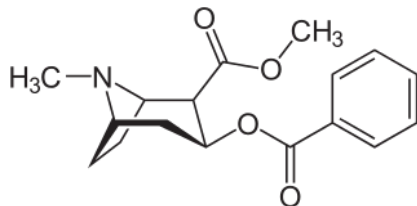


### Toxische Wirkungen von Kokain

Theresa Martin, Ralf Stahlmann  
 Institut für Klinische Pharmakologie und  
 Toxikologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin

Kokain wurde erstmals 1884 an der Augenklinik in Wien als Lokalanästhetikum eingesetzt. Bereits zwei Jahrzehnte später gelang es, mit der Entwicklung von Procain durch Strukturmodifikation die lokalanästhesierende Wirkung von der suchtauslösenden zu trennen. Ein Erfolg, der in der Reihe der Opioide bis heute ausgeblieben ist. Die psychischen Effekte des Kokains entsprechen einer Kombination der Wirkungen von Stimulantien und Halluzinogenen. Der zugrunde liegende Mechanismus ist weitgehend bekannt. Kokain beeinflusst die Kommunikation der Nervenzellen im Gehirn. Durch eine Hemmung der Wiederaufnahme von biogenen Aminen, insbesondere Serotonin und Dopamin, erhöht sich deren Konzentration im synaptischen Spalt. Es kommt zu einer extrem starken Stimulation, die jedoch nicht die diversen toxischen Wirkungen bei chronischer Zufuhr erklärt.



**Strukturformel von Kokain**, dem Hauptalkaloid aus dem Kokastrauch (*Erythroxylon coca*). Das tertiäre Amin verfügt über zwei Esterfunktionen und vier Asymmetriezentren.

### Akute Koronarspasmen

Ein bekanntes Risiko des Kokaingebrauchs sind kardiotoxische Wirkungen. Kokain verursacht eine Konstriktion der Koronararterien, erhöht den myokardialen Sauerstoffbedarf und bewirkt eine Thrombozytenaggregation. Ein im *New England Journal of Medicine* veröffentlichter Fallbericht über eine 58-jährige Patientin aus Massachusetts, USA, beschreibt eindrücklich die Bemühungen der Kardiologen um eine exakte Diagnose und Therapie der akuten Koronarspasmen dieser Patientin, die schließlich an einem akuten Herzinfarkt verstarb. Eine toxikologische Urinanalyse zeigte, dass sie offenbar während des Krankenhausaufenthaltes Kokain zugeführt hatte.<sup>1</sup>

### Autophagozytose – Wie Kokain das Gehirn zerstört

Als Folgen des Dauergebrauchs von Kokain drohen diverse neurotoxische Wirkungen, wie zum Beispiel Depressionen, Paranoia und schließlich allgemeiner körperlicher Verfall. Die Mechanismen dieser Wirkungen sind weitgehend ungeklärt.

Neurologen von der *Johns Hopkins University* in Baltimore konnten zeigen, dass Kokain eine zytotoxische Wirkung besitzt, die mit selektiver Steigerung der Autophagozytose einhergeht. Autophagozytose ist ein physiologischer Prozess, bei dem Zellorganellen degradiert werden.<sup>2</sup>

Die Wissenschaftler untersuchten *in vitro* den Einfluss von Kokain auf Neuronen aus dem Gehirn von Mäusen. Sie stellten fest, dass durch Gabe von Kokain zwei Biomarker nachweislich verändert sind. Diese Veränderung der Biomarker ist charakteristisch für eine verstärkte Autophagozytose. Zum einen wurde ein erhöhtes Vorkommen des Proteins LC3 (*light chain-3*) in den Zellen verzeichnet. Dieses Protein ist ein wichtiger Vermittler der Autophagozytose und steht am Anfang des Prozesses. Durch eine Addition von Phosphatidylethanolamin wird LC3-II gebildet. Durch einen Überschuss an LC3 werden zu viele Autophagosomen synthetisiert und der Abbauprozess verläuft zu schnell.

Zusätzlich zur LC3-Zunahme nahm das Vorkommen des Proteinkomplexes Nucleoporin 62 (p62) ab. Dieses Protein ist an wichtigen Transportprozessen in der Zelle beteiligt, bei denen neu synthetisierte Proteine an ihre Bestimmungsorte transportiert werden. Die Degradierung dieses Proteins verlangsamt den Aufbauprozess und stellt einen weiteren wichtigen Marker für die Autophagozytose dar.<sup>2</sup>

### Zytotoxische Wirkung durch GAPDH-Nitrosylierung

Dieser Befund der überaktiven Autophagozytose führte zur Aufklärung des Wirkmechanismus. Ausschlaggebend dafür ist die Glycerinaldehyd-3-phosphat-Dehydrogenase (GAPDH). Dieses Enzym ist nicht nur essentiell für die Umwandlung von ADP zu ATP, sondern beeinflusst auch die Genexpression und kann eine Autophagozytose auslösen. Letzteres wird über den NO/GAPDH-Signalweg vermittelt. Den Prozess der GAPDH-Nitrosylierung mit Stickstoffmonoxid triggert Kokain und somit existiert ein weiterer Mechanismus, durch den Kokain die Autophagozytose auslöst. Weitere Untersuchungen sind von möglicher therapeutischer Relevanz.<sup>2</sup>

### Fazit

Aktuell veröffentlichte Erkenntnisse über die Mechanismen der Kokain-induzierten Neurotoxizität könnten dazu beitragen, neue Formen der Therapie zu entwickeln.

1) Almaddah N, Ajayi T.O. Cocaine-induced coronary-artery vasospasm. *N Engl J Med* 2016; 374:e5 (February 4, 2016)

2) Guha P, Harraz MM, Snyder SH. Cocaine elicits autophagic cytotoxicity via a nitric oxide-GAPDH signaling cascade. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016 Feb 2;113(5):1417-22.