min}}$ bis zur 125. Minute) kam es bei nahezu allen Herzen zu einem Abfall der Messwerte mit einem Maximum von 11,56 ml/min (2,0 μg Kokain, 60:10 mit Hydroxyzin verschnitten) (siehe Abb. 20; S. 41).

4.1.5.3 Einfluss des Gemisches auf LVP_{max}

Bei den Herzen waren während der Expositionsphase (T_{0min} bis zur 5. Minute) Abfälle und Anstiege der Werte zu beobachten. Der maximale Anstieg lag bei 93 mmHg (2,0 μ g Kokain, 60:5 mit Hydroxyzin verschnitten) und der maximale Abfall lag bei 47 mmHg (5,0 μ l Kokain, 60:10 mit Hydroxyzin verschnitten).

Bis zum Ende des gesamten Verlaufes der Messung (T_{0min} bis zur 125. Minute) kam es zu einigen Anstiegen und Abfällen von LVP_{max} . Der maximale Anstieg wurde mit 70 mmHg (2,0 μ g Kokain, 90:10 mit Hydroxyzin verschnitten) und der maximale Abfall mit 144 mmHg (50 μ g Kokain, 60:10 mit Hydroxyzin verschnitten) gemessen. Während der gesamten Zeit der Messungen wurden einige *Peaks* mit Anstiegen, die eher diffus verteilt waren, aufgezeichnet (siehe Abb. 21; S. 42).

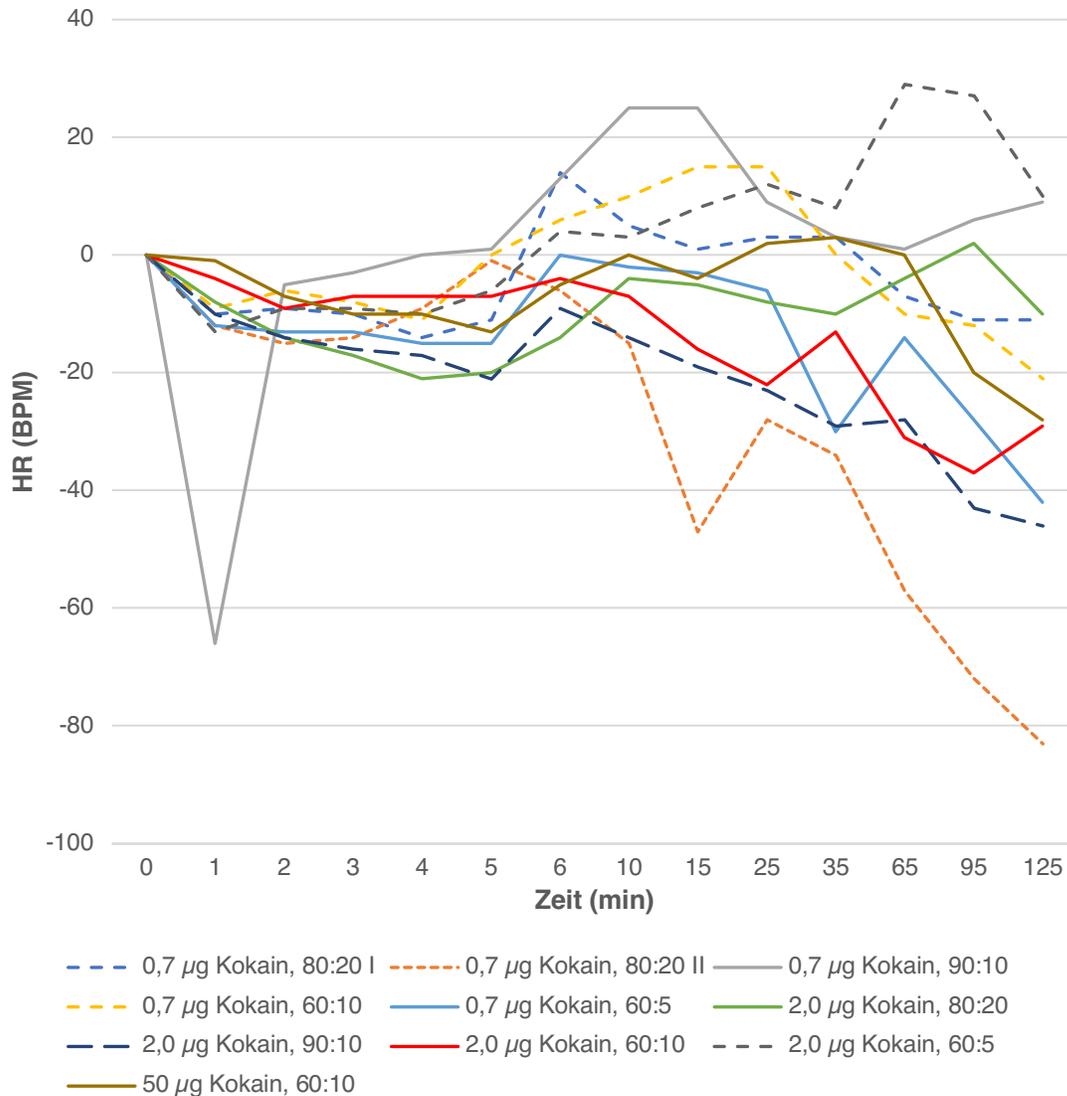


Abb. 19: Ergebnisse HR Gemisch Kokain/Hydroxyzin der verschiedenen Mischverhältnisse.

Der Wert "0" entspricht dem individuellen Messwert zum Zeitpunkt T_{0min} jedes Herzens nach der Stabilisierungsphase. Bestimmung der Differenz hierzu. Die 1. bis 5. Minute stellen die Expositionsphase dar. Die 6. bis 125. Minute stellen die Erholungsphase dar.

HR = *Heart Rate* – Herzfrequenz, BPM = *Beats per Minute* – Schläge pro Minute, µg = Mikrogramm, min = Minute

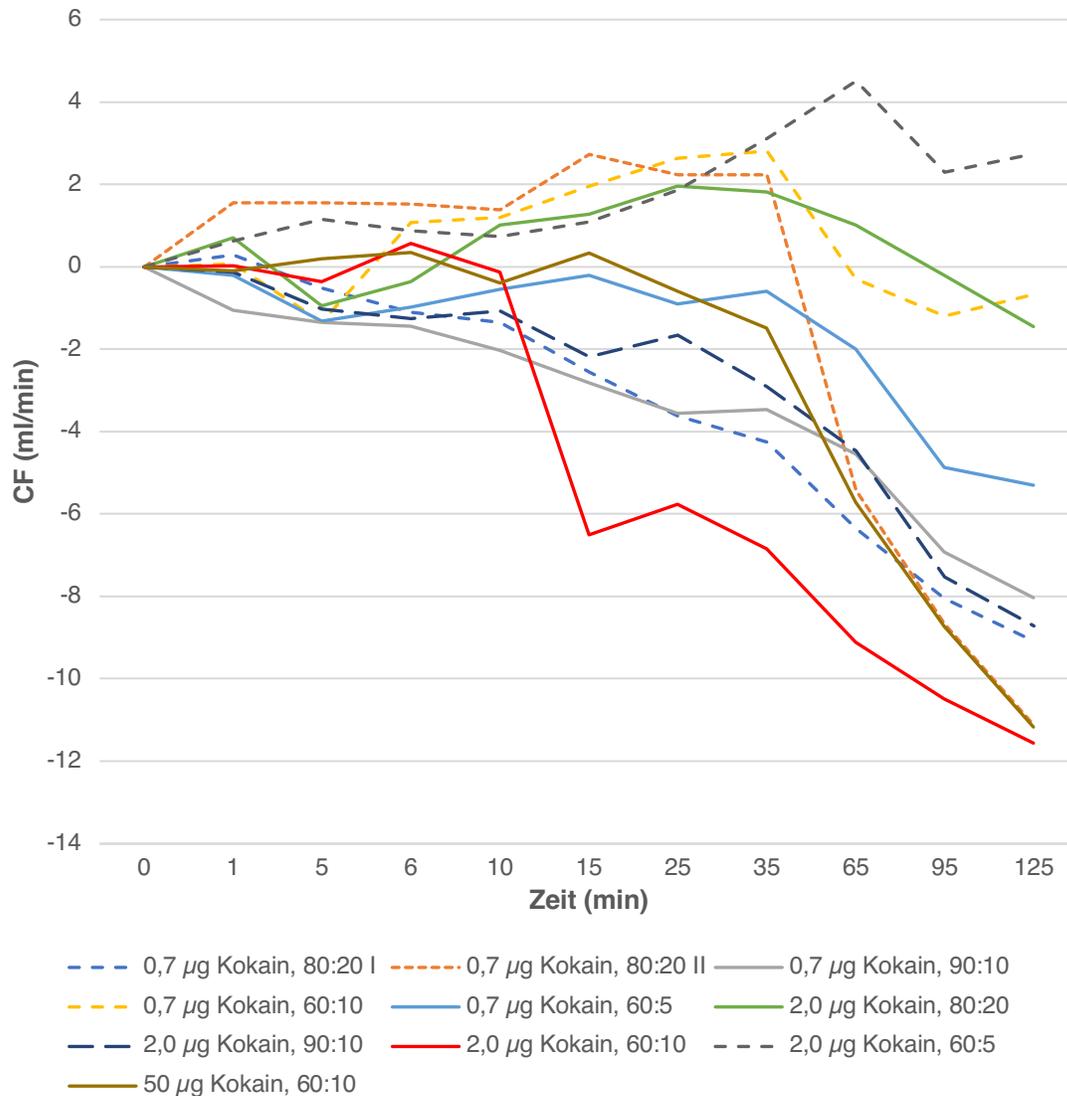


Abb. 20: Ergebnisse CF Gemisch Kokain/Hydroxyzin der verschiedenen Mischverhältnisse.

Der Wert "0" entspricht dem individuellen Messwert zum Zeitpunkt $T_{0\text{min}}$ jedes Herzens nach der Stabilisierungsphase. Bestimmung der Differenz hierzu. Die 1. bis 5. Minute stellen die Expositionsphase dar. Die 6. bis 125. Minute stellen die Erholungsphase dar.

CF = *Coronary Flow* – Koronarer Fluss, ml/min = Milliliter pro Minute, μg = Mikrogramm, min = Minute

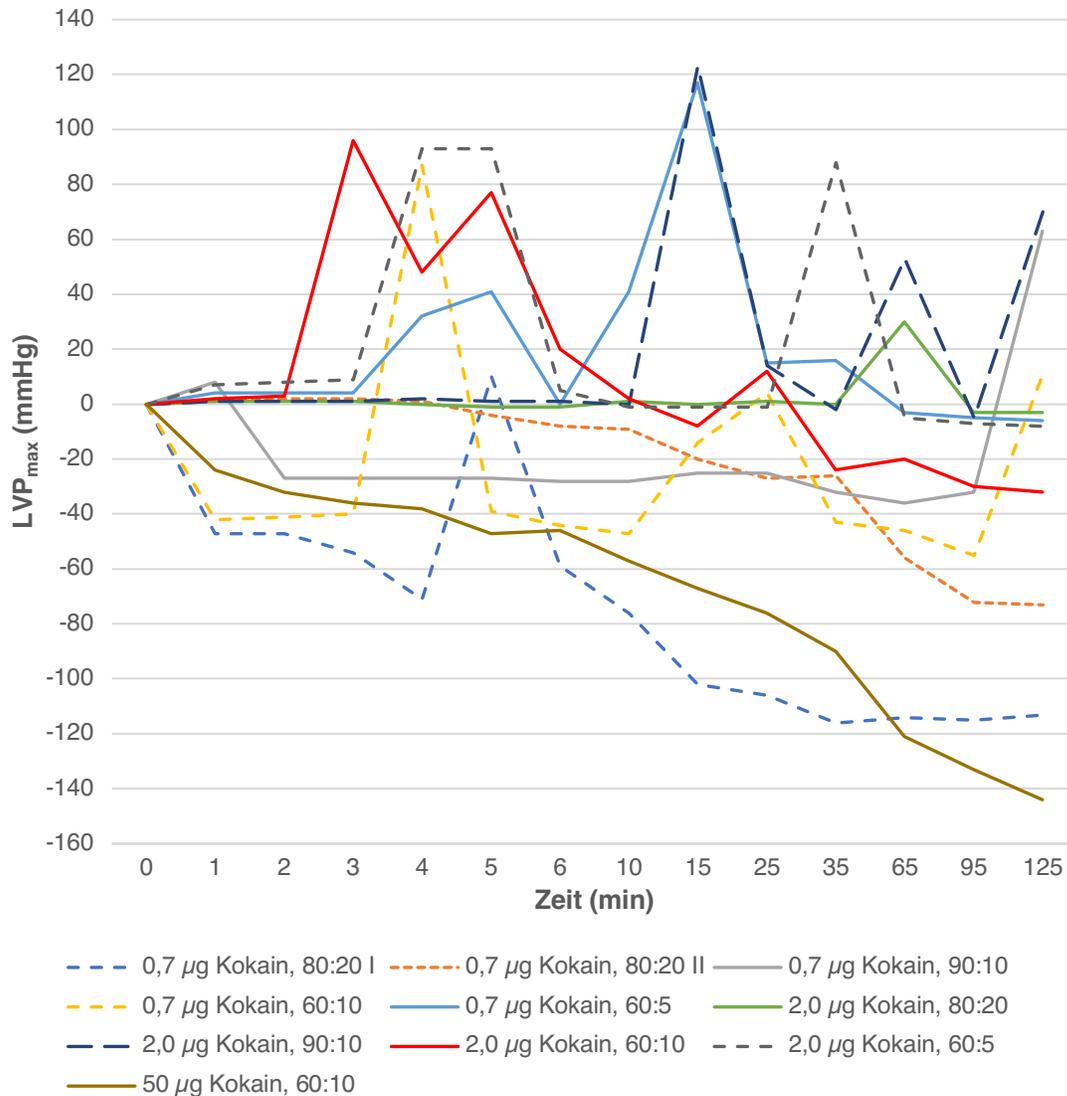


Abb. 21: Ergebnisse LVP_{max} Gemisch Kokain/Hydroxyzin der verschiedenen Mischverhältnisse.

Der Wert "0" entspricht dem individuellen Messwert zum Zeitpunkt T_{0min} jedes Herzens nach der Stabilisierungsphase. Bestimmung der Differenz hierzu. Die 1. bis 5. Minute stellen die Expositionsphase dar. Die 6. bis 125. Minute stellen die Erholungsphase dar.

LVP_{max} = Left Ventricular Pressure – linksventrikulärer Druck, mmHg = Millimeter-Quecksilbersäule, µg = Mikrogramm, min = Minute

4.2 Hämatoxylin-Eosin-Färbung

Es zeigten sich bei den angefertigten Gewebeschnitten der Studienherzen mit Kokain und Hydroxyzin als Einzelsubstanz und als Gemisch versetzt diskrete Anzeichen einer Ischämie im Sinne einer Hypereosinophilie einzelner Zellen. Diese fanden sich vor allem subendokardial im linken Ventrikel. Es konnten jedoch keine Unterschiede zu den Kontrollherzen festgestellt werden⁴⁶.

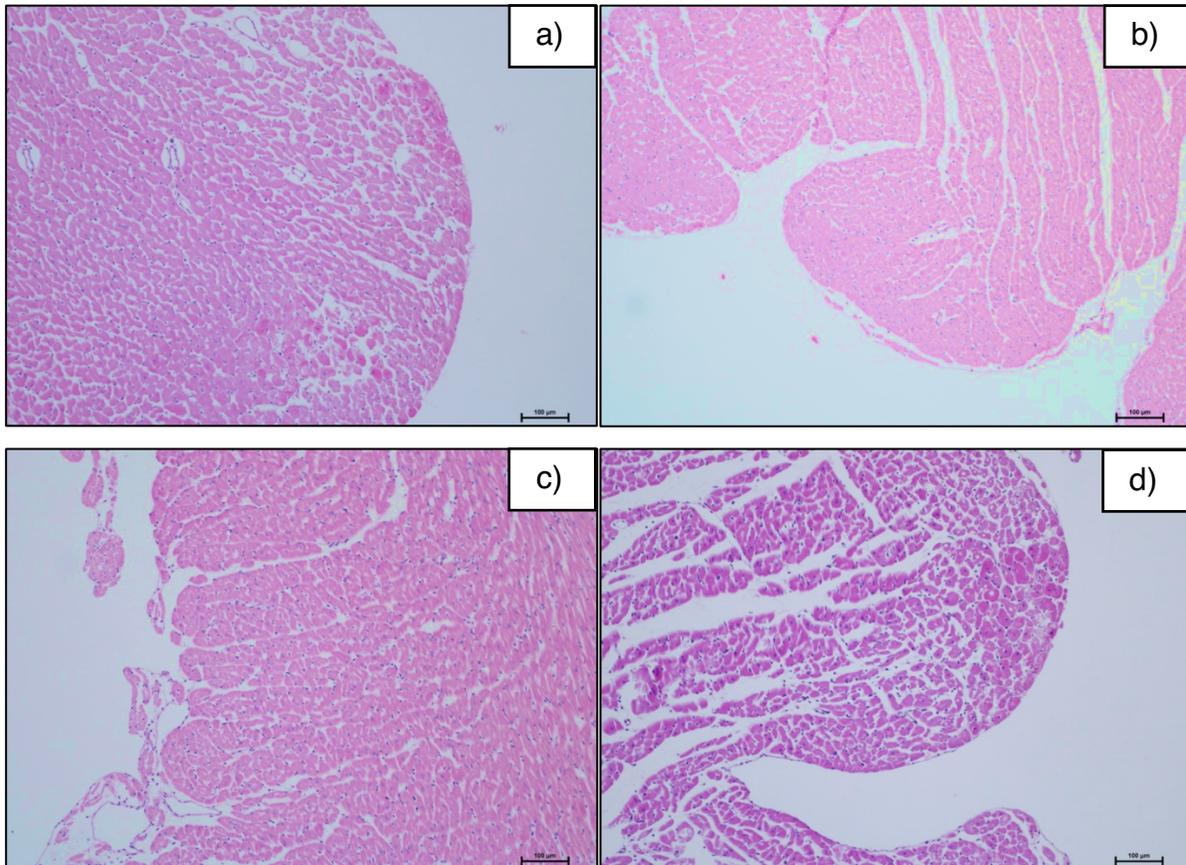


Abb. 22: Beispiele der Ergebnisse der Gewebeschnitte in Hämatoxylin-Eosin-Färbung.

Beispielhafte Darstellung von drei Studienherzen und einem Kontrollherz in 100-facher Vergrößerung. Schnitte des linken Ventrikels mit diskreter Hypereosinophilie einzelner Zellen.

a) Kontrollherz ohne Manipulation, b) Kokain 5 µg, c) Hydroxyzin 3,5 µg, d) 0,7 µg Kokain im Verhältnis 60:10 mit Hydroxyzin versetzt.

µm = Mikrometer

5 Diskussion

5.1 Veränderung der Funktionsparameter unter Kokain

5.1.1 HR

Es kam bei den Herzen während der Expositionsphase und somit unter dem direkten Einfluss von Kokain, insbesondere in der ersten Minute, teilweise zu starken Abfällen der HR. Auch im weiteren Verlauf der Messung (Erholungsphase) wurden bei den Kokain-Herzen teils starke Abfälle der HR verzeichnet. Diese Abfälle konnten in diesem Ausmaß nicht bei den Kontrollherzen beobachtet werden⁴⁶.

In einer anderen experimentellen Arbeit an isoliert perfundierten Rattenherzen an der Langendorff-Anlage von Phillis et al. wurde herausgefunden, dass eine steigende Dosis von Kokain zu einem vermehrten Abfall der HR führen kann⁴⁷.

1994 fanden Simkhovich et al. einen Zusammenhang zwischen einer steigenden Kokain-Dosis und einem zunehmenden Abfall der HR heraus⁴⁸. Es wurden über einen Zeitraum von 30 Minuten je $10 \mu\text{M}$ ($= 3033,6 \mu\text{g}$), $25 \mu\text{M}$ ($= 7584 \mu\text{g}$) und $50 \mu\text{M}$ ($= 15168 \mu\text{g}$) Kokain an isoliert perfundierte Kaninchenherzen appliziert. Ein signifikanter Abfall der HR trat hierbei nach etwa 10 Minuten ein. Die verabreichte Dosis war hierbei deutlich höher als in den Versuchen der vorliegenden Arbeit, da sich in den oben genannten Versuchen von Simkhovich et al. an für den Menschen letalen Konzentrationen orientiert wurde. Auch bei den in der vorliegenden Arbeit eher geringen Kokain-Mengen konnte aber, wie beschrieben, ein Abfall der HR festgestellt werden, wobei kein dosisabhängiger Effekt beobachtet werden konnte. Ziel dieser Arbeit war, wie schon erwähnt, die allgemeine und nicht die dosisabhängige Wirkung von Kokain.

Es sind jedoch auch Publikationen bekannt, in denen Kokain eher eine stimulierende Wirkung mit einem Anstieg der HR zugesprochen wird. Catravas et al. beschrieben, dass es zu einem Anstieg der HR während der Versuche kam⁴⁹. Es wurden, bis zum

Eintritt des Todes, 0,5 mg/kg/min Kokain in Mischlingshunde intravenös verabreicht. Die Hunde waren bei Bewusstsein und der Tod trat bei einer Dosis von 22 ± 2 ml/kg ein. In anderen Studien wurde Kokain direkt intravenös oder intranasal von Menschen konsumiert^{50,51}. Auch hier kam es zu einem Anstieg der HR.

Der Anstieg der HR könnte damit zusammenhängen, dass Kokain bei den o.g. Versuchsdurchführungen auf den gesamten Organismus gewirkt hat. In den Versuchen der vorliegenden Arbeit wurde Kokain jedoch direkt auf das isoliert perfundierte Langendorff-Rattenherz gegeben und wirkte somit rein „lokal“. Kokain wird durch die lokalanästhetische Eigenschaft eine negative chronotrope Eigenschaft zugesprochen^{13,14}. Simkhovich et al. beschrieben einen ähnlichen Zusammenhang zwischen der lokalanästhetischen Eigenschaft von Kokain und einem Abfall der HR⁴⁸. Eine Verstoffwechslung von Kokain und eine Wirkung auf das gesamte Herz-Kreislauf-System beziehungsweise den Organismus bestanden somit in den vorliegenden Versuchen nicht und liefern eine potentielle Erklärung, warum es in der vorliegenden Arbeit zu einem Abfall der HR kam und somit der Sympathikus-vermittelte Effekt von Kokain ausblieb. Im Abfall der HR bei unseren Versuchen unter dem Einfluss von Kokain kann somit eine kardiodepressive Wirkung auch bei geringen Mengen des Wirkstoffes beobachtet werden. Eine kardiodepressive und kardiotoxische Wirkung von Kokain beschrieben schon Hale et al. und Simkhovich et al., jedoch in Bezug auf hohe Dosen von Kokain^{14,48}.

5.1.2 CF

Unter dem direkten Einfluss von Kokain auf die Herzen kam es, insbesondere während der ersten Minute der Expositionsphase, teilweise zu starken Abfällen des CF. Auch nach der Gabe von Kokain konnten im Verlauf der restlichen Messung (Erholungsphase) primär Abfälle der Messwerte beobachtet werden. Dies konnte in diesem Ausmaß bei den Kontrollherzen nicht beobachtet werden⁴⁶.

Durch den verringerten koronaren Blutfluss könnte es unter dem Einfluss von Kokain zu einem Myokardinfarkt kommen. Mittleman et al. beschrieben, dass das Risiko eines Myokardinfarkts um den Faktor 24 innerhalb der ersten Stunde nach Einnahme von Kokain steigen kann¹⁸.

Wie auch bei der Herzfrequenz beschrieben, wurde in anderen Publikationen der Zusammenhang hergestellt, dass eine steigende Kokain-Dosis ebenfalls zu einem zunehmenden Abfall des CF führen kann^{47,48}. Als Ursache für diesen Zusammenhang wird in den Studien ein verringerter Sauerstoffbedarf des Herzens als Antwort auf den vasokonstriktorisches und kardiodepressiven Effekt von Kokain aufgeführt. Hayes et al. stellten den Zusammenhang her, dass die Abnahme des koronaren Blutflusses im Zusammenhang mit der vasokonstriktorisches Wirkung von Kokain stehen könnte²².

In der vorliegenden Arbeit kam es bei den Experimenten unter der Wirkung auch geringer Mengen von Kokain zu einem Abfall des CF. Kokain wirkt somit auch in kleineren Mengen drosselnd auf den koronaren Blutfluss. Hier sollte nochmals hervorgehoben werden, dass in der vorliegenden Arbeit nicht die dosisabhängige Veränderung der Parameter durch die Wirkstoffe untersucht werden sollte, sondern die allgemeine, kardiale Wirkung von Kokain und Hydroxyzin.

5.1.3 LVP_{max}

Unter dem direkten Einfluss von Kokain (Expositionsphase) kam es bei den Herzen vermehrt zu Anstiegen der Messwerte. Abfälle der Messwerte waren kaum zu beobachten. Über den Verlauf der restlichen Messung (Erholungsphase) konnten ebenfalls Anstiege und Abfälle diffus verteilter *Peaks* beobachtet werden. Nur bei der höchsten verabreichten Dosis von 50 µg Kokain sank LVP_{max} konstant ab. Die diffus verteilten *Peaks* konnten bei den Kontrollherzen in diesem Ausmaß nicht beobachtet werden. Des Weiteren kam es bei allen Kontrollherzen über den Verlauf der gesamten Messung zu einer Abnahme der Messwerte⁴⁶.

Wie auch bei der Herzfrequenz und dem koronaren Blutfluss wurde in anderen Publikationen beschrieben, dass eine steigende Kokain-Dosis zu einem zunehmenden Abfall des LVP führen kann^{47,48}. In diesen Versuchen ließ sich feststellen, dass Kokain in geringer Dosis allgemein stimulierend auf den linksventrikulären Druck wirkt.

Hale et al. beschrieben, dass Kokain einen direkten Effekt auf das Myokard hat und direkt negativ auf die linksventrikuläre Funktion wirkt⁵². Anästhesierten Hunden wurden 10 mg/kg Kokain intravenös als Bolus verabreicht und eine Abnahme unter anderem des LVP festgestellt. Der relative konstante Abfall des LVP_{max} bei 50 µg Kokain in der

vorliegenden Arbeit könnte ein Hinweis auf die direkt negative Wirkung auf die linksventrikuläre Funktion sein und somit eine Abnahme der kardialen Kontraktilität aufzeigen – über die Wirkstoffgabe hinaus⁴⁸.

Hale et al. beschrieben, dass ein Abfall vom linksventrikulären Druck im Zusammenhang mit dem gleichzeitigen Abfall des koronaren Blutflusses stehen kann¹⁴. Schon Vatner et al. fanden heraus, dass eine kleine Reduktion von 10 % bis 20 % des koronaren Blutflusses eine Abnahme von 20 % der regionalen myokardialen Funktion bewirken könnte und stützen somit die Aussage von Hale et al.⁵³. Dieser Zusammenhang konnte in der vorliegenden Arbeit nicht ausnahmslos bestätigt werden, da es auch zu Anstiegen von LVP_{max} bei Herzen kam, bei denen der CF absank.

Vielmehr scheint durch den Anstieg der Messwerte des LVP_{max} unter dem Einfluss von Kokain der stimulierende Effekt des Kokains auf das Herz, der in einigen Publikationen beschrieben wird, deutlich zu werden^{49,50}. Kokain wirkt somit nicht ausschließlich depressiv auf den linksventrikulären Druck. Boehrer et al. untersuchten schon den stimulierenden Effekt von Kokain auf den LVP insbesondere bei höheren Dosen von Kokain⁵⁴. In ihrer Arbeit wurden menschlichen Probanden 2 bis 3 mg/kg Körpergewicht Kokain intranasal verabreicht. In den Versuchen der vorliegenden Arbeit wurde deutlich, dass auch bei geringen Mengen von Kokain ein stimulierender Effekt unter dem Einfluss des Wirkstoffes auftreten kann.

Des Weiteren könnte diskutiert werden, ob der Anstieg des LVP_{max} während des Einflusses des Wirkstoffes auch ein Hinweis auf eine beginnende linksventrikuläre Dysfunktion der Herzen als Reaktion auf Kokain sein könnte. Kokain steht im Verdacht eine linksventrikuläre Dysfunktion bei wiederholtem Konsum auszulösen¹⁰. Bei den Versuchen der vorliegenden Arbeit wurden die Herzen jedoch zum ersten Mal dem Wirkstoff Kokain ausgesetzt. Außerdem zählt die linksventrikuläre Dysfunktion auch eher zu den Langzeitnebenwirkungen von Kokain. Durch die vorliegenden Ergebnisse könnte die Hypothese aufgestellt werden, dass auch ein einmaliger Konsum bei gesunden Herzen eine linksventrikuläre Dysfunktion auslösen könnte.

5.2 Veränderung der Funktionsparameter unter Hydroxyzin

5.2.1 HR

In den Versuchen der vorliegenden Arbeit konnte beobachtet werden, dass es bei der HR unter dem direkten Einfluss von Hydroxyzin (Expositionsphase) und im Verlauf der weiteren Messungen (Erholungsphase) bei fast allen Herzen zu einer Abnahme der Messwerte kam. Insbesondere zu Beginn der Wirkstoffgabe kam es primär zu starken Abfällen der Messwerte, welche in diesem Ausmaß bei den Kontrollherzen nicht beobachtet werden konnten⁴⁶.

Es existieren einige Studien darüber, dass eine Intoxikation beziehungsweise Überdosis von Hydroxyzin zu Tachykardien führen kann^{36,55}. Bei den Versuchen der vorliegenden Arbeit kam es jedoch eher zu einer Abnahme der Herzfrequenz und somit zu Bradykardien. Ein Grund hierfür könnte sein, dass insbesondere eine große Dosis von Hydroxyzin, wie in den anderen Experimenten verabreicht, tachykard wirkt und über Arrhythmien zum Tode führen kann. Es könnte hier die Vermutung aufgestellt werden, dass Hydroxyzin in einer geringeren Dosis, welche in diesen Versuchen verabreicht wurde, eher eine bradykarde Wirkung hat. Ein Fallbericht könnte diese Theorie stärken. Hier wurde von einem 72-jährigen Mann mit Pruritus berichtet, bei welchem es unter der therapeutischen Einnahme von Hydroxyzin zu Sinusbradykardien kam³⁰. Ihm wurden am ersten Tag 100 mg und an den nächsten zwei Tagen jeweils 175 mg verabreicht. Direkt ab dem ersten Tag der Einnahme kam es zu einem Abfall von HR. Nach der Einnahme erholten sich die Werte langsam wieder. Hier konnte somit auch der Abfall der HR beobachtet werden, zu dem es auch in diesen Versuchen kam. Der Patient erhielt eine therapeutische Dosis von Hydroxyzin und keine Überdosis des Wirkstoffes. Hydroxyzin scheint somit, zumindest in bestimmten Dosen, eine depressive Wirkung auf die Herzfrequenz zu haben. Bei den oben genannten *Case Reports* sollte jedoch auch beachtet werden, dass hierbei die Wirkung auf den ganzen Organismus und nicht nur auf das isolierte Herz beschrieben wird. Somit ist der Vergleich mit den Versuchen der vorliegenden Arbeit nur eingeschränkt möglich.

Wie schon in der Einleitung erwähnt, kann Hydroxyzin die Inhibition von kardialen Ionenkanälen, sogenannte *human Ether-a-go-go Related Gene* (hERG-Kanal) hervorrufen^{33,43,44}. Dieser Mechanismus kann kardiale Arrhythmien und plötzliche Herztode auslösen. Während des gesamten Verlaufs der Messung kam es bei allen Herzen zu Anstiegen und Abfällen der HR. Die Herzfrequenz scheint somit unregelmäßig zu sein. Eine eindeutige Arrhythmie zeigte sich jedoch in unseren Versuchen nicht.

5.2.2 CF

In Hinblick auf den CF kam es insbesondere unter der direkten Wirkung von Hydroxyzin (Expositionsphase) zu vereinzelt Abfällen, jedoch vermehrt zu Anstiegen der Messwerte. In diesem Ausmaß konnten diese Anstiege bei den Kontrollherzen nicht beobachtet werden⁴⁶. Hydroxyzin scheint somit insbesondere in der Lage zu sein, den koronaren Blutfluss zu steigern.

Magera et al. beschrieben, dass es unter der Gabe von Hydroxyzin zu einer unerwünschten peripheren Vasodilatation bei einem 13-Monate alten Kind kam³⁶. Durch die vasodilatatorische Wirkung von Hydroxyzin könnte die Erhöhung des koronaren Blutflusses unter dem Einfluss von Hydroxyzin dieser Arbeit erklärt werden. Auch hier muss wieder beachtet werden, dass bei dem oben genannten *Case Report* die Wirkung auf den ganzen Organismus und nicht nur auf das isolierte Herz beschrieben wird und somit der Vergleich mit den Versuchen der vorliegenden Arbeit nur eingeschränkt möglich ist.

5.2.3 LVP_{max}

Bei LVP_{max} kam es unter dem direkten Einfluss von Hydroxyzin (Expositionsphase) vermehrt zu Anstiegen der Messwerte. Bei der größten verabreichten Dosis dieser Versuche von 50 µg Hydroxyzin, kam es über den Verlauf der gesamten Messung zu dem größten Abfall des LVP_{max} und es wurden keine *Peaks* verzeichnet. Während der weiteren Messungen des LVP_{max} konnten bei allen sonstigen Herzen diffus verteilte

Anstiege und Abfälle von *Peaks* beobachtet werden. Die Anstiege und vermehrten *Peaks* konnten in diesem Ausmaß bei den Kontrollherzen nicht beobachtet werden⁴⁶. Es sind Fälle bekannt, bei denen eine Überdosis von Hydroxyzin zum Tod geführt hat. Eine 43-jährige Frau wurde mit circa 500 mg Hydroxyzin intoxikiert tot aufgefunden⁵⁶. Bei einem anderen Fall wurde eine 46-jährige Frau ebenfalls nach einer Überdosis an Hydroxyzin tot aufgefunden⁵⁵. Es könnte diskutiert werden, ob der starke und konstante Abfall des linksventrikulären Druckes bei der am größten verabreichten Menge von 50 μ g Hydroxyzin in diesen Versuchen ein Hinweis auf eine stetig abnehmende Herzfunktion sein könnte, was bei einer Überdosis zum Herztod des Konsumenten führen könnte. Auch hier muss wieder beachtet werden, dass bei den oben genannten Arbeiten die Wirkung auf den ganzen Organismus und nicht nur auf das isolierte Herz beschrieben wird und somit der Vergleich mit den Versuchen der vorliegenden Arbeit nur eingeschränkt möglich ist.

Die Anstiege des LVP_{max} unter dem direkten Einfluss von Hydroxyzin sind durch die vorhandene Literatur nicht erklärbar. Hydroxyzin scheint bei den Versuchen der vorliegenden Arbeit in der Lage zu sein, den intraventrikulären Druck zu steigern. Es könnte diskutiert werden, ob Hydroxyzin über einen längeren Zeitraum konsumiert zu einer linksventrikulären Dysfunktion und auf Dauer zu einer Herzinsuffizienz bei den Konsumenten führen könnte. Diese Hypothese kann durch die Versuche dieser Arbeit aber nicht überprüft werden.

5.3 Veränderung der Funktionsparameter unter dem Gemisch Kokain/Hydroxyzin

5.3.1 HR

In der Literatur gibt es kaum Veröffentlichungen dazu, wie mit Hydroxyzin verschnittenes Kokain auf das Herz wirkt. Bisher gibt es nur Hypothesen, dass Hydroxyzin die Wirkung von Kokain verstärken und zu unerwünschten kardialen Nebenwirkungen führen kann. In einer Studie von Schlit et al. wird beschrieben, dass das Risiko für eine QT-Zeit Verlängerung durch den Konsum von Hydroxyzin besonders hoch ist, insbesondere wenn bereits kardiovaskulären Vorerkrankungen

vorliegen und gleichzeitig arrhythmogene Substanzen bzw. Drogen konsumiert werden³³. Kokain ist dafür bekannt, kardiale Arrhythmien auszulösen^{57,58}. Hier wird somit deutlich, dass der Konsum von mit Hydroxyzin verschnittenem Kokain vermehrt kardiale Risiken bergen kann.

Bezüglich der HR fällt auf, dass es unter dem direkten Einfluss des Gemisches Kokain/Hydroxyzin (Expositionsphase) und im Verlauf der gesamten Messung primär zu Abfällen der Messwerte kam. Diese Abfälle waren bei Hydroxyzin und Kokain einzeln verabreicht jedoch auch in einem ähnlichen Ausmaß zu beobachten. Mit Hydroxyzin verschnittenes Kokain wirkt somit wie die einzelnen verabreichten Wirkstoffe eher verlangsamer auf die HR und in vergleichbarer Weise negativ chronotrop auf die Herzen.

5.3.2 CF

Beim CF kam es unter dem direkten Einfluss des Gemisches Kokain/Hydroxyzin (Expositionsphase) vermehrt zu Abfällen der Messwerte. Bei Hydroxyzin als Einzelsubstanz verabreicht, wurden unter deren Einfluss jedoch auch vermehrt Anstiege der Messwerte beobachtet. Mit Hydroxyzin verschnittenes Kokain scheint somit, wie Kokain als Einzelsubstanz, einen tendenziell hemmenden Effekt auf den koronaren Blutfluss zu haben.

5.3.3 LVP_{max}

Unter dem direkten Einfluss des Gemisches Kokain/Hydroxyzin (Expositionsphase) wurden jeweils eine ähnliche Anzahl an Herzen mit Anstiegen und Abfällen der LVP_{max} beobachtet. Die Anstiege fielen jedoch teils stärker aus als die Abfälle. Hier ist besonders hervorzuheben, dass während der Expositionsphase von Kokain und Hydroxyzin als Reinsubstanzen verabreicht, vermehrt Anstiege als Abfälle der Messwerte beobachtet werden konnten. Mit Hydroxyzin verschnittenes Kokain scheint somit im Gegensatz zu den Einzelsubstanzen eher stimulierend auf den LVP_{max} zu wirken.

Im Verlauf der Messung (Erholungsphase) kommt es jedoch auch zu diffus verteilten Anstiegen und Abfällen von *Peaks*, welche auch schon bei Kokain und Hydroxyzin als Reinsubstanzen beobachtet werden konnten. Somit könnte an dieser Stelle diskutiert werden, ob mit Hydroxyzin verschnittenes Kokain kardiale Druckschwankungen auslösen kann. Hierfür sind jedoch weitere Untersuchungen nötig.

5.4 Bedeutung und Problematik für den Konsumenten

Es muss berücksichtigt werden, dass es zwischen den isoliert perfundierten Rattenherzen und den Herzen der menschlichen Konsumenten einige Unterschiede gibt, die für die Fragestellung relevant sind.

Die Versuchsherzen dieser Arbeit waren nicht krankhaft vorbelastet und zeigen somit primär Effekte der Wirkstoffe am gesunden Herzen. In der Realität sieht dies jedoch anders aus, da die Herzen der Konsumenten von Kokain häufig krankhaft vorbelastet sind und somit einer weiteren Belastung schwerer Stand halten. Der reale Konsum von Kokain weist somit häufig Risikofaktoren auf, die bei den gesunden Versuchsherzen dieser Arbeit nicht vorlagen und somit nicht beurteilt werden können.

Insbesondere der langfristige und kontinuierliche Konsum von Kokain gilt als Risikofaktor oder Auslöser für kardiale Schäden^{10,59}. Eine lange und wiederholende Stimulation durch Kokain kann zu einer dauerhaften Einschränkung der kardialen Funktion führen¹⁰. Maceira et al. wiesen bei 71 % der Langzeit-Kokainkonsumenten ohne bestehende kardiale Symptomatik eine linksventrikuläre Dysfunktion nach⁶⁰. Die Herzen der Versuche dieser Arbeit waren jedoch zum ersten Mal Kokain ausgesetzt. Auch durch eine genetisch bedingt erhöhte Disposition für (Neben-)Wirkungen können Konsumenten einem erhöhten Risiko durch die Einnahme von Kokain ausgesetzt werden, insbesondere, wenn dieses mit Hydroxyzin verschnitten ist⁶¹. Es wird der Zusammenhang beschrieben, dass es bei Hydroxyzin besonders zu einer QT-Zeit-Verlängerung kommen kann, wenn der Konsument an einer kardiovaskulären Vorerkrankung leidet und gleichzeitig Drogen wie zum Beispiel Kokain einnimmt, welche Arrhythmien auslösen können^{33,57,58}. Dies stützt die Aussage, dass es durch

die oben genannten Risikofaktoren vermehrt zu kardialen Problemen kommen kann, insbesondere wenn es zur Einnahme des Gemisches Kokain/Hydroxyzin kommt und sich der Konsument insofern den (Neben-)Wirkungen beider Stoffe aussetzt. Hierdurch wird das Risiko für ernsthafte Folgen wie zum Beispiel den kardial bedingten Tod erhöht.

Durch die individuellen Dispositionen und anlagebedingten Unterschiede in der Sensibilität gegenüber Kokain und/oder Hydroxyzin könnten potentiell auch die Unterschiede bei den Messwerten der verschiedenen Parameter bei gleicher Wirkstoffenge in den vorliegenden Versuchen erklärt werden.

Es ist bekannt, dass Kokain und Hydroxyzin Inhibitoren der Isoform CYP2D6 aus der Familie von Cytochrom P450 sind⁸. Es könnte durch diesen Zusammenhang zu einer verringerten Entgiftung von Kokain und Hydroxyzin kommen, da die Konzentration der Wirkstoffe im Organismus erhöht wird. Die Gefahr für den Konsumenten durch eine mögliche Überdosis könne in diesem Zusammenhang steigen.

Ein weiterer Punkt ist, dass Hydroxyzin im therapeutischen Bereich primär oral verabreicht wird²⁹. Wird Hydroxyzin nun als Verschnittstoff von Kokain missbraucht, kommt es auch zum intranasalen oder inhalativen Konsum von Hydroxyzin. Dadurch kann die Pharmakokinetik des Wirkstoffes, wie Absorption und Bioverfügbarkeit, beeinflusst oder verändert werden. Es wäre die Frage zu stellen, ob es womöglich durch diesen Zusammenhang zu schwerwiegenden (Neben-)Wirkungen durch den Wirkstoff kommen könnte. Bisher ist nichts darüber bekannt, wie Hydroxyzin durch diese Konsumformen auf den Organismus wirkt und ob es die grundsätzliche Wirkung von Hydroxyzin beeinflusst.

Grundsätzlich hat die vorliegende Arbeit gezeigt, dass auch im artifiziellen Setting mit Hydroxyzin verschnittenes Kokain große kardiale Risiken bergen kann. Daher dürfte durch die Risikofaktoren des menschlichen Konsumenten und mögliche (Neben-)Wirkungen durch den Konsum des Gemisches Kokain/Hydroxyzin ein hohes Risiko für kardiale Komplikationen bestehen.

5.5 Limitationen

Neben dem im vorangehenden Absatz beschriebenen Umstand, dass die für die vorliegende Arbeit verwendeten gesunden Rattenherzen nicht Eins-zu-eins der Realität des menschlichen Konsumenten entsprechen, sind noch andere Limitationen bei der Bewertung der Ergebnisse zu berücksichtigen.

So sollte beachtet werden, dass das Tiermodell nicht vorbehaltlos auf den menschlichen Organismus übertragbar ist, da sich die Herzen von Ratten und Menschen in ihren Funktionsparametern, Architektur und Sauerstoffverbrauch unterscheiden^{62,63}. So hat eine Ratte mit 250 bis 450 Schlägen pro Minute eine viel höhere physiologische Herzfrequenz als ein Mensch. Rattenherzen können jedoch als suffizienter Annäherungsversuch zu Evaluation der kardialen Wirkung von mit Hydroxyzin verschnittenem Kokain dienen, da eine hinreichende Ähnlichkeit besteht und das Rattenmodell wichtige Einblicke in die Pathophysiologie des Menschen gewähren kann. Außerdem bietet das Rattenmodell wirtschaftliche und logistische Vorteile⁶³.

Ein weiterer einschränkender Punkt ist, dass in diesen Versuchen ausschließlich die Wirkung der Stoffe auf das isoliert perfundierte Herz untersucht wurde. Dieser Umstand wurde an mehreren Stellen bereits angesprochen. Die kardiale Wirkung durch die Reaktion des gesamten Organismus kann insofern durch diese Experimente nicht nachvollzogen werden. Andererseits ist bei dem vorliegenden Versuchsaufbau das Herz unabhängig von jeglichen Störfaktoren durch Einflüsse des Organismus oder beispielweise auch Narkosemittel, welches bei Versuchen an anästhesierten Tieren kontinuierlich verwendet werden muss⁴⁸.

Des Weiteren wurde in dieser Arbeit lediglich die kurzzeitige Wirkung der Wirkstoffe untersucht. Die langfristigen Auswirkungen der Wirkstoffe auf das Herz wurden nicht evaluiert, sodass hierzu auch keine Aussage getroffen werden kann.

Eine weitere Limitation dieser Arbeit besteht darin, dass bei den Versuchen, mit Ausnahme der Kokain-Herzen und einzelner weiterer Versuche, nur ein Herz für eine definierten Wirkstoff-Menge untersucht wurde. Hier sollte erwähnt werden, dass aus tierethischen Aspekten auf weitere Versuche verzichtet wurde, insbesondere, da eine

Dosisabhängigkeit der kardialen Effekte nicht Kernfrage der Arbeit war, sondern lediglich die allgemeine kardiale Wirkung der Wirkstoffe beobachtet werden sollte.

5.6 Schlussfolgerung

In dieser Arbeit wurden ausgehend von einer Fragestellung aus der rechtsmedizinischen Praxis vergleichsweise geringe Mengen der Wirkstoffe Kokain, Hydroxyzin und des Gemisches Kokain/Hydroxyzin bezüglich ihrer Wirkung auf das isoliert perfundierte Langendorff-Herz untersucht.

Hinsichtlich der beobachteten Funktionsparameter HR, CF und LVP_{max} zeigten sich unter dem Einfluss der Einzelsubstanzen im Vergleich mit den Kontrollherzen deutliche Veränderungen der Messwerte. Ähnliche Veränderungen wie unter dem Einfluss der Einzelsubstanzen konnten auch unter dem Einfluss eines Gemisches aus Kokain/Hydroxyzin beobachtet werden. Eine eindeutige Verstärkung oder das Auftreten neuer Effekte ergaben sich nicht. Der Einfluss der Wirkstoffe Kokain und Hydroxyzin war beim Gemisch im Sinne einer Addition dieser Einzelsubstanzen jedoch deutlich erkennbar.

Durch eine mögliche kardiale Vorbelastung und individuelle (genetische) Dispositionen des realen Konsumenten kann daher ein großes kardiale Risiko bei der Einnahme von mit Hydroxyzin verschnittenem Kokain bestehen. Schon im artifiziellen Setting des isoliert perfundierten Langendorff-Herzens, in welchem die Versuchsherzen nicht krankhaft vorbelastet sind, konnte beobachtet werden, dass mit Hydroxyzin verschnittenes Kokain ein kardiales Risiko bergen kann. Bei Drogen-assoziierten Todesfällen, in welchen nur geringe Konzentrationen von Kokain festgestellt werden, sollte somit eine kombinierte (kardiale) Wirkung mit einem Verschnittstoff in Betracht gezogen werden

6 Abbildungen

<i>Abb. 1: Schematische Darstellung der Langendorff-Anlage nach Oskar Langendorff.</i>	12
<i>Abb. 2: Schematische Darstellung der zeitlichen Versuchsdurchführung.</i>	16
<i>Abb. 3: Mischverhältnisse Kokain:Hydroxyzin in Prozent.</i>	18
<i>Abb. 4: Ergebnisse HR des Kontrollherzens ohne Manipulation.</i>	21
<i>Abb. 5: Ergebnisse CF des Kontrollherzens ohne Manipulation.</i>	21
<i>Abb. 6: Ergebnisse LVP_{max} des Kontrollherzens ohne Manipulation.</i>	22
<i>Abb. 7: Ergebnisse HR der ACN – Kontrollgruppe.</i>	23
<i>Abb. 8: Ergebnisse CF der ACN – Kontrollgruppe.</i>	24
<i>Abb. 9: Ergebnisse LVP_{max} der ACN – Kontrollgruppe.</i>	24
<i>Abb. 10: Ergebnisse HR Kokain I der verschiedenen Mengen.</i>	27
<i>Abb. 11: Ergebnisse HR Kokain II, III der verschiedenen Mengen.</i>	28
<i>Abb. 12: Ergebnisse CF Kokain I der verschiedenen Mengen.</i>	29
<i>Abb. 13: Ergebnisse CF Kokain II, III der verschiedenen Mengen.</i>	30
<i>Abb. 14: Ergebnisse LVP_{max} Kokain I der verschiedenen Mengen.</i>	31
<i>Abb. 15: Ergebnisse LVP_{max} Kokain II der verschiedenen Mengen.</i>	32
<i>Abb. 16: Ergebnisse HR Hydroxyzin der verschiedenen Mengen.</i>	35
<i>Abb. 17: Ergebnisse CF Hydroxyzin der verschiedenen Mengen.</i>	36
<i>Abb. 18: Ergebnisse LVP_{max} Hydroxyzin der verschiedenen Mengen.</i>	37
<i>Abb. 19: Ergebnisse HR Gemisch Kokain/Hydroxyzin der verschiedenen Mischverhältnisse.</i>	40
<i>Abb. 20: Ergebnisse CF Gemisch Kokain/Hydroxyzin der verschiedenen Mischverhältnisse.</i>	41
<i>Abb. 21: Ergebnisse LVP_{max} Gemisch Kokain/Hydroxyzin der verschiedenen Mischverhältnisse.</i>	42
<i>Abb. 22: Beispiele der Ergebnisse der Gewebeschnitte in Hämatoxylin-Eosin-Färbung.</i>	43

7 Tabellen

<i>Tabelle 1: Chemikalien Krebs-Henseleit Puffer.</i>	6
<i>Tabelle 2: Labormaterialien und Laborgeräte.</i>	9
<i>Tabelle 3: Langendorff-Anlage, Aufzeichnungssoftware.</i>	10
<i>Tabelle 4: Pharmaka, Gase und Chemikalien.</i>	11
<i>Tabelle 5: Substanzen Krebs-Henseleit Puffer.</i>	13

8 Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Bundeskriminalamt. Rauschgiftkriminalität: Bundeslagebild 2019. (2019).
2. Lange, R. A. & Hillis, D. L. Cardiovascular Complications of Cocaine Use. *English J.* **345**, 351–359 (2001).
3. Schwartz, B. G., Rezkalla, S. & Kloner, R. A. Cardiovascular Effects of Cocaine. *Circulation* **122**, 2558–2569 (2010).
4. Lippi, G., Plebani, M. & Cervellin, G. Cocaine in Acute Myocardial Infarction. *Adv. Clin. Chem.* **51**, 53–70 (2010).
5. Goldstein, R. A., DesLauriers, C. & Burda, A. M. Cocaine: History, Social Implications, and Toxicity-A Review. *Disease-a-Month* **55**, 6–38 (2009).
6. Javaid, J. I., Musa, M. N., Fischman, M., Schuster, C. R. & Davis, J. M. Kinetics of Cocaine in humans after intravenous and intranasal administration. *Biopharm. Drug Dispos.* **4**, 9–18 (1983).
7. Barnett, G., Hawks, R. & Resnick, R. Cocaine Pharmacokinetics in Humans. *J. Ethnopharmacol.* **3**, 353–366 (1981).
8. Rendic, S. Summary of information on human CYP enzymes: Human P450 metabolism data. *Drug Metab. Rev.* **34**, 83–448 (2002).
9. Knuth, M., Temme, O., Daldrup, T. & Pawlik, E. Analysis of cocaine adulterants in human brain in cases of drug-related death. *Forensic Sci. Int.* **285**, 86–92 (2018).
10. Bertolet, B. D. *et al.* Unrecognized Left Ventricular Dysfunction in an Apparently Healthy Cocaine Abuse Population. *Clin. Cardiol* **13**, 323–328 (1990).
11. Chambers, H. F., Morris, D. L., Tauber, M. G. & Modin, G. Cocaine Use and the Risk for Endocarditis in Intravenous Drug Users. *Ann. Intern. Med.* **106**, 833–836 (1987).
12. Isner, J. M. *et al.* Acute Cardiac Events Temporally Related to Cocaine Abuse. *N. Engl. J. Med.* **315**, 1438–1443 (1986).
13. Crumb, W. J. & Clarkson, C. W. Characterization of cocaine-induced block of cardiac sodium channels. *Biophys. J.* **57**, 589–599 (1990).

14. Hale, S. L., Alker, K. J., Rezkalla, S., Figueis, G. & Kloner, R. A. Adverse effects of cocaine on cardiovascular dynamics, myocardial blood flow, and coronary artery diameter in an experimental model. *Am. Heart J.* **118**, 927–933 (1989).
15. Furchgott, R. F., Kirpekar, S. M., Rieker, M. & Schwab, A. Actions and Interactions of Norepinephrine, Tyramine and Cocaine on Aortic Strips of Rabbit and Left Atria of Guinea Pig and Cat. *Dep. Pharmacol.* **142**, 39–58 (1963).
16. Muscholl, E. Effect of Cocaine and Related Drugs on the Uptake of Noradrenaline By Heart and Spleen. *Br. J. Pharmacol. Chemother.* **16**, 352–359 (1961).
17. Vongpatanasin, W., Mansour, Y., Chavoshan, B., Arbique, D. & Victor, R. G. Cocaine Stimulates the Human Cardiovascular System via a Central Mechanism of Action. *Circulation* **100**, 497–502 (1999).
18. Mittleman, M. A. *et al.* Triggering of myocardial infarction by cocaine. *Circulation* **99**, 2737–2741 (1999).
19. Coleman, D. L., Ross, T. F. & Naughton, J. L. *Myocardial Ischemia and Infarction Related to Recreational Cocaine Use. The Western Journal of Medicine* **5**, 444–446 (1982).
20. Brickner, M. E., Willard, J. E., Black, J., Eichhorn, E. J. & Grayburn, P. A. Left Ventricular Hypertrophy Associated With Chronic Cocaine Abuse. *Circulation* **84**, 1130–1135 (1991).
21. Weiss, R. J. & Salem, M. D. Recurrent myocardial cocaine abuse infarction caused by cocaine abuse. *Br. Commun.* **111**, 793 (1985).
22. Hayes, S. N., Moyer, T. P., Morley, D. & Bove, A. A. Intravenous cocaine causes epicardial coronary vasoconstriction in the intact dog. *Am. Heart J.* **121**, 1639–1648 (1991).
23. Pawlik, E., Mahler, H., Hartung, B., Plässer, G. & Daldrup, T. Drug-related death: Adulterants from cocaine preparations in lung tissue and blood. *Forensic Sci. Int.* **249**, 294–303 (2015).
24. Schneider, S. & Meys, F. Analysis of illicit cocaine and heroin samples seized in Luxembourg from 2005-2010. *Forensic Sci. Int.* **212**, 242–246 (2011).

25. Cregler, L. L. & Mark, H. Medical Complications of Cocaine Abuse. *N. Engl. J. Med.* **315**, 1495–1500 (1986).
26. Broséus, J. *et al.* Qualitative, quantitative and temporal study of cutting agents for cocaine and heroin over 9 years. *Forensic Sci. Int.* **257**, 307–313 (2015).
27. Solimini, R. *et al.* Adulteration Practices of Psychoactive Illicit Drugs: An Updated Review. *Curr. Pharm. Biotechnol.* **18**, 524–530 (2017).
28. Broséus, J., Gentile, N. & Esseiva, P. The cutting of cocaine and heroin: A critical review. *Forensic Sci. Int.* **262**, 73–83 (2016).
29. Brunt, T. M. *et al.* An analysis of cocaine powder in the Netherlands: content and health hazards due to adulterants. *Addiction* **104**, 798–805 (2009).
30. Vigne, J. *et al.* QT prolongation induced by hydroxyzine: a pharmacovigilance case report. *Eur J Clin Pharmacol* **71**, 379–381 (2015).
31. Woosley, R. L. Cardiac Actions of Antihistamines. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **36**, 233–252 (1996).
32. Levander, S., Stahle-Bäckdahl, M. & Hägermark, O. Peripheral antihistamine and central sedative effects of single and continuous oral doses of cetirizine and hydroxyzine. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **41**, 435–439 (1991).
33. Schlit, A.-F. *et al.* Risk of QT prolongation and torsade de pointes associated with exposure to hydroxyzine: re-evaluation of an established drug. *Pharmacol. Res. Perspect.* **5**, 1–10 (2017).
34. Gengo, F. M., Dabronzo, J., Yurchak, A., Love, S. & Miller, J. K. The relative antihistaminic and psychomotor effects of hydroxyzine and cetirizine. *Clin. Pharmacol. Ther.* **42**, 265–272 (1987).
35. Estelle, F., Simons, R., Simons, K. J. & Frith, E. M. The pharmacokinetics and antihistaminic of the H1 receptor antagonist hydroxyzine. *J. Allergy Clin. Immunol.* **73**, 69–75 (1984).
36. Magera, B. E., Betlach, C. J., Sweatt, A. P. & Derrick, W. C. J. Hydroxyzine Intoxication in a 13-Month-Old Child. *Pediatrics* **67**, 280–283 (1981).
37. Gameiro, R., Costa, S., Barroso, M., Franco, J. & Fonseca, S. Toxicological analysis of cocaine adulterants in blood samples. *Forensic Sci. Int.* **299**, 95–102 (2019).

38. Kudlacek, O. *et al.* Cocaine adulteration. *J. Chem. Neuroanat.* **83–84**, 75–81 (2017).
39. Wong, A. R. & Rasool, A. H. G. Hydroxyzine-Induced Supraventricular Tachycardia in a Nine-year-old Child. *Singapore Med J* **45**, 90–92 (2004).
40. Yap, Y. G. & Camm, A. J. The current cardiac safety situation with antihistamines. *Clin. Exp. Allergy* **29**, 15–24 (1999).
41. Snitker, S. *et al.* Association of QT-Prolonging Medication Use in CKD with Electrocardiographic Manifestations. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **12**, 1–9 (2017).
42. Wood, A. J. J., Simons, F. E. R. & Simons, K. J. The Pharmacology and Use of H1-Receptor-Antagonist Drugs. *N. Engl. J. Med.* **330**, 1663–1670 (1994).
43. Recanatini, M., Poluzzi, E., Masetti, M., Cavalli, A. & De Ponti, F. QT Prolongation through hERG K⁺ Channel Blockade: Current knowledge and Strategies for the early prediction during Drug Development. *Med. Res. Rev.* **25**, 133–166 (2005).
44. Tagliatalata, M., Timmerman, H. & Annunziato, L. Cardiotoxic potential and CNS effects of first-generation antihistamines. *TiPs* **21**, 52–56 (2000).
45. Bell, R. M., Mocanu, M. M. & Yellon, D. M. Retrograde heart perfusion: The Langendorff technique of isolated heart perfusion. *J. Mol. Cell. Cardiol.* **50**, 940–950 (2011).
46. Gartz, A. *et al.* Effects of cocaine and levamisole (as adulterant) on the isolated perfused Langendorff heart. *Int. J. Legal Med.* **134**, 1741–1752 (2020).
47. Phillis, B. D., Irvine, R. J. & Kennedy, J. A. Combined cardiac effects of cocaine and the anabolic steroid, nandrolone, in the rat. *Eur. J. Pharmacol.* **398**, 263–272 (2000).
48. Simkhovich, B., Kloner, R. A., Alker, K. J. & Giaconi, J. Time Course of Direct Cardiotoxic Effects of High Cocaine Concentration in Isolated Rabbit Heart. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **23**, 509–516 (1994).
49. Catravas, J. O & Waters, I. W. Acute Cocaine Intoxication in the Conscious Dog: Studies on the Mechanism of Lethality. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **217**, 350–356 (1981).

50. Fischman, M. W. *et al.* Cardiovascular and Subjective Effects of Intravenous Cocaine Administration in Humans. *Arch. Gen. Psychiatry* **33**, 983–989 (1976).
51. Resnick, R., Kestenbaum, R. & Schwartz, L. Acute systemic effects of cocaine in man: a controlled study by intranasal and intravenous routes. *Science (80-)*. **195**, 696–698 (1977).
52. Hale, S. L., Alker, K. J., Rezkalla, S. H., Eisenhauer, A. C. & Kloner, R. A. Nifedipine protects the heart from the acute deleterious effects of cocaine if administered before but not after cocaine. *Circulation* **83**, 1437–1443 (1991).
53. Vatner, S. F. Correlation between acute reductions in myocardial blood flow and function in conscious dogs. *Circ. Res.* **47**, 201–207 (1980).
54. Boehrer, J. D. *et al.* Hemodynamic Effects of Intranasal Cocaine in Humans. *J Am Coll Cardiol.* **20**, 90–93 (1992).
55. Spiehler, V. R. & Fukumoto, R. I. *Another Fatal Case Involving Hydroxyzine.* *Journal of Analytical Toxicology* **8**, (1984).
56. Johnson, G. R. A Fatal Case Involving Hydroxyzine. *J. Anal. Toxicol.* **6**, 69–70 (1982).
57. Lathers, M., Tyau, S. Y., Spino, M. & Agarwal, I. Cocaine-Induced and Seizures , Arrhythmias Sudden Death. *Clin. Pharmacol.* **28**, 584–593 (1988).
58. Cregler, L. L. & Mark, H. *Relation of Acute Myocardial Infarction to Cocaine Abuse.* (1985).
59. Howard, R. E., Hueter, D. C. & Davis, G. J. Acute Myocardial Infarction Following Cocaine Abuse in a Young Woman With Normal Coronary Arteries. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* **254**, 95–96 (1985).
60. Maceira, A. M. *et al.* Long term effects of cocaine on the heart assessed by cardiovascular magnetic resonance at 3T. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* **16**, 1–12 (2014).
61. Hollander, J. E. *et al.* Predictors of Coronary Artery Disease in Patients with Cocaine-associated Myocardial Infarction. *Amercian J. Med.* **102**, 158–163 (1997).
62. Falcao-Pires, I. & Leite-Moreira, A. F. Animal Models of Cardiovascular Diseases. *J. Biomed. Biotechnol.* **2011**, 1–13 (2011).

63. Milani-Nejad, N. & Janssen, P. M. L. Small and Large Animal Models in Cardiac Contraction Research: Advantages and Disadvantages. *Pharmacol Ther.* **141**, 1235–249 (2014).

Danksagung

Ohne die Unterstützung zahlreicher Personen und Institutionen hätte die vorliegende Dissertation in dieser Form nicht realisiert werden können. Für die vielfältig erfahrene Hilfe möchte ich mich an dieser Stelle sehr herzlich bedanken.

Mein besonderer Dank gilt dem Institut für Rechtsmedizin unter der Leitung von Frau Prof. Dr. Stefanie Ritz-Timme, meiner Doktormutter, für die Betreuung dieser Arbeit. Ohne Ihre Unterstützung und konstruktive Anregungen wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Des Weiteren bedanke ich mich bei Herrn Dr. Felix Mayer für sein stetiges Feedback zu dieser Arbeit. Sein großes Engagement und seine fachlichen Hinweise haben wesentlich zum erfolgreichen Abschluss der Arbeit beigetragen.

Darüber hinaus bedanke ich mich bei Frau Dr. Evelyn Pawlik für Ihre fachliche Unterstützung und konstruktive Kritik.

Ich danke außerdem dem Labor für experimentelle Anästhesiologie unter der Leitung von Frau Prof. Dr. Inge Bauer, die Ihre Einrichtung freundlicher Weise dem Institut für Rechtsmedizin zur Durchführung der Versuche bereitgestellt hat. Außerdem gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. Dr. Huhn für die Bereitstellung der Methodik.

Mein Dank gilt auch meinen Eltern, Elvira Eckhardt und Dr. Peter Eckhardt, meiner Schwester, Dr. Sabine Wächter, meinem Schwager, Dr. Christian Wächter, und meinem Partner, Christian Kalla, für Ihren moralischen Beistand, ihr Verständnis und ihre Unterstützung während der Anfertigung dieser Promotionsschrift.