

Aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Standort Innenstadt und Großhadern
Direktor: Prof. Dr. med. Peter Bartenstein

**[¹²³I]-ADAM und [^{99m}Tc]-TRODAT-1:
Szintigraphische in vivo Darstellung der
serotonergen und dopaminergen
Transportersysteme
anhand von Micro-SPECT
im ZNS von Ratten**

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



Vorgelegt von Sandro Valle
aus München
2009

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Peter Bartenstein

**Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Thomas Zetzsche
Priv. Doz. Dr. Diethilde Theil**

**Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Christian la Fougère**

**Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c.
M. Reiser, FACR, FRCR**

Tag der mündlichen Prüfung: 10.12.2009

Ὅκοσα φάρμακα οὐκ ἰῆται, σίδηρος ἰῆται· ὅσσα σίδηρος οὐκ ἰῆται,
πῦρ ἰῆται· ὅσσα δὲ πῦρ οὐκ ἰῆται ταῦτα χρή νομίζειν ἀνίητα.

Quae medicamenta non sanant, ferrum sanat; quae ferrum non sanat,
ignis sanat; quae vero ignis non sanat, insanabilia reputari oportet.

Hippokrates, Aphorismen 7,87

Inhaltsverzeichnis

1	<u>EINLEITUNG</u>	1
2	<u>DAS SEROTONERGE SYSTEM</u>	4
2.1	Allgemeiner Überblick über prä- und postsynaptische Übertragung.....	4
2.2	Serotonin	6
2.3	Anatomie des serotonergen Systems im ZNS.....	10
2.4	Serotoninrezeptoren	13
2.5	Erkrankungen des serotonergen Systems	16
2.5.1	Depression	17
2.5.1.1	Definition, Klinik und Epidemiologie	17
2.5.1.2	Ursachen - Serotonin und Depression	18
2.5.1.3	Liquor- und Blutuntersuchungen	20
2.5.1.4	Postmortem-Untersuchungen.....	21
2.5.1.5	Therapie der Depression	22
3	<u>DAS DOPAMINERGE SYSTEM</u>	25
3.1	Allgemeine prä- und postsynaptische Übertragung.....	25
3.2	Dopamin.....	25
3.3	Anatomie des dopaminergen Systems im ZNS	28
3.4	Dopaminerge Projektionen.....	29
3.5	Dopaminrezeptoren	30
3.6	Erkrankungen des dopaminergen Systems	33
3.6.1	Morbus Parkinson	33
3.6.2	Depression	34
3.6.2.1	Therapie der Depression	35
3.6.3	Störungen aus dem schizophrenen Formenkreis	35
3.6.3.1	Postmortem-Untersuchungen.....	37
3.6.4	ADHS und Methylphenidat	38

4	<u>DARSTELLUNG DES MONOAMINERGEN SYSTEMS</u>	40
4.1	Prinzipien der Bildgebung	40
4.1.1	Grundlagen szintigraphischer Darstellung	40
4.1.2	Gammakamera	44
4.1.3	SPECT (Single-Photon-Emissionscomputertomographie)	45
4.1.4	Bildrekonstruktion	46
4.1.5	Micro-SPECT am Kleintiermodell	46
4.1.6	Anwendung von Micro-SPECT bei Kleintieren	47
4.2	Bildgebung des serotonergen Systems	48
4.2.1	Radiopharmaka für die Darstellung des Serotonintransporters (SERT)	49
4.2.1.1	PET-Radiopharmaka	49
4.2.1.2	SPECT-Radiopharmaka	50
4.2.2	Darstellung des serotonergen Systems bei Depression	51
4.2.3	Darstellung des serotonergen Systems bei Schizophrenie	53
4.2.4	[¹²³ I]-ADAM	54
4.3	Bildgebung des dopaminergen Systems	56
4.3.1	Radiopharmaka für die Darstellung des Dopamintransporters (DAT)	56
4.3.1.1	PET-Radiopharmaka	56
4.3.1.2	SPECT-Radiopharmaka	58
4.3.2	Darstellung des dopaminergen Systems bei Depression	58
4.3.3	Darstellung des dopaminergen Systems bei Schizophrenie	60
4.3.4	[^{99m} Tc]-TRODAT-1	61
5	<u>MATERIAL UND METHODIK</u>	64
5.1	Pharmazeutika und Radiomarkierung	64
5.1.1	[¹²³ I]-ADAM	64
5.1.2	[^{99m} Tc]-TRODAT-1	65
5.1.3	Fluoxetin und Methylphenidat	66
5.2	Bildakquisition und -verarbeitung	66
5.2.1	Aufbau der Pinholekollimatoren	66
5.2.2	Bildakquisition und Auswertung	68
5.2.3	Bildrekonstruktion und -nachbearbeitung	70
5.2.4	Phantomexperimente	71

5.2.5	Tierversuche	72
5.2.5.1	Versuchsaufbau.....	72
5.2.5.2	[¹²³ I]-ADAM und Fluoxetin	75
5.2.5.3	[^{99m} Tc]-TRODAT-1 und Methylphenidat.....	77
5.2.6	Regions of Interest	78
5.3	Auswertung der spezifischen Bindung der Radioliganden.....	79
5.4	Statistische Analyse.....	80
6	<u>ERGEBNISSE</u>	81
6.1	Tierversuche mit [¹²³ I]-ADAM.....	81
6.1.1	Darstellung des SERT bei nicht prämedizierten Versuchstieren	81
6.1.2	Darstellung des SERT nach Fluoxetin-Gabe	81
6.2	Tierversuche mit [^{99m} Tc]-TRODAT-1.....	86
6.2.1	Darstellung des DAT bei nicht prämedizierten Versuchstieren	86
6.2.2	Darstellung des DAT nach Methylphenidat-Gabe.....	87
7	<u>DISKUSSION</u>	90
7.1	Darstellung des monoaminergen Systems mit Micro-SPECT.....	90
7.2	Tierversuche mit [¹²³ I]-ADAM	91
7.2.1	Darstellung des SERT bei nicht prämedizierten Versuchstieren	91
7.2.2	Darstellung des SERT nach Fluoxetin-Gabe	95
7.3	Tierversuche mit [^{99m} Tc]-TRODAT-1.....	97
7.3.1	Darstellung des DAT bei nicht prämedizierten Versuchstieren	98
7.3.2	Darstellung des DAT nach Methylphenidat-Gabe.....	100
8	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	103

LITERATURVERZEICHNIS.....	106
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	125
TABELLENVERZEICHNIS.....	128
ABKÜRZUNGEN.....	129
DANKSAGUNG	131
LEBENS LAUF	132

1 EINLEITUNG

Die Entdeckung der radioaktiven Strahlung stellt für die Entwicklung der modernen Medizin einen wichtigen Schritt dar. Wilhelm Conrad Röntgen, Henri Becquerel, Marie und Pierre Curie, Max Planck, Albert Einstein, Nils Bohr, Ernest Rutherford und Ernest Lawrence bereiteten im 19. und 20. Jahrhundert den Weg von der Entdeckung der Röntgenstrahlen bis zur Protonentherapie.

In den letzten Jahrzehnten des 20. Jahrhunderts erfuhren bildgebende Verfahren einen großen technischen Fortschritt und wurden immer weiter verbreitet.

Der Arzt greift dabei auf ein reiches Repertoire an technischen Hilfsmitteln und Geräten zurück. Häufiger Bestandteil der Diagnostik sind hierbei die Ultraschall-Diagnostik (Sonographie), die Computertomographie (CT), die Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT, Kernspintomographie), weiterhin die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und die Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT).

Dies ermöglicht dem Arzt sowohl eine präzise, schnelle und nach Möglichkeit kostengünstige Diagnostik zu betreiben als auch neue Möglichkeiten der Therapie zu finden und weiter auszubauen. Hierbei sollte der untersuchte Patient von verkürzten Untersuchungs- und Wartezeiten bei geringeren Strahlendosisbelastungen profitieren. Ebenso ist es nur empfehlenswert im Rahmen des wichtigen und immer wichtiger werdenden ökonomischen Handelns keine unnötigen und zu teuren Untersuchungen durchzuführen. Auch hier ist der Arzt zu einer von vornherein vernünftigen Wahl der Diagnostik verpflichtet, die schlussendlich ein möglichst sicheres Resultat liefern sollte.

Vorliegende Arbeit befasst sich mit bildgebenden Verfahren für die funktionelle Darstellung von zerebralen Transportersystemen (Serotonin und Dopamin) im ZNS von Ratten. Gerade für das ZNS existieren vielfältige und sich im stetigen Modernisierungsprozess befindliche Modalitäten.

In der neurologischen Diagnostik spielen die morphologischen bildgebenden Verfahren wie die CT und vor allem die MRT im klinischen Alltag eine herausragende Rolle. Diese als *statisch* bezeichneten Verfahren können jedoch verschiedene neurologische Syndrome, welche ohne entsprechende anatomische Veränderungen einhergehen, nicht identifizieren, obwohl diese eine funktionelle Störung verursachen.

Erst in letzter Zeit zeigt sich die Entwicklung der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT), bei der nicht nur einzelne Bilder, sondern ein

zeitlicher Verlauf aufgezeichnet wird, positiv auf die Diagnostik und Therapie von psychischen Störungen, wie Depressionen, Angst- und Zwangsstörungen.

Die Besonderheit nuklearmedizinischer diagnostischer Verfahren wie der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) sowie der Single-Photonen-Emissions-Tomographie (SPECT) besteht in der Möglichkeit, im intakten menschlichen Organismus ablaufende Stoffwechselvorgänge von außen dreidimensional sicht- und messbar zu machen.

Dabei erlaubt die SPECT, als kostengünstiges und im klinischen Alltag weitverbreitetes Verfahren, eine qualitative wie auch semiquantitative Aussage beispielsweise über Blutfluss, Stoffwechsel oder Rezeptorstatus in definierten Hirnregionen zu treffen.

Die PET hingegen liefert, neben der qualitativen, auch eine quantitative Aussage mit höherer räumlicher und zeitlicher Auflösung. Allerdings ist diese Methode aufgrund der Verwendung kurzlebigerer Radionuklide und der dadurch notwendigen Koppelung an einen Ringbeschleuniger (Zyklotron) personal- und kostenintensiv, sodass sie in Deutschland bisher nicht flächendeckend zur Verfügung steht.

So hat sich die SPECT an einer hohen Zahl von Kliniken und nuklearmedizinischen Abteilungen durchgesetzt und kann folglich als Standard-Diagnoseverfahren herangezogen werden.

Um die spezifischen funktionellen Strukturen im ZNS darstellbar zu machen, die im Rahmen dieser Arbeit von Interesse sind, werden unterschiedliche Radiopharmaka verwendet.

Als *Radiopharmakon* bezeichnet man in der Nuklearmedizin Substanzen, die mit einer geringen Menge eines kurzlebigen radioaktiven Nuklids (Radio-Isotop) markiert sind. Sie folgen im Körper dem durch das Pharmakon vorgegebenen Weg (Tracer-Prinzip) und erlauben durch die emittierte Strahlung eine Verfolgung von außen (bei γ -strahlenden Nukliden) oder eine gezielte therapeutische Wirkung am Zielort (bei β -strahlendem Radio-Isotop).

- ◆ [^{123}I]-ADAM: Bei diesem Radioliganden handelt es sich um einen in neuester Zeit beschriebenen ^{123}I -markierten Tracer für die spezifische Untersuchung des präsynaptischen Serotonintransporters (SERT) mittels SPECT.
- ◆ [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]-TRODAT-1: Bei diesem Radioliganden, einem Derivat aus der Tropan-Familie, handelt es sich um ein relativ neues, aber dennoch bereits weitgehend etabliertes Technetium-99m-markiertes Radiopharmakon für die spezifische Untersuchung des striatalen präsynaptischen Dopamintransporters (DAT) mittels SPECT.

→ **Serotonin** gehört zur Gruppe der biogenen Amintransmitter, welche ein unerlässlicher Bestandteil im neuronalen Netzwerk sind. U.a. spielt Serotonin eine große Rolle bei der Vasokonstriktion, hat stimulierende Effekte auf das Herz, erregt Baro- und Chemorezeptoren und hat eine erhebliche Bedeutung bei vielen komplexen vegetativen Funktionen.

Der Serotonintransporter (SERT) reguliert den Rücktransport von Serotonin aus dem synaptischen Spalt in die Zelle. [¹²³I]-ADAM bindet an den SERT und ermöglicht damit, mögliche pathologische Veränderungen in der Dichte des Transporters zu untersuchen. Eine Bildgebung dieser Strukturen mag ein wichtiges Instrument sein, um einerseits die Wirkungsmechanismen zu evaluieren, wie z.B. die Veränderung des Serotonintransporters als Ziel von allgemein genutzten und bekannten Antidepressiva, und andererseits so die Behandlung erkrankter Patienten zu überwachen.

→ **Dopamin** ist ebenfalls ein unabkömmlicher Neurotransmitter im Körper des Menschen und ist an der Regulierung etlicher Hormonwirkungen beteiligt. Zahlreiche Medikamente und Neuroleptika beeinflussen die Besetzung der Dopaminrezeptoren und zeigen eine Wirkung auf den Dopamintransporter (DAT). Das dopaminerge System ist ebenfalls bei verschiedenen pathologischen Vorgängen im ZNS wie Depressionen, Sucht, Schizophrenie und der Parkinsonkrankheit involviert.

In diesem Zusammenhang ermöglicht die gezielte Untersuchung des DAT mittels [^{99m}Tc]-TRODAT-1 eine effektive Untersuchung von Krankheitsbildern aus diesem Formenkreis.

Diese Arbeit befasst sich sowohl mit der nativen Darstellung des dopaminergen und serotonergen Systems via Micro-SPECT, mit dem Ziel der in vivo Messung des Serotonintransporters (SERT) und des Dopamintransporters (DAT), als auch mit der Beeinflussung dieser Systeme durch spezifische Pharmaka wie Fluoxetin (selektiver Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI)) und Methylphenidat (DAT-Blocker).

2 DAS SEROTONERGE SYSTEM

2.1 Allgemeiner Überblick über prä- und postsynaptische Übertragung

Die Übertragung einer Erregung von einem Neuron auf das nachfolgende und der gesamte damit verbundene Informationsaustausch ist ein komplexer Prozess.

Innerhalb der Nervenzellen wird Information durch Aktionspotentiale fortgeleitet. Ihre Weitergabe von einer Zelle zur nächsten geschieht an morphologisch speziell ausgestalteten Kontaktstellen, den *Synapsen*. Dabei wird ein Aktionspotential (AP) nicht ohne weiteres über eine Synapse geleitet. Vielmehr werden besondere Mechanismen der Übertragung zwischengeschaltet, die an *chemischen Synapsen* einen Überträgerstoff, bei *elektrischen Synapsen* hingegen eine spezielle Elektrizitätsverteilung nutzen.

Von bedeutendem Interesse sind die chemischen Synapsen, da sie zum einen komplexe Interaktionen zwischen den Zellen erlauben, und zum anderen bestimmte pathologische Prozesse an ihnen ablaufen können. Überdies sind sie bevorzugter Angriffspunkt vieler pharmakologischer Wirkstoffe. Sie sind somit auch aus therapeutischer Sicht eine wichtige Komponente der Medizin (Schmidt et al., 2004).

Ein Aktionspotential depolarisiert die kolbenförmige präsynaptische Endigung der Nervenzelle, woraufhin lokalisiert ein Überträgerstoff (Transmitter) in definierten Mengen (Quanten) in den synaptischen Spalt zwischen der präsynaptischen und der postsynaptischen Zelle ausgeschüttet wird. Der Transmitter diffundiert zur postsynaptischen Zellmembran und wird dort an spezifischen Rezeptoren gebunden, worauf sich reaktiv Membrankanäle öffnen und Ionenströme fließen, welche über eine Potentialänderung z.B. ein erneutes Aktionspotential auslösen.

Ein Schema der chemischen Synapse zeigt **Abbildung 1**.

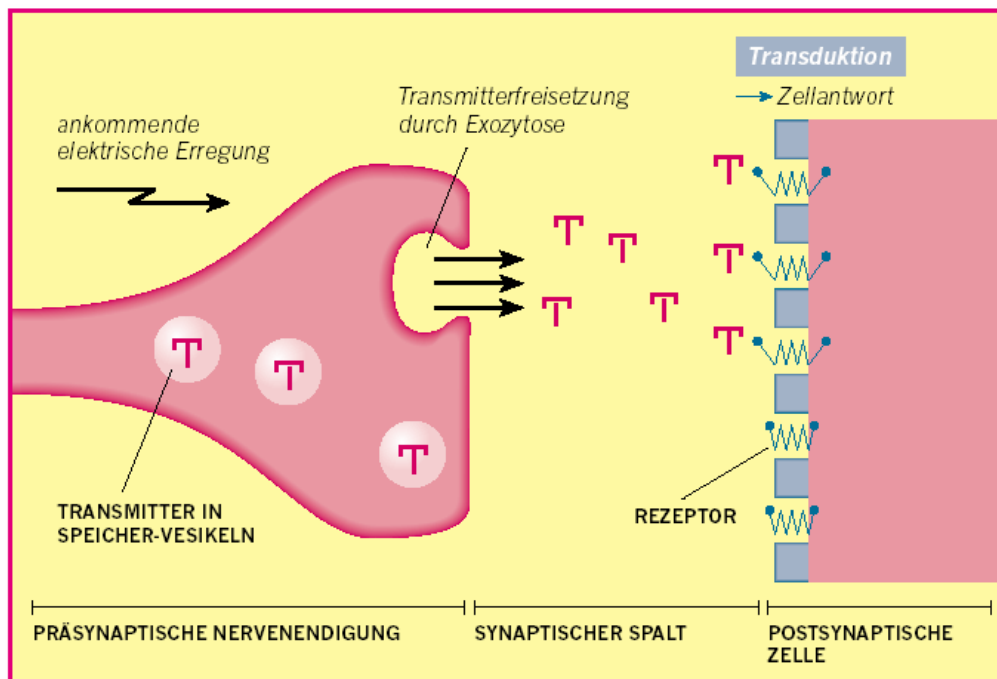


Abb. 1: Schema einer chemischen synaptischen Übertragung (Reeh und Fetzer, 2002) - Mit freundlicher Erlaubnis von Novartis Pharma GmbH

Nach vollendeter Signalübertragung wird der Überträgerstoff entweder durch Abbauprozesse oder durch eine aktive Wiederaufnahme (Re-Uptake) in die präsynaptische Zelle mit Hilfe spezieller Transportmoleküle (Pumpen oder Carrier) inaktiviert.

Transmitter haben also in erster Linie die Aufgabe, biologische Informationen von einer Zelle zur anderen zu übertragen und damit eine gerichtete Weiterleitung von Signalen zu garantieren.

Nun gibt es je nach Transmittersubstanz verschiedene Synapsen, wobei die Spezifität der Neurotransmitter für ein Neuron u.a. die Einteilung in cholinerge, adrenerge und peptiderge Synapsen erlaubt.

Generell werden zurzeit zehn wichtige Substanzen als Neurotransmitter angesehen:

Acetylcholin	Glutamat
Adrenalin	Glycin
ATP / Adenosin	Histamin
Dopamin	Noradrenalin
γ -Aminobuttersäure (GABA)	Serotonin

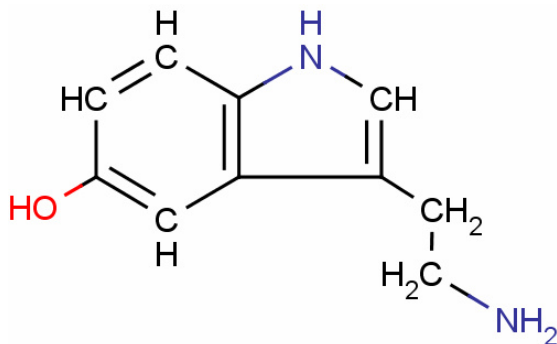
Hinzu kommen noch höhermolekulare Substanzen wie die Peptide als Co-Transmitter zum Einsatz (Neurokinin, Substanz P; Opiode u.a.).

Dopamin, *Serotonin*, Adrenalin, Noradrenalin und Histamin zählen zum System der biogenen Amine und sind biochemisch eng miteinander verwandt. Sie sind in der Lage, sowohl stimulierende als auch inhibierende Effekte auszulösen.

2.2 Serotonin

Obgleich bereits Anfang des 19. Jahrhunderts die Existenz eines bestimmten vasogen aktiven Faktors im Blut postuliert wurde, gelang erst 1948 dessen Isolierung, chemische Synthese und Identifizierung als *5-Hydroxytryptamin* (Rapport, 1997). Die entscheidende Vorarbeit - die Entdeckung des „Enteramins“ aus enterochromaffinen Zellen des Gastrointestinaltrakts - wurde von Erspamer (Erspamer und Vialli, 1937) geleistet. Aufgrund seiner Extrahierung aus Rinderblutserum und seiner blutdrucksteigernden Wirkung wurde die Bezeichnung „Sero-*tonin*“ festgelegt.

Serotonin ist ein im Pflanzen- und Tierreich weit verbreitetes biogenes Amin. Es gehört zu einer Gruppe aromatischer Verbindungen, den *Indolen*.



- Summenformel: C₁₀H₁₂N₂O
- Synonym: 5-Hydroxytryptamin (5-HT)
- Systematischer Name: 3-(2-Aminoethyl)indol-5-ol
- Molmasse: 176,218 g/mol
- CAS Registry Number: 50-67-9

Abb. 2: Strukturformel von Serotonin

Serotonin wird über mehrere Zwischenschritte aus der essentiellen Aminosäure L-Tryptophan synthetisiert (**Abbildung 3**).

- 1) Zuerst wird Tryptophan durch die Tryptophan-5-Hydroxylase (TPH) zu 5-Hydroxytryptophan (5-HTP) hydroxyliert.
- 2) 5-HTP wird von der unspezifischen aromatischen L-Aminosäure-Decarboxylase (AADC) zum Amin (Serotonin = 5-HT) decarboxyliert.
- 3) Abgebaut wird es durch die Monoaminoxidase-A und Aldehyddehydrogenasen zu 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIAA).

4) In der Epiphyse wird Serotonin durch die Serotonin-N-Acetyltransferase zu N-Acetylserotonin metabolisiert.

5) Schlussendlich wird es dort durch die 5-Hydroxyindol-O-Methyltransferase zu N-Acetyl-5-Methoxytryptamin (Melatonin) verstoffwechselt (Keith, 2001a).

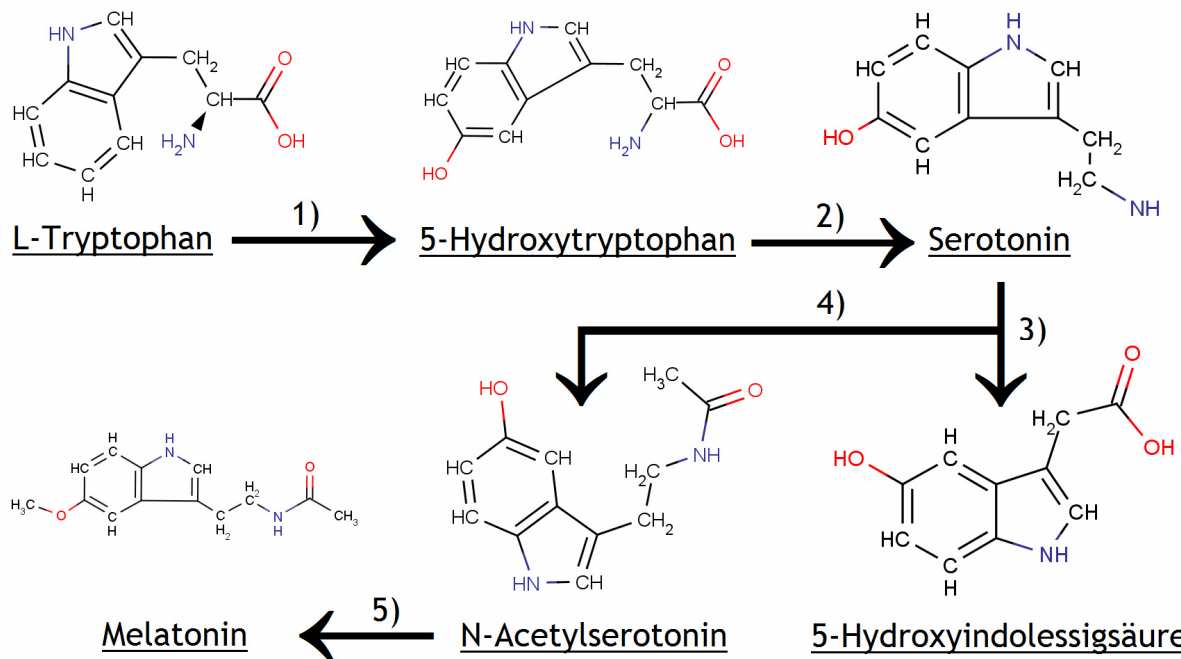


Abb. 3: Syntheseweg von Serotonin aus der Ausgangssubstanz L-Tryptophan bis zur Synthese von Melatonin im Corpus pineale

In der Regel wird rund 1% des mit der Nahrung aufgenommenen Tryptophans in 5-HT umgewandelt. Nachdem L-Tryptophan durch einen spezifischen Carrier für neutrale Aminosäuren ins zentrale Nervensystem und durch die Plasmamembran des Neurons gelangt ist, wird 5-HT in Vesikeln serotonerger Neurone gespeichert. 5-HT selbst kann dabei nicht die Blut-Hirn-Schranke passieren, da das Molekül durch die Hydroxylgruppe in Position fünf des Indolgerüsts und durch die Aminogruppe, die bei physiologischem pH als Protonenakzeptor dient, hydrophil ist. Das bedeutet, dass die oben beschriebenen Syntheseschritte zwangsweise auch im ZNS ablaufen müssen.

Hierbei ist der Gehalt an Tryptophan im Gehirn mit dessen Konzentration im Serum und der Aktivität der Tryptophanhydroxylase gekoppelt.

Der geschwindigkeitslimitierende Faktor ist der TPH-vermittelte Reaktionsweg. Dieses Enzym konnte in zwei Untertypen aufgeschlüsselt werden: TPH1, gefunden in unterschiedlichen Gewebsarten, und TPH2, einer gehirnspezifischen Isoform (Schröder et al., 1999).

Über einen Anstieg der Ionenströme (Ca^{2+} , Na^{+}) wird die Freisetzung von 5-HT in den synaptischen Spalt induziert. Serotonin kann seine eigene Freisetzung über präsynaptische 5-HT₁-Autorezeptoren hemmen (Reeh und Fetzer, 2002).

Der größte Teil des körpereigenen Serotonins im menschlichen Organismus (ca. 98%) befindet sich in den enterochromaffinen Zellen des Gastrointestinaltraktes, in den Thrombozyten, wo es als vasokonstriktorisches Faktor fungiert („serum tonus“) (Rapport, 1997), weiterhin in Lunge, Milz, Herz und anderen Organsystemen. Serotonin hat sowohl vasokonstriktorisches als auch vasodilatatorische Effekte auf den Gefäßtonus (Nieren-, Darm-, Lungenarterien). Zudem hat Serotonin stimulierende Effekte auf Herz, Baro- und Chemorezeptoren (Reeh und Fetzer, 2002) und Sexualfunktionen im Gehirn (McIntosh und Barfield, 1984). Serotonerge Neurone spielen überdies eine Rolle bei der Kontrolle von Emotionen, der Schmerzempfindung, der Körpertemperatur und des Appetits (Aktories et al., 2005; Mukaida et al., 2007) sowie bei Aggression (Sheard, 1969), Angst (Chopin und Briley, 1987), Schmerz (Tenen, 1967) oder Gemütslage (Golden et al., 1991). Da Serotonin von der Epiphyse zu Melatonin abgebaut wird, wird eine Beteiligung am Schlaf-Wach-Rhythmus postuliert (Jouvet, 1967).

Serotonin hat somit eine erhebliche Bedeutung als Neurotransmitter sowie als Regulator der Vigilanz und anderer komplexer vegetativer Funktionen.

Ein essentieller Bestandteil einer funktionierenden Informationsübertragung ist die schnelle Beendigung der Neurotransmission.

Dies wird hauptsächlich erreicht durch den raschen Rücktransport des Stoffes über spezifische Carriermechanismen zurück in die Synapse oder benachbarte Gliazellen.

Die meisten Transporter dieser Art gehören zur Gruppe der präsynaptischen $[Na^+/Cl^-]$ -Transporter mit einer ähnlichen Membranstruktur, bestehend aus zwölf transmembranären Segmenten (Giros und Caron, 1993; Nelson, 1998) und einer großen extrazellulären Schleife, die u.a. für die Stabilität und Aktivität glykosyliert wird (Li et al., 2004), **siehe Abbildung 4**.

Diese Carrier transportieren die Transmitterstoffe zusammen mit Na^+ , Cl^- oder K^+ -Ionen durch die Energie aus dem Membranpotentialgradienten von Na^+/K^+ -Ionenpumpen (Kanner, 1983).

Dabei sind die einzelnen Uptakemechanismen relativ spezifisch für einen bestimmten Neurotransmitter (Iversen und Johnston, 1971). Die exakte Funktionsweise und genetische Regulation ist dabei teilweise noch nicht vollständig geklärt (Nelson, 1998).

Die Wiederaufnahme des Serotonins in die Nervenendigungen, die zu seiner Inaktivierung führt, wird durch den sogenannten **Serotonintransporter (SERT)** bewältigt.

Der SERT ist ein spezifischer Na^+/K^+ -ATPase-abhängiger Transporter, welcher in der präsynaptischen Membran zu finden ist (Dawson und Wamsley, 1983). Dieser Carrier-Mechanismus reguliert die Konzentration von Serotonin im synaptischen Spalt und ist somit

für die Signaltransduktion entscheidend. Dabei ist der Serotonintransporter im Gehirn identisch mit dem Transporter in den Thrombozyten (Lesch et al., 1993).

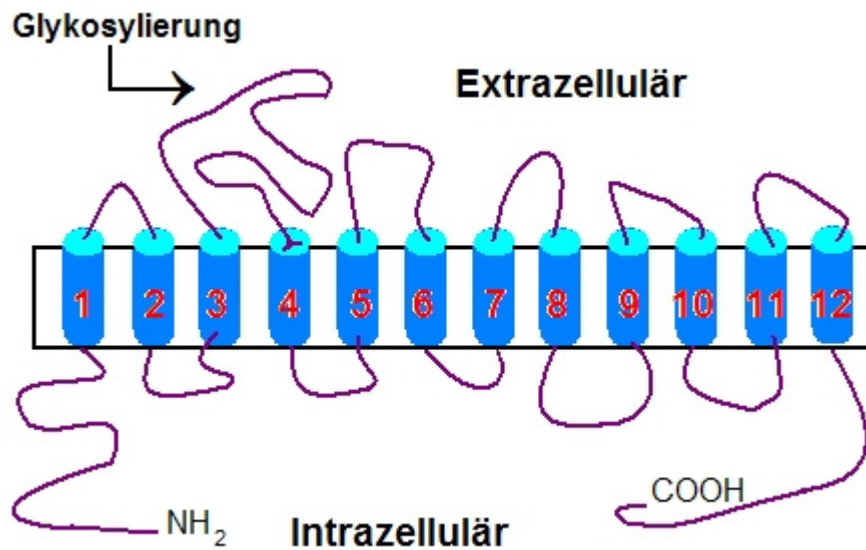


Abb. 4: Schematische molekulare Struktur des Serotonintransporters

Das serotonerge System und insbesondere der SERT werden von diversen Pharmaka und pathologischen Veränderungen in ihrer Funktion beeinflusst und sind deshalb von großem Interesse in der Erforschung neuer diagnostischer und therapeutischer Ansätze (Blakely et al., 1997).

Eine Beteiligung des SERT an der Ausbildung depressiver Störungen (Mann, 1999) ist nachfolgend von besonderem Interesse.

Abbildung 5 illustriert zusammenfassend die serotonergen Transduktionsmechanismen und Strukturen im synaptischen Spalt.

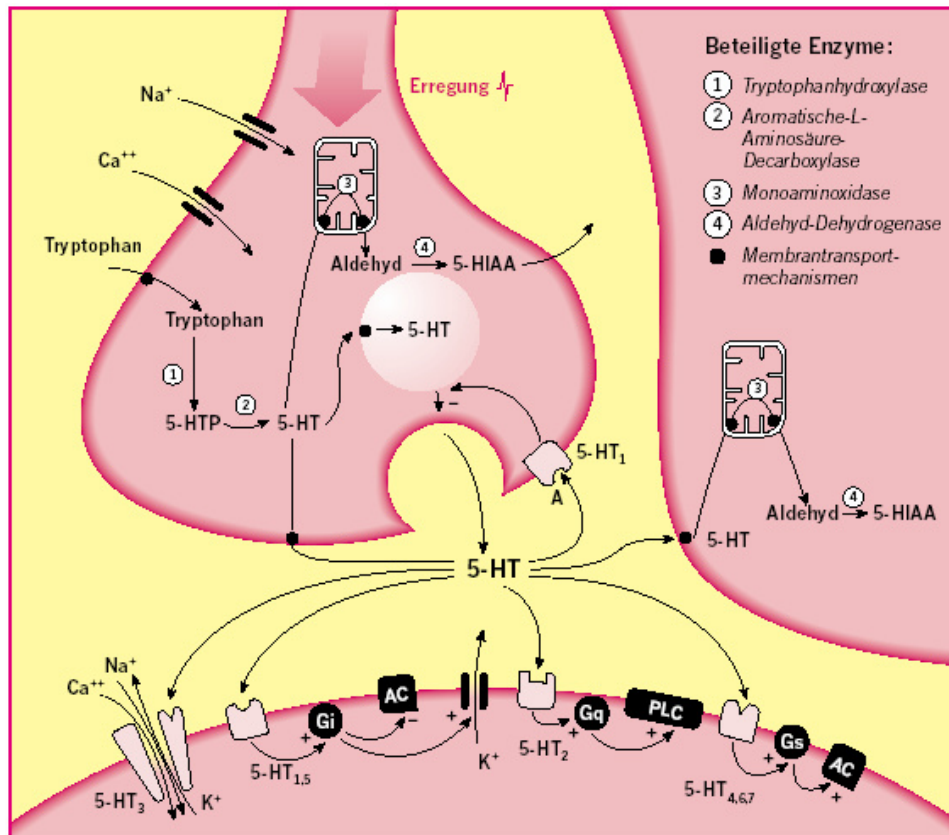


Abb. 5: Synaptische Übertragung durch Serotonin (Reeh und Fetzer, 2002) - Mit freundlicher Erlaubnis von Novartis Pharma GmbH

2.3 Anatomie des serotonergen Systems im ZNS

Die morphologische Verteilung des serotonergen Systems im ZNS ist äußerst komplex, und es findet sich ein heterogenes Verteilungsmuster serotonerger Zellkörper über das gesamte Gehirn vor. Obgleich die Anwesenheit des Neurotransmitters im Gehirn bereits vor knapp fünf Jahrzehnten aufgezeigt wurde (Bogdanski et al., 1956), erwies sich der volle anatomisch-morphologische Nachweis als äußerst schwierig und zeitaufwendig. Erst die Einführung und Etablierung der Histofluoreszenzmethodik (Dahlström und Fuxe, 1964) sowie immunohistochemischer Verfahren (Steinbusch, 1981) erlaubten die Darstellung und örtliche Verteilung serotonerger Zellkörper im ZNS.

Der Hauptteil der serotonerger Zellkörper befindet sich in den *Nuclei raphae* im *Hirnstamm* und einigen Regionen der *Formatio reticularis*, während sich das diffuse axonale Netzwerk vor allem auf die Hirnrinde, das limbische System, das Riechzentrum, die Basalganglien und die graue Substanz des Rückenmarks erstreckt (Törk, 1990).

Die Ergebnisse mehrerer Arbeitsgruppen stimmen dahingehend überein, dass das serotonerge System aus zwei Untergruppen besteht: dem rostralen und dem kaudalen System (Törk, 1990).

Die Perikaryen (Zellkerne) der rostralen Gruppe finden sich im Mesencephalon und rostralen Pons.

Sie lassen sich in vier Hauptkerngebiete und ihre grobe Lokalisation einteilen:

KERNGEBIET	LOKALISATION
Nucleus raphe medialis	Pons
Nucleus raphe dorsalis	Mesencephalon bis kaudaler Pons
Nucleus linearis caudalis	Mesencephalon
Serotonerge Neurone in der ponto-mesencephalischen Formatio reticularis	Formatio reticularis

Die Perikaryen der kaudalen Gruppe befinden sich zum großen Teil in der Medulla oblongata und dem kaudalen Teil des Pons. Unterteilt werden:

KERNGEBIET	LOKALISATION
Nucleus raphe magnus	Pons bis Medulla oblongata
Nucleus raphe pallidus	Medulla oblongata
Nucleus raphe obscurus	Medulla oblongata
Serotonerge Neurone in der medullären Formatio reticularis	Formatio reticularis
Regionen außerhalb der Raphekerne	u.a. Nucleus solitarii, Area postrema

Dahlström und Fuxe (1964) nahmen in ihrer fluoreszenzhistochemischen Studie eine Unterteilung der serotonergen Neurone im Hirnstamm in die Cluster B1-B9 vor, wobei B1 die am weitesten kaudal gelegene Zellgruppe darstellt (siehe **Tabelle 1**).

5-HT - ZELLCLUSTER-KLASSIFIKATION	5-HT - ZELLREGION
B1	Nucleus raphe pallidus Kaudale ventrolaterale Medulla oblongata
B2	Nucleus raphe obscurus
B3	Nucleus raphe magnus Rostrale ventrolaterale Medulla oblongata Nucleus reticularis paragigantocellularis lateralis
B4	Nucleus raphe obscurus dorsalis
B5	Nucleus raphe medialis caudalis
B6	Nucleus raphe dorsalis caudalis (Pons)
B7	Nucleus raphe dorsalis rostralis (Mesencephalon)
B8	Nucleus raphe medialis rostralis
B8/B9	Nucleus linearis caudalis Nucleus pontis oralis
B9	Lemniscus medialis

Tab. 1: Alphanumerische Klassifikation serotonerger Neurone (nach Dahlström und Fuxe, 1964)

Abbildung 6 zeigt schematisch die anatomische Lokalisation serotonerger Neurone in den Raphekernen und der Formatio reticularis (nach Törk, 1990).

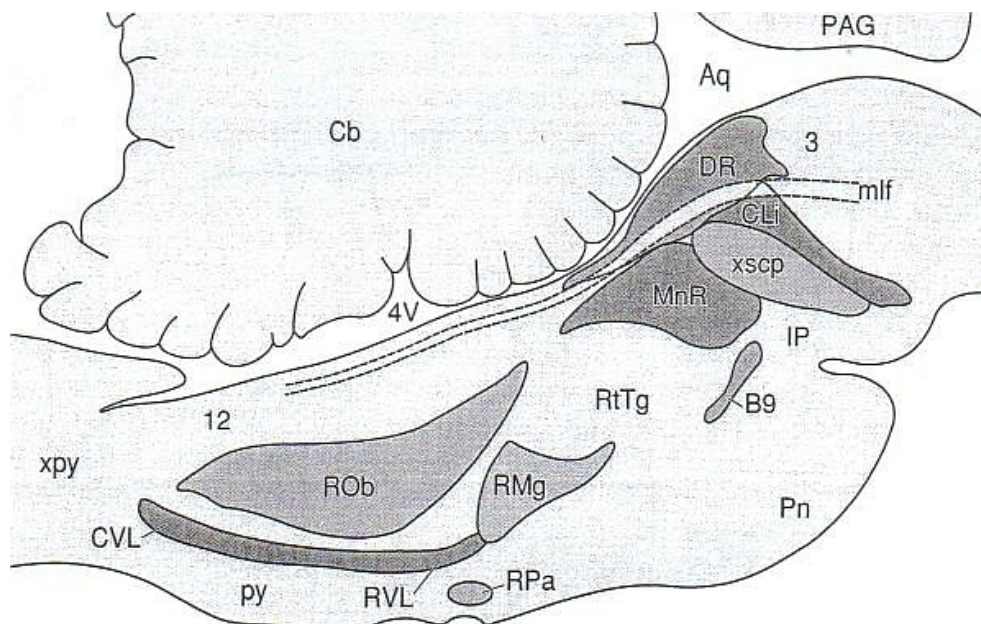


Abb. 6: Schematische Darstellung serotonerger Zellgruppen im Katzenhirn (nach Törk, 1990)

Legende: 3 = Nucleus oculomotorius; 12 = Nucleus hypoglossalis; 4V = IV. Ventrikel; Aq = Aquaeductus; Cb = Cerebellum; CLi = Nucleus linearis caudalis; CVL = Kaudale ventrolaterale Medulla; DR = Nucleus raphe dorsalis; IP = Nucleus interpeduncularis; mlf = Lemniscus medialis;

MnR = Nucleus raphe medialis; PAG = periaquäduktale graue Substanz; Pn = Nucleus pontinus; py = Pyramide; RMg = Nucleus raphe magnus; ROb = Nucleus raphe obscurus; RPa = Nucleus raphe pallidus; RtTg = Nucleus reticularis tegmentalis pontis; RVL = Rostrale ventrolaterale Medulla; xpy = Decussatio pyramidorum; xscp = Decussatio pedunculorum cerebellarium superiorum

2.4 Serotoninrezeptoren

Serotoninrezeptoren stellen keine einheitliche Gruppe dar, sondern wurden im Laufe der Jahrzehnte dank der steigenden Informationsvielfalt auf molekularer Ebene von vielen Forschungsteams um mehrere Subtypen erweitert (Gaddum und Picarelli, 1997; Noda et al., 2004; Peroutka und Snyder, 1983).

Die unterschiedlichen Rezeptoren können aufgrund ihrer Wirkung in zwei große Klassen unterteilt werden: *ionotrope* und *metabotrope* Rezeptoren.

Ionotrope Rezeptoren sind Liganden oder physikalisch aktivierte Ionenkanäle, die aus membranständigen Proteinuntereinheiten bestehen, welche extrazelluläre Bindungsdomänen für ihre jeweiligen Agonisten besitzen. Durch die spezifische Bindung des jeweiligen Transmitters verändert sich durch Öffnung des Kanals die Membranleitfähigkeit, es kommt zum Ionenfluss, welcher eine Änderung des Membranpotentials nach sich zieht, mit nachfolgender Erregung oder Hemmung der Zelle. Der gesamte Vorgang läuft extrem schnell ab und dauert nur wenige Millisekunden (Aktories et al., 2005).

Metabotrope Rezeptoren sind strukturell heptahelikale Transmembranproteine, d.h. sieben helikale Domänen einer Untereinheit durchqueren die Membran. Sie vereinen in der Signalerkennung und Transduktion zumeist drei separate Moleküle: Rezeptor, G-Protein und Effektor. Bindet am Rezeptor eine Substanz, wird ein heterotrimeres G-Protein (Guaninnucleotide-bindendes Protein) aktiviert und setzt eine Enzymkaskade mit „second messenger“ in Gang. Schlussendlich werden entweder erneut Ionenkanäle, Pumpen oder andere Proteine aktiviert. Im Gegensatz zu ionotropen Rezeptoren haben sie keinen direkten Einfluss auf die Leitfähigkeit der Membran und brauchen für dieses Mehrschrittgeschehen Sekunden bis Minuten (Hamm, 1998; Ji et al., 1998).

Aktuell werden nach dem NC-IUPHAR (International Union of Pharmacology Committee on Receptor Nomenclature and Drug Classification) (Humphrey und Barnard, 1998; IUPHAR, 2009a) verschiedene Klassen mit mehreren Untertypen differenziert.

Eine morphologische und funktionelle Verteilung der 5-HT-Rezeptoren zeigt folgende **Tabelle 2** (IUPHAR, 2009a; Keith, 2001b). Aufgrund der hohen biochemischen Komplexität wird nachfolgend nur eine vereinfachte Einteilung in alphabetischer Reihenfolge ohne Angabe von Agonisten/Antagonisten vorgenommen.

REZEPTOR-KLASSE	5-HT ₁				
Rezeptor-subtyp	5-HT _{1A}	5-HT _{1B}	5-HT _{1D}	5-h _{1e} *	5-HT _{1F}
Transduktion	G _i /G ₀ Stimulierung der Phospholipase C mit Anstieg von DAG, IP ₃ und Ca ²⁺ Hemmung der Adenylylcyclase mit Abfall von cAMP, Anstieg von DAG und IP ₃				
Rezeptor- verteilung	<ul style="list-style-type: none"> • Amygdala • Hippocampus • Plexus myentericus • Raphekerne 	<ul style="list-style-type: none"> • Colliculus superior • Glatte Gefäßmuskulatur • Globus pallidus • Hippocampus • Raphekerne • Rückenmark • Striatum • Substantia nigra 	<ul style="list-style-type: none"> • Globus pallidus • Hippocampus • Ncl. raphe dorsalis • Nucleus accumbens • Striatum • Substantia nigra 	<ul style="list-style-type: none"> • Amygdala • Frontoparietaler Motorcortex • Parietalcortex • Striatum • Thrombozyten 	<ul style="list-style-type: none"> • Cortex • Hippocampus • Rückenmark • Thalamus
Gewebe- funktion	Acetylcholin-Freisetzung im Hippocampus/ Cortex ↑ --- Dopamin-Freisetzung im (prä-)frontalen Cortex ↑ --- Noradrenalin-freisetzung im Hippocampus/ Hypothalamus/ Cortex ↑ --- Anxiolyse, Blutdruck-senkung --- Depression ↓	<u>Autorezeptor</u> (Hemmung der 5-HT-Freisetzung) --- <u>Heterorezeptor</u> (ACh/NA-Freisetzung ↓) --- Beruhigung, Vasokonstriktion meningealer Gefäße --- Migräne ↓	Hemmung der Freisetzung von Schmerz-peptiden --- Vasokonstriktion in glatter Gefäßmuskulatur --- Migräne ↓	?	?

Tab. 2: Klassifikation von Serotoninrezeptoren mit Vorkommen und Wirkung im Organismus

* Genprodukt

Fortsetzung Tabelle 2:

REZEPTOR-KLASSE	5-HT ₂		
Rezeptor-subtyp	5-HT _{2A}	5-HT _{2B}	5-HT _{2C}
Transduktion	G _i /G ₀	G _q /G ₁₁	G _q /G ₁₁ , G _i /G ₀
	Stimulierung der Phospholipase C mit Anstieg von DAG, IP ₃ und Ca ²⁺ Hemmung der Adenylylcyclase mit Abfall von cAMP		
Rezeptor-verteilung	<ul style="list-style-type: none"> Bulbus olfactorius Glatte Gefäßmuskulatur Hippocampus Medialer präfrontaler Cortex Rückenmark Striatum Thrombozyten 	<ul style="list-style-type: none"> Cerebellum Glatte Gefäßmuskulatur, Gefäßendothel Hypothalamus Septum 	<ul style="list-style-type: none"> Hippocampus Hypothalamus Medulla Plexus choroideus Pons Rückenmark Striatum
Gewebe-funktion	Vasokonstriktion in glatter Gefäßmuskulatur --- Konstriktion der glatten Muskulatur im GIT --- Thrombozytenaktivierung	Vasodilatation (NO-Freisetzung) --- Herzentwicklung	Einfluss auf Transferrin-Synthese --- Inhibierender Effekt auf Dopaminstoffwechsel im Tegmentum --- Schlaf, Analgesie

REZEPTOR-KLASSE	5-HT ₃	5-HT ₄
Transduktion	Ligandengesteuerter Ionenkanal, [Na ⁺ /Ca ²⁺]	G _s , G ₁₂ /G ₁₃ Stimulierung der Adenylylcyclase, rap1-rac-Transduktionsweg
Rezeptor-verteilung	<ul style="list-style-type: none"> Area postrema Dorso-vagaler Hirnstamm Globus pallidus Hippocampus Postganglionäre Sympathikusneurone Striatum Substantia nigra 	<ul style="list-style-type: none"> Bulbus olfactorius Glatte Gefäßmuskulatur Herzmuskel Hippocampus Hirnstamm Ösophagusmuskulatur Plexus myentericus Striatum Substantia nigra Thalamus
Gewebe-funktion	Vagale Erregung → Brechreiz --- Acetylcholinfreisetzung im GIT ↑ --- Cholezystokinin-Freisetzung im ZNS ↑	Muskelrelaxation (GIT, Ösophagus, Gefäße) --- Acetylcholinfreisetzung ↑ --- Dopamin-Freisetzung aus Striatum ↑

Fortsetzung Tabelle 2:

REZEPTOR- KLASSE	5-HT ₅		5-HT ₆	5-HT ₇
	5-ht _{5a} *	5-ht _{5b} *		
Transduktion	G _i /G ₀ , G _q /G ₁₁ Stimulierung der Phospholipase C Hemmung der Adenylylcyclase		G _s , G _q /G ₁₁ Stimulierung der Phospholipase C Stimulierung der Adenylylcyclase	G _s Stimulierung der Adenylylcyclase
Rezeptor- verteilung	<ul style="list-style-type: none"> • Bulbus olfactorius • Cerebellum (Körnerschicht) • Cortex • Habenula • Hippocampus • Rückenmark 		<ul style="list-style-type: none"> • Cortex • Ganglion cervicale superius • Hippocampus • Nucleus accumbens • Striatum • Tuberculum olfactorium 	<ul style="list-style-type: none"> • Colliculus superior • Glatte Gefäßmuskulatur • Hippocampus • Hypothalamus • Raphekerne • Sympathische Ganglien • Thalamus
Gewebe- funktion	Verhaltens- modifikation --- Zirkadiane Rhythmik	?	Einfluß auf Dopamin- und Acetylcholinfreisetzung im ZNS --- Gedächtnis	Muskelrelaxation (GIT, Gefäße), Schlaf, Temperatur --- Zirkadiane Rhythmik

Unter dieser großen Vielfalt an 5-HT-Rezeptoren finden sich hauptsächlich metabotrope Rezeptoren, nur 5-HT₃ ist ein ligandengesteuerter, intrazellulärer Ionenkanal.

Serotonin ist wie eingangs erwähnt an mannigfaltigen Funktionen, Effekten und Regulationsmechanismen im Organismus beteiligt. Dabei übt Serotonin auch einen stark modulierenden Einfluss aus.

Bei vielen Krankheitsbildern spielt Serotonin eine große Rolle und ist für deren Ausprägung mitverantwortlich.

2.5 Erkrankungen des serotonergen Systems

Störungen in der serotonergen Transmission bzw. deren weitgehende Blockierung oder Ausfall ziehen u.U. eine Reihe von schwerwiegenden Erkrankungen und Beeinträchtigungen nach sich.

Wie bereits erwähnt, findet sich eine serotonerge Beteiligung bei den unterschiedlichsten Krankheitsausprägungen wie z.B. Aggression, Angst, Schmerz oder Beeinträchtigungen der Gemütslage, sowie den depressiven Störungen (Mann, 1999; Staley et al., 1998).

2.5.1 Depression

2.5.1.1 Definition, Klinik und Epidemiologie

Depression ist eine affektive Störung, welche die Emotionen und Gefühle eines Menschen beeinflusst.

Affektive Störungen werden oftmals als Stimmungsstörungen bezeichnet. Dazu gehören depressive Episoden, in denen die Stimmung des Patienten unnatürlich gedrückt ist, und Episoden von Manie, bei der seine Stimmung abnorm heiter ist.

Die affektiven Störungen werden grob unterteilt in *unipolare* und *bipolare Störungen*. Zur Unterscheidung zieht man das Vorhandensein bzw. Fehlen von manischen und depressiven Episoden heran, wobei bei einer unipolaren Störung der Patient nur Episoden mit depressiver Stimmungslage erlebt und bei einer bipolaren Störung der Betroffene zusätzlich manische Episoden erfährt.

Typische Symptome der Depression sind eine gedrückte Stimmungslage, Verlust von Interessen und Lebensfreude (Anhedonie), Schuldgefühle und ein herabgesetztes Selbstwertgefühl. Weiterhin sind Schlaf- und Essstörungen, Antriebslosigkeit oder mangelnde Konzentrationsfähigkeit sowie u.U. Schmerzen und körperliche Beschwerden somatische Bestandteile depressiver Störungen (Tylee, 2000).

Ein präziser Auslöser für eine Depression ist meistens nicht zu identifizieren. Ohne Behandlung können die Symptome und die depressive Verstimmung in einen chronischen Zustand übergehen und letztendlich in vielen Fällen bis zum Selbstmord führen. Laut den Daten der World Health Organization (WHO, 2003) verlieren so ca. 837.000 Menschen ihr Leben jedes Jahr.

Das WHO-Projekt "The Global Burden of Disease" (weltweite Krankheitslast) belegt, dass depressive Erkrankungen von großer medizinischer und gesundheitspolitischer Bedeutung sind, sowohl in Industriestaaten als auch in Entwicklungsländern (Murray und Lopez, 1997). Die „Global Burden of Disease“-Studie ergab, dass im Jahre 1990 sowie auch im Jahr 2004 die schwere Form der Depression unter den führenden Ursachen für durch Krankheit herbeigeführte Einschränkungen und verlorene Lebensjahre auf Platz 1 lag (Murray und Lopez, 1996; Üstün et al., 2004). Dieser Trend wird sich in den nächsten Jahren bis Jahrzehnten weiterhin fortsetzen und an Bedeutung zunehmen (Lopez und Murray, 1998).

Fakten (WHO, 2003):

- ◆ Ca. 450 Millionen Menschen weltweit leiden unter geistigen Krankheiten oder Störungen.
- ◆ Depression ist mit geschätzten 121 Millionen Betroffenen die häufigste psychiatrische Krankheit. Sie betrifft das Wohlbefinden in fundamentalerer Weise als andere Krankheiten.
- ◆ Einer von fünf Menschen in Europa wird eine depressive Störung in seinem Leben entwickeln. Weltweit wird jeder vierte irgendwann in seinem Leben von psychischen oder neurologischen Störungen betroffen sein.
- ◆ Insgesamt leiden 33,4 Millionen Menschen in Europa jedes Jahr an Depression.
- ◆ 15 Prozent der Patienten mit schwerer Depression nehmen sich das Leben, wobei man annehmen muss, dass die Dunkelziffer noch weit höher ausfällt.
- ◆ Depression kann in allen Geschlechtern, Lebensaltern und Gesellschaftsschichten auftreten.

2.5.1.2 Ursachen - Serotonin und Depression

Bis heute ist die genaue Ursache nicht geklärt. Es existieren vielfältige Erklärungskonzepte und -ansätze. Es wird angenommen, dass viele Faktoren daran beteiligt sind, so z.B. psychodynamische Grundkonflikte, Charaktereigenschaften und Ereignissen im Leben eines Patienten oder biologische und genetische Faktoren.

In diesem Zusammenhang ist folgender ätiologischer Ansatz von Bedeutung:

Die *Monoamin-Theorie* besagt, dass eine Depression durch eine verringerte monoaminabhängige Neurotransmission verursacht wird. So wurde bereits in den 1960er Jahren die Beobachtung gemacht, dass Substanzen, die eine Wirkung auf die Konzentration der biogenen Amine im ZNS haben, einen antriebssteigernden Effekt nach sich ziehen können. So machte der Schweizer Psychiater Kuhn (Kuhn, 1989) die entscheidende Entdeckung, dass das trizyklische Imipramin durch die blockierte Wiederaufnahme von Serotonin und Noradrenalin die Stimmung aufhellt, die depressive Gestimmtheit beseitigt und somit klinisch ein potentes Antidepressivum ist (Carlsson et al., 1968).

So wurde im Laufe der Zeit die *Katecholaminmangelhypothese* aufgestellt (Schildkraut, 1965) und in den letzten vier Jahrzehnten von vielen Arbeitsgruppen bestätigt und um weitere Einsichten in pathologische Vorgänge erweitert (Coppen, 1969; Mann, 1999).

Im Hinblick auf die zentrale Mitbedeutung des Indolamins Serotonin wurde die Indolamin- oder Serotoninhypothese von einigen Autoren weiterentwickelt (Charney et al., 1981; Delgado, 2000).

In der Arbeit von Maes und Meltzer (Maes und Meltzer, 1995) werden drei unterschiedliche Varianten angeführt, die eine Beziehung zwischen der Depression und Serotonin erläutern könnten:

1. Es liegt primär eine Störung der serotonergen Aktivität des Gehirns vor.
2. Im Laufe des Lebens steigt die sog. *Vulnerabilität* - d.h. die Anfälligkeit oder Empfindlichkeit - des Menschen an, eine depressive Erkrankung zu entwickeln. Das geht einher mit einer verringerten serotonergen Aktivität.
3. Die dritte Hypothese führt eine *erhöhte* Aktivität des serotonergen Systems als Begründung für eine gesteigerte Vulnerabilität an. Dieses Postulat ist nicht mehr aktuell.

Als Beleg für diese Theorien dienen nachfolgende Anführungen:

1. Klinische Manifestationen einer Depression entwickeln sich oft auf dem Boden von serotonergen Störungen. Das kann mit dem vollen Spektrum an Symptomen und Erscheinungsformen der depressiven Störung einhergehen (siehe 2.5.1.1).
2. Durch pharmakologische Einflussnahme auf die Serotonintransmission (Synthese, Transport oder Speicherung) wurde eine Auslösung einer Depression bei einigen Personen beobachtet.
3. Die vielfach eingesetzten Antidepressiva vermitteln in diesem Zusammenhang durch eine Erhöhung des Serotoninspiegels über die Blockade der Wiederaufnahme eine Abschwächung der depressiven Symptome.

In vielen Studien wurde nicht nur der Mangel an Neurotransmittern untersucht, sondern inwieweit veränderte Rezeptorreaktionen bei Depressionen eine Rolle spielen.

"Upregulation" ist ein Begriff für die Annahme, dass eine Depression womöglich mit einem Anstieg der Anzahl postsynaptischer Rezeptoren zusammenhängt. Eine Theorie besagt, dass dies eine Erhöhung der für das Hervorrufen einer Reizweiterleitung erforderlichen Monoaminmenge zur Folge hat. Das Auftreten dieser Upregulation ist bei depressiven Patienten jedoch nur schwer nachzuweisen. So hat die Arbeit von Rao (Rao et al., 1998) gezeigt, dass in suizidgefährdeten Patienten mit affektiven Störungen oder Schizophrenie

ein niedrigerer Serotoninspiegel im Blut und eine signifikant höhere Bindungskapazität des 5-HT_{2A}-Rezeptors bestehen. Das impliziert, dass eine Konzentrationsminderung von Serotonin im Blut und jene Upregulation verbunden sind mit dem Verlust über die Kontrolle von suizidalen Impulsen.

In einer anderen Arbeit zeigte sich zwar eine Hochregulierung bei Patienten mit PVFS (Post Viral Fatigue Syndrome oder Chronic Fatigue Syndrome), aber nicht bei Personen mit Depression (Bakheit et al., 1992).

Man konnte jedoch nachweisen, dass eine antidepressive Behandlung zu einer Reduzierung der Rezeptoranzahl in vivo führt. Dieser Effekt von Antidepressiva ist auch als Teileffekt einer "Downregulation" von Rezeptoren bekannt. Dabei kommt es zur Toleranzentwicklung und damit zur Herabsetzung der Wirksamkeit. Dies kann darauf zurückgeführt werden, dass entweder das Signal des stimulierten Rezeptors abgeschwächt wird, oder dass der Rezeptor selbst strukturell oder zahlenmäßig verändert wird (Buchta et al., 2008; Marsden, 1996; Srinivas et al., 2001; Stahl et al., 1993).

Bislang existiert keine pauschale Antwort auf die Frage, warum es zur Ausbildung einer Depression kommt. Die Entstehung einer depressiven Störung ist sehr oft ein multifaktorielles Geschehen und beinhaltet nicht ausschließlich psychologische, biologische oder genetische Gründe.

Nicht alle Patienten mit einer manifesten Depression wiesen Störungen im serotonergen bzw. aminergen System auf. Allerdings kann ein solcher Defekt im Sinne der Serotoninhypothese als Trigger für den „Ausbruch“ einer Erkrankung fungieren.

Die nachfolgenden Punkte sollen einige wichtige Untersuchungen zu biochemischen Studienergebnissen bezüglich des serotonergen Systems und dessen erwarteten Fehlfunktionen näher bringen.

2.5.1.3 Liquor- und Blutuntersuchungen

Viele Studien untersuchten mögliche Konzentrationsunterschiede des Abbauproduktes von Serotonin, 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIAA), zwischen Gesunden und Kranken und kamen dabei zu recht unterschiedlichen Ergebnissen. Die meisten Studienergebnisse lieferten keinen Anhalt für einen erwarteten Konzentrationsunterschied (Berger et al., 1980; Reddy et al., 1992; Roy et al., 1985). Einige fanden einen verminderten 5-HIAA-Spiegel bei affektiven Störungen und Schizophrenie (Agren, 1980) und andere einen stärker

verminderten Spiegel bei depressiven Patienten mit schweren Suizidversuchen (Mann und Malone, 1997).

Weitere Untersuchungen befassten sich mit der Konzentration des Tryptophans (TRP) und der LNAA (large neutral amino acids). Tryptophan konkurriert mit anderen neutralen Aminosäuren um die Passage ins Gehirn. Die Suche nach einem Zusammenhang zwischen der Verfügbarkeit von Tryptophan und von Serotonin im Gehirn anhand der Relation zu den LNAA lieferte keine einheitlichen Resultate. In einigen Fällen war die TRP-Konzentration und das TRP/LNAA-Verhältnis bei depressiven Patienten erniedrigt (Anderson et al., 1990; Bellodi et al., 1997), in vielen anderen Fällen fand sich jedoch kein TRP-Abfall (Meltzer, 1990) und kein vermindertes TRP/LNAA-Verhältnis (Joseph et al., 1984).

2.5.1.4 Postmortem-Untersuchungen

Bei Postmortemstudien ist es mittels Rezeptorautoradiographie und Homogenaten möglich, einen Einblick in das zelluläre und neurochemische Substrat der Depression zu gewinnen.

Hieraus ergeben sich einige Probleme: die Zeitspanne zwischen Tod und Studie, der natürliche Abbau und Untergang von Gewebe nach dem Tod, die unterschiedlichen Ansatzpunkte und Methoden der Studien sowie die inhomogene Gruppe an Krankheitsbildern. Es ist nicht immer klar auszumachen, ob der Verstorbene tatsächlich an jener bestimmten Krankheit litt und in welchem Stadium. Zu berücksichtigen ist auch, ob der Tote sich in einer medikamentösen Behandlung befand und ob weitere psychiatrische Begleiterkrankungen vorlagen.

Die Todesart offenbart eine weitere Schwierigkeit: die meisten Untersuchungen wurden an Suizidopfern durchgeführt, viele Studien ohne eine nicht-depressive Selbstmordkontrollgruppe. Somit rückt der Zusammenhang zwischen Selbstmord und den Messwerten stärker in den Vordergrund.

Untersucht wurden der 5-HT_{1A}-Rezeptor, der 5-HT_{2A}-Rezeptor und der Serotonintransporter sowohl im Cortex und im Hippocampus als auch im dorsalen Raphekern.

Einige Studien berichten von einer höheren 5-HT_{1A}-Rezeptordichte im präfrontalen Cortex (Arango et al., 1995; Matsubara et al., 1991), andere konnten keine signifikante Änderung nachweisen (Arranz et al., 1994; Lowther et al., 1997).

Für den 5-HT_{2A}-Rezeptor ergab sich im Hinblick auf alterierte (Arora und Meltzer, 1989; Laruelle et al., 1993; Rosel et al., 2004; Turecki et al., 1999) und unveränderte Werte (Cheetham et al., 1988; Owen et al., 1986) ein ähnliches Bild.

Untersuchungen am Serotonintransporter lieferten ebenfalls unterschiedliche Ergebnisse. Studien mit Imipramin wiesen zum einen eine erhöhte Bindung (Meyerson et al., 1982), zum anderen eine erniedrigte Affinität (Perry et al., 1983) oder keine Veränderung nach (Lawrence et al., 1998).

Im Nucleus raphe dorsalis konnte kein Unterschied in der Konzentration des SERT zwischen gesunden Kontrollen und depressiven Selbstmordopfern festgestellt werden, jedoch war das Gewebevolumen und die absolute Zahl von SERT-mRNA-exprimierenden Neuronen bei letzteren vergleichsweise kleiner (Arango et al., 2001). Andere Gruppen fanden gleichermaßen keine signifikanten Störungen im SERT (Bligh-Glover et al., 2000; Klimek et al., 2003).

Zusammenfassend muss festgestellt werden, dass zwar einige Studien gewisse Veränderungen in den verschiedenen Strukturen festgestellt haben, aber eben nicht alle (Stockmeier, 2003). So existiert im Moment kein Konsensus über die Veränderungen des serotonergen Systems in Postmortem-Untersuchungen.

2.5.1.5 Therapie der Depression

Die Arzneimittelbehandlung depressiver Störungen ist komplex und nicht mit einer Standardlösung zu bewältigen. Eine wirksame Behandlung der endogenen Depression besteht in der Regel aus einer Kombination aus medikamentöser Therapie und Beratung und Psychotherapie. Dabei ist nicht jede Therapie von Erfolg gekrönt und nicht jeder Patient profitiert auf Dauer von einer Medikation (Maes et al., 1996).

Zur Behandlung der endogenen Depression stehen zahlreiche wirksame Medikamente zur Verfügung. Einige Substanzen mit Effekten auf die serotonerge Funktion (z.B. Reserpin, Iproniazid, Amphetamine) sind mittlerweile nur historisch bedeutsam und werden hier nicht weiter beleuchtet.

Zu den ersten großen klinischen Antidepressiva gehörten die *MAO-Hemmer*. Diese hemmen das Enzym Monoaminoxidase (MAO) und auf diese Weise den Abbau von biogenen Aminen im Plasma und in der Zelle. Damit stehen die Neurotransmitter für eine Signalübertragung in erhöhter Konzentration zur Verfügung. Dabei ist die stimmungsaufhellende (thymoleptische) Wirkung im Vergleich zur antriebssteigernden (thymoretischen) Wirkung geringer. Generell differenziert man zwei Typen von MAO-Hemmern: für einen Enzymtyp selektive, reversible Stoffe wie Moclobemid (MAO-A) und unselektive, irreversible Hemmer wie Tranylcypromin oder Phenelzin (MAO-A und MAO-B). Der MAO-A-Subtyp ist v.a. für den

Abbau von Serotonin und Noradrenalin zuständig, MAO-B hingegen zeichnet sich für den Abbau von Dopamin verantwortlich.

Allerdings muss man gewisse ernsthafte Wechselwirkungen beachten: da die MAO auch andere wichtige Amine wie z.B. Tyramin, Tyrosin oder Histamin abbaut, kann z.B. gerade Tranylcypromin zu sogenannten Tyramin-Reaktionen führen. Dabei wird die Fähigkeit der Leber, diese sympathomimetischen Amine in der Nahrung (u.a. in Käse, Wein, Kaffee) zu eliminieren stark herabgesetzt, mit der Gefahr hypertoner Blutdruckkrisen. Aufgrund solch beträchtlicher Nebenwirkungen und den Ernährungseinschränkungen sind diese klassischen MAO-Inhibitoren nicht mehr Präparate der ersten Wahl (Jefferson, 1997).

Der MAO-Hemmer Moclobemid bindet, im Gegensatz zu älteren MAO-Hemmern, reversibel an die MAO-A und hat daher eine kürzere Wirkzeit, wodurch die therapeutische Sicherheit verbessert und die Auswasch-Zeit verkürzt wird, die erforderlich ist, ehe ein neues Antidepressivum verabreicht werden kann.

Die *Trizyklischen Antidepressiva* (TZA) wie Imipramin (siehe **Abbildung 7**), Amitriptylin (Saroten[®]) oder Amoxapin blockieren auch die Wiederaufnahme der biogenen Amine wie Noradrenalin und Serotonin und erhöhen deren Wirkung.

TZA haben sich bei der Behandlung von Depression, aber auch von Panikstörungen und anderen Angststörungen, sehr bewährt. TZA mit stark antihistaminergen Eigenschaften, wie Doxepin und Amitriptylin, haben auch eine sedative Wirkung, was bei der Behandlung von Patienten mit Schlafstörungen oder Unruhezuständen von Vorteil sein kann.

Jedoch zeigen sie eine ganze Reihe unerwünschter Nebenwirkungen: anfängliche Zustandsverschlechterung, Sedierung tagsüber, orthostatische Hypotonie, Kardiotoxizität, toxische Psychosen, sowie extreme Schwankungen in der Bioverfügbarkeit und Interaktionen mit Alkohol, oralen Kontrazeptiva und anderen Transmittersystemen wie Histamin, Acetylcholin oder Adrenalin (Feighner, 1999).

Schwerwiegender noch ist bei diesen Medikamenten das Risiko einer tödlichen Überdosierung.

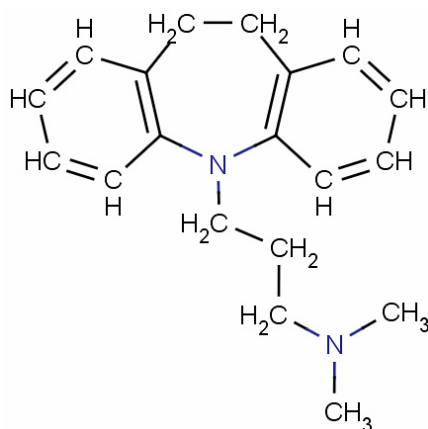


Abb. 7: Strukturformel von Imipramin mit hydrophobem Siebener-Ring

Antidepressiv wirkende Substanzen der zweiten Generation stellen *die Selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)* wie Fluoxetin, Citalopram, Paroxetin oder Sertralin dar. Diese Stoffe haben kein größeres Ringsystem (siehe **Abbildung 8**), ihre Affinität zu Rezeptoren ist viel geringer und sie hemmen alle die Wiederaufnahme von Serotonin sehr viel selektiver als die Wiederaufnahme von Noradrenalin, sodass die akuten noradrenergen Nebenwirkungen nicht so stark ausgeprägt sind wie bei den trizyklischen Antidepressiva (Anderson und Tomenson, 1995; Fuller und Wong, 1990).

Das bessere Sicherheitsprofil der SSRI erhöht die Patienten-Compliance und beeinflusst damit das Behandlungsergebnis nachhaltig.

Fluoxetin (Prozac®) hat eine gute antidepressive Potenz, wirkt mit einer Halbwertszeit von 2-3 Tagen sehr lang und hat von allen SSRI die niedrigste Eliminationsgeschwindigkeit. Sein Hauptmetabolit - Norfluoxetin - hat eine Halbwertszeit von 7-9 Tagen. Fluoxetin wird hauptsächlich renal ausgeschieden. Außerdem hat es möglicherweise wichtige sekundäre Wirkungen an 5-HT_{2C}-Rezeptoren, unter Umständen durch direkte Stimulation. In sehr hohen Dosen kann es auch die Noradrenalin-Wiederaufnahme hemmen. Die normale Dosis wirkt hemmend sowohl auf CYP450-D6 als auch auf -3A4 (Bakish, 1998).

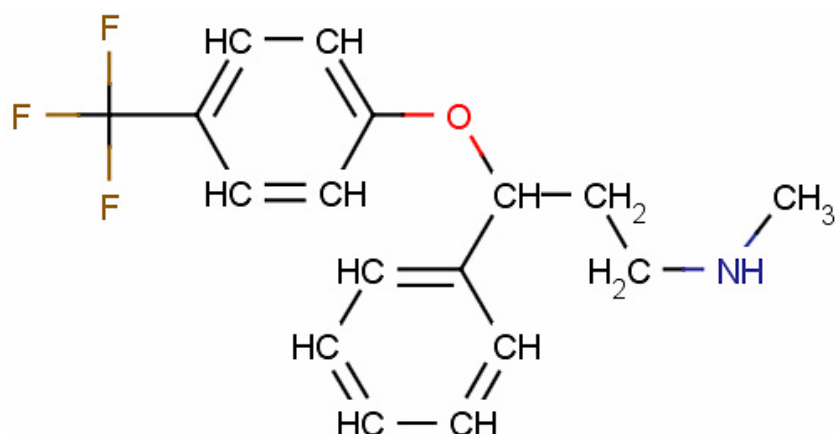


Abb. 8: Strukturformel von Fluoxetin

Im Rahmen dieser Arbeit ermöglicht die Anwendung von Fluoxetin eine *in vivo* Darstellung des Serotonintransporters im Mesencephalon und bietet eine gute Möglichkeit, das präsynaptische serotonerge System zu untersuchen.

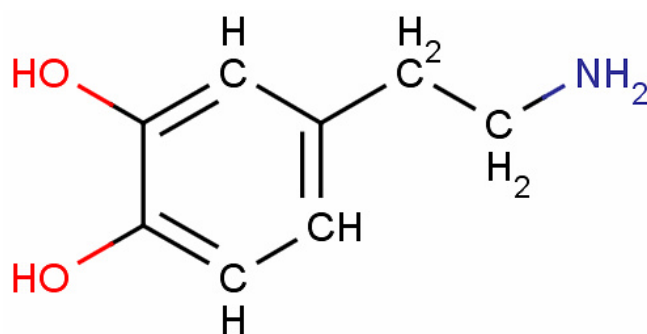
3 DAS DOPAMINERGE SYSTEM

3.1 Allgemeine prä- und postsynaptische Übertragung

Das Prinzip der Übertragung der dopaminergen Transmitterstoffe läuft nach demselben Schema ab wie die serotonerge Transmission (siehe Kapitel 2.1).

3.2 Dopamin

Dopamin gehört wie bereits beschrieben zur Gruppe der biogenen Amine und ist mit Serotonin verwandt.



- Summenformel: C₈-H₁₁-N-O₂
- Synonym: 3-Hydroxytyramin
- Systematischer Name: 4-(2-aminoethyl)benzene-1,2-diol
- Molmasse: 153,18 g/mol
- CAS Registry Number: 51-61-6

Abb. 9: Strukturformel von Dopamin

Dopamin wird im menschlichen Organismus als Zwischenprodukt der Katecholaminsynthese von Adrenalin und Noradrenalin aus den Aminosäuren Phenylalanin bzw. Tyrosin synthetisiert (**Abbildung 10**). Dabei wirkt Dopamin selbst auch als Neurotransmitter.

- 1) Im ersten Schritt der Synthese wird die Aminosäure L-Tyrosin am C₃-Atom durch das Enzym Tyrosinhydroxylase zu 3,4-Dihydroxyphenylalanin (L-DOPA) hydroxyliert.
- 2) DOPA wird von der aromatischen L-Aminosäure-Decarboxylase zu Dopamin decarboxyliert.
- 3) Dopamin wird dann in der Synapse in die Vesikel aufgenommen und dort zu Noradrenalin hydroxyliert.
- 4) Schließlich erfolgt durch die Phenylethanolamin-N-Methyltransferase der weitere Syntheseweg zu Adrenalin.

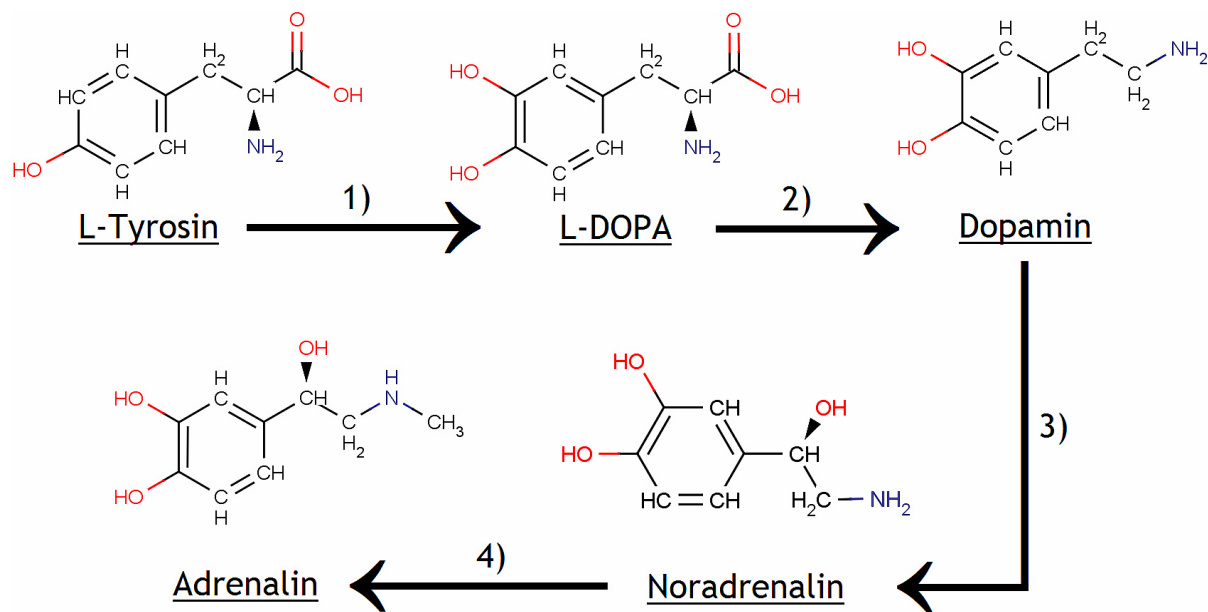


Abb. 10: Syntheseweg von Dopamin aus der Ausgangssubstanz L-Tyrosin bis zur Synthese von Adrenalin

Dopamin unterhält viele wichtige Funktionen im Körper: es bindet an spezifische Dopaminrezeptoren (siehe Kapitel 3.5), in hohen iatrogenen Dosen ($>10 \mu\text{g}/\text{kg KG}$) sogar an α - und β_1 -Adrenorezeptoren, was seine potentielle Anwendung in der Schocktherapie erklärt (Henne-Bruns et al., 2003).

In der Peripherie vermittelt Dopamin u.a. in der glatten Muskulatur der Nieren- und Mesenterialgefäße eine Vasodilatation. Im zentralen Nervensystem hemmt Dopamin u.a. in der Hypophyse die Ausschüttung von Prolaktin und wird deshalb als Prolaktin-inhibierender Faktor (PIF) als Therapie der Wahl des Prolaktinoms verwendet (Classen et al., 2004); auch bewirkt es über hypothalamische Rezeptoren eine verminderte Gonadotropinsekretion aus der Hypophyse.

Es ist aber auch von großer Wichtigkeit, dass der Transmitter möglichst schnell wieder aus dem synaptischen Spalt entfernt wird. Dopamin wird auf verschiedene Arten inaktiviert:

1. Re-Uptake über einen spezifischen Transporter
2. Enzymatische Inaktivierung
3. Diffusion

Darunter nimmt der Re-Uptake durch den **Dopamintransporter (DAT)** die wichtigste Rolle ein.

Dieser Transporter sorgt für eine Aufnahme des Transmitters aus dem synaptischen Spalt zurück in die präsynaptische Nervenendigung und reguliert damit die Dopamin-Konzentration im synaptischen Spalt und damit die Verfügbarkeit des Stoffes für die Rezeptoren (Cragg und Rice, 2004).

Der DAT gehört wie der SERT zur Gruppe der präsynaptischen Proteinkomplexe der Na^+/Cl^- -abhängigen Transporter mit zwölf transmembranären Segmenten. Immunzytochemische Analysen ergaben, dass er im Striatum in der Plasmamembran von Axonen und terminalen Endigungen lokalisiert ist, in der Nähe der Tyrosinhydroxylase und D_2 -(Auto-)Rezeptoren, über die Dopamin seine eigene Freisetzung hemmen kann (Hersch et al., 1997). Hier konnte der DAT nicht in unmittelbar aktiven Bereichen der Synapse gefunden werden.

In der Substantia nigra scheint der DAT spezifisch in Dendriten transportiert zu werden, wo er im endoplasmatischen Reticulum, in der Plasmamembran und doch in prä- und postsynaptischen *aktiven Zonen* vorzufinden ist.

Exprimiert wird der DAT in allen dopaminergen Neuronen, allerdings sind er und manche Rezeptorsubtypen z.B. im frontalen Cortex im Vergleich zum Striatum und der Substantia nigra deutlich unterrepräsentiert.

Der DAT ist somit der primäre Regulationsmechanismus für die Dauer und Intensität der dopaminergen Signaltransduktion in der Synapse (Giros et al., 1996).

Es hat sich gezeigt, dass bei einigen Erkrankungen des Gehirns der Dopamintransporter und folglich der Dopaminspiegel Veränderungen erfahren. Darunter fällt die Parkinson'sche Erkrankung, bei der eine signifikante Reduktion u.a. in der Dichte des DAT im Striatum nachgewiesen werden konnte (Booij et al., 2003; Huang et al., 2001). Weiterhin wurde ein Zusammenhang zwischen der Dichte des DAT und dem Vorliegen einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung aufgezeigt (Dresel et al., 2000), sowie eine Beteiligung am Formenkreis der depressiven Störungen (Dailly et al., 2004; Laasonen-Balk et al., 1999).

Auch bei der Schizophrenie wurde zumindest eine Mitbeteiligung des dopaminergen Systems erforscht und in Teilen nachgewiesen, obgleich hier die Sachlage viel komplexer erscheint und man weitere Ergebnisse abwarten muss (Harrison, 1999).

Die vielfältigen Möglichkeiten der gezielten Beeinflussung des DAT von außen sind derzeit ein wichtiger Bestandteil der Forschung, um möglichst optimale diagnostische und therapeutische Ansätze zu finden.

So hat sich gezeigt, dass viele Pharmaka und Substanzen den DAT modulieren. U.a. wird er von Amphetaminen beeinflusst (Johnson et al., 2005), von Kokain (Imam et al., 2005) und zahlreichen Stimulantien wie Ritalin® (Feron et al., 2005).

Abbildung 11 illustriert zusammenfassend die dopaminergen Transduktionswege im synaptischen Spalt.

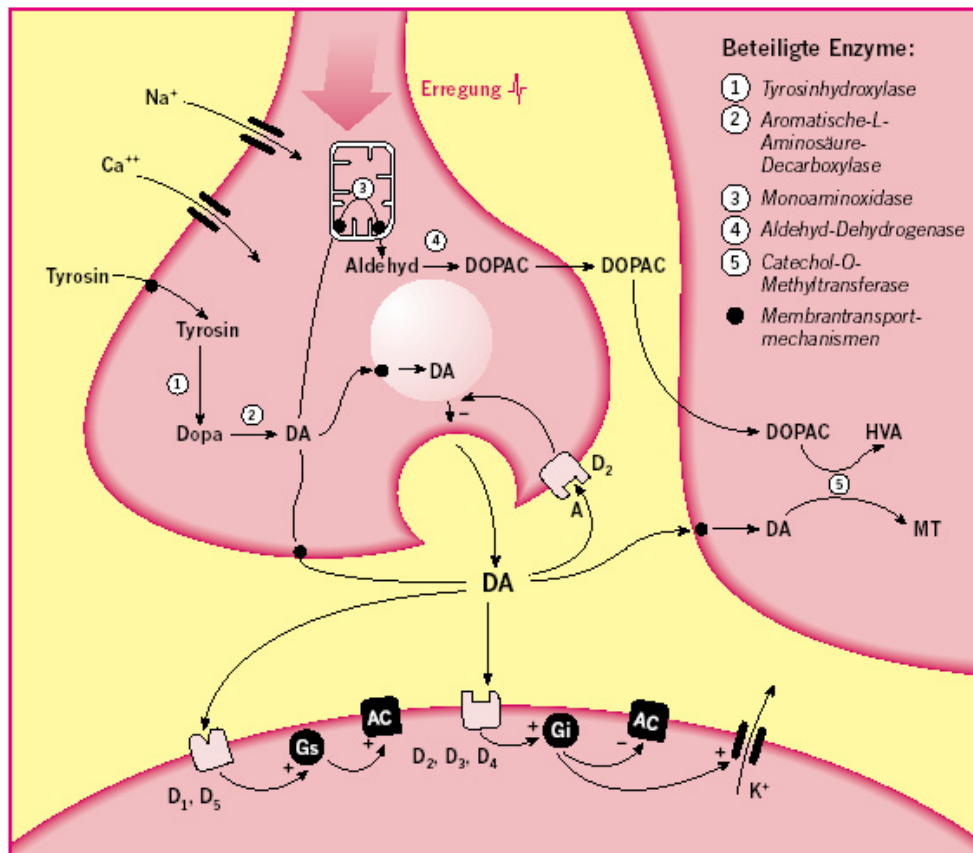


Abb. 11: Synaptische Übertragung durch Dopamin (Nach Reeh und Fetzer, 2002) - Mit freundlicher Erlaubnis von Novartis Pharma GmbH

3.3 Anatomie des dopaminergen Systems im ZNS

Das dopaminerge System ist im zentralen Nervensystem vorwiegend ein Teil der sogenannten Basalganglien und ist morphologisch vor allem im Corpus striatum lokalisiert, wobei die obig genannten Reaktionsschritte auch in den chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks, des Hypothalamus, der Substantia nigra und anderen Teilen des Nervensystems ablaufen.

Die Basalganglien - auch Stammganglien genannt - sind subkortikale Kerne, die zum Telencephalon gehören und sich auf der Basalseite des Endhirns befinden. Zu den Basalganglien gehören Nucleus caudatus, Putamen, Globus pallidus, Claustrum und das Corpus amygdaloideum. Oft wird auch der Nucleus subthalamicus (Diencephalon) und die im Mesencephalon liegende Substantia nigra mit dazugerechnet.

Der Nucleus caudatus und das Putamen haben entwicklungsgeschichtlich den gleichen Ursprung und sind - obwohl von der vorwachsenden Capsula interna scheinbar getrennt -

miteinander verbunden und mikroskopisch gleich gebaut. Sie werden deshalb zum Corpus striatum (Striatum) zusammengefasst.

Die Basalganglien haben eine sehr wichtige Funktion im Organismus: sie dienen dazu, afferente Bewegungsimpulse von der Großhirnrinde zu verarbeiten, um diese an den Thalamus - wo zeitgleich Informationen über die Feinabstufung der Abläufe aus dem Cerebellum eintreffen - weiterzuleiten oder zu unterdrücken. Haben die Basalganglien über die Ausführung der Bewegung entschieden, werden die Informationen aus dem Kleinhirn auf den Motorcortex projiziert. Bei Ausfall der Stammganglien kommt es u.a. zu Dystonie und Hyperkinese. Neben der motorischen Komponente sind die Basalganglien für das Verhalten und Emotionen von großer Bedeutung (Moll, 2002).

Das Striatum erhält Afferenzen vom Motorcortex, sensorischen Cortex, Assoziationscortex, Thalamus und von der Substantia nigra. Efferent ist es verbunden mit dem Globus pallidus und der Substantia nigra.

Das Striatum bildet die Hauptschaltstelle im extrapyramidalen System und hält über GABA (γ -Aminobuttersäure) eine inhibitorische Funktion auf Bewegungsreize aufrecht.

Die Substantia nigra (Transmitterstoff = Dopamin) kann dies über eine Rückhemmung ihrerseits auf das Striatum unterbinden.

Fällt das Striatum aus, kommt es aufgrund der mangelnden Inhibition cholinergischer Systeme zum Krankheitsbild der Chorea Huntington mit überschießenden Bewegungen und nicht mehr kontrollierbarem Verfall.

Bei Ausfall der Substantia nigra hingegen fällt die Inhibition der Inhibition aus und es kommt zum Bild des Morbus Parkinson mit Akinese und Rigor.

3.4 Dopaminerge Projektionen

Die dopaminergen Projektionen und Bahnen im ZNS konnte man in vier große Gebiete und deren anatomische Ursprünge und Ziele einordnen (Dailly et al., 2004; Deutch et al., 1986):

- **Die mesokortikale Bahn:**

Ursprungsort dieser Projektion ist das ventrale Tegmentum. Das Ziel ist der Cortex.

- **Die mesolimbische Bahn:**

Diese Bahn entspringt ebenfalls im Tegmentum und führt zum limbischen System. Eine aufsteigende Bahn vom Mesencephalon zum ventralen Striatum (Nucleus accumbens) ist funktionell wie anatomisch eng verbunden mit den aufsteigenden extrapyramidalen Bahnen aus der Substantia nigra zum dorsalen Striatum.

Beide Bahnen sind zusammen mit dem frontalen System für Lern- und Gedächtnisleistungen sowie belohnungsassoziiertes Verhalten mitverantwortlich.

- Die tuberoinfundibuläre Bahn:

Dieses System beeinflusst endokrinologische Prozesse und entspringt im Hypothalamus (Nucleus infundibularis). Die Axone ziehen zur Eminentia mediana. Freigesetztes Dopamin gelangt über die Portalgefäße in die Adenohypophyse, wo die Prolaktinsekretion kontrolliert wird.

- Die nigrostriatale Bahn:

Der Verlauf dieses Systems reicht vornehmlich von der Pars compacta der Substantia nigra zum Striatum, wo cholinerge Interneurone gehemmt werden. Dessen Degeneration ist am Morbus Parkinson mitbeteiligt.

3.5 Dopaminrezeptoren

Dopaminrezeptoren stellen wie die Serotoninrezeptoren eine uneinheitliche Gruppe dar, ohne jedoch deren Komplexität zu erreichen. So teilte man die Rezeptoren zunächst in zwei Gruppen ein: D₁ und D₂-Rezeptoren. Diese erste Einteilung wurde hauptsächlich nach biochemischen und pharmakologischen Kriterien getroffen (Spano et al., 1978).

Dabei definierte sich der D₁-Rezeptor hauptsächlich über die Aktivierung der Adenylylcyclase im Striatum (Kebabian et al., 1972), bestimmte Antipsychotika zeigten nur eine geringe Affinität.

Der D₂-Rezeptor hingegen zeigte zwar keine Bindungstendenz zur Adenylylcyclase, jedoch bewirkte dessen Aktivierung eine Prolaktinhemmung und eine Dopaminfreisetzung aus dopaminergen Fasern (Onali et al., 1983). Außerdem konnte eine hohe Bindungsaffinität vieler antipsychotisch wirkender Substanzen nachgewiesen werden (Creese et al., 1996).

Lange Zeit galt diese Einteilung als ausreichend, neue Rezeptoren wurden aber Mitte der 90er Jahre eingeführt:

Heute werden nach dem NC-IUPHAR (International Union of Pharmacology Committee on Receptor Nomenclature and Drug Classification) (IUPHAR, 2009b; Missale et al., 1998) verschiedene Klassen differenziert.

Diese einzelnen Rezeptoren teilt man üblicherweise in „D₁-like“ und „D₂-like“ Rezeptoren ein.

D₁-like Rezeptoren schließen den D₁- und den D₅-Rezeptor ein, während die D₂-, D₃- und D₄-Rezeptoren in die Klasse der D₂-like Rezeptoren eingegliedert werden und deren biochemische Eigenschaften teilen.

Dabei entdeckte man, dass der D₁-like Typ hauptsächlich postsynaptisch lokalisiert war und über keine Introns verfügte, und der D₂-like Rezeptor sowohl auf der prä-, als auch der postsynaptischen Seite zu finden war und Introns aufwies (Jaber et al., 1996). D₁- und D₂-Rezeptoren sind die mit Abstand am stärksten exprimierten Rezeptoren.

Eine vereinfachte morphologische und funktionelle Verteilung der Dopaminrezeptoren zeigt folgende **Tabelle 3** (IUPHAR, 2009b).

REZEPTOR-KLASSE	D ₁	D ₅
Transduktion	G _s Stimulierung der Adenylylcyclase mit Anstieg von cAMP oder PLC	G _s Stimulierung der Adenylylcyclase mit Anstieg von cAMP
Rezeptor- verteilung	<ul style="list-style-type: none"> • Amygdala • Calleja-Inseln • Hippocampus • Neocortex • Nieren- und Mesenterialarterien • Retina • Striatum • Tuberculum olfactorium 	<ul style="list-style-type: none"> • Hippocampus • Thalamus: <ul style="list-style-type: none"> • Nucleus mammillaris lateralis • Nucleus thalamicus parafascicularis
Gewebe- funktion	Parathormon-Freisetzung aus Nebenschilddrüse ↑ --- Renale und mesenteriale Vasodilatation	?

Tab. 3: Klassifikation von Dopaminrezeptoren mit Vorkommen und Wirkung im Organismus

Fortsetzung Tabelle 3:

REZEPTOR-KLASSE	D ₂	D ₃	D ₄
Transduktion	G _{i/o} Hemmung der Adenylylcyclase mit Abfall von cAMP & IP ₃ Anstieg von Ca ²⁺ , Anstieg der K ⁺ -Leitfähigkeit Abfall der Ca ²⁺ -Leitfähigkeit	G _{i/o} Hemmung der Adenylylcyclase mit Abfall von cAMP Aktivierung von MAP-Kinasen Anstieg der K ⁺ -Leitfähigkeit	G _{i/o} Hemmung der Adenylylcyclase mit Abfall von cAMP Anstieg der K ⁺ -Leitfähigkeit Abfall der Ca ²⁺ -Leitfähigkeit
Rezeptor-verteilung	<ul style="list-style-type: none"> • Area postrema • Autorezeptor in Substantia nigra, Striatum, Tegmentum • Cortex • Epiphyse • Hippocampus • Hypothalamus • Septum • Striatum • Tuberculum olfactorium 	<ul style="list-style-type: none"> • Archicerebellum • Calleja-Inseln • Nucleus accumbens • Substantia nigra • Tegmentum 	<ul style="list-style-type: none"> • Cerebellum (Körnerschicht) • Epiphyse • Frontaler Cortex • Herzmuskel • Hippocampus • Limbisches System • Retina • Septum
Gewebe-funktion	<p>Hemmung der Hormonfreisetzung in der Epiphyse</p> <p>---</p> <p>Hemmung der Prolaktin-Freisetzung in der Hypophyse</p> <p>---</p> <p>Hemmung der Gonadotropinsekretion der Hypophyse</p> <p>---</p> <p>Vagale Erregung → Brechreiz</p>	Autorezeptor: hemmt Dopaminsynthese und postsynaptische Rezeptortransduktion	?

Einige Studien an Knockout-Mäusen zeigten, dass die Blockade von D₃-, D₄-, und D₅-Rezeptoren gewisse Verhaltensmuster verstärkte, im Gegensatz zur Blockade von D₁- und D₂-Rezeptoren (Sibley, 1999). Dies könnte implizieren - wenn man von der Möglichkeit eines kompensatorischen Mechanismus absieht -, dass die verhältnismäßig häufiger exprimierten Rezeptoren D₁ und D₂ an der positiven Heraufregulation von Verhaltensaktivitäten beteiligt sind, und D₃-, D₄-, und D₅-Rezeptoren einen inhibierenden Effekt haben.

Die Beeinflussung durch das serotonerge System wurde ebenfalls von vielen Studien analysiert. So hat man herausgefunden, dass die Stimulierung durch Serotonin z.B. im präfrontalen Cortex, im Striatum oder im Nucleus accumbens eine starke Dopaminfreisetzung zur Folge hat (Boulenguez et al., 1996; Chen et al., 1992; Parsons et al., 1996).

Einen inhibierenden Effekt auf dopaminerge Neuronen im ventralen Tegmentum weisen die 5-HT₂-Rezeptoren (5-HT_{2C}) auf, welche einen wichtigen Einfluss auf die mesolimbische Bahn haben (Di Matteo et al., 2001).

Die Gruppe um Zhou (Zhou et al., 2005) fand heraus, dass bei einer gesteigerten extrazellulären Serotoninkonzentration (z.B. durch externe Gabe oder Blockade des SERT), der Dopamintransporter (DAT) vermehrt Serotonin in die präsynaptischen Vesikel zurücktransportiert, worauf deren Neurone konsequenterweise Dopamin und Serotonin zusammen ausschütten, was eine mögliche Latenzzeit mancher SSRIs erklären könnte (Secko, 2005).

3.6 Erkrankungen des dopaminergen Systems

Dopamin ist ein unabkömmlicher Neurotransmitter im Organismus. Ähnlich wie bei Serotonin ziehen Defekte im System schwerwiegende Konsequenzen nach sich, und es kommt zur Ausprägung von neurologischen Krankheitsbildern.

Die wohl bekannteste Störung ist die Parkinson'sche Erkrankung (Parkinsonsyndrom), die hier nur kurz umrissen werden soll.

Eine Beteiligung am Formenkreis der depressiven und schizophrenen Erkrankungen soll eingehender beleuchtet werden.

3.6.1 Morbus Parkinson

Die Parkinson-Erkrankung (Morbus Parkinson) ist eine Krankheit, bei der es zu einem fortschreitenden Verlust der dopaminproduzierenden Zellen in der Substantia nigra (pars compacta) kommt. Durch die fehlende nigrostriatale Rückkopplung mit verringerter Dopaminkonzentration im Corpus striatum resultiert eine cholinerge Übermacht mit Verstärkung der inhibitorischen Komponente des Striatum auf bestimmte (fein)motorische Bewegungsreize, was sich in einem definierten Symptomenkomplex äußert: Bewegungsarmut (Akinese), Muskelsteifheit (Rigor) und Zittern (Tremor).

Die Ursachen hierfür können vielfältiger Natur sein: idiopathisch, genetisch oder medikamentös.

3.6.2 Depression

Die Wesenszüge, Ausmaße und Bedeutung der Depression wurden bereits in Kapitel 2.5.1 erläutert.

Ein gehäuftes Symptom bei vielen psychischen Störungen, aber eben besonders bei der Depression, ist die Anhedonie (Freud- und Lustlosigkeit), die oft mit dem dopaminergen System in Verbindung gebracht wurde, v.a. mit den belohnungsassoziierten Zentren der mesolimbischen Bahn (Heinz et al., 1994). Eine Störung dieser Bahn könnte daher sowohl psychomotorische als auch psychosensorische Einschränkungen zur Folge haben.

Eine wachsende Zahl von Anhaltspunkten weist auf die Beziehung zwischen Dopamin und Depression hin. Die Monoaminhypothese, die auf einer verringerten monoaminabhängigen Neurotransmission basiert, wurde von Serotonin und Noradrenalin auch auf Dopamin ausgeweitet. Man geht im Allgemeinen davon aus, dass eine verringerte Konzentration an biogenen Aminen im synaptischen Spalt für die Störung verantwortlich ist (Dailly et al., 2004).

Man vermutet, dass der Dopamintransporter im Gehirn depressiver Patienten erniedrigt ist, um die verminderte Dopaminkonzentration kompensatorisch auszugleichen (Meyer et al., 2001).

Laasonen-Balk (Laasonen-Balk et al., 1999) fand jedoch eine höhere Dichte als bei gesunden Kontrollen. Trotz des unerwarteten Ergebnisses kann man argumentieren, die Heraufregulierung des DAT sei womöglich die primäre Störung, die folglich zu einer synaptischen Verminderung des Neurotransmitters führe.

In zahlreichen tierexperimentellen Arbeiten ließ sich eine Beteiligung des dopaminergen Systems ebenfalls unterstreichen. Man untersuchte unterschiedliche Antidepressiva auf ihre Wirkung und ihre Wirkungsstärke. Eine indirekte Beteiligung des Dopaminstoffwechsels an der antidepressiven Wirkung von Selektiven Serotoninaufnahmehemmern (SSRI) zeigte z.B. ein Versuch an Mäusen, wo der antidepressive Effekt einiger Substanzen von Agonisten und Antagonisten dopaminerger Rezeptoren beeinflusst wurde (Renard et al., 2001). Dies spricht überdies für eine Interaktion von Serotonin- und Dopaminmetabolismus.

In einer weiteren Studie wurden Tiere Stress unterzogen, was sich in Antriebslosigkeit und vermindertem Fressverhalten äußerte, worauf eine verringerte Dopaminbindung im Nucleus accumbens und an D₂-Rezeptoren im Vorderhirn (aber nicht im Striatum) festgestellt wurde. Diese war vollständig reversibel durch die Gabe von Imipramin, einem trizyklischen Antidepressivum (Papp et al., 1994), siehe Kapitel 2.5.1.5. Imipramin verringerte bei den Kontrolltieren die Bindung am D₁-Rezeptor in beiden Regionen, aber

nicht bei den gestressten Tieren. Diese Veränderungen resultierten durch eine Verringerung der Rezeptordichte und nicht ihrer Bindungsaffinität. Diese Ergebnisse stützen zumindest die Hypothese, dass Veränderungen bzw. Störungen in Dopaminrezeptoren (in diesem Fall D_2) für stressbedingte Anhedonie verantwortlich sein können.

Es wird deutlich, dass sowohl bei der serotonergen als auch dopaminergen Transmission kein einheitlicher Konsens darüber herrscht, wo die Ursache im Falle einer Depression zu finden ist, sondern dass man es mit einem multifaktoriellen Geschehen zu tun hat.

3.6.2.1 Therapie der Depression

Die Beziehung zwischen Dopamin und depressiven Störungen wurde auch zu einem großen Teil von der Einflussnahme eben jener Antidepressiva auf das dopaminerge System bekräftigt. Da Dopamin wie Serotonin zur Gruppe der biogenen Amine gehört und diese eng miteinander verzahnt sind, ist das pharmakologische Prinzip - bis auf die Selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmer - weitgehend identisch (siehe Kapitel 2.5.1.5). Durch die Gabe von Trizyklischen Antidepressiva wie z.B. Imipramin, Amitriptylin oder Amoxapin kann man den Re-Uptake der biogenen Amine aus dem synaptischen Spalt zurück in die präsynaptische Nervenendigung blockieren. Damit verlängert man praktisch die Verweildauer der Neurotransmitter und arbeitet somit der verminderten Ausschüttung entgegen und erhöht deren Effekt. Jedoch können sie zum einen ein erhebliches Nebenwirkungsspektrum haben (u.a. orthostatische Hypotonie, Kardiotoxizität oder toxische Psychosen), zum anderen sind sie nicht spezifisch und wirken auf eine ganze Reihe von Transmittern, was wiederum andere Störungen hervorrufen kann (Feighner, 1999).

3.6.3 Störungen aus dem schizophrenen Formenkreis

Wie die Depression ist die Schizophrenie eine schwerwiegende Erkrankung und Belastung für den Patienten. In den USA ist sie mit Abstand die kostenintensivste mentale Störung (dort ca. 2,5% der Gesundheitskosten, ca. 51 Millionen Erkrankte weltweit, Inzidenz 1:4000) und stellt für Mediziner wie Psychologen eine extreme Herausforderung dar (Lopez und Murray, 1998; Rice, 1999).

Die Schizophrenie ist eine Psychose, die meist in Schüben von Wochen oder Monaten verläuft und oft einen chronischen Zustand einnimmt. Heutzutage spricht man verstärkt von „Störungen aus dem schizophrenen Formenkreis“, da der Begriff Schizophrenie der Mannigfaltigkeit der Symptomausprägungen nicht gerecht wird.

Diese schizophrenen Störungen gehen einher mit Realitätsverlust, verzerrter Wahrnehmung und Störungen des Bewusstseins. Der Patient ist zeitweise nicht in der Lage, zwischen der Wirklichkeit und den eigenen Vorstellungen zu unterscheiden. Dabei sind Halluzinationen und Verfolgungswahn häufige Charakteristika und der Patient erlebt eine Isolation seiner Persönlichkeit in einer für ihn fremd werdenden Umwelt (Huber, 2005).

Man hat die Begriffe der „Plussymptomatik“ und „Minussymptomatik“ geschaffen, um eine etwas differenziertere Sicht der Patienten zu beschreiben. Dabei fallen die Wahnvorstellungen, Halluzinationen oder Denkstörungen in den Bereich der Plussymptome, während ein Patient mit Minussymptomen unter der Verarmung an Emotionen, Antriebslosigkeit und psychomotorischer Verlangsamung leidet (Harrison, 1999).

Laut „Kompetenznetz Schizophrenie“ erleiden etwa 800.000 Bundesbürger mindestens einmal im Leben eine schizophrene Störung, meist zwischen dem 18. und 35. Lebensjahr (Kompetenznetz Schizophrenie, 2007).

Im Zusammenhang mit schizophrenen Störungen hat die Dopaminhypothese eine lange und wichtige Bedeutung erlangt. Diese klassische Theorie stellt eine dopaminerge Hyperaktivität in den Mittelpunkt einer schizophrenen Störung. Dabei stehen die Plussymptome im Vordergrund, d.h. manisches Verhalten mit halluzinatorischen und auf das „Ich“ bezogenen Denkstörungen. Eine Korrelation zwischen der Gabe von Antipsychotika und der Blockade von Dopaminrezeptoren (D_2), sowie gewisse psychoseinduzierende Effekte dopaminomimetischer Substanzen (z.B. Amphetamine) waren lange Zeit der Anlass für weitere Studien auf diesem Gebiet (Creese et al., 1996).

Abi-Dargham et al. beschrieben bei schizophrenen Patienten eine im Vergleich zu gesunden Kontrollen signifikant höhere Ausschüttung von Dopamin im Striatum nach Amphetamingabe (Abi-Dargham et al., 1998). Dabei lag bei den erkrankten Patienten nach Amphetamingabe eine deutliche Verminderung in der Rezeptordichte vor, sowie eine Verschlechterung der Symptomatik. Generell wird bei vielen Patienten eine erhöhte D_2 -Rezeptordichte beobachtet (Taber et al., 2001). Eine exzessive Dopaminfreisetzung war überdies verbunden mit dem Neuauftreten bzw. der Verschlechterung von Plussymptomen. Genetische Analysen ergaben, dass eine höhere D_2 -Rezeptorbindung bzw. -dichte im Nucleus caudatus möglicherweise ein gesteigertes Risiko darstellen könnte, eine schizophrene Störung zu entwickeln; diese war verbunden mit schlechteren Leistungswerten in kognitiven Aufgaben, die die corticostriatale Bahn involvieren (Hirvonen et al., 2005).

PET-gestützte Untersuchungen mit den Tracern [^{18}F]-DOPA und [^{11}C]-DOPA an unbehandelten Patienten ergaben im Nucleus caudatus, Putamen und im präfrontalen

Cortex sowie im Striatum signifikant höhere Syntheseleistungen von Dopamin (Lindström et al., 1999). Allerdings wurde das nicht von allen Arbeitsgruppen bestätigt (Laruelle et al., 2000).

Immunzytochemische Analysen sowie der Einsatz von Antikörpern gegen das Enzym Tyrosinhydroxylase, wodurch dopaminreiche Axone markiert werden können, und gegen den Dopamintransporter (DAT), ergaben bei schizophrenen Patienten eine Reduktion im präfrontalen Cortex (Akil et al., 1999).

Abbildung 12 zeigt eine mikroskopische Aufnahme von Dopamintransportern in dopaminergen Axonen im präfrontalen Cortex. Links stellt sich die gesunde Kontrollperson dar, rechts sieht man deutlich die reduzierte Dichte dopaminergere Axone bei einem Patienten mit schizophrener Störung.

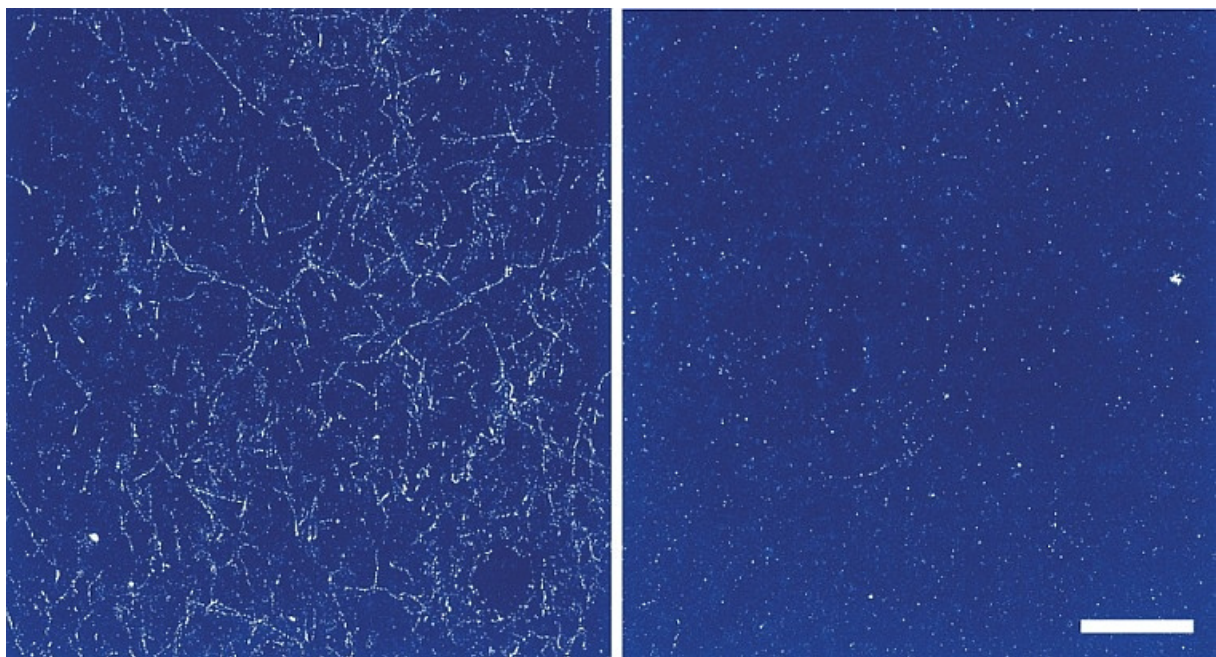


Abbildung 12: Dunkelfeld-photomikroskopische Ansicht DAT-reicher dopaminergere Axone im Gesunden (links) und Kranken (rechts) (Taber et al., 2001). Mit freundlicher Genehmigung der American Psychiatric Association

3.6.3.1 Postmortem-Untersuchungen

Die mögliche Beteiligung des DAT wirft ebenfalls einige Fragen auf: in den meisten Postmortem-Studien konnte kein relevanter Unterschied in der Dichte des DAT im Striatum festgestellt werden (Laruelle et al., 2000; Pearce et al., 1990). Allerdings ist ein altersabhängiger Untergang des Dopamintransporters in diversen SPECT-Studien mit dem Liganden β -CIT gut dokumentiert (Van Dyck et al., 2002). Hernach ergibt sich eine signifikante, negative Korrelation zwischen dem Alter des Erkrankten und der striatalen DAT-Verfügbarkeit. Es resultiert das gleiche Problem wie bei den Rezeptoren: man kann

keine exakte Aussage über den Zustand des Patienten in einer früheren, akuterer Phase der Erkrankung treffen.

3.6.4 ADHS und Methylphenidat

Als die häufigste kinderpsychiatrische Störung mit einer Prävalenz von etwa 5% der betroffenen Schulkinder in Deutschland (mit internationalen Schwankungen von 4%-25%) im Alter von 6-10 Jahren gilt das Hyperkinetische Syndrom (HKS) bzw. das Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Syndrom (ADHS) (Goldman et al., 1998; Huss, 2003).

Die Symptome der Erkrankung sind in der Literatur hinreichend beschrieben und sollen hier nur kurz umrissen werden. Dazu gehören verminderte Aufmerksamkeit und/oder Hyperaktivität bzw. Impulsivität, die seit mehr als sechs Monaten andauert. Diese dürfen nicht die Folge anderer psychiatrischer Erkrankungen sein. Es schließen sich mehrere andere Symptome wie Affektausbrüche, rechthaberisches Verhalten, eine verminderte Frustrationstoleranz mit labiler Stimmungslage und eventuell schlechte schulische Leistungen an (Wender, 2000). Die Erkrankung kann bis ins Erwachsenenalter persistieren. Auch im Falle von ADHS wird eine Störung der Katecholamine im ZNS postuliert. Es ergaben sich Hinweise für eine Beteiligung des dopaminergen Stoffwechsels und des DAT im fronto-striatalen System (Casey et al., 1997).

Hierzu erlangt der Zusammenhang von ADHS mit dem DAT eine große Bedeutung, da dieser pharmakologisches Ziel der zur Behandlung von ADHS zugelassenen Medikamente ist. Eines davon ist Methylphenidat, welches in dieser Arbeit zur Darstellung des präsynaptischen dopaminergen Systems verwendet wird (Wender et al., 1985).

Methylphenidat (MPH, Ritalin®) gehört zur Gruppe der Psychostimulantien und Nootropika (siehe **Abbildung 13**).

MPH reduziert die spontane Entladungsfrequenz dopaminerge Neurone im Mesencephalon über die Hyperpolarisation der Membran bzw. über einen nach auswärts gerichteten Strom. Man nimmt an, das geschieht durch die Hemmung des DAT, was einen gesteigerten Dopaminefflux und eine folgende Aktivierung von somatodendritischen D₂-Autorezeptoren zur Folge hat (Federici et al., 2005).

Damit wird der synaptische Dopaminspiegel erhöht.

Die Fähigkeit des Methylphenidats, dosisabhängig Dopamin freizusetzen und dessen Wiederaufnahme durch Blockierung des DAT (auch im Striatum) zu hemmen, wurde von mehreren Studienergebnissen bestätigt (Butcher et al., 1991; Madras et al., 2005; Meltzer et al., 2003; Volkow et al., 1998)

Da Methylphenidat als Tablette per os eingenommen wird, flutet der Wirkstoff deutlich langsamer an als per intravenöser Verabreichung. Im Vergleich zu Kokain - das ebenfalls Effekte auf das dopaminerge System aufweist - hat es keine bzw. nur wenig Suchtpotential (Meltzer et al., 2003). Außerdem vermag es nicht wie Kokain den Serotonintransporter (SERT) zu hemmen (Segal und Kuczenski, 1999).

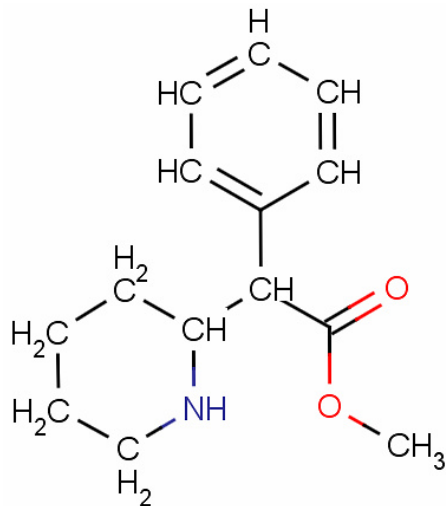


Abb. 13: Strukturformel von Methylphenidat

Die indirekt sympathomimetische Wirkung von Ritalin[®] beim Menschen kann zu Blutdruckanstieg, Pulsfrequenzbeschleunigung und Verminderung des Tonus der Bronchialmuskulatur führen (Rote Liste, 2009).

Im Rahmen dieser Arbeit ermöglicht die Applikation von Methylphenidat eine erweiterte in vivo Darstellung des Dopamintransporters mittels SPECT-Technik und erlaubt somit eine präzisere Darstellung des präsynaptischen dopaminergen Systems.

4 DARSTELLUNG DES MONOAMINERGEN SYSTEMS

4.1 Prinzipien der Bildgebung

In der Nuklearmedizin kommt das Prinzip des Tracermodells zum Einsatz. Durch die Verwendung geeigneter Radionuklide können somit in vivo Stoffwechselfvorgänge, die im Organismus ablaufen, von außen sichtbar gemacht werden.

Dabei wird ein Trägerstoff (Tracer) an ein radioaktives Isotop gekoppelt. Hierbei kommt das so genannte Tracerprinzip von Hevesy und Paneth zur Anwendung, welches besagt, dass das biochemische Verhalten organischer Verbindungen unverändert bleibt, wenn stabile Atome durch entsprechende radioaktive Isotope ersetzt werden (Mohnike und Hör, 2006).

Bei der Anwendung dieser Radiotracer für die in vivo Diagnostik schleust man die Tracer in den Körper ein und registriert die Verteilung anhand der emittierten Strahlung. Verwendet werden hauptsächlich reine Gamma- oder Positronenstrahler.

Gammastrahlen gehören als indirekt ionisierende Strahlenart zur Gruppe der Photonenstrahlen. Beim γ -Zerfall handelt es sich nicht um eine echte Kernumwandlung, sondern es geht ein zuvor angeregter Kern in einen energetisch niedrigeren Zustand über, wobei ein Photon - also ein γ -Quant - ausgesendet wird. Nuklide, deren Kerne einen längeren Zeitraum im angeregten Zustand verweilen können, werden als *metastabil* bezeichnet. Dazu gehört z.B. ^{99m}Tc .

4.1.1 Grundlagen szintigraphischer Darstellung

Die bildliche Sichtbarmachung der sich im Organismus befindlichen Aktivität ist die Szintigraphie (lat. *scintilla* „Funke“, griech. *γράφειν* „zeichnen“). Szintigramme sind zweidimensionale (flächenhafte) Abbildungen dreidimensionaler (räumlicher) Strukturen. Diese Technik erlaubt es, die Verteilung des applizierten Isotops bzw. dessen Träger im Körper darzustellen, entweder durch Mehr- oder durch Minderanreicherung. Die dritte Dimension wird durch das Maß der Radioaktivitätsbelegung pro abgebildeten Messpunkt wiedergegeben.

Diagnostisch lassen sich statische von dynamischen Szintigraphien unterscheiden; erstere können Informationen über Größe, Form, Lage und Speicherverhalten von Organen liefern. Die Darstellung erfolgt bei der statischen Szintigraphie nach Beendigung der Verteilung bzw. zu einem festgelegten Zeitpunkt, welcher für die Markierung des jeweiligen Organs kennzeichnend ist. Zu den dynamischen Szintigraphien gehören die Sequenzszintigraphie

oder die Funktionsszintigraphie. Die Sequenzszintigraphie stellt die bildliche Darstellung der Verteilung eines radioaktiven Stoffes im Organismus und seine zeitliche Veränderung durch eine Folge von Bildern dar (z.B. Organperfusion). Dynamische Szintigraphien beinhalten ebenfalls die bildliche Sichtbarmachung und eine quantitative Auswertung der zeitlichen Verteilungsänderung, berechnen aber zusätzlich Zeit-Aktivitätskurven über am Computer ausgewählte Regionen (Regions of Interest), die ausgesuchte Teile des Organs beinhalten können.

Besonders die Anwendung tomographischer Szintigraphien mittels SPECT oder PET-Technik stellt durch das Anfertigen von Schnittbildern eine sehr wertvolle Bereicherung der nuklearmedizinischen Diagnostik dar. Somit können dreidimensionale Bilder der untersuchten Strukturen rekonstruiert werden.

Photonenstrahlung kann aufgrund ihrer Wechselwirkung mit der Materie nachgewiesen werden. Hierbei verlieren energiereiche Elektronen beim Durchgang durch die Materie einen Teil ihrer Energie und versetzen andere Atome in einen angeregten Zustand. Diese senden dann Lichtemissionen aus und kehren dann in ihren Grundzustand zurück. Solche Lichtblitze werden mittels Szintillationsdetektoren (auch als Szintillationszähler bezeichnet) registriert.

Ein Szintillationszähler ist in der Lage, die Energieauflösung für die in der Nuklearmedizin verwendete Gammastrahlung zu erfassen. Er besteht aus einem Natriumjodid-Kristall - dem Szintillator -, einem Sekundärelektronen-Vervielfacher (Photomultiplier, SEV) und angeschlossener Elektronik zur Spannungserzeugung und -stabilisierung.

Werden im NaI-Kristall Gammaquanten absorbiert, entsteht jedes Mal ein Elektron, das Photonen erzeugt. Solch ein NaI-Kristall hat in einer Gammakamera z.B. einen Durchmesser von 25-60 cm und eine Dicke von ca. 1,2 cm. Durch den Zusatz von Thallium kann dessen Lichtausbeute weiter erhöht werden.

Über ein Eintrittsfenster treffen die Lichtblitze des Kristalls auf die Kathode des Photomultipliers (z.B. Cäsiumiodidfläche) und setzen dort durch Photoeffekt die Elektronen frei, deren Anzahl wiederum proportional zur Lichtintensität der eingestrahnten Photonen und damit der Gammaenergie ist.

Um ein messbares Signal zu erlangen, müssen die Elektronen jedoch vervielfacht werden: sie werden dazu in einem elektrischen Feld auf eine Elektrode („Dynode“) beschleunigt, aus der jedes auftreffende Elektron mehrere *Sekundärelektronen* herausschlägt, damit steigt die Anzahl der Elektronen von Dynode zu Dynode kaskadenartig an. Zuletzt treffen sie auf eine Anode und fließen zur Masse ab, verursachen dabei einen Spannungsabfall und kennzeichnen darüber das Ausgangssignal. Die Dynode multipliziert

die mit ca. 200 V ankommenden Elektronen um den Faktor 3-5. Durch mehrere hintereinander geschaltete Dynoden (typischerweise ca. 10) kann eine immense Beschleunigung erzielt werden, und die Amplitude der Signale um den Faktor 10^8 verstärkt werden. Der Stromstoß aus dem Photomultiplier wird nach Durchlaufen durch den Vorverstärker über einen Integrator geglättet, und durch einen Impulshöhenanalysator/-diskriminator (Impulshöhe = Maß für die Intensität) wird der darauf folgende A/D-Wandler getriggert. Ein gewisser Impulsverlust ist dabei unumgänglich, da durch die Filterung vorher festgelegter Amplituden durch den Impulshöhenanalysator Streuphotonen unterdrückt werden, und somit eine gute szintigraphische Darstellung erst möglich wird (Hermann, 2004).

Abbildung 14 illustriert schematisch den Aufbau eines Szintillationszählers.

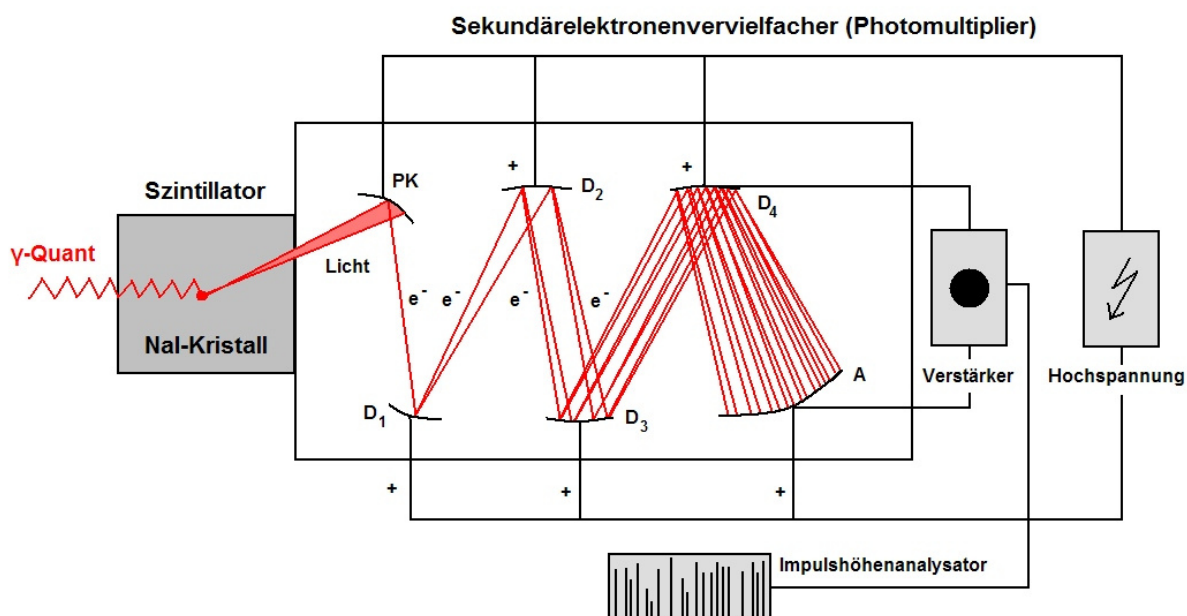


Abb. 14: Schematische Darstellung eines Szintillationszählers

Abkürzungen: A = Anode; D = Dynode; PK = Photokathode

Der Szintillationsdetektor ist der Grundbaustein nuklearmedizinischer Gerätediagnostik und findet Anwendung in Apparaten wie dem Bohrlochmessplatz, dem Ganzkörperzähler oder der Gammakamera.

Eine weitere unabdingbare Grundvoraussetzung für eine szintigraphische Darstellung ist die Verwendung sogenannter Kollimatoren. Ohne sie sind die Ermittlung des Entstehungsortes radioaktiven Zerfalls und eine flächenhafte Darstellung von Radioaktivitätsverteilungen nicht möglich. Unter Kollimation versteht man eine richtungssensitive Bleiabschirmung, die nur Quanten einer definierten Flugrichtung zulassen. Dadurch lassen sich außerhalb

vorgegebener Winkel einfallende Strahlungen ausblenden. Kollimatoren existieren in verschiedenen Variationen und werden im Scanner und in der Gammakamera eingesetzt. Diese Kollimatoren können der Untersuchung und dem Radionuklid angepasst werden. So gibt es Parallellochkollimatoren, Pinholekollimatoren mit mehreren oder einzelnen Bohrungen, konvergierende oder divergierende Kollimatoren. Die Bohrungen, die das Strahlenbündel begrenzen sollen, sind durch Bleisepten voneinander getrennt und existieren in runder, polygonaler oder quadratischer Form in verschiedenen Längen, Größen und Winkelfräsungen. Logischerweise nimmt die Abbildungsschärfe mit größer werdendem Bohrloch ab. Ebenso werden die Empfindlichkeit und das Ortsauflösungsvermögen von der Anzahl der Bohrungen und deren Länge beeinflusst. Ein Kollimator mit einer hohen Ortsauflösung hat eine geringe Empfindlichkeit (und umgekehrt). Wichtig ist, das Objekt so nah wie möglich an der Blendenöffnung vorbeizuführen und den Rotationsradius so klein wie möglich zu halten (Harbert et al., 1996).

Abbildung 15 stellt eine vereinfachte Abbildung des Kollimatorprinzips dar.

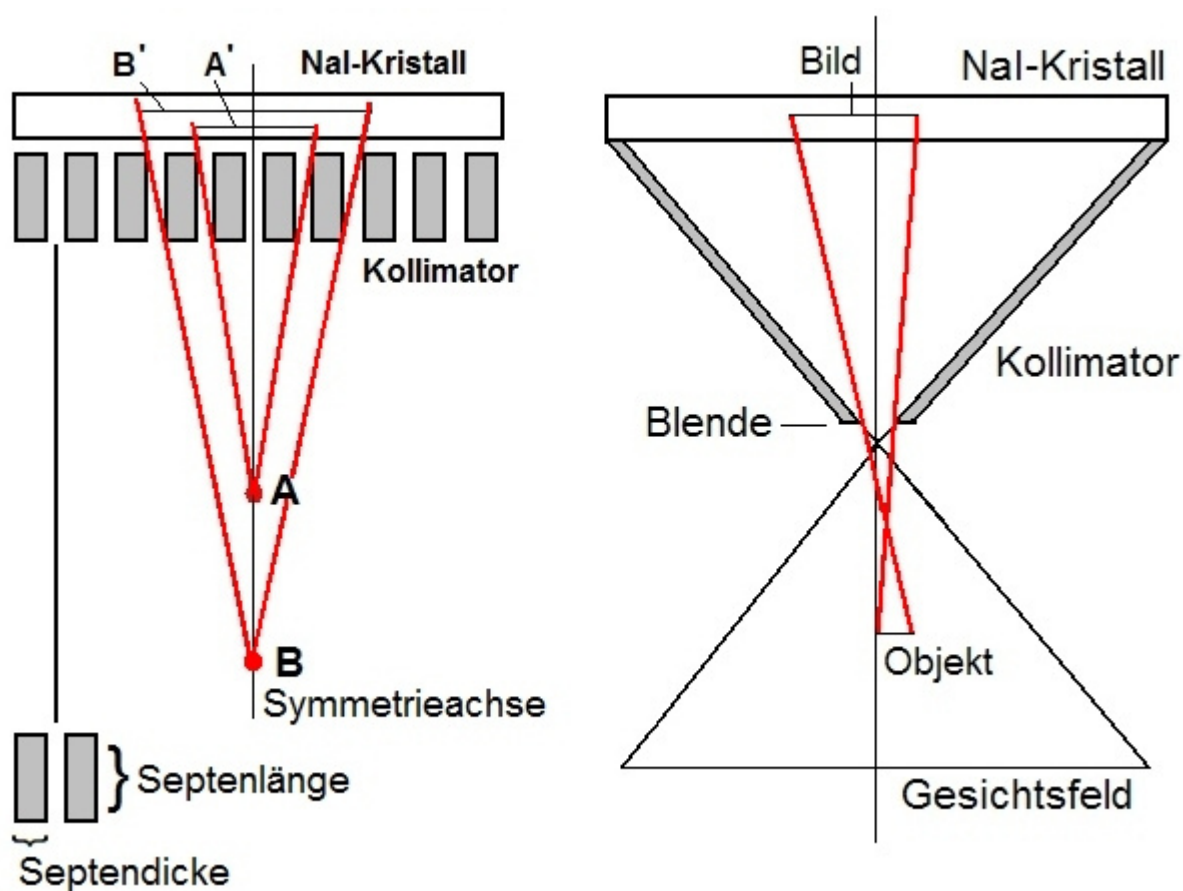
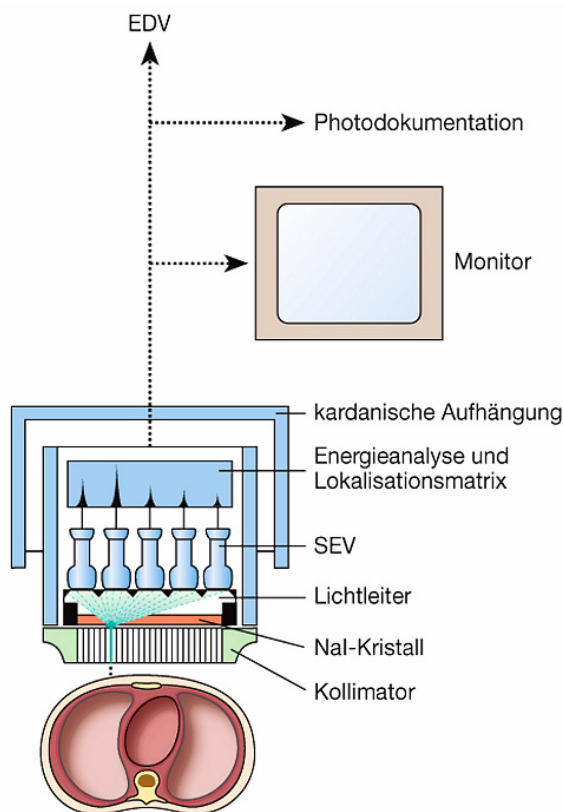


Abb. 15: Schema des Kollimatorprinzips. Links Parallellochkollimator, rechts Pinholekollimator. Man sieht deutlich, dass mit steigendem Abstand der Punktquelle vom Kollimator ($B > A$) das Bild größer und qualitativ schlechter wird. Der Pinholekollimator bietet eine gute Auflösung bei hoher Abhängigkeit vom verwendeten Blendendurchmesser und vom Abstand des Objekts.

4.1.2 Gammakamera

Die Gammakamera (siehe **Abbildung 16**) stellt in der Nuklearmedizin einen weit reichenden Standard dar. Die Gammakamera wurde 1958 von Hal O. Anger konzipiert und basiert auf dem gleichnamigen Prinzip (Anger, 1958).

Durch den dünnen NaI-Kristall, der jedoch eine große Fläche aufweist, ist eine hohe Signaldichte pro Bildpunkt gegeben. Aufgrund des geringen Zeitbedarfs für die Einzelmessungen können Bildfolgen in kurzen zeitlichen Abständen erstellt werden. Somit sind neben lokalisations- auch funktionsdiagnostische Untersuchungen möglich. Im Gegensatz zur statischen Aufnahmetechnik hat der Untersucher damit die Möglichkeit, Veränderungen in den Organen funktionell zu visualisieren. Ein direkter Vorteil für den Patienten ist die kürzere Untersuchungsdauer und eine verminderte Dosisbelastung.



Der Messkopf der Kamera ist kardanisch, d.h. frei beweglich in einem Stativ (oder Gantry) eingebaut und erlaubt eine präzisere und flexiblere Positionierung des Detektors (Kauffmann et al., 2006). Dabei existieren Ein-, Zwei- und Drei-Kopf-Systeme.

Der Messkopf einer Gammakamera besteht im Wesentlichen aus dem Kollimator, dem NaI-Kristall, einem Lichtleiter, dem Photomultiplier (Sekundärelektronenvervielfacher) und einer Lokalisationsmatrix zur Energieanalyse.

Abb. 16: Schematischer Aufbau einer Gammakamera (Buchta et al., 2008) - Mit freundlicher Genehmigung von Elsevier

Die registrierte Gammastrahlung aus dem Körper des Patienten erfährt eine komplexere Nachbearbeitung. Nach der Richtungsanalyse durch die Kollimatoren werden die verstärkten Lichtblitze einer Energieanalyse unterzogen. Sollte diese Amplitude nicht dem Photopeak der ausgesandten Gammastrahlen entsprechen, bilden diese Quanten keinen Teil der Abbildung, da sie nicht exakt dem Ort der Hauptentstehung entspringen. Der Ort

der Absorption im Kristall ist dabei (aufgrund der geringen Dicke) identisch mit dem Auftreffpunkt des Quants. Unterzieht man diesen Punkt einer Ortsanalyse (Anger-Prinzip der Widerstandsmatrix) mit vier Signalen (X^+ , X^- , Y^+ , Y^-) erhält man eine Häufigkeitsverteilung nach dem Abstands-Quadrat-Gesetz ($1/r^2$), und damit eine zweidimensionale Darstellung der örtlichen Verteilung der Energie, die in den Kristall einfällt. Daraus wird schlussendlich das Szintigramm berechnet.

4.1.3 SPECT (Single-Photon-Emissionscomputertomographie)

Diese Technik gehört zur Klasse der Emissions-Computer-Tomographie, zu der auch die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) zu zählen ist.

Prinzipiell wird wie bei der einzelnen Gammakamera die emittierte Gammastrahlung des untersuchten Objektes (z.B. eines Patienten) zur Bilddarstellung genutzt. Dabei kommt jedoch eine andere Aufnahmetechnik zum Einsatz: die Rotation des Kamerasystems zur Bildakquisition aus mehreren Positionen. Dadurch lassen sich - im Gegensatz zur „klassischen“ planaren Szintigraphie - koronare, sagittale und transversale Schnittbilder erstellen, die eine Aussage über in der Tiefe des Raumes ablaufende Prozesse erlauben und die in der planaren Szintigraphie auftretenden Überlagerungen vermeiden.

Besteht die SPECT-Kamera beispielsweise aus einem Detektor, so rotiert dieser um bis zu 360° in mehreren Winkelschritten, wobei Einzelbilder der Aktivitätsverteilung bestimmter Körperabschnitte angefertigt werden. Durch eine Abstandsjustierung zum Objekt ist eine hohe Flexibilität in puncto Auflösung gegeben, wobei ein möglichst enger Rotationsabstand angestrebt werden sollte.

Aus vielen einzelnen Aufnahmen wird die Struktur der Objektschicht rekonstruiert. Die Objektschicht ist die Schicht, deren räumliche Aktivitätsverteilung im Tomogramm abgebildet wird. Deren Dicke ist vom Messstrahl abhängig („line of response“). Die gemessenen eindimensionalen parallelen Projektionen - welche man durch Berechnung und Addition der Strahlensummen aus dem Messstrahl erhält - werden winkeltreu in eine Bildmatrix projiziert und erfahren dort eine „Rückprojektion“. Dadurch erhält man eine Abbildung der Objektschicht in zwei Dimensionen.

Ein weit verbreitetes System im klinischen Alltag sind SPECT-Anlagen mit zwei oder drei Kameraköpfen, die kreisbogenartig um eine Gantry montiert sind. Je mehr Detektoren montiert sind, desto kürzer gestaltet sich die Aufnahmezeit und desto geringer ist die zu applizierende Aktivität des Radiopharmakons. Dabei verwendet man etwas längerlebige Nuklide, die in der Herstellung kostengünstiger sind, im Gegensatz zu den bei der PET verwendeten Positronenstrahlern. Die PET bietet zwar eine bessere räumliche und

zeitliche Auflösung als andere Schnittbildverfahren, benötigt jedoch einen viel höheren apparativen und logistischen Aufwand.

4.1.4 Bildrekonstruktion

Die Rückprojektion erlaubt die Gewinnung einer Momentaufnahme der Aktivitätsverteilung als Schnittbild. Die Intensität innerhalb der Rückprojektionslinie verhält sich proportional zur Impulszahl der gemessenen Bildpunkte (Pixel), welche dabei zu gleichen Teilen auf alle Pixel in der Bildebene des Projektionsstrahls verteilt wird.

Am Schnittpunkt der Rückprojektionen findet sich ein hoher Informationsgehalt. Aber nicht alle Pixel, die mit Impulsen versehen werden, entspringen einem Objekt.

So müssen zur Verbesserung der schlussendlichen Bildqualität Filtersysteme eingesetzt werden, da am Schnittpunkt der Rückprojektionen u.a. durch die hohe Informationsdichte Bildstörungen auftreten. Wenn man vor der Rückprojektion die einzelnen Projektionen „faltet“, kann man die Artefakte reduzieren. Bekannte Filter sind der Hanning-Filter, Shepp-Logan-, Butterworth- oder Metz-Filter (Harbert et al., 1996). Das wichtigste Grundprinzip dieser Filter - ähnlich der digitalen Bildbearbeitung von Fotos - ist die Filtergrenzfrequenz. Ausgehend von dieser Frequenz entfernt man Informationen aus den Projektionsdaten. Wählt man eine niedrige Grenzfrequenz, ist der Rauschanteil niedriger, die Auflösung allerdings auch, da Informationen weggefiltert werden. Die Auflösung nimmt bei hoher Frequenz zwar zu, das Rauschen jedoch ebenso. Gewisse Fehler können durch die gefilterte Rückprojektion nicht ausgebessert werden: z.B. Aktivitätsabschwächung im Gewebe selbst.

4.1.5 Micro-SPECT am Kleintiermodell

Die Erforschung pathophysiologischer Zusammenhänge und die Bildgebung von Krankheiten auf kleinster Ebene im Tierexperiment waren schon immer ein wichtiger Bestandteil der modernen Medizin, besonders der molekularen Bildgebung. Dennoch werden ständig neue Technologien entwickelt, um möglichst gute Abbildungen mit geringem logistischen und apparativen Aufwand sowie niedrigen Betriebskosten zu erhalten.

Dabei haben sowohl die hochauflösende PET (ultra-high resolution PET) und die SPECT ihren Beitrag geleistet, Stoffwechselvorgänge in vivo aufzuzeigen. Durch die Anwendung von Kleintier-Scannern ist eine Sektion des Tieres nicht mehr unbedingt obligatorisch. Das Hauptproblem dabei ist die Größenordnung der Tiere: ein Rattengehirn misst im Durchmesser nur wenige Zentimeter, das einer Maus nur knapp einen Zentimeter. Die

Geräte stoßen hierbei schnell an ihre Grenzen; die Auflösung einer modernen Standard-SPECT-Kamera beträgt nur 6-8 mm. Auch die PET - im Allgemeinen der SPECT teilweise qualitativ überlegen - ist in ihrem Einsatz als Micro-PET durch den bereits angesprochenen Kostenfaktor und die zu kurzen Halbwertszeiten stark limitiert.

Allerdings hat man eine Möglichkeit gefunden, die native Auflösungskapazität der SPECT zu erhöhen, also deren Vorteile zu nutzen, ohne die Technik neu zu konzipieren: durch den Einsatz neuer, wesentlich feinerer Kollimatoren und Aufsätze kann man die Auflösung auf weniger als 1 mm steigern (Acton und Kung, 2003).

Für den Einsatz der Micro-SPECT stehen dedizierte Geräte zur Verfügung, welche ausschließlich für diesen Zweck bestimmt und sehr kostenintensiv sind (McElroy et al., 2002). Die meisten Systeme nutzen eine gepixelte Kristallmatrix, die an einen bewegungssensitiven Photomultiplier angeschlossen ist. Viele der älteren Geräte hatten aber den Nachteil eines nicht beweglichen Detektorsystems, eigneten sich also nicht für rotationsbasierte Aufnahmen.

Eine andere, elegante Möglichkeit ist der Umbau eines bereits vorhandenen SPECT-Systems unter Verwendung neuer Pinholekollimatoren. Da das Auflösungsvermögen eines Pinholekollimators besser ist als bei allen anderen Kollimatoren, stellt dieser Weg eine gute Alternative dar. Die intrinsische Auflösung einer Anger-Kamera ist zwar einem Kleintier-SPECT mit gepixelter Matrix unterlegen, jedoch erlauben die weit größeren Detektoren einen Vergrößerungseffekt, ähnlich einer Lupe, und damit eine nachträglich gesteigerte Auflösung.

Die Wahl der Blendenaufsätze für den Pinholekollimator ist entscheidend. Sowohl verarbeitetes Material als auch die Anzahl und Größe der Bohrungen sind wichtig für die Qualität der Darstellung.

4.1.6 Anwendung von Micro-SPECT bei Kleintieren

Die Vorteile eines Micro-SPECT-Systems sind vielfältig: Verzicht auf Sektion und Autoradiographien der Versuchstiere und damit eine geringere benötigte Tieranzahl. Dynamische und zeitlich longitudinale Darstellungen in gesunden Tieren, die potentielle Aufzeigung genetischer Funktionen und pharmakologische Studien sind weitere wichtige Aspekte.

Durch die angesprochenen Schwierigkeiten bei Verwendung solcher Systeme - seien es speziell hergestellte oder umgebaute Patientengeräte - sind in vivo Darstellungen funktioneller Zustände an Kleintieren allerdings keine allzu häufig praktizierten Methoden.

Jedoch ist die Anzahl an Publikationen, die sich mit nicht-invasiver Bildgebung an Tieren beschäftigt hat, in den letzten Jahren deutlich gestiegen (Cherry, 2004).

Mehrere Studien haben sich in der Vergangenheit mit den unterschiedlichsten anatomischen und biochemisch-pathophysiologischen Systemen beschäftigt.

Der Einsatz von PET-Systemen am Kleintier konnte schon früh gewisse Erfolge in der Bildgebung des monoaminergen Systems erzielen: so z.B. die Darstellung des Dopamintransporters mit ^{11}C -markiertem CFT, einem Kokain-Analogen, oder die Darstellung von viralen Genexpressionsprodukten (Gambhir et al., 1999; Tornai et al., 1999).

Die SPECT kommt dabei in immer mehr Studien zur Anwendung.

Acton und Kung beschreiben in ihrer Arbeit zahlreiche Anwendungsmöglichkeiten und Versuchskonzipierungen mittels SPECT, die gute Ergebnisse im Kleintierbereich erbracht haben (Acton und Kung, 2003). U.a. zeigten die ersten Studien am Dopamintransporter (DAT) mittels [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]-TRODAT im Mäusehirn eine quantitative Bindung des Tracers auf, und demonstrierten den Wert eines hochauflösenden Pinhole-SPECT-Systems. Dabei war die Korrelation zwischen der in vivo Datenakquisition und der Postmortem-Analyse durchaus sehr gut: es ergab sich u.a. eine Test-Retest-Variabilität (also eine Abweichung zwischen den einzelnen Versuchen) von ca. 2,6% (Acton et al., 2002).

Die pharmakologische Bindung an Dopaminrezeptoren wurde anhand eines solchen SPECT-Aufbaus untersucht und bewies, dass die Kleintierbildgebung ein wertvolles Instrument ist, um die in vivo ablaufenden Reaktionen auf Pharmaka und Substanzen zu visualisieren und die ex vivo Untersuchungen (Autoradiographien) im Idealfall zu ergänzen.

So konnten Habraken und Kollegen erfolgreich mittels Iod-markiertem Tracer ([^{123}I]-CIT) den Dopamintransporter in vivo darstellen, wobei hier jedoch das Versuchstier und nicht die Kameraköpfe für die dreidimensionale Bildakquisition rotierte (Habraken et al., 2001). Weitere Studien evaluierten den Einsatz eines Pinhole-SPECT-Aufbaus zur Bildgebung des dopaminergen Systems mittels β -CIT nach gezielter Einflussnahme auf morphologische Strukturen - wie der Zerstörung striataler Dopamintransporter nach Gabe von 6-Hydroxydopamin - und unterstrichen die Bedeutung der SPECT im Hinblick auf Auflösung, Wirtschaftlichkeit und Effizienz von in vivo Untersuchungen (Scherfler et al., 2002).

4.2 Bildgebung des serotonergen Systems

Um das serotonerge (bzw. das monoaminerge) System möglichst präzise zu erfassen, brachte die Radiopharmazie und Radiochemie in den letzten Jahren viele neuartige Tracer und Liganden hervor, die sowohl in der PET als auch in der SPECT eingesetzt werden. Dabei

waren die Vorteile der SPECT-Liganden - billiger, langlebiger und in ihrer Herstellung deutlich weniger aufwendig - ein wichtiges Kriterium, die Forschung voranzutreiben.

Für die Verwendung in der PET wurden am Anfang viele Liganden auf ihre in vivo Bindungskapazität bezüglich des serotonergen Systems erforscht. Dabei ergaben sich anfangs einige Schwierigkeiten: schon früh wurden selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI) wie Citalopram, Sertralin und Fluoxetin mit radioaktivem Kohlenstoff (^{11}C) markiert; ein schwaches „Signal-Rausch-Verhältnis“ limitierte jedoch deren in vivo Einsatz zur Darstellung des SERT (Scheffel et al., 1994). Das gleiche gilt für [^{18}F]-markiertes Paroxetin oder Venlafaxin. Viele PET-Studien wurden daraufhin mit Tropan-Analoga durchgeführt wie [^{11}C]-B-CIT, die jedoch z.T. keine ausreichend hohe Selektivität für den Serotonintransporter besitzen und aufgrund hoher Kreuzaffinität auch am Dopamintransporter gebunden werden (Neumeyer et al., 1991). Ein weit verbreiteter und wirkungsvoller PET-Ligand ist das [^{11}C](+)McN5652. Damit konnten neurologisch schädigende Effekte der Droge Ecstasy (3,4-Dimethyl-dioxy-methamphetamin) auf das serotonerge System im menschlichen Gehirn nachgewiesen werden (McCann et al., 2000). Jedoch hat auch diese Substanz keine optimale Spezifität.

Dessen [^{18}F]-markiertes Analogon FMe-McN (S-[^{18}F]fluoromethyl-(+)-McN5652) konnte sich in einer anderen Studie als durchaus wertvoll für zukünftige PET-Studien des SERT erweisen. Es ergab sich eine signifikant höhere Akkumulation in SERT-dichten Regionen wie den Raphekernen, Hypothalamus oder Basalganglien als in Hintergrundregionen wie dem Kleinhirn. Dabei reduzierte die Gabe von Fluoxetin die spezifische Bindung um ca. 91% (Marjamäki et al., 2003).

Im Zuge weiterer Entwicklungen ist die Synthese neuartiger Substanzen ein wichtiger Schritt zur Etablierung SPECT-fähiger, besser geeigneter Liganden. Dazu gehört das [^{123}I]-ADAM, welches in dieser Arbeit zur spezifischen Untersuchung des Serotonintransporters verwendet wird und auf das später eingegangen werden soll.

4.2.1 Radiopharmaka für die Darstellung des Serotonintransporters (SERT)

4.2.1.1 PET-Radiopharmaka

Ein bereits erwähnter Ligand ist das McN5652 (Trans-1, 2, 4, 5, 6, 10- β -hexahydro-6-[4-(methylthio)phenyl]pyrrolo[2,1-a]isoquinoline). Dieser Ligand ist durch eine hohe und selektive Affinität zum präsynaptischen Serotonintransporter charakterisiert. PET-Studien mit diesem Liganden zeigten in der Vergangenheit eine hohe Akkumulation im Thalamus

und Mittelhirn, aber oft geringere Aktivitäten in kortikalen Regionen (Ichimiya et al., 2002).

Im Vergleich zum SPECT-Liganden [^{123}I]- β -CIT ist die Bindung dieses Liganden an den 5-HT-Transporter selektiver, dabei zeigte das mit [^{11}C] markierte trans (+)-Isomer die höchste Affinität (Inhibitionskonstante $K_i = 0,4\text{nM}$), während das trans (-)-Isomer ca. 150mal schwächer war ($K_i = 58,5\text{nM}$). McN5652 zeigt auch Wirkungen auf die anderen monoaminergen Transportsysteme, allerdings mit deutlich schwächerer Ausprägung: K_i für DAT = 40nM ; K_i für NAT = 3nM . Rezeptoren wie 5-HT $_2$, α_1 , D $_1$ und D $_2$ werden mit einer K_i von 200nM nur wenig besetzt (Shank et al., 1988).

Dennoch ist der Einsatz dieser Substanz mit gewissen Schwierigkeiten behaftet: die nicht optimalen Verteilungseigenschaften im Gehirn, die geringe, aber trotzdem vorhandene Beeinflussung anderer aminerg Systemen, und vor allem der für die klinische Routine logistische und finanzielle Aufwand.

Als Alternative bietet sich die neuere Substanz [^{11}C]-DASB (^{11}C -3-amino-4-(2-dimethylaminomethylphenylthio)-benzonitrile) an. Vergleichsstudien an Pavianen zeigten, dass DASB mit einer geringeren unspezifischen Bindung, einem höheren freien Plasmaanteil, einer rascheren Plasmaclearance sowie einer schnelleren Uptake-Kinetik aufwarten kann (Wilson et al., 2000). Dadurch lässt sich die Messzeit verkürzen. Somit ist [^{11}C]-DASB ein guter PET-Ligand zur Quantifizierung des SERT.

4.2.1.2 SPECT-Radiopharmaka

Schon früh wurde in der SPECT der Ligand [^{123}I]-2 β -carbomethoxy-3 β -(4-iodophenyl)tropane eingesetzt. In Analogie eines früher synthetisierten Kokainderivats (CFT oder WIN 35,428) wird er als [^{123}I]- β -CIT oder RTI-55 bezeichnet (Neumeyer et al., 1991). Diese Substanz zeichnet sich durch eine hohe Bindung an den SERT, aber auch an den DAT aus. Pharmakologische Studien an Primaten zeigten, dass der striatale Uptake an den DAT gekoppelt war, und zwar durch die gezielte Beeinflussung mittels eines selektiven DAT-Blockers (GBR 12909), aber nicht durch Citalopram (einem SSRI). Der umgekehrte Fall lag im Hirnstamm vor, wo der Uptake vorwiegend an den SERT gebunden war. Durch die Prämedikation mit einem SSRI konnte auch am Menschen eine Blockierung im Hirnstamm (aber nicht im Striatum) demonstriert werden (Laruelle et al., 2000). Dadurch ist auch dessen Anwendung für bestimmte Fragestellungen limitiert. Auch chemische Varianten wie nor- β -CIT erwiesen sich als nicht ausreichend selektiv.

[^{125}I]-3 β -(4-Ethyl-3-iodophenyl)nortropane-2 β -carboxylic-acid-methyl-ester ([^{125}I]EINT)

erwies sich zwar als recht gut spezifisch für den SERT und nicht den DAT und ist für Studien

dieses Transporters in vitro gut geeignet, aber nicht für in vivo SPECT-Untersuchungen, da hier das Signal-Rausch-Verhältnis sehr schlecht ist (Navarro et al., 2001).

4.2.2 Darstellung des serotonergen Systems bei Depression

Die in vivo Diagnostik kann eine wichtige Methode sein, um den frühen Verlust monoaminergener Neurone bzw. Transporter aufzuzeigen, den Progress der Erkrankung zu verdeutlichen und die Effizienz therapeutischer Strategien zu verbessern.

Unter dem Liganden [^{11}C](+)McN5652 wurden in der PET erstmals spezifische Untersuchungen des SERT durchgeführt und die Hypothese, der 5-HT-Transporter mag im ZNS depressiver Patienten verändert sein, untersucht. Dabei wiesen die Erkrankten im Vergleich zu gesunden Kontrollen ein signifikant höheres Verteilungsvolumen, eine stärkere Bindung im frontalen Cortex und somit eine höhere SERT-Expression auf (Reivich et al., 2004). Ichimiya untersuchte den SERT im Thalamus und Mesencephalon von Patienten mit affektiven Störungen - darunter allerdings auch bipolare Störungen - mittels [^{11}C](+)McN5652 (Ichimiya et al., 2002). Eine Erhöhung des Bindungspotentials ergab sich für den Thalamus (22%), keinen signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe konnte man im Mesencephalon feststellen. Allerdings werden diese Ergebnisse kontrovers diskutiert, da die Bindungseigenschaften von [^{11}C](+)McN5652 oftmals unspezifisch sind und dessen Bindung im Thalamus durch Hintergrundaktivität überschätzt wird. Es ließ sich nicht unterscheiden, ob die erhöhte Bindung auf einer veränderten SERT-Dichte beruht oder auf einer gestörten Affinität. Eine zu kleine Probandenzahl sowie deren antidepressive Dauermedikation überdies können Störfaktoren nicht zur Gänze ausschließen. Nachfolgeliganden mit geringerer Tendenz zu Bindung an nichtspezifische Strukturen (Kleinhirn) und günstigerer Eliminationskinetik sind aktuell in Herstellung und werden die PET-Liganden für den SERT weiter verbessern, so z.B. [^{11}C]-DASB (Frankle et al., 2004), siehe Kapitel 4.2.1.1.

Darüber hinaus wurden 5-HT-Rezeptoren untersucht. Mit dem Liganden [^{18}F]-Setoperone fand man am 5-HT₂-Rezeptor deutlich verminderte Bindungswerte bei depressiven Patienten im Frontal-, Temporal-, Parietal- und Occipitallappen sowie interessanterweise eine signifikant negative Korrelation zwischen dem Bindungspotential und dem Alter der Patienten, sowohl bei Erkrankten als auch bei Gesunden (Yatham et al., 2000). Unter der Therapie mit dem SSRI Paroxetin wurde die 5-HT_{2A}-Rezeptorbindung in der Hirnrinde mit [^{18}F]fluoro-ethyl-spiperone analysiert (Zanardi et al., 2001). Bei den Patienten, die auf die 4-wöchige Gabe ansprachen, resultierte im Frontalhirn ein deutlich höherer, altersunabhängiger Bindungsindex im Gegensatz zu den Nonrespondern. Das legt

einen Therapieerfolg mit einer 5-HT_{2A}-Dichteerhöhung nahe. Neben der Bindung an den 5-HT-Rezeptor hat der Ligand eine gewisse Affinität zu Dopamin D₂-Rezeptoren in den Basalganglien. Hier konnte keine Beeinflussung festgestellt werden.

Messungen mit dem selektiven 5-HT_{1A}-Rezeptor-Liganden [¹¹C]WAY-100635 konnten eine verminderte Bindung bei untherapierten depressiven Patienten aufzeigen (Bhagwagar et al., 2004; Sargent et al., 2000). Unklar war jedoch, ob diese Veränderung nach Eintreten einer remissiven Phase bzw. einer völligen Krankheitserholung weiter besteht. Eine weitreichende Reduktion im 5-HT_{1A}-Rezeptorbindungspotential in den rindennahen Regionen sowie im limbischen System erholter Patienten zeigt, dass es sich eher um eine persistierende Störung handelt.

Zerebraler Blutfluß und Glukosemetabolismus wurden in PET-Studien herangezogen, um die Gehirnaktivität fassbar zu machen. Die Gruppe um Drevets lokalisierte ein Gebiet um den präfrontalen Cortex und das Corpus callosum, das sowohl bei bi- und unipolar depressiven Patienten eine verringerte Aktivität aufwies (Drevets et al., 1997). Soares und Mann konnten die gleichen Veränderungen in den Basalganglien nachweisen, zudem abnorme Vorgänge im Temporallappen bipolar Erkrankter (Soares und Mann, 1997). Hinweise auf einen gestörten Stoffwechsel ergeben sich auch für das Striatum und dorsale Anteile des Nucleus caudatus, nachdem der Glukosemetabolismus unter einer Paroxetintherapie teilweise wieder angestiegen war (Brunswick et al., 2003; Kennedy et al., 2001).

Unter einer magnetresonanztomographischen Bildgebung wurden zudem Volumenverminderungen von 39% bzw. 48% in den genannten Gebieten nachgewiesen.

Neben den PET-Studien sind SPECT-geeignete Liganden von großer Bedeutung.

Um den SERT in vivo zu erfassen, wurde der bereits angesprochene Ligand [¹²³I]-B-CIT eingesetzt. Als Kokain-Derivat bindet [¹²³I]-B-CIT (auch als [¹²³I]RTI-55 bekannt) mit hoher Affinität sowohl an den SERT als auch an den DAT (Neumeyer et al., 1991; Staley et al., 1994). Dabei scheint die Aktivität des Liganden im Striatum und in den Basalganglien an den DAT gebunden zu sein, während im Hirnstamm eine Spezifität für den SERT vorliegt. In anderen Worten ist dieser Ligand ein geeignetes Mittel, den SERT in vivo in SERT-reichen Regionen zu studieren, während er für SERT-arme Hirngebiete wie das Striatum ungeeignet erscheint und hier mit Vorsicht ausgewertet werden muss (de Win et al., 2005). In einer Studie wurde so die spezifische Bindung im Hirnstamm bei depressiven Patienten untersucht und eine klare Reduktion des Serotonintransporters im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe festgestellt (Malison et al., 1998).

In einer longitudinal angelegten Studie, die Patienten in einem follow-up von 6 Monaten vor und nach Erholung von einer Depression mit [¹²³I]-B-CIT untersuchte, wurde bei den nun

klinisch nicht mehr erkrankten Patienten eine signifikant höhere Bindung im Mesencephalon festgestellt (Laasonen-Balk et al., 2004). Das impliziert eine allmähliche Erhöhung der SERT-Dichte während einer Erholungsphase. Diese Verminderung mag eine Folge der Transporter-Downregulation sein, welche zum einen eine primäre, ätiologische Störung darstellen könnte oder einen adaptiven Kompensationsversuch. Nach Malison (Malison et al., 1998) rührt die Dichteverminderung des Serotonintransporters von einem erhöhten 5-HT-Plasmaspiegel her.

Allerdings wies ein Vergleich der verbliebenen SERT-Aktivität in unipolar depressiven Patienten, die nach einer Langzeittherapie mit Antidepressiva in Responder und Nonresponder unterteilt wurden, keine Unterschiede im SERT auf. Somit konnte die Frage nach einem optimalen Therapieregimen, in dem Patienten einer Vorbehandlung mit einem SSRI unterzogen werden und anschließend gescreent werden, nicht zur vollen Zufriedenheit beantwortet werden (Cavanagh et al., 2006).

Studien an 5-HT-Rezeptoren ergaben unterschiedliche Ergebnisse. Unter dem SPECT-Liganden [¹²³I]-Ketanserin war eine höhere Traceraufnahme im parietalen Cortex depressiver Patienten zu verzeichnen (D'Haenen et al., 1992). Allerdings ist der Ligand durch eine relativ hohe unspezifische Bindung gekennzeichnet und 9 der 19 Patienten standen noch bis 7 Tage vor den Aufnahmen unter einer antidepressiven Therapie, wodurch die erhöhte Rezeptordichte erklärt werden könnte.

Unter dem Liganden [¹²³I]-5-I-R91150, der eine ca. 50fach höhere Selektivität zu den 5-HT_{2A}-Rezeptoren hat (Terriere et al., 1995), wurden weder Unterschiede zwischen untherapierten Patienten und gesunden Kontrollen noch Dichte- bzw. Affinitätsverminderungen im frontalen Cortex festgestellt (Audenaert et al., 2001; D'Haenen, 2001).

Es wird ersichtlich, dass das serotonerge System im Krankheitsbild der Depression Veränderungen erfährt; einen allgemeinen Konsens über die genauen pathophysiologischen und molekularen Abläufe gibt es jedoch nicht.

4.2.3 Darstellung des serotonergen Systems bei Schizophrenie

Unter dem bekannten SPECT-Liganden [¹²³I]-β-CIT wurden sowohl DAT als auch SERT im Striatum bzw. Hirnstamm untersucht. Dabei gab es keinen relevanten Unterschied zwischen den 24 schizophrenen Patienten und den 22 gesunden Kontrollpersonen zu verzeichnen (Laruelle et al., 2000). Studien in diesem Bereich sind deutlich seltener und leider herrscht auch hier kein echter Konsens über die pathologischen Veränderungen bei schizophrenen Störungen (Abi-Dargham et al., 1997).

4.2.4 [¹²³I]-ADAM

Durch die eher wenig von Erfolg gekrönten Entwicklungen spezifischer SERT-Tracer für die Anwendung *in vivo*, wurde eine neue Iod-markierte Tracerfamilie entwickelt.

Die Substanz 5-chloro-2-((2-((dimethylamino)methyl)phenyl)thio)benzyl-alcohol (403U76) war ein guter SERT- und NAT-Blocker und wies im Rattengehirn eine relativ gute Affinität auf: $K_i = 2,1\text{nM}$ bzw. 55nM). Um einen neuen SERT-spezifischen Radiotracer hervorzubringen, wurde die Substanz iodiniert zu 5-iodo-2-((2-((dimethylamino)methyl)phenyl)thio)-benzyl-alcohol (IDAM). IDAM zeigte dadurch eine hohe Bindungsaffinität zum 5-HT-Transporter ($K_i = 0,097\text{nM}$), sehr geringe Affinitäten hingegen zum DAT ($K_i = >10.000\text{nM}$) und NAT ($K_i = 234\text{nM}$). Dadurch ist die Spezifität und Selektivität für den SERT signifikant höher als z.B. bei McN5652 (Oya et al., 1999). Studien an Ratten ergaben eine schnelle zerebrale Anflutung und Auswaschung (2,78% nach 2 Minuten und 0,17% nach 120 Minuten). Das Verhältnis der Aktivität im Hypothalamus zur Hintergrundregion Kleinhirn erreichte jedoch nur Maximalwerte von 2,76 (1h p.i.). Nachdem viele potente Derivate und Formen hergestellt wurden, wie z.B. [¹²³I]-ODAM, das eine deutlich schlechtere Target-to-Non-Target-Ratio hatte (0,86 nach 1 h p.i.), brachte man zusätzliche Substanzen heraus wie ADAM (2-((2-((dimethylamino)methyl)phenyl)thio)-5-iodophenylamine), siehe **Abbildung 17**.

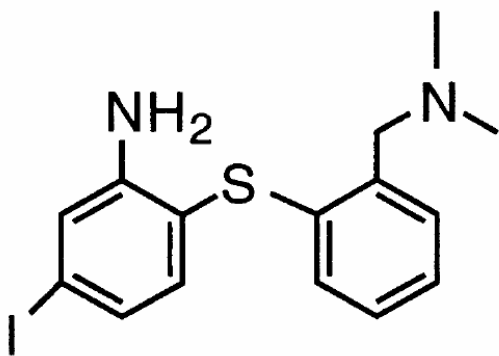


Abb. 17: Strukturformel von ADAM

Einen Vergleich zwischen den Inhibitionskonstanten von ADAM, IDAM und (+)McN5652 zeigt **Tabelle 4:**

	SERT	DAT	NAT
ADAM	0,013 ± 0,003	840 ± 100	699 ± 80
IDAM	0,097 ± 0,013	> 10.000	234 ± 26
(+)McN5652	< 0,01	112 ± 23	11,3 ± 3,3

Tab. 4: Vergleich der Inhibitionskonstanten zwischen drei verschiedenen Radiotraceren. Zahlenwerte in nM (nach Oya et al., 1999)

Bei Primaten zeigt ADAM eine exzellente Affinität zum Serotonintransporter mit geringer Kreuzaffinität zu den anderen monoaminergen Reuptakemechanismen. IDAM und ADAM haben eine ähnlich hohe Lipophilie; dabei weist letzteres zwar eine nicht ganz so rasche Anflutung ins Gehirn auf (1,41% nach 2 Minuten p.i.), dafür eine langsame Abflutung aus SERT-reichen Regionen wie dem Hypothalamus. Das Target-to-Non-Target-Verhältnis von Hypothalamus und Cerebellum ist mit 3,64 nach 1h p.i. sowie 4,97 nach 2h p.i. besser, mit Maximalwerten zwischen 2 und 4 Stunden nach Injektion (Oya et al., 2000).

In Ratten, bei denen mittels 5,7-Dihydroxytryptamin (5,7-DHT) intrazerebrale Läsionen im medialen und dorsalen Raphekern verursacht wurden und die anschließend mit einem Tryptophanhydroxylase-Inhibitor behandelt wurden, bestätigte die Gabe von [¹²⁵I]-ADAM dessen Potential, Veränderungen im serotonergen System in vivo aufzudecken. Die spezifische Bindung verringerte sich bei gesunden Ratten nach Gabe von Paroxetin (SSRI) um 60-80%, jedoch nicht bei Gabe eines DAT-Blockers (GBR 12909). Bei den DHT-Ratten reduzierte sich die Bindung um 15-50% (am stärksten im medialen Raphekern) und bei den 5-HT-depletierten Ratten stieg die Bindung um 25-47% an (Chalon et al., 2004).

Diese Ergebnisse beweisen die Spezifität von ADAM, im lebenden Objekt an den SERT zu binden und nicht an den DAT oder NAT, wobei der höchste Aktivitätsverlust nach SSRI-Gabe in SERT-reichen Gebieten zu verzeichnen war. Weiterhin ist der Ligand in der Lage, den Verlust serotonerger Neurone in vivo nachzuweisen. Im Falle der serotonindepletierten Ratten wollte man herausfinden, ob die Bindung von ADAM vom endogenen 5-HT-Spiegel beeinflusst wird. Es ist wahrscheinlich, dass die erhöhte Aktivität von einer höheren spezifischen Bindung an den SERT im Zuge eines kompetitiven in vivo Zusammenspiels zwischen ADAM und Serotonin herrührt, da eine Dichtealteration bei so kurzen Zeiträumen eher unwahrscheinlich erscheint (Chalon et al., 2004).

Studien an Menschen (Kauppinen et al., 2003) bestätigen, dass mittels ADAM Veränderungen im serotonergen System präzise und spezifisch dargestellt werden können:

in einer Untersuchung an Patienten mit *major depression* wurde im Vergleich zu gesunden Probanden eine signifikante Minderanreicherung im Mesencephalon gefunden (Newberg et al., 2005). Dabei hatten die untherapierten Patienten die niedrigsten Werte. Überdies ergab sich eine alterskorrelierte SERT-Verminderung im Bereich 3% pro Lebensjahrzehnt. ADAM wies zudem keine Nebenwirkungen und Organschäden auf und kann im Vergleich zu PET-Liganden in Kits hergestellt werden, muss allerdings im Zyklotron, d.h. Ringbeschleunigern, durch Beschuss mit Protonen oder Deuteronen erzeugt werden. [¹²³I] hat ein mittleres Energiemaximum von 159 keV und eine günstige Halbwertszeit von 13,2 Stunden, was den Transport zwecks Lieferung über einen gewissen Zeitraum ermöglicht.

4.3 Bildgebung des dopaminergen Systems

4.3.1 Radiopharmaka für die Darstellung des Dopamintransporters (DAT)

4.3.1.1 PET-Radiopharmaka

Für die Untersuchung des dopaminergen Systems stehen verschiedene PET- und SPECT-Tracer zur Verfügung, wodurch sowohl das prä- als auch das postsynaptische System beurteilt werden kann.

Wie bei der Darstellung des Serotonintransporters gab es eine ganze Reihe von Substanzen, die schon früh entwickelt wurden und gute Ergebnisse erbrachten, in den letzten Jahren allerdings von besseren und neueren Liganden abgelöst wurden.

Anfang der 1970er Jahre wurden mehrere Derivate des Kokains synthetisiert, das erwiesenermaßen Effekte auf die monoaminerge Transmission hat (Segal und Kuczenski, 1999). Dabei zeichneten sich die Analoga durch eine höhere DAT-Spezifität aus als Kokain selbst. Dazu gehörte z.B. 2- β -carbomethoxy-3 β -(4-fluorophenyl)tropane (CFT oder WIN 35,428) mit einer potenten Wirkung in vivo. Mit [³H] markiert, wurde später die spezifische Bindung von CFT auch in vitro und in Gewebstudien untersucht. Aufgrund seiner Affinität und im Vergleich zum Serotonintransporter fünfzehnfach höheren Selektivität zum Dopamintransporter ($K_i = 11\text{nM}$) galt er als ein vielversprechender Tracer für die Darstellung des DAT. Beim Menschen fand er zunehmend Anwendung in der Diagnostik der Parkinson'schen Erkrankung. Bei autoradiographischen Studien an Ratten zeigte die Anwendung von [¹⁸F]-CFT eine hohe Selektivität und gute Verteilungseigenschaften im Gehirn mit einer Target-to-Non-Target-Ratio von ca. 9,6 (Striatum zum Kleinhirn) nach 2 Stunden p.i. Nach Gabe eines DAT-Blockers (GBR 12909) reduzierte sich die Bindung im Striatum um 87% (Haaparanta et al., 1996).

Der am weitesten verbreitete PET-Tracer für die Untersuchung der präsynaptischen Systems ist [¹⁸F]-Fluoro-DOPA, da es als Substrat für die DOPA-Decarboxylase in katecholaminergen Neuronen gebunden wird (Thobois et al., 2001). Dessen Uptakekapazität im Striatum korreliert gut mit der Dichte dopaminerger Neurone in der Substantia nigra und Striatum (Snow et al., 1993). So lässt sich z.B. bei Parkinson-Patienten eine Aussage treffen zu Progredienz und Krankheitsstatus. Allerdings besteht die Wahrscheinlichkeit, dass die DOPA-Decarboxylaseaktivität im frühen Krankheitsprozess heraufreguliert ist, was gewissermaßen in einer Unterschätzung des Verlustes dopaminerger Neuronen resultieren kann (Antonini et al., 2003).

Tracer für den präsynaptischen Dopamintransporter wurden in den letzten Jahren stetig weiterentwickelt. Dazu gehören in den meisten Fällen mit einem Kohlenstoffisotop markierte Liganden wie [¹¹C]-Nomifensin, [¹¹C]-Methylphenidat oder [¹¹C]-B-CIT, wobei der PET-Tracer [¹¹C]-Nomifensin aufgrund seiner Interferenz mit den anderen monoaminergen Reuptakemechanismen von den SPECT-Tracern [¹²³I]-B-CIT und [¹²³I]-FP-B-CIT verdrängt wurde. In letzter Zeit stieg die Anzahl selektiver Radioliganden sehr schnell an, sodass die Auswahl für Forschung und klinische Routine zwar größer geworden ist, die Vergleichbarkeit zwischen den einzelnen Studien jedoch problematischer wird. Solche Liganden sind z.B. [¹¹C]-RTI-32, [¹¹C]-LBT-999 oder [¹⁸F]-FECNT.

Darüber hinaus stehen verschiedene PET-Tracer für die Untersuchung der postsynaptischen Rezeptordichte zur Verfügung. Das Hauptaugenmerk galt hierbei v.a. auf den D₂-Rezeptoren, für deren Untersuchung verschiedene Tracer wie z.B. [¹¹C]-Raclopride oder [¹¹C]-N-Methylspiperone oder das mittellaffine [¹⁸F]-Desmethoxyfallyprid oder das hochaffine [¹⁸F]-Fallyprid entwickelt wurden.

Der zu Anfangs Tritium-markierte Tracer [³H]-(E)-N-(4-fluorobut-2-enyl)-2β-carbomethoxy-3β-(4'-tolyl)nortropane (LBT-999) konnte mit K_i-Werten von 9nM im in vitro Versuch an striatalem Rattengewebe gute Ergebnisse vorbringen und wurde auch an Primaten und Menschen mit hoher Selektivität eingesetzt (Chalon et al., 2006).

Nachteilig wirken sich manche PET-Tracer aufgrund der zu kurzen Halbwertszeit von [¹¹C] (ca. 20 Minuten) aus, sodass viele mit radioaktivem Fluor [¹⁸F] markiert werden (Halbwertszeit 110 Minuten), so z.B. auch LBT-999 zur in vivo Diagnostik der Parkinson'schen Erkrankung.

4.3.1.2 SPECT-Radiopharmaka

Die Vorteile der SPECT-Technik wurden bereits beleuchtet und deshalb stand die Erforschung und Synthese neuerer SPECT-Liganden zur präziseren Darstellung des dopaminergen Reuptakemechanismus im Mittelpunkt des Interesses.

Einige Liganden sind mit PET-Liganden identisch, wurden jedoch mit einem anderen Isotop verbunden: für die Untersuchung des dopaminergen Systems mittels SPECT sind derzeit v.a. [¹²³I]-markierte Radiopharmaka kommerziell erhältlich, wie das [¹²³I]-β-CIT (Rinne et al., 1997). Wie im Kapitel 4.2.2 angeführt, eignet sich der Ligand für die Bindung sowohl an den DAT als auch an den SERT. Im Hirnstamm erzielt er gute Bindungswerte für den Serotonintransporter, in den Basalganglien, v.a. im Corpus Striatum, stellt er den Dopamintransporter dar. Diese Kreuzaffinität und Hinweise auf eine ungünstige kinetische Gleichverteilung von mehreren Stunden limitieren dessen Einsatz als umfassenden DAT-Liganden (Tatsch et al., 1997).

Der bekannteste Ligand für die postsynaptische Markierung der D₂/D₃-Rezeptoren ist [¹²³I]-IBZM, wodurch man leichte bis subtotale striatale Verluste dopaminergere Rezeptoren sensitiv nachweisen kann (Scherfler et al., 2005). Darüber hinaus kann der Dopamintransporter mittels [¹²³I]-PE2I (Pinborg et al., 2002) oder [¹²³I]-FP-β-CIT (DaTSCAN) (Ragno et al., 2009) untersucht werden, wobei sich letzterer als der deutlich selektivere Ligand für den DAT herausstellte.

Da [¹²³I] jedoch ein Zyklotronprodukt ist und nicht wie das Generatorprodukt [^{99m}Tc] in den meisten nuklearmedizinischen Abteilungen jederzeit zur Verfügung steht, ist die Verwendung dieser Liganden kostenintensiver.

Ein billigerer und flächendeckend zur Verfügung stehender Radioligand könnte den Beitrag der SPECT zur Darstellung des DAT um einiges fördern.

Im Rahmen dieser Arbeit soll die Darstellung des DAT mittels des zu diesem Zeitpunkt kommerziell noch nicht erhältlichen Liganden [^{99m}Tc]-TRODAT beleuchtet werden.

4.3.2 Darstellung des dopaminergen Systems bei Depression

Angeregt durch die Weiterentwicklung spezifischer Liganden sowie zahlreicher Rezeptorstudien, rückte in den letzten Jahren auch der Dopamintransporter (DAT) in den Fokus bildgebender Diagnostik.

Studien mit dem PET-Liganden [¹¹C]-RTI-32, einem relativ selektiven Tracer für den DAT (Wilson et al., 1996) wurden im Vergleich zwischen gesunden Kontrollen und

untherapierten Patienten mit diagnostizierter depressiver Störung durchgeführt. Eine symmetrische Verminderung der DAT-Dichte um 12-16% wurde bei depressiven Patienten nach Alterskorrektur im Nucleus caudatus und Putamen (Striatum) gefunden (Meyer et al., 2001). Das erniedrigte Bindungspotential ist am ehesten Folge einer Herabregulierung aufgrund verminderter Dopaminspiegel. Dabei findet man während depressiver Episoden die bekannte Dichterrhöhung der D₂-Rezeptoren im Striatum als kompensatorischen Mechanismus. Darüber hinaus konnte auch eine negative Korrelation zwischen dem Uptake dieses Liganden und der depressiven Symptomatik nachgewiesen werden (Hietala et al., 1999).

SPECT-Studien mit dem antagonistisch wirkenden D₂-Rezeptor-Liganden [¹²³I]-Iodobenzamid (IBZM) ergaben bei 21 unipolar Depressiven eine signifikante Mehranreicherung des D₂-Rezeptorliganden von 11% in den Basalganglien (D'Haenen und Bossuyt, 1994).

Shah et al. (1997) fanden bei depressiven Patienten im rechten Striatum einen deutlich höheren Uptake und eine signifikante Korrelation zwischen der IBZM-Bindung und Reaktionsvermögen sowie Sprachfluß. Der höhere Uptake im Striatum weist womöglich auf eine reduzierte dopaminerge Transmission hin, welche entweder auf eine verminderte Dopaminausschüttung oder eine sekundäre, kompensatorische Hyperaktivität der Rezeptoren zurückzuführen ist.

Hingegen konnten in einer anderen Studie bei Patienten mit *major depression* weder bei untherapierten noch bei chronisch behandelten Patienten signifikante Unterschiede in der Rezeptorbindung mittels IBZM im Vergleich zu gesunden Probanden gefunden werden. Eine IBZM-Mehranreicherung fand sich bei solchen mit psychomotorischen Verlangsamungsauffälligkeiten. Ebenso führte die antidepressive Therapie bei einigen nunmehr gesunden Patienten zu einer Minderanreicherung von IBZM (Ebert et al., 1996).

Unter dem Liganden [¹²³I]-β-CIT wurden viele Studien am Dopamintransporter durchgeführt. Die Hypothese, der DAT mag im Gehirn depressiver Patienten vermindert sein, wurde an elf Erkrankten analysiert: Hier war die Tracerbindung im Striatum, verglichen mit den Kontrollen, signifikant verringert (Neumeister et al., 2001). Eine deutliche Steigerung in der Bindung des Liganden hingegen wurde in den Basalganglien von fünfzehn untherapierten Patienten bestätigt (Laasonen-Balk et al., 1999). Insgesamt weisen die aktuellen Erkenntnisse auf eine Beteiligung des dopaminergen Systems hin, wobei die kontroversen Ergebnisse evtl. zum Teil auf Unterschiede in der Krankheitsphase und der Auswirkung möglicher Kompensationsmechanismen beruhen könnten.

4.3.3 Darstellung des dopaminergen Systems bei Schizophrenie

In aktuellen Metaanalysen wird für die dopaminerge Komponente der Schizophrenie generell ein Ungleichgewicht zwischen Cortex und subkortikalen Kernen postuliert: Hyperaktivität der D₂-Rezeptoren in der mesolimbischen Bahn mit Plusssymptomatik und Hypoaktivität der D₁-Rezeptoren in mesocorticalen Projektionen mit Minussymptomen und Denkstörungen (Abi-Dargham und Moore, 2003). Viele Studien können dies allerdings nicht voll bestätigen, so z.B. eine Metaanalyse, die behauptet, ca. 30% aller schizophrenen Patienten nicht über die Erhöhung der D₂-Rezeptoren von gesunden Kontrollen unterscheiden zu können (Zakzanis und Hansen, 1998).

SPECT-Analysen am Rezeptor mit [¹²³I]-IBZM konnten zahlreiche Postmortem-Studien nicht bestätigen: so fand man im Vergleich zwischen untherapierten und antipsychotisch therapierten Patienten keinerlei signifikante Unterschiede im Bindungsverhalten oder Symmetrie dopaminergere Strukturen im Striatum (Lomena et al., 2004). Die bereits angesprochene erhöhte D₂-Rezeptortransmission nach Amphetamingabe bei Schizophrenen (siehe Kapitel 3.6.3) lässt auf eine höhere synaptische Dopaminkonzentration schließen, vorausgesetzt die Affinität bleibt unverändert (Laruelle et al., 1999). Dabei wurde solch ein hyperdopaminergere Zustand nur zu Beginn einer Erkrankung und bei Patienten, welche vorher nie mit Neuroleptika therapiert wurden, festgestellt. Während Remissionsphasen fand sich keine fassbare Störung.

Der Dopamintransporter, als primärer Regulationsmechanismus der Dopaminkonzentration im synaptischen Spalt und als Marker der neuronalen Integrität, stand ebenfalls im Mittelpunkt zahlreicher Untersuchungen. In einer Studie mit dem SPECT-Liganden [¹²³I]-β-CIT konnte keine Abweichung der striatalen DAT-Verfügbarkeit erkannt werden. Auch konnte die Hypothese eines neurotoxischen Verlustes von dopaminergen Neuronen im Zeitverlauf nicht hundertprozentig bestätigt werden (Laruelle et al., 2000). Allerdings wurde ein leichter Trend zwischen niedrigen DAT-Spiegeln und der Ausprägung von Minussymptomen bestätigt, was nach einem oxidativen Untergang die Progredienz der Erkrankung von Plusssymptomen zu einer mehr oder minder „stabilen“ Phase mit Minussymptomen erklären könnte.

Unter dem PET-Liganden [¹⁸F]-CFT (auch bekannt als WIN 35,428, siehe Kapitel 4.2.1.2) wurde der DAT im Striatum chronisch Kranker untersucht. Zum einen ergab sich eine negative Korrelation zwischen der gesamten Krankheitsdauer und der Tracerbindung im Putamen. Dabei handelte es sich nicht um eine von Neuroleptika induzierte Veränderung, da die Patienten noch nie therapiert wurden und Neuroleptika einen zu vernachlässigenden Effekt auf den DAT haben (Reader et al., 1998). Zum anderen zeigte sich eine

Verminderung um 10-15% bei den Erkrankten (Laakso et al., 2001). Die Verminderung bei chronischer Erkrankung, aber nicht während der Anfangsphase, steht hier im Einklang mit der Theorie eines fortschreitenden Verlustes dopaminerger Neurone und dopaminerger Transmission.

Arbeiten mit DaTSCAN ($[^{123}\text{I}]$ -FP-B-CIT) konnten einerseits DAT-Veränderungen nicht bestätigen (Lavalaye et al., 2001), andererseits war bei Patienten mit und ohne medikamenteninduziertem Parkinsonismus die FP-CIT-Bindung im Striatum signifikant erniedrigt (Mateos et al., 2005). Beide Arbeitsgruppen berichten von höheren Werten bei Frauen als bei Männern. Gerade im Hinblick auf die uneinheitliche Datenlage bei diesen Tracern und Radiopharmazeutika ist eine Untersuchung des DAT mittels eines neuen, besseren Liganden, der andere Charakteristika aufweist als die bisher besprochenen $[^{18}\text{F}]$ - und $[^{123}\text{I}]$ -markierten Tracer, immens wichtig.

4.3.4 $[^{99\text{m}}\text{Tc}]$ -TRODAT-1

Technetium-99m ist das meistgenutzte Radionuklid in der nuklearmedizinischen Diagnostik. Ausgehend von Anfängen seiner Erforschung im Jahre 1925 (damals noch „Masurium“ genannt), wurde es 1937 von Perrier und Segré durch Neutronenbeschuss von Molybdän definitiv entdeckt und nach dem griechischen Wort „tekhnetos“ („künstlich“) benannt. Technetium-99m ist somit das erste künstlich hergestellte Element (Wagner et al., 1995).

Seit seiner Produktion in größeren Mengen durch den kommerziellen Einsatz von Molybdän/99m-Technetium-Generatoren in den 1960er Jahren avancierte dieses Nuklid zu einer breit verfügbaren und kostengünstigen Lösung für Diagnostik und Forschung.

Mit einer Halbwertszeit von 6,02 Stunden und einem relativ niedrigen Energiemaximum von 140,5 keV löste Technetium manch andere Elemente ab, auch solche, die bis dato in der Anger-Kamera genutzt wurden (Chandra, 1992). Im medizinischen Bereich wird $^{99\text{m}}\text{Tc}$ Technetium als Pertechnat TcO_4^- genutzt und aufbewahrt.

Eine Herausforderung stellte die Synthese von neuen Substanzen dar, die als Chelatbildner an das Schwermetall Technetium gekoppelt werden müssen, um eine optimale Verteilung und Bindung im Gehirn zu gewährleisten. Dabei muss das Kopplungsprodukt optimale Werte an Lipophilie, Molekülgröße und Bindungsaffinität aufweisen, um zufriedenstellende Ergebnisse in der Bindung der Zielregionen zu erreichen, in diesem Fall des präsynaptischen Dopamintransporters.

Wie eingangs bereits erwähnt, wurden viele Kokainderivate entwickelt, zu denen auch die Klasse der Tropane gehört, die eine höhere Selektivität und Affinität zum DAT haben als Kokain selbst oder noch z.B. GBR 12,395. Dazu gehören $[^{123}\text{I}]$ -B-CIT oder CFT für die PET.

Es wurden zahlreiche Substanzen synthetisiert, die an Technetium gebunden wurden. Darunter erwies sich das [2-[[[2-[[[3-(4-chlorophenyl)-8-methyl-8-azabicyclo-[3.2.1]oct-2-yl]methyl](2-mercaptoethyl)amino]ethyl]amino]ethanethiolato(3-)-N₂,N₂' ,S₂,S₂']oxo-[1R-(exoexo)]^{99m}Tc]technetium (TRODAT-1), siehe **Abbildung 18**, als sehr günstig für die Darstellung des DAT (Meegalla et al., 1997).

Es zeigte die höchste Anflutung im Gehirn und wies nur eine geringe Auswaschung aus den Zielregionen auf.

Verteilungsstudien an Ratten ergaben im Corpus Striatum einen Uptake von 0,43% (Dosis pro Gramm) nach 2 Minuten und 0,12% nach 60 Minuten, sowie ein Target-to-Non-Target-Verhältnis zum Kleinhirn von 2,66 nach 1h p.i. (spezifische Bindung 1,66) und einen Maximalwert von 4,07 (spezifische Bindung 3,07) nach 4 Stunden.

Gezielte Blockadeversuche mit β-CIT und Haloperidol zeigten eine Reduktion der Bindung um 55% bei β-CIT, jedoch keine Veränderung nach Gabe des Butyrophenons, das kaum an den DAT gebunden wird. Das zeigt, dass der striatale Uptake des Radioliganden spezifisch an den Dopamintransporter gebunden ist (Kung et al., 1997).

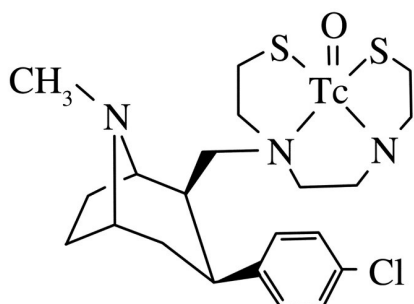


Abb. 18: Strukturformel von TRODAT-1

Untersuchungen am Bindungsverhalten von TRODAT-1 zeigten exzellente Anreicherungs- und Verteilungseigenschaften im Corpus Striatum. Erste Studien an Mäusen lieferten Bindungswerte von ca. 2,5 und eine geringe Retest-Variabilität von ca. 2,6%, dazu eine sehr gute Übereinstimmung zur Postmortem-Untersuchung des Mäusegehirns zwecks Quantifizierung anhand eines Gewebereferenzmodells (Acton et al., 2002).

Kung et al. zeigten in ihrer Studie, dass die Bindungswerte ($K_i = 8,7 \pm 0,4$ nM für den DAT und $K_i = 103 \pm 5,8$ nM für den SERT) nur eine geringe Kreuzaffinität zu anderen monoaminergen Systemen nach sich zieht (Kung et al., 1997). Weiterhin konnte keine signifikante Bindung an andere Rezeptorklassen gefunden werden ($K_i > 1000$ nM).

Forschungsarbeiten an Affen zeigten die Effizienz und den Wert einer TRODAT-1-gestützten Diagnostik auf: so wurde bei einer Gruppe von Affen mittels N-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-

tetra-hydropyridine (MPTP) der Zustand eines Hemi-Parkinsonismus hervorgerufen, wonach die spezifische Bindung an den DAT durch [^{99m}Tc]-TRODAT-1 um ca. 45% absank.

Ähnliche Ergebnisse erbrachte die Untersuchung eines breiten Kollektivs von Menschen, die an Morbus Parkinson oder Parkinson-Syndromen erkrankt waren (Hu et al., 2004).

5 MATERIAL UND METHODIK

5.1 Pharmazeutika und Radiomarkierung

5.1.1 [¹²³I]-ADAM

Für die Bildgebung wird der Markierungsvorläufer (Bu)₃Sn-ADAM mit dem radioaktiven Isotop [¹²³I]Iod markiert. Die genaue Synthese von ADAM wird in der Literatur detailliert erörtert (Oya et al., 2000) und soll hier nicht näher beleuchtet werden. Lediglich die für diese Arbeit relevante Radiomarkierung von [¹²³I]ADAM wird an dieser Stelle erläutert.

Die Vorläufersubstanz (Bu)₃Sn-ADAM (45-55µg) wird zunächst in 50µl 96% Ethanol (Merck KG, Darmstadt, Deutschland) gelöst. Zum Natrium-[¹²³I]iodid (2200MBq, no-carrier-added, GE Health, Braunschweig, Deutschland) werden 100µl 1M HCl (Merck KG, Darmstadt, Deutschland) hinzugefügt. Die angesäuerte [¹²³I]Iodid-Lösung wird nun in eine Spritze (1ml) aufgezogen und zu der Sn-ADAM-Lösung gegeben. Hierzu wird unverzüglich eine 3%ige Wasserstoffperoxidlösung (100µl, Merck KG, Darmstadt, Deutschland) beigemischt, und man lässt die Lösung für 10 Minuten reagieren. Danach wird eine gesättigte NaHSO₃-Lösung (100µl, Sigma-Aldrich GmbH, Deisenhofen, Deutschland) langsam zugefügt, und das mit einem Aktivkohlefilter versehene Reaktionsgefäß mit 10ml Luft gespült, um reduziertes Iod zu entfernen. In das offene Reaktionsgefäß wird nun eine gesättigte Hydrogencarbonat-Lösung (1,5ml, Merck KG, Darmstadt, Deutschland) zur Neutralisation langsam hinzugefügt. Nach 5-10 Minuten bis zur vollständigen Reaktion zieht man das Gemisch in eine Glasspritze auf und beginnt mit der Aufarbeitung. Das Gemisch wird hierzu auf eine SPE-Kartusche (SepPak CN Plus, Waters GmbH, Eschborn Deutschland) gegeben und die Säule nacheinander zur Abtrennung von hydrophilen Verunreinigungen mit Wasser gespült, zur Abtrennung von lipophilen Verunreinigungen mit 40% EtOH eluiert und schließlich zur Isolierung des Produkts dann mit 100% EtOH eluiert. Am Rotationsverdampfer wird dann bei der Produktfraktion das EtOH entfernt und der Rückstand in 1% BSA-Lösung (Bovine Serum Albumine, Sigma-Aldrich, Deisenhofen, Deutschland) wieder aufgenommen und über einen Sterilfilter (Acrodisc 25mm, 0,2µm HT Tuffryn Membran, Pall Corporation, Ann Arbor, MI, USA) in ein steriles Fläschchen mit Belüftungskanüle filtriert.

Mittels Hochleistungs-Flüssigkeits-Chromatographie (HPLC) wird unter Verwendung einer Hamilton PRP-1-Säule (7µm, 250 x 4,1mm) und eines CH₃CN/DMGA-Gemisches (Acetonitril/5mM Dimethylglutarsäure; pH 7), im Verhältnis 90:10 und einer Flussrate von 1 ml/min, die chemische Reinheit anhand einer Probe (10µl) der ethanolischen Lösung

kontrolliert. Die Retentionszeit des Produkts liegt bei ca. 10-12 Minuten. Die erzielte radiochemische Reinheit liegt zwischen 85-95% bei radiochemischen Ausbeuten von 45-55%.

5.1.2 [^{99m}Tc]-TRODAT-1

Die Markierung von TRODAT-1 ([2-[[2-[[[3-(4-chlorophenyl)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]methyl](2-mercaptoethyl)amino]ethyl]amino]ethanethiolato(3-)-N₂,N₂',S₂,S₂']oxo-[1R-(*exo,exo*)]) wird mit [^{99m}Tc]Technetium durchgeführt. Zur genauen Herstellung von TRODAT-1 wird auf die Literatur verwiesen (Meegalla et al., 1997).

Die Radiomarkierung von TRODAT-1 durchläuft ähnlich wie ADAM mehrere Schritte: Nach Zugabe von 50µl 2M HCl (Merck KG, Darmstadt, Deutschland) zu 1ml Ethanol (96%, Merck KG, Darmstadt, Deutschland) werden 100µl dieser HCl/EtOH-Lösung zu 200µg TRODAT-1 Trockensubstanz hinzugefügt und die Mischung für ca. 30 Sekunden geschüttelt. Danach werden HCl (200µl, 2M), EDTA-Lösung (50µl 0,05M, Merck KG, Darmstadt, Deutschland), Sn-Glucoheptonat-Lösung (0,8ml, Eigenherstellung) und zuletzt [^{99m}Tc]Pertechnat (2500-4000 MBq, Drytec Mo/Tc-Generator, GE Health, Braunschweig, Deutschland) zugegeben. Nach Erhitzen bei einer Temperatur von 80-100°C für ca. 30 Minuten werden nach Ende der Reaktionszeit 50µl der Präparation in eine Insulinspritze aufgezogen und mit Natriumhydrogencarbonatpuffer (50µl; pH 9,8, Merck KG, Darmstadt, Deutschland) versetzt. Anschließend wird die Qualitätskontrolle mittels einer der Xterra RP18-Säule (3,5µm, 50 x 3 mm mit Vorfilter, Waters GmbH, Eschborn, Deutschland) und einem CH₃CN/NH₄Ac-Gemisch als Eluent (50mM Ammoniumacetat, pH=7) im Verhältnis 40:60 und einer Flussrate von 1,5ml/min durchgeführt. Die Retentionszeit der beiden Diastereoisomeren [^{99m}Tc]TRODAT-1-A und [^{99m}Tc]TRODAT-1-B betragen in diesem System 6,2 und 8,2 min.

Sollte die radiochemische Reinheit der Präparation <95% liegen, erfolgt eine Aufarbeitung mittels SPE-Kartusche (SepPak CN plus, Waters GmbH, Eschborn, Deutschland). Bei der Aufreinigung wird die Präparation mit Hydrogencarbonatpuffer (1ml) versetzt und auf die Kartusche aufgebracht. Nach Elution hydrophiler Verunreinigungen mit 6ml H₂O (z.B. Aqua ad iniectibilia, B.Braun, Melsungen, Deutschland) kann das Produkt [^{99m}Tc]Trodat-1 mit 1-2 ml 96% Ethanol von der CN-Kartusche eluiert werden. Lipophilere Verunreinigungen bleiben auf der Kartusche zurück. Nach der Aufreinigung wird die EtOH-Phase am Rotationsverdampfer einrotiert und dann in der 1% BSA-Lösung (Sigma-Aldrich, Deisenhofen, Deutschland) wieder aufgenommen und sterilfiltriert (Acrodisc 25mm, 0,2µm HT Tuffryn Membran, Pall Corporation, Ann Arbor, MI, USA), um die Injektionslösung zu erhalten.

Die radiochemischen Reinheiten lagen je nach verwendeter Radioaktivitätsmenge des eingesetzten [^{99m}Tc]Pertechnetats zwischen 85 und 97%.

Bei Markierungsausbeuten >95% wird die Injektionslösung direkt mit dem Markierungsansatz hergestellt. Zunächst erfolgt die Neutralisation der TRODAT-Probe mit Hydrogencarbonatpuffer (1-1,6ml; pH=9,8), wobei auf eine klare und partikelfreie Lösung geachtet wird. Danach wird die Lösung (3-4ml) mit Aqua ad iniectabilia auf ein Gesamtvolumen von 10ml aufgefüllt und über einen Sterilfilter in ein steriles Eluatfläschchen filtriert.

5.1.3 Fluoxetin und Methylphenidat

In dieser Arbeit wurden zur Untersuchung des präsynaptischen serotonergen und dopaminergen Systems spezifisch wirkende Psychopharmaka verwendet.

Zur Blockierung des Serotonintransporters wurde das Präparat Prozac[®] mit dem Wirkstoff Fluoxetin, einem *selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI)*, verabreicht.

Zur spezifischen Blockierung des Dopamintransporters wurde das Pharmakon Ritalin[®] mit der Wirksubstanz Methylphenidat eingesetzt.

Strukturformel, Kinetik und genauere Wirkungsweise der Stoffe sind in Kapitel 2.5.1.5 bzw. 3.6.4 aufgeführt.

Die in Pulverform vorliegenden Substanzen wurden in physiologischer Kochsalzlösung aufgelöst, ggf. verdünnt, zentrifugiert und in Insulinspritzen (0,5ml) aufgezogen.

Die Präparate wurden alle bei Sigma-Aldrich Chemie GmbH (Eschenstraße 5, 82024 Taufkirchen bei München) eingekauft.

5.2 Bildakquisition und -verarbeitung

5.2.1 Aufbau der Pinholekollimatoren

Die in dieser Arbeit getätigten Aufnahmen wurden alle mit einer *Picker Prism 3000XP[®] Dreikopf-Gammakamera* angefertigt. Für die Datenakquisition erfolgte jeweils ein Umbau des für Routineuntersuchungen genutzten Geräts mit eigens angefertigten Kollimatoren.

Dabei handelt es sich um die bereits angesprochenen *Pinholekollimatoren* (siehe 4.1.1). Die Kollimatoren wiesen in ihrer Grundfläche eine Länge von ca. 37cm und eine Breite von ca. 26cm auf, sowie eine fokale Länge von ca. 16cm, und wurden über ihre Grundplatte passend auf die Kameraköpfe geschraubt. Jeder Kollimator war gekennzeichnet und wurde immer auf den gleichen Kamerakopf montiert. Dem zu untersuchenden Objekt zugewandt

befand sich die Halterung zur Einsetzung der Blendenaufsätze. Verwendet wurden in dieser Arbeit nur *Einloch-Adapter* mit einer Bohrung von 1mm Durchmesser. Die Kollimatoren bestanden aus Blei, während die Aufsätze aus Wolfram gefertigt waren, da dieses Material - gerade im störungsempfindlichen Randbereich zwischen Aufsatz und Kollimator - Vorteile bei der Strahlenabsorption aufweist (Acton und Kung, 2003).

Abbildung 19 zeigt die schematische Darstellung des Pinholekollimators.

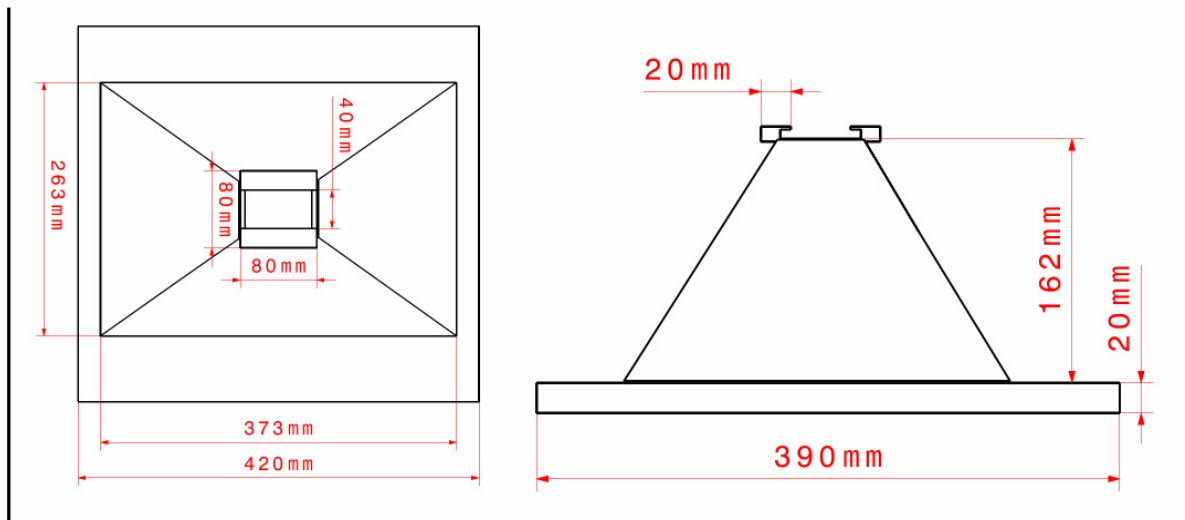


Abb. 19: Schematische Darstellung des Pinholekollimators

Links: Ansicht von oben. Rechts: Seitliche Ansicht

Abbildung 20 zeigt eine Fotografie eines verwendeten Kollimators, bevor er montiert wurde.

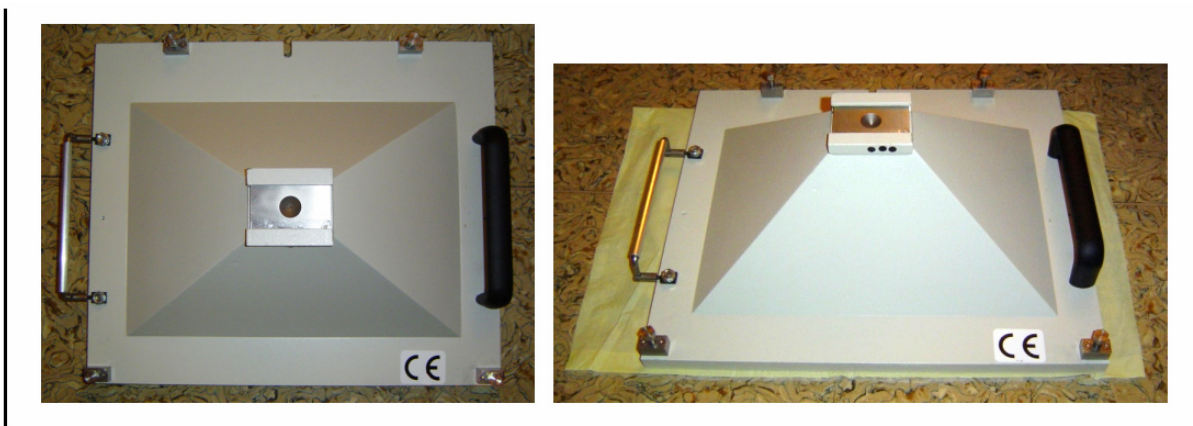


Abb. 20: Fotografische Abbildung des Pinholekollimators

Links: Ansicht von oben. Rechts: Gekippte Ansicht

Die **Abbildungen 21 & 22** zeigen eine Detailaufnahme der Wolfram-Blendenaufsätze mit 1,0mm Öffnungsdurchmesser sowie die Kamera Picker Prism 3000XP[®] mit den montierten Pinholekollimatoren.

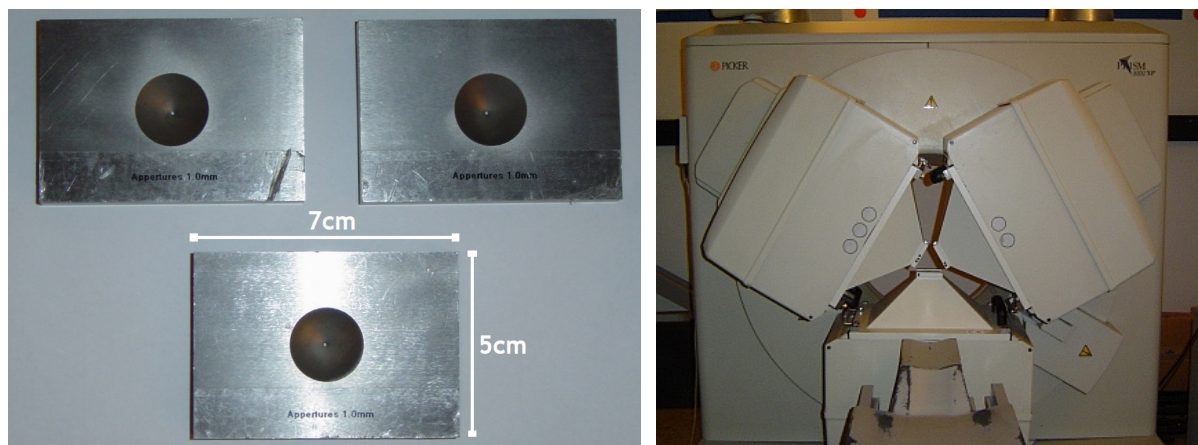


Abb. 21 (links): Detailaufnahme der Wolfram-Blendenaufsätze mit 1,0mm Öffnungsdurchmesser
Abb. 22 (rechts): Kamera Picker Prism 3000XP[®] mit montierten Pinholekollimatoren

5.2.2 Bildakquisition und Auswertung

Nach Montage der Pinholekollimatoren wurde an die ein- und ausfahrbare Patientenliege ein eigens zugeschnittener Holzträger angeschraubt, auf dem das Untersuchungsobjekt - sowohl Phantom als auch das Versuchstier - gelegt und befestigt wurde (siehe **Abbildung 23**). Dabei wurde auf eine möglichst exakte Ausrichtung ins Zentrum der Rotation der drei Kameraköpfe geachtet. Der Holzträger wurde anschließend mit Abdecktüchern und saugfähigem Material sorgfältig umgeben, um eine mögliche Kontamination aus eventuell austretenden Körperflüssigkeiten des Versuchstieres zu vermeiden.



Abb. 23: Versuchsaufbau mit montierten Kollimatoren und Holzträger

Die Versuchstiere wurden in einen flexiblen, zugleich festen Zylinder aus Pappe mit einem Durchmesser von ca. 4cm sicher befestigt. Dabei wurde für jede Ratte an einem Versuchstag ein eigener Zylinder verwendet, um mögliche, nicht sichtbare Kontaminationen auszuschließen. Durch die geringen Maße des Zylinders und dessen individuelle Anpassung an die anatomischen Gegebenheiten des Versuchstieres, insbesondere in der Kopfregion, konnte der Rotationsradius für einen störungsfreien Versuchsablauf und eine optimale Bildqualität möglichst klein gehalten werden. Dennoch war eine freie Atmung des Tieres stets gewährleistet. Die Narkose des Tieres erfolgte über einen Verbindungsschlauch aus dem benachbarten Narkosegerät und wurde auf der Rückseite der SPECT-Kamera befestigt (siehe **Abbildungen 24 & 25**).



Abb. 24 (links): Rückwärtige Befestigung des Narkoseschlauchs

Abb. 25 (rechts): Versuchsaufbau mit befestigtem Versuchstier und rotierenden Kameraköpfen

Das Objekt wurde durch Rotation der Köpfe in fest definierten Winkelschritten erfasst. Für die Phantomuntersuchung (siehe 5.2.4, S.71) wurden 60 Winkelschritte à 6° durchgeführt, wobei jeder Winkelschritt eine Aufnahmezeit von 5 Sekunden beanspruchte. Somit wurde insgesamt eine Rotation von 360° um das Objekt erfasst.

Bei den Tierversuchen hingegen ließ man die Köpfe nur 40 Winkelschritte à 3° rotieren. Dadurch betrug die Gesamtrotation pro Kopf 120° , wobei durch die lange Messzeit eine Verbesserung der Aufnahmequalität sichergestellt wird. Die Aufnahmezeit betrug dabei pro Schritt 45 Sekunden, mit einer Gesamtmesszeit von 30 Minuten pro Scan (40 Schritte à 45 Sekunden). Nach jedem Scandurchlauf wurden die Kameraköpfe auf ihre Ausgangsposition (0°) gebracht und nach Bedarf eine weitere Rotation über den Computer gestartet. Dabei ergab sich eine maximale Verzögerung von ca. 30 Sekunden.

Bei allen Versuchen wurde ein Rotationsradius von 4cm verwendet. Die Bildmatrix betrug 128×128 Pixel.

Für [^{123}I]-ADAM basierte Messungen wurde ein Energiefenster von 20% bei einem Photopeak von 159 keV gewählt.

Für [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]-TRODAT-1 kam ein Energiefenster von 15% und ein Peak von 140 keV zum Einsatz.

5.2.3 Bildrekonstruktion und -nachbearbeitung

Aus den gewonnenen Projektionsdaten müssen im Zuge der Rekonstruktion dreidimensionale Objekte generiert werden. Dazu wurden in der Vergangenheit zahlreiche Methoden entwickelt und verfeinert.

Eine sehr früh etablierte Methode ist die *Algebraic reconstruction technique (ART)*, die als iterative Methode das volumetrische Objekt über eine sich wiederholende und verändernde Sequenz von Projektionen und korrigierenden Rückprojektionen rekonstruiert. Das bedeutet, dass gemessen wird, wie genau das vorliegende Objekt zu der entsprechenden Scannerprojektion passt, um bei Unterschieden in der Rückprojektion ein korrigierendes Bild additiv darüberlaufen zu lassen. Das wird so oft wiederholt, bis das erreichte Konstrukt zufriedenstellend ist. Dabei sind eine große Anzahl von Projektionen und Rückprojektionen nötig. Eine Variante dieser Technik, die *simultane algebraische Rekonstruktionstechnik (SART)*, korrigiert das Objekt nur nach der Durchführung eines kompletten Projektionsbildes (Mueller und Yagel, 2000). Die Strahlendivergenz wird bei diesen Rekonstruktionsmethoden jedoch vernachlässigt.

Für die Rekonstruktion der in dieser Arbeit gewonnenen Bilder wurde eine speziellere Methode eingesetzt, der sog. *Row action maximum likelihood algorithm (RAMLA)*.

Der RAML-Algorithmus setzt statt den bei der (S)ART verwendeten *Voxel* sog. *Blobs* ein. Ein *Voxel* ist - vereinfacht gesagt - bei einem räumlichen Datensatz der diskrete Wert an einer XYZ-Koordinate, gewissermaßen ein dreidimensionales Äquivalent eines Pixels (Bildpunkt). Dabei hat ein *Voxel* keine bestimmte Form.

Ein *Blob* ist ein kugelsymmetrisches, überlappendes Volumenelement. Durch ihre Größe können *Blobs* als rauschunterdrückende Glättungsfilter wirken und so die Rekonstruktion durch ihr aus allen Aufnahmewinkeln gleiches Äußeres vereinfachen.

Der RAML-Algorithmus gründet sich ebenfalls auf den Vergleich zwischen geschätzten und gemessenen Daten, allerdings wird hier keine additive Korrektur, sondern eine multiplikative Korrektur durchgeführt. Außerdem wird die Strahlendivergenz mit einbezogen.

Man muss allerdings berücksichtigen, dass zu große Blobs (ein typischer Blobradius beträgt 2-3 Voxel) oder ein nichtkonstanter Abstand unter den Blobs das Risiko des Informationsverlustes bergen, da relevante Informationen herausgefiltert werden (Daube-Witherspoon et al., 2001). Überdies vervielfacht sich die Rekonstruktionszeit um einiges.

Um eine weitere Fehlerquelle, den sog. *Center of rotation error* (*Rotationszentrumsfehler*) zu verringern, wurde durch die Verwendung eines Phantoms unmittelbar vor den Tieraufnahmen eine optimale Abstimmung aller Kameraköpfe zueinander gewährleistet. Dadurch konnte auf eine Rotation um volle 360° verzichtet werden.

Alle Rohdaten wurden auf derselben Unix-Odyssey®-Workstation vom selben Untersucher rekonstruiert, bearbeitet und ausgewertet.

5.2.4 Phantomexperimente

Durch die Verwendung eines Plexiglas-Phantommodells und dessen Messeinsatz im Micro-SPECT kurz vor der Durchführung der eigentlichen Tierversuche, ließ sich die Rekonstruktion nachhaltig verbessern.

Der bereits angesprochene Vergrößerungseffekt der Pinholekollimatoren kann bei nicht korrekter Ausrichtung der Kameraköpfe im System fehlerhafte Überlagerungsartefakte verursachen. Dazu wurde vor allen Aufnahmen ein Scandurchlauf an einem Neunpunktphantom unternommen. Dies diente der richtigen Kalibrierung in allen Translations- und Rotationsrichtungen. So konnten Unregelmäßigkeiten und Abweichungen verringert werden.

Das selbst angefertigte Phantom bestand aus 9mm dickem Plexiglas und wies 9 Bohrungen von je 1mm Tiefe und 1mm Breite auf (siehe **Abbildung 26**). Kurz vor der Verwendung am SPECT-Gerät wurden alle Löcher gereinigt und über eine feine Insulinspritze mit [^{99m}Tc]-Pertechnat (ca. 10 MBq) gefüllt. Ein etwaiger Überstand wurde mit Alkohol und Wasser sorgsam entfernt, um gute Aufnahmen zu ermöglichen.

Der Rotationsradius betrug 4cm. Die totale Messzeit belief sich auf 5 Minuten (60 Winkelschritte à 6° für 5 Sekunden).

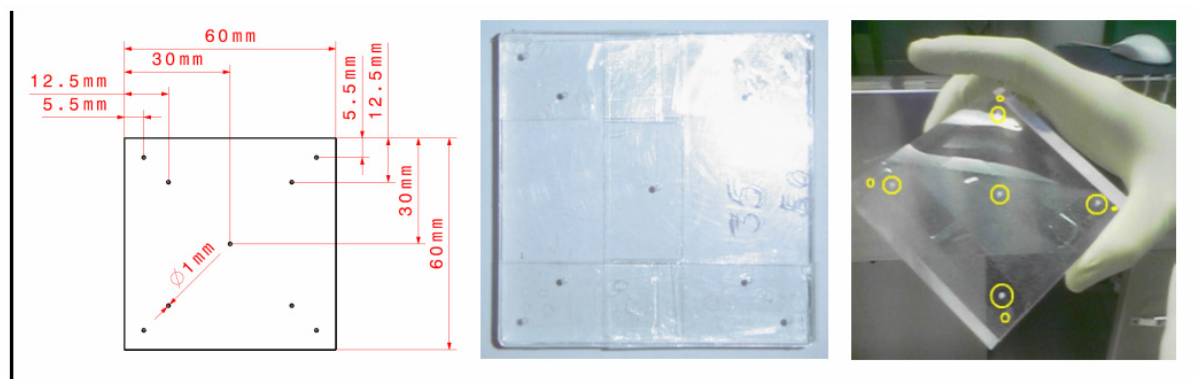


Abb. 26: Darstellung des verwendeten Neunpunktphantoms in schematischer Form (links) und als Foto (Mitte, rechts)

5.2.5 Tierversuche

Die Auswahl eines geeigneten Tiermodells ist von großer Relevanz. So sollte das zu untersuchende Phänomen in vielen wichtigen Punkten auf den Menschen bzw. auf funktionelle und strukturelle Schwerpunkte übertragbar sein (Prinzip des „analogen Tiermodells“). Dieses Tiermodell kann dabei nur eine Annäherung an morphologische, physiologische oder molekulare Abläufe darstellen. Dennoch existiert z.B. bezüglich des Dopamintransporters eine 92%ige Homologie zwischen den zwei Spezies Mensch und Ratte (Eckenhoff und Fagan, 1994). Die Erfassung wichtiger Merkmale durch chemische oder physikalische Methoden unterliegt sowohl beim Menschen als auch bei Tieren dem biologischen Phänomen einer gewissen interindividuellen Variabilität. So lassen sich solche Abweichungen auch unter angestrebt identischen Voraussetzungen, wie im Tierversuch, nicht gänzlich vermeiden (Baumans et al., 1995).

Dessen ungeachtet wird versucht, durch Festlegung des genetischen Stammes einer Tierart und durch Standardisierung der Umgebung, der Haltungsbedingungen, der Zeitabläufe und der Arbeitsschritte, optimale Bedingungen für ein aussagekräftiges Experiment zu erreichen.

5.2.5.1 Versuchsaufbau

Alle Untersuchungen wurden an männlichen Sprague-Dawley Ratten durchgeführt. Das Körpergewicht betrug im Schnitt 205g, die Körperlänge bis zum Schwanz im Mittel 21cm. Die Tierversuche wurden nach Zustimmung der Ethikkommission und der Regierung von Oberbayern durchgeführt.

Durch Inzuchtstämme wurde eine genetische Uniformität weitgehend gewährleistet.

Die Tiere wurden über die nuklearmedizinische Abteilung bestellt und einige Zeit vor Versuchsbeginn angeliefert. Es befanden sich immer zwei Tiere in einem Käfig, zur Stressvermeidung wurden diese in ein eigens ausgestattetes Tierlabor gebracht und verweilten dort in der Regel 2-3 Tage. Ein freier Zugang zu Futter und Wasser sowie Spielmöglichkeiten im Käfig waren gewährleistet. Zusätzlich wurde Irenat® (Natriumperchlorat) ins Trinkwasser gemischt, um eine Blockade der Schilddrüse vor Verabreichung der radioaktiven Tracer zu erreichen.

Die Einleitung der Narkose, die Applikation verschiedener Pharmaka zur Blockade der Dopamin- und Serotonintransporter und die Injektion der Radioliganden erfolgten direkt im Messraum. Dabei wurden alle Arbeitsschritte ausnahmslos vom selben Untersucher angewandt.

Die Narkose wurde mit 5 Vol% Isofluran und 2 l/min Sauerstoff zu Beginn durchgeführt. Dabei befanden sich die Tiere jeweils alleine in einem separaten, kleineren Käfig und brauchten im Mittel 7 Minuten zur vollständigen Narkose (siehe **Abbildungen 27 & 28**).



Abb. 27 (links): Versuchstier während der Narkoseeinleitung im Käfig

Abb. 28 (rechts): Eingesetztes Narkosegerät mit großer und kleiner Atemmaske

Anschließend wurden die Tiere gewogen und anhand ihres Körpergewichts die relativ zu applizierende Dosis der entsprechenden Substanzen - Fluoxetin bzw. Methylphenidat - errechnet.

Dann wurde ein ca. 0,5cm langer Schnitt in die rechte Femoralregion gemacht und die Vena saphena magna von den umliegenden Faszien freipräpariert (siehe **Abbildungen 29 & 30**). Die Injektion der Blockadesubstanzen erfolgte in dasselbe Gefäß wie die Radiopharmaka, danach wurde der Schnitt chirurgisch wieder vernäht. Je nach geplantem Versuch wurde die Injektion von Fluoxetin (SSRI) genau 5 Minuten vor der Injektion von [¹²³I]-ADAM gesetzt, Methylphenidat (DAT-Blocker) hingegen wurde 1 Stunde vor der

[^{99m}Tc]-TRODAT-1-Injektion intraperitoneal verabreicht, wonach die Tiere wieder aufwachten.

Die Tiere wurden danach fixiert, auf die Tragevorrichtung in der Kamera gelegt und sicher befestigt (siehe **Abbildung 31**).



Abb. 29: Narkotisiertes Versuchstier kurz vor der Inzision, Radiopharmakon (links oben)



Abb. 30 (links): Freigelegte Vena saphena magna

Abb. 31 (rechts): Positionierung der Ratte zwischen den Kameraköpfen

Während des Versuchsablaufs wurde eine mittlere Isofluran-Dosis von 2 Vol% unter 1,8 l/min Sauerstoff eingestellt. Die Atemfrequenz des Tieres wurde alle 5-10 Minuten protokolliert und auf etwaige starke Schwankungen mit einer Dosisanpassung reagiert. Über den gesamten Messzeitraum wurden die Tiere über eine Lampe gewärmt.

5.2.5.2 $[^{123}\text{I}]$ -ADAM und Fluoxetin

Bei den Aufnahmen mit $[^{123}\text{I}]$ -ADAM wurden Aktivitäten von 350-450 MBq in einem Volumen von im Mittel 0,5ml appliziert.

Aufgrund der Ergebnisse der von uns durchgeführten Voruntersuchungen (Makowski, 2007) erfolgte für die mit Fluoxetin behandelten Tiere eine kontinuierliche Messung der Aktivität zum Zeitpunkt 180 Minuten p.i. über den aufgrund der Plateauphase günstigsten Zeitraum von 2 Stunden.

In den Zeit-Aktivitätskurven zeigte sich in den unterschiedlichen Arealen des Gehirns in den ersten 30 Minuten p.i. eine schnelle unspezifische und unselektive durchblutungsabhängige Zunahme der Aktivität mit einem frühen Maximum sowohl im Mesencephalon als auch im Kleinhirn.

Im Mesencephalon lagen die gemessenen Zählraten (counts/pixel) dabei deutlich höher als im Kleinhirn.

Danach ließ sich ein schneller Abfall der gemessenen Aktivität nachweisen, was einer raschen Auswaschphase gleichgesetzt werden konnte. Im Vergleich zum Cerebellum zeigt sich im Mesencephalon während der Auswaschphase ein langsamerer und flacherer Abfall der gemessenen Aktivität (siehe **Abbildung 32**), was mit einer selektiveren Bindung von $[^{123}\text{I}]$ -ADAM im Mittelhirn begründet werden kann.

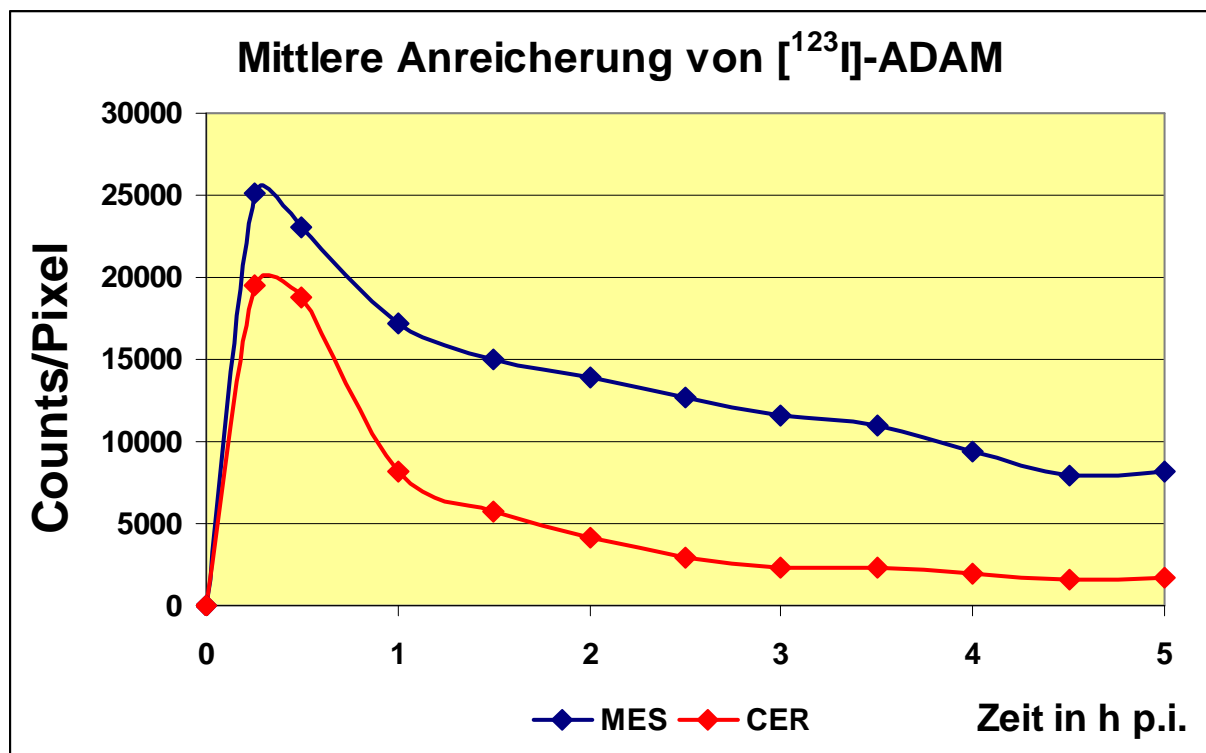


Abb. 32: Darstellung der Kinetik der mittleren Anreicherungen von $[^{123}\text{I}]$ -ADAM an den SERT im Mesencephalon (MES) und im Cerebellum (CER) von nativen Ratten (n=4)

Bedingt durch die Unterschiede in der Auswaschkinetik und den Maximalwerten verzeichnete man einen gleichmäßigen Anstieg der spezifischen Bindung $((\text{Mes-Cer})/\text{Cer})$ von 0 bis auf 3,6 nach 180-210 Minuten p.i. (siehe **Abbildung 33**).

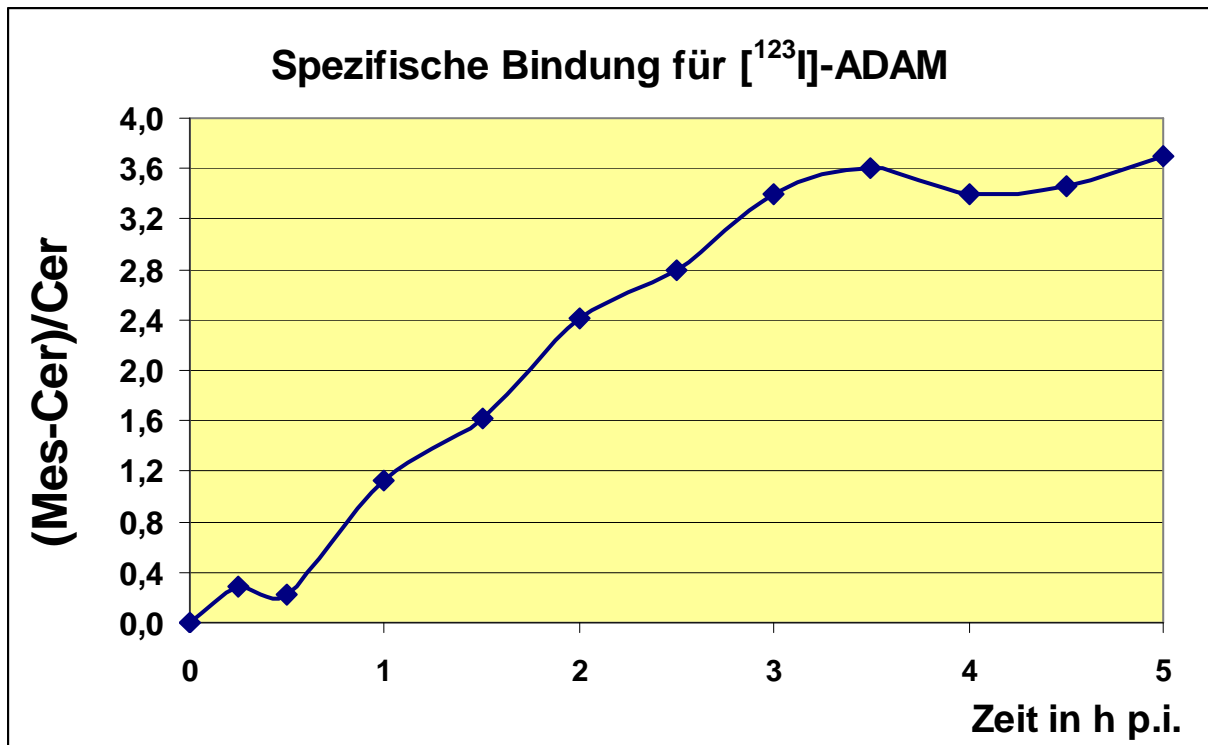


Abb. 33: Darstellung der spezifischen Bindung im Mesencephalon für vorangegangene Untersuchungen mit $[^{123}\text{I}]\text{-ADAM}$ bei nativen Versuchstieren ($n = 4$)

Die **Abbildungen 34-36** zeigen die Zielregion Mesencephalon in anatomisch-schematischer Darstellung und als rekonstruiertes SPECT-Scan nach Gabe von $[^{123}\text{I}]\text{-ADAM}$:

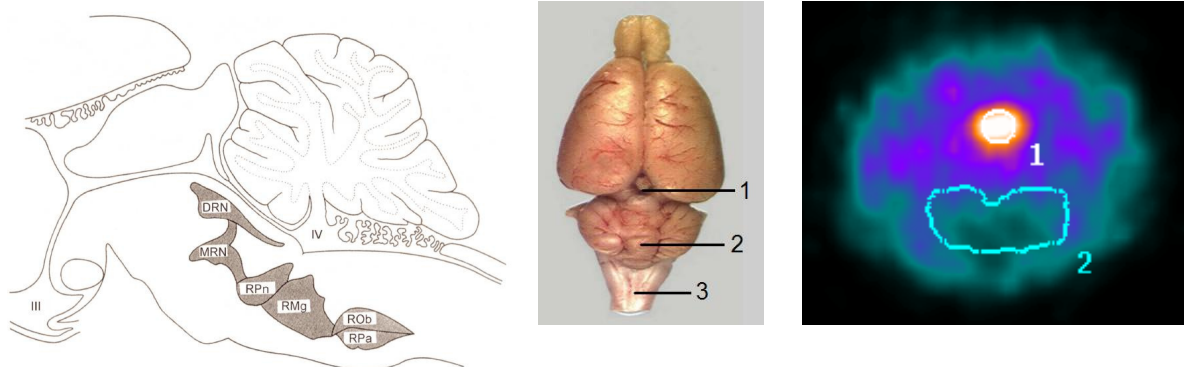


Abb. 34 (links): Längsschnitt durch das Rattengehirn mit den wichtigsten serotonergen Kernen im Hirnstamm

Abkürzungen: DRN = Nucleus raphe dorsalis; MRN = Nucleus raphe medialis; RPn = Nucleus raphe pontis; RMg = Nucleus raphe magnus; ROb = Nucleus raphe obscurus; RPa = Nucleus raphe pallidus

Abb. 35 (Mitte): Präparat eines Rattengehirns mit Mesencephalon (1), Cerebellum (2) und Rückenmark (3) (Harris, 2008) - Mit freundlicher Genehmigung der University of Texas

Abb. 36 (rechts): Transversales SPECT-Scan mit Markierung des Mesencephalons (1) und des Cerebellums (2)

Um zwei Tiere an einem Versuchstag untersuchen zu können, wurden die Tiere jeweils überlappend narkotisiert, um in kurzen Zeitabständen vor Messung der ersten Ratte die Vorbereitung der zweiten Ratte durchzuführen.

Die Gabe von Fluoxetin (Prozac®) wurde in Dosen von 1mg/kg, 3mg/kg, 5mg/kg und 7mg/kg jeweils 5 Minuten vor Injektion des Radioliganden appliziert.

Dazu wurden an jedem Versuchstag 2-3mg Fluoxetin in 1ml frischer physiologischer Kochsalzlösung aufgelöst, und die am Gewicht der Tiere errechnete Menge über eine Verdünnungsreihe in eine Insulinspritze aufgezogen, wobei das verabreichte Durchschnittsvolumen bei 0,25ml lag.

Studien zur in vivo Bindung wurden an insgesamt 20 Ratten durchgeführt. Darunter waren 4 Tiere nativ, 16 weitere Tiere wurden mit den oben angesprochenen Dosen von Fluoxetin untersucht.

Die native Anreicherung von [¹²³I]-ADAM an den Serotonintransporter im Mittelhirn wurde dabei später verglichen mit der Anreicherung bei Vorliegen einer pharmakologischen Blockade des SERT in verschiedenen Dosierungen. Dazu wurden Aktivität in Zählraten (counts/pixel) und spezifische Bindung der einzelnen Dosen miteinander in Relation gesetzt.

5.2.5.3 [^{99m}Tc]-TRODAT-1 und Methylphenidat

Die Aktivität bei den [^{99m}Tc]-TRODAT-1-Messungen betrug in der Regel 700-800 MBq.

Es wurden insgesamt 26 Ratten mit diesem Radiotracer markiert, darunter waren 11 unbehandelt, wobei nur 8 Tiere in die Endwertung aufgenommen wurden, da 3 nach kurzer Zeit starben. An 15 Tieren wurde Methylphenidat (Ritalin®) in Dosen 0,2mg/kg, 0,5mg/kg, 1,5mg/kg, 3mg/kg und 6mg/kg eine Stunde vor Messbeginn in Form einer intraperitonealen Injektion verabreicht. 2 Tiere verstarben auch in diesem Kollektiv vor Abschluss der Messungen. Da hierbei beobachtet wurde, dass bereits bei einer Dosis von 6mg/kg eine komplette Blockade vorlag, wurden die höheren Dosen im Verlauf heruntertitriert, um eine Kompetition der Dosierungen untereinander zu verdeutlichen.

Methylphenidat wurde ebenfalls in physiologischer NaCl-Lösung aufgelöst und nach Körpergewicht dosiert injiziert. Das Volumen belief sich auf 0,30ml im Mittel.

Die Messdauer betrug 240 Minuten, es wurde an einem Versuchstag jeweils nur ein Tier untersucht.

Tabelle 5 stellt zusammenfassend die durchgeführten Versuchsmodalitäten dar.

		[¹²³ I]-ADAM				
Dosierung Fluoxetin (mg/kg KG)		Nativ	1	3	5	7
Anzahl Tiere	n = 20	4	4	4	4	4
Messdauer (Min.)	120					

		[^{99m} Tc]-TRODAT-1					
Dosierung Methylphenidat (mg/kg KG)		Nativ	0,2	0,5	1,5	3	6
Anzahl Tiere	n = 21	8	1	2	3	5	2
Messdauer (Min.)	240						

Tab. 5: Schema zur pharmakologischen Versuchsstruktur

5.2.6 Regions of Interest

Um eine sinnvolle Quantifizierung der zu beurteilenden Strukturen zu erreichen, muss man die Anreicherung des jeweilig eingesetzten Radiopharmakons in diesen Regionen messen. Dazu wird in dieser Arbeit eine bekannte und weit etablierte Methode eingesetzt, die sog. *Regions of Interest (ROI)-Methode*. Dabei wurden für jeden Radiotracer bei den einzelnen Tieren die gleichen vordefinierten ROIs verwendet. Somit ist eine gewisse Konstanz zur Vermeidung von subjektiven Fehlern gewährleistet.

Für [¹²³I]-ADAM waren die relevanten Regionen bei transversalen Schnitten das Mesencephalon und das Cerebellum.

Für [^{99m}Tc]-TRODAT-1 wurden im koronaren Schnitt linkes und rechtes Corpus Striatum und das Cerebellum untersucht.

Abbildung 37 & 38 illustrieren beispielhaft Aufnahmen mit eingezeichneten Regionen für [^{123}I]-ADAM (links) und [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]-TRODAT-1 (rechts).

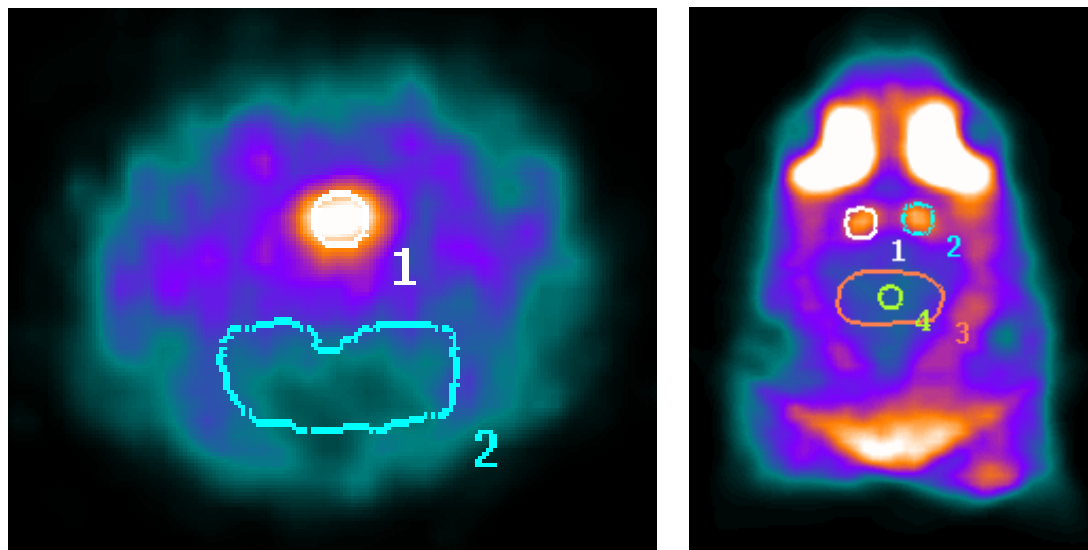


Abb. 37 (links): Transversale SPECT-Aufnahme des Rattengehirns nach Applikation von [^{123}I]-ADAM. Mesencephalon (1) und Cerebellum (2)

Abb. 38 (rechts): Frontale SPECT-Aufnahme des Rattengehirns nach Applikation von [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]-TRODAT-1. Striatum (1,2) und Cerebellum (3,4)

5.3 Auswertung der spezifischen Bindung der Radioliganden

Die Bindungseigenschaften und die Anreicherung der in dieser Arbeit getesteten Radioliganden sowie deren erwartete Abschwächung durch gezielte Vornahme einer pharmakologischen Blockade wurden anhand einer einfachen mathematischen Methode verdeutlicht.

Die spezifische Bindung der eingesetzten Radiopharmaka wird als Maß für deren Fähigkeit angesehen, sich selektiv an bestimmten Strukturen anzureichern. Diese Strukturen sind das bereits angesprochene Mesencephalon und das Corpus Striatum. Um jedoch einen validen Vergleich durchführen zu können, muss die Anreicherung in diesen Gebieten auf eine Region bezogen werden, die sich durch eine unspezifische, unselektive Hintergrundaktivität auszeichnet. Dabei wurde das Cerebellum ausgewählt, das sich in vielen Studien aufgrund seiner geringen Dichte an monoaminergen Transportern etabliert hat (Acton et al., 2001; de Win et al., 2005).

Die Aktivität wurde in Counts/pixel, d.h. vom Computer ermittelte Zählereignisse pro Bildpunkt, gemessen.

Für die Ermittlung der *spezifischen Bindung* wurden die Zählereignisse im Cerebellum von den gemittelten Counts in der jeweils untersuchten Zielregion

(Mesencephalon bzw. Corpus Striatum) abgezogen und das Resultat durch die Aktivität im Cerebellum dividiert.

1. Für die Versuche mit [¹²³I]-ADAM gilt demnach:

$$\frac{[\text{Mes}] - [\text{Cer}]}{[\text{Cer}]} = \text{spezifische Bindung}$$

2. Für [^{99m}Tc]-TRODAT-1:

$$\frac{[\text{Str}] - [\text{Cer}]}{[\text{Cer}]} = \text{spezifische Bindung}$$

Die Daten können als absolutes Verhältnis oder als prozentualer Wert ausgedrückt werden. Die spezifische Bindung trägt dazu bei, aussagekräftige Informationen über den Uptake der einzelnen Radiopharmaka in definierten Hirnregionen und dessen gezielte pharmakologische Blockierung zu erlangen. Somit wird zum einen eine Objektivierung und zum anderen eine bessere Vergleichbarkeit erreicht.

Für sämtliche Versuchsgruppen wurden Mittelwert und Standardabweichung berechnet.

Die in vorherigen Kapiteln bereits angesprochene Target-to-Non-Target-Ratio berechnet sich aus dem direkten Verhältnis der Aktivitäten zueinander, also $[\text{Mes}] / [\text{Cer}]$.

5.4 Statistische Analyse

Die gewonnenen Daten wurden mit mehreren statistischen Methoden überprüft. Ihre Auswertung erfolgte über die Berechnung der Student-t-Verteilung.

Betrag der p-Wert < 0,05, wurden Unterschiede als statistisch signifikant, bei $p < 0,01$ als hoch signifikant und bei $p < 0,001$ als höchst signifikant bezeichnet.

6 ERGEBNISSE

6.1 Tierversuche mit [^{123}I]-ADAM

6.1.1 Darstellung des SERT bei nicht prämedizierten Versuchstieren

Es wurden insgesamt 20 Tiere mit [^{123}I]-ADAM untersucht, davon waren 4 Tiere nicht prämediziert, d.h. außer [^{123}I]-ADAM wurden keine weiteren Substanzen verabreicht. Die Auswertung der Parameter erfolgte bei 3-5 h p.i. über den Zeitraum von 2 h.

Hierbei zeigte sich eine spezifische Bindung ((Mes-Cer)/Cer) von ca. 3,6 nach 4,5 h p.i.

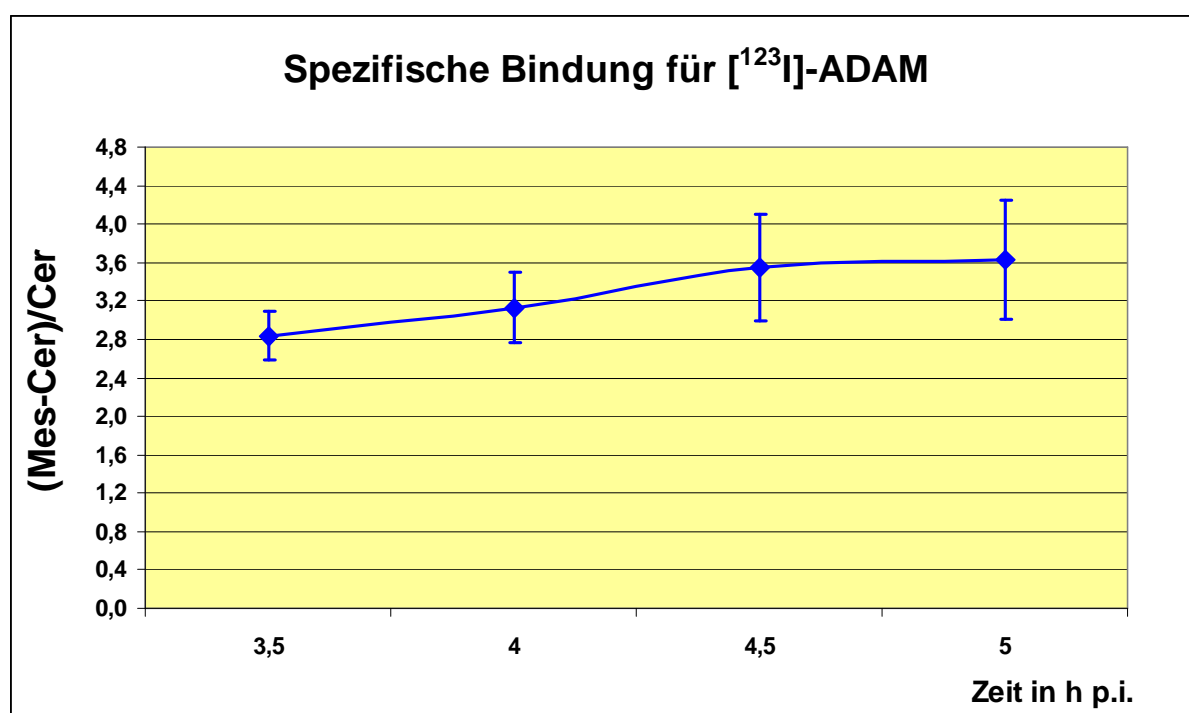


Abb. 39: Darstellung der mittleren spezifischen Bindung im Mesencephalon für Untersuchungen mit [^{123}I]-ADAM bei nativen Ratten (n = 4) mit Standardabweichung

6.1.2 Darstellung des SERT nach Fluoxetin-Gabe

16 Tiere wurden nach entsprechender Prämedikation durch Fluoxetin (1mg/kg, 3mg/kg, 5mg/kg und 7mg/kg) mittels SPECT untersucht.

Hierbei konnte im Vergleich zum unbehandelten Kontrollkollektiv bei allen prämedizierten Ratten eine höchst signifikante Reduktion der Bindung an den mesencephalen SERT nachgewiesen werden (siehe **Tabelle 6**, S. 85). Es konnte mit ansteigender Titrierung von Fluoxetin eine Zunahme der SERT-Blockade nachgewiesen werden. Die maximale Blockade

wurde unter 7mg/kg Fluoxetin erreicht, allerdings ließ sich im Vergleich zur Dosis mit 5mg/kg nur ein sehr geringer zusätzlicher Effekt auf den SERT nachweisen.

Abbildung 40 zeigt den Abfall der spezifischen Bindung (Mes-Cer)/Cer für das Gesamtkollektiv (n=20) in Bezug auf das native Kollektiv und die mit Fluoxetin prämedizierte Gruppe.

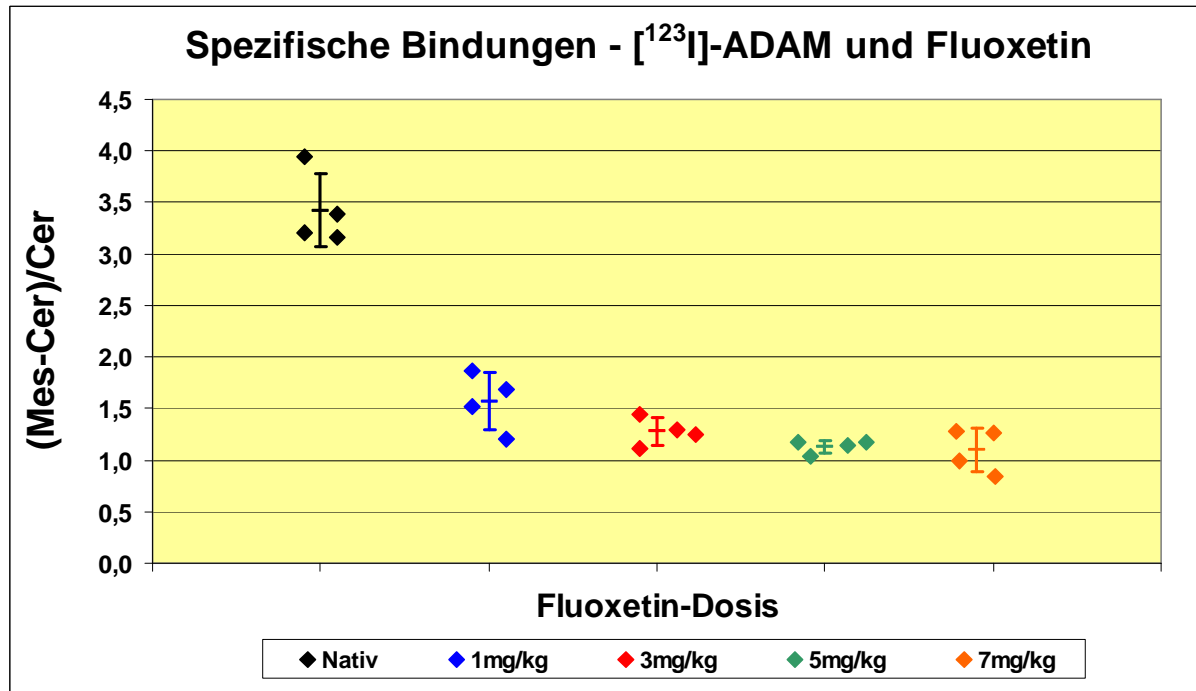


Abb. 40: Vergleich der spezifischen Bindung im Mesencephalon für Untersuchungen mit [123 I]-ADAM bei nativen Versuchstieren (n = 4) und bei mit Fluoxetin vorbehandelten Tieren (n = 16)

Die nachfolgenden Diagramme illustrieren die Werte für die spezifische Bindung nach Fluoxetin-Gabe in den einzelnen Dosierungen.

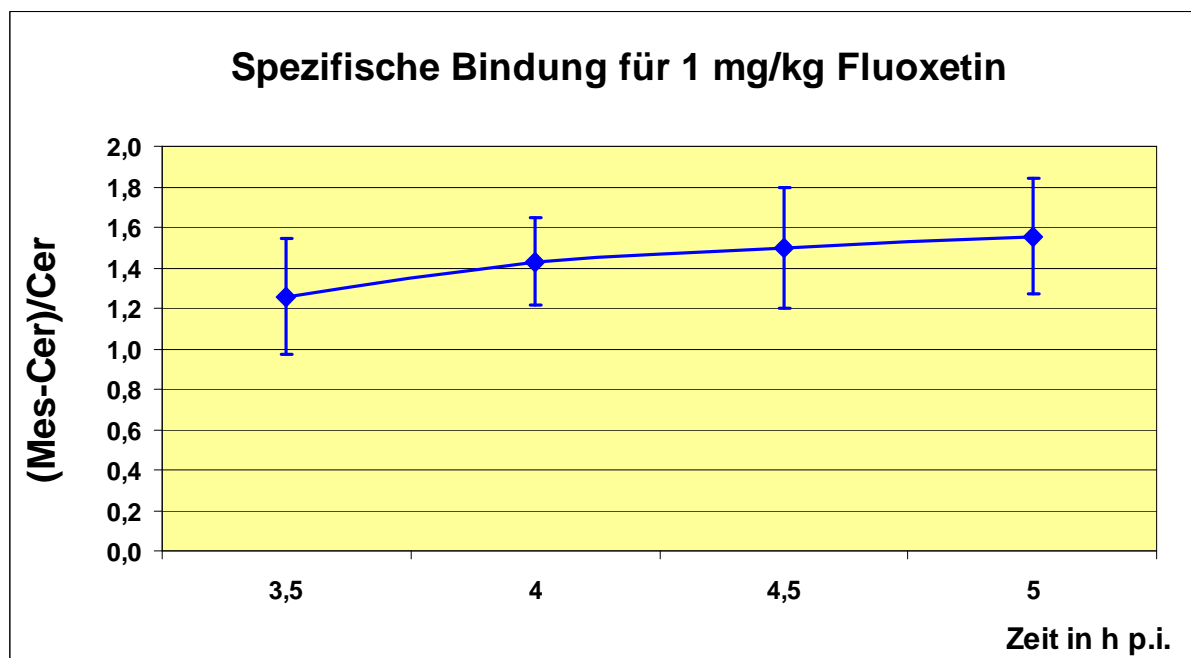


Abb. 41: Darstellung der mittleren spezifischen Bindung im Mesencephalon für Untersuchungen mit [123 I]-ADAM bei einer Fluoxetin-Dosis von 1mg/kg (n = 4)

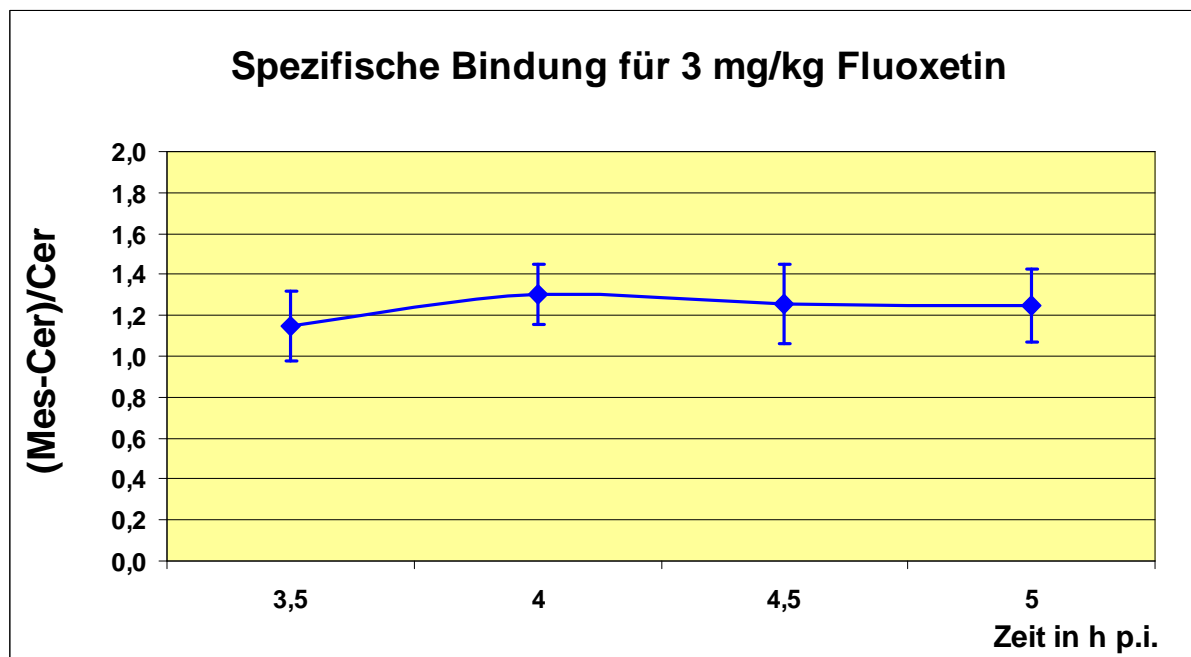


Abb. 42: Darstellung der mittleren spezifischen Bindung im Mesencephalon für Untersuchungen mit [123 I]-ADAM bei einer Fluoxetin-Dosis von 3mg/kg (n = 4)

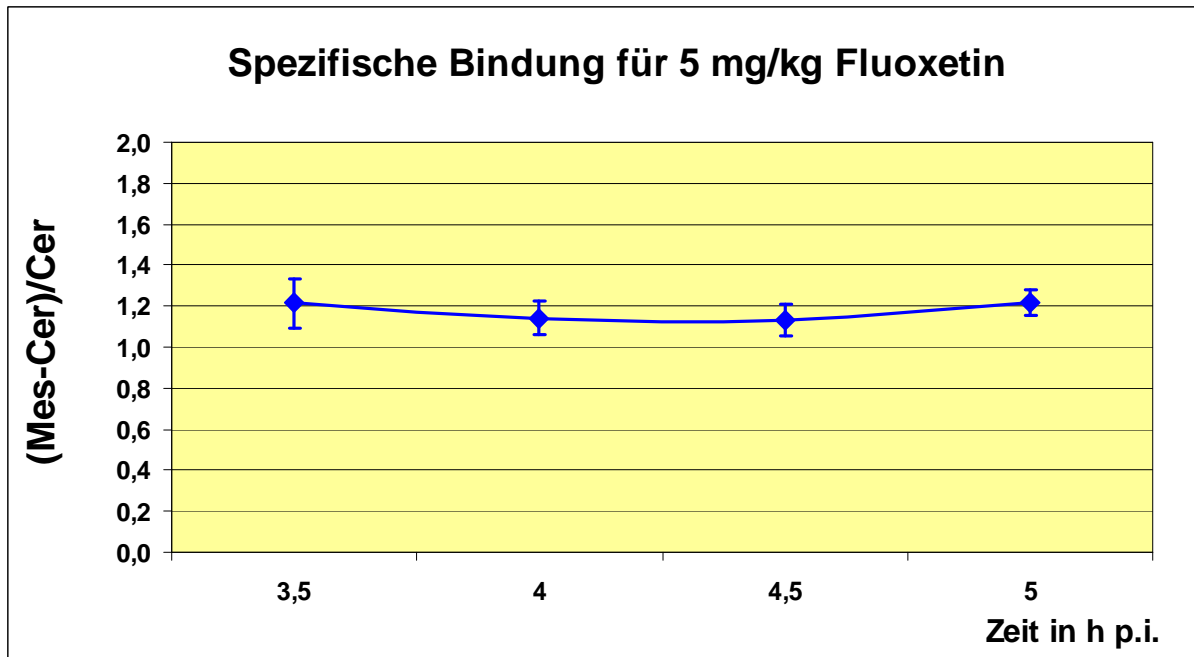


Abb. 43: Darstellung der mittleren spezifischen Bindung im Mesencephalon für Untersuchungen mit [123 I]-ADAM bei einer Fluoxetin-Dosis von 5mg/kg (n = 4)

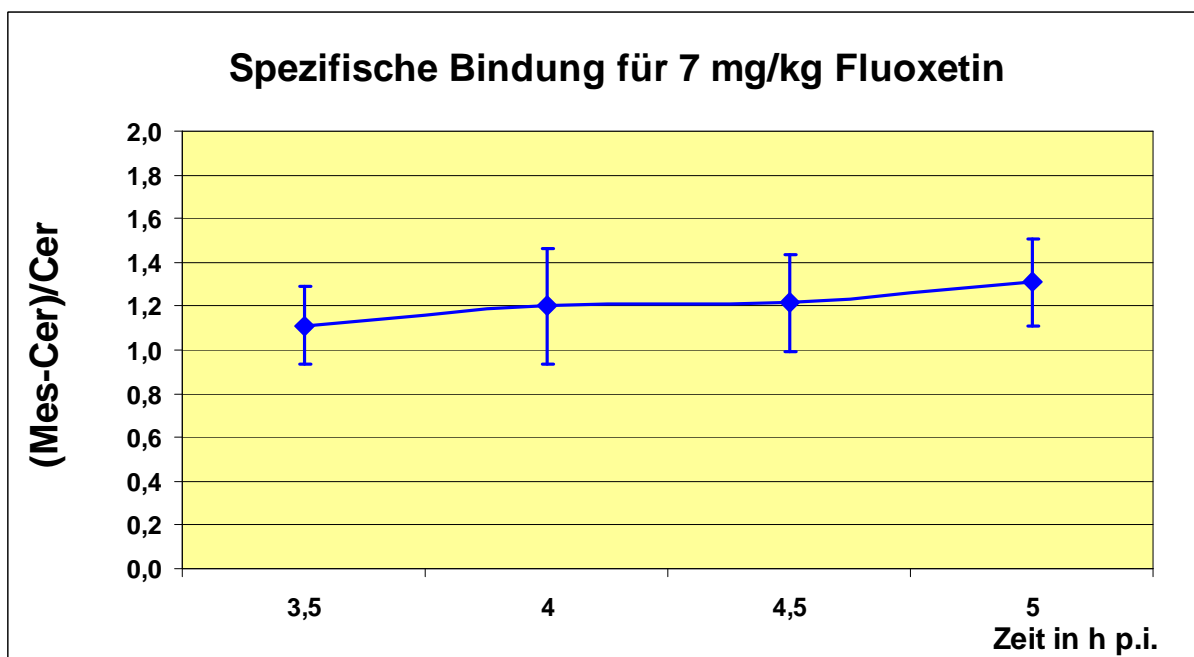


Abb. 44: Darstellung der mittleren spezifischen Bindung im Mesencephalon für Untersuchungen mit [123 I]-ADAM bei einer Fluoxetin-Dosis von 7mg/kg (n = 4)

Tabelle 6 stellt die Werte der mittleren spezifischen Bindung im Vergleich zusammenfassend dar.

Fluoxetin-Dosis	$[^{123}\text{I}]\text{-ADAM}$ - Spezifische Bindung (Mes-Cer)/Cer				
	Nativ	1mg/kg	3mg/kg	5mg/kg	7mg/kg
Tier Nr. 1	3,16	1,68	1,44	1,17	1,28
Tier Nr. 2	3,20	1,52	1,11	1,04	0,85
Tier Nr. 3	3,94	1,21	1,29	1,14	1,27
Tier Nr. 4	3,39	1,87	1,25	1,18	1,00
Mittelwert	3,42	1,57	1,27	1,13	1,10
Standardabweichung	0,36	0,28	0,14	0,06	0,21
Blockade im Vergleich zum Nativkollektiv (%)		54,13	62,82	66,91	67,86
p-Wert		< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Tab. 6: Vergleich der spezifischen Bindung bei nicht prämedizierten Tieren (n=4) und nach Fluoxetin-Gabe (n=16) unter $[^{123}\text{I}]\text{-ADAM}$

Abbildung 45 & 46 illustrieren den Unterschied im Bindungsverhalten anhand zweier rekonstruierter SPECT-Aufnahmen.

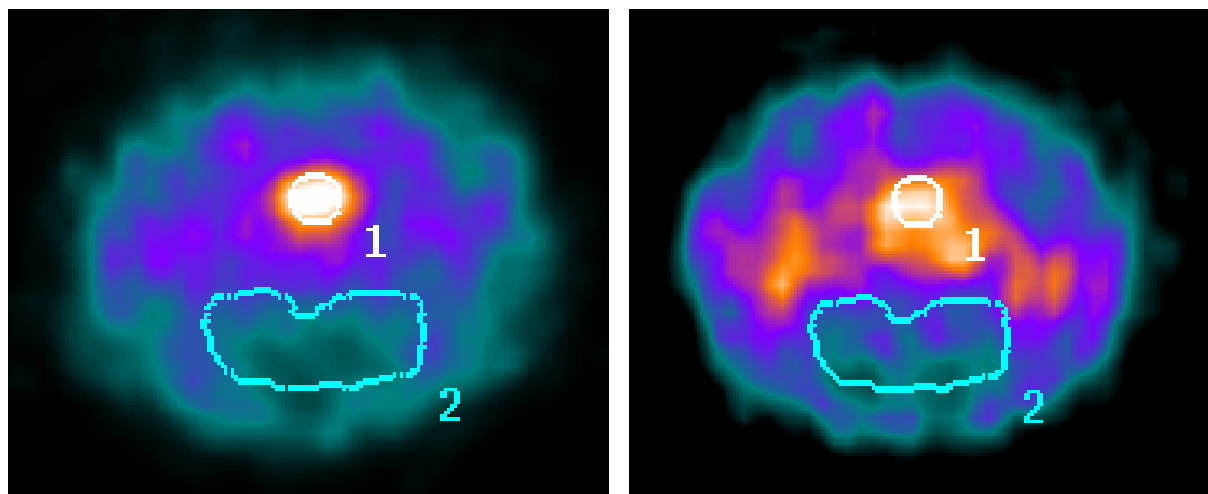


Abb. 45 (links): Transversale SPECT-Aufnahme nach Applikation von $[^{123}\text{I}]\text{-ADAM}$ bei einer unbehandelten Ratte (spezifische Bindung = 4,06). Mesencephalon (1), Cerebellum (2)

Abb. 46 (rechts): Transversale SPECT-Aufnahme nach Applikation von $[^{123}\text{I}]\text{-ADAM}$ und Gabe von 3mg/kg Fluoxetin (spezifische Bindung = 1,13). Mesencephalon (1), Cerebellum (2)

6.2 Tierversuche mit [^{99m}Tc]-TRODAT-1

6.2.1 Darstellung des DAT bei nicht prämedizierten Versuchstieren

Es wurden insgesamt 26 Tiere mit [^{99m}Tc]-TRODAT untersucht, davon waren 11 Tiere nicht prämediziert, d.h. ausser dem Radiopharmakon wurden keine weiteren Stoffe verabreicht. Von den 11 nativen Tieren konnten jedoch 3 nicht verwertet werden, da diese vorzeitig verstarben und die Messergebnisse aufgrund von starken Artefakten verfälscht waren. Methylphenidat wurde 1h vor Untersuchungsbeginn intraperitoneal verabreicht.

In der ersten halben Stunde nach intravenöser Gabe von [^{99m}Tc]-TRODAT wurde ein kontinuierlicher Anstieg der gemessenen Aktivität in den jeweiligen Gehirnarealen verzeichnet. Wiederum wurden in beiden Zielregionen - dem Corpus Striatum und dem Cerebellum - schnelle Bindungsmaxima erreicht. Danach schließt sich eine rasche Auswaschphase mit schnell wieder fallenden Werten an, wobei diese im Messzeitraum 0,5-1 h p.i. am steilsten absinken, bevor eine langsame und stetige Abnahme registriert werden kann (siehe **Abbildung 47**).

Im Striatum ist die gemessene Aktivität pro Tier im Vergleich zum Cerebellum deutlich höher und fällt auch langsamer ab, was mit einer in diesem Bereich geringeren Auswaschgeschwindigkeit erklärt werden kann. [^{99m}Tc]-TRODAT-1 reichert sich somit selektiver und spezifischer im Striatum ab als in der Hintergrundregion Kleinhirn.

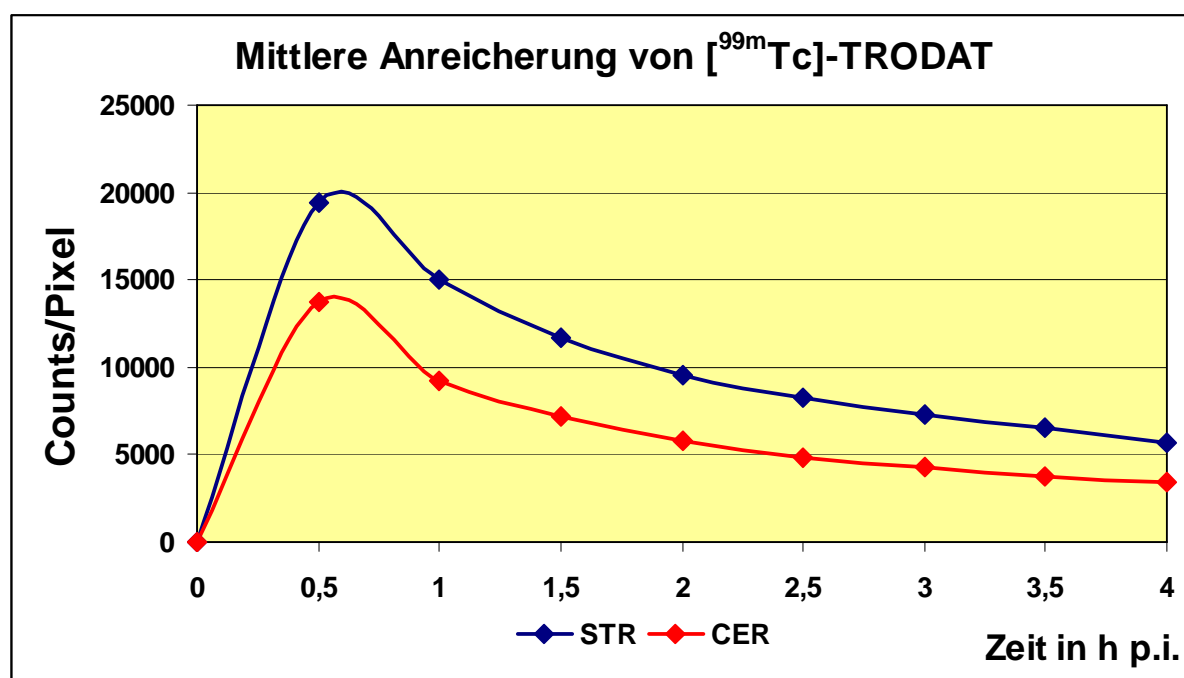


Abb. 47: Darstellung der Kinetik der mittleren Anreicherungen von [^{99m}Tc]-TRODAT an den DAT im Corpus Striatum (STR) und im Cerebellum (CER) von nativen Ratten (n=8)

Es zeigte sich ein Anstieg der spezifischen Bindung ((Str-Cer)/Cer) auf ca. 0,8 in der Plateauphase 2,5-3,5 h p.i.

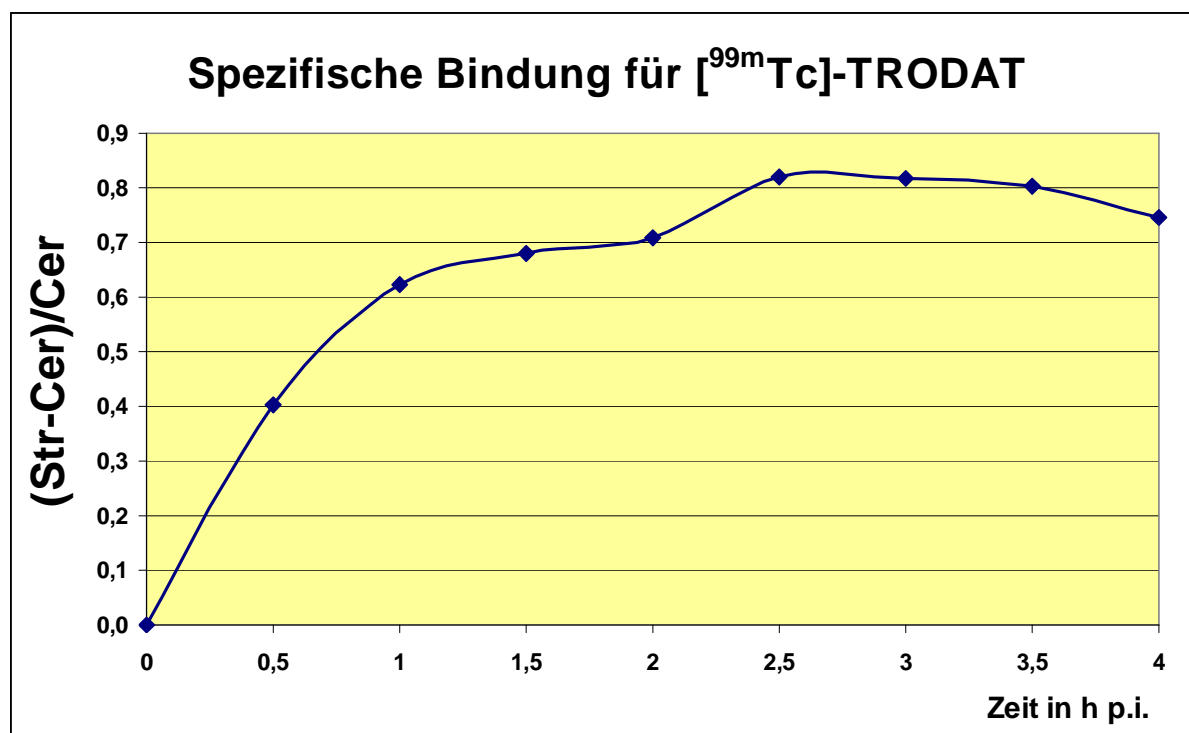


Abb. 48: Darstellung der spezifischen Bindung im Striatum für Untersuchungen mit [^{99m}Tc]-TRODAT bei nativen Versuchstieren (n = 8)

6.2.2 Darstellung des DAT nach Methyphenidat-Gabe

13 Tiere wurden nach entsprechender Prämedikation mit Ritalin[®] (0,2mg/kg, 0,5mg/kg, 1,5mg/kg, 3mg/kg, 6mg/kg) mittels SPECT untersucht.

Die spezifische Bindung des Liganden wurde mit derjenigen der unbehandelten Ratten verglichen.

Im Vergleich zum unbehandelten Kontrollkollektiv ließ sich bei allen prämedizierten Ratten eine hoch bis höchst signifikante Reduktion der Bindung an den Dopamintransporter im Corpus Striatum aufzeigen (siehe **Tabelle 7**).

Mit zunehmender Konzentration von Methyphenidat wurde eine ansteigende DAT-Blockade nachgewiesen, wobei die maximale Blockade mit 6mg/kg erreicht wurde.

Abbildung 49 verdeutlicht den Abfall der spezifischen Bindung (Str-Cer)/Cer für das Gesamtkollektiv (n=21) in Bezug auf das native Kollektiv und die mit Methyphenidat prämedizierte Gruppe.

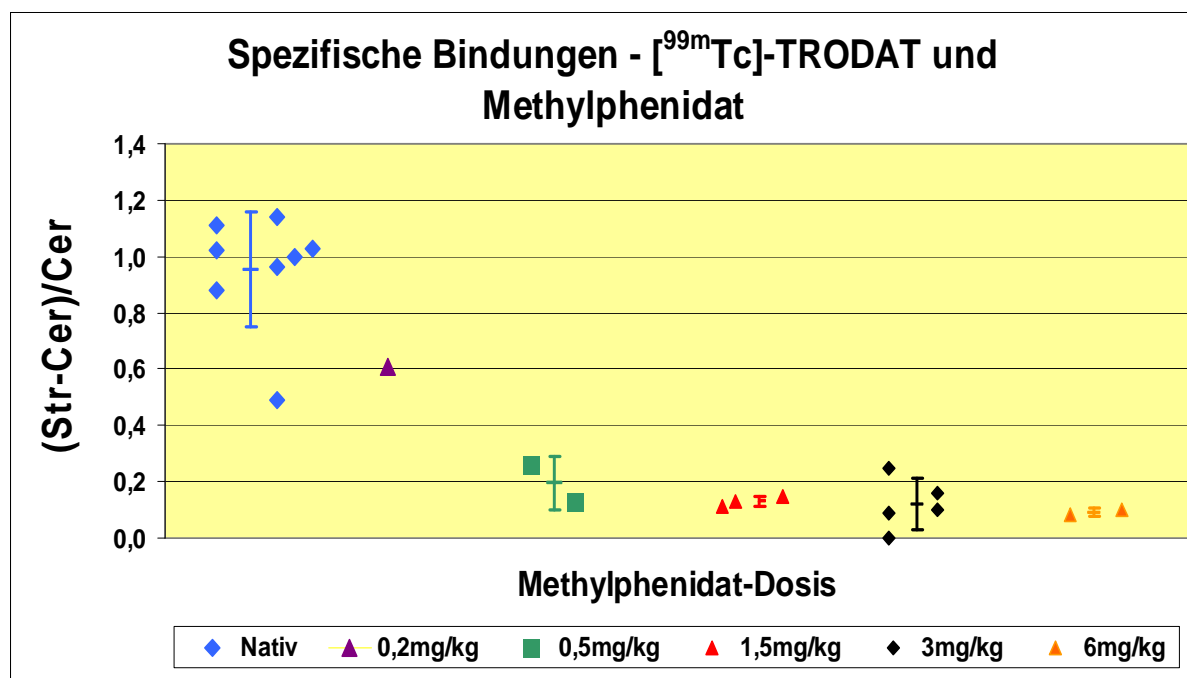


Abb. 49: Vergleich der spezifischen Bindung im Striatum für Untersuchungen mit [^{99m}Tc]-TRODAT bei nativen Versuchstieren (n = 8) und bei mit Methylphenidat vorbehandelten Tieren (n = 13)

Tabelle 7 stellt die Bindungswerte im Vergleich zusammenfassend dar:

	[^{99m} Tc]-TRODAT-1 - Spezifische Bindung (Str-Cer)/Cer					
Ritalin®-Dosis	Nativ	0,2mg/kg	0,5mg/kg	1,5mg/kg	3mg/kg	6mg/kg
Tier Nr. 1	0,88	0,61	0,26	0,11	0,25	0,10
Tier Nr. 2	1,11		0,13	0,15	0,00	0,08
Tier Nr. 3	0,96			0,13	0,16	
Tier Nr. 4	1,14				0,09	
Tier Nr. 5	1,02				0,10	
Tier Nr. 6	0,49					
Tier Nr. 7	1,00					
Tier Nr. 8	1,03					
Mittelwert	0,95	0,61	0,20	0,13	0,12	0,09
Standardabw.	0,20	-	0,09	0,02	0,09	0,01
Blockade im Vergleich zum Nativkollektiv (%)		36,04	79,55	86,37	87,42	90,56
p-Wert		-	< 0,01	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Tab. 7: Vergleich der spezifischen Bindung bei nicht prämedizierten Tieren (n=8) und nach Methylphenidat-Gabe (n=13) unter [^{99m}Tc]-TRODAT-1

Abbildung 50 & 51 illustrieren den Unterschied im Bindungsverhalten anhand zweier rekonstruierter SPECT-Aufnahmen.

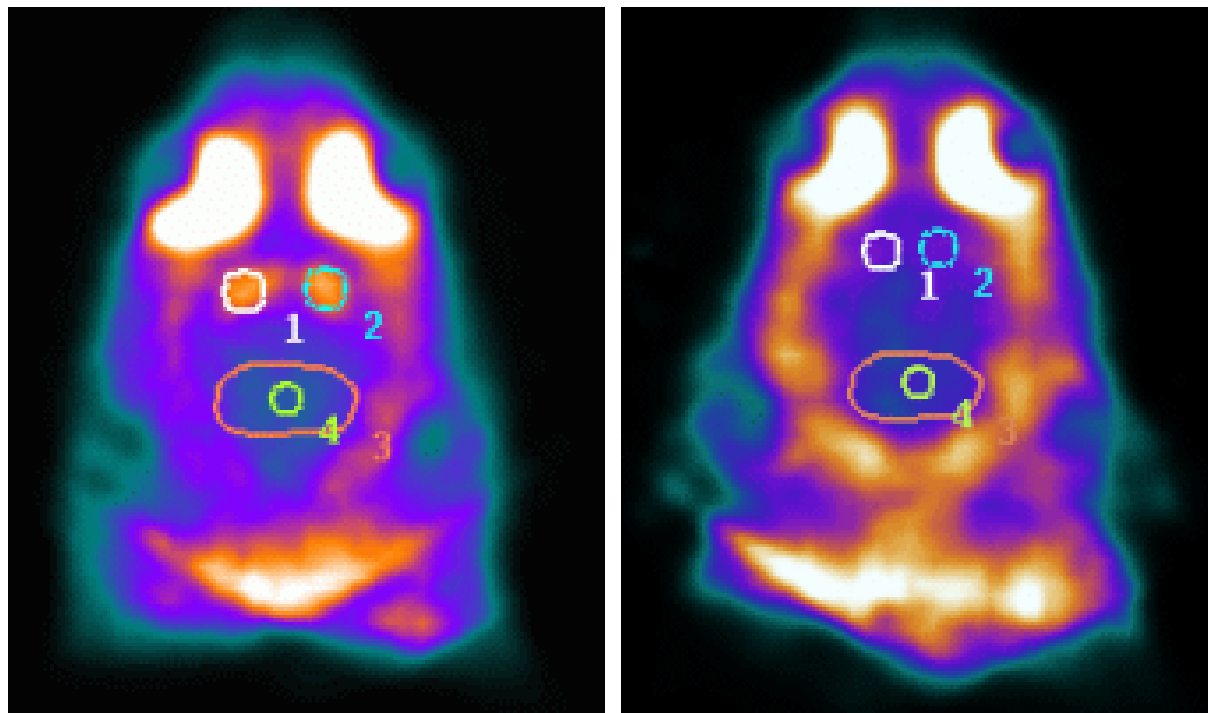


Abb. 50 (links): Frontale SPECT-Aufnahme nach Applikation von [^{99m}Tc]-TRODAT bei einer unbehandelten Ratte (spezifische Bindung = 1,14). Corpus Striatum (1,2), Cerebellum (3,4)

Abb. 51 (rechts): Frontale SPECT-Aufnahme nach Applikation von [^{99m}Tc]-TRODAT und Gabe von 3mg/kg Methylphenidat (spezifische Bindung = 0,09). Corpus Striatum (1,2), Cerebellum (3,4)

7 DISKUSSION

7.1 Darstellung des monoaminergen Systems mit Micro-SPECT

Diese Arbeit befasste sich mit der Darstellung der dopaminergen und serotonergen Neurotransmittersysteme im Gehirn von Ratten. Ziel der Arbeit war es, eine präzise und reproduzierbare Darstellung jener Systeme mit nuklearmedizinischen Methoden zu erreichen. Dabei wurde eine eigens umgebaute Kleintier-SPECT-Kamera verwendet, welche in der Lage sein sollte, kostengünstigere und mit weniger Aufwand zu realisierende Ergebnisse zu liefern als beispielsweise die ex vivo Analysen von feingeweblichen Untersuchungen oder die Verwendung von Micro-PET-Systemen.

Die Erforschung und Bildgebung des monoaminergen Systems stehen bis heute v.a. im neurologisch-psychiatrischen Bereich im Zentrum vieler wissenschaftlicher Bemühungen, da eine Beteiligung an vielfältigen Krankheitsbildern postuliert und nachgewiesen wurde.

Jedoch finden sich bis zum heutigen Zeitpunkt noch zu wenige Methoden und Mittel, die eine in vivo Darstellung der Monoamintransmittersysteme auf kleinster Ebene im Tiermodell erlauben, zumal viele Technologien einen hohen logistischen und organisatorischen Aufwand verlangen sowie mit erheblichen Ausgaben verbunden sind.

Durch die Verwendung von Kleintier-Scannern ist eine umständliche und teure Sektion des Tieres nicht mehr erforderlich. Außerdem lassen sich durch die Bildgebung Daten im zeitlichen Verlauf erheben und nicht nur zu einem definierten Zeitpunkt.

Mittels der hier herangezogenen speziellen Kleintierkamera sowie der wesentlich feineren Pinholekollimatoren und -aufsätze wird zudem die schlechte Auflösung der Standard-SPECT-Kamera z.T. ausgeglichen, welche wegen der relativ kleinen Größenverhältnisse des Rattengehirns schnell an ihre Grenzen stoßen würde (Acton und Kung, 2003). Auch der Positronenemissionstomographie - obwohl der SPECT in der qualitativen Darstellung im Allgemeinen teilweise überlegen - sind in ihrem Einsatz als Routinesystem die bereits angesprochenen ökonomischen und logistischen Grenzen (u.a. zu kurze Halbwertszeiten) gesetzt. Dabei bleibt das System einfach zu bedienen und stellt durch die Umrüstbarkeit eine interessante Möglichkeit sowohl für die Untersuchung des monoaminergen Systems am Kleintier als auch für die Routinearbeit am Patienten dar.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde zum einen die native - nicht blockierte - Anreicherung von [^{123}I]-ADAM an den Serotonintransporter (SERT) und von [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]-TRODAT-1 an den Dopamintransporter (DAT) im ZNS von Ratten mittels der Kleintier-SPECT untersucht. Zum anderen wurde die Aufnahme dieser Radioliganden durch die Gabe von Uptake-Inhibitoren (Fluoxetin und Methylphenidat) in verschiedenen Dosierungen blockiert.

Es sollte gezeigt werden, dass sowohl [^{123}I]-ADAM als auch [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]-TRODAT-1 im Kleintier für die in vivo Darstellung und die Quantifizierung der Blockade des monoaminergen Systems mittels Micro-SPECT geeignet sind.

7.2 Tierversuche mit [^{123}I]-ADAM

7.2.1 Darstellung des SERT bei nicht prämedizierten Versuchstieren

Die Bindung von [^{123}I]-ADAM an den Serotonintransporter im Gehirn wurde in der Literatur anhand mehrerer tierexperimenteller Studien aufgezeigt (Acton et al., 2001; Chalon et al., 2004). Bei Primaten wies ADAM eine exzellente Affinität zum Serotonintransporter mit geringer Kreuzaffinität zu anderen monoaminergen Reuptakemechanismen auf. Oya et al. berichten von Bindungswerten ($K_i = 0,013 \pm 0,003 \text{ nM}$ für den Serotonintransporter und $K_i = 840 \pm 100 \text{ nM}$ für den Dopamintransporter), die eine selektive und spezifische Bindung des Radiopharmakons an das Mesencephalon verdeutlichen (Oya et al., 1999). Weiterhin wurde eine spezifische Bindung zwischen Hypothalamus und Cerebellum von 4,97 nach 2 h p.i. nachgewiesen (Oya et al., 2000).

In Ratten, bei denen intrazerebrale Läsionen im medialen und dorsalen Raphekern verursacht wurden und die anschließend mit einem Tryptophanhydroxylase-Inhibitor behandelt wurden, konnte die Gabe von [^{125}I]-ADAM Veränderungen im serotonergen System aufzeigen. Dabei fiel die spezifische Bindung dieser Ratten nach Gabe eines SSRI (Paroxetin) auf 20-40% ihres Ausgangswertes, jedoch nicht bei Gabe eines DAT-Blockers (GBR 12909) (Chalon et al., 2004).

Studien an Menschen bestätigten weiterhin, dass ADAM ein valides Mittel ist, Veränderungen im Serotoninsystem präzise und spezifisch darzustellen; so wurde beispielsweise bei Patienten mit *major depression* eine signifikante Minderanreicherung im Mesencephalon gefunden, im Vergleich zu gesunden Probanden (Kauppinen et al., 2003; Newberg et al., 2005). Außerdem wies ADAM in keiner Untersuchung Nebenwirkungen oder toxische Effekte auf und kann im Vergleich zu PET-Liganden relativ einfach durch die Verwendung vorgefertigter Kits hergestellt werden. Durch die günstige Halbwertszeit von [^{123}I] (ca. 13h) hat ADAM klare Vorteile in seinem Einsatzgebiet und stellt wie bereits besprochen eine neue Möglichkeit bezüglich Diagnostik und Screening von neurologisch-psychiatrischen Veränderungen dar (Newberg et al., 2004).

In dieser Arbeit wurden insgesamt 20 Ratten mit [^{123}I]-ADAM untersucht, wobei 4 Ratten nativ waren und 16 Ratten mit anderen Substanzen prämediziert wurden.

Die kinetische Verteilung von [^{123}I]-ADAM wies eine schnelle unspezifische und unselektive - durchblutungsabhängige - Aktivitätszunahme im Gehirn auf. Dabei beobachtet man ein frühes Bindungsmaximum im Gewebe, dem sich eine rasche Auswaschphase mit nachfolgendem Aktivitätsabfall anschließt. Im Mesencephalon lässt sich im Vergleich zum Hintergrundgewebe (Cerebellum) eine spezifischere Bindung ((Mes-Cer)/Cer) mit langsamerem Abfall der Zählraten feststellen. Der optimale Untersuchungszeitpunkt ergibt sich aus der Plateauphase ab 180 Minuten p.i. über den Zeitraum von 2 Stunden (Acton et al., 2001). Die spezifische Bindung lag bei den unbehandelten Ratten bei im Mittel 3,42. [^{123}I]-ADAM bindet somit spezifisch an den SERT im Mesencephalon (Huang et al., 2004).

An dieser Stelle sollen einige Schwierigkeiten und Überlegungen erörtert werden, die sich im Laufe ergaben.

Neben der angesprochenen selektiven Bindung konnte man bei allen Ratten eine hohe Anreicherung in den Harderschen Drüsen feststellen.

Vorausgegangene Studien konnten bei SPECT-Untersuchungen des Dopamintransporters mit [^{123}I]-FP-CIT ebenfalls eine deutliche extra-zerebrale Aktivität im Bereich der Harderschen Drüsen nachweisen, welche in Korrelation mit MRT-Bildern nachgewiesen werden konnte (Booij et al., 2003), siehe **Abbildung 52**.

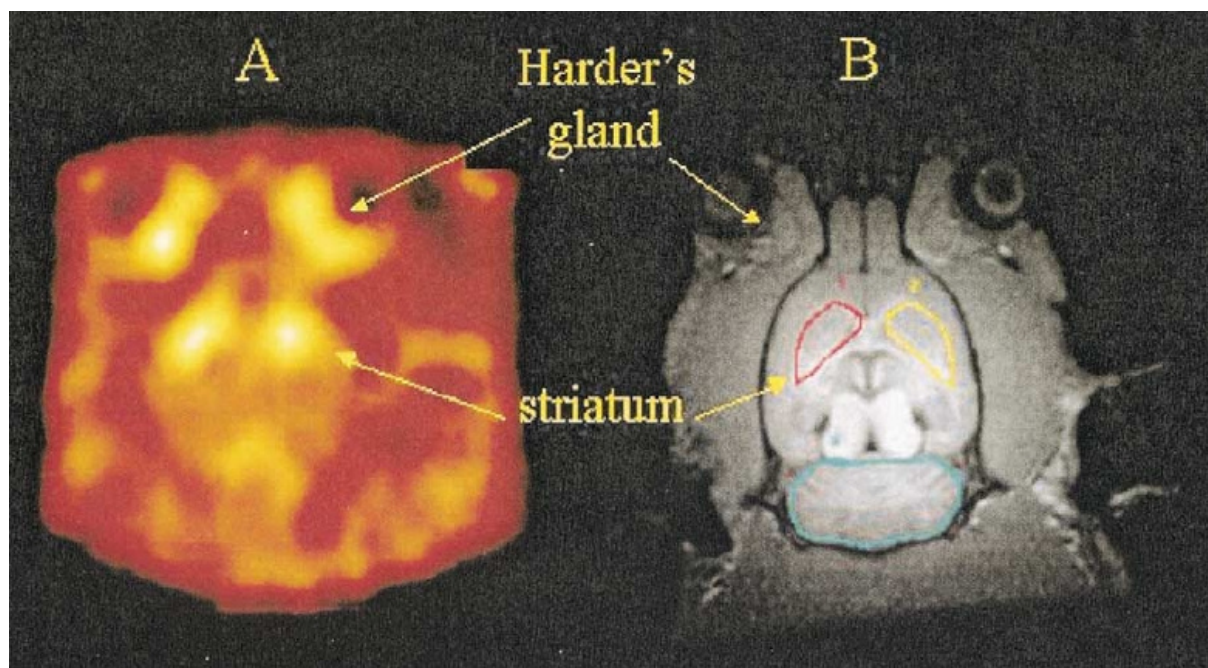


Abb. 52: [^{123}I]-FP-CIT -SPECT (links) und anatomische Studie im MRT (rechts). Symmetrischer Uptake im Bereich des Corpus Striatum und extrazerebraler Uptake auf Höhe der Harderschen Drüsen. (Booij et al., 2003; mit freundlicher Genehmigung von Elsevier)

Die Hardersche Drüse, die medial der Orbita liegt, zählt zu den akzessorischen Tränendrüsen und kommt in der Nickhaut zu liegen (Glandula palpebrae tertia). Sie ist eine bei Wirbel- und Säugetieren weit verbreitete Intraorbitaldrüse und zeichnet sich bei diesen durch die Produktion von charakteristischen Wachsen sowie einfach ungesättigter Fettsäuren aus (Jost und Murawski, 1977; Wight et al., 1971). Es ist anzunehmen, dass die hohe Aktivität unspezifischer Natur ist und nicht von einer spezifischen Bindung an präsynaptische Strukturen herrührt (Booij et al., 2003; Kuge et al., 1997).

Für die Rekonstruktion bei den Versuchen mit [¹²³I]-ADAM stellte dies jedoch keine Schwierigkeiten dar, da dieses Areal aus der Schnittebene entfernt wurde und es so zu keiner Interferenz mit den Regions of Interest kam. Darüber hinaus ist der Abstand zu den Zielregionen so groß, dass kein Spill-over, und damit eine Verfälschung der Aktivitätsmessung zu erwarten ist.

Weiterhin konnte man während der Untersuchungen eine pulssynchrone Bewegung des Kopfes beobachten, die durch eine möglichst feste Fixierung der Ratte weitgehend reduziert, aber nicht gänzlich unterdrückt werden konnte. Dies könnte zu Bewegungsartefakten oder zu Verschlechterungen der Bildqualität geführt haben, wurde aber in den Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen nicht bestätigt. Es ist daher nicht anzunehmen, dass diese minimale Pulsation einen negativen Effekt auf die Messergebnisse haben dürfte.

Nichtsdestotrotz wäre eine 3-Punkt-Fixierung über Ohren und Kiefer wünschenswert. Dies stand uns zu dieser Zeit noch nicht zur Verfügung, wurde jedoch nun in der Klinik für Nuklearmedizin implementiert.

Ein weiterer möglicher Störfaktor stellt die Verwendung der Narkosgase dar. Verwendet wurde immer das gleiche System mit Isofluran-Flüssiggas und Sauerstoff, appliziert über einen Vernebler. Für die Erstnarkose wurden immer 5 Vol% Isofluran und 2 l/min O₂ gewählt.

Interessanterweise ergaben sich trotz stets gleicher Versuchsabläufe individuelle Abweichungen innerhalb der einzelnen Tierkollektive, bezüglich der Dauer des Wirkeintritts und der Reaktionen auf das Narkosegas. Einige Tiere schliefen bereits nach ca. 1-2 Minuten ein, andere waren nach 10 Minuten hingegen noch äußerst lebhaft. Eine Korrelation zum Körpergewicht oder Geschlecht (alle Tiere waren Männchen) konnte nicht gefunden werden.

Eine gewisse Beeinflussung der Blutzirkulation im Gehirn und der neurologisch-biochemischen Vorgänge durch Isofluran ist dabei nicht gänzlich auszuschließen. Diverse

Studien zeigten, dass viele volatile Anästhetika wie Ketamin und die Familie der Flurane den 5-HT-Uptake hemmen bzw. anderweitig beeinflussen können (Elfving et al., 2003; Martin et al., 1988). Portas et al. konnten in ihrer in vivo Studie nachweisen, dass die extrazelluläre Konzentration von 5-HT im Nucleus raphe dorsalis und im Frontalcortex der Ratte vom Schlaf-/Wachzyklus abhängt. So waren die 5-HT-Spiegel in den Schlafphasen stets niedriger als im Wachzustand (Portas et al., 1998). Interessanterweise stellten die Autoren eine deutliche intraindividuelle Variabilität bezüglich der 5-HT-Werte im Wachzustand fest; eine Aktivierung des serotonergen Systems durch unterschiedliche Verhaltensmuster und Stressoren konnte gezeigt werden (Rueter und Jacobs, 1996). Diese Ergebnisse sind prinzipiell mit den Beobachtungen in dieser Arbeit gut vereinbar.

In einer neueren Studie wurde die Aktivität des serotonergen Systems bei Ratten unter Isofluran-Narkose gemessen und festgestellt, dass es während der Schlafphasen zu einer Reduktion der 5-HT-Ausschüttung im Frontalcortex kommt (Mukaida et al., 2007). Dabei wurde kein signifikanter Unterschied zwischen der Isofluran-Narkose und physiologischem Schlaf gefunden. Allerdings war nach Gabe des SERT-Inhibitors Fluoxetin, welcher auch in dieser Arbeit verwendet wurde, eine deutlich höhere Dosis Isofluran zur Narkose nötig. Eine Korrelation zur Isofluran-Dosis selbst wurde nicht beobachtet.

Zusammenfassend lässt sich nicht mit Sicherheit sagen, ob Isofluran einen direkten Effekt auf den monoaminergen Stoffwechsel hat. Dennoch ist es ein weit verbreitetes Anästhetikum und die induzierten Veränderungen dürften als nur minimal einzuschätzen sein.

Es bleibt jedoch die Frage nach einer möglichen pharmakologischen Beeinflussung der Radioliganden auf den Stoffwechsel im Gehirn. Aufgrund der angesprochenen hohen Dosierung im Verhältnis zum Körpergewicht ist nicht auszuschließen, dass die Menge des injizierten Radiotracers bereits eine pharmakologische Dosis und keine Tracerdosis mehr darstellt. Damit kann der Tracer selbst eine Reaktion auslösen und zu einer Veränderung in den Messergebnissen führen. Jedoch ist eine relevante Verfälschung aufgrund der bereits angesprochenen sehr hohen, spezifischen Affinität von ADAM an den SERT nicht anzunehmen und eher bei Studien mit niedriger affinen (PET-)Tracern anzutreffen (Acton et al., 2002; Hume et al., 1998). Zudem ist die injizierte Stoffmenge mit ca. 1 µmol bei 400 MBq sehr gering. Untersuchungen zur Verstoffwechslung von ADAM zeigten, dass nach 6 Stunden der nicht metabolisierte Tracer einen Anteil von 5,7% an der gesamten radioaktiven Konzentration ausmachte, der gesamte Metabolismus zudem interindividuell sehr variabel ist. In Spuren vorhandene, noch nicht vollständig identifizierte Metabolite

waren zudem nicht lipophil genug, um die Blut-Hirnschranke zu überwinden und eine pharmakologische Wirkung zu erzielen (Acton et al., 2001).

Ziel der nativen Untersuchungen war es, die Spezifität und die Bindungskinetik von [¹²³I]-ADAM für den SERT aufzuzeigen und zu charakterisieren, um anschließend durch die Gabe von selektiven Inhibitoren eine dosisabhängige Quantifizierung der Bindung an den SERT zu erreichen. Dies liefert wichtige Hinweise auf die in vivo Bindungsspezifität des klinisch eingesetzten Medikamentes.

In diesen Untersuchungen mit nativer Verabreichung von [¹²³I]-ADAM konnte gezeigt werden, dass sich dieser Radioligand sehr gut für die in vivo Darstellung des Serotonintransporters eignet. Dabei bindet er in Regionen mit nachgewiesener hoher SERT-Dichte (Mesencephalon mit Raphekernen) deutlich stärker als in SERT-armen Gewebsarealen wie dem Kleinhirn.

Das kinetische Verteilungsmuster zeigte nach einer schnellen Aufnahme und Anstieg der spezifischen Bindung einen optimalen Untersuchungszeitpunkt ab 180-210 Minuten p.i., mit einer nachfolgenden langsamen Auswaschphase.

Diese Ergebnisse korrelieren gut mit den Ergebnissen vorangegangener Studien.

Nachfolgend sollen die Ergebnisse unter der Gabe des selektiven SERT-Inhibitors Fluoxetin beleuchtet werden.

7.2.2 Darstellung des SERT nach Fluoxetin-Gabe

In dieser Untersuchung wurden insgesamt 16 Tiere mit dem SERT-Blocker Fluoxetin (Prozac®) behandelt. Dabei wurde die spezifische Bindung (Mes-Cer)/Cer nach Verabreichung unterschiedlicher Fluoxetin-Dosierungen mit derjenigen des nativen Kollektivs verglichen.

Es zeigte sich bei allen prämedizierten Ratten eine höchst signifikante Verringerung der Bindung an den präsynaptischen Transporter. Unter der als erstes verabreichten Dosis von 3mg/kg ($\approx 8,68 \mu\text{mol/kg}$) zeigte sich eine Blockade von im Mittel 63%. Dies konnte durch die Gabe von 5mg/kg ($\approx 14,46 \mu\text{mol/kg}$) auf ca. 67% gesteigert werden. Daraufhin wurde die Dosierung auf 1mg/kg ($\approx 2,89 \mu\text{mol/kg}$) heruntertitriert, es ergab sich eine Reduktion von im Mittel 54%.

Diese Werte sind gut mit den Ergebnissen anderer Studien vergleichbar (Ye et al., 2004). Die Bindungswerte in der Hintergrundregion Cerebellum wurden dabei nur unwesentlich beeinflusst.

Interessanterweise konnte bei noch höherer Dosierung proportional kein weiterer, größerer Effekt auf den SERT verzeichnet werden. So ergab die Verabreichung von 7mg/kg ($\approx 20,24 \mu\text{mol/kg}$) Fluoxetin eine Verringerung der Bindung um 68%.

Die pharmakologische Affinität von Fluoxetin basiert auf der selektiven Blockade des präsynaptischen Uptakes von Serotonin durch Inhibition des Serotonintransporters SERT. Die in dieser Studie gefundene Bindungsverminderung von [^{123}I]-ADAM nach Vorbehandlung mit Fluoxetin liegt im Bereich 54-68% (siehe **Tabelle 6**, S.85). Eine bei Menschen durchgeführte Studie mit [^{123}I]- β -CIT zeigte unter längerfristiger Fluoxetintherapie von 60mg/d p.o. eine Inhibition des SERT von 41% im Thalamus und Hypothalamus (Tauscher et al., 1999). Bei depressiven Patienten, die unter der Therapie mit einem weiteren SSRI (Citalopram) standen, zeigte sich im Mesencephalon eine hoch signifikante Verminderung des Bindungsverhaltens von ca. 50% (Pirker et al., 1995). Allerdings sind β -CIT als einem nicht ausschließlich auf den SERT spezifischen Radioliganden Grenzen gesetzt (siehe Kapitel 4.2.2).

Diese in vivo Untersuchung der Bindung an den SERT nach Prämedikation mit dem selektiven SSRI Fluoxetin lässt sich als pharmakologische Blockade im Mesencephalon des Ratten-ZNS interpretieren. Dadurch wird deutlich, dass die Bindung von [^{123}I]-ADAM an den SERT im Mesencephalon mittels des angepassten Micro-SPECT-Systems quantifizierbar und darstellbar ist.

Allerdings wird auch deutlich, dass die gefundene Variabilität der gemessenen Bindungswerte zu hoch für eine exakte in vivo Messung der SERT-Blockade durch verabreichte SSRI ist.

Weitere Studien sollten folgen, um diesen innovativen Liganden für die Darstellung des serotonergen Systems und dessen pathologische Veränderungen weiter zu untersuchen und die Vor- und Nachteile weiter zu evaluieren.

Zusammenfassend kann man sagen, dass das hier verwendete „Pinhole-Micro-SPECT“-Kamerasystem eine gute und einfache Möglichkeit darstellt, hochspezifische und reproduzierbare Darstellungen des serotonergen Systems am lebenden Objekt durchzuführen. Interessant ist hierbei auch die potentielle Verwendung einer konventionellen Gammakamera durch Umrüstbarkeit auf das Micro-SPECT-System.

Gleichwohl muss man sagen, dass [^{123}I] ein Zyklotronprodukt bleibt, somit ein höherer logistischer Aufwand zu betreiben ist und die Kosten ein Vielfaches der [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]-basierten Radioliganden betragen. Demzufolge ist [^{123}I]-ADAM für die Routinediagnostik nur bedingt geeignet.

7.3 Tierversuche mit [^{99m}Tc]-TRODAT-1

Die Bindung von [^{99m}Tc]-TRODAT-1 an den präsynaptischen Dopamintransporter im ZNS wurde in der Literatur anhand mehrerer Studien aufgezeigt (siehe Kapitel 4.3.4).

Es wies sehr gute Anreicherungs- und Verteilungseigenschaften in DAT-reichen Regionen auf und wurde dahingehend in Postmortem-Studien hinreichend bestätigt (Acton et al., 2002). Die Kreuzaffinität zu den anderen monoaminergen Systemen ist mit seinen Bindungswerten ($K_i = 8,7 \pm 0,4$ nM für den DAT und $K_i = 103 \pm 5,8$ nM für den SERT) nur gering (Kung et al., 1997). Weiterhin konnte keine signifikante Bindung an andere Rezeptorklassen gefunden werden ($K_i > 1$ μ M).

Forschungsarbeiten an Affen zeigten die Effizienz und den Wert einer TRODAT-1 gestützten Diagnostik auf, so sank beispielsweise die spezifische Bindung an den DAT bei gezielter Zerstörung Dopamin- und DAT-reicher Strukturen im ZNS von Primaten um ca. die Hälfte ab. Ähnliche Ergebnisse erbrachte die Untersuchung eines breiten Kollektivs von Menschen, die an Morbus Parkinson oder Parkinson-Syndromen litten (Hu et al., 2004).

Auch bei der Erforschung zur Veränderung des DAT bei depressiven und schizophrenen Patienten ergaben sich klare Hinweise auf die Vorteile einer TRODAT-gestützten Diagnostik und Forschung: Die Arbeitsgruppe um Schmitt (Schmitt et al., 2006) verglich erneut medikamentös noch unbehandelte Patienten mit einer schizophrenen Erstmanifestation und gesunde Kontrollen hinsichtlich der Symptome und der dopaminergen Neurotransmission. Dabei zeigte sich zwar kein signifikanter Bindungsunterschied von [^{99m}Tc]-TRODAT-1 an den DAT im Gesamtkollektiv (spezifische Bindung 1,17 vs 1,19), jedoch wiesen solche Patienten, die an ausgeprägten „Plussymptomen“ (z.B. Halluzinationen) litten, eine hoch signifikante negative Korrelation der DAT-Verfügbarkeit zum Ausmaß der Produktivsymptome auf, mit einer niedrigeren spezifischen Bindung, je häufiger solche Halluzinationen auftraten. Dies könnte auf eine hohe Besetzung der DAT durch endogenes Dopamin hinweisen, die Symptome eine Folge erhöhter präsynaptischer Aktivität sein (Hsiao et al., 2003).

[^{99m}Tc]-TRODAT-1 ist damit ein wertvolles Instrument zur effektiven in vivo Darstellung des präsynaptischen dopaminergen Systems. Viele verschiedene Arbeitsgruppen konnten die Spezifität seiner Bindung an den DAT bei diversen neuropsychiatrischen Störungen nachweisen (z.B. Parkinson, ADHS) (Dresel et al., 1998; Dresel et al., 2000; Krause et al., 2003; Meegalla et al., 1997). Überdies weist es die bereits angeführten Vorteile der Technetium-markierten Liganden auf: es ist billiger, leichter verfügbar und weist eine geringere Strahlenbelastung für den Patienten auf.

7.3.1 Darstellung des DAT bei nicht prämedizierten Versuchstieren

In dieser Arbeit wurden insgesamt 21 Tiere mit [^{99m}Tc]-TRODAT-1 behandelt, 8 Tiere wurden nicht mit anderen Substanzen prämediziert.

Die kinetische Verteilung zeigte einen raschen (perfusionsabhängigen) Anstieg der Aktivität in den ersten 30 Minuten p.i.

Es wurden schnell Bindungsmaxima erreicht, worauf sich eine schnelle Auswaschphase mit rasch wieder fallenden Werten anschloß, bevor nach ca. 1,5-2 h eine langsame und stetige Abnahme registriert werden konnte. Die Auswaschphase im Striatum verläuft dabei langsamer als im Kleinhirn.

Die gemessene Aktivität ist im Striatum stets höher als im Cerebellum, [^{99m}Tc]-TRODAT-1 reichert sich selektiv und spezifisch an das Gewebe im Striatum an. Diese Ergebnisse korrelieren gut mit den Ergebnissen anderer Studien, in denen mittels in vitro-Untersuchungen nachgewiesen wurde, dass das Kleinhirn eine vernachlässigbare Konzentration an Dopamintransportern und somit keine Bindung DAT-affiner Liganden aufweist (Kung et al., 1997). Der Quotient (Str-Cer)/Str als Ausdruck der spezifischen Bindung stieg kontinuierlich an und erreichte nach ca. 2,5 h p.i. ein Plateau mit den Werten um 0,8. Dies scheint der optimale Untersuchungszeitpunkt zu sein, welcher bis 3,5 h p.i. andauert.

[^{99m}Tc]-TRODAT-1 bindet somit spezifisch an den DAT im Corpus Striatum (Kung et al., 1997).

Im Rahmen der Untersuchungen mittels [^{99m}Tc]-TRODAT ergaben sich einige Schwierigkeiten.

So ließ sich auch hier der bereits angesprochene extra-zerebrale Uptake in die Harderschen Drüsen feststellen. Da die Augen für die Rekonstruktion in diesem Fall nicht aus der Schnittebene entfernt wurden, ist nicht abschließend geklärt, inwiefern es zu einer Interferenz (Spill-over) mit den Regions of Interest kam, die knapp darunter in der Projektion verlaufen. PET-Studien zum zerebralen Glukosemetabolismus von Ratten fanden einen teilweise deutlichen Einfluss der Harderschen Drüsen auf die Aktivitätsverteilung (Kuge et al., 1997). Wie bereits eingangs erwähnt, ist jedoch aufgrund der geringen Größenverhältnisse im SPECT nicht von einer relevanten Beeinflussung der Zielregionen auszugehen.

Angesprochen wurde bereits die potentielle Interaktion mit dem inhalativen Narkotikum Isofluran.

Vorausgegangene Studien konnten nachweisen, dass Isofluran mehrere Effekte auf die dopaminerge Neurotransmission aufweist. So konnten Byas-Smith et al. zeigen, dass es unter dem Einfluss des Gases zu einer signifikant verminderten Expression des DAT-Proteins auf der menschlichen Zelloberfläche kommt (Byas-Smith et al., 2004). Die Studienlage ist derzeit jedoch widersprüchlich: manche Studienergebnisse ergaben einen verminderten Uptake spezifischer DAT-Liganden unter Isofluran-Narkose (Elfving et al., 2003), andere fanden eine erhöhte DAT-Dichte und eine gesteigerte Affinität von [³H]-CFT in Rattensynaptosomen vor (Eckenhoff und Fagan, 1994). Tsukada et al. wiesen bei Rhesusaffen ein leicht erhöhtes Bindungspotential von [¹¹C]-CFT in der PET unter 1%iger Isofluran-Narkose im Vergleich zum Wachzustand nach (Tsukada et al., 1999).

Eine PET-Studie mit dem DAT-Liganden [¹⁸F]-FECNT (einem Kokainanalogon) war in der Lage nachzuweisen, dass Isofluran das Bindungspotential des Liganden dosisabhängig beeinflusst und in höherer Dosierung einen verminderten Uptake in DAT-reiche Areale verursacht bzw. bewirkt, dass DAT von der Plasmamembran in das Zytoplasma wandert und somit die Affinität des Radiotracers verringert wird (Votaw et al., 2004).

Es wird deutlich, dass das präsynaptische dopaminerge System durch Isofluran beeinflusst wird. Allerdings ist eine direkte Interaktion auf Ebene des Proteins eher unwahrscheinlich, zumal Isofluran in *niedriger* Dosierung die Affinität von [¹⁸F]-FECNT ansteigen ließ.

Erwähnenswert ist die Tatsache, dass bei einigen Tieren während der Bildakquisition Unregelmäßigkeiten in der Atemfrequenz auftraten. So stieg diese in einigen Fällen innerhalb von 5-10 Minuten stark an, was auf eine nachlassende Isofluran-Narkose zurückgeführt wurde und worauf mit einer kurzfristig erhöhten Dosisanpassung reagiert wurde. Es ist nicht abschließend geklärt, was die Ursache für diese Reaktion war, zumal am technischen Aufbau während der gesamten Zeit nichts verändert wurde. Es konnte keine Korrelation zum Körpergewicht, Alter und eventuellen Stressfaktoren gefunden werden. Eine mögliche Erklärung wäre physischer Stress in Form von Unterkühlung oder eventuell bei der Injektion der Tracer entstandene intravenöse Luftembolien. Einige Tiere starben bereits wenige Minuten nach Applikation der Tracer, wobei unter dem [¹²³I]-ADAM-Kollektiv kein Todesfall und so gut wie keine Auffälligkeiten während der Messungen auftraten. Eine mögliche Erklärung könnte die Tatsache sein, dass TRODAT-1 im Vergleich zu ADAM ein relativ großes, sperriges Molekül ist. Bei Verwendung eines kommerziellen ^{99m}Mo/^{99m}Tc-Generators sind in der Literatur jedoch insgesamt nur minimale toxische Effekte verzeichnet worden (Kung et al., 1997).

Durch diese plötzlich eintretende Arousalreaktion ist dennoch nicht auszuschließen, dass es zu unerwünschten Effekten auf die Verstoffwechslung und die Bindungskinetik der injizierten Substanzen gekommen ist.

Trotz dieser potentiellen Störfaktoren bleibt Isofluran momentan eines der am weitest verbreiteten Anästhetika bei der Untersuchung des monoaminergen Systems, und die möglicherweise induzierten Veränderungen sind eher als vernachlässigbar einzustufen.

Auch im Falle von [^{99m}Tc]-TRODAT besteht die Möglichkeit einer pharmakologischen Beeinflussung der Radioliganden auf den dopaminergen Stoffwechsel. Acton et al. zeigten in ihrer Studie, dass viele DAT-affine Substanzen - auch Methylphenidat oder CFT - erst ab einer Dosis von 0,5 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ relevante Veränderung auf Rezeptorebene auslösen und somit die Bindung des Tracers signifikant zu verändern vermögen (Acton et al., 2002). In dieser Studie lag die Stoffmenge des injizierten Radioliganden bei im Mittel 9,27 $\mu\text{mol}/\text{kg}$, sodass nicht auszuschließen ist, dass die verabreichte [^{99m}Tc]-TRODAT-Dosis ein pharmakologisches Level erreicht. Dies könnte die Schwierigkeiten bei der Rekonstruktion und der Auswertung der Endergebnisse erklären.

[^{99m}Tc]-TRODAT weist jedoch den Vorteil auf, dass der unmarkierte Anteil (TRODAT-1) - ausser in sehr hohen Dosen - nicht die Blut-Hirn-Schranke passieren kann (Kung et al., 1997).

Ziel der nativen Untersuchungen war es, die Spezifität und die Bindungskinetik von [^{99m}Tc]-TRODAT an den DAT zu beschreiben und im Nachfolgenden eine dosisabhängige Quantifizierung dieser Bindung durch die Gabe von selektiven Inhibitoren aufzuzeigen.

Es konnte gezeigt werden, dass [^{99m}Tc]-TRODAT in Zusammenspiel mit einem hochauflösenden Pinhole-Kleintier-SPECT sehr gut geeignet ist, quantitative, akkurate und wiederholbare in vivo Darstellungen des dopaminergen Systems zu liefern.

Dabei bindet es selektiv und spezifisch in DAT-reichen Gewebsstrukturen (Corpus Striatum) und weist nur eine geringfügige Bindung in DAT-armen Regionen wie dem Kleinhirn auf.

Die kinetische Verteilung ergab nach einer raschen Aufnahme und Anstieg der spezifischen Bindung einen optimalen Untersuchungszeitpunkt mit einem Plateau zwischen der 120. und 210. Minute p.i. Danach schließt sich eine langsame Auswaschphase an.

Diese Ergebnisse korrelieren gut mit autoradiographischen ex vivo Ergebnissen vorangegangener Studien (Kung et al., 1997).

Im Anschluss sollen die Ergebnisse unter der Gabe des selektiven DAT-Inhibitors Methylphenidat beleuchtet werden.

7.3.2 Darstellung des DAT nach Methylphenidat-Gabe

In dieser Untersuchung wurden insgesamt 13 Tiere mit dem DAT-Blocker Methylphenidat (Ritalin®) behandelt. Dabei wurde die spezifische Bindung nach Verabreichung unterschiedlicher Methylphenidat-Dosierungen mit derjenigen des unbehandelten Kollektivs verglichen.

Die spezifische Bindung lag bei den unbehandelten Ratten bei im Mittel 0,95. Im Kollektiv der prämedizierten Ratten ließ sich eine deutlich verminderte Bindung an den DAT nachweisen.

In der ersten Gruppe (6mg/kg Methylphenidat ($\approx 22,24 \mu\text{mol/kg}$)) lag bereits eine Blockade von ca. 91% vor. Im Verlauf wurde die Dosis heruntertitriert, um eine Kompetition untereinander zu quantifizieren.

In der zweiten Gruppe (3mg/kg Methylphenidat ($\approx 11,12 \mu\text{mol/kg}$)) ergab sich eine Inhibition um 87%. Durch Verringerung auf 1,5mg/kg ($\approx 5,56 \mu\text{mol/kg}$) konnte die Blockade auf 86% gesenkt werden. Die nächste Dosierung (0,5mg/kg Methylphenidat $\approx 1,85 \mu\text{mol/kg}$) wies eine Blockade von knapp 80% auf und die niedrigste mit 0,2mg/kg ($\approx 0,74 \mu\text{mol/kg}$) eine Inhibition um nur 36%.

Ähnlich wie bei den Untersuchungen mit [^{123}I]-ADAM konnte mit der höchsten Dosis von 6mg/kg keine 100%ige Blockade erreicht werden, dies kann jedoch auch durch die kleine Fallzahl verursacht sein.

Diese Werte sind prinzipiell mit den Resultaten früherer Studien vereinbar. So zeigten Dresel et al. eine mittlere Bindungsreduktion unter Methylphenidat-Prämedikation von 80% im ex vivo Versuch (Dresel et al., 1998). Eine weitere Studie ergab eine Verminderung von 78%, allerdings wurde [^{123}I]-FP-CIT als Ligand verwendet (Nikolaus et al., 2005). Diese Ergebnisse sind dennoch schwierig miteinander zu vergleichen, da die verwendete Methodik sich teilweise deutlich voneinander unterscheidet: so wurde in dieser Arbeit der DAT-Blocker Ritalin® jeweils 1 Stunde vor Gabe des Radioliganden per intraperitonealer Injektion verabreicht, während Dresel et al. eine intravenöse Gabe (3mg/kg) vornahmen. Eine andere Studie wies mit [^{123}I]-FP-CIT eine Blockade von 24% im Striatum nach, applizierte das Methylphenidat jedoch über 4 Tage in einer Dosierung von 10mg/kg per os (Reneman et al., 2001). Langfristige toxische Effekte des Methylphenidat auf dopaminerge Neuronen konnten dabei nicht gefunden werden.

Dennoch fällt auf, dass hier keine exakte dosisabhängige Quantifizierung dargestellt werden konnte. Bereits bei geringer Dosis lag eine nahezu komplette Blockade vor, bei vielen Versuchstieren lagen die Counts/pixel im Bereich der Hintergrundregion. Da in

dieser Studie keine Sektion des Tieres mit Gewebeuntersuchungen durchgeführt wurde, sondern die Berechnung der Aktivitätsverteilung stets *in vivo* in Bezug auf die Hintergrundregion Kleinhirn stattfand, ist es möglich, dass die Höhe der Counts aufgrund partieller Volumeneffekte als zu niedrig eingeschätzt wurden und das Kleinhirn aufgrund seiner Größe und Lage einen Confounder darstellt. Die z.T. sehr kleine Fallzahl kam aufgrund der unerwarteten Todesfälle erschwerend hinzu.

Zusammenfassend wird deutlich, dass die Bindung von [^{99m}Tc -TRODAT]-1 an den DAT im Corpus Striatum mittels des angepassten Micro-SPECT-Systems prinzipiell darstellbar ist.

Es konnte gezeigt werden, dass sich die Bindung an den präsynaptischen Transporter durch die Gabe einer transporterblockierenden Substanz höchst signifikant verringern lässt. Dies verdeutlicht die Spezifität des Systems zur Abgrenzung von Strukturen im Rattenhirn. Für die Darstellung des Dopamintransporters DAT ist [^{99m}Tc]-TRODAT-1 zusammen mit dem hier verwendeten Pinhole-SPECT-System ein geeignetes, alltagstaugliches Radiopharmakon. Die Vorteile von [^{99m}Tc]-TRODAT-1 liegen neben der geringeren Strahlenexposition auch in den sehr guten kinetischen Eigenschaften, welche Aufnahmen innerhalb weniger Stunden *p.i.* noch am selben Tag ermöglichen. Außerdem sind an [^{99m}Tc] gebundene Liganden in der Regel sehr kostengünstig und können ohne größere Schwierigkeiten im Routinebetrieb einer nuklearmedizinischen Abteilung angewendet werden, zumal [^{99m}Tc] das meist verwendete Radionuklid darstellt und durch $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ -Generatoren jederzeit vorrätig ist. Im Gegensatz dazu sind viele andere Radiopharmaka für die Darstellung monoaminerger Transmittersysteme (wie z.B. auch [^{123}I]-ADAM oder [^{123}I]- β -CIT) Zyklotronprodukte und somit für eine Routinediagnostik oft nicht geeignet.

8 ZUSAMMENFASSUNG

Viele neurologische und psychiatrische Erkrankungen weisen eine Beteiligung des monoaminergen Stoffwechsels auf, so auch die depressiven Störungen und die Störungen aus dem schizophrenen Formenkreis. Neben der klinischen und explorativen Diagnostik werden apparative bildgebende Verfahren zunehmend zum Gegenstand aktueller Forschung.

Die Anforderungen an solche sind hoch: müssen diese doch ein funktionelles Abbild eines anatomisch wie morphologisch relativ begrenzten und spezifischen in vivo Transmittersystems liefern. Weiterhin sollen sie mittels geeigneter Radiopharmaka und -tracer in der Lage sein, zwischen präsynaptischen und postsynaptischen Störungen zu unterscheiden und damit die Diagnose zu erleichtern. Hinzu kommen Forderungen nach niedrigen Anschaffungs- und Betriebskosten, Rentabilität und Zuverlässigkeit im klinischen Alltag sowie günstige Eigenschaften bezüglich Patientensicherheit und Kinetik.

Diese Arbeit befasste sich mit der Darstellung der dopaminergen und serotonergen Neurotransmittersysteme im Gehirn von Ratten. Dabei wurden der präsynaptische Serotonintransporter (SERT) und der präsynaptische Dopamintransporter (DAT) untersucht. Diese zwei Strukturen sind besonders beteiligt an der Ausbildung und Aufrechterhaltung mannigfaltiger Erkrankungen und Störungen, wie Depression, Schizophrenie, Parkinson oder ADHS. Umso wichtiger ist es, eine Methode zu finden, diese Systeme quantitativ und präzise zu messen und darzustellen.

Ein vorrangiges Ziel der Arbeit war es, eine präzise und reproduzierbare Darstellung jener Systeme mit nuklearmedizinischen Methoden zu erreichen. Dabei wurde eine eigens umgebaute Kleintier-SPECT-Kamera verwendet, welche in der Lage sein sollte, kostengünstigere und mit weniger Aufwand zu realisierende Ergebnisse zu liefern als beispielsweise die ex vivo Analysen von feingeweblichen Untersuchungen oder die Verwendung von (Micro)-PET-Systemen.

Weiterhin sollten zwei neuartige Radiopharmaka, [^{123}I]-ADAM und [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]-TRODAT-1, auf ihre Bindungskinetik und Qualität als spezifische Liganden der Transportersysteme hin untersucht werden. Dabei konnten sowohl [^{123}I]-ADAM für die Bindung an den SERT als auch [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]-TRODAT-1 für den DAT als hochspezifische und selektive in vivo Tracer aufgezeigt werden.

Mittels einer pharmakologischen Blockade dieser Tracer an ihre Zielstrukturen durch einen Selektiven Serotoninreuptakeinhibitor (SSRI, Fluoxetin) und einen

Dopaminreuptakeinhibitor (Methylphenidat) konnte eine dosisabhängige Quantifizierung und Kompetition der Bindung verdeutlicht werden.

Zunächst wurde der ideale Aufnahmezeitpunkt für die Bildgebung der Transporter anhand nativer, also pharmakologisch unbehandelter Ratten ermittelt. Der optimale Untersuchungszeitpunkt ergab sich aus der errechneten Kinetik über die Zeit und der Formel $(\text{Zielgewebe-Hintergrundgewebe})/\text{Hintergrundgewebe}$, in diesem Fall (Mesencephalon-Cerebellum)/Cerebellum für den SERT und (Striatum-Cerebellum)/Cerebellum für den DAT, und lag für die Darstellung des SERT mit [¹²³I]-ADAM bei der dritten Stunde p.i. über die Dauer von zwei Stunden. Für [^{99m}Tc]-TRODAT-1 und die Untersuchung des DAT ergab sich eine Plateauphase bei 2,5-3,5 Stunden p.i.

In beiden Fällen ließ sich eine schnelle unspezifische und unselektive (perfusionsabhängige) Aktivitätszunahme im Gehirn aufweisen, mit frühem Bindungsmaximum und sich rasch anschließender Auswaschphase.

Für das native Kollektiv unter [¹²³I]-ADAM zeigten sich Bindungswerte von im Mittel 3,42, was sehr gut mit den bisherigen Ergebnissen in der Literatur korreliert (Oya et al., 2000).

Danach wurden Blockadeversuche in aufsteigender Titrierung (1mg/kg, 3mg/kg, 5mg/kg, 7mg/kg) mit Fluoxetin (Prozac[®]) durchgeführt. Dabei zeigte sich eine höchst signifikante Abnahme der spezifischen Bindung des Radiopharmakons an den SERT von im Mittel 54-68%. Die maximale Blockade lag darunter bei 7mg/kg, es zeigte sich jedoch kein wesentlicher Anstieg der Blockade im Vergleich zur Dosierung mit 5mg/kg.

In diesen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass sich der Radioligand sehr gut für die in vivo Darstellung des Serotonintransporters eignet. Dabei bindet er in Regionen mit nachgewiesener hoher SERT-Dichte (Mesencephalon mit Raphekernen) deutlich stärker als in SERT-armen Gewebsebenen wie dem Kleinhirn.

Diese in vivo Untersuchung der Bindung an den Serotonintransporter nach Prämedikation mit dem selektiven SSRI Fluoxetin verdeutlicht die Möglichkeit einer Quantifizierung und Darstellung der präsynaptischen Transmitterstrukturen durch eine pharmakologische Blockade und den innovativen Liganden [¹²³I]-ADAM. Dennoch bleibt dieser ein Zyklotronprodukt und ist somit in seiner Herstellungs- und Kostenrelation den [^{99m}Technetium]-basierten Radioliganden unterlegen.

Bei den mit [^{99m}Tc]-TRODAT-1 behandelten (nativen) Versuchstieren ließ sich eine mittlere spezifische Bindung ((Str-Cer)/Cer) von 0,95 nachweisen. Im Kollektiv der mit einem selektiven Dopamintransporterinhibitor (Methylphenidat, Ritalin[®]) prämedizierten Ratten

ließ sich eine deutlich verminderte, höchst signifikante Bindung an den DAT nachweisen: die Blockade lag zwischen 36-91 %, wobei der maximale Wert bei 6mg/kg erreicht wurde. Das applizierte Schema war dabei 0,2mg/kg, 0,5mg/kg, 1,5mg/kg, 3mg/kg, 6mg/kg.

Ziel der nativen Untersuchungen war es, die Spezifität und die Bindungskinetik von [^{99m}Tc]-TRODAT-1 an den DAT zu beschreiben und eine dosisabhängige Quantifizierung durch die Gabe von selektiven Hemmstoffen aufzuzeigen.

Die gemessene Aktivität ist im Corpus Striatum stets höher als im Cerebellum, [^{99m}Tc]-TRODAT-1 reichert sich damit selektiv und spezifisch an DAT-reiche Strukturen an.

Seine Vorteile bezüglich den im Vergleich mit anderen Isotopen geringen Anschaffungs- und Erhaltungskosten, der besseren Verfügbarkeit und den günstigeren Eigenschaften, was Kinetik und Strahlenbelastung betrifft, machen [^{99m}Tc]-TRODAT-1 zu einem effektiven Instrument zur in vivo Darstellung des präsynaptischen dopaminergen Systems.

Mit den Liganden [¹²³I]-ADAM und [^{99m}Tc]-TRODAT-1 stehen der nuklearmedizinischen Bildgebung und Diagnostik zwei exzellente, innovative Radiopharmaka zur Verfügung.

In Verbindung mit einem hochauflösenden Pinhole-SPECT-System ist man nun in der Lage, quantitative, akkurate und reproduzierbare Darstellungen des präsynaptischen serotonergen und dopaminergen Transmittersystems am lebenden Objekt zu liefern.

Durch die potentielle Beteiligung dieser Strukturen an vielen neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen erhält die Medizin eine weitere, wertvolle Möglichkeit zu Diagnostik und Behandlung dieser Störungen.

LITERATURVERZEICHNIS

- ABI-DARGHAM A, GIL R, KRYSTAL J, BALDWIN RM, SEIBYL JP, BOWERS M, VAN DYCK CH, CHARNEY DS, INNIS RB, LARUELLE M.
Increased striatal dopamine transmission in schizophrenia: confirmation in a second cohort.
Am J Psychiatry 1998; 155(6): 761-767
- ABI-DARGHAM A, LARUELLE M, AGHAJANIAN GK, CHARNEY D, KRYSTAL J.
The role of serotonin in the pathophysiology and treatment of schizophrenia.
J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1997; 9: 1-17
- ABI-DARGHAM A, MOORE H.
Prefrontal DA transmission at D1 receptors and the pathology of schizophrenia.
Neuroscientist 2003; 9(5): 404-416
- ACTON PD, CHOI SR, HOU C, PLÖSSL K, KUNG HF.
Quantification of Serotonin Transporters in Nonhuman Primates Using [¹²³I]Adam and SPECT.
J Nucl Med 2001; 42(10): 1556-62
- ACTON PD, CHOI SR, PLÖSSL K, KUNG HF.
Quantification of dopamine transporters in the mouse brain using ultra-high resolution single-photon emission tomography.
Eur J Nucl Med Mol Imaging 2002; 29(5): 691-698
- ACTON PD, KUNG HF.
Small animal imaging with high resolution single photon emission tomography.
Nucl Med Biol 2003; 30(8): 889-895
- AGREN H.
Symptom patterns in unipolar and bipolar depression correlating with monoamine metabolites in the cerebrospinal fluid: I. General patterns.
Psychiatry Res 1980; 3(2): 211-223
- AKIL M, PIERRI JN, WHITEHEAD RE, EDGAR CL, MOHILA C, SAMPSON AR, LEWIS DA.
Lamina-specific alterations in the dopamine innervation of the prefrontal cortex in schizophrenic subjects.
Am J Psychiatry 1999; 156(10): 1580-1589
- AKTORIES K, FÖRSTERMANN U, HOFMANN F, STARKE K.
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie; 9. Auflage, Urban & Fischer, München, 2005
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION.
Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. Work group on schizophrenia; 2004
http://www.psychiatryonline.com/pracGuide/pracGuideTopic_6.aspx
- ANDERSON IM, PARRY-BILLINGS M, NEWSHOLME EA, POORTMANS JR, COWEN PJ.
Decreased plasma tryptophan concentration in major depression: relationship to melancholia and weight loss.
J Affect Disord 1990; 20(3): 185-191
- ANDERSON IM, TOMENSON BM.
Treatment discontinuation with selective serotonin reuptake inhibitors compared with tricyclic antidepressants: a meta-analysis.
Bmj 1995; 310(6992): 1433-1438
- ANDRADE R.
Regulation of membrane excitability in the central nervous system by serotonin receptor subtypes.
Ann NY Acad Sci 1998; Vol.861: Advances in serotonin receptor research, New York: New York Academy of Sciences: 190-203

- ANGER HO.
Scintillation camera.
Rev Sci Instr 1958; 29: 27
- ANTONINI A, BENTI R, DE NOTARIS R, TESEI S, ZECCHINELLI A, SACILOTTO G, MEUCCI N, CANESI M, MARIANI C, PEZZOLI G, GERUNDINI P.
¹²³I-loflupane/SPECT binding to striatal dopamine transporter (DAT) uptake in patients with Parkinson's disease, multiple system atrophy, and progressive supranuclear palsy.
Neurol Sci 2003; 24(3): 149-150
- ARANGO V, UNDERWOOD MD, BOLDRINI M, TAMIR H, KASSIR SA, HSIUNG S, CHEN JJ, MANN JJ.
Serotonin 1A receptors, serotonin transporter binding and serotonin transporter mRNA expression in the brainstem of depressed suicide victims.
Neuropsychopharmacology 2001; 25(6): 892-903
- ARANGO V, UNDERWOOD MD, GUBBI AV, MANN JJ.
Localized alterations in pre- and postsynaptic serotonin binding sites in the ventrolateral prefrontal cortex of suicide victims.
Brain Res 1995; 688(1-2): 121-133
- ARORA RC, MELTZER HY.
Serotonergic measures in the brains of suicide victims: 5-HT₂ binding sites in the frontal cortex of suicide victims and control subjects.
Am J Psychiatry 1989; 146(6): 730-736
- ARRANZ B, ERIKSSON A, MELLERUP E, PLENGE P, MARCUSSON J.
Brain 5-HT_{1A}, 5-HT_{1D}, and 5-HT₂ receptors in suicide victims.
Biol Psychiatry 1994; 35(7): 457-463
- AUDENAERT K, VAN LAERE K, DUMONT F, SLEGGERS G, MERTENS J, VAN HEERINGEN C, DIERCKX RA.
Decreased frontal serotonin 5-HT_{2a} receptor binding index in deliberate self-harm patients.
Eur J Nucl Med 2001; 28(2): 175-182
- BAKHEIT AM, BEHAN PO, DINAN TG, GRAY CE, O'KEANE V.
Possible upregulation of hypothalamic 5-hydroxytryptamine receptors in patients with postviral fatigue syndrome.
Bmj 1992; 304(6833): 1010-1012
- BAKISH D.
How does one switch from one antidepressant to another when there has been a treatment failure?
J Psychiatry Neurosci 1998; 23(4): 264
- BAUMANS V, BEYNEN AC, ZUTPHEN LFM.
Grundlagen der Versuchstierkunde; Gustav Fischer Verlag, Stuttgart-Jena-New York, 1995
- BERGER PA, FAULL KF, KILKOWSKI J, ANDERSON PJ, KRAEMER H, DAVIS KL, BARCHAS JD.
CSF monoamine metabolites in depression and schizophrenia.
Am J Psychiatry 1980; 137(2): 174-180
- BELLODI L, ERZEGOVESI S, BIANCHI L, LUCINI V, CONCA R, LUCCA A.
Plasma tryptophan levels and tryptophan/neutral amino acid ratios in obsessive-compulsive patients with and without depression.
Psychiatry Res 1997; 69(1): 9-15
- BHAGWAGAR Z, RABINER EA, SARGENT PA, GRASBY PM, COWEN PJ.
Persistent reduction in brain serotonin_{1A} receptor binding in recovered depressed men measured by positron emission tomography with [¹¹C]WAY-100635.
Mol Psychiatry 2004; 9(4): 386-392

- BLAKELY RD, RAMAMOORTHY S, QIAN Y, SCHROETER S, BRADLEY CC.
Regulation of antidepressant-sensitive serotonin transporter, in Neurotransmitter Transporters – Structure, Function, and Regulation (Reith EA, ed).
Humana Press, Totowa, New Jersey, 1997: 29-72
- BLYTH-GLOVER W, KOLLI TN, SHAPIRO-KULNANE L, DILLEY GE, FRIEDMAN L, BALRAJ E, RAJKOWSKA G, STOCKMEIER CA.
The serotonin transporter in the midbrain of suicide victims with major depression.
Biol Psychiatry 2000; 47(12): 1015-1024
- BOGDANSKI DF, PLETSCHER A, BRODIE BB, UNDEFRIEND S.
Identification and assay of serotonin in brain.
J Pharmacol Exp Ther 1956; 117(1): 82-88
- BOOIJ J, DE BRUIN K, DE WIN MM, LAVINI C, DEN HEETEN GJ, HABRAKEN JB.
Imaging of striatal dopamine transporters in rat brain with single pinhole SPECT and coaligned MRI is highly reproducible.
Nucl Med Biol 2003; 30(6): 643-649
- BOULENGUEZ P, RAWLINS JN, CHAUVEAU J, JOSEPH MH, MITCHELL SN, GRAY JA.
Modulation of dopamine release in the nucleus accumbens by 5-HT1B agonists: involvement of the hippocampo-accumbens pathway.
Neuropharmacology 1996; 35(11): 1521-1529
- BRUNSWICK DJ, AMSTERDAM JD, MOZLEY PD, NEWBERG A.
Greater availability of brain dopamine transporters in major depression shown by [^{99m}Tc]TRODAT-1 SPECT imaging.
Am J Psychiatry 2003; 160(10): 1836-1841
- BUCHTA M, HÖPER DW, SÖNNICHSEN A.
Das Hammerexamen - Repetitorium für den 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung.
Elsevier, München, 2. Auflage, 2008
- BUTCHER SP, LIPTROT J, ABURTHNOTT GW.
Characterisation of methylphenidate and nomifensine induced dopamine release in rat striatum using in vivo brain microdialysis.
Neurosci Lett 1991; 122(2): 245-248
- BYAS-SMITH MG, LI J, SZLAM F, EATON DC, VOTAW JR, DENSON DD.
Isoflurane induces dopamine transporter trafficking into the cell cytoplasm.
Synapse 2004; 53(2): 68-73
- CARLSSON A, FUXE K, UNGERSTEDT U.
The effect of imipramine on central 5-hydroxytryptamine neurons.
J Pharm Pharmacol 1968; 20(2): 150-151
- CASEY B, CASTELLANOS FX, GIEDD JN, MARSH WL, HAMBURGER SD, SCHUBERT AB, VAUSS YC, VAITUZIS AC, DICKSTEIN DP, SARFATTI SE, RAPOPORT JL.
Implication of right frontostriatal circuitry in response inhibition and attention-deficit/hyperactivity disorder.
J Amer Acad Child Adol Psychiatry 1997; 36:374-383
- CAVANAGH J, PATTERSON J, PIMLOTT S, DEWAR D, EERSELS J, DEMPSEY MF, WYPER D.
Serotonin Transporter Residual Availability During Long-Term Antidepressant Therapy Does Not Differentiate Responder and Nonresponder Unipolar Patients.
Biol Psychiatry 2006; Feb 15;59(4): 301-308
- CHALON S, BRONQUARD C, VERCOUILLIE J, KODAS E, GARREAU L, BODARD S, EMOND P, BESNARD JC, GUILLOTEAU D.
ADAM is an effective tool for in vivo study of serotonergic function: validation in rat models.
Synapse 2004; 52(2): 136-142

- CHALON S, HALL H, SABA W, GARREAU L, DOLLE F, HALLDIN C, EMOND P, BOTTLAENDER M, DELOYE JB, HELFENBEIN J, MADELMONT JC, BODARD S, MINCHEVA Z, BESNARD JC, GUILLOTEAU D.
Pharmacological characterization of (E)-N-(4-fluorobut-2-enyl)-2{beta}-carbomethoxy-3{beta}-(4'-tolyl)nortropane (LBT-999) as a highly promising fluorinated ligand for the dopamine transporter.
J Pharmacol Exp Ther 2006; Apr; 317(1): 147-152
- CHANDRA R.
Introductory Physics of Nuclear Medicine; 4th ed., Lea & Febiger, Malvern, PA, 1992
- CHARNEY DS, MENKES DB, HENINGER GR.
Receptor sensitivity and the mechanism of action of antidepressant treatment. Implications for the etiology and therapy of depression.
Arch Gen Psychiatry 1981; 38: 1160-1180
- CHEETHAM SC, CROMPTON MR, KATONA CL, HORTON RW.
Brain 5-HT₂ receptor binding sites in depressed suicide victims.
Brain Res 1988; 443(1-2): 272-280
- CHEN J, PAREDES W, VAN PRAAG HM, LOWINSON JH, GARDNER EL.
Presynaptic dopamine release is enhanced by 5-HT₃ receptor activation in medial prefrontal cortex of freely moving rats.
Synapse 1992; 10(3): 264-266
- CHERRY SR.
In vivo molecular and genomic imaging: new challenges for imaging physics.
Phys Med Biol 2004; 49(3): R13-48
- CHOPIN P, BRILEY M.
Animal models of anxiety.
TIPS 1987; 8: 383-388
- CLASSEN M, DIEHL V, KOCHSIEK K, SCHMIEGEL W, BERDEL WE, BÖHM M.
Innere Medizin; 5. Auflage, Urban & Fischer, München, 2004
- COPPEN AJ.
Biochemical aspects of depression.
Int Psychiatry Clin 1969; 6(2): 53-81
- CRAGG SJ, RICE ME.
Dancing past the DAT at a DA synapse.
Trends Neurosci 2004; 27(5): 270-277
- CREESE I, BURT DR, SNYDER SH.
Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs.
J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1996; 8(2): 223-226
- CROW TJ, BAKER HF, CROSS AJ, JOSEPH MH, LOFTHOUSE R, LONGDEN A, OWEN F, RILEY GJ, GLOVER V, KILLPACK WS.
Monoamine mechanisms in chronic schizophrenia: post-mortem neurochemical findings.
Br J Psychiatry 1979; 134(249-256)
- DAHLSTRÖM A, FUXE K.
Evidence For The Existence Of Monoamine-Containing Neurons In The Central Nervous System.
I. Demonstration Of Monoamines In The Cell Bodies Of Brain Stem Neurons.
Acta Physiol Scand 1964; 62(suppl 232): 1-55
- DAILLY E, CHENU F, RENARD CE, BOURIN M.
Dopamine, depression and antidepressants.
Fundam Clin Pharmacol 2004; 18(6): 601-607

- DAUBE-WITHERSPOON ME, MATEJ S, KARP JS.
Assessment of Image Quality with a Fast Fully 3D Reconstruction Algorithm.
Nuclear Science Symposium Conference Record, IEEE 2001; 4: 2238-2242
- DAWSON TM, WAMSLEY JK.
Autoradiographic localization of [3H]-imipramine binding sites: association with serotonergic neurons.
Brain Res Bull 1983; 11(3): 325-334
- DE WIN MM, HABRAKEN JB, RENEMAN L, VAN DEN BRINK W, DEN HEETEN GJ, BOOIJ J.
Validation of [¹²³I]beta-CIT SPECT to assess serotonin transporters in vivo in humans: a double-blind, placebo-controlled, crossover study with the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram.
Neuropsychopharmacology 2005; 30(5): 996-1005
- DELGADO PL.
Depression: the case for a monoamine deficiency.
J Clin Psychiatry 2000; 61 Suppl 6: 7-11
- DEUTCH AY, GOLDSTEIN M, ROTH RH.
The ascending projections of the dopaminergic neurons of the substantia nigra, zona reticulata: a combined retrograde tracer-immunohistochemical study.
Neurosci Lett 1986; 71(3): 257-263
- D'HAENEN H.
Imaging the serotonergic system in depression.
Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2001; 251 Suppl 2(1176-80
- D'HAENEN HA, BOSSUYT A.
Dopamine D2 receptors in depression measured with single photon emission computed tomography.
Biol Psychiatry 1994; 35(2): 128-132
- D'HAENEN H, BOSSUYT A, MERTENS J, BOSSUYT-PIRON C, GIJSEMANS M, KAUFMAN L.
SPECT imaging of serotonin2 receptors in depression.
Psychiatry Res 1992; 45(4): 227-237
- DI MATTEO V, DE BLASI A, DI GIULIO C, ESPOSITO E.
Role of 5-HT(2C) receptors in the control of central dopamine function.
Trends Pharmacol Sci 2001; 22(5): 229-232
- DRESEL S, KRAUSE J, KRAUSE KH, LAFOUGERE C, BRINKBAUMER K, KUNG HF, HAHN K, TATSCH K.
Attention deficit hyperactivity disorder: binding of [^{99m}Tc]TRODAT-1 to the dopamine transporter before and after methylphenidate treatment.
Eur J Nucl Med 2000; 27(10): 1518-1524
- DRESEL S, KUNG MP, PLÖSSL K, MEEGALLA SK, KUNG HF.
Pharmacological effects of dopaminergic drugs on in vivo binding of [^{99m}Tc]TRODAT-1 to the central dopamine transporters in rats.
Eur J Nucl Med 1998; 25: 31-39
- DREVETS WC, PRICE JL, SIMPSON JR, JR., TODD RD, REICH T, VANNIER M, RAICHEL ME.
Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders.
Nature 1997; 386(6627): 824-827
- EBERT D, FEISTEL H, LOEW T, PIRNER A.
Dopamine and depression--striatal dopamine D2 receptor SPECT before and after antidepressant therapy.
Psychopharmacology (Berl) 1996; 126(1): 91-94
- ECKENHOFF RG, FAGAN D.
Inhalation anaesthetic competition at high-affinity cocaine binding sites in rat brain synaptosomes.
Br J Anaesth 1994 Dec;73(6): 820-825

- ELFVING B, BJØRNHOLM B, KNUDSEN GM.
Interference of anaesthetics with radioligand binding in neuroreceptor studies.
Eur J Nucl Med Mol Imaging 2003; 30(6): 912-915
- ERSPAMER V, VIALI M.
Ricerche sul secreto delle cellule enterocromaffini.
Boll d Soc Med-chir Pavia 1937; 51: 357-363
- FEDERICI M, GERACITANO R, BERNARDI G, MERCURI NB.
Actions of methylphenidate on dopaminergic neurons of the ventral midbrain.
Biol Psychiatry 2005; 57(4): 361-365
- FEIGHNER JP.
Mechanism of action of antidepressant medications.
J Clin Psychiatry 1999; 60 Suppl 4(4-11; discussion 12-13
- FERON FJ, HENDRIKSEN JG, VAN KROONENBURGH MJ, BLOM-COENJAERTS C, KESSELS AG, JOLLES J, WEBER WE, VLES JS.
Dopamine transporter in attention-deficit hyperactivity disorder normalizes after cessation of methylphenidate.
Pediatr Neurol 2005; 33(3): 179-183
- FRANKLE WG, HUANG Y, HWANG DR, TALBOT PS, SLIFSTEIN M, VAN HEERTUM R, ABI-DARGHAM A, LARUELLE M.
Comparative evaluation of serotonin transporter radioligands 11C-DASB and 11C-McN 5652 in healthy humans.
J Nucl Med 2004; 45(4): 682-694
- FULLER RW, WONG DT.
Serotonin uptake and serotonin uptake inhibition.
Ann N Y Acad Sci 1990; 600(68-78; discussion 79-80
- GADDUM JH, PICARELLI ZP.
Two kinds of tryptamine receptors.
Br J Pharmacol 1997; Feb; 120(4 suppl): 134-139
- GAMBHIR SS, BARRIO JR, PHELPS ME, IYER M, NAMAVARI M, SATYAMURTHY N, WU L, GREEN LA, BAUER E, MACLAREN DC, NGUYEN K, BERK AJ, CHERRY SR, HERSCHMAN HR.
Imaging adenoviral-directed reporter gene expression in living animals with positron emission tomography.
Proc Natl Acad Sci U S A 1999; 96(5): 2333-2338
- GIROS B, CARON MG.
Molecular characterization of the dopamine transporter.
Trends Pharmacol Sci 1993; 14(2): 43-49
- GIROS B, JABER M, JONES SR, WIGHTMAN RM, CARON MG.
Hyperlocomotion and indifference to cocaine and amphetamine in mice lacking the dopamine transporter.
Nature 1996; 379(6566): 606-612
- GOLDEN RN, GILMORE JH, CORRIGAN MH, EKSTROM RD, KNIGHT BT, GARBUTT JC.
Serotonin, suicide, and aggression: clinical studies.
J Clin Psychiatry 1991; 52(suppl): 61-69
- GOLDMAN LS, GENEL M, BEZMAN RJ, SLANETZ PJ.
Diagnosis and treatment of attention deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents.
J Amer Med Ass 1998; 279:1100-1107
- HAAPARANTA M, BERGMAN J, LAAKSO A, HIETALA J, SOLIN O.
[18F]CFT ([18F]WIN 35,428), a radioligand to study the dopamine transporter with PET: biodistribution in rats.
Synapse 1996; 23(4): 321-327

- HABRAKEN JB, DE BRUIN K, SHEHATA M, BOOIJ J, BENNINK R, VAN ECK SMIT BL, BUSEMANN SOKOLE E.
Evaluation of high-resolution pinhole SPECT using a small rotating animal.
J Nucl Med 2001; 42(12): 1863-1869
- HAMM HE.
The Many Faces of G Protein Signaling.
J Biol Chem 1998; Jan 9; 273(2): 669-672
- HARBERT JC, ECKELMAN WC, NEUMANN RD.
Nuclear Medicine: Diagnosis and Therapy; Thieme, New York, 1996.
- HARRIS KM.
Laboratory of Synapse Structure and Function; Center for Learning and Memory
The University of Texas, Austin; 2008.
<http://synapse-web.org>
- HARRISON PJ.
The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation.
Brain 1999; 122 (Pt 4): 593-624
- HEINZ A, SCHMIDT LG, REISCHIES FM.
Anhedonia in schizophrenic, depressed, or alcohol-dependent patients—neurobiological correlates.
Pharmacopsychiatry 1994; 27 Suppl 1:7-10
- HENNE-BRUNS D, DÜRIG M, KREMER B.
Chirurgie - Duale Reihe; 2. Auflage, Thieme, Stuttgart, 2003
- HERMANN HJ.
Nuklearmedizin; 5. Auflage, Urban & Fischer, München, 2004
- HERSCH SM, YI H, HEILMAN CJ, EDWARDS RH, LEVEY AI.
Subcellular localization and molecular topology of the dopamine transporter in the striatum and substantia nigra.
J Comp Neurol 1997; 388(2): 211-227
- HIETALA J, SYVALAHTI E, VILKMAN H, VUORIO K, RAKKOLAINEN V, BERGMAN J, HAAPARANTA M, SOLIN O, KUOPPAMAKI M, ERONEN E, RUOTSALAINEN U, SALOKANGAS RK.
Depressive symptoms and presynaptic dopamine function in neuroleptic-native schizophrenia.
Schizophr Res 1999; 35(1): 41-50
- HIRVONEN J, VAN ERP TG, HUTTUNEN J, AALTO S, NAGREN K, HUTTUNEN M, LONNQVIST J, KAPRIO J, HIETALA J, CANNON TD.
Increased caudate dopamine D2 receptor availability as a genetic marker for schizophrenia.
Arch Gen Psychiatry 2005; 62(4): 371-378
- HSIAO MC, LIN KJ, LIU CY, TZEN KY, YEN TC.
Dopamine transporter change in drug-native schizophrenia: an imaging study with 99mTc-TRODAT-1.
Schizophr Res 2003; 65(1): 39-46
- HU P, CHEN L, ZHANG HQ, LI JR, LIANG H.
Single photon emission computer tomography of dopamine transporters in monkeys and humans with 99mTc-TRODAT-1.
Chin Med J (Engl) 2004; 117(7): 1056-1059
- HUANG WS, LIN SZ, LIN JC, WEY SP, TING G, LIU RS.
Evaluation of early-stage Parkinson's disease with 99mTc-TRODAT-1 imaging.
J Nucl Med 2001; 42(9): 1303-1308
- HUANG WS, MA KH, CHENG CY, CHEN CY, FU YK, CHOU YH, WEY SP, LIU JC.
Imaging serotonin transporters with ¹²³I-ADAM brain SPECT in healthy non-human primates.
Nucl Med Commun 2004; 25: 515-519

- HUBER G.
Psychiatrie; 7. Auflage, Schattauer, Stuttgart, 2005
- HUME SP, GUNN RN, JONES T.
Pharmacological constraints associated with positron emission tomography scanning of small laboratory animals.
Eur J Nucl Med 1998; 25: 173-176
- HUMPHREY PP, BARNARD EA.
International Union of Pharmacology. XIX. The IUPHAR receptor code: a proposal for an alphanumeric classification system.
Pharmacol Rev 1998; 50(2): 271-277
- HUSS M.
Vorbereitung der Erhebung und Auswertung zur Prävalenz des Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Syndroms (ADHS) in Deutschland im Rahmen des Kinder- und Jugendsurveys des Robert-Koch-Instituts.
Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung (BMGS), 2003.
http://www2.hu-berlin.de/forschung/fober/fober05/deutsch_ch/PJ/PJ10541Kurzfassung_bmgs.pdf
- ICHIMIYA T, SUHARA T, SUDO Y, OKUBO Y, NAKAYAMA K, NANKAI M, INOUE M, YASUNO F, TAKANO A, MAEDA J, SHIBUYA H.
Serotonin transporter binding in patients with mood disorders: a PET study with [¹¹C](+)McN5652.
Biol Psychiatry 2002; 51(9): 715-722
- IMAM SZ, DUHART HM, SKINNER JT, ALI SF.
Cocaine induces a differential dose-dependent alteration in the expression profile of immediate early genes, transcription factors, and caspases in PC12 cells: a possible mechanism of neurotoxic damage in cocaine addiction.
Ann N Y Acad Sci 2005; 1053: 482-490
- INOUE M, SUHARA T, SUDO Y, OKUBO Y, YASUNO F, KISHIMOTO T, YOSHIKAWA K, TANADA S.
Age-related reduction of extrastriatal dopamine D2 receptor measured by PET.
Life Sci 2001; 69(9): 1079-1084
- IUPHAR - The International Union of Pharmacology Committee on Receptor Nomenclature and Drug Classification. a)
IUPHAR RECEPTOR DATABASE - Receptor families: 5-Hydroxytryptamine receptors; 2009
<http://www.iuphar-db.org/DATABASE/FamilyIntroductionForward?familyId=1>
- IUPHAR - The International Union of Pharmacology Committee on Receptor Nomenclature and Drug Classification. b)
IUPHAR RECEPTOR DATABASE - Receptor families: dopamine receptors; 2009
<http://www.iuphar-db.org/DATABASE/FamilyIntroductionForward?familyId=20>
- IVERSEN LL, JOHNSTON GA.
GABA uptake in rat central nervous system: comparison of uptake in slices and homogenates and the effects of some inhibitors.
J Neurochem 1971; 18(10): 1939-1950
- JABER M, ROBINSON SW, MISSALE C, CARON MG.
Dopamine receptors and brain function.
Neuropharmacology 1996; 35(11): 1503-1519
- JEFFERSON JW.
Antidepressants in panic disorder.
J Clin Psychiatry 1997; 58 suppl 2: 20-24; discussion 24-25
- JI TH, GROSSMANN M, JI I.
G protein-coupled receptors. I. Diversity of receptor-ligand interactions.
J Biol Chem 1998; Jul 10; 273(28): 17299-17302

- JOHNSON LA, FURMAN CA, ZHANG M, GUPTARROY B, GNEGY ME.
Rapid delivery of the dopamine transporter to the plasmalemmal membrane upon amphetamine stimulation.
Neuropharmacology 2005; 49(6): 750-758
- JOSEPH MS, BREWERTON TD, REUS VI, STEBBINS GT.
Plasma L-tryptophan/neutral amino acid ratio and dexamethasone suppression in depression.
Psychiatry Res 1984; 11(3): 185-192
- JOST U, MURAWSKI U.
Kälteadaptation der Wachssynthese in der Harder'schen Drüse der Ratte.
Lipid - Fett 1977; 79(2): 82 - 83
- JOUVET M.
Neurophysiology of the states of sleep.
Physiol Reviews 1967; 47(2): 117-177
- KANNER BI.
Bioenergetics of neurotransmitter transport.
Biochim Biophys Acta 1983; 726(4): 293-316
- KAUFFMANN GW, MOSER E, SAUER R.
Radiologie; 3. Auflage, Urban & Fischer, München, 2006.
- KAUPPINEN TA, BERGSTROM KA, HEIKMAN P, HILTUNEN J, AHONEN AK.
Biodistribution and radiation dosimetry of [¹²³I]ADAM in healthy human subjects: preliminary results.
Eur J Nucl Med Mol Imaging 2003; 30(1): 132-136
- KEBABIAN JW, PETZOLD GL, GREENGARD P.
Dopamine-sensitive adenylate cyclase in caudate nucleus of rat brain, and its similarity to the "dopamine receptor".
Proc Natl Acad Sci U S A 1972; 69(8): 2145-2149
- KEITH B. a)
Serotonin Synthesis and Metabolism.
The SIGMA-RBI Handbook of Receptor Classification and Signal Transduction, 4th edition; SIGMA-RBI; 2001
http://www.sigmaaldrich.com/etc/medialib/docs/Sigma/RBI_Handbook/sg_ls_cs_rbibook_serotonsyn.Par.0001.File.tmp/sg_ls_cs_rbibook_serotonsyn.pdf
- KEITH B. b)
Serotonin Receptors.
The SIGMA-RBI Handbook of Receptor Classification and Signal Transduction, 4th edition; SIGMA-RBI; 2001
http://www.sigmaaldrich.com/etc/medialib/docs/Sigma/RBI_Handbook/rbibook5_serorcpt.Par.0001.File.tmp/rbibook5_serorcpt.pdf
- KENNEDY SH, EVANS KR, KRUGER S, MAYBERG HS, MEYER JH, MCCANN S, ARIFUZZMAN AI, HOULE S, VACCARINO FJ.
Changes in regional brain glucose metabolism measured with positron emission tomography after paroxetine treatment of major depression.
Am J Psychiatry 2001; 158(6): 899-905
- KLIMEK V, ROBERSON G, STOCKMEIER CA, ORDWAY GA.
Serotonin transporter and MAO-B levels in monoamine nuclei of the human brainstem are normal in major depression.
J Psychiatr Res 2003; 37(5): 387-397
- KOMPETENZNETZ SCHIZOPHRENIE.
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Heinrich-Heine Universität, Düsseldorf; 2007.
<http://www.kompetenznetz-schizophrenie.de/rdkns/index.htm>

- KRAUSE KH, DRESEL SH, KRAUSE J, LA FOUGERE C, ACKENHEIL M.
The dopamine transporter and neuroimaging in attention deficit hyperactivity disorder.
Neurosci Biobehav 2003; Rev 27: 605-613
- KUGE Y, MINEMATSU K, HASEGAWA Y, YAMAGUCHI T, MORI H, MATSUURA H, HASHIMOTO N, MIYAKE Y.
Positron emission tomography for quantitative determination of glucose metabolism in normal and ischemic brains in rats: an insoluble problem by the Harderian glands.
J Cereb Blood Flow Metab. 1997; 17(1): 116-120
- KUHN R.
The discovery of modern antidepressants.
Psychiatr J Univ Ott 1989; 14(1): 249-252
- KUNG MP, STEVENSON DA, PLÖSSL K, MEEGALLA SK, BECKWITH A, ESSMAN WD, MU M, LUCKI I, KUNG HF.
[^{99m}Tc]TRODAT-1: a novel technetium-99m complex as a dopamine transporter imaging agent.
Eur J Nucl Med 1997; 24: 372-380
- LAAKSO A, BERGMAN J, HAAPARANTA M, VILKMAN H, SOLIN O, SYVALAHTI E, HIETALA J.
Decreased striatal dopamine transporter binding in vivo in chronic schizophrenia.
Schizophr Res 2001; 52(1-2): 115-120
- LAASONEN-BALK T, KUIKKA J, VIINAMAKI H, HUSSO-SAASTAMOINEN M, LEHTONEN J, TIIHONEN J.
Striatal dopamine transporter density in major depression.
Psychopharmacology (Berl) 1999; 144(3): 282-285
- LAASONEN-BALK T, VIINAMAKI H, KUIKKA JT, HUSSO-SAASTAMOINEN M, LEHTONEN J, TIIHONEN J.
¹²³I-beta-CIT binding and recovery from depression. A six-month follow-up study.
Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2004; 254(3): 152-155
- LARUELLE M, ABI-DARGHAM A, CASANOVA MF, TOTI R, WEINBERGER DR, KLEINMAN JE.
Selective abnormalities of prefrontal serotonergic receptors in schizophrenia. A postmortem study.
Arch Gen Psychiatry 1993; 50(10): 810-818
- LARUELLE M, ABI-DARGHAM A, GIL R, KEGELES L, INNIS R.
Increased dopamine transmission in schizophrenia: relationship to illness phases.
Biol Psychiatry 1999; 46(1): 56-72
- LARUELLE M, ABI-DARGHAM A, VAN DYCK C, GIL R, D'SOUZA DC, KRYSTAL J, SEIBYL J, BALDWIN R, INNIS R.
Dopamine and serotonin transporters in patients with schizophrenia: an imaging study with [¹²³I]beta-CIT.
Biol Psychiatry 2000; 47(5): 371-379
- LAVALAYE J, LINSZEN DH, BOOIJ J, DINGEMANS PM, RENEMAN L, HABRAKEN JB, GERSONS BP, VAN ROYEN EA.
Dopamine transporter density in young patients with schizophrenia assessed with [¹²³I]FP-CIT SPECT.
Schizophr Res 2001; 47(1): 59-67
- LAWRENCE KM, KANAGASUNDARAM M, LOWTHER S, KATONA CL, CROMPTON MR, HORTON RW.
[3H] imipramine binding in brain samples from depressed suicides and controls: 5-HT uptake sites compared with sites defined by desmethylimipramine.
J Affect Disord 1998; 47(1-3): 105-112
- LESCH KP, WOLOZIN BL, MURPHY DL, REIDERER P.
Primary structure of the human platelet serotonin uptake site: identity with the brain serotonin transporter.
J Neurochem 1993; 60(6): 2319-2322
- LI LB, CHEN N, RAMAMOORTHY S, CHI L, CUI XN, WANG LC, REITH ME.
The role of N-glycosylation in function and surface trafficking of the human dopamine transporter.
J Biol Chem 2004; 279(20): 21012-21020

- LINDSTRÖM LH, GEVERT O, HAGBERG G, LUNDBERG T, BERGSTRÖM M, HARTVIG P, LÄNGSTRÖM B.
Increased dopamine synthesis rate in medial prefrontal cortex and striatum in schizophrenia indicated by L-(beta-11C) DOPA and PET.
Biol Psychiatry 1999; 46(5): 681-688
- LOMENA F, CATAFAU AM, PARELLADA E, BERNARDO M, FONT M, GUTIERREZ F, PAVIA J.
Striatal dopamine D2 receptor density in neuroleptic-native and in neuroleptic-free schizophrenic patients: an 123I-IBZM-SPECT study.
Psychopharmacology (Berl) 2004; 172(2): 165-169
- LOPEZ AD, MURRAY CJL.
The global burden of disease, 1990-2020.
Nat Med 1998; 4(11): 1241-1243
- LOWTHER S, DE PAERMENTIER F, CHEETHAM SC, CROMPTON MR, KATONA CL, HORTON RW.
5-HT1A receptor binding sites in post-mortem brain samples from depressed suicides and controls.
J Affect Disord 1997; 42(2-3): 199-207
- MADRAS BK, MILLER GM, FISCHMAN AJ.
The dopamine transporter and attention-deficit/hyperactivity disorder.
Biol Psychiatry 2005; 57(11): 1397-1409
- MAES M, MELTZER HY.
The serotonin hypothesis of major depression.
Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress. Raven Press Ltd, New York, 1995.
- MAES M, VANDOOOLAEGHE E, DESNYDER R.
Efficacy of treatment with trazodone in combination with pindolol or fluoxetine in major depression.
J Affect Disord 1996; 41(3): 201-210
- MAKOWSKI MR.
[¹²³I]ADAM: Etablierung eines Mikro-SPECT- Systems für die Darstellung eines innovativen Radioliganden zur Untersuchung des serotonergen Systems sowie dessen erste präklinische Evaluierung am Menschen.
Medizinische Dissertation, LMU München, 2007.
http://edoc.ub.uni-muenchen.de/archive/00006910/01/Makowski_Marcus-Richard.pdf
- MALISON RT, PRICE LH, BERMAN R, VAN DYCK CH, PELTON GH, CARPENTER L, SANACORA G, OWENS MJ, NEMEROFF CB, RAJEEVAN N, BALDWIN RM, SEIBYL JP, INNIS RB, CHARNEY DS.
Reduced brain serotonin transporter availability in major depression as measured by [¹²³I]-2 beta carbomethoxy-3 beta-(4-iodophenyl)tropane and single photon emission computed tomography.
Biol Psychiatry 1998; 44(11): 1090-1098
- MANN JJ.
Role of the serotonergic system in the pathogenesis of major depression and suicidal behavior.
Neuropsychopharmacology 1999; 21(2 Suppl): 99S-105S
- MANN JJ, MALONE KM.
Cerebrospinal fluid amines and higher-lethality suicide attempts in depressed inpatients.
Biol Psychiatry 1997; 41(2): 162-171
- MARJAMÄKI P, ZESSIN J, ESKOLA O, GRÖNROOS T, HAAPARANTA M, BERGMAN J, LEHIKONEN P, FORSBACK S, BRUST P, STEINBACH J, SOLIN O.
S-[¹⁸F]fluoromethyl-(+)-McN5652, a PET tracer for the serotonin transporter: evaluation in rats.
Synapse 2003; 47(1): 45-53
- MARSDEN CA.
The neuropharmacology of serotonin in the central nervous system.
In: Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors: Advances in Basic Research and Clinical Practice. Feighner JP, Boyer WF (Eds), John Wiley and Sons, Chichester, 1996; 1-34

- MARTIN DC, WATKINS CA, ADAMS RJ, NASON LA.
Anesthetic effect on 5-hydroxytryptamine uptake by rat brain synaptosomes.
Brain Res 1988; 455(2): 360-365
- MATEOS JJ, LOMENA F, PARELLADA E, FONT M, FERNANDEZ E, PAVIA J, PRATS A, PONS F, BERNARDO M.
Decreased striatal dopamine transporter binding assessed with [¹²³I] FP-CIT in first-episode schizophrenic patients with and without short-term antipsychotic-induced parkinsonism.
Psychopharmacology (Berl) 2005; 181(2): 401-406
- MATSUBARA S, ARORA RC, MELTZER HY.
Serotonergic measures in suicide brain: 5-HT_{1A} binding sites in frontal cortex of suicide victims.
J Neural Transm Gen Sect 1991; 85(3): 181-194
- MCCANN UD, ELIGULASHVILI V, RICAURTE GA.
(+/-)3,4-Methylenedioxymethamphetamine ('Ecstasy')-induced serotonin neurotoxicity: clinical studies.
Neuropsychobiology 2000; 42(1): 11-16
- MCELROY DP, MACDONALD LR, BEEKMAN FJ, WANG Y, PATT BE, IWANCZYK JS, TSUI BMW, HOFFMAN E.
Performance evaluation of A-SPECT: a high resolution desktop pinhole SPECT system for imaging small animals.
IEEE Trans Nucl Sci 2002; 49: 2139-2147
- MCINTOSH TK, BARFIELD RJ.
Brain monoaminergic control of male reproductive behavior, I: serotonin and the post-ejaculatory refractory period.
Behav Brain Res 1984; 12: 255-265
- MEEGALLA SK, PLOSSL K, KUNG MP, CHUMPRADIT S, STEVENSON DA, KUSHNER SA, MCELGIN WT, MOZLEY PD, KUNG HF.
Synthesis and characterization of technetium-99m-labeled tropanes as dopamine transporter-imaging agents.
J Med Chem 1997; 40(1): 9-17
- MELTZER HY.
Role of serotonin in depression.
Ann N Y Acad Sci 1990; 600: 486-499; discussion 499-500
- MELTZER PC, WANG P, BLUNDELL P, MADRAS BK.
Synthesis and evaluation of dopamine and serotonin transporter inhibition by oxacyclic and carbacyclic analogues of methylphenidate.
J Med Chem 2003; 46(8): 1538-1545
- MEYER JH, KRUGER S, WILSON AA, CHRISTENSEN BK, GOULDING VS, SCHAFFER A, MINIFIE C, HOULE S, HUSSEY D, KENNEDY SH.
Lower dopamine transporter binding potential in striatum during depression.
Neuroreport 2001; 12(18): 4121-4125
- MEYERSON LR, WENNOGLE LP, ABEL MS, COUPET J, LIPPA AS, RAUH CE, BEER B.
Human brain receptor alterations in suicide victims.
Pharmacol Biochem Behav 1982; 17(1): 159-163
- MISSALE C, NASH SR, ROBINSON SW, JABER M, CARON MG.
Dopamine receptors: from structure to function.
Physiol Rev 1998; 78(1): 189-225
- MOHNIKE W, HÖR G.
PET/CT-Atlas - Ein interdisziplinärer Leitfaden der onkologischen PET/CT-Diagnostik; 1. Auflage, Springer, Heidelberg, 2006

- MOLL KJ.
Kurzlehrbuch Anatomie; 17. Auflage, Urban & Fischer, München, 2002
- MUELLER K, YAGEL R.
Rapid 3-D Cone-Beam Reconstruction with the Simultaneous Algebraic Reconstruction Technique (Sart) Using 2-D Texture Mapping Hardware.
IEEE Trans Med Imaging 2000; 19(12): 1227-37
- MUKAIDA K, SHICHINO T, KOYANAGI S, HIMUKASHI S, FUKUDA K.
Activity of the serotonergic system during isoflurane anesthesia.
Anesth Analg 2007; 104(4): 836-839
- MURRAY CJL, LOPEZ AD.
Global Health Statistics: A Compendium of Incidence, Prevalence and Mortality Estimates for over 2000 Conditions.
Cambridge: Harvard School of Public Health, 1996
- MURRAY CJL, LOPEZ AD.
Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study.
The Lancet 1997; 349(9063): 1436-1442
- NAVARRO HA, XU H, ZHONG D, BLOUGH BE, ROSS WP, KUCHAR MJ, CARROLL FI.
[(125)I]3beta-(4-ethyl-3-iodophenyl)nortropine-2beta-carboxylic acid methyl ester ([125I]EINT): a potent and selective radioligand for the brain serotonin transporter.
Synapse 2001; 41(3): 241-247
- NELSON N.
The family of Na⁺/Cl⁻ neurotransmitter transporters.
J Neurochem 1998; 71(5): 1785-1803
- NEUMEISTER A, WILLEIT M, PRASCHAK-RIEDER N, ASENBAUM S, STASTNY J, HILGER E, PIRKER W, KONSTANTINIDIS A, KASPER S.
Dopamine transporter availability in symptomatic depressed patients with seasonal affective disorder and healthy controls.
Psychol Med 2001; 31(8): 1467-1473
- NEUMEYER JL, WANG SY, MILIUS RA, BALDWIN RM, ZEA-PONCE Y, HOFFER PB, SYBIRSKA E, AL-TIKRITI M, CHARNEY DS, MALISON RT, ET AL.
[¹²³I]-2 beta-carbomethoxy-3 beta-(4-iodophenyl)tropane: high-affinity SPECT radiotracer of monoamine reuptake sites in brain.
J Med Chem 1991; 34(10): 3144-3146
- NEWBERG AB, AMSTERDAM JD, WINTERING N, PLOESSL K, SWANSON RL, SHULTS J, ALAVI A.
¹²³I-ADAM binding to serotonin transporters in patients with major depression and healthy controls: a preliminary study.
J Nucl Med 2005; 46(6): 973-977
- NEWBERG AB, PLOSSL K, MOZLEY PD, STUBBS JB, WINTERING N, UDESHI M, ALAVI A, KAUPPINEN T, KUNG HF.
Biodistribution and imaging with (¹²³I)-ADAM: a serotonin transporter imaging agent.
J Nucl Med 2004; 45(5): 834-841
- NIKOLAUS S, WIRRWAR A, ANTKE C, ARKIAN S, SCHRAMM N, MÜLLER H-W, LARISCH R.
Quantitation of dopamine transporter blockade by methylphenidate: first in vivo investigation using [¹²³I]FP-CIT and a dedicated small animal SPECT.
Eur J Nucl Med Mol Imaging 2005; 32: 308-313
- NODA M, HIGASHIDA H, AOKI S, WADA K.
Multiple signal transduction pathways mediated by 5-HT receptors.
Mol Neurobiol 2004; 29(1): 31-39

- ONALI P, SCHWARTZ JP, COSTA E.
Inhibition of VIP-sensitive adenylate cyclase by dopamine in rat anterior pituitary.
Adv Biochem Psychopharmacol 1983; 36(199-207)
- OWEN F, CHAMBERS DR, COOPER SJ, CROW TJ, JOHNSON JA, LOFTHOUSE R, POULTER M.
Serotonergic mechanisms in brains of suicide victims.
Brain Res 1986; 362(1): 185-188
- OYA S, CHOI SR, HOU C, MU M, KUNG MP, ACTON PD, SICILIANO M, KUNG HF.
2-((2-((dimethylamino)methyl)phenyl)thio)-5-iodophenylamine (ADAM): an improved serotonin transporter ligand.
Nucl Med Biol 2000; 27(3): 249-254
- OYA S, KUNG MP, ACTON PD, MU M, HOU C, KUNG HF.
A new single-photon emission computed tomography imaging agent for serotonin transporters: [¹²³I]IDAM, 5-iodo-2-((2-((dimethylamino)methyl)phenyl)thio)benzyl alcohol.
J Med Chem 1999; 42(3): 333-335
- PAPP M, KLIMEK V, WILLNER P.
Parallel changes in dopamine D2 receptor binding in limbic forebrain associated with chronic mild stress-induced anhedonia and its reversal by imipramine.
Psychopharmacology (Berl) 1994; 115(4): 441-446
- PARSONS LH, WEISS F, KOOB GF.
Serotonin1b receptor stimulation enhances dopamine-mediated reinforcement.
Psychopharmacology (Berl) 1996; 128(2): 150-160
- PEARCE RK, SEEMAN P, JELLINGER K, TOURTELLOTTE WW.
Dopamine uptake sites and dopamine receptors in Parkinson's disease and schizophrenia.
Eur Neurol 1990; 30 Suppl 1(9-14)
- PEROUTKA SJ, SNYDER SH.
Multiple serotonin receptors and their physiological significance.
Fed Proc 1983; 42(2): 213-217
- PERRY EK, MARSHALL EF, BLESSED G, TOMLINSON BE, PERRY RH.
Decreased imipramine binding in the brains of patients with depressive illness.
Br J Psychiatry 1983; 142: 188-192
- PINBORG LH, VIDEBAEK C, SVARER C, YNDGAARD S, PAULSON OB, KNUDSEN GM.
Quantification of [¹²³I]PE2I binding to dopamine transporters with SPET.
Eur J Nucl Med Mol Imaging 2002; 29(5): 623-631
- PIRKER W, ASENBAUM S, KASPER S, WALTER H, ANGELBERGER P, KOCH G, POZZERA A, DEECKE L, PODREKA I, BRÜCKE T.
Beta-CIT SPECT demonstrates blockade of 5HT-uptake sites by citalopram in the human brain in vivo.
J Neural Transm Gen Sect 1995; 100(3): 247-256
- PORTAS CM, BJORVATN B, FAGERLAND S, GRØNLI J, MUNDAL V, SØRENSEN E, URSIN R.
On-line detection of extracellular levels of serotonin in dorsal raphe nucleus and frontal cortex over the sleep/wake cycle in the freely moving rat.
Neuroscience 1998; 83(3): 807-814
- RAGNO M, SCARCELLA MG, CACCHIÒ G, CAPELLARI S, DI MARZIO F, PARCHI P, TROJANO L.
Striatal [123I] FP-CIT SPECT demonstrates dopaminergic deficit in a sporadic case of Creutzfeldt-Jakob disease.
Acta Neurol Scand. 2009 Feb;119(2):131-4. Epub 2008 Jul 13
- RAO ML, HAWELLEK B, PAPASSOTIROPOULOS A, DEISTER A, FRAHNERT C.
Upregulation of the platelet Serotonin2A receptor and low blood serotonin in suicidal psychiatric patients.
Neuropsychobiology 1998; 38(2): 84-89

- RAPPORT MM.
The discovery of serotonin.
PerSPECT Biol Med 1997; 40(2): 260-273
- READER TA, ASE AR, HUANG N, HEBERT C, VAN GELDER NM.
Neuroleptics and dopamine transporters.
Neurochem Res 1998; 23(1): 73-80
- REDDY PL, KHANNA S, SUBHASH MN, CHANNABASAVANNA SM, RAO BS.
CSF amine metabolites in depression.
Biol Psychiatry 1992; 31(2): 112-118
- REEH P, FETZER S.
Rezeptorfibel. Ein Leitfaden zu Transmittern, Rezeptoren und deren Funktionen.
Novartis Pharma GmbH, Nürnberg, 2002; 27-29
- REIVICH M, AMSTERDAM JD, BRUNSWICK DJ, SHIUE CY.
PET brain imaging with [¹¹C](+)McN5652 shows increased serotonin transporter availability in major depression.
J Affect Disord 2004; 82(2): 321-327
- RENARD CE, FIOCCO AJ, CLENET F, HASCOET M, BOURIN M.
Is dopamine implicated in the antidepressant-like effects of selective serotonin reuptake inhibitors in the mouse forced swimming test?
Psychopharmacology (Berl) 2001; 159(1): 42-50
- RENEMAN L, DE BRUIN K, LAVALAYE J, GUNNING WB, BOOIJ J.
Addition of a 5-HT receptor agonist to methylphenidate potentiates the reduction of [¹²³I]FP-CIT binding to dopamine transporters in rat frontal cortex and hippocampus.
Synapse 2001; Mar 1; 39(3): 193-200
- RICE DP.
The economic impact of schizophrenia.
J Clin Psychiatry 1999; 60(suppl 1)4-6; discussion 28-30
- RINNE JO, KUIKKA JT, BERGSTRÖM KA, HILTUNEN J, KILPELAINEN H.
Striatal Dopamine transporter in Parkinson's disease: A Study With a New Radioligand, [(123)I]B-CIT-FP.
Parkinsonism Relat Disord. 1997 Apr;3(2):77-81
- ROSEL P, ARRANZ B, URRETAVIZCAYA M, OROS M, SAN L, NAVARRO MA.
Altered 5-HT_{2A} and 5-HT₄ postsynaptic receptors and their intracellular signalling systems IP₃ and cAMP in brains from depressed violent suicide victims.
Neuropsychobiology 2004; 49(4): 189-195
- ROSEL P, ARRANZ B, VALLEJO J, ALVAREZ P, MENCHON JM, PALENCIA T, NAVARRO MA.
Altered [³H]imipramine and 5-HT₂ but not [³H]paroxetine binding sites in platelets from depressed patients.
J Affect Disord 1999; 52(1-3): 225-233
- ROTE LISTE® 2009. ROTE LISTE® SERVICE GMBH.
Arzneimittelverzeichnis für Deutschland; ECV · Editio Cantor Verlag, Aulendorf, 2009.
- ROY A, PICKAR D, LINNOILA M, DORAN AR, NINAN P, PAUL SM.
Cerebrospinal fluid monoamine and monoamine metabolite concentrations in melancholia.
Psychiatry Res 1985; 15(4): 281-292
- RUETER LE, JACOBS BL.
A microdialysis examination of serotonin release in the rat forebrain induced by behavioral/environmental manipulations.
Brain Res 1996; 739(1-2): 57-69

- SARGENT PA, KJAER KH, BENCH CJ, RABINER EA, MESSA C, MEYER J, GUNN RN, GRASBY PM, COWEN PJ.
Brain serotonin_{1A} receptor binding measured by positron emission tomography with [¹¹C]WAY-100635: effects of depression and antidepressant treatment.
Arch Gen Psychiatry 2000; 57(2): 174-180
- SCHEFFEL U, DANNALS RF, SUEHIRO M, RICAURTE GA, CARROLL FI, KUJAR MJ, WAGNER HN, JR.
Development of PET/SPECT ligands for the serotonin transporter.
NIDA Res Monogr 1994; 138: 111-130
- SCHERFLER C, DONNEMILLER E, SCHOCKE M, DIERKES K, DECRISTOFORO C, OBERLADSTATTER M, KOLBITSCH C, ZSCHIEGNER F, RICCABONA G, POEWE W, WENNING G.
Evaluation of striatal dopamine transporter function in rats by in vivo beta-^[123]CIT pinhole SPECT.
Neuroimage 2002; 17(1): 128-141
- SCHERFLER C, SCHOLZ SW, DONNEMILLER E, DECRISTOFORO C, OBERLADSTATTER M, STEFANOVA N, DIEDEREN E, VIRGOLINI I, POEWE W, WENNING GK.
Evaluation of ^[123]IJBZM pinhole SPECT for the detection of striatal dopamine D₂ receptor availability in rats.
Neuroimage 2005; 24(3): 822-831
- SCHILDKRAUT JJ.
The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. 1965.
Neuropsychiatry Clin Neurosci 1995; 7(4): 524-533; discussion 523-524
- SCHMIDT RF, LANG F, THEWS G.
Physiologie des Menschen; 29. Auflage, Springer, Heidelberg, 2004
- SCHMITT GJ, FRODL T, DRESEL S, LA FOUGERE C, BOTTLENDER R, KOUTSOULERIS N, HAHN K, MOLLER HJ, MEISENZAHN EM.
Striatal Dopamine Transporter Availability Is Associated with the Productive Psychotic State in First Episode, Drug-Native Schizophrenic Patients.
Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2006; 256(2): 115-121
- SCHRÖDER P, ABELE C, GOHR P, STUHLFAUTH-ROISCH U, GROSSE W.
Latest on enzymology of serotonin biosynthesis in walnut seeds.
Adv Exp Med Biol 1999; 467: 637-644. PMID 10721112.
- SECKO D.
Depression: more than just serotonin.
Cmaj 2005; 172(12): 1551
- SEGAL DS, KUCZENSKI R.
Escalating dose-binge treatment with methylphenidate: role of serotonin in the emergent behavioral profile.
J Pharmacol Exp Ther 1999; 291(1): 19-30
- SHAH PJ, OGILVIE AD, GOODWIN GM, EBMEIER KP.
Clinical and psychometric correlates of dopamine D₂ binding in depression.
Psychol Med 1997; 27(6): 1247-1256
- SHANK RP, VAUGHT JL, PELLEY KA, SETLER PE, MCCOMSEY DF, MARYANOFF BE.
McN-5652: a highly potent inhibitor of serotonin uptake.
J Pharmacol Exp Ther 1988; 247(3): 1032-1038
- SHEARD MH.
The effect of p-chlorophenylalanine on behavior in rats: relation to brain serotonin and 5-hydroxyindolacetic acid.
Brain Res 1969; 15: 524-528
- SIBLEY DR.
New insights into dopaminergic receptor function using antisense and genetically altered animals.
Annu Rev Pharmacol Toxicol 1999; 39: 313-341

- SNOW BJ, TOOYAMA I, MCGEER EG, YAMADA T, CALNE DB, TAKAHASHI H, KIMURA H.
Human positron emission tomographic [¹⁸F]fluorodopa studies correlate with dopamine cell counts and levels.
Ann Neurol 1993; 34(3): 324-330
- SOARES JC, MANN JJ.
The functional neuroanatomy of mood disorders.
J Psychiatr Res 1997; 31(4): 393-432
- SPANO PF, GOVONI S, TRABUCCHI M.
Studies on the pharmacological properties of dopamine receptors in various areas of the central nervous system.
Adv Biochem Psychopharmacol 1978; 19: 155-165
- SRINIVAS BN, SUBHASH MN, VINOD KY.
Cortical 5-HT(1A) receptor downregulation by antidepressants in rat brain.
Neurochem Int 2001; 38(7): 573-579
- STAHL SM, HAUGER RL, RAUSCH JL, FLEISHAKER JC, HUBBELL-ALBERTS E.
Downregulation of serotonin receptor subtypes by nortriptyline and adinazolam in major depressive disorder: neuroendocrine and platelet markers.
Clin Neuropharmacol 1993; 16 Suppl 3: S19-31
- STALEY JK, BASILE M, FLYNN DD, MASH DC.
Visualizing dopamine and serotonin transporters in the human brain with the potent cocaine analogue [¹²⁵I]RTI-55: in vitro binding and autoradiographic characterization.
J Neurochem 1994; 62(2): 549-556
- STALEY JK, MALISON RT, INNIS RB.
Imaging of the serotonergic system: interactions of neuroanatomical and functional abnormalities of depression.
Biol Psychiatry 1998; 44(7): 534-549
- STEINBUSCH HW.
Distribution of serotonin-immunoreactivity in the central nervous system of the rat-cell bodies and terminals.
Neuroscience 1981; 6(4): 557-618
- STOCKMEIER CA.
Involvement of serotonin in depression: evidence from postmortem and imaging studies of serotonin receptors and the serotonin transporter.
J Psychiatr Res 2003; 37(5): 357-373
- TABER KH, LEWIS DA, HURLEY RA.
Schizophrenia: what's under the microscope?
J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2001; 13(1): 1-4
- TATSCH K, SCHWARZ J, MOZLEY PD, LINKE R, POGARELL O, OERTEL WH, FIEBER RS, HAHN K, KUNG HF.
Relationship between clinical features of Parkinson's disease and presynaptic dopamine transporter binding assessed with [¹²³I]IPT and single-photon emission tomography.
Eur J Nucl Med 1997; 24(4): 415-421
- TAUSCHER J, PIRKER W, DE ZWAAN M, ASENBAUM S, BRÜCKE T, KASPER S.
In vivo visualization of serotonin transporters in the human brain during fluoxetine treatment.
Eur Neuropsychopharmacol 1999 Jan; 9(1-2): 177-179
- TENEN SS.
The effects of p-chlorophenylalanine, a serotonin depletor, on avoidance acquisition, pain sensitivity and related behavior in the rat.
Psychopharmacologia 1967; 10: 204-219

- TERRIERE D, JANSSEN PM, GOMMEREN W, GYSEMANS M, MERTENS JJ, LEYSEN JE.
Evaluation of radioiodo-4-amino-N-[1-[3-(4-fluorophenoxy)-propyl]-4-methyl-4-piperidinyl]-5-iodo-2-methoxybenzamide as a potential 5HT₂ receptor tracer for SPE(C)T.
Nucl Med Biol 1995; 22(8): 1005-1005
- THOBOIS S, GUILLOUET S, BROUSSOLLE E.
Contributions of PET and SPECT to the understanding of the pathophysiology of Parkinson's disease.
Neurophysiol Clin 2001; 31(5): 321-340
- TÖRK I.
Anatomy of the Serotonergic System.
Ann NY Acad Sci 1990; 600: 9-34
- TORNAI MP, JASZCZAK RJ, TURKINGTON TG, COLEMAN RE.
Small-animal PET: advent of a new era of PET research.
J Nucl Med 1999; 40(7): 1176-1179
- TSUKADA H, NISHIYAMA S, KAKIUCHI T, OHBA H, SATO K, HARADA N, NAKANISHI S.
Isoflurane anesthesia enhances the inhibitory effects of cocaine and GBR12909 on dopamine transporter: PET studies in combination with microdialysis in the monkey brain.
Brain Res 1999; 849: 85-96
- TURECKI G, BRIERE R, DEWAR K, ANTONETTI T, LESAGE AD, SEGUIN M, CHAWKY N, VANIER C, ALDA M, JOOBER R, BENKELFAT C, ROULEAU GA.
Prediction of level of serotonin 2A receptor binding by serotonin receptor 2A genetic variation in postmortem brain samples from subjects who did or did not commit suicide.
Am J Psychiatry 1999; 156(9): 1456-1458
- TYLEE A.
Depression in Europe: experience from the DEPRES II survey. Depression Research in European Society.
Eur Neuropsychopharmacol 2000 Dec;10 Suppl 4: S445-S448
- ÜSTÜN TB, AYUSO-MATEOS JL, CHATTERJI S, MATHERS C, MURRAY CJL.
Global burden of depressive disorders in the year 2000.
Br J Psychiatry 2004; 184: 386-392
- VAN DYCK CH, SEIBYL JP, MALISON RT, LARUELLE M, ZOGHBI SS, BALDWIN RM, INNIS RB.
Age-related decline in dopamine transporters: analysis of striatal subregions, nonlinear effects, and hemispheric asymmetries.
Am J Geriatr Psychiatry 2002; 10(1): 36-43
- VOLKOW ND, WANG GJ, FOWLER JS, GATLEY SJ, LOGAN J, DING YS, HITZEMANN R, PAPPAS N.
Dopamine transporter occupancies in the human brain induced by therapeutic doses of oral methylphenidate.
Am J Psychiatry 1998; 155(10): 1325-1331
- VOTAW JR, BYAS-SMITH MG, VOLL R, HALKAR R, GOODMAN MM.
Isoflurane alters the amount of dopamine transporter expressed on the plasma membrane in humans.
Anesthesiology 2004; 101: 1128-1135
- WAGNER HN JR., SZABO Z, BUCHANAN JW.
Principles of Nuclear Medicine; Second Edition, W.B. Saunders, Philadelphia, 1995
- WENDER PH.
Die Aufmerksamkeitsdefizit-/Aktivitätsstörung im Erwachsenenalter.
Psycho 2000; 26:190-198
- WENDER PH, REIMHERR FW, WOOD D, WARD M.
A controlled study of methylphenidate in the treatment of attention deficit disorder, residual type, in adults.
Am J Psychiatry 1985; 142(5): 547-552

- WHO.
Mental health in the WHO European Region.
Fact sheet EURO/03/03.
Copenhagen, Vienna, 8 September 2003: 1-4
<http://www.euro.who.int/document/mediacentre/fs0303e.pdf>
- WIGHT PA, MACKENZIE GM, ROTHWELL B, BURNS RB.
The Harderian glands of the domestic fowl. II. Histochemistry.
J Anat 1971; 110(3): 323-333
- WILSON AA, DASILVA JN, HOULE S.
In vivo evaluation of [¹¹C]- and [¹⁸F]-labelled cocaine analogues as potential dopamine transporter ligands for positron emission tomography.
Nucl Med Biol 1996; 23(2): 141-146
- WILSON AA, GINOVRT N, SCHMIDT M, MEYER JH, THRELKELD PG, HOULE S.
Novel radiotracers for imaging the serotonin transporter by positron emission tomography: synthesis, radiosynthesis, and in vitro and ex vivo evaluation of (11)C-labeled 2-(phenylthio)araalkylamines.
J Med Chem 2000; 43(16): 3103-3110
- YATHAM LN, LIDDLE PF, SHIAH IS, SCARROW G, LAM RW, ADAM MJ, ZIS AP, RUTH TJ.
Brain serotonin₂ receptors in major depression: a positron emission tomography study.
Arch Gen Psychiatry 2000; 57(9): 850-858
- YE XX, CHEN JC, LIU RS, WEY SP, LEE JS, CHEN CC, FU YK, TING G, HWANG JJ.
Microautoradiography of [¹²³I]ADAM in mice treated with fluoxetine and serotonin reuptake inhibitors.
Nucl Med Biol 2004 Jul; 31(5): 557-562
- ZAKZANIS KK, HANSEN KT.
Dopamine D₂ densities and the schizophrenic brain.
Schizophr Res 1998; 32(3): 201-206
- ZANARDI R, ARTIGAS F, MORESCO R, COLOMBO C, MESSA C, GOBBO C, SMERALDI E, FAZIO F.
Increased 5-hydroxytryptamine-2 receptor binding in the frontal cortex of depressed patients responding to paroxetine treatment: a positron emission tomography scan study.
J Clin Psychopharmacol 2001; 21(1): 53-58
- ZHOU FM, LIANG Y, SALAS R, ZHANG L, DE BIASI M, DANI JA.
Corelease of dopamine and serotonin from striatal dopamine terminals.
Neuron 2005; 46(1): 65-74

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1:	Schema einer chemischen synaptischen Übertragung.....	4
Abbildung 2:	Strukturformel von Serotonin.....	6
Abbildung 3:	Syntheseweg von Serotonin aus der Ausgangssubstanz L-Tryptophan bis zur Synthese von Melatonin im Corpus pineale	7
Abbildung 4:	Schematische molekulare Struktur des Serotonintransporters.....	9
Abbildung 5:	Synaptische Übertragung durch Serotonin	10
Abbildung 6:	Schematische Darstellung serotonerger Zellgruppen im Katzenhirn	12
Abbildung 7:	Strukturformel von Imipramin mit hydrophobem Siebener-Ring.....	23
Abbildung 8:	Strukturformel von Fluoxetin	24
Abbildung 9:	Strukturformel von Dopamin.....	25
Abbildung 10:	Syntheseweg von Dopamin aus der Ausgangssubstanz L-Tryosin bis zur Synthese von Adrenalin	26
Abbildung 11:	Synaptische Übertragung durch Dopamin	28
Abbildung 12:	Dunkelfeld-photomikrographische Ansicht DAT-reicher dopaminerger Axone im Gesunden (links) und Kranken (rechts).....	37
Abbildung 13:	Strukturformel von Methylphenidat.....	39
Abbildung 14:	Schematische Darstellung eines Szintillationszählers	42
Abbildung 15:	Schema des Kollimatorprinzips... ..	43
Abbildung 16:	Schematischer Aufbau einer Gammakamera	44
Abbildung 17:	Strukturformel von ADAM.....	54
Abbildung 18:	Strukturformel von TRODAT-1	62
Abbildung 19:	Schematische Darstellung des Pinholekollimators	67
Abbildung 20:	Fotografische Abbildung des Pinholekollimators.....	67
Abbildung 21:	Detailaufnahme der Wolfram-Blendenaufsätze mit 1,0mm Öffnungsdurchmesser.	68
Abbildung 22:	Kamera Picker Prism 3000XP® mit montierten Pinholekollimatoren	68
Abbildung 23:	Versuchsaufbau mit montierten Kollimatoren und Holzträger	68
Abbildung 24:	Rückwärtige Befestigung des Narkoseschlauchs.....	69
Abbildung 25:	Versuchsaufbau mit befestigtem Versuchstier und rotierenden Kameraköpfen	69
Abbildung 26:	Darstellung des verwendeten Neunpunktphantoms in schematischer Form (links) und als Foto (Mitte, rechts).....	72
Abbildung 27:	Versuchstier während der Narkoseeinleitung im Käfig.....	73

Abbildung 28: Eingesetztes Narkosegerät mit großer und kleiner Atemmaske..	73
Abbildung 29: Narkotisiertes Versuchstier kurz vor der Inzision, Radiopharmakon (links oben).	74
Abbildung 30: Freigelegte Vena saphena magna	74
Abbildung 31: Positionierung der Ratte zwischen den Kameraköpfen	74
Abbildung 32: Darstellung der Kinetik der mittleren Anreicherungen von [¹²³ I]-ADAM an den SERT im Mesencephalon (MES) und im Cerebellum (CER) von nativen Ratten (n=4)	75
Abbildung 33: Darstellung der spezifischen Bindung im Mesencephalon für vorangegangene Untersuchungen mit [¹²³ I]-ADAM bei nativen Versuchstieren (n = 4).	76
Abbildung 34: Längsschnitt durch das Rattengehirn mit den wichtigsten serotonergen Kernen im Hirnstamm.....	76
Abbildung 35: Präparat eines Rattengehirns mit Mesencephalon (1), Cerebellum (2) und Rückenmark (3).	76
Abbildung 36: Transversales SPECT-Scan mit Markierung des Mesencephalons (1) und des Cerebellums (2).....	76
Abbildung 37: Transversale SPECT-Aufnahme des Rattengehirns nach Applikation von [¹²³ I]-ADAM. Mesencephalon (1) und Cerebellum (2)..	79
Abbildung 38: Frontale SPECT-Aufnahme des Rattengehirns nach Applikation von [^{99m} Tc]-TRODAT-1. Striatum (1,2) und Cerebellum (3,4).....	79
Abbildung 39: Darstellung der mittleren spezifischen Bindung im Mesencephalon für Untersuchungen mit [¹²³ I]-ADAM bei nativen Ratten (n = 4) mit Standardabweichung.	81
Abbildung 40: Vergleich der spezifischen Bindung im Mesencephalon für Untersuchungen mit [¹²³ I]-ADAM bei nativen Versuchstieren (n = 4) und bei mit Fluoxetin vorbehandelten Tieren (n = 16)	82
Abbildung 41: Darstellung der mittleren spezifischen Bindung im Mesencephalon für Untersuchungen mit [¹²³ I]-ADAM bei einer Fluoxetin-Dosis von 1mg/kg (n =4)	83
Abbildung 42: Darstellung der mittleren spezifischen Bindung im Mesencephalon für Untersuchungen mit [¹²³ I]-ADAM bei einer Fluoxetin-Dosis von 3mg/kg (n =4)	83
Abbildung 43: Darstellung der mittleren spezifischen Bindung im Mesencephalon für Untersuchungen mit [¹²³ I]-ADAM bei einer Fluoxetin-Dosis von 5mg/kg (n =4)	84
Abbildung 44: Darstellung der mittleren spezifischen Bindung im Mesencephalon für Untersuchungen mit [¹²³ I]-ADAM bei einer Fluoxetin-Dosis von 7mg/kg (n =4)	84

- Abbildung 45:** Transversale SPECT-Aufnahme nach Applikation von [^{123}I]-ADAM bei einer unbehandelten Ratte (spezifische Bindung = 4,06). Mesencephalon (1), Cerebellum (2)..... 85
- Abbildung 46:** Transversale SPECT-Aufnahme nach Applikation von [^{123}I]-ADAM und Gabe von 3mg/kg Fluoxetin (spezifische Bindung = 1,13). Mesencephalon (1), Cerebellum (2). 85
- Abbildung 47:** Darstellung der Kinetik der mittleren Anreicherungen von [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]-TRODAT an den DAT im Corpus Striatum (STR) und im Cerebellum (CER) von nativen Ratten (n=8). 86
- Abbildung 48:** Darstellung der spezifischen Bindung im Striatum für Untersuchungen mit [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]-TRODAT bei nativen Versuchstieren (n = 8) 87
- Abbildung 49:** Vergleich der spezifischen Bindung im Striatum für Untersuchungen mit [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]-TRODAT bei nativen Versuchstieren (n = 8) und bei mit Methylphenidat vorbehandelten Tieren (n = 13). 88
- Abbildung 50:** Frontale SPECT-Aufnahme nach Applikation von [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]-TRODAT bei einer unbehandelten Ratte (spezifische Bindung = 1,14). Corpus Striatum (1,2), Cerebellum (3,4)..... 89
- Abbildung 51:** Frontale SPECT-Aufnahme nach Applikation von [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]-TRODAT und Gabe von 3mg/kg Methylphenidat (spezifische Bindung = 0,09). Corpus Striatum (1,2), Cerebellum (3,4) 89
- Abbildung 52:** [^{123}I]FP-CIT-SPECT (links) und anatomische Studie im MRT (rechts). Symmetrischer Uptake im Bereich des Corpus Striatum und extrazerebraler Uptake auf Höhe der Harderschen Drüsen 92

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1:	Alphanumerische Klassifikation serotonerger Neurone	12
Tabelle 2:	Klassifikation von Serotoninrezeptoren mit Vorkommen und Wirkung im Organismus	14
Tabelle 3:	Klassifikation von Dopaminrezeptoren mit Vorkommen und Wirkung im Organismus	31
Tabelle 4:	Vergleich der Inhibitionskonstanten zwischen drei verschiedenen Radiotracern. Zahlenwerte in nM	55
Tabelle 5:	Schema zur pharmakologischen Versuchsstruktur	78
Tabelle 6:	Vergleich der spezifischen Bindung bei nicht prämedizierten Tieren (n=4) und nach Fluoxetin-Gabe (n=16) unter [¹²³ I]-ADAM	85
Tabelle 7:	Vergleich der spezifischen Bindung bei nicht prämedizierten Tieren (n=8) und nach Methylphenidat-Gabe (n=13) unter [^{99m} Tc]-TRODAT-1	88

ABKÜRZUNGEN

5-HIAA:	5-Hydroxyindolessigsäure
5-HT:	5-Hydroxytryptamin
5-HTTLPR:	5-HT-transporter-linked polymorphic region
5-HTP:	5-Hydroxytryptophan
AADC:	Aromatische L-Aminosäure-Decarboxylase
ADAM:	(2-((2-((dimethylamino)methyl)phenyl)thio)-5-iodophenylamine)
ADHS:	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung
AP:	Aktionspotential
ATP:	Adenosintriphosphat
B-CIT:	N-methyl-2β-carbomethoxy-3β-(4-iodophenyl)tropane
Ca²⁺:	Calcium
cAMP:	zyklisches Adenosinmonophosphat
CAS:	Chemical Abstracts Service
CER:	Cerebellum
CFS:	Chronic Fatigue Syndrom
Cl⁻:	Chlorid
CT:	Computertomographie
DAG:	Diacylglycerol
DASB:	3-amino-4-[2[(di(methyl)amino)methyl]phenyl]-sulfanylbenzotrile
DAT:	Dopamintransporter
DOPA:	Dihydroxyphenylalanine
EINT [¹²⁵I]:	[125I]3β-(4-Ethyl-3-iodophenyl)nortropane-2β-carboxylic-acid-methyl-ester
FECNT [¹⁸F]:	[18F]-2β-Carbomethoxy-3β-(4-chlorophenyl)-8-(2-fluoroethyl)nortropane
fMRT:	Funktionelle Magnetresonanztomographie
GABA:	Gamma-Aminobuttersäure
IBZM:	Iodobenzamid
IP3:	Inositoltriphosphat
K⁺:	Kalium
keV:	Kiloelektronenvolt
K_i:	Inhibitionskonstante
LNAA:	Large neutral amino acids
MAO-I:	Monoaminoxidaseinhibitor

MAP:	Mitogen-activated protein
MBq:	Megabecquerel
McN5652:	(Trans-1, 2, 4, 5, 6, 10- β -hexahydro-6-[4-(methylthio)phenyl]pyrrolo[2,1-a]isoquinoline)
MES:	Mesencephalon
MPH:	Methylphenidat
mRNA:	messenger-Ribonukleinsäure
MRT:	Magnetresonanztomographie
Na⁺:	Natrium
NAT:	Noradrenalintransporter
Ncl.:	Nucleus
nM:	Nanomol/l
PET:	Positronen-Emissions-Tomographie
p.i.:	Post iniectioem
PIF	Prolaktin-inhibierender Faktor
PLC:	Phospholipase C
PVFS:	Post Viral Fatigue Syndrome
ROI:	Regions of Interest
RTI-55:	N-methyl-2 β -carbomethoxy-3 β -(4-iodophenyl)tropane
SB:	Spezifische Bindung
SERT:	Serotonintransporter
SEV:	Sekundärelektronen-Vervielfacher
SSRI:	Selektiver Serotonin Reuptake Inhibitor
Tc:	Technetium
TRODAT-1:	([2-[[2-[[[3-(4-chlorophenyl)-8-methyl-8-azabicyclo-[3.2.1]oct-2-yl]methyl](2-mercaptoethyl)amino]ethyl]amino]ethanethiolato(3-)-N2,N2',S2,S2']oxo-[1R-(exo,exo)])
TPH:	Tryptophan-5-Hydroxylase
TRP:	Tryptophan
TZA:	Trizyklische Antidepressiva
ZNS:	Zentrales Nervensystem

DANKSAGUNG

Ich möchte mich an dieser Stelle besonders bei Herrn Dr. med. Christian la Fougère bedanken, der mir als Betreuer mit seinem außerordentlich hohem Engagement, Fachwissen und v.a. seiner wertvollen Zeit stets zur Seite stand. Erst seine Unterstützung und Hilfe haben ein erfolgreiches Gelingen dieser Arbeit möglich gemacht und mein Interesse an der Wissenschaft nachhaltig gefördert.

Mein spezieller Dank gilt weiterhin Herrn Prof. Dr. med. Klaus Hahn, der mir die Aufnahme meiner Forschungstätigkeit in der Klinik für Nuklearmedizin erst ermöglichte, sowie Herrn Prof. Dr. med. Peter Bartenstein, bei dem ich die Arbeit abschließen konnte. Auf Seiten der Radiopharmazeutik und -chemie möchte ich Herrn Dipl. chem. Dr. rer. medic. Franz Josef Gildehaus und Herrn Chemie-Ing. Milan Coporda meinen Dank aussprechen für deren unermüdlichen Einsatz im Labor und Hilfestellung bei der Koordination der Versuchsreihen. Das gleiche gilt für Herrn Dr. rer. nat. Christian Zach und seinen Beistand bei den physikalischen Fragen und den Datenrekonstruktionen, ohne die eine Auswertung nicht möglich gewesen wäre. Desweiteren gilt mein Dank auch den zahlreichen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Klinik für Nuklearmedizin, die mich bei der Durchführung der Versuche tatkräftig unterstützt haben.

Meinen persönlichen Dank möchte ich auch an Herrn Dipl. Ing. Christian Macrí richten, der sich um Layoutfragen und CAD-Gestaltung verdient gemacht hat.

Besonders hervorheben möchte ich meinen ehemaligen Biologielehrer Herrn Michael Seibold, der durch seinen hervorragenden Unterricht schon zu Schulzeiten mein Interesse für Medizin und Naturwissenschaft maßgeblich geprägt hat.

Ebenso bedanke ich mich herzlich bei Christina Maier, die mir stets liebevoll zur Seite stand, und nicht zuletzt bei meinen Eltern, Dr. Miguel Valle und Vanda Presta, die mich gefördert und ermutigt haben, eine medizinische Laufbahn einzuschlagen. Vielen Dank!

Zu guter Letzt gebührt der vielleicht wichtigste Dank all den Tieren, die für diese Arbeit ihr wertvolles Leben ließen.

LEBENS LAUF

PERSÖNLICHE DATEN

Name: **Sandro Valle**
Geburtsdatum: 30. November 1981
Geburtsort: München
Nationalität: Deutsch, Italienisch
Eltern: Dr. phil. Miguel A. Valle, Vanda Presta

SCHULBILDUNG

1988 - 1992 **Grundschule an der Weißenseestraße, München**
1992 - 2001 **Theodolinden-Gymnasium, München**

November 1999 **Diplom der Zweisprachigkeitsprüfung (Deutsch-Italienisch) des Regierungskommissariats für die autonome Provinz Bozen-Südtirol, Italien; Kategorie A/Doktorat**

WEHRERSATZDIENST

Juli 2001 - Mai 2002 **Klinikum der LMU Großhadern, München**
Zivildienst bei Prof. Dr. med. Volker Heinemann in der hämatologisch-onkologischen Tagesklinik der Medizinischen Klinik III

HOCHSCHULBILDUNG

2002 - 2009 **Ludwig-Maximilians-Universität, München**
Studium der Humanmedizin
August 2004 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
April 2009 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

2005 - 2006 **Ludwig-Maximilians-Universität, München**
Studium der Finnougristik an der Fakultät für Finnougristische Sprach- und Kulturwissenschaft.

BERUFLICHE ERFAHRUNGEN / PRAKTIKA

KRANKENPFLEGEDIENST:

Februar 2003 - April 2003 **Klinikum Harlaching, München**
Innere Medizin
August 2003 - September 2003 **Orthozentrum München-Harlaching, München**
Kinderorthopädie

FAMULATUREN:

Februar 2005 - März 2005	Krankenhaus Dritter Orden, München Allgemein-, Viszeral-, Thorax-, Gefäß- und Schilddrüsenchirurgie
März 2006 - April 2006	Klinikum der LMU Großhadern, München Innere Medizin, Med. Klinik I
Juni 2006 - Juli 2006	Krankenhaus Dritter Orden, München Kinderchirurgie
August 2006 - September 2006	Gemeinschaftspraxis Radiologie-München Radiologie am Rotkreuzkrankenhaus der TU München
Mai 2007 - Juni 2007	The Mount Sinai School of Medicine, New York/USA Englewood Hospital/Medical Center, New Jersey/USA Neurochirurgie
Juli 2007	Klinikum Schwabing, München Kinderchirurgie

STUDENTISCHE AUSHILFSTÄTIGKEIT:

November 2007 - Dezember 2008	Klinikum der LMU Großhadern, München Studentische Aushilfskraft auf der internistischen Intensivstation F2b/c, Medizinische Klinik III
März 2008 - April 2009	Klinikum der LMU, Dr. von Haunersches Kinderspital, München Studentische Aushilfskraft in der Abteilung für pädiatrische Endokrinologie

PRAKTISCHES JAHR

1. TERTIAL (CHIRURGIE)

August 2007 - Oktober 2007	Krankenhaus Brixen/Bressanone, Italien Thorax- und Gefäßchirurgie
Oktober 2007 - Dezember 2007	Klinikum der LMU, Dr. von Haunersches Kinderspital, München Kinderchirurgie

2. TERTIAL (PÄDIATRIE)

Dezember 2007 - März 2008	Klinikum der LMU, Dr. von Haunersches Kinderspital, München Kinderklinik und Kinderpoliklinik
---------------------------	--

3. TERTIAL (INNERE MEDIZIN)

März 2008 - Mai 2008	Klinikum Neuperlach, München Angiologie, Diabetologie und Endokrinologie
Mai 2008 - Juli 2008	Regina General Hospital, University of Saskatchewan, Regina/Kanada Kardiologie, Diabetologie und Allgemeinmedizin

BERUFLICHE TÄTIGKEIT

Seit Mai 2009

Isar Medizin Zentrum, München
Assistenzarzt in der Abteilung für Chirurgie

LITERATUR

Mitarbeit im Manual:

Heinemann V.

„Aktuelle Differentialtherapie des lokal fortgeschrittenen und metastasierten Mammakarzinoms“, Unimed-Verlag, München, 2002

Buckl M, Polanetz R, Valle S, Liese J, Müller-Felber W, Glöckner J, Schwarz HP.

4-jähriger Junge mit hypertensiver posteriorer Enzephalopathie bei Poststreptokokken-Glomerulonephritis.

Monatsschrift Kinderheilkunde August 2008; 156 Suppl 1: 218