

Aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin  
der Ludwig-Maximilians-Universität  
München, Standort Innenstadt  
Direktor: Prof. Dr. med. Klaus Hahn

**[<sup>99m</sup>Tc]TRODAT-1: Szintigraphische Darstellung des  
Dopamintransporters im Gehirn bei gesunden  
Kontrollen, Patienten mit schizophrenen Störungen  
und Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizit-/  
Hyperaktivitätsstörungen**

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

vorgelegt von  
Christian Jean la Fougère  
aus Paris

2003

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

**Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. Stefan Dresel**

**Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. M. Ackenheil**

**Prof. Dr. med. W. Zieglgänsberger**

**Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Klaus Peter**

**Tag der mündlichen Prüfung: 15. Mai 2003**

# Inhaltsverzeichnis

---

<b>1</b>	<b>Einleitung.....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Überblick über das dopaminerge System.....</b>	<b>4</b>
2.1	Prä- und postsynaptisches dopaminerges System.....	4
2.2	Erkrankungen des dopaminergen Systems .....	7
2.2.1	Allgemeine Aspekte.....	7
2.2.2	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung.....	8
2.2.3	Schizophrene Störungen.....	12
2.3	Bildgebung des dopaminergen Systems .....	15
<b>3</b>	<b>Darstellung des dopaminergen Systems.....</b>	<b>18</b>
3.1	Grundlagen der Bildgebung .....	18
3.1.1	Prinzip der Szintigraphie .....	18
3.1.2	Gammakamera .....	19
3.1.3	Messprinzip der Single-Photon-Emissions-Computer-Tomographie (SPECT).....	20
3.1.4	Bildrekonstruktion.....	22
3.2	Darstellung des dopaminergen Systems mittels [ <sup>99m</sup> Tc]TRODAT-1.....	23
3.2.1	Radiopharmaka für die DAT-Darstellung .....	23
3.2.2	Entwicklung von [ <sup>99m</sup> Tc]TRODAT-1 .....	25
3.2.3	Simultane Darstellung des DAT und des Dopamin-D2-Rezeptors .....	27
3.2.4	Dynamische SPECT-Studie bei gesunden Kontrollen .....	29
3.2.5	Klinischer Einsatz an Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung.....	29
3.2.6	Klinischer Einsatz an Patienten mit schizophrenen Erkrankungen.....	30
<b>4</b>	<b>Material und Methodik.....</b>	<b>31</b>
4.1	Pharmazeutika und Radiomarkierung .....	31
4.1.1	[ <sup>99m</sup> Tc]TRODAT-1 .....	31
4.1.2	[ <sup>123</sup> I]IBZM .....	32

<b>4.2</b>	<b>Bildakquisition und Auswertung .....</b>	<b>33</b>
4.2.1	SPECT-Akquisition.....	33
4.2.2	Bildrekonstruktion und -nachbearbeitung .....	34
4.2.3	Regions of Interest.....	34
<b>4.3</b>	<b>Auswertung der spezifischen Bindung der Radioliganden.....</b>	<b>36</b>
<b>4.4</b>	<b>[<sup>99m</sup>Tc]TRODAT-1 bei gesunden Probanden.....</b>	<b>37</b>
4.4.1	Untersuchung zur Kinetik von [ <sup>99m</sup> Tc]TRODAT-1.....	37
4.4.2	Untersuchung zur Altersabhängigkeit der Bindung von [ <sup>99m</sup> Tc]TRODAT-1 .....	37
<b>4.5</b>	<b>[<sup>99m</sup>Tc]TRODAT-1 bei Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung .....</b>	<b>38</b>
<b>4.6</b>	<b>[<sup>99m</sup>Tc]TRODAT-1/[<sup>123</sup>I]IBZM Doppelisotopenstudie bei Patienten mit Schizophrenie .....</b>	<b>38</b>
4.6.1	Unbehandelte Patienten .....	39
4.6.2	Patienten unter Therapie mit dem Neuroleptikum Amisulprid .....	40
<b>4.7</b>	<b>Statistische Analyse.....</b>	<b>40</b>
<b>5</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>41</b>
<b>5.1</b>	<b>Darstellung des DAT mittels [<sup>99m</sup>Tc]TRODAT-1 bei gesunden Probanden.....</b>	<b>41</b>
5.1.1	Untersuchung zur Kinetik von [ <sup>99m</sup> Tc]TRODAT-1.....	41
5.1.2	Untersuchung zur Altersabhängigkeit der Bindung von [ <sup>99m</sup> Tc]TRODAT-1 .....	45
<b>5.2</b>	<b>Darstellung des DAT mittels [<sup>99m</sup>Tc]TRODAT-1 bei Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung .....</b>	<b>47</b>
5.2.1	Unbehandelte Patienten .....	47
5.2.2	Patienten unter Therapie mit Methylphenidat .....	49
<b>5.3</b>	<b>Simultane Darstellung des DAT und der Dopamin-D<sub>2</sub>-Rezeptoren mittels [<sup>99m</sup>Tc]TRODAT-1/[<sup>123</sup>I]IBZM bei schizophrener Störung .....</b>	<b>52</b>
5.3.1	Unbehandelte Patienten .....	52
5.3.2	Patienten unter Therapie mit dem Neuroleptikum Amisulprid .....	54

<b>6</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>60</b>
<b>6.1</b>	<b>[<sup>99m</sup>Tc]TRODAT-1 bei gesunden Probanden.....</b>	<b>60</b>
6.1.1	Untersuchung zur Kinetik von [ <sup>99m</sup> Tc]TRODAT-1.....	60
6.1.2	Untersuchung zur Altersabhängigkeit der Bindung von [ <sup>99m</sup> Tc]TRODAT-1 .....	62
<b>6.2</b>	<b>[<sup>99m</sup>Tc]TRODAT-1 bei Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitäts- störung .....</b>	<b>63</b>
6.2.1	Unbehandelte Patienten .....	63
6.2.2	Patienten unter Therapie mit Methylphenidat .....	66
<b>6.3</b>	<b>Simultane Darstellung des DAT und der Dopamin-D<sub>2</sub>-Rezeptoren mittels [<sup>99m</sup>Tc]TRODAT-1/[<sup>123</sup>I]IBZM bei schizophrener Störung .....</b>	<b>68</b>
6.3.1	Unbehandelte Patienten .....	69
6.3.2	Patienten unter Therapie mit dem Neuroleptikum Amisulprid .....	72
<b>7</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>74</b>
	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>77</b>
	<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>92</b>
	<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>94</b>
	<b>Abkürzungen.....</b>	<b>95</b>
	<b>Danksagung.....</b>	<b>96</b>
	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>97</b>

# 1 Einleitung

Durch die kontinuierliche Weiterentwicklung bildgebender Verfahren wie der Sonographie, der Computertomographie (CT), der Magnetresonanztomographie (MRT), der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und der Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT) und deren stetige qualitative Verbesserung in den letzten 25 Jahren konnte im medizinischen Alltag der Einsatz einer effektiven bildgebenden Diagnostik erleichtert werden. Somit ist die Verwendung zusatzdiagnostischer Geräte in der heutigen Medizin nicht mehr wegzudenken, da sie die ärztliche Routine auf fast ideale Weise unterstützen. Dadurch wird sowohl eine schnellere Diagnosefindung als auch eine erhöhte differentialdiagnostische Sicherheit gewährleistet. Dies ergibt für den Patienten die Chance auf eine schnellere und auch effizientere Behandlung. Ebenso kann ein Ansprechen einer Behandlung in manchen Fällen objektiviert werden, wodurch Therapiemaßnahmen schnell und effektiv optimiert werden können. Für die Anwendung einer supportiven apparativen Diagnostik darf die Belastung für den zu untersuchenden Patienten sowohl in zeitlicher als auch in gesundheitlicher Hinsicht einen gewissen Rahmen nicht überschreiten und sollte möglichst gering gehalten werden. Da sich heutzutage und in Zukunft immer mehr die Wirtschaftlichkeit in der Medizin und die Notwendigkeit der Kostenersparnis als ein großes Problem der Gesellschaft darstellen werden, sollten diese Untersuchungen, bei gegebener Indikation, mit möglichst geringem finanziellen Aufwand ein sicheres Ergebnis erzielen.

Das Spektrum an bildgebenden Verfahren für das Gehirn ist sehr groß und unterzieht sich einer stetigen Weiterentwicklung und Verbesserung. Zahlreiche pathologische Veränderungen verursachen eine funktionelle Schädigung ohne anatomisch nachweisbares Korrelat, so dass diese krankhaften Vorgänge gänzlich dem CT und dem MRT entgehen können, da diese Untersuchungsmethoden keine Aussagen über den funktionellen Status des Gehirns ermöglichen. CT, MRT und auch die Sonographie verwenden als sogenannte statische Verfahren äußere Energie- und

Strahlungsquellen, um morphologische Veränderungen aufgrund pathologischer Vorgänge nachzuweisen.

Dahingegen kann man in der Nuklearmedizin mittels PET und SPECT auch Vorgänge beurteilen, welche auf pathophysiologischen und pathobiochemischen Ursachen beruhen, da es sich bei diesen zwei Untersuchungsmethoden um funktionelle bildgebende Verfahren handelt. Dabei ist das PET bezüglich Auflösung und Zählratenstatistik der SPECT überlegen. Dennoch bleibt diese Untersuchung auf nur wenige nuklearmedizinische Zentren beschränkt, da der Gebrauch an ein nah gelegenes Zyklotron gekoppelt ist. SPECT dahingegen ist an den meisten Krankenhäusern und nuklearmedizinischen Praxen etabliert und kann als Routineuntersuchung für die Evaluation größerer Patientengruppen angesehen werden **(39)**, wodurch die Entwicklung geeigneter Radiopharmaka weiter vorangetrieben wird.

[<sup>99m</sup>Tc]TRODAT-1 ist ein neues und innovatives Technetium-99m (<sup>99m</sup>Tc) markiertes Radiopharmakon für die gezielte Untersuchung des Dopamintransporters (DAT) mittels SPECT. Dabei stellt die Koppelung des Pharmazeutikums an den Tracer Technetium-99m sehr hohe chemische und technische Anforderungen, welche die Entwicklung geeigneter Radiopharmaka erheblich erschweren.

Dopamin ist ein lebenswichtiger Neurotransmitter im menschlichen Körper. Der Dopamintransporter (DAT) reguliert den Rücktransport von Dopamin aus dem Extrazellulärraum in die Zelle und somit die verfügbare Konzentration des Dopamins im synaptischen Spalt. Dopamin fungiert neben seiner Rolle als Neurotransmitter im Zentralnervensystem zusätzlich als inhibitorischer Transmitter im Karotissinus und in den sympathischen Ganglien, ebenso wird über eine Beteiligung an der biologischen Regulierung einiger Organfunktionen diskutiert **(2,94,111)**. Bei zahlreichen pathologischen Veränderungen des Gehirns kommt es zu einer Veränderung hinsichtlich der Dichte dieses Transporters. Dadurch ergeben sich für [<sup>99m</sup>Tc]TRODAT-1 vielseitige Einsatzmöglichkeiten, die teilweise im Rahmen dieser Arbeit untersucht und entwickelt wurden.

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit dem ersten klinischen Einsatz von [<sup>99m</sup>Tc]TRODAT-1 unter spezifischer Berücksichtigung der folgenden Punkte:

- Charakterisierung der Kinetik und der Altersabhängigkeit bei gesunden Probanden.
- In-vivo Messung des DAT bei Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen und dem Einfluss von Methylphenidat auf den DAT.
- Simultane Darstellung des prä- und postsynaptischen dopaminergen Systems (DAT mittels [ $^{99m}\text{Tc}$ ]TRODAT-1 und Dopamin-D<sub>2</sub>-Rezeptoren mittels [ $^{123}\text{I}$ ]IBZM) bei unbehandelten Patienten mit Schizophrenie sowie bei schizophrenen Patienten nach Therapie und dem Neuroleptikum Amisulprid.



## **2 Überblick über das dopaminerge System**

### **2.1 Prä- und postsynaptisches dopaminerges System**

Im menschlichen Organismus werden Erregungen von einer Nervenzelle auf eine andere über Synapsen übertragen. Dabei kann die Weiterleitung des Reizes auf zwei verschiedene Arten erfolgen. Funktionell unterscheidet man dabei die sogenannten bioelektrischen Systeme mit einer elektrischen Koppelung von den chemischen Synapsen, bei denen Transmitter freigesetzt werden. Chemische Synapsen bestehen grundsätzlich aus drei Komponenten: der kolbenförmigen Endformation des innervierenden Axons mit der präsynaptischen Membran, dem Synapsenspalt zwischen innervierender und innervierter Zelle und der subsynaptischen Membran der innervierten Zelle. Entsprechend den unterschiedlichen Überträgerstoffen kann man unter anderem cholinerge, adrenerge und peptiderge Synapsen differenzieren, wodurch zum Beispiel im zentralen Nervensystem (ZNS) Neuronensysteme in Transmittersysteme zusammengefasst werden können. Zu den Systemen der biogenen Amine zählen Histamin, Adrenalin, Noradrenalin, Serotonin und Dopamin. Diese sogenannten Monoamine sind eng miteinander verwandt und können an unterschiedlichen Zellen als erregende oder hemmende Überträgerstoffe fungieren.

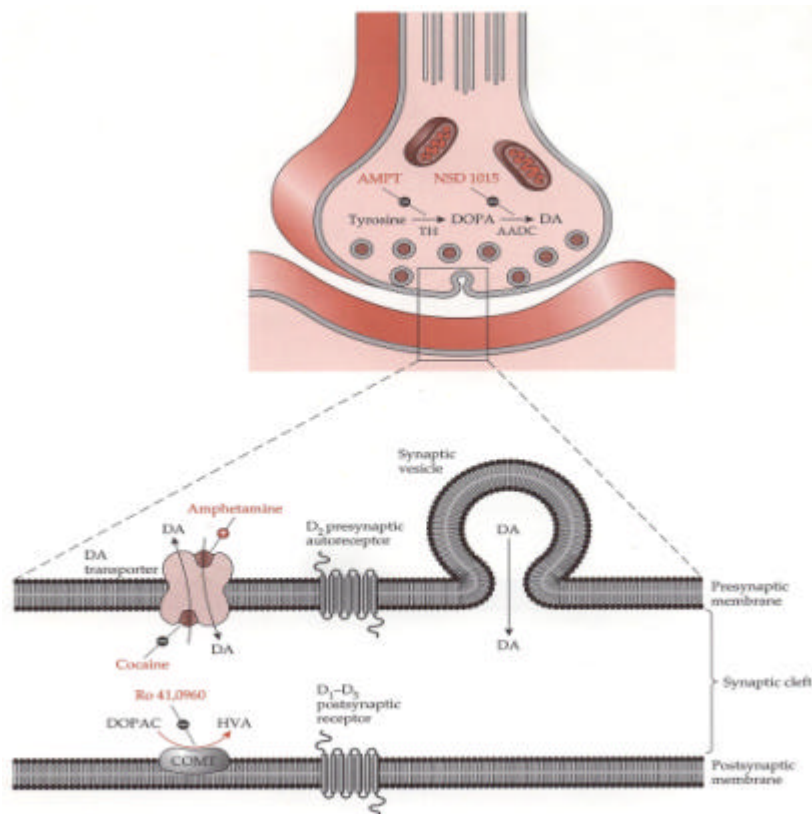
Das dopaminerge System spielt im zentralen Nervensystem eine entscheidende Rolle und ist morphologisch im Striatum lokalisiert. Das Striatum, welches sich aus Putamen und Nucleus caudatus zusammensetzt, bildet mit dem Nucleus subthalamicus, dem Claustrum, der Substantia nigra und dem Globus pallidus die sogenannten Basalganglien. Die Basalganglien, auch subkortikale Kerne genannt, übernehmen eine Mittlerstellung zwischen Großhirnrinde und Hirnstamm. Vereinfacht dargestellt erhalten die Basalganglien ihre Afferenzen vom zerebralen Cortex und projizieren über den Thalamus auf diesen zurück. Sie sind daher für die Auswahl und Erstellung von Bewegungsprogrammen äußerst wichtig. Diese Basalganglien sind neben der Steuerung der Extremitäten- und Augenmotorik an der

Verarbeitung und Wertung sensorischer Informationen sowie an der Anpassung des Verhaltens an den emotionalen und motivationalen Kontext beteiligt (65). Das Putamen und der Nucleus caudatus sind funktionell und entwicklungsgeschichtlich zusammengehörende Kerne. Beide Kerne besitzen dopaminerge Synapsen, bestehend aus einem prä- und postsynaptischen Anteil, welche durch den sogenannten synaptischen Spalt getrennt werden. Ein entsprechender Reiz, welcher durch sein Aktionspotential eine Depolarisation der präsynaptischen Nervenendigung bewirkt, veranlasst die Ausschüttung des Transmitters Dopamin aus den präsynaptischen Vesikeln in den synaptischen Spalt. Nach Diffusion des Dopamins zu spezifischen postsynaptischen Rezeptoren und der anschließenden Bindung an der Rezeptormembran werden in der postsynaptischen Zelle Ionenkanäle geöffnet. Der dadurch entstehende Ionenfluss bewirkt eine Veränderung des Membranpotentials, wodurch nun der Reiz weitergeleitet werden kann. Nach dem aktuellen Stand der Forschung werden fünf verschiedene Dopamin-Rezeptoren unterschieden, welche in zwei Gruppen unterteilt werden können. So aktiviert die Klasse der „D<sub>1</sub>-like“ Rezeptoren, zu denen der D<sub>1</sub> und der D<sub>5</sub> Rezeptor zählen, eine Adenylatcyclase im „second-messenger“ System, währenddessen die sogenannten „D<sub>2</sub>-like“ Rezeptoren D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> und D<sub>4</sub> einen inhibitorischen oder keinen Effekt auf die Adenylatcyclase ausüben (68).

Neuromediatoren wie zum Beispiel Dopamin verweilen nur einige Millisekunden im synaptischen Spalt. Der Dopaminspiegel wird durch Diffusion, enzymatischen Abbau in situ und hauptsächlich durch Wiederaufnahme durch sogenannte Transportersysteme reduziert. Zu diesen makromolekularen Systemen zählt auch der Dopamintransporter DAT.

Der DAT ist ein präsynaptisch, an den dopaminergen Nervenendigungen gelegener Protein-Komplex (142), welcher sich vor allem im perisynaptischen Raum befindet und die Rolle des Hauptregulationsmechanismus des Dopaminspiegels im synaptischen Spalt ausübt (67). Die zelluläre Konzentration des DAT bzw. der DAT-mRNA ist in den einzelnen dopaminergen Nuclei unterschiedlich und kann auch durch die dopaminergen Neuronen selbst beeinflusst werden (84). Dopaminreiche

Regionen wie das Striatum zeichnen sich auch durch eine hohe Dichte an DAT aus (3).



**Abbildung 1:** Übersicht des prä- und postsynaptischen dopaminergen Systems.

Bei zahlreichen pathologischen Veränderungen des Gehirns kommt es zu einer Veränderung der Dichte dieses Transporters. So konnte zum Beispiel bei Nachuntersuchungen von verstorbenen Patienten, welche an Morbus Parkinson oder an der Alzheimerschen Demenz erkrankt waren, von einer signifikanten Reduktion dieses Dopamintransporter berichtet werden (48,72). Ebenso wurde eine mögliche Verbindung zwischen dem Dopamintransporter-Gen (DAT-1) und dem Vorliegen eines Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) postuliert (26). Auch bei Schizophrenie und dem Vorliegen einer Kokainomanie scheint dieser Transporter eine große Rolle zu spielen (153). Der DAT ist ein wichtiger Angriffspunkt verschiedener Pharmaka, wie Amphetamine, Kokain oder Methylphenidat, welche

die Wiederaufnahme des Dopamins aus dem synaptischen Spalt blockieren. Daher besteht großes Interesse an einer Möglichkeit, diesen Transporter am Lebenden zu untersuchen (3).

## **2.2 Erkrankungen des dopaminergen Systems**

### **2.2.1 Allgemeine Aspekte**

Sowohl Ausfälle als auch funktionelle Störungen des dopaminergen Systems beim Menschen führen zu schwerwiegenden Krankheitsbildern. Zum einen sind hier neurologische Erkrankungen aus dem hypokinetisch-hypertonen Formenkreis wie zum Beispiel das Parkinsonsyndrom zu nennen. Dieses ist mit einer Störung des dopaminergen Systems und demzufolge mit einer Veränderung des Gleichgewichts zwischen dopaminergen und cholinergen Mechanismen zu Gunsten der Letzteren vergesellschaftet (134). Unabhängig von der Pathogenese führt dieses Ungleichgewicht zu einem für die Krankheit typischen Symptomenkomplex. Dazu zählen die vier motorischen Kardinalsymptome Akinese, Rigor, Tremor und Störung posturaler Reflexe, welche wahrscheinlich als Konsequenz der Akinese und des Rigors auftreten. Weiterhin werden bei diesem Syndrom auch nichtmotorische Symptome wie Depressivität, kognitive Leistungsmängel und vegetative Regulationsstörungen beobachtet (9). Pathophysiologisch sind vor allem die motorischen Symptome auf einen Dopaminmangel im internen System der Basalganglien zurückzuführen.

Beim Morbus Parkinson, der mit einer Inzidenz von 80-90% die häufigste Form des Parkinsonsyndroms darstellt, führt der Untergang von dopaminergen Neuronen der Pars compacta substantiae nigrae, welche in das Neostriatum projizieren, zu einem Dopaminmangel im Striatum. Klinisch manifestiert sich ein Parkinsonsyndrom erst dann, wenn etwa 50% der nigralen Neurone untergegangen sind bzw. wenn der striatale Dopamingehalt um etwa 70-80% vermindert ist. Außerdem kommt es auch zu einer Verminderung anderer biogener Amine wie

Noradrenalin und Serotonin im Raphekern, Azetylcholin im Nucleus basalis Meynert und GABA. Morbus Parkinson tritt meist idiopathisch auf. In manchen Fällen aber kann diese Krankheit auch autosomal dominant vererbt werden, wobei hier die Penetranz relativ gering ist **(68)**. Vom Morbus Parkinson müssen die Parkinsonsyndrome anderer Genese unterschieden werden. So kann zum Beispiel im Rahmen von anderen Multisystemdegenerationen durch eine Mitbeteiligung des prä- oder postsynaptischen Systems ein Parkinsonismus provoziert werden. Bei den symptomatischen Parkinsonsyndromen wird das klinische Bild meist medikamentös, zum Beispiel durch Blockade postsynaptischer dopaminerger Rezeptoren durch Neuroleptika, ausgelöst. Darüberhinaus ist das dopaminerge System von hohem wissenschaftlichen Interesse für das Verständnis und zur Entwicklung von neuen Therapieformen bei Kokainomanie **(159,161,163)** oder Essstörungen **(144)**. Letztendlich ist das dopaminerge System bei einer Vielzahl von Erkrankungen wie zum Beispiel bei der Schizophrenie oder der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung beteiligt oder spielt eine zentrale Rolle bei deren Behandlung.

## ***2.2.2 Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung***

Die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung, kurz auch ADHS genannt, ist laut verschiedener internationaler Studien mit einer Prävalenz zwischen 5-9% **(15)** bei Zugrundelegung der Kriterien des diagnostischen und statistischen Manuals psychischer Störungen der „American Psychiatric Association“ (DSM IV), die häufigste kinderpsychiatrische Störung **(57,122,148)**. Definitionsgemäß spricht man von einer ADHS, wenn bestimmte Symptome mit einer gewissen Häufigkeit auftreten. Zu den Hauptsymptomen werden verminderte Aufmerksamkeit und/oder Hyperaktivität bzw. Impulsivität, seit mehr als sechs Monaten bestehend, gezählt. Des Weiteren dürfen diese Symptome weiterhin nicht die Folge anderer psychiatrischer Erkrankungen sein. Dieses Krankheitsbild korreliert des öfteren mit mehreren anderen Symptomen wie Affektausbrüchen, Eigensinnigkeit, rechthaberischem

Verhalten, verminderter Frustrationstoleranz, vermehrtem Bedarf an Zuwendung, labiler Stimmungslage, Ablehnung durch Gleichaltrige und einem schlechten schulischen Leistungsniveau (166). Die betroffenen Patienten leiden somit unter ihren erheblichen familiären, schulischen und dadurch später auch beruflichen Problemen. Bis vor kurzem war es hierzulande in psychiatrischen Kreisen noch anerkannte Meinung, dass die Symptome in frühester Kindheit auftreten, um nach Reduzierung in der Adoleszenz im Erwachsenenalter zu sistieren.

Im amerikanischen Sprachraum wird dagegen schon seit einigen Jahren eine Persistenz der Störung bei etwa einem bis zwei Drittel der betroffenen Kinder im Erwachsenenalter postuliert (81,166). Die Hauptsymptome, welche beim Erwachsenen auftreten, sind Aufmerksamkeitsstörungen, motorische Störungen, Impulsivität, Desorganisation, Probleme im sozialen Umfeld und in persönlichen Beziehungen, emotionale Störungen und Stressintoleranz (11). Des Weiteren ist diese Störung ein allgemeiner, unspezifischer Risikofaktor für andere psychische Störungen, da sie zumindest auf deren Verlauf ungünstig modulierend wirken kann. Zu den komorbiden Störungen gehören nach Ebert und Heßlinger Missbrauch und Abhängigkeit von psychotropen Substanzen bei 20-60% der Kinder mit ADHS, vor allem bei Persistieren der Symptome im Erwachsenenalter, dissoziale Persönlichkeitsstörungen bei 12-30% der betroffenen Kinder, affektive Störungen und Angststörungen und die Häufung bipolarer Störungen oder Schizophrenien (43).

Als Folge des guten Ansprechens der Symptome von ADHS auf eine Therapie mit Stimulanzien bei Kindern (8) wurde die sogenannte Katecholaminhypothese als pathophysiologischer Erklärungsversuch entwickelt. Die im Laufe der Jahre durchgeführten biochemischen, neurophysiologischen und molekulargenetischen Untersuchungen zur Aufklärung möglicher Ursachen der ADHS lassen vermuten, dass auf genetischer Basis eine Dysfunktion der Katecholamine im fronto-striatalen System vorliegt (79). So konnten molekulargenetische Hinweise auf eine Beziehung zwischen ADHS und Polymorphismen des Dopamintransporter Gens (Chromosom 5p15.3) sowie des Dopamin D<sub>4</sub>-Rezeptor-Gens (Chromosom 11p15.5) gefunden werden (80). Wie schon zuvor erwähnt konzentriert sich das dopaminerge System vor

allem auf den präfrontalen Cortex, das Striatum und die Assoziationsbahnen zu Temporal- und Parietallappen. Aufgrund der Ergebnisse mehrerer Untersuchungen kann zusammenfassend gesagt werden, dass die neurobiologischen Auffälligkeiten bei der ADHS in erster Linie im fronto-striatalen System zu erwarten sind **(17,19,52)**. Hier wäre vor allem nach Störungen im Dopamin-Stoffwechsel zu suchen **(79)**.

Zu diesem Zeitpunkt ist es noch nicht abzusehen, in wie weit Schwangerschafts- oder Geburtskomplikationen zur Ausprägung der Symptome beitragen können. Des weiteren spielt auch, wie bei vielen psychiatrischen Erkrankungen, das Vorliegen einer Disposition zu ADHS, eine, wenn auch sicherlich nicht zu überschätzende, Rolle **(45)**. Dagegen konnte der oft postulierte Zusammenhang zwischen ADHS und exogenen Faktoren wie Zucker, Milch, Eiern, Phosphat und Nahrungsmittelzusätzen in kontrollierten Studien nicht nachgewiesen werden, auch wenn im Einzelfall nach einer Desensibilisierung bzw. Diät bei überempfindlich reagierenden Personen eine Besserung der Symptomatik beobachtet werden konnte **(79)**.

Bislang existieren weder technisch noch laborchemisch diagnostische Kriterien, um eine ADHS festzustellen. Zur Zeit kann die Diagnose nur durch eine richtige Interpretation der bestehenden Symptome, eine biographische Eigen- oder Fremdanamnese und die Verwendung von sogenannten Fragebögen, wie sie von Brown **(11)** oder Conners et al. **(25)** entwickelt wurden, gestellt werden.

Die Messung der Katecholamine und deren Metaboliten im Blut, Urin oder Liquor bei ADHS ergaben bis jetzt uneinheitliche Ergebnisse, welche zum Teil auch nicht bestätigt **(21,115,169)** werden konnten und sich somit als wenig zufriedenstellend darstellten. Zum einen ist die Beziehung von neuronaler Aktivität zu Neurotransmitter- und Metabolitenspiegel noch nicht völlig aufgeklärt **(24,125,169)**. Zum anderen beeinträchtigt die Existenz der gleichen Neurotransmitter außerhalb des ZNS die Aussagekraft. Des weiteren erlaubt diese Untersuchung keine genaue Identifikation und Korrelation zu bestimmten Hirnarealen.

Quantitative EEG-Messungen ergaben zwar im Vergleich zu den Kontrollpersonen eine Verlangsamung über dem frontalen Cortex **(90,116)**. Diese Unter-

suchungstechnik ist aber laut Tannock als diagnostisches Verfahren noch nicht anwendbar (149).

Die Ergebnisse von kranialen Computertomographien und Magnetresonanztomographien liefern bis zum jetzigen Zeitpunkt nur unspezifische Ergebnisse, so dass meist kein diagnostischer Einsatz in Erwägung gezogen werden kann. So konnten im CCT keine relevanten strukturellen Veränderungen nachgewiesen werden (143) und auch das MRT lieferte bislang teilweise widersprüchliche Informationen. So konnte eine postulierte signifikante Größenabnahme des rechten Frontalhirns, des Kleinhirns, des rechten Globus Pallidus und des rechten Nucleus caudatus (18), von Casey et al. bezüglich des rechten Frontalhirns und des Nucleus caudatus bestätigt werden (17), während Untersuchungen von Mataro et al. eine Vergrößerung des Nucleus caudatus ergaben (110).

Vor allem die Korrelation von ADHS mit dem DAT ist von außerordentlichem Interesse, da dieser Dopamintransporter Angriffspunkt der meisten zur Behandlung von ADHS verschriebenen Medikamente, wie Methylphenidat (MPH), Pemolin und Dexamphetamin, ist (162). Der therapeutische Effekt des Methylphenidat wird durch eine Erhöhung des synaptischen Dopaminspiegels erklärt, welche durch eine Blockade des DAT hervorgerufen wird. Dabei konnte vor allem ein guter Effekt auf Unruhe, Aufmerksamkeitsdefizit, Impulsivität, depressive Verstimmung und Irritabilität nachgewiesen werden, ohne dass sich eine Toleranz entwickelte (165). Die Untersuchung des Dopamintransporters DAT vor und nach Therapie mit Methylphenidat mittels SPECT-Aufnahmen ermöglicht eine in-vivo Interpretation des präsynaptischen dopaminergen Systems und kann zum Verständnis der pathologischen Vorgänge bei dieser Krankheit beitragen. Des weiteren könnten somit auch Anhaltspunkte für eine denkbare Wirkungsweise des Methylphenidats bei der Therapie des ADHS dargelegt werden.



### ***2.2.3 Schizophrene Störungen***

Schizophrenie ist eine chronische Erkrankung, die weltweit erhebliche psychologische und ökonomische Kosten verursacht. Die Krankheitsentstehung ist multifaktoriell und wird unter anderem von der intraindividuellen psychischen Entwicklung, der Umgebung und von genetischen Faktoren beeinflusst. Die Krankheit ist durch einen Komplex aus multiplen Symptomen charakterisiert, welche auf verschiedene Art und Weise miteinander kombiniert, auftreten können. Diese Mannigfaltigkeit in der Symptomzusammenstellung bewirkt eine bemerkenswerte Diversität der Beschwerden bei den Patienten. Klinisch werden zwei Hauptsymptome unterschieden: Die sogenannten Plus- oder Produktivsymptome, wie inhaltliche und formale Denkstörungen, Halluzinationen, Wahn, Ich-Störungen und bizarres Verhalten sowie die sogenannten Minus- oder Negativsymptome wie Affektarmut, Störungen in Antrieb, Intentionalität und Psychomotorik (126).

Bei dem Krankheitsbild der schizophrenen Störung hat die sogenannte Dopaminhypothese der Schizophrenie zur Zeit immer noch die größte heuristische Bedeutung. Sie postuliert prä- und postsynaptische Regulationsstörungen des Dopaminstoffwechsels mit resultierender dopaminerger Überaktivität in limbischen Hirnregionen und möglicherweise dopaminerger Unteraktivität im Frontalhirn (16,75).

Postmortem- und PET-Untersuchungen ergaben eine Zunahme der Dichte von Dopamin-Rezeptoren bei an schizophrenen Störungen erkrankten Patienten, so dass eine Rolle der Dopamin-Rezeptoren bei dieser Krankheit postuliert werden konnte (105). Auch erste SPECT-Untersuchungen von Dopamin-D<sub>2</sub>-Rezeptoren konnten zum Teil eine Beteiligung dieser Rezeptoren bei schizophrenen Störungen nachweisen (130). Diese Untersuchungen konnten aber bis vor kurzem zu keinem einheitlichen Ergebnis führen, da die Resultate sowohl bei PET- als auch bei SPECT-Aufnahmen zum Teil sehr kontrovers waren (10,96,98,130). Eine mögliche Erklärung für diese sich zum Teil widersprechenden Ergebnisse könnte sein, dass anscheinend

ein hyperdopaminergem Status bei der Schizophrenie nur während der Initialerpisode und bei Rückfällen, nicht aber während Remissionsphasen nachweisbar ist (10).

Des Weiteren wurde festgestellt, dass in frühen Stadien der Erkrankung Patienten supersensitiv auf eine dopaminomimetische Medikation mit einer Zunahme der Symptomatik reagieren. Diese klinischen Supersensitivitäten auf Dopamin könnten somit möglicherweise auf eine Erhöhung der Dichte der postsynaptischen Dopamin-D<sub>2</sub>-Rezeptoren hinweisen.

Ein weiterer Stützpunkt dieser Hypothese ist die Tatsache, dass die für diese Erkrankung typischen Symptome, in diesem Fall vor allem die Plusssymptome, durch eine gezielte Therapie mit Neuroleptika gelindert werden können (74). Die antipsychotische Wirkung dieser Medikamente basiert auf einer selektiven Blockade der Dopamin-D<sub>2</sub>-Rezeptoren (95,140). Dies gilt auch für atypische Neuroleptika wie zum Beispiel Clozapin, welches am „D<sub>2</sub>-like“ Dopamin-D<sub>4</sub>-Rezeptor bindet. Umgekehrt können Substanzen, wie Amphetamin die eine erhöhte Dopaminausschüttung bewirken, psychose-ähnliche Zustände provozieren. Auch bezüglich Erkrankungen aus dem affektiven Formenkreis gibt es Hinweise auf eine Beteiligung des dopaminergen Systems (44).

PET-Studien zur Messung der Dopamin-Synthese zeigten mittels [<sup>18</sup>F]DOPA und [<sup>11</sup>C]DOPA zum Teil eine Aktivitätszunahme im präsynaptischen dopaminergen System (63,137), dieses Ergebnis konnte aber von der Arbeitsgruppe von Dao-Castellana nicht nachvollzogen werden (28).

Auch Untersuchungen einer möglichen Beteiligung des Dopamintransporters bei nicht behandelten schizophrenen Patienten konnten bis jetzt keine einheitlichen Ergebnisse zeigen. So zeigten die meisten post-mortem Studien mit unterschiedlichen PET-Liganden keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Dichte an DAT im striatalen Gewebe zwischen Patienten mit Schizophrenie und normalen Kontrollen (23,78,127). Jedoch sollte berücksichtigt werden, dass bei post-mortem Studien meist ältere Menschen nach langer Krankheitsdauer untersucht werden. Der altersabhängige Verlust des Dopamintransporters DAT (155,157) könnte aber eine

erhöhte Dichte des DAT während der frühen und akuterer Phase der Krankheit verdecken (97).

Des weiteren besteht die Hypothese, dass mit zunehmendem Krankheitsverlauf die Schizophrenie mit einem beschleunigten Verlust des DAT einhergeht. Eine anhaltende Hyperaktivität der dopaminergen Neuronen, welche einen oxidativen Stress verursacht und so im Laufe der Zeit zu einem neurotoxischen Verlust der Dopaminneuronen führen soll, könnte dafür eine denkbare Erklärung sein (101).

Eine in-vivo Untersuchung mittels [<sup>99m</sup>Tc]TRODAT-1 und [<sup>123</sup>I]IBZM zur gleichzeitigen Darstellung des präsynaptischen Dopamintransporters und der Dopamin-D<sub>2</sub>-Rezeptoren bei oben genannten Symptomenkomplexen vor und nach Medikation mit einem Neuroleptikum wie zum Beispiel dem atypischen Neuroleptikum Amisulprid ist somit auch bezüglich der Pharmakodynamik von hohem wissenschaftlichen, therapeutischen und diagnostischen Interesse.

Das substituierte Benzamid-Derivat Amisulprid bindet hochselektiv an die postsynaptischen D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub>-Rezeptoren. Bei Patienten mit schizophrener Störung konnten eine Verminderung der Minussymptomatik bei niedriger Dosierung (um 300 mg/d) und eine gute Wirksamkeit bei der Behandlung der klassischen Form der Schizophrenie bei höheren Dosen (400/800 bis 1200 mg/d) nachgewiesen werden (7).

## 2.3 Bildgebung des dopaminergen Systems

Die Zahl der Radiopharmaka, die in der Rezeptordarstellung mittels PET und seit einiger Zeit mittels SPECT eingesetzt werden können, hat innerhalb der letzten Jahre drastisch zugenommen. Demzufolge ist es eine logische Konsequenz, dass heutzutage für Forschung und klinische Routine mehrere Liganden für PET- und SPECT- Untersuchungen zur Verfügung stehen, welche die Darstellung des prä- und postsynaptischen dopaminergen Systems erlauben. Die Ergebnisse der verschiedenen Studien können aber aufgrund der Verwendung unterschiedlicher Liganden und demzufolge respektiver anderer Auswertungsmethoden schwer miteinander verglichen werden. So konnte zum Beispiel eine mittels PET-Untersuchungen mit Methyl-Spiperone festgestellte Erhöhung der Rezeptorenzahl bei Schizophrenie (168) durch PET-Messungen mit Raclopride nicht nachvollzogen werden (47).

Durch den Erfolg in der Herstellung und in der Bildgebung durch PET-Liganden wurde auch die Entwicklung geeigneter SPECT-Liganden vorangetrieben. Die zur Zeit gängigsten SPECT-Liganden, welche für die Darstellung des dopaminergen Systems entwickelt wurden, sind [ $^{123}\text{I}$ ]IBZM für die Dopamin-D<sub>2</sub>-Rezeptoren und [ $^{123}\text{I}$ ] $\beta$ -CIT für den Dopamintransporter DAT.

Die höchste Dichte an Dopamin-Rezeptoren wird im Nucleus caudatus und im Putamen sowohl durch in-vitro (59,76) als auch durch in-vivo (46) Studien postuliert. Hierbei ist hervorzuheben, dass sich beim dopaminergen System die Dichte des prä-synaptischen Anteils, des Dopamintransporters und der postsynaptischen Dopamin-D<sub>2</sub>-Rezeptoren in den verschiedenen Hirnstrukturen deutlich voneinander unterscheiden, wodurch im Vergleich zu anderen Neurotransmittersystemen sehr gute diagnostische Möglichkeiten resultieren.

Beim Normalkollektiv konnte eine symmetrische Seitenverteilung sowohl der Dopamin-D<sub>2</sub>-Rezeptoren als auch der Dopamintransporter DAT festgestellt werden. Etwaige Abweichungen von der Norm, wie zum Beispiel Asymmetrien, Minder- oder Mehranreicherungen sind meist pathologisch und gehen auch fast immer mit einem klinisch korrelierenden Bild einher. Bei der Datenauswertung muss die alters-

abhängige Abnahme sowohl des DAT als auch von den Dopamin-D<sub>2</sub>-Rezeptoren berücksichtigt werden (118,157,160), welche als Ergebnis eines altersbedingten Verlustes von striatalen Neuronen, von afferenten Neuronen oder einer verminderten Rezeptor-Synthese interpretiert werden kann. Die Erfassung des dopaminergen Systems ist sowohl für die frühe Diagnose als auch für die Verlaufskontrolle extrapyramidaler Erkrankungen von höchstem Interesse.

Zum Beispiel kann man mittels [<sup>123</sup>I]IBZM, [<sup>123</sup>I]β-CIT oder [<sup>123</sup>I]IPT eine sichere Differentialdiagnose des Morbus Parkinson zu Parkinsonsyndromen stellen. Wie zuvor beschrieben kommt es beim idiopathischen Parkinsonismus verglichen zum Normalkollektiv zu einem, im Vergleich zum Nucleus caudatus im Putamen, stärker ausgeprägten Verlust der präsynaptischen DAT-Bindungsstellen (150), welche zu einer Minderspeicherung des [<sup>123</sup>I]IPT führt. Währenddessen kann die Bindung von [<sup>123</sup>I]IBZM an die postsynaptischen Dopamin-D<sub>2</sub>-Rezeptoren dem zur klinisch führenden Seite kontralateral gelegenen Striatum direkt oder im Sinne einer kompensatorischen Hypersensitivität erhöht sein. Dies ermöglicht dem Kliniker auch eine Abschätzung der Erfolgchancen und des Ansprechens des Patienten auf eine L-Dopa-Therapie, welche funktionsfähige Dopamin-D<sub>2</sub>-Rezeptoren benötigt. Da diese Radiopharmaka mit dem selben Radionuklid gekoppelt sind, kann eine simultane Messung beider Komponenten des dopaminergen Systems mit diesen Tracern nicht durchgeführt werden.

Im Rahmen eines Parkinsonsyndroms bei Neuroleptikatherapie oder bei Multisystemerkrankungen zeigt sich eher eine Minderspeicherung von [<sup>123</sup>I]IBZM an den Dopamin-D<sub>2</sub>-Rezeptoren. Weitere Anwendungsbeispiele durch Veränderungen an den Dopamin-Rezeptoren sind Morbus Huntington und tardive Dyskinesien.

Aber auch im Rahmen von ADHS konnten schon erste Erfahrungen in Bezug auf Anreicherungen und Speicherungen im dopaminergen System gesammelt werden. So stellten Dougerthy et al. bei einer mittels [<sup>123</sup>I]Altropane durchgeführten Studie nach vollzogener Alterskorrektur eine Erhöhung des DAT um 70 % im Striatum bei Patienten mit diagnostiziertem ADHS an allerdings nur 5 Patienten fest (34). Es bedarf weiterer Studien, um pathophysiologische Vorgänge beim ADHS abzuklären

und die Wirkung der zur Zeit angewandten Medikation zu beurteilen bzw. neue Medikamente zu testen.

Bei den psychiatrischen Erkrankungen wurde bis jetzt vor allem das Augenmerk auf den schizophrenen Formenkreis gerichtet. Hier waren speziell die Bindung von Dopaminantagonisten und Neuroleptika an Dopamin-D<sub>2</sub>-Rezeptoren wie auch das Auftreten einer extra-pyramidalen Symptomatik in Bezug auf die Wirkung typischer und atypischer Neuroleptika **(6,41,42)** von wesentlichem wissenschaftlichen Interesse. Neuere Forschungsprojekte untersuchen mittels PET-Aufnahmen eine Beteiligung des Dopamintransporters DAT bei schizophrenen Störungen **(92,93)**.

## 3 Darstellung des dopaminergen Systems

### 3.1 Grundlagen der Bildgebung

#### 3.1.1 Prinzip der Szintigraphie

Im Jahr 1948 entwickelte Moore die sogenannte Gammaencephalographie (117). Mittels dieser Methode konnten durch die Gabe von mit radioaktivem  $^{131}\text{I}$  markierten Fluoreszein Hirntumore lokalisiert werden. Dazu registrierte Moore die von dem Radiopharmakon emittierte  $\gamma$ -Strahlung mittels eines auf der Schädelkalotte platzierten Geiger-Müller-Zählrohres. Diese  $\gamma$ -Strahlung entsteht durch die beim Übergang eines sich in einem energetisch höheren Zustand befindlichen Kerns in den Grundzustand freiwerdende, elektromagnetische Energie. Diese Strahlung wird nicht durch elektrische oder magnetische Felder abgelenkt, ist dem Licht ähnlich und besitzt höhere Energien. Dieser angeregte Zustand kann sich durch Beschuss des Kerns mit Strahlung oder bei einem  $\alpha$ - oder  $\beta$ - Zerfall einstellen.

Es folgten Verbesserungen in der Szintillationsdetektortechnik, die Einführung der Radialmethode (Ausrichtung der Detektoren auf einen bestimmten Punkt im Gehirn und deren Versetzung in festgelegten Abständen (136)) und später die Einführung der Orthogonalmethode (Mäanderförmige automatische Führung der Detektoren um das zu untersuchende Organ und Wiedergabe der Aktivitätsverteilung mittels analoger Druckapparatur). Die Einführung der sogenannten Anger Gamma-kamera (5), welche im Gegensatz zu den rotierenden Systemen die gleichzeitige Registrierung der räumlichen und zeitlichen Aktivitätsverteilung ermöglichte, leistete den größten Beitrag für die Verbesserung der nuklearmedizinischen Bildgebung.

Heutzutage differenziert man zwischen planaren Szintigraphien, welche die Aktivitätsverteilung aus einer Richtung registrieren und daraus ein Summationsbild errechnen und der tomographischen Szintigraphie, bei der Schnittbilder berechnet werden können.

### 3.1.2 Gammakamera

Aufgrund der universellen Einsatzmöglichkeiten und der Fähigkeit, dynamische Funktionsabläufe darzustellen, hat die Gammakamera den Scanner heutzutage fast vollständig ersetzt (62). Verglichen mit dem Scanner ermöglicht ein größerer Kristalldurchmesser bei der Gammakamera eine deutliche Reduzierung der Aktivitätsdosis oder der Aufnahmezeit, da mehr Signale pro Zeiteinheit registriert werden können. Im Gegensatz zu Systemen mit bewegtem Detektor erfasst die Gammakamera den gesamten Bildbereich gleichzeitig. Ihr Messkopf, der anhand eines Stativs über dem Patienten positioniert wird und gegen Umgebungs- und Höhenstrahlung mittels eines Gehäuses abgeschirmt wird, besteht aus einem Kollimator und einem großen Szintillationskristall aus NaI(Tl) von 25-42 cm Durchmesser. Eine flächendeckende Anzahl von Sekundärelektronenvervielfachern (Photomultipliern) ist über ein Lichtsystem mit dem Kristall verbunden (147). Die vom Patienten emittierten  $\gamma$ -Quanten erfahren durch die obligate Passage durch den Kollimator eine sogenannte Richtungsanalyse, das heißt, dass nur die Strahlung einer vorgegebenen Richtung den Kristall erreichen und dort Lichtblitze erzeugen kann. Diese Lichtblitze werden nun in den Photomultipliern in verstärkte elektrische Impulse umgewandelt. Die von den Sekundärelektronenvervielfachern ausgehende Impulshöhe (Z-Signal) hängt ab von der einfallenden Lichtintensität und von deren Abstand zum Absorptionort im Kristall, welcher durch die geringe Dicke des Kristalls identisch mit dem Auftreffpunkt des  $\gamma$ -Quants ist. Durch eine Ortsanalyse des Auftreffpunktes wird eine Ortsadresse mit den vier Ortssignalen ( $X^+$ ,  $X^-$ ,  $Y^+$ ,  $Y^-$ ) ermittelt. Deren Häufigkeitsverteilung kann als direktes Bild der örtlichen Verteilung des Quantenflusses, der in den Kristall einfällt, angesehen werden und liefert das sogenannte Szintigramm.

Die für die szintigraphische Abbildung erforderliche Ermittlung des Entstehungsortes des radioaktiven Zerfalls im Objekt wird durch den sogenannten Kollimator ermöglicht. Dieser bewirkt wie zuvor bereits erläutert, als Optik, die Richtungsanalyse. Dadurch führt er eine senkrechte Projektion der dreidimensionalen



Aktivitätsverteilung in die zweidimensionale Kristallebene durch (70). Die für die Szintillationskameras verwendeten Kollimatoren bestehen aus Öffnungen, auch Bohrungen genannt, welche durch Wände (Septen), meistens aus Blei, voneinander getrennt sind. Wegen der unterschiedlichen Strahlungsenergien der in der Nuklearmedizin verwendeten Nuklide und der daraus resultierenden unterschiedlichen Durchdringungsfähigkeit der eingesetzten  $\gamma$ -Strahler, muss die Septendicke mit ansteigender  $\gamma$ -Energie zunehmen (123) um die Septenpenetration zu reduzieren. So kann man die benötigte Ausbeute beeinflussen, indem schräg zur Achse der Bohrungen fliegende  $\gamma$ -Quanten nicht den Kollimator passieren können, sondern von den Bleisepten absorbiert werden. Abhängig vom zu untersuchenden Organ werden verschiedene Kollimatoren verwendet. Diese unterscheiden sich in Septendicke, Bohrungsdicke, Bohrungslänge, Bohrungswinkel und auch Form der Bohrung und sind somit für die räumliche Auflösung der jeweiligen Aufnahmen verantwortlich. Für die Aufnahmen des Gehirns haben sich Fan-Beam-Kollimatoren durchgesetzt. Diese konvergierenden Kollimatoren, sorgen für eine Vergrößerung und Verzerrung der Abbildung des zu untersuchenden Objekts bei gleicher oder verbesserter Ortsauflösung. Die Empfindlichkeit ist dabei abstandsabhängig, so dass man von einem fokussierenden System sprechen kann.

### ***3.1.3 Messprinzip der Single-Photon-Emissions-Computer-Tomographie (SPECT)***

Mit ihrer szintigraphischen Aufnahme erzielen Gammakameras ein zweidimensionales Bild der Aktivitätsverteilung eines dreidimensionalen Objekts. Diese planaren Bilder geben somit nur unbefriedigende Aussagen über Aktivitätsverteilungen in der „Tiefe“ des untersuchten Organs. Dazu reduziert auch die Anreicherung vor und nach der gezielten Struktur durch Überlagerung den Bildkontrast. Um dieses Problem der sogenannten „Single-slice-Maschinen“ zu umgehen, werden „Multi-slice-Geräte“ eingesetzt, mit denen dreidimensionale Bilder hergestellt werden

können. Um solche tomographischen Bilder liefern zu können, müssen hierbei die Kamerasysteme Bilder aus unterschiedlichen Aufnahmepositionen akquirieren. Dies kann zum einen mittels Ringsystemen, die meist besser aber auch teurer sind (156), oder auch durch rotierende Gammakameras erfolgen. Für SPECT haben sich rotierende Systeme mit zwei oder drei Kameraköpfen auf einem Kreisbogen montiert fast überall durchgesetzt, wodurch die Untersuchungszeit beziehungsweise die zu applizierende Aktivitätsmenge reduziert werden kann. Die Rotation erfolgt, durch einen Rechner gesteuert in bestimmten Winkelschritten, in denen auch Einzelaufnahmen der Aktivitätsverteilung angefertigt werden. Grundsätzlich sollte die rotierende Kamera so eng wie möglich am Untersuchungsobjekt vorbeigeführt werden, das heißt der Radius der Rotation soll so klein wie möglich gewählt werden, um Auflösungsverluste zu vermeiden.

Das Prinzip der Tomographie basiert auf der Messung eindimensionaler Projektionen einer Objektschicht, deren Dicke von der Form und Breite des Messstrahls, auch „Line of response“ genannt, abhängig ist. Die entlang dieses Messstrahls gemessene Aktivität ergibt die Strahlensumme in  $s^{-1}$ . Durch lineares Verschieben der Sonde und Addition der gemessenen Strahlensummen erhält man die sogenannte Parallelprojektion. Mehrere, unter verschiedenen Winkeln aufgenommene eindimensionale Parallelprojektionen, die in eine Bildmatrix winkeltreu projiziert werden, ergeben die sogenannte Rückprojektion. Man erhält anhand der Rückprojektionen ein zweidimensionales Bild der Objektschicht, vorausgesetzt es gelingt, die Objektschicht entsprechend dünn zu wählen, um sie als zweidimensional ansehen zu können (70). Der Rechner speichert neben diesen Aufnahmen noch andere wichtige Daten, wie zum Beispiel die Stellung des Kamerakopfes, um Bilder bestmöglichst zu rekonstruieren, wie im folgenden Kapitel ausführlich beschrieben wird.

### **3.1.4 Bildrekonstruktion**

Aus der akquirierten Datenmenge kann analog zu den in den PET-, CT- und MRT-Untersuchungen verwendeten Algorithmen die räumliche Aktivitätsverteilung berechnet und als Schnittbild wiedergegeben werden. Somit kann aus einer transversalen Rotation ein Schichtensatz rekonstruiert werden, von dem sich koronare, sagittale, transversale oder schräge Tomogramme gewinnen lassen (171).

Das am häufigsten verwendete Verfahren zur Rekonstruktion eines Objektes aus seinen Projektionen ist die gefilterte Rückprojektion, bei der die einzelnen Projektionen gleichmäßig mit einem Filter gefaltet und anschließend auf die rekonstruierte Bildebene rückprojiziert werden. Die Intensität einer Rückprojektionslinie ist proportional zur gemessenen Impulszahl des Messpunktes, das heißt der gemessene Pixelinhalt wird gleichmäßig auf alle Pixel in der rekonstruierten Bildebene, die in Richtung des Projektionsstrahls liegen, verteilt. Aus der additiven Überlagerung der Einzelprojektionen ergibt sich die Bildverteilung. Ein Maximum entsteht am Ort des zu untersuchenden Objekts. Am Objektrand kommt es durch die Rückprojektionslinien zu Artefakten, da fälschlicherweise durch die Rückprojektionen Pixel in der rekonstruierten Matrix mit Impulsen belegt werden, die keinem Objekt entsprechen (123). Diese Artefakte müssen mit einem passenden Filter korrigiert werden. Unter einem Filter ist eine mathematische Funktion des Ortes zu verstehen, die auf die Messdaten angewendet wird. Ungewollte Hintergrundsignale durch angrenzende Strukturen und Rauschartefakte durch Compton- und Streustrahlung werden somit reduziert. Bei der gefilterten Rückprojektion können aber Fehler, die schon in den Projektionsdaten vorhanden sind (z.B. Schwächung im Gewebe) nicht beseitigt werden. Die in dieser Arbeit beschriebenen SPECT-Untersuchungen wurden mit einem sogenannten Low Pass Filter nachbearbeitet. Hier werden hochfrequente Rauschanteile, die kaum Informationen enthalten, unterdrückt. Bei der Einstellung des Filters wird mittels einer „Cut-Off-Frequenz“ die Güte der Rauschunterdrückung bestimmt. Dabei verhält sich die Schärfe der Abbildung umgekehrt proportional zur Reduktion des Rauschens. Das bedeutet, dass durch einen

abnehmenden „Cut-Off“-Wert eine bessere Unterdrückung des Rauschens zu Lasten der Auflösung erwirkt wird, da dabei auch Bildinformationen verloren gehen.

## **3.2 Darstellung des dopaminergen Systems mittels [<sup>99m</sup>Tc]TRODAT-1**

### ***3.2.1 Radiopharmaka für die DAT-Darstellung***

Die bereits beschriebene Beteiligung des DAT an pathologischen, neurologischen und psychiatrischen Prozessen führte zu einer vermehrten Entwicklung von diagnostisch anwendbaren Radiopharmaka. Die Bedeutung der Untersuchung des DAT wurde vor allem durch die Tatsache deutlich, dass die meisten Medikamente oder Krankheiten eine kompensatorische Veränderung des Dopamintransporters bewirken, ehe sich die Dichte der postsynaptischen Dopamin-Rezeptoren verändert (121). Dies führte dazu, dass mehrere radiomarkierte Tropanderivate und Kokainanaloga, welche den DAT binden und die Wiederaufnahme von Dopamin verhindern, erfolgreich für die Darstellung des Dopamintransporters im zentralen Nervensystem mittels PET und SPECT entwickelt wurden. Die Erprobung erster Liganden erfolgte insbesondere durch in-vitro Untersuchungen, wodurch auch potentiell anwendbare Liganden wie [<sup>3</sup>H]GBR12,935, [<sup>3</sup>H]Mazindol und [<sup>3</sup>H]CFT (WIN35,428), isoliert werden konnten (14,69,107,138). Weitere Fortschritte wurden vor allem zuerst durch PET, später auch durch SPECT in-vivo Studien erzielt. Dabei wurden diese Liganden zum Teil mit passenden Radionukliden kombiniert oder weiter neu- beziehungsweise weiterentwickelt. Die Vorreiterrolle von PET bei der Weiterentwicklung für SPECT anwendbarer Liganden spiegelt sich auch hier wieder.

In den letzten Jahren haben einige Arbeitsgruppen den DAT in-vivo mittels PET erforscht (113,114,158). Dabei wurde über eine Vielzahl von PET-Liganden berichtet. Die weiteste Verbreitung, aufgrund seiner hohen Affinität zum DAT-System hat wohl [<sup>11</sup>C]WIN 35,428 erreicht . Weitere Forschungsgruppen konnten über Ergebnisse von Studien über Radiopharmaka für die Erforschung und selektive

Darstellung des Dopamintransporters DAT wie [ $^{11}\text{C}$ ]Nomifensin, [ $^{11}\text{C}$ ]Kokain (**50**), [ $^{11}\text{C}$ ]Methylphenidat (**33,54**), [ $^{11}\text{C}$ ] $\beta$ -CIT (**124**), [ $^{11}\text{C}$ ] $\beta$ -CIT-FP (**60,106**), [ $^{18}\text{F}$ ]GBR 13,119 (**77**) berichten.

Um umfassendere Untersuchungsstudien durchführen zu können, richteten sich viele Bemühungen auf die Entwicklung von SPECT-fähigen Liganden für die selektive Darstellung des DAT. Dies fand in vielen Fällen durch die Kopplung eines anderen Radionuklids an den schon durch PET erprobten Liganden statt. Das zur Zeit am häufigsten für SPECT-Untersuchungen verwendete [ $^{123}\text{I}$ ] $\beta$ -CIT (**150**) zeichnet sich durch gute Anwendbarkeit für die Evaluation des DAT bei gesunden Probanden (**99,141,155**), und eingeschränkt auch bei Patienten mit Morbus Parkinson (**66,108**), aus. Ein möglicher Nachteil von [ $^{123}\text{I}$ ] $\beta$ -CIT ist sein unvorteilhaftes kinetisches Verhalten, da eine für die Bildgebung ausreichende Gleichverteilung erst 18 bis 24 Stunden nach intravenöser Injektion erfolgt (**150**). Zusätzliche neuere Kokainanaloga entstanden zum Teil durch Weiterentwicklung von [ $^{123}\text{I}$ ] $\beta$ -CIT und weisen ein viel früheres Anreicherungsmaximum in den Basalganglien auf, wie es zum Beispiel bei [ $^{123}\text{I}$ ]Altoprane (**49**), [ $^{123}\text{I}$ ] $\beta$ -CIT-FP und [ $^{123}\text{I}$ ] $\beta$ -CIT-FE (**1,85**) und auch [ $^{123}\text{I}$ ]IPT (**88,120,150**) der Fall ist. Alle bisher beschriebenen Liganden für das DAT-System sind mit  $^{123}\text{I}$  markiert. Dieses Zyklotronprodukt kann in den meisten nuklearmedizinischen Abteilungen nicht hergestellt werden und steht somit kaum abrufbereit zur Verfügung, wodurch die Kosten für diese Untersuchungen enorm steigen. Damit lässt sich die geringe Anwendung dieser Liganden und dieser Untersuchungen im klinischen Alltag erklären. Die Entwicklung und Einführung eines kostengünstigeren, leicht einsetzbaren Radiopharmakons würde diese Probleme beheben und wahrscheinlich die SPECT-Aufnahmen des Dopamintransporters als Routinediagnostik bei Krankheiten mit einer Beteiligung des DAT erscheinen lassen.

### 3.2.2 Entwicklung von [<sup>99m</sup>Tc]TRODAT-1

Das Radionuklid Technetium-99m (<sup>99m</sup>Tc), erstmals 1957 beschrieben, wurde seit der Kommerzialisierung erster <sup>99</sup>Mo/<sup>99m</sup>Tc-Generatoren 1965 schnell zum meist verwendeten Nuklid in der nuklearmedizinischen Diagnostik, da nun dank dieser Generatoren das gewünschte Produkt jederzeit uneingeschränkt zur Verfügung steht. Da Technetium-99m im täglichen Gebrauch in der Nuklearmedizin das am häufigsten benutzte Radionuklid ist (etwa 95% der Routineuntersuchungen werden mit <sup>99m</sup>Tc durchgeführt), erschien die Entwicklung eines <sup>99m</sup>Tc markierten, rezeptorspezifischen Radiopharmakons, für die Untersuchung des DAT im zentralen Nervensystem als nützlich (89). Technetium-99m markierte Radiopharmaka zeichnen sich sowohl durch ein für die Energieauflösung von Gammakameras ideales mittleres Energiemaximum bei 140 keV, eine niedrige Patientendosis, eine angemessene physikalische Halbwertszeit von 6 h als auch geringe Herstellungskosten aus und sind deswegen für den täglichen Gebrauch in der Nuklearmedizin hervorragend geeignet (167).

Die besondere Schwierigkeit bei der Entwicklung von <sup>99m</sup>Tc-markierten Radiopharmaka für die Bildgebung des Gehirns liegt in der Tatsache begründet, dass die Moleküle im Gegensatz zur Markierung mit Jod einen Chelatbildner benötigen, um das Metall Technetium an die Trägersubstanz zu binden. Hierdurch wird das Molekulargewicht der entsprechenden Radiopharmaka so groß und ihre chemische Struktur so unförmig, dass der prozentuale Uptake im Hirngewebe stark absinkt .

Bei der Entwicklung und Forschung nach DAT-SPECT geeigneten <sup>99m</sup>Tc markierten Tropanderivaten stellte sich [<sup>99m</sup>Tc]TRODAT-1 [2-[[2-[[[3-(4-chlorophenyl)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1.]oct-2-yl]methyl](2-mercaptoethyl)amino]-ethyl]amino]ethane-thiolato(3-)-N2,N2',S2,S2']oxo-[1R-(*exo-exo*)]-<sup>99m</sup>Tc-Technetium als die aussichtsreichste Substanz dar. So konnten wichtige und erforderliche Eigenschaften für die Darstellung von ZNS-Rezeptoren eingehalten werden. Diese Mischung zeichnet sich mit einem Molekulargewicht von < 750 durch seine geringe Größe, eine gute Lipophilie (Verteilungskoeffizient um 50-1000), hohe

Bindungsaffinität ( $K_i < 10\text{nM}$ ) und Selektivität und durch eine gute Aufnahme im Gehirn (bei Ratten  $> 0,5\%$  Dosis/Organ 2 min nach i.v. Injektion) aus und erwies sich in in-vitro Studien als potentiell nützlicher Ligand für die Darstellung des DAT (112).

Kung et al. (89) untersuchten das Bindungsverhalten von [ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ]TRODAT-1 in in-vivo Tierversuchen und fanden eine selektive Anreicherung am Dopamintransporter im Striatum bei vernachlässigbar kleinem geschlechtsspezifischen Unterschied. Eine durch [ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ]TRODAT-1 gemessene Verminderung des DAT bei mit 6-Hydroxy-Dopamin geschädigten Ratten (89) sowie die Ergebnisse einer Rattenstudie über das Bindungsverhalten von [ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ]TRODAT-1 bei verschiedenen, auf das dopaminerge System wirkende Medikamente (39), legten eine Verwendbarkeit dieses Radiopharmakon für die Untersuchung der Expression des DAT bei verschiedenen neurodegenerativen Erkrankungen nahe. Auch vorausgehende Beobachtungen von Kung et al. am Menschen unterstützten das Ergebnis, dass [ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ]TRODAT-1 ein geeigneter SPECT-Ligand für die Darstellung von Dopamintransportern sei (87). Untersuchungen zur Kinetik von [ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ]TRODAT-1 ergaben eine schnelle und selektive Bindung am Striatum gesunder Menschenaffen bei kontrastreichen SPECT-Aufnahmen (91). Mozley et al. untersuchten die Biokinetik und Verteilung von [ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ]TRODAT-1 bei gesunden Menschen und wiesen ebenso dessen Bindung am striatalen DAT nach. Dabei konnten keine Veränderungen an den Vitalparametern als Nebenwirkung des Radiopharmazeutikums zugeordnet werden (121).

### ***3.2.3 Simultane Darstellung des DAT und des Dopamin-D<sub>2</sub>-Rezeptors***

Wie schon im Punkt 2.2 besprochen korrelieren mehrere pathologische Zustände in der Psychiatrie und Neurologie, aber auch die Wirkung einiger Psychopharmaka mit einer Veränderung des dopaminergen Systems. Dabei spielt nicht nur der präsynaptische Dopamintransporter eine große Rolle. Ebenso können postsynaptische Anteile wie zum Beispiel die Dopamin-Rezeptoren beteiligt sein. Um nun eine sichere Diagnose stellen zu können, erscheint in vielen Fällen eine Darstellung beider Komponenten des dopaminergen Systems unabdingbar zu sein.

Da bis jetzt im klinischen Einsatz alle SPECT- Liganden für die Darstellung des dopaminergen Systems mit dem Radionuklid <sup>123</sup>I markiert sind, müssen die Aufnahmen des DAT und der Dopamin-D<sub>2</sub>-Rezeptoren an zwei verschiedenen Tagen durchgeführt werden. Dies ist nötig, da der Abfall der Radioaktivität aus der ersten Untersuchung, abgewartet werden muss, bevor der zweite Teil des dopaminergen Systems szintigraphisch dargestellt werden kann. Dies erfordert zum einen eine hohe Compliance von Seiten des Patienten. Dieser muss zweimal in die Klinik oder Praxis einbestellt werden und die von vielen durch das relativ lange immobilisierte Liegen als nicht angenehm empfundene Prozedur auf sich nehmen. Auch aus wirtschaftlicher Sicht ist eine simultane Messung viel attraktiver, da der Wegfall einer zweiten Messung eine deutliche Reduktion der Kosten bewirkt. Der simultane Scan des prä- und postsynaptischen dopaminergen Systems erhöht außerdem die Bildqualität durch Reduzierung systematischer Fehler wie zum Beispiel Bewegungsartefakte. Weiterhin wird dadurch die Beurteilbarkeit und Vergleichbarkeit beider Aufnahmen wesentlich erleichtert, da eine identische Positionierung des Patienten im SPECT-Aufnahmegarät bei getrennten Bildakquisitionen nicht möglich ist, und somit auch die Anwendung von identischen „Regions of Interest“ nicht möglich ist. Unter Verwendung zweier verschiedener Radionuklide behebt die simultane Bildakquisition des weiteren auch das Problem der physiologischen Veränderung von Stoffwechselsituationen, Körpertemperatur, Durchblutung und des psychischen Befindens des Patienten, welche alle eine nicht zu unterschätzende Rolle sowohl für die Pharmakokinetik als auch für die



Anreicherung der Radiopharmaka spielen. Außerdem kann eine möglicherweise notwendige Veränderung der Medikation in dem Zeitraum zwischen beiden Untersuchungen die Aussagefähigkeit deutlich vermindern, da dies gleichzeitig auch Unterschiede in der Pharmakokinetik bewirken würde.

Demnach ist allgemein anerkannt, dass eine Doppelisotopenuntersuchung des prä- und postsynaptischen dopaminergen Systems für das Verständnis des aktuellen Status und für das Patientenmanagement von sehr großem Interesse ist (37).

Für die Durchführung einer Doppelisotopen-Untersuchung müssen Liganden zur Verfügung stehen, deren Radionuklide ausreichend unterschiedliche Energie-Peaks besitzen, so dass eine moderne Gammakamera mit zwei sogenannten Energiefenstern die jeweiligen Signale unabhängig registrieren kann. Dies ist auch bei [<sup>123</sup>I] und [<sup>99m</sup>Tc] mit den jeweiligen Energie-Peaks bei 159 keV und 140 keV der Fall. Dabei verlangt die relative Nähe der aneinander liegenden Photopeak-Energien beider oben genannten Isotope eine optimale Einstellung der Energiefenster. Devous et al. haben in ihren Studien über Blutflussmessungen im Gehirn mittels [<sup>123</sup>I]IMP und [<sup>99m</sup>Tc]HMPAO gezeigt, dass eine simultane Aufnahme mit beiden Radiopharmaka auch praktisch durchführbar ist (32). Mit der Einführung des [<sup>99m</sup>Tc]TRODAT-1 für die Darstellung des DAT kann nun erstmals eine Doppelisotopen-Messung des dopaminergen Systems durchgeführt werden. Dresel et al. (37) berichteten bereits über die erste simultane Doppelisotopen Studie mit [<sup>99m</sup>Tc]TRODAT-1 und [<sup>123</sup>I]IBZM an nicht menschlichen Primaten.

Für den postsynaptischen Anteil empfiehlt sich vor allem [<sup>123</sup>I]IBZM, da dieses schon seit einigen Jahren kommerzialisierte Radiopharmakon erfolgreich für die in-vivo SPECT-Aufnahmen des postsynaptischen dopaminergen Systems angewendet wurde (151,152) und ebenso eine reversible Bindung mit einer hohen Spezifität und Affinität zu den Dopamin-D<sub>2</sub>- und D<sub>3</sub>-Rezeptoren im Striatum gezeigt werden konnte (13,86). Sowohl die langjährige Erfahrung mit diesem Radiopharmakon, wie beispielsweise die Anwendung bei unter Neuroleptikabehandlung stehenden Patienten mit Schizophrenie und auftretenden extra-pyramidalen Nebenwirkungen (42,131,132) als auch die Ergebnisse weiterer 150 veröffentlichter Artikel

und klinischer Studien sprechen für die Kombination mit dem bis jetzt noch präklinisch verwendeten [<sup>99m</sup>Tc]TRODAT-1.

### ***3.2.4 Dynamische SPECT-Studie bei gesunden Kontrollen***

Vor dem klinischen Einsatz von [<sup>99m</sup>Tc]TRODAT-1 muss die Untersuchung der Bindung des neuen Tropan-Derivats an den Dopamintransporter bei gesunden Probanden untersucht werden. Ziel dieser Studie mittels dynamischer SPECT-Aufnahmen ist die Untersuchung der Kinetik von [<sup>99m</sup>Tc]TRODAT-1 im menschlichen Gehirn zur Definition des idealen Untersuchungszeitpunkts (40).

### ***3.2.5 Klinischer Einsatz an Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung***

Bei Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung wurden bisher pathologische Befunde in frontalen und parietalen Kortexarealen sowie im Striatum durch SPECT und PET Studien beschrieben. In dieser Studie wurde der Dopamintransporter (DAT) mit [<sup>99m</sup>Tc]TRODAT-1 bei Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung untersucht. Ziel war es, einen etwaigen Unterschied des DAT zwischen einem Normalkollektiv und unbehandelten Patienten mit diagnostiziertem ADHS darzustellen. Des weiteren sollte auch die Wirkung von Methylphenidat (Ritalin<sup>®</sup>), einem potentiellen Blocker des DAT (36), auf diesen Transporter durch Messungen vor Therapiebeginn und 4 Wochen danach beurteilt werden.

### ***3.2.6 Klinischer Einsatz an Patienten mit schizophrenen Erkrankungen***

Ziel dieses Kapitels ist die erste simultane Untersuchung des prä- und postsynaptischen Anteils des dopaminergen Systems durch Doppelisotopen-Messungen mit [<sup>99m</sup>Tc]TRODAT-1 und [<sup>123</sup>I]IBZM bei Patienten mit sicher diagnostizierter Schizophrenie zu beschreiben. Der Dopamintransporter (DAT) spielt bei der Inaktivierung und Wiederaufnahme von Dopamin in die Zelle eine physiologisch wichtige Rolle. Ziel dieser Studie war es zum einen, einen möglichen Dichteunterschied des DAT und der postsynaptischen D<sub>2</sub>-Rezeptoren bei gesunden Probanden im Vergleich zu „drug-naiven“ Patienten mit Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis festzustellen.

Ein weiterer Untersuchungspunkt war eine mögliche Veränderung des DAT und der D<sub>2</sub>-Rezeptorbindung nach einer 14-tägigen antipsychotischen Therapie mit Amisulprid (Solian<sup>®</sup>), einem hochselektiven postsynaptischen D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub>-Rezeptorantagonist zu untersuchen. Dieses Medikament wird dosisabhängig erfolgreich zur Behandlung von Produktiv- und Negativsymptomen bei Schizophrenie angewendet. Amisulprid besitzt eine hohe antipsychotische Wirkung bei einem sehr guten Nutzen/Risiko Verhältnis und bewirkt dazu weniger extra-pyramidale Nebenwirkungen, als typische Neuroleptika wie Haloperidol oder zum Teil auch als andere atypische Neuroleptika. Dieser Effekt beruht wahrscheinlich auf einer nicht nennenswerten Affinität zu dopaminergen D<sub>1</sub>-, cholinergen-, α-adrenergen-, Histamin H<sub>1</sub>- und Serotonin HT<sub>2</sub>-Rezeptoren (**128,129**).

Des Weiteren konnte anhand von Langzeitstudien über 12 Monate eine anhaltende Wirksamkeit von Amisulprid gezeigt werden, wodurch eine bessere soziale Rehabilitation der an Schizophrenie erkrankten Patienten erreicht wird (**7**). Während sich bei überwiegendem Vorliegen von Plusssymptomen eine Hochdosistherapie (400-1200 mg/d) durchgesetzt hat, ist eine Niedrigdosistherapie (100-300 mg/d) bei Bestehen einer Minussymptomatik indiziert.

Ziel dieser Studie war es, den Dopamin D<sub>2</sub>-Rezeptorstatus und mögliche Auswirkungen auf den DAT unter einer Hochdosistherapie zu untersuchen.

## 4 Material und Methodik

### 4.1 Pharmazeutika und Radiomarkierung

#### 4.1.1 [<sup>99m</sup>Tc]TRODAT-1

Die Herstellung von [<sup>99m</sup>Tc]TRODAT-1, Technetium, [2-[[[2-[[[3-(4-chloro-phenyl)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1.]oct-2-yl]methyl](2-mercaptoethyl)amino]-ethyl]amino]ethane-thiolato(3-)-N2,N2',S2,S2']oxo-[1R-(exo-exo)], basiert auf der Radiomarkierung des TRODAT-1 mit [<sup>99m</sup>Tc]-Pertechnat. Da die Beschreibung der Synthese von TRODAT-1 den Rahmen dieser Arbeit sprengen würde und diese von Meegalla et al. detailliert beschrieben wird (112), soll hier nur auf die für die Praxis relevante Radiomarkierung eingegangen werden.

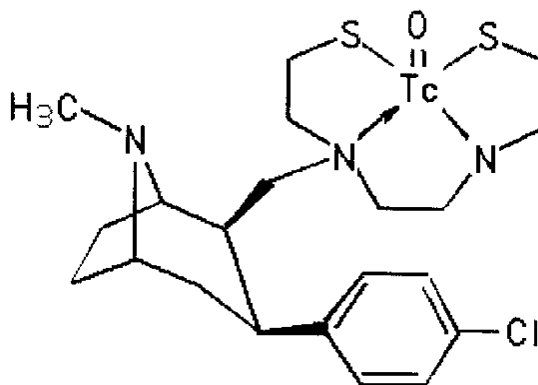


Abbildung 2: Chemische Strukturformel von [<sup>99m</sup>Tc]TRODAT-1.

Die gefriergetrocknete Grundsubstanz von TRODAT-1 (200 µg TRODAT-1) wird zuerst in 100 µl ethanolischer HCL (100 µl HCL (2N) in 2 ml EtOH) und 200 µl HCL (2N) aufgelöst. Zu diesem Gemisch werden 50 µl Natrium-EDTA-Lösung (0,05M) und 400 µl Zinn-Glucoheptonat-Lösung (40 µg SN(II)Cl<sub>2</sub> und 400 µg Natrium-Glucoheptonat/ml Lösung) addiert. Anschließend erfolgt eine 60 Minuten lang andauernde Inkubation und Sterilisation dieser Lösung mit 100 bis 200 µl einer [<sup>99m</sup>Tc]-Pertechnetat-Lösung mit einer Aktivität von etwa 1500 MBq und 500 µl Wasser, im Autoklaven. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur, werden 500 µl Phosphatpuffer mit einem pH-Wert zwischen 6-7 hinzugefügt. Mittels „reversed-phase“-HPLC-Analyse unter Verwendung einer PRP-1-Säule (250 x 4,1 mm) und unter Verwendung eines Acetonitril/Dimethyl-Glutarsäurepuffers (pH 7) im Verhältnis 80:20 und einer Flussrate von 1 ml/min, wird die chemische Reinheit überprüft und bestimmt. Die Retentionszeit beträgt unter diesen Bedingungen ca. 13-15 Minuten. Generell ist die radiochemische Reinheit des Endproduktes über 90 %. Das ganze Gemisch wird zuletzt mit (0,9 %) physiologischer Kochsalzlösung verdünnt.

#### 4.1.2 [<sup>123</sup>I]IBZM

Die chemische Herstellung von IBZM ist bereits veröffentlicht worden und kann in der Fachliteratur nachgelesen werden (86). Das verwendete IBZM wurde nach dem gleichen Schema synthetisiert und fertig kommerziell zugekauft.

## 4.2 Bildakquisition und Auswertung

### 4.2.1 SPECT-Akquisition

Sämtliche SPECT-Aufnahmen der Gehirne wurden mit einer Picker Prism 3000 XP 3-Kopf-Gammakamera durchgeführt. In 120 Winkelschritten à 3 Grad wurden von den 3 Detektor-Köpfen 360 Grad erfasst. Der Rotationsradius betrug 13 cm oder weniger. Die Bildmatrix betrug bei allen Aufnahmen 128 x 128 Pixel, wodurch sich eine Pixelgröße von 2,11 mm in der Projektionsebene errechnen lässt. Bei allen Bildakquisitionen wurden konvergierende und fokussierende HR-Fan-Beam Kollimatoren verwendet. Für die Messungen von [ $^{99m}\text{Tc}$ ]-TRODAT-1 wurde ein Energiefenster mit 15 % und einem Photopeak bei 140 keV gewählt. Die vom [ $^{123}\text{I}$ ]IBZM ausgesandte Strahlung wurde mittels eines asymmetrischen 10 % Energiefensters mit einer unteren Grenze bei 159 keV aufgenommen.

Für die Untersuchung zur Kinetik der Bindung von [ $^{99m}\text{Tc}$ ]-TRODAT-1 an den Dopamintransportern bei gesunden Kontrollen wurden 10 dynamische SPECT-Aufnahmen über 300 Minuten (0-5 h p.i.) angefertigt. Die injizierte Aktivität betrug etwa 800 MBq.

Für sämtliche SPECT-Aufnahmen mit alleiniger Gabe von [ $^{99m}\text{Tc}$ ]-TRODAT-1, wurde sowohl bei Patienten mit diagnostiziertem ADHS, vor und nach Therapie mit Methylphenidat, als auch bei Patienten aus dem schizophrenen Formenkreis, das gleiche folgende Aufnahmeprotokoll angewendet.

3 Stunden nach Injektion von etwa 800 MBq [ $^{99m}\text{Tc}$ ]-TRODAT-1 in die Vena brachialis wurden 10 Scans zu jeweils 5 Minuten durchgeführt, so dass die Gesamtaufnahmezeit 50 Minuten betrug.

Im Rahmen der Doppelisotopen-Untersuchung mit [ $^{99m}\text{Tc}$ ]-TRODAT-1 und [ $^{123}\text{I}$ ]IBZM zur simultanen Darstellung des prä- und postsynaptischen Anteils des dopaminergen Systems wurden pro Energiefenster 10 Scans zu jeweils 5 Minuten gefahren, wodurch sich eine Gesamtaufnahmezeit von 50 Minuten ergab. 180 Minuten vor Beginn der Datenakquisition wurde dem Patienten etwa 800 MBq

[<sup>99m</sup>Tc]-TRODAT-1 injiziert. 60 Minuten später, das heißt 120 Minuten vor Beginn der Aufnahme, wurde dem Patient ca. 200 MBq [<sup>123</sup>I]IBZM verabreicht.

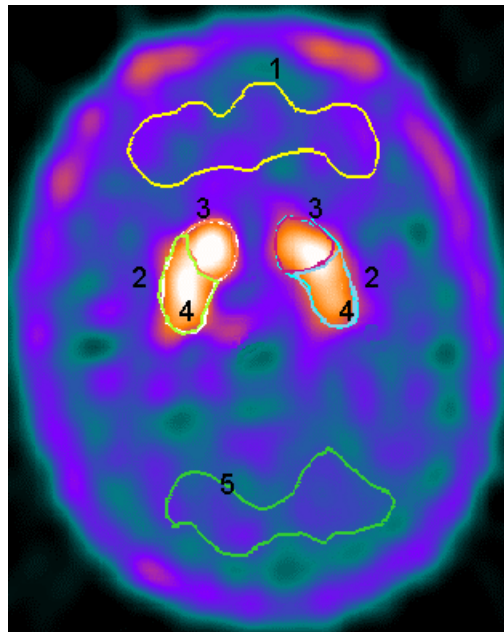
#### ***4.2.2 Bildrekonstruktion und -nachbearbeitung***

Sämtliche Projektionsrohdaten wurden anschließend addiert, mit einem „Scale-Faktor“ von 5 multipliziert und schließlich mittels gefilterter Rückprojektion rekonstruiert. Die rekonstruierten Datensätze wurden anschließend auf einer sogenannten „Odyssee Workstation“ weiterbearbeitet. Zur Unterdrückung eines störenden „Bildrauschens“ wurde ein glättender Softwarefilter, ein sogenannter Low-Pass Filter, eingesetzt. Dabei wurde für ein optimales Verhältnis zwischen der Reduktion des Bildrauschens und guter Auflösung eine „Cut-Off“-Frequenz von 0,26 verwendet. Zur Berücksichtigung der Abschwächung der  $\gamma$ -Quanten, welche unter anderem von dem durchdrungenen Gewebe und der Energie dieser  $\gamma$ -Quanten selbst abhängig sind, erfolgte eine Schwächungskorrektur nach Chang's „First Order“ Methode. Anschließend wurden die rekonstruierten Datensätze reanguliert. Hierbei wurden die Achsen so gelegt, dass eine sowohl seitenparallele als auch eine zu den anterioren und posterioren Kommissuren parallele, transversale Schicht resultierte.

#### ***4.2.3 Regions of Interest***

Zur Messung der jeweiligen Anreicherung der verwendeten Radiopharmaka [<sup>99m</sup>Tc]-TRODAT-1 und [<sup>123</sup>I]IBZM in den einzelnen Regionen des Gehirns wurde die sogenannte „Regions of Interest“ (ROI)- Methode angewendet. Diese wurde bei jedem Patienten individuell angepasst, damit in den interessierenden Strukturen die spezifische Aufnahme des Radiopharmakons besser gemessen werden konnte. Als für die Untersuchung relevante Strukturen wurden frontaler und occipitaler Cortex,

Cerebellum, linkes und rechtes Striatum und hier das jeweilige Putamen und der Nucleus caudatus definiert. Bei den Doppelisotopen-Messung konnten, dank simultaner Datenakquisition und anatomisch exakt korrespondierender Rekonstruktion, für die beiden verwendeten Substanzen [ $^{99m}\text{Tc}$ ]-TRODAT-1 und [ $^{123}\text{I}$ ]IBZM die identischen ROI's verwendet werden.



**Abbildung 3:** Transversales SPECT-Bild des Gehirns mit eingezeichneten Regions of Interest. Die markierten Strukturen entsprechen dem frontalen Cortex (1), dem Striatum (2), dem Nucleus caudatus (3), dem Putamen (4) und dem occipitalen Cortex (5).



### 4.3 Auswertung der spezifischen Bindung der Radioliganden

Die spezifische Bindung eines Radioliganden ist ein Maß für die selektive Anreicherung des Radiopharmakons in einer bestimmten Region. In dieser Studie galt das besondere Interesse den Zielstrukturen Striatum und den anatomischen Substrukturen Putamen und Nucleus caudatus. Um die spezifische Bindung errechnen zu können, bedarf es auch der Messung der unspezifischen Hintergrundaktivität. Diese entspricht der unselektiven Bindung des Radiopharmakons im menschlichen Gehirn. Als Hintergrundregionen wurden für die Untersuchungen mit [<sup>99m</sup>Tc]TRODAT-1 das Cerebellum (Cer) und für die Untersuchungen mit [<sup>123</sup>I]IBZM der frontale Cortex (FC) definiert. Die jeweiligen Aktivitäten wurden als Zählereignisse/Pixel gemessen.

Für die Berechnung der spezifischen Bindung für den Nucleus caudatus und das Putamen wurde die für den Hintergrund korrigierte Speicherung berücksichtigt. Hierfür wurden die gezählten Ereignisse in den jeweiligen festgesetzten Hintergrundregion (Cerebellum bzw. frontaler Cortex) von den mittleren registrierten Ereignissen in der interessierenden Region (Nucleus caudatus, Putamen) subtrahiert und das Ergebnis durch die mittlere Aktivität im Hintergrund dividiert ( $[\text{Str-Cer}]/\text{Cer}$  bzw.  $[\text{Str-FC}]/\text{FC}$ ). Des Weiteren wurden auch „Target/Non-Target-Ratios“, das Verhältnis zwischen spezifischem Uptake (Ereignisse/Pixel) in den interessierenden Arealen zum Hintergrund, kalkuliert. Mit Hilfe der spezifischen Bindung sowie der "Target/non-Target-Ratios" konnten somit aussagekräftige Informationen über die Anreicherung in den verschiedenen Hirnstrukturen gegeben werden. Hierdurch ergab sich eine bessere Vergleichbarkeit der einzelnen Untersuchungen. Für die Doppelisotopen-Untersuchung wurde die Kreuzkontamination durch das jeweils andere Radionuklid nicht berücksichtigt. Für sämtliche Kollektive wurden Mittelwert und Standardabweichung berechnet.

## **4.4 [<sup>99m</sup>Tc]TRODAT-1 bei gesunden Probanden**

Bei keinem gesunden Probanden waren akute oder chronische Erkrankungen bekannt, welche die Anreicherung, Metabolisierung und Ausscheidung des Radiopharmakons beeinflussen hätten können. Weiterhin erlitt kein Proband im bisherigen Lebensverlauf ein Schädel-Hirn-Trauma. Die freiwilligen Probanden standen weder unter einer Medikation noch nahmen sie Drogen zu sich. Die Aufnahmen wurden nach eingehender Aufklärung und schriftlicher Zustimmung der Probanden sowie nach Genehmigung der Studie durch die zuständige Aufsichtsbehörde und die Ethikkommission durchgeführt.

### ***4.4.1 Untersuchung zur Kinetik von [<sup>99m</sup>Tc]TRODAT-1***

Um den idealen Untersuchungszeitpunkt nach intravenöser Injektion von [<sup>99m</sup>Tc]TRODAT-1 zu finden, wurden dynamische SPECT Aufnahmen durchgeführt. Die Datenakquisition erfolgte von 0 bis 300 Minuten p.i. an 10 gesunden Kontrollen (8 männlich und 2 weiblich), die zwischen 24 und 56 Jahre alt waren.

### ***4.4.2 Untersuchung zur Altersabhängigkeit der Bindung von [<sup>99m</sup>Tc]TRODAT-1***

Zur Analyse der Altersabhängigkeit der Dichte des DAT wurden 15 gesunde Probanden, 8 männliche und 7 weibliche, untersucht. Das mittlere Alter der freiwilligen Probanden betrug zum Aufnahmezeitpunkt 42 Jahre, die Altersspannweite erstreckte sich von 21 bis 63 Jahren.

#### **4.5 [<sup>99m</sup>Tc]TRODAT-1 bei Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung**

An der Untersuchung nahmen insgesamt 16 Patienten mit gesichertem ADHS teil. Das Patientenkollektiv, bestehend aus 7 Männern und 9 Frauen, wurde aus dem Friedrich-Baur-Institut München und aus der spezialisierten Facharztpraxis Dr. med. Johanna Krause in Ottobrunn bei München rekrutiert. Die Diagnose des Hyperkinetischen Syndroms wurde mittels „Wender Utah Rating Scales“ (WURS) (164), „Brown Add Scales“ (12) und der „Conner’s Adult ADHD Rating Scale“ (CAARS) (25) erstellt. Die Untersuchungen vor und nach der standardisierten Gabe von Methylphenidat (3x5 mg/d) durchgeführt. Während der Studie wurden keine anderen psychoaktiven Substanzen und Medikamente von den Patienten eingenommen. Aufgrund der bekannten altersabhängigen Abnahme der Dichte des DAT (118,119) wurden zwei Gruppen gebildet (20-40 Jahre und > 40 Jahre).

#### **4.6 [<sup>99m</sup>Tc]TRODAT-1/[<sup>123</sup>I]IBZM Doppelisotopenstudie bei Patienten mit Schizophrenie**

Die Doppelisotopenstudie mit [<sup>99m</sup>Tc]TRODAT-1/[<sup>123</sup>I]IBZM wurde nach dem oben beschriebenen Protokoll durchgeführt. Das Patientenkollektiv wurde nach Diagnosestellung einer schizophrenen Störung nach DSM IV (4) untersucht. Zur Schweregradbestimmung der Krankheit und Therapieverlaufsmessung wurden verschiedene Beurteilungsskalen wie die „Clinical Global Impression“ (CGI), die „Brief Psychiatric Rating Scale“ (BPRS), die „Scale for the Assessment of Negative Symptoms“ (SANS) sowie die „Positive and Negative Syndrome Scale“ (PANSS) (73) verwendet. Bei der CGI handelt es sich um eine Globalskala, welche unabhängig von der syndromatologischen Ausprägung den Schweregrad einer Symptomatik erfassen kann und somit höchste Empfindlichkeit für die Differenzierung von Therapie-Respondern von Non-Respondern zeigt. Bei den sogenannten Syndrom-

skalen wie BPRS, SANS sowie PANSS werden jeweils die unterschiedlichen Schweregrade eines klinisch definierten Syndroms erfasst.

Bei dieser Studie wurden die untersuchten Patienten mit drei simultan aufgenommenen gesunden Probanden (3 männlich, Altersspannweite 29 bis 37 Jahre) sowie mit alterskorrelierten Normalkollektiven verglichen, welche sich nicht signifikant von den drei simultan aufgenommenen gesunden Kontrollen unterschieden. Hierfür wurden für die Messungen mit TRODAT-1 12 Probanden des unter Punkt 4.4.2. beschriebenen Kontrollkollektivs ausgewählt (6 männlich und 6 weiblich, Altersspannweite 21 bis 53 Jahre, mittleres Alter 37 Jahre). Die Daten der IBZM-Messungen wurden einem bereits für eine andere Studie erstellten Normalkollektiv (6 männlich und 4 weiblich, Altersspannweite 20 bis 58 Jahre, mittleres Alter 33 Jahre) gegenübergestellt.

#### ***4.6.1 Unbehandelte Patienten***

11 unbehandelte, „drug-naive“ Patienten (8 Männer und 3 Frauen) mit diagnostizierter schizophrener Störung wurden mittels Doppelisotopenstudie mit [ $^{99m}\text{Tc}$ ]TRODAT-1/[ $^{123}\text{I}$ ]IBZM untersucht. Die Altersverteilung in dieser Gruppe erstreckte sich von 19 bis 37 Jahren, bei einem durchschnittlichen Alter von 26,5 Jahren zum Zeitpunkt der Bildakquisition. Die spezifischen Bindungswerte von [ $^{99m}\text{Tc}$ ]TRODAT-1 und [ $^{123}\text{I}$ ]IBZM wurden mit einem alterskorrelierten Normalkollektiv verglichen.

#### ***4.6.2 Patienten unter Therapie mit dem Neuroleptikum Amisulprid***

15 Patienten (9 Männer und 6 Frauen) mit einem mittleren Alter zum Untersuchungszeitpunkt von 34 Jahren und einer Altersspanne von 19 bis 64 Jahren wurden untersucht. Eine konstante Dosis Amisulprid (zwischen 400 und 1200 mg/d) wurde den Patienten 14 Tage lang verabreicht. Vor der ersten Amisulpridgabe wurde bei allen Patienten ein Medikamenten-„wash-out“ von 3 Tagen und ein Depot-Neuroleptikum-Stopp von 3 Monaten sichergestellt. Aufgrund der Tatsache, dass hochpotente Neuroleptika bei Patienten Extra-pyramidal-Motorische-Symptome (EPMS) induzieren können, wurde am ersten Tag der Medikation eine Statuserhebung mittels der „extrapyramidal symptom rating scale“ (ESRS) durchgeführt. Hierbei wurden die Patienten zu Symptomen wie Parkinsonismus, Dyskinesie sowie Dystonie befragt. Nach der zweiwöchigen Medikation erfolgte eine weitere Evaluation der EPMS mittels ESRS. Anschließend erfolgten die SPECT-Aufnahmen nach Injektion von [ $^{99m}\text{Tc}$ ]TRODAT-1 und [ $^{123}\text{I}$ ]IBZM. Bei allen Patienten wurde zwischen der letzten Amisulprid-Einnahme und der Daten-Akquisition ein Zeitspanne von 12 h eingehalten. Alle Ergebnisse wurden mit der alterskorrelierten Kontrollgruppe für [ $^{99m}\text{Tc}$ ]TRODAT-1 (n =12) und [ $^{123}\text{I}$ ]IBZM (n = 10) verglichen.

#### **4.7 Statistische Analyse**

Für die statistische Auswertung wurde ANOVA (analysis of variance) und der „Student’s t-Test“ verwendet. Bei einem p-Wert < 0,05 wurden Unterschiede als statistisch signifikant, bei p < 0,001 als höchst signifikant bewertet. Der Pearson’s „r“ Korrelationskoeffizient wurde für die Reliabilität der Daten der Kontrollgruppe berechnet.

## 5 Ergebnisse

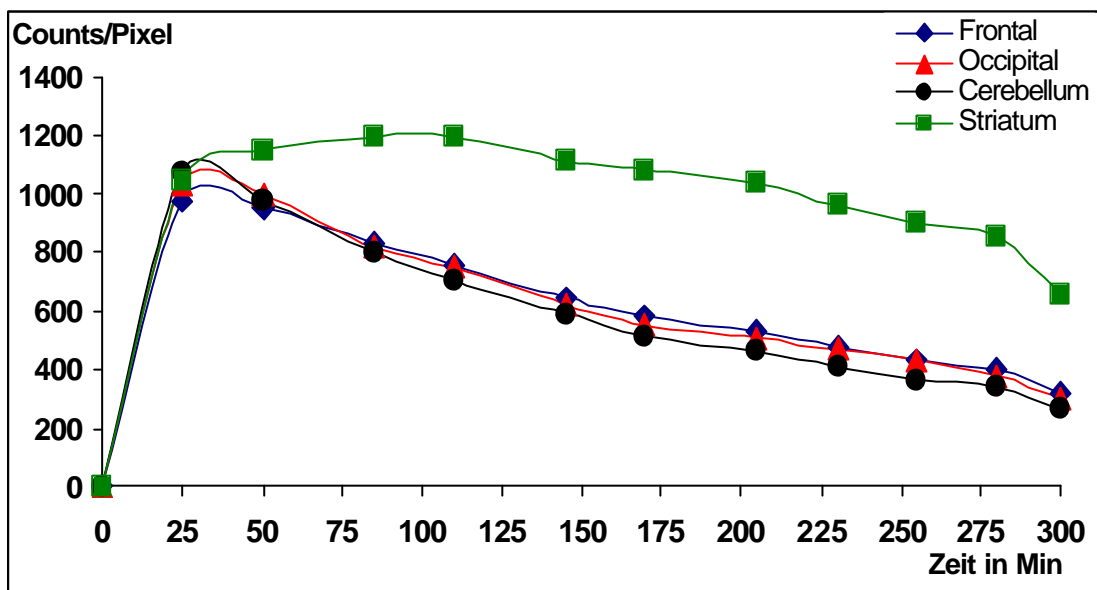
### 5.1 Darstellung des DAT mittels [<sup>99m</sup>Tc]TRODAT-1 bei gesunden Probanden

#### 5.1.1 Untersuchung zur Kinetik von [<sup>99m</sup>Tc]TRODAT-1

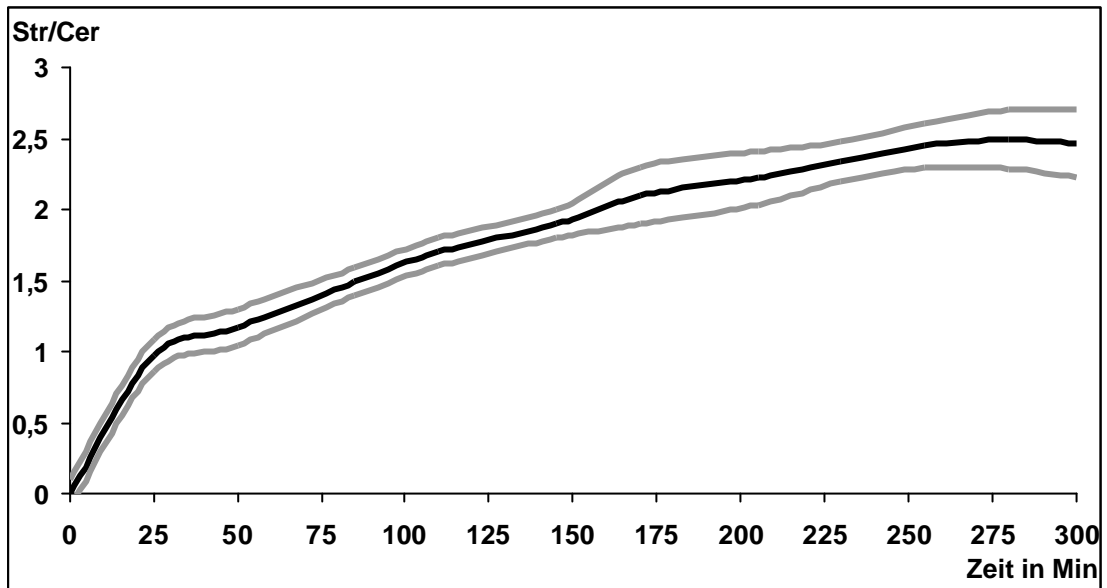
Bei keinem Probanden konnten objektive oder subjektive Effekte des Radiopharmazeutikums auf Vitalparameter oder auf das Empfinden festgestellt werden.

Die kontinuierliche Messung der Anreicherung von [<sup>99m</sup>Tc]TRODAT-1 in den verschiedenen Kortexarealen gesunder Probanden zeigte in den ersten 30 Minuten p.i. in allen Arealen des menschlichen Gehirns eine unspezifische konsequente und stetige Zunahme der Aktivität. Im frontalen und occipitalen Cortex wie auch im Cerebellum wurde relativ früh ein Bindungs-Maximum erreicht. Diesem Peak folgte eine schnelle Auswaschphase. In den Strukturen die anatomisch dem vom Nucleus caudatus und Putamen gebildeten Striatum entsprechen, wird ein Aktivitätsmaximum deutlich später, um die 30 Minute p.i. erreicht, welches auf diesem Niveau etwa bis zur 90 Minute p.i. verbleibt. Dieses Maximum ist nicht nur hinsichtlich der Zählraten pro Pixel höher, sondern fällt nach Erreichen des Scheitelpunktes aufgrund einer langsameren Auswaschrates des Radiopharmazeutikums flacher ab als in den anderen untersuchten Hirnregionen (Cerebellum, occipitaler Cortex, frontaler Cortex) (vgl. Abbildung 4). [<sup>99m</sup>Tc]TRODAT-1 reichert sich somit selektiv und spezifisch im Striatum gesunder Probanden an, wobei sich ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,01$ ) bezüglich der spezifischen Bindung im Nucleus caudatus ( $1,26 \pm 0,17$ ) und im Putamen  $1,19 \pm 0,19$  zeigte. Diese Kinetik bewirkt, dass das Verhältnis der striatalen Bindung zum Hintergrund mit der Zeit kontinuierlich zunimmt. Nach etwa 3 h erreicht dieser Quotient eine etwa 2 h anhaltende Plateauphase. Erst nach mehr als 5 h p.i. wird ein Abfall des Quotienten beobachtet (vgl. Abbildung 5). Die Kurve für die spezifische Bindung [(Striatum – Cerebellum)/ Cerebellum] steigt ebenfalls stetig an, um nach der 5 h nach i.v. Gabe des Radiopharmazeutikums wieder langsam abzufallen (vgl. Abbildung 6). Die seitengetrennte Auswertung der Anreicherung des

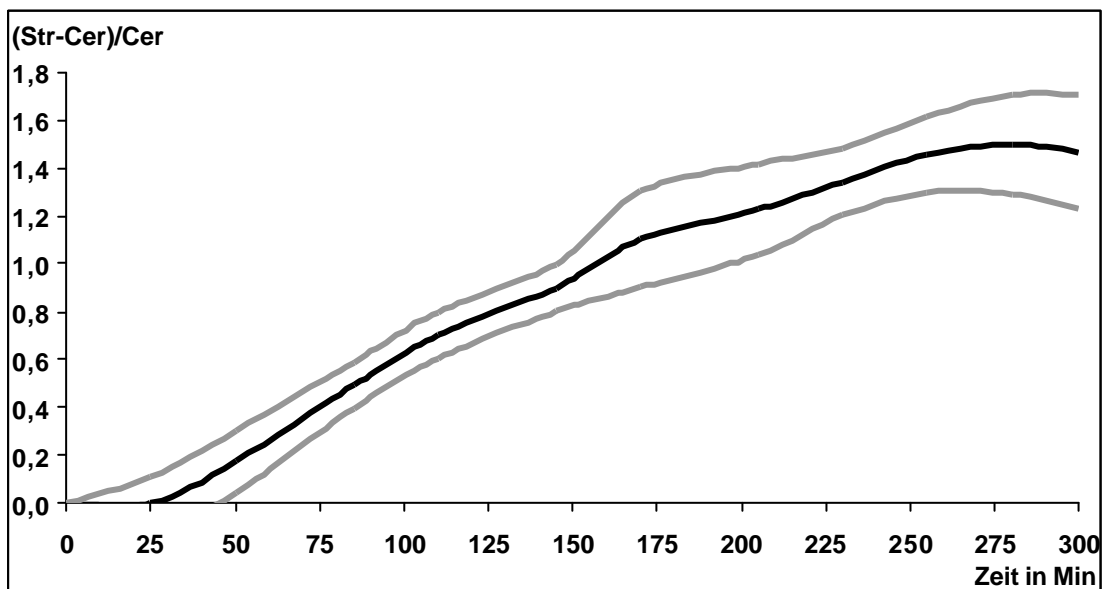
Radiopharmazeutikums ergab keine signifikanten Differenzen, welche als Hinweise auf eine Asymmetrie gewertet werden konnten (vgl. Abbildung 7-9). Des weiteren konnten bei den Probanden auch keine geschlechtsspezifischen Unterschiede nachgewiesen werden.



**Abbildung 4:** Darstellung der Kinetik der mittleren Anreicherungen von [ $^{99m}\text{Tc}$ ]TRODAT-1 an den DAT. Mittelwerte im Striatum, Cerebellum, frontalen- und occipitalen Cortex bei gesunden Probanden (n = 10).

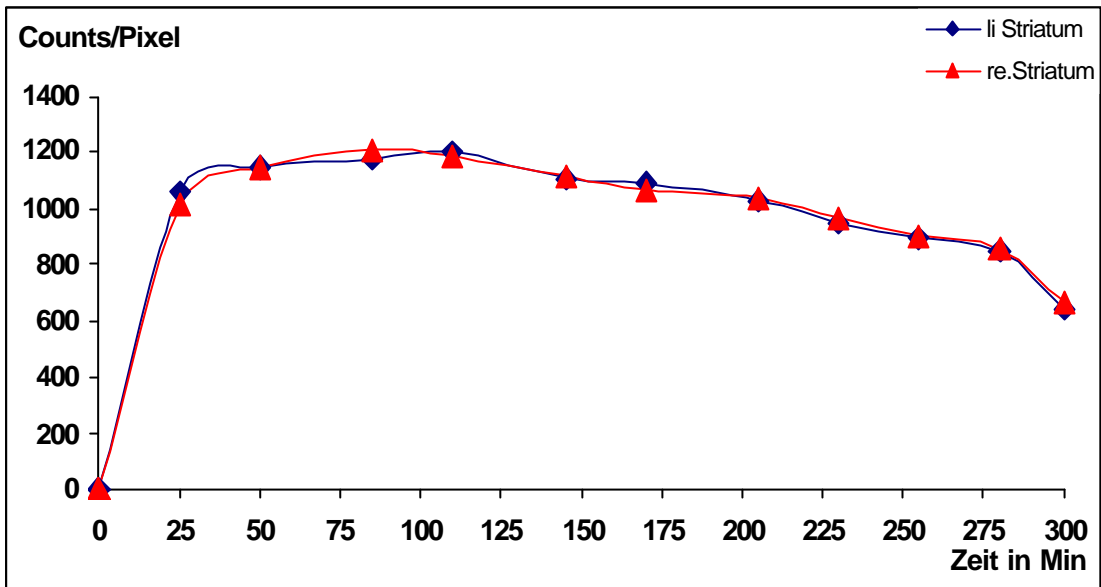


**Abbildung 5:** Zeitlicher Verlauf der striatalen Target / Non Target Ratio. Mittelwerte (schwarze Kurve) und Standardabweichung (graue Kurven) bei gesunden Probanden (n = 10). Aus der Plateauphase, welche etwa von der 3.h bis zur 5.h p.i. andauert, ergibt sich der günstigste Untersuchungszeitpunkt.

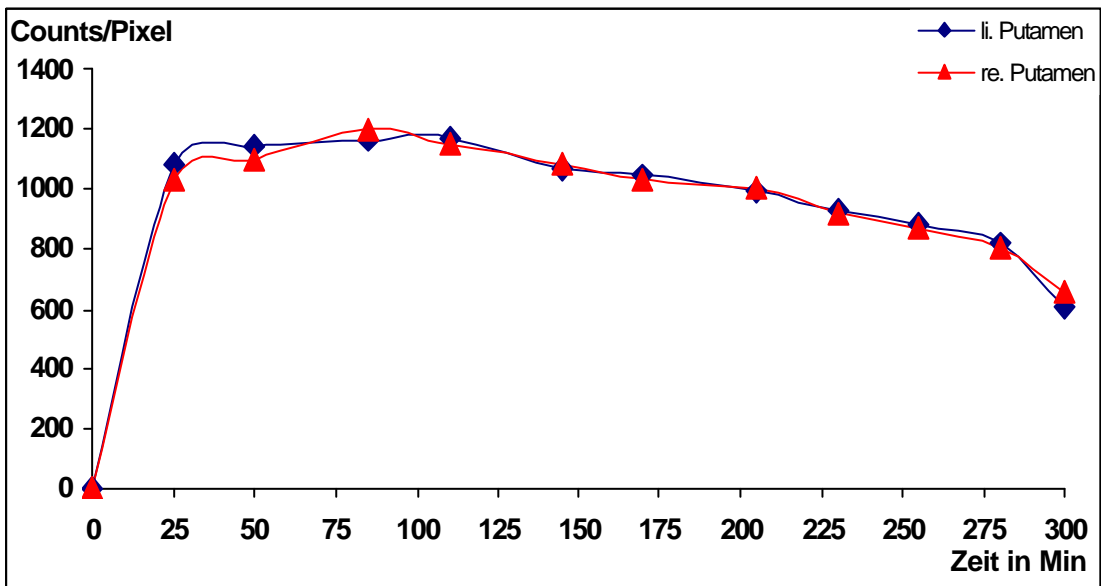


**Abbildung 6:** Darstellung der spezifischen Bindung (Str-Cer)/Cer (Mittelwerte (schwarze Kurve) und Standardabweichung (graue Kurven)) für [<sup>99m</sup>Tc]TRODAT-1 SPECT-Untersuchungen des Striatum bei gesunden Probanden (n = 10).

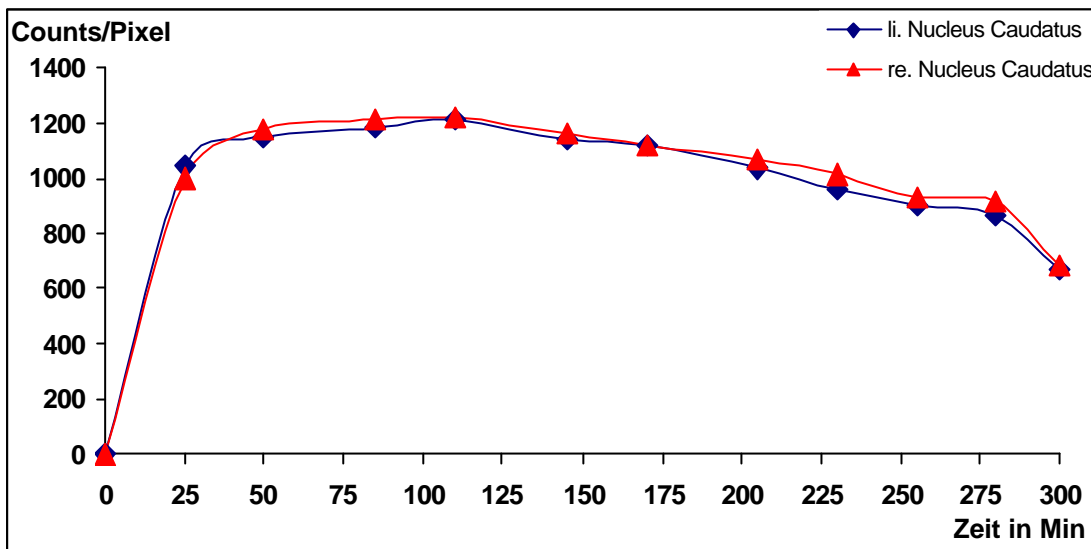




**Abbildung 7:** Seitengetrennte Darstellung der mittleren zeitlichen Veränderung der Anreicherung von [ $^{99m}\text{Tc}$ ]TRODAT-1 im Striatum bei gesunden Probanden (n = 10).



**Abbildung 8:** Seitengetrennte Darstellung der mittleren zeitlichen Veränderung der Anreicherung von [ $^{99m}\text{Tc}$ ]TRODAT-1 im Putamen bei gesunden Probanden (n = 10).



**Abbildung 9:** Seitengetrennte Darstellung der mittleren zeitlichen Veränderung der Anreicherung von [ $^{99m}\text{Tc}$ ]TRODAT-1 im Nucleus caudatus bei gesunden Probanden (n = 10).

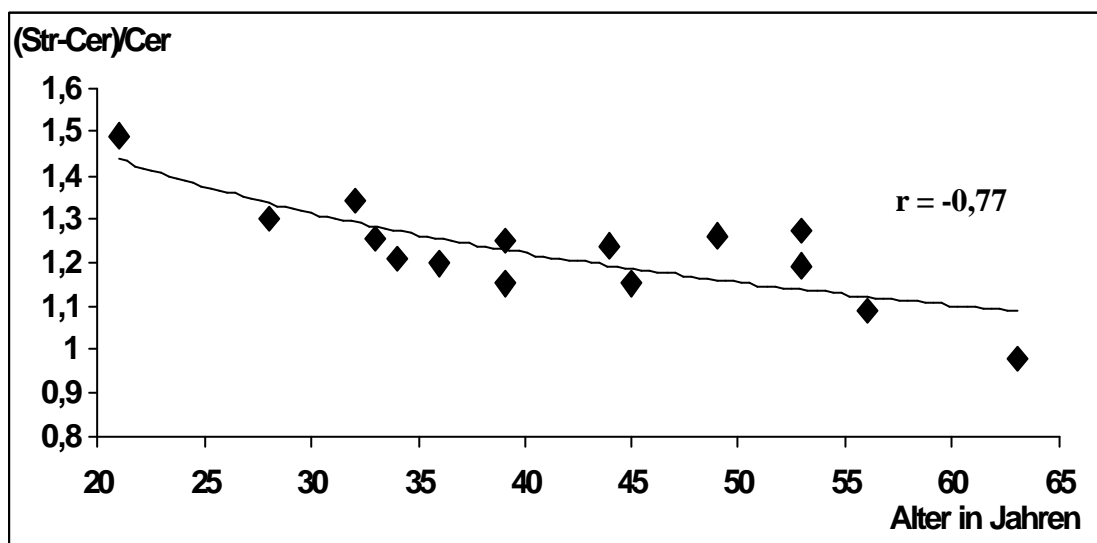
### 5.1.2 Untersuchung zur Altersabhängigkeit der Bindung von [ $^{99m}\text{Tc}$ ]TRODAT-1

Bei gesunden Kontrollen wurde bei den Auswertungen der SPECT-Aufnahmen die spezifische Bindung ( $[\text{Str-Cer}]/\text{Cer}$ ) von [ $^{99m}\text{Tc}$ ]TRODAT-1 untersucht. Diese betrug hierbei im Striatum  $1,22 \pm 0,06$ , im Nucleus caudatus  $1,26 \pm 0,17$  und im Putamen  $1,19 \pm 0,19$ . Die genauere Betrachtung der Einzelergebnisse ergab eine tendenzielle, altersabhängige Verminderung der Anreicherung von [ $^{99m}\text{Tc}$ ]TRODAT-1 im striatalen System (vgl. Abbildung 10). Die Aufteilung der Probanden in zwei Untergruppen (20 bis 40 Jahre; > 40 Jahre) ergab signifikante Unterschiede in den spezifischen Bindungen im Striatum, respektive  $1,27 \pm 0,10$  und  $1,17 \pm 0,11$ . Diese Verminderung der Anreicherung lässt sich sowohl im Nucleus caudatus mit  $1,35 \pm 0,16$  für die jüngeren Probanden und  $1,21 \pm 0,19$  für die über Vierzigjährigen, als auch im Putamen mit respektive  $1,23 \pm 0,18$  und  $1,15 \pm 0,17$  nachweisen (vgl. Tabelle 1). Die Berechnung des Pearson's „r“ Korrelationskoeffizienten für die

Kontrollgruppe ergab einen Wert von -0,77, der eine altersabhängige Verminderung der DAT Bindung deutlich macht.

Kontrollkollektiv	Spezifische Bindung [(Str-Cer)/Cer]		
	Striatum	Nucleus caudatus	Putamen
Gesamt	1,22 ± 0,06	1,26 ± 0,17	1,19 ± 0,19
20 bis 40 Jahre	1,27 ± 0,10	1,35 ± 0,16	1,23 ± 0,18
> 40 Jahre	1,17 ± 0,11	1,21 ± 0,19	1,15 ± 0,17

**Tabelle 1:** Vergleich der spezifischen Bindung von [<sup>99m</sup>Tc]TRODAT-1 im Striatum, Nucleus caudatus und Putamen bei gesunden Probanden (n = 15).

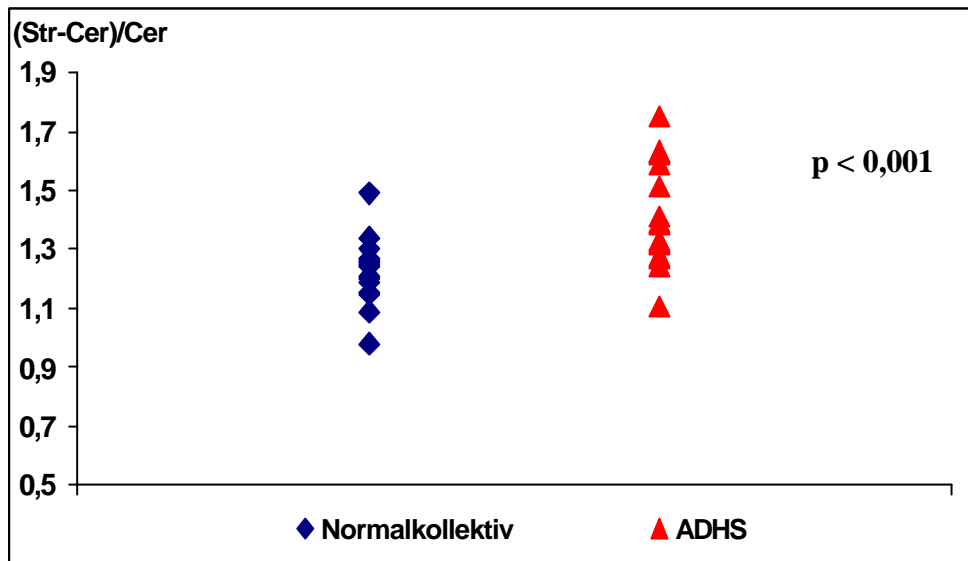


**Abbildung 10:** Altersabhängigkeit der spezifischen Bindung von [<sup>99m</sup>Tc]TRODAT-1 im Striatum bei gesunden Probanden (n = 15).

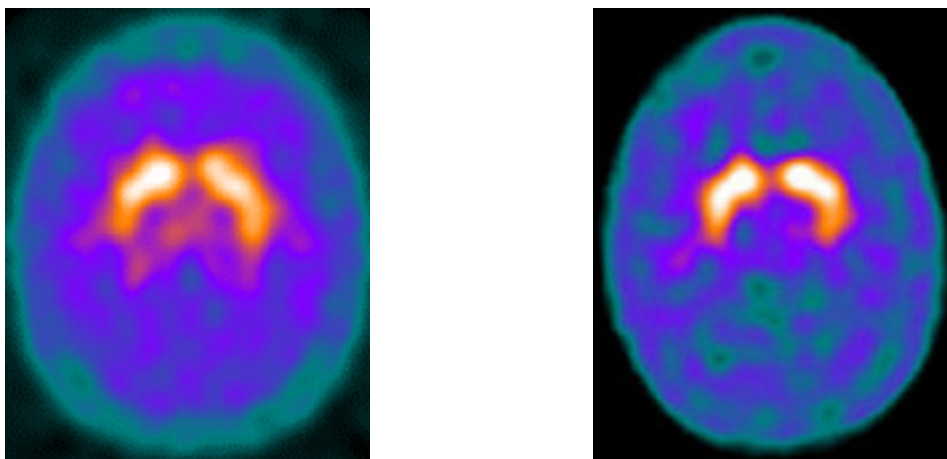
## **5.2 Darstellung des DAT mittels [<sup>99m</sup>Tc]TRODAT-1 bei Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung**

### ***5.2.1 Unbehandelte Patienten***

Der erste präklinische Einsatz von [<sup>99m</sup>Tc]TRODAT-1 bei Patienten mit diagnostiziertem ADHS ergab im Vergleich zu den normalen Kontrollen einen deutlich und signifikant erhöhten Wert der spezifischen Bindung von [<sup>99m</sup>Tc]TRODAT-1 an den Dopamintransporter. Die Berechnung des Quotienten ([Str-Cer]/Cer) ergab einen Wert von  $1,43 \pm 0,18$ . Verglichen zum Kontrollkollektiv mit einem Mittelwert von  $1,22 \pm 0,06$ , ergab der statistische Vergleich mittels t-Test mit einem Wert von  $p < 0,001$  höchste Signifikanz (vgl. Abbildungen 11 & 12). Diese Mehranreicherung am DAT lässt sich gleichermaßen im Putamen und im Nucleus caudatus nachvollziehen (vgl. Tabelle 2). Den Ergebnissen der Kontrollgruppe entsprechend wurden auch bei den Patienten mit hyperkinetischem Syndrom keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede gemessen. Es lag auch keine rechts/links Asymmetrie vor. Desgleichen konnte eine altersabhängige Abnahme der spezifischen Bindung festgestellt werden. Das aus 16 Personen bestehende Patientenkollektiv musste im Laufe der Studie auf 15 reduziert werden, da ein Patient aus gesundheitlichen Gründen, die in keinerlei Beziehung mit dieser Studie standen, in ein Krankenhaus eingewiesen werden mußte.



**Abbildung 11:** Vergleich der spezifischen Bindung von [ $^{99m}\text{Tc}$ ]TRODAT-1 zwischen Normalkollektiv (n = 15) und Patienten mit ADHS (n = 16).



**Abbildung 12:** Transversale [ $^{99m}\text{Tc}$ ]TRODAT-1 SPECT-Scans des Gehirns eines gesunden Probanden (linkes Bild; (Str-Cer)/Cer = 1,25) und eines Patienten mit ADHS (rechtes Bild; (Str-Cer)/Cer = 1,75). Hierbei zeigt sich eine vermehrte Anreicherung im Striatum des an ADHS erkrankten Patienten.

## 5.2.2 Patienten unter Therapie mit Methylphenidat

Nach 28-tägiger Therapie von 3 x 5mg/d Methylphenidat reduzierte sich die spezifische Bindung ([Str-Cer]/Cer) von [<sup>99m</sup>Tc]TRODAT-1 im Striatum statistisch signifikant um 30% auf  $1,00 \pm 0,14$  ( $p < 0,001$ ) (vgl. Abbildung 13 - 15). Ähnlich signifikante Ergebnisse konnten für das Putamen und den Nucleus caudatus gezeigt werden. So reduzierte sich im Nucleus caudatus die spezifische Bindung von  $1,46 \pm 0,16$  um 27% auf  $1,06 \pm 0,08$  und im Putamen von  $1,41 \pm 0,21$  um 30% auf  $0,98 \pm 0,09$ . Bei dieser Studie stellten sich hier wiederum keine geschlechts- oder seiten-spezifische Unterschiede dar. Die verminderte Aufnahme von [<sup>99m</sup>Tc]-TRODAT-1 ließ sich nach Aufteilung der Patienten in zwei Gruppen (20 – 40 Jahre und > 40 Jahre) gleichermaßen nachvollziehen.

Patienten mit ADHS	Spezifische Bindung [(Str-Cer)/Cer]		
	Striatum	Nucleus caudatus	Putamen
<b>Gesamt</b>	<b>1,43 ± 0,18</b>	<b>1,46 ± 0,16</b>	<b>1,41 ± 0,21</b>
<b>20 bis 40 Jahre</b>	<b>1,48 ± 0,17</b>	<b>1,55 ± 0,22</b>	<b>1,43 ± 0,13</b>
<b>&gt; 40 Jahre</b>	<b>1,34 ± 0,17</b>	<b>1,41 ± 0,11</b>	<b>1,30 ± 0,15</b>

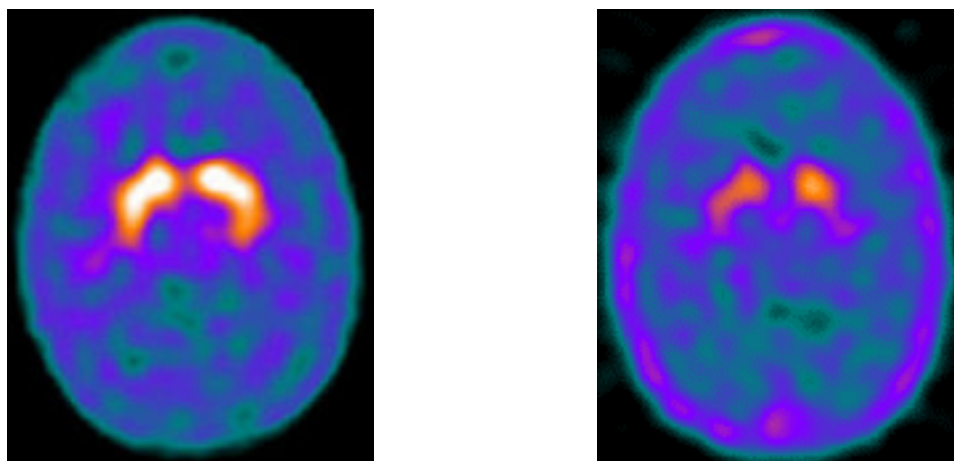
**Tabelle 2:** Spezifische Bindung von [<sup>99m</sup>Tc]TRODAT-1 an den DAT bei Patienten mit ADHS vor Methylphenidat-Medikation (n = 16).

Patienten mit ADHS	Spezifische Bindung [(Str-Cer)/Cer]		
	Striatum	Nucleus caudatus	Putamen
Gesamt	1,00 ± 0,14	1,06 ± 0,08	0,98 ± 0,09
20 bis 40 Jahre	1,03 ± 0,16	1,07 ± 0,12	1,00 ± 0,08
> 40 Jahre	0,95 ± 0,09	1,04 ± 0,13	0,93 ± 0,07

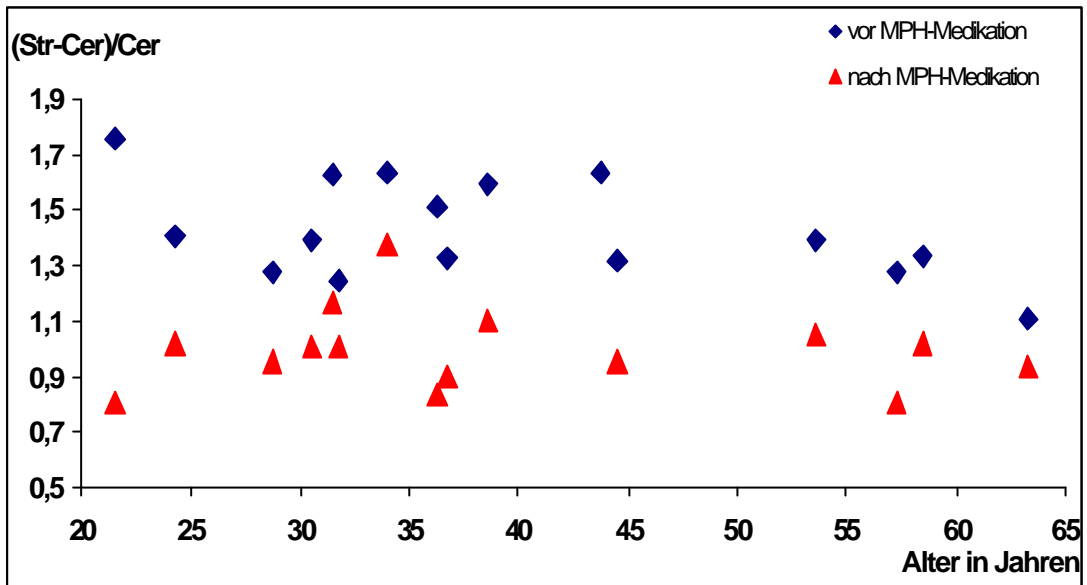
**Tabelle 3:** Spezifische Bindung von [<sup>99m</sup>Tc]TRODAT-1 an den DAT bei Patienten mit ADHS nach Methylphenidat-Medikation (n = 15).

Patienten mit ADHS	Prozentuale Veränderung der spezifischen Bindung		
	Striatum	Nucleus caudatus	Putamen
Gesamt	- 30,0 %	- 27,4 %	- 30,5 %
20 bis 40 Jahre	- 30,5 %	- 31,0 %	- 30,1 %
> 40 Jahre	- 29,1 %	- 26,2 %	- 28,5 %

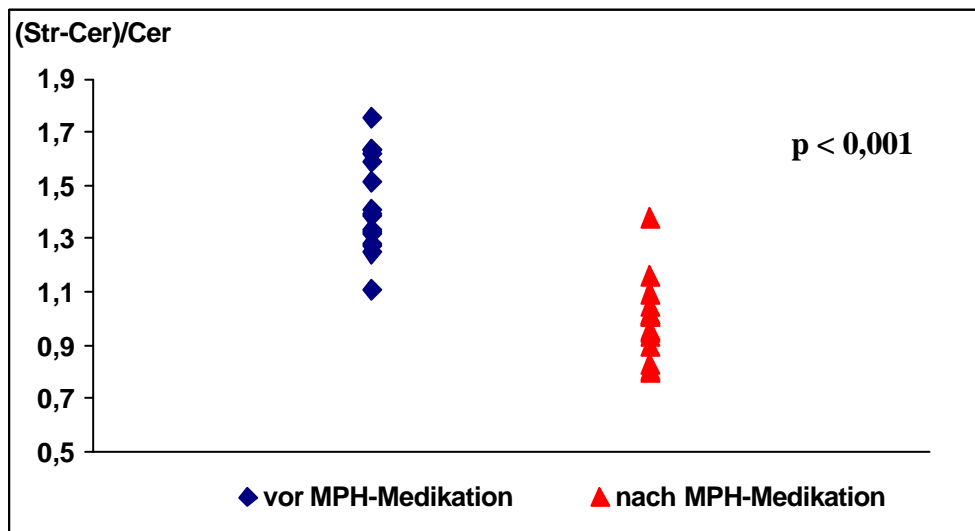
**Tabelle 4:** Prozentuale Veränderung der spezifischen Bindung von [<sup>99m</sup>Tc]TRODAT-1 an den DAT bei Patienten mit ADHS durch Methylphenidat-Medikation (n = 15).



**Abbildung 13:** Transversale [<sup>99m</sup>Tc]TRODAT-1 SPECT-Bilder eines Patienten mit ADHS vor (linkes Bild; (Str-Cer)/Cer = 1,75) und nach (rechtes Bild; (Str-Cer)/Cer = 0,81) Methylphenidat-Medikation.



**Abbildung 14:** Spezifische Bindung von  $[^{99m}\text{Tc}]\text{TRODAT-1}$  an den DAT bei ADHS-Patienten vor ( $n = 16$ ) und nach ( $n = 15$ ) Methylphenidat-Medikation in Abhängigkeit vom Alter.



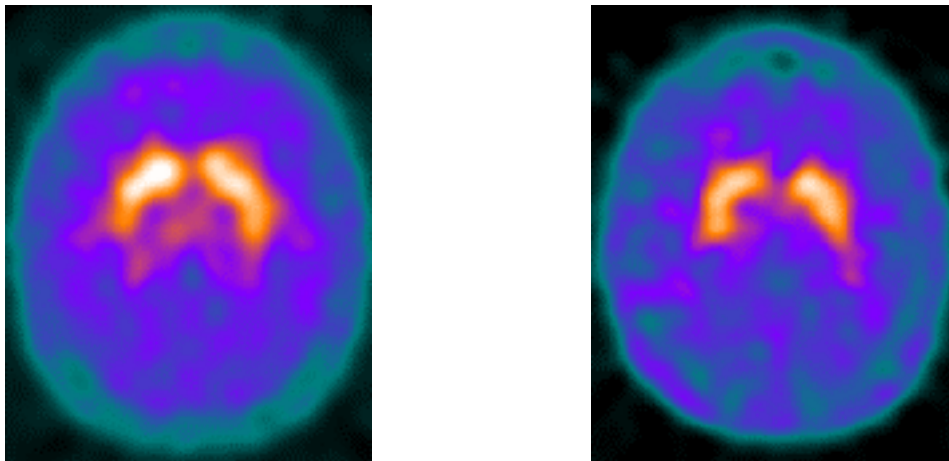
**Abbildung 15:** Vergleich der spezifischen Bindung von  $[^{99m}\text{Tc}]\text{TRODAT-1}$  an den DAT bei ADHS-Patienten vor ( $n = 16$ ) und nach ( $n = 15$ ) Methylphenidat-Medikation.



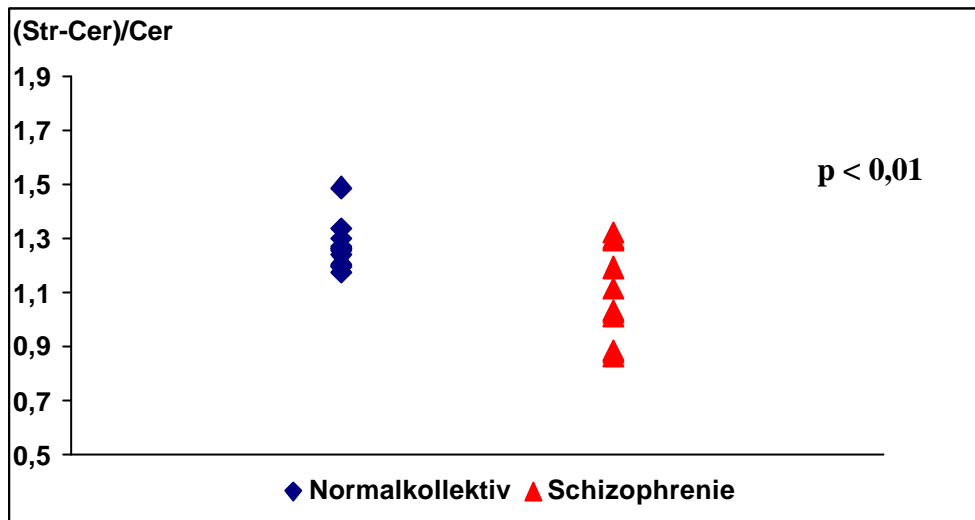
### 5.3 Simultane Darstellung des DAT und der Dopamin-D<sub>2</sub>-Rezeptoren mittels [<sup>99m</sup>Tc]TRODAT-1/[<sup>123</sup>I]IBZM bei schizophrener Störung

#### 5.3.1 Unbehandelte Patienten

Die spezifischen Bindungen im Striatum für [<sup>123</sup>I]IBZM an den Dopamin-D<sub>2</sub>-Rezeptoren ([Str-Fro]/Fro) und für [<sup>99m</sup>Tc]TRODAT-1 an dem Dopamintransporter DAT ([Str-Cer]/Cer) wurden bei klinisch diagnostizierten, „drug-naiven“ schizophrenen Patienten bestimmt und mit einem alterskorrelierten Normalkollektiv verglichen. Hierbei ergab sich für die Bindung von [<sup>99m</sup>Tc]TRODAT-1 an den DAT ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,01$ ) zwischen den unbehandelten psychiatrischen Patienten ( $1,08 \pm 0,17$ ) und den gesunden Kontrollen ( $1,27 \pm 0,08$ ) (vgl. Abbildung 16 & 17). Wie auch bei den gesunden Kontrollen konnten keine signifikanten Seitenunterschiede im Sinne einer rechts/links-Asymmetrie demonstriert werden.

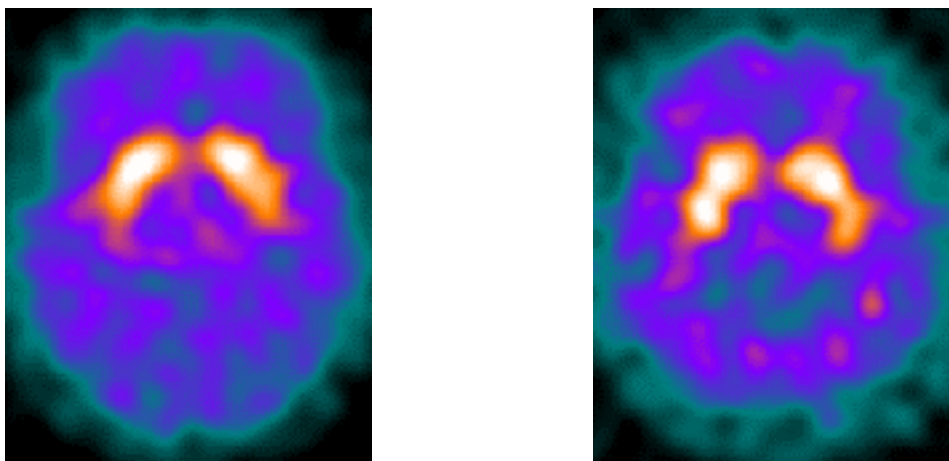


**Abbildung 16:** Transversale [<sup>99m</sup>Tc]TRODAT-1 SPECT-Bilder eines gesunden Probanden (linkes Bild; (Str-Cer)/Cer = 1,25) und eines unbehandelten Patienten mit Schizophrenie (rechtes Bild; (Str-Cer)/Cer = 1,03).

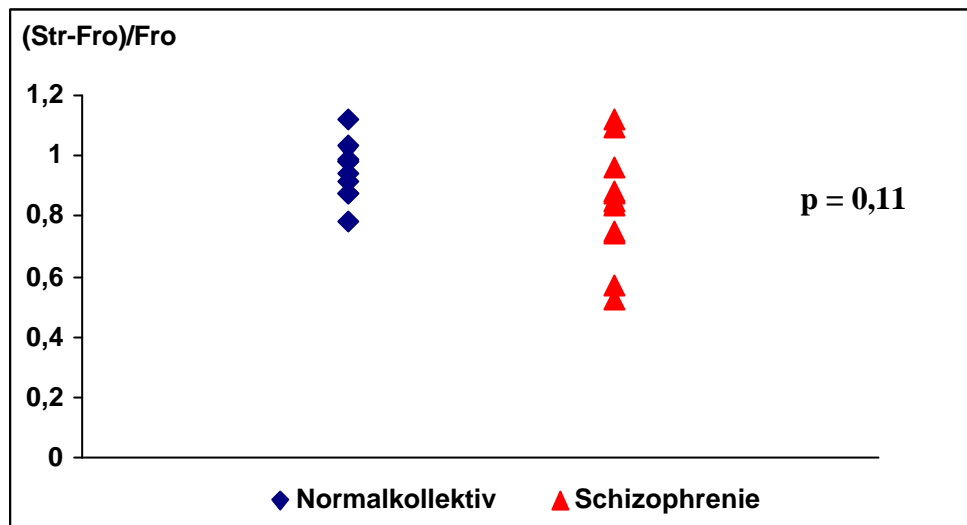


**Abbildung 17:** Vergleich der spezifischen Bindung von [ $^{99m}\text{Tc}$ ]TRODAT-1 an den DAT bei normalen Kontrollpersonen ( $n = 12$ ) und Patienten mit Schizophrenie ( $n = 11$ ).

Die Darstellung der Dopamin- $D_2$ -Rezeptoren mittels [ $^{123}\text{I}$ ]IBZM erbrachte im Trend eine Reduzierung der Anreicherung des Radiopharmazeutikums, welche aber statistisch gesehen nicht signifikant war. Die Berechnung der spezifischen Bindung ergab einen Quotienten von  $0,83 \pm 0,08$ , welcher sich statistisch nicht signifikant zum Normalkollektiv  $0,95 \pm 0,10$  ( $p = 0,11$ ) unterschied (vgl. Abbildung 18 & 19).



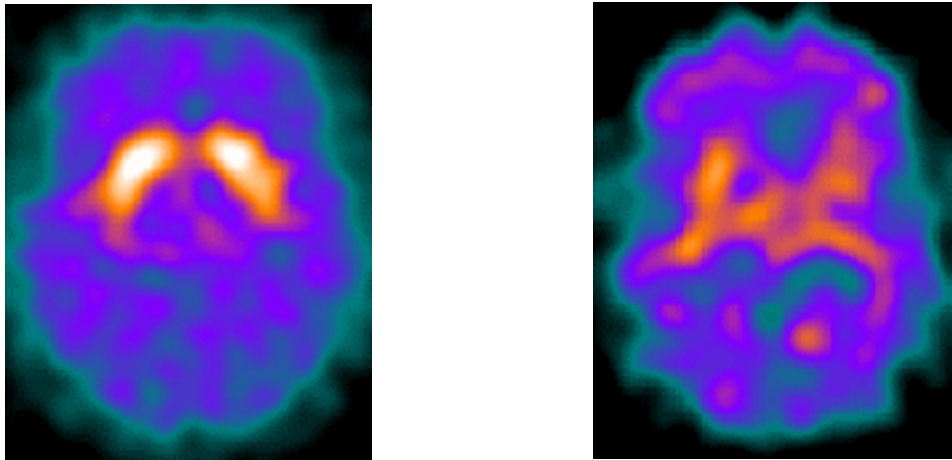
**Abbildung 18:** Transversale [ $^{123}\text{I}$ ]IBZM SPECT-Scans eines gesunden Patienten (linkes Bild;  $(\text{Str-Fro})/\text{Fro} = 0,81$ ) und eines unbehandelten Patienten mit Schizophrenie (rechtes Bild;  $(\text{Str-Fro})/\text{Fro} = 0,87$ ).



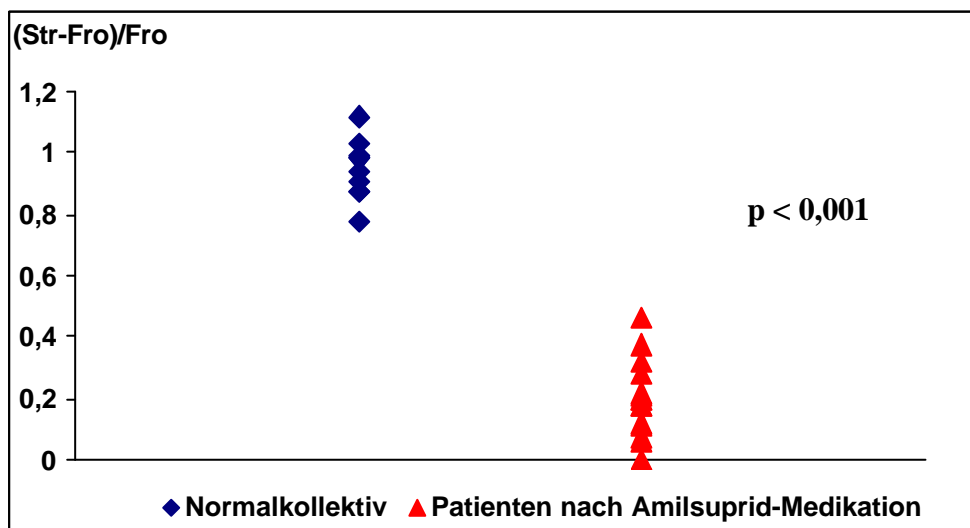
**Abbildung 19:** Vergleich der spezifischen Bindung von [<sup>123</sup>I]IBZM an Dopamin-D<sub>2</sub>-Rezeptoren bei Normalkollektiv (n = 10) und Patienten mit Schizophrenie (n = 12).

### 5.3.2 Patienten unter Therapie mit dem Neuroleptikum Amisulprid

Es wurden 15 Patienten mit schizophrener Störung, welche mit einer Hochdosis-therapie mit Amisulprid behandelt wurden, untersucht. Die mittlere Amisulprid-medikation betrug 667 mg/d, der gemessene mittlere Medikamentenspiegel im Blut 260,7 ng/ml. Hierbei zeigte sich eine deutliche Reduktion der Bindung von [<sup>123</sup>I]-IBZM an den Dopamin-D<sub>2</sub>-Rezeptoren. Die spezifische Bindung ((Str-Fro)/Fro) von [<sup>123</sup>I]IBZM an die D<sub>2</sub>-Rezeptoren betrug unter Amisulpridtherapie  $0,20 \pm 0,12$ . Dies stellt im Vergleich zu den jeweiligen spezifischen Bindungen des Normalkollektivs ( $0,95 \pm 0,10$ ) eine höchst signifikante Abnahme ( $p < 0,001$ ) dar (vgl. Abbildung 20 & 21). Dies ergibt, verglichen zum Normalkollektiv, eine Reduktion der Bindung um 49% bis 100%. Dabei konnte diese verminderte Anreicherung gleichermaßen in beiden Hirnhemisphären sowohl im Putamen als auch im Nucleus caudatus nachgewiesen werden.



**Abbildung 20:** Transversale [<sup>123</sup>I]IBZM SPECT-Bilder eines gesunden Probanden (linkes Bild; (Str-Fro)/Fro = 0,81) und eines Patienten mit Schizophrenie nach Amisulprid-Therapie (rechtes Bild; (Str-Fro)/Fro = 0,21).



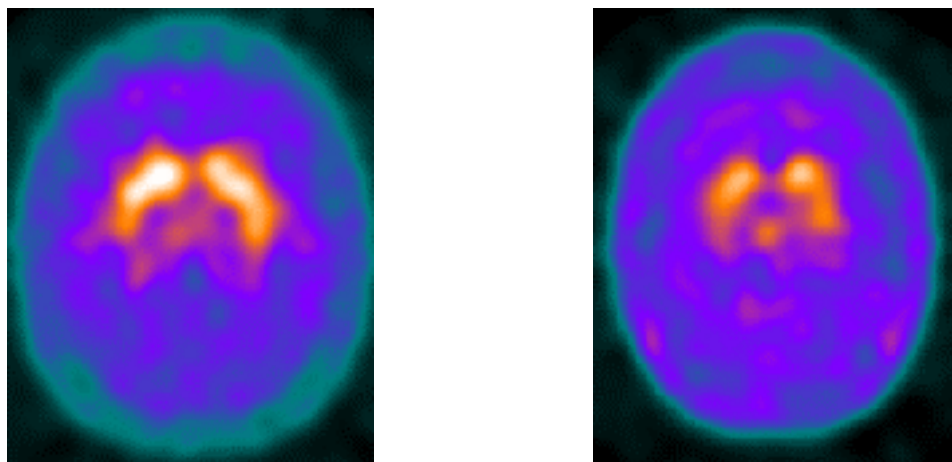
**Abbildung 21:** Vergleich der spezifischen Bindung von [<sup>123</sup>I]IBZM bei Normalkollektiv (n = 10) und Patienten mit Schizophrenie nach Amisulprid-Medikation (n = 15).

Darüberhinaus wurde unter der Hochdosistherapie mit Amisulprid (400 – 1200 mg/d) auch eine verminderte Bindung von [<sup>99m</sup>Tc]TRODAT-1 an den DAT festgestellt (vgl. Abbildung 22 & 23). Die Verminderung der spezifischen Bindung variierte zwischen 5 % und 65%. Die Berechnung der spezifischen Bindung ([Str-

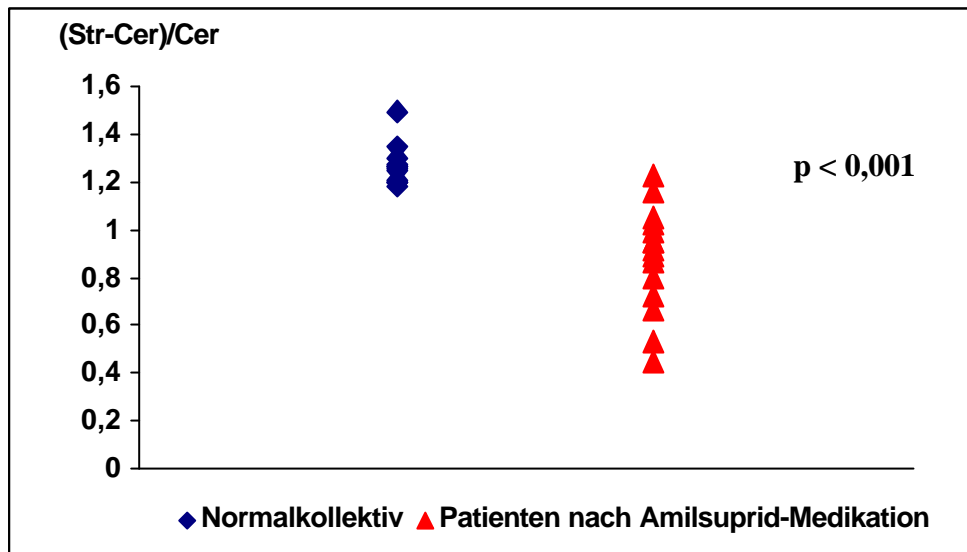
Cer]/Cer) für [<sup>99m</sup>Tc]TRODAT-1 im Striatum ergab einen Mittelwert von  $0,88 \pm 0,22$ . Dies stellt einen signifikanten Unterschied ( $p < 0,001$ ) zu den gesunden Kontrollen  $1,27 \pm 0,08$  dar. Wie schon bei der Untersuchung der Dopamin-D<sub>2</sub>-Rezeptoren konnten in dieser Studie beim DAT weder geschlechtsspezifische, hemisphärenspezifische Unterschiede noch Differenzen innerhalb des striatalen Systems festgestellt werden.

	Spezifische Bindung		
	Striatum	Nucleus caudatus	Putamen
<b>Normalkollektiv</b>	<b><math>1,27 \pm 0,10</math></b>	<b><math>1,35 \pm 0,16</math></b>	<b><math>1,23 \pm 0,18</math></b>
<b>Schizophrene nach Amisulprid-Medikation</b>	<b><math>0,88 \pm 0,22</math></b>	<b><math>0,93 \pm 0,23</math></b>	<b><math>0,83 \pm 0,21</math></b>
<b>Prozentuale Veränderung zu Normalkollektiv</b>	<b>- 30,7 %</b>	<b>- 31,1 %</b>	<b>- 32,5 %</b>

**Tabelle 5:** Spezifische Bindungen von [<sup>99m</sup>Tc]TRODAT-1 an den DAT bei Patienten mit Schizophrenie nach Amisulprid-Medikation (n = 15) im Vergleich zu einem Normalkollektiv (n= 12).

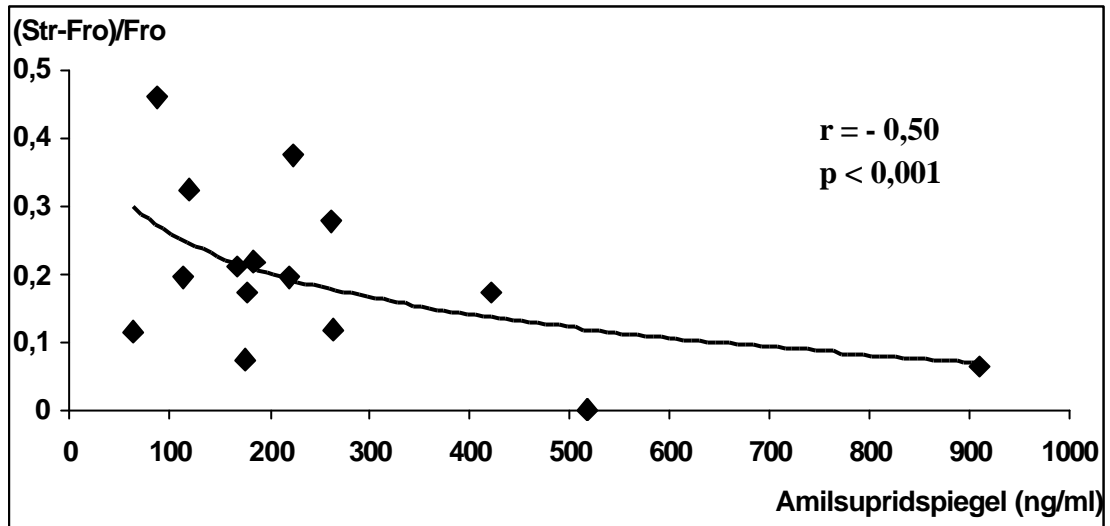


**Abbildung 22:** Transversale [<sup>99m</sup>Tc]TRODAT-1 SPECT-Scans eines gesunden Probanden (linkes Bild; (Str-Cer)/Cer = 1,25) und eines Patienten mit Schizophrenie nach Amisulprid-Therapie (rechtes Bild; (Str-Cer)/Cer = 0,79).

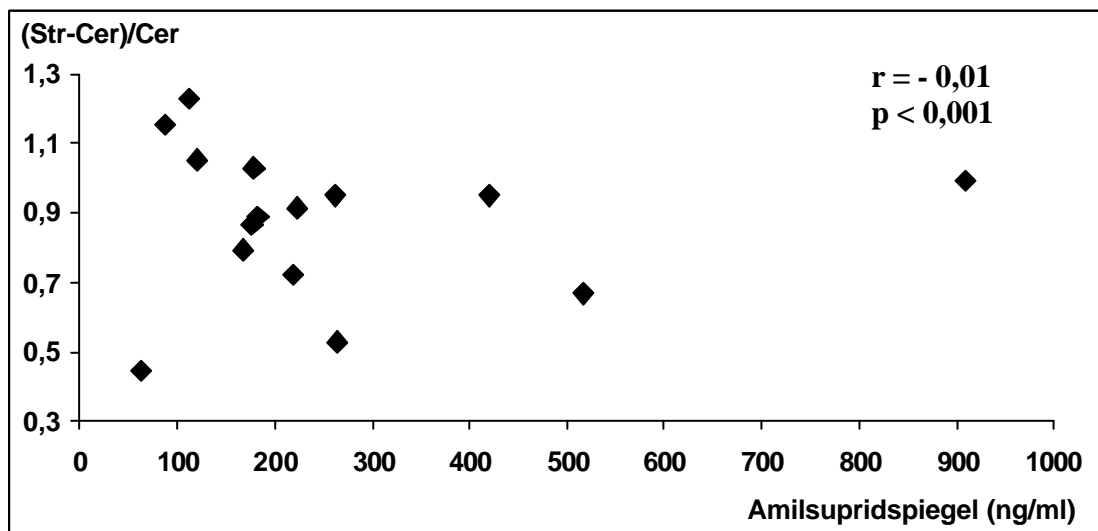


**Abbildung 23:** Spezifische Bindung von [ $^{99m}\text{Tc}$ ]TRODAT-1 bei Normalkollektiv (n = 12) und Patienten mit Schizophrenie nach Amisulprid-Medikation (n = 15).

Die Untersuchung des Amisulpridspiegels im Blut der behandelten Patienten zeigte eine schwache Korrelation zwischen Medikamentenspiegel von Amisulprid im Blut und der Besetzung der Dopamin-D<sub>2</sub>-Rezeptoren ( $r = 0,50$ ;  $p < 0,001$ ) (vgl. Abbildung 24). In dieser Studie konnte des weiteren keine Korrelation zwischen dem Amisulpridspiegel und der DAT-Blockierung nachgewiesen werden ( $r = -0,01$ ;  $p < 0,001$ ) (vgl. Abbildung 25)



**Abbildung 24:** Spezifische Bindung von [ $^{123}\text{I}$ ]IBZM an Dopamin- $\text{D}_2$ -Rezeptoren zum Amisulpridspiegel (n = 15).



**Abbildung 25:** Spezifische Bindung von [ $^{99\text{m}}\text{TC}$ ]TRODAT-1 an DAT zum Amisulpridspiegel (n = 15).

Die Hochdosistherapie mit Amisulprid bewirkte bei den Patienten nach 14 Tagen Behandlungsdauer eine signifikante Reduktion der Plusssymptomatik, welche anhand der mittleren Werte für CGI, BPRS und PANSS-P gemessen wurde. Jedoch konnte nach dieser Zeit mittels SANS und PANSS-N kein signifikanter Einfluss auf die Negativsymptome festgestellt werden. Mit steigendem Amisulpridspiegel im Blut konnten klinisch zwar zunehmende extra-pyramidale Symptome nachgewiesen werden ( $r = 0,6$ ;  $p = 0,03$ ); diese standen aber in keinem bedeutsamen Zusammenhang mit den SPECT-Bindungen von [ $^{123}\text{I}$ ]IBZM und [ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ]TRODAT-1.

<b>SKALA</b>	<b>TAG 0</b>	<b>TAG 14</b>	<b>DIFFERENZ p-Wert</b>
<b>CGI</b>	<b>6,10 ± 0,71</b>	<b>4,33 ± 1,19</b>	<b>&lt; 0,001</b>
<b>BPRS</b>	<b>67,20 ± 8,77</b>	<b>44,47 ± 13,57</b>	<b>&lt; 0,001</b>
<b>PANSS-P</b>	<b>28,20 ± 4,57</b>	<b>15,07 ± 6,91</b>	<b>&lt; 0,001</b>
<b>PANSS-N</b>	<b>28,40 ± 4,85</b>	<b>25,13 ± 6,51</b>	<b>0,130</b>
<b>SANS</b>	<b>63,40 ± 15,08</b>	<b>56,47 ± 16,23</b>	<b>0,235</b>

**Tabelle 6:** Psychopathologie der schizophrenen Patienten vor und nach Amisulpridtherapie (n = 15).



## 6 Diskussion

### 6.1 [<sup>99m</sup>Tc]TRODAT-1 bei gesunden Probanden

#### 6.1.1 Untersuchung zur Kinetik von [<sup>99m</sup>Tc]TRODAT-1

Die selektive Bindung von [<sup>99m</sup>Tc]TRODAT-1 an den DAT konnte schon anhand mehrerer Studien nachgewiesen werden. Tierexperimentell konnte dies bei Ratten (39) und bei Pavianen belegt werden. Untersuchungen des Dopamintransporters mittels [<sup>99m</sup>Tc]TRODAT-1 bei menschlichen Probanden zeigten wiederum eine selektive und spezifische Bindung dieses Radiopharmakons an das Striatum (36,112), auch wenn eine gewisse Kreuzaffinität zum serotonergen System, ähnlich wie bei anderen Tropanderivaten, nachgewiesen werden konnte. Kung et al. berichtete von Bindungswerten ( $K_i = 103 \pm 5,8$  nM für Serotonintransporter und  $K_i = 8,7 \pm 0,4$  nM für Dopamintransporter), welche zeigten, dass die Affinität zum serotonergen System deutlich geringer ist. Des weiteren konnten in dieser Studie keine signifikanten Bindungen ( $K_i > 1\mu\text{M}$ ) an andere Rezeptoren nachgewiesen werden.

Eine Dosimetriestudie an menschlichen Probanden ergab, dass [<sup>99m</sup>Tc]-TRODAT-1 ein sicheres und in bezug auf die Strahlenexposition ein geeignetes Radiopharmazeutikum für die Darstellung des präsynaptischen dopaminergen Systems (121). Verglichen zu <sup>123</sup>I ist bei <sup>99m</sup>Tc die Strahlenexposition für den Patienten und somit auch das Potential für biologische Strahlenschäden geringer, da die typischerweise mit radioiodierten Pharmazeutika assoziierten Auger-Elektronen bei <sup>99m</sup>Tc nicht vorhanden sind und <sup>99m</sup>Tc über eine sehr günstige effektive Halbwertszeit verfügt.

Die kinetische Verteilung von [<sup>99m</sup>Tc]TRODAT-1 im menschlichen Gehirn zeigt eine schnelle unspezifische und unselektive Verteilung der Aktivität, welche wohl durchblutungsabhängig ist. Somit wird im Gewebe sehr früh ein Maximum erreicht, dem eine schnelle Auswaschphase folgt, die somit einen relativ raschen Aktivitätsabfall bewirkt. Im Striatum kann eine spezifischere und selektivere Anreicherung gemessen werden, wofür ein späteres Anreicherungsmaximum um die

30. Minute p.i. und eine langsamere Auswaschphase sprechen. Das Verhältnis Striatum/Cerebellum (Zielgewebe/Hintergrundgewebe) steigt kontinuierlich an, um zwischen der 3. h und der 5. h p.i. den Höhepunkt zu erreichen. Der optimale Untersuchungszeitpunkt ergibt sich aus der Plateauphase und scheint also für die Darstellung des DAT im Striatum ab der 3. h p.i. zu beginnen und etwa bis zur 5. h p.i. anzudauern. [<sup>99m</sup>Tc]TRODAT-1 bindet spezifisch an den DAT im Striatum, wobei die Anreicherung im Nucleus caudatus signifikant höher ist als im Putamen. Des Weiteren konnte keine links/rechts-Hemisphärenasymmetrie gefunden werden. Darüber hinaus konnten keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede nachgewiesen werden.

Für die Darstellung des Dopamintransporters DAT am Mensch ist [<sup>99m</sup>Tc]-TRODAT-1 ein geeignetes, alltagstaugliches Radiopharmakon. Die Vorteile von [<sup>99m</sup>Tc]TRODAT-1 liegen neben einer geringen Strahlenexposition für den Patienten auch in den hervorragenden kinetischen Eigenschaften, welche Aufnahmen innerhalb weniger Stunden p.i. und somit innerhalb des selben Tages erlauben. Dies kann vor allem bei Patienten mit einer geringen Compliance ein sehr wichtiger Faktor für eine erfolgreiche Untersuchung sein. An <sup>99m</sup>Tc gebundene Liganden, wie hier das [<sup>99m</sup>Tc]TRODAT-1, können sehr kostengünstig und problemlos in der klinischen Routinetätigkeit einer nuklearmedizinischen Abteilung angewendet werden, da <sup>99m</sup>Tc durch <sup>99</sup>Mo/<sup>99m</sup>Tc-Generatoren jederzeit vorrätig ist. Deshalb werden 95% der nuklearmedizinischen Untersuchungen mit <sup>99m</sup>Tc gebundenen Liganden durchgeführt (71). Weiterhin existieren für viele an <sup>99m</sup>Tc gekoppelte Tracer, wie auch zum Beispiel für [<sup>99m</sup>Tc]TRODAT-1, einfache Herstellungskits. Die heutzutage gängigen Radiopharmaka für die Darstellung des DAT, wie [<sup>123</sup>I]β-CIT-FP, [<sup>123</sup>I]β-CIT, [<sup>123</sup>I]IPT, [<sup>11</sup>C]Kokain und [<sup>11</sup>C]β-CIT-FP, sind allesamt Zyklotronprodukte, somit logistisch aufwendig zu beziehen und mit deutlich höheren Herstellungskosten verbunden und demzufolge für eine Routinediagnostik nicht geeignet.

### **6.1.2 Untersuchung zur Altersabhängigkeit der Bindung von [<sup>99m</sup>Tc]TRODAT-1**

Die Untersuchung an gesunden Probanden ergab eine signifikante, altersabhängige Abnahme der Bindung von [<sup>99m</sup>Tc]TRODAT-1 an DAT. Dies konnte sowohl im Putamen als auch im Nucleus caudatus bei beiden Geschlechtern dokumentiert werden. Dieses Ergebnis korreliert sehr gut mit anderen Studien, die sich mit diesem Thema beschäftigt haben. So konnte durch zwei in-vitro Untersuchungen von menschlichem Gewebe eine altersabhängige Abnahme des DAT um etwa 8% pro Dekade nachgewiesen werden (29). Ähnliche Werte konnten durch in-vivo Untersuchungen des DAT unter Verwendung anderer Radioliganden gezeigt werden (83, 119).

Die Abnahme der DAT-Bindung war in dieser Studie bei jungen Erwachsenen größer als bei älteren Erwachsenen. Daraus ist zu folgen, dass die altersabhängige Bindung an den DAT etwa bis zum 35. Lebensjahr steiler abnimmt, um dann jenseits dieses Alters plateauartig flacher abzufallen. Dieses Ergebnis ist in Übereinstimmung mit den Daten von Mozley et al., der einen Scheitelpunkt um das 36. Lebensjahr beschrieben hat. Die Abnahme der Dichte des DAT zeigt einen bilinearen Verlauf mit einer steileren Senkung bis zur Mitte der 3. Lebensdekade und einen weniger steilen Abfall in späteren Dekaden.

Mögliche Störfaktoren für eine optimale und genaue Messung der frei verfügbaren DAT-Bindungsstellen mittels [<sup>99m</sup>Tc]TRODAT-1, sind wie auch bei jedem anderen Tracer, biologische Veränderungen im Gehirn. Zum einen sollte berücksichtigt werden, dass im höheren Alter eine Vergrößerung der Liquorräume festgestellt wird, die aber durch eine künstliche Beschleunigung der altersabhängigen Abnahme eher einen entgegengesetzten Effekt bewirken müsste (119). Weitere denkbare Einflüsse könnten sich durch eine Veränderung der cerebralen Perfusion ergeben. Da die Aufnahme eines Radiopharmakons nicht nur von der Verfügbarkeit der Bindungsstellen, sondern auch von der Durchblutung abhängig ist, würde eine Perfusionsverminderung zum einen zu einer Drosselung der Lieferung des Radiopharmazeutikums und zum anderen zu einer Reduzierung des Abtransportes nicht

gebundener Anteile führen. Beides würde wiederum eher fälschlicherweise auf eine Reduzierung der Bindungsstellen hinweisen und somit den Alterseinfluss weiter verstärken. Letztendlich könnte noch eine altersbezogene, auf nur eine bestimmte Region wie die Basalganglien oder das Cerebellum (Hintergrund) beschränkte Perfusionsveränderung die gemessenen Daten negativ beeinflussen.

Zusammenfassend lassen die Ergebnisse den Schluss zu, dass [ $^{99m}\text{Tc}$ ]-TRODAT-1 für die Darstellung des DAT geeignet ist, wobei bei der Auswertung und Interpretation der Daten das Patientenalter berücksichtigt werden muss.

## **6.2 [ $^{99m}\text{Tc}$ ]TRODAT-1 bei Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung**

### **6.2.1 Unbehandelte Patienten**

Aufgrund der Bedeutung und der Prävalenz des ADHS insbesondere bei Kindern und Jugendlichen, wurden zahlreiche Studien zur Erforschung dieser Erkrankung durchgeführt (26,27,45). Dennoch existieren bis jetzt keine gesicherten Erklärungsmodelle für die pathophysiologischen Vorgänge bei diesem Krankheitsbild. Es ist äußerst zweifelhaft, dass eine singuläre Veränderung alle Vorgänge erklären kann, welche für die verschiedenartigen Symptome des ADHS verantwortlich ist. Wahrscheinlich ist, dass diese Erkrankung auf einem Konglomerat mehrerer Faktoren beruht, wobei neuroanatomische und neurochemische Veränderungen wie auch genetische und psychosoziale Faktoren einbezogen werden müssen. Hierdurch ergaben sich verschiedene Ansatzpunkte für die Erforschung der Patho-Mechanismen welche bei dieser Krankheit involviert sein könnten.

Zum einen wurden beim ADHS verschiedene Regionen untersucht, wobei durch die Anwendung moderner bildgebender Verfahren eine extrastriale Mitbeteiligung postuliert werden konnte. So konnte bei Patienten mit ADHS mittels kernspintomographischer Untersuchungen strukturelle Veränderungen im Sinne von Größenabnahmen im Bereich des Corpus callosum (55,64) und im rechten Frontal-

lappen (17,18,64) dokumentiert werden. Zum anderem konnten [<sup>18</sup>F]FDG PET-Studien bei Patienten mit ADHS eine signifikante Reduzierung des cerebralen Glukose-Metabolismus zeigen, wobei die größten Unterschiede in den prämotorischen Arealen und den superioren präfrontalen Kortizes bei Erwachsenen (170) und im linken vorderen Frontalhirn bei Jugendlichen (169) beschrieben wurden. Eine andere Untersuchung mit [<sup>123</sup>I]IMP SPECT-Aufnahmen legte eine verminderte Aktivität im linken Frontallappen und im linken Occipitallappen dar (143).

Die Ergebnisse von Perfusionssmessungen mit [<sup>133</sup>Xe]-Inhalations-SPECT sprechen für die wichtige Rolle des fronto-striatalen Systems beim Hyperkinetischen Syndrom. Hier konnte eine rechtsbetonte verminderte Perfusion im Striatum dokumentiert werden, welche sich nach Methylphenidat-Gabe normalisierte (102, 103,104). Auch morphologische Veränderungen der Basalganglien wurden durch MRT-Studien belegt (17,22). Des weiteren erwägten pharmakologische und biochemische Studien eine Beteiligung des dopaminergen und noradrenergen Systems (133). Diese Annahme konnte mittlerweile durch genetische Untersuchungen, welche immer klarer die wichtige Rolle des Dopamintransporter-Gens und des D<sub>4</sub>-Dopaminrezeptor-Gens beim ADHS postulierten (26,56), bekräftigt werden.

Somit scheint eine Beteiligung des fronto-striatalen Systems bei dieser Krankheit sehr wahrscheinlich zu sein, so dass neurobiologische Auffälligkeiten beim ADHS in diesem System und hier vor allem im Dopamin-Stoffwechsel zu suchen sind (79). Die Ergebnisse der oben genannten Studien weisen auf eine Mitbeteiligung des dopaminergen Systems hin, geben aber keine funktionellen Aussagen über dessen präsynaptischen Anteil.

In unserer Studie wurde mittels [<sup>99m</sup>Tc]TRODAT-1 der Dopamintransporter (DAT) bei Patienten mit Hyperkinetischem Syndrom untersucht, welcher einer der Hauptangriffspunkte der pharmakologischen Therapie bei der Behandlung des ADHS ist. Diese Studie zeigte, dass bei unbehandelten Patienten mit Hyperkinetischem Syndrom verglichen zu gesunden Probanden eine erhöhte Anzahl von Bindungsstellen am DAT vorliegt. Dieses Ergebnis steht mit mehreren anderen Forschungsergebnissen im Einklang.

Die im Vergleich zu gleichaltrigen gesunden Kontrollpersonen vermehrte Bindung von [<sup>99m</sup>Tc]TRODAT-1 bei an ADHS erkrankten Erwachsenen, spricht für eine deutlich höhere Konzentration des Dopamintransporters im striatalen System. Diese neuen Erkenntnisse konnten auch durch andere Arbeitsgruppen bestätigt werden. In SPECT-Untersuchungen des DAT bei ADHS mit [<sup>123</sup>I]Altropan beschrieben Dougherty et al., im Vergleich zu gesunden Kontrollen, eine um 70% erhöhte Bindung des Radiopharmakons (34). Diese Werte sind, verglichen zu unserer Studie, deutlich höher. Die Diskrepanz bezüglich der DAT-Bindungsstellen bei diesen beiden SPECT-Studien könnte durch mehrere Faktoren, wie zum Beispiel verschiedenartige Ausprägung der klinischen Symptomatik, Alter der untersuchten Patienten, methodische Unterschiede oder auch nur durch die Anwendung eines anderen Radiopharmakons verursacht worden sein.

Diese Ergebnisse werden durch neuere Studien unterstützt, die mittels genetischer Untersuchungen eine vermehrte Expression des Dopamintransporter-Gens DAT<sub>1</sub> bei Familien mit ADHS nachgewiesen haben (27), wodurch in Übereinstimmung mit den SPECT-Studien eine Erhöhung der DAT-Konzentration im synaptischen Spalt bei diesem Krankheitsbild erklärt werden könnte.

Wie bereits zuvor beschrieben ist der Dopamintransporter für den Rücktransport des Dopamins aus dem synaptischen Spalt in die Nervenzelle verantwortlich. Somit würde eine vermehrte Konzentration des DAT den verfügbaren Dopaminspiegel im synaptischen Spalt durch eine schnellere Wiederaufnahme senken. Weiterhin lässt die Reduktion der typischen Symptomatik wie Unruhe, Aufmerksamkeitsdefizit, Impulsivität, Irritabilität und depressive Verstimmung durch die Blockade des DAT mittels Methylphenidat die Hypothese zu, dass ein gesteigerter Rücktransport durch vermehrte Expression des DAT für die genannten Symptome verantwortlich ist. Hierbei könnte die erhöhte Anzahl des DAT direkt die primäre Ursache der Erkrankung sein, oder auch sekundär, als Folge eines pathologischen Vorganges in anderen Anteilen des dopaminergen Systems wie zum Beispiel den Rezeptoren, vesikulären Transportern oder aber auch enzymatischen Abbaumechanismen, auftreten (36).

## ***6.2.2 Patienten unter Therapie mit Methylphenidat***

Methylphenidat ist im amerikanischen Raum seit langem und nun auch vermehrt in Deutschland das Mittel der Wahl zur Behandlung des ADHS bei Kindern und Erwachsenen. Die Wirkung dieses Medikamentes beruht auf der Steigerung des verfügbaren Dopamins im synaptischen Spalt durch die Blockade von Dopamintransportern (20,139). Klinisch kann die Therapie eine Verbesserung der Aufmerksamkeit, der Impulsivität, der depressiven Verstimmung, der Irritabilität und des Verhaltens nachweisen (53,58,146). Aber auch in der Bildgebung konnte durch funktionelle Magnetresonanztomographie gezeigt werden, dass bei Kindern, welche an ADHS erkrankt waren, unter Methylphenidat-Therapie die striatale Aktivität zunahm (154).

Diese Studie belegte nun erstmals in-vivo und intraindividuell die Wirkung von Methylphenidat bei Patienten mit ADHS. Unter einer niedrigdosierten Therapie mit Methylphenidat (3 x 5 mg/d) konnte nach 28 Behandlungstagen eine signifikant reduzierte Anreicherung von [<sup>99m</sup>Tc]TRODAT-1 im Striatum gemessen werden. Die so gemessene Konzentration des DAT war bei den behandelten Patienten im Mittel niedriger als bei gleichaltrigen gesunden Probanden.

Voruntersuchungen demonstrierten bei Ratten wie auch bei nicht menschlichen Primaten bei zunehmender Methylphenidat-Gabe eine dosisabhängige Reduzierung der Bindung von [<sup>99m</sup>Tc]TRODAT-1 an den Dopamintransporter (38,39). Volkow et al. konnten in einer PET-Studie mit [<sup>11</sup>C]Kokain eine dosisabhängige Blockierung des DAT durch Methylphenidat beim gesunden Menschen zeigen. Unter 5 mg Methylphenidat wurde über eine um 12% reduzierte Bindung an den DAT berichtet (162). Es ist hervorzuheben, dass in der SPECT-Untersuchung mit [<sup>99m</sup>Tc]-TRODAT-1 die Verminderung der Bindung nach 3 x 5 mg/d Methylphenidat-Gabe mit 30% deutlich höher ausfällt, als in der PET-Studie mit [<sup>11</sup>C]Kokain. Diese höhere relative Senkung der DAT-Bindungsstellen in der TRODAT-Studie könnte zum einem dadurch erklärt werden, dass die untersuchten Patienten erhöhte DAT-Ausgangswerte vor Therapiebeginn aufwiesen. Des weiteren könnten die Abweichungen

auch durch die längere Medikationsdauer oder durch eine höhere Tagesgesamtdosis verursacht worden sein (35). Die medikationsdosisabhängige Blockierung des DAT erreichte laut Volkow et al. bei 10 mg Methylphenidat Werte um 54%. Bei 20 mg betragen die Werte etwa die 70% (162). Letzten Endes ist die Vergleichbarkeit beider Studien durch die Verwendung unterschiedlicher Methoden und Radiopharmaka und auch durch die geringen Fallzahlen sehr eingeschränkt.

Für den klinischen Alltag zeigte diese Untersuchung, dass mit einer geringen Dosis von 3 x 5 mg/d Methylphenidat eine theoretisch ausreichende Blockierung des DAT erreicht werden kann. Dies wurde subjektiv durch das „Wohlbefinden“ der Patienten gezeigt. Objektiv wurde dies offensichtlich, da die mittlere Bindung des Radiopharmakons an den DAT aufgrund der Blockierung durch Methylphenidat geringer ausfiel als bei den gesunden Kontrollen. Einige Patienten, welche bei dieser Dosis unter Nebenwirkungen litten, zeigten schon bei einer noch geringeren Dosis um 10 mg/d einen guten therapeutischen Erfolg. Eine langsame intraindividuelle Aufdosierung der Substanz erscheint deshalb nach genauer Indikationsstellung sinnvoll, wobei in amerikanischen Studien Dosierungen von 40 bis 90 mg/d in bestimmten Fällen sogar bis 120 mg/d dokumentiert werden (82). Die Effektivität des Methylphenidats scheint auch in-vivo mit der Blockierung des DAT-Bindungsstellen vergesellschaftet zu sein.



### **6.3 Simultane Darstellung des DAT und der Dopamin-D<sub>2</sub>-Rezeptoren mittels [<sup>99m</sup>Tc]TRODAT-1/[<sup>123</sup>I]IBZM bei schizophrener Störung**

Die Anwendung von Doppel-Isotopen-Studien zur simultanen Darstellung zweier funktionell verschiedener Bindungsstellen eines Organs ist prinzipiell kein neuartiges Verfahren in der Nuklearmedizin und wurde schon mehrmals in der Literatur beschrieben. Hierbei liegen die Vorteile zum einen in einer wirksamen Kosten- und Zeitersparnis der Untersuchung und zum anderen in einer genauen örtlichen Übereinstimmung. Die Bemühungen mehrerer Arbeitsgruppen zielten bis jetzt vor allem auf die Darstellung des Myokards mittels verschiedener Pharmaka, welche an <sup>99m</sup>Tc und <sup>201</sup>Thallium gekoppelt wurden. Aufgrund einer hohen Kreuzkontamination von <sup>99m</sup>Tc im <sup>201</sup>Thallium-Fenster konnte sich diese Untersuchung nicht durchsetzen und sollte auch nicht mehr angewendet werden (30). Wie schon zuvor beschrieben, ist die gegenseitige Kreuzkontamination der an <sup>99m</sup>Tc und <sup>123</sup>I gebundenen Radiopharmaka wegen der unterschiedlichen Energiefenster relativ gering. Für die optimale Einstellung der Energiefenster wurden in dieser Arbeit zum Teil Ergebnisse der Arbeitsgruppe um Devous et al. berücksichtigt. Diese Arbeitsgruppe untersuchte verschiedene Energiefensterkombinationen für die simultane Darstellung der mit <sup>99m</sup>Tc- und <sup>123</sup>I- markierten Radiopharmaka anhand von spezifisch für Hirnperfusionsstudien entwickelten Phantommodellen (31). Dresel et al. verwendeten ein striatales Phantom mit knochenäquivalentem Abschwächungsmedium und Hintergrundaktivität, um eine möglichst exakte Simulation der klinischen Situation der Bildgebung des dopaminergen Systems an Menschen in-vivo zu erreichen. Mittels dieser Studie konnte ein Untersuchungsprotokoll entwickelt werden, welche eine simultane in-vivo Doppel-Isotopen-Bildgebungen bei Verwendung von <sup>99m</sup>Tc und <sup>123</sup>I erlaubte. Bei der Verwendung eines 15%-igen symmetrischen Energiefensters für <sup>99m</sup>Tc wird zwar eine relativ hohe Kreuzkontamination durch <sup>123</sup>I von knapp 15 % gemessen, jedoch reduziert sich die Nettokontamination der Radiopharmaka aufgrund der verwendeten Aktivitätsverhältnisse

von etwa 1:4 für  $^{123}\text{I}$  und  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  auf etwa ein Viertel. Somit konnte keine statistisch signifikante Auswirkung auf die spezifische Bindung im Striatum durch eine Netto-kontamination festgestellt werden. Die Anwendung dieser Untersuchungsprotokolle an nicht menschlichen Primaten zur Darstellung des DAT mit Hilfe von [ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ]TRODAT-1 und der Dopamin- $\text{D}_2$ -Rezeptoren mittels [ $^{123}\text{I}$ ]IBZM bestätigten die Ergebnisse der Phantomstudien (37). Hierbei war die Bildqualität der Doppel-Isotopen-Studie mit den korrespondierenden Einzel-Isotopen-Studie vergleichbar. Da die dargestellten Strukturen funktionell voneinander unabhängig und auch mikro-anatomisch durch den synaptischen Spalt getrennt sind, kann von einer weitgehend pharmakologischen Unabhängigkeit beider Liganden für die Messung des prä- und postsynaptischen Systems ausgegangen werden. Auch der Einfluss von Partial-volumeneffekten bei der simultanen Darstellung des DAT und der Dopamin- $\text{D}_2$ -Rezeptoren hat aufgrund der vergleichsweise großen Beschaffenheit der untersuchten Strukturen nur einen geringen Stellenwert.

### ***6.3.1 Unbehandelte Patienten***

In diesem Abschnitt der Studie wurden im Striatum die prä- und post-synaptischen Ligandenbindungen bei unbehandelten, an Schizophrenie erkrankten Patienten mittels [ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ]TRODAT-1 und [ $^{123}\text{I}$ ]IBZM gleichzeitig untersucht. Der heutige Stand der Forschung erlaubt keine eindeutige Aussage über mögliche Veränderungen des dopaminergen Systems bei dem Krankheitsbild der Schizophrenie. Es kann hingegen von einer pathologischen Mitbeteiligung dieses Transmitter-Systems ausgegangen werden.

Von besonderem wissenschaftlichen Interesse erscheint hier der DAT. Dies beruht zum einen auf der von mehreren Arbeitsgruppen festgestellten Aktivitätszunahme im präsynaptischen dopaminergen System (63,137) und der Tatsache, dass der DAT gerade in diesem Bereich lokalisiert ist und zum anderen, dass der DAT als Marker für die Dichte der dopaminergen Nervenendigungen gilt (61). In der hier

beschriebenen Studie konnte, verglichen zu gesunden Kontrollen, eine signifikante Reduktion der Bindung von [ $^{99m}\text{Tc}$ ]TRODAT-1 an den Dopamintransporter (DAT) nachgewiesen werden. Diesem Ergebnis stehen die Resultate anderer Forschungsgruppen gegenüber, welche den DAT bei unbehandelten schizophrenen Patienten, zum einen in post-mortem (**23,78,127**) oder zum anderen mittels [ $^{123}\text{I}$ ]β-CIT (**97**) oder [ $^{18}\text{F}$ ]CFT (**93**) untersuchten. Diese konnten keine statistisch signifikante Veränderung des DAT bei Schizophrenie feststellen.

Einen möglichen Erklärungsansatz für eine Verminderung des DAT bei Schizophrenie gibt eine von Liebermann et al. aufgestellte Hypothese. Diese Gruppe postulierte den mit zunehmender Krankheitsdauer assoziierten Verlust von striatalen dopaminergen Nervenendigungen bei Schizophrenie, welcher auf eine anhaltende, erhöhte und neurotoxisch wirkende Überaktivität des dopaminergen Systems beruhen soll (**100**). Dieser Effekt würde, dieser Theorie zufolge, eine zunehmende Entwicklung der aktiven Krankheitsphase, mit Überwiegen einer Positiv-Symptomatik, zu einer weniger aktiven residuellen stabilen Phase mit vornehmlichen Negativ-Symptomen, bewirken. Im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung käme es demnach zu einer quantitativen Reduktion der dopaminergen Nervenendigungen, welche eine verminderte Bindung von [ $^{99m}\text{Tc}$ ]TRODAT-1 an den Dopamintransporter erklären könnte.

Der Vergleich mit den post-mortem Studien ist in der Praxis nur schwer durchzuführen, da die erforschten Patienten erst ex-vivo, meist im höheren Alter und nach langer Krankheitsdauer untersucht werden konnten. Es ist somit gut vorstellbar, dass die von vielen Arbeitsgruppen beschriebene und schon zuvor besprochene altersabhängige Reduktion des DAT eine durch die Schizophrenie verursachte Abnahme des DAT verschleiern könnte. Die Verwendung selektiverer DAT-Liganden ermöglichte den Nachweis einer leichten Verminderung der striatalen Dichte an DAT bei chronischer Schizophrenie (**92**).

Auch die Unterschiede zu den PET-Studien stehen nicht im völligen Widerspruch zu den Ergebnissen dieser [ $^{99m}\text{Tc}$ ]TRODAT-1 Studie. Zwar wies die Arbeitsgruppe um Laruelle et al. keine signifikante Veränderung des DAT nach (**97**),

dennoch wurde auch in diesem ziemlich ungleichartigen Patientenkollektiv (hohe Spannweite der Krankheitsdauer von 6 Monaten bis 27 Jahren, Einbeziehung von teils „drug-naiven“ und teils vormals therapierten Patienten) eine verminderte Bindung des Radiopharmakons um 8 % beschrieben. Laakso et al. ermittelten bei unbehandelten Patienten und Erstmanifestation der Schizophrenie keine signifikante Verminderung, jedoch eine negative Korrelation zwischen Krankheitsdauer und DAT-Dichte (93). Bei der Messung der Ligandenbindung bei therapierten, chronischen Patienten in stabiler Phase der Erkrankung stellte die selbe finnische Forschungsgruppe eine Reduzierung um 10 bis 15 % fest (92). Laut den Autoren sollte hier ein möglicher Einfluss der antipsychotischen Therapie auf den DAT weiter untersucht werden. Der phasenhafte Verlauf der Krankheit, die Heterogenität bei der Pathologie der Krankheitsentstehung und auch die intraindividuellen Unterschiede könnten die Inkongruenz der einzelnen Resultate erklären. Die Ergebnisse der finnischen Studien korrespondieren größtenteils mit denen dieser Studie.

Die gemessene niedrigere Bindung von [<sup>99m</sup>Tc]TRODAT-1 könnte für eine Beteiligung des DAT bei Schizophrenie sprechen. Die Senkung der Dichte an DAT erfolgt womöglich in der frühen Phase der Erkrankung (92), so dass diese nicht in allen Studien nachvollzogen werden kann. Ein niedriger DAT-Spiegel bei schizophrenen Patienten, welcher durch den Verlust von dopaminergen Nervenendigungen und/oder durch eine verminderte Expression des DAT verursacht wird, kann somit entweder eine Ursache oder aber auch eine Folge des chronischen progressiven Verlaufs dieser Erkrankung sein.

Hinsichtlich der Dopamin-D<sub>2</sub>-Rezeptoren, welche mittels [<sup>123</sup>I]IBZM untersucht wurden, konnten keine statistisch signifikanten Veränderungen zu einem gesunden Kontrollkollektiv gefunden werden. Dieses Ergebnis stimmt gut mit mehreren schon veröffentlichten Studien überein (130). Auch bezüglich der Dichte der Dopamin-D<sub>2</sub>-Rezeptoren wurde über unterschiedliche Resultate bei unbehandelten schizophrenen Patienten berichtet. Potentielle Ursachen für diese Diskrepanzen wurden schon mehrfach in der Literatur diskutiert. Dabei wurden als mögliche Erklärungsversuche unterschiedliche Selektivitäten der Liganden zu den D<sub>2</sub>-

Rezeptor-Subtypen, nicht übereinstimmende Auswertungsmethoden oder aber auch ungleiches kompetitives Verhalten mit Dopamin hinsichtlich der Rezeptor-Bindungsstellen erörtert (145).

### ***6.3.2 Patienten unter Therapie mit dem Neuroleptikum Amisulprid***

Die Anwendung von SPECT-Untersuchungen mit [<sup>123</sup>I]IBZM zur Dopamin-D<sub>2</sub>-Rezeptordarstellung unter Neuroleptika-Medikation ist eine schon mehrmals angewendete und allgemein als klinisch nützlich bezeichnete Methode. Allerdings wird keine annähernde quantitative Genauigkeit wie bei PET-Untersuchungen erreicht. Die antipsychotische Wirkung und auch das Auftreten extra-pyramidaler Nebenwirkungen durch typische Neuroleptika wie zum Beispiel Haloperidol, wird allgemein durch die Blockade von Dopamin-D<sub>2</sub>- und D<sub>3</sub>-Rezeptoren erklärt. Dagegen bindet das atypische Neuroleptikum Amisulprid selektiv an die Dopamin-D<sub>2</sub>- und D<sub>3</sub>-Rezeptoren, wobei die Affinität zu den Rezeptoren im limbischen System und im Hippocampus größer ist als zu denen im Striatum (7), wodurch die gute Verträglichkeit bei ausgeprägter antipsychotischer Wirkung begründet wird (74). Unter der Hypothese, dass Amisulprid in niedriger Dosis verabreicht, eher die prä-synaptischen Dopamin-Autorezeptoren blockiert, welche für die Ausschüttung des Dopamins verantwortlich gemacht werden, es erst in höherer Dosis die post-synaptischen Dopamin-D<sub>2</sub>-Rezeptoren besetzt, und somit die synaptische Übertragung blockiert (135), wurden die D<sub>2</sub>-Rezeptoren und der DAT nach einer 14-tägigen Therapie mit hoch dosiertem Amisulprid untersucht. Kürzlich veröffentlichte Doppel-Blind-Studien zeigten die Effektivität von Amisulprid in hohen Dosen zur Behandlung produktiver Symptomatik (51). Die hier nachgewiesene, deutlich verminderte striatale Ligandenbindung an den Dopamin-Rezeptoren (56-100%) unter Amisulpridtherapie fällt zum Teil deutlich höher aus als bei der von Martinot et al. veröffentlichten PET Studie. Letztere beschreibt eine dosisabhängige 4-76% Besetzung der striatalen D<sub>2</sub>-Rezeptoren (109). Hierbei erschien eine 70-80%

Rezeptorbesetzung als optimales Intervall für eine antipsychotische Wirkung, wobei die Schwelle für das Auftreten extra-pyramidaler Symptome etwa bei einer 85% Bindung an den Rezeptoren lag. Übereinstimmend mit der Studie von Martinot bestätigte auch unsere Untersuchung eine signifikante Dopamin-D<sub>2</sub>-Rezeptorblockade durch Amisulprid. Jedoch konnte aber bei unserer Untersuchung keine Beziehung zwischen der Rezeptorblockade und der Amisulpriddosis nachvollzogen werden. Dies spricht sowohl für eine relativ schnelle und hohe Blockierung der striatalen Dopamin-Rezeptoren schon bei niedrigeren Amisulpriddosen als auch für das Erreichen einer Plateauphase unter einer Hochdosis-Amisulprid-Therapie.

Bei der gleichzeitigen Darstellung des DAT konnte ebenso eine signifikante Reduktion der [<sup>99m</sup>Tc]TRODAT-1 Anreicherung festgestellt werden. Es konnte jedoch keine Beziehung zwischen dem Amisulpridspiegel im Blut und der spezifischen Bindung des Radiopharmazeutikums an den DAT nachgewiesen werden. Für die Wirkung des Amisulprid auf den Dopamintransporter können verschiedene mögliche Interpretationsansätze aufgestellt werden. Der erste beruht auf der Tatsache, dass durch eine hohe und schnelle Blockade der Dopamin-Rezeptoren durch Amisulprid weniger Dopamin an diese Rezeptoren gebunden werden kann. Demzufolge käme es zu einer Konkurrenz des vermehrt vorhandenen Dopamins mit dem Radiopharmakon [<sup>99m</sup>Tc]TRODAT-1 um die Bindungsstellen am Dopamintransporter DAT im synaptischen Spalt. Eine zweite vorstellbare Erklärung für die verminderte Anreicherung von [<sup>99m</sup>Tc]TRODAT-1 ist eine „Down-Regulation“ des DAT. Diese könnte durch verschiedene Mechanismen verursacht werden. Hierfür denkbare Arbeitshypothesen könnten direkte oder indirekte Wirkungen auf den Autorezeptor durch Amisulprid selbst oder durch Dopamin sein.

Klinisch konnte wie schon in der Literatur beschrieben (50) eine Abnahme der Produktivsymptomatik beobachtet werden.

## 7 Zusammenfassung

Bei einer Vielzahl neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen wird eine Beteiligung des dopaminergen Systems postuliert. Daraus resultiert ein zunehmendes Interesse an einer weiteren Charakterisierung dieses wichtigen Neurotransmittersystems mittels bildgebender Verfahren. Eine funktionelle Diagnostik des dopaminergen Systems bei Patienten in-vivo kann nuklearmedizinisch sowohl durch die Anwendung von SPECT- als auch durch PET-Bildgebung erfolgen. Dabei erlaubt die Anwendung verschiedener Radiopharmaka die Darstellung des prä- und des postsynaptischen Anteils. Hierdurch wird die Diagnosefindung erleichtert, da sich verschiedene Krankheitsbilder besser voneinander unterscheiden lassen. Die Involvierung des Dopamintransporters (DAT) bei Morbus Parkinson, Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitäts-Störung (ADHS) und ebenfalls bei Schizophrenie verdeutlicht den Bedarf eines klinisch leicht anwendbaren und kostengünstigen Tracers. Die für die Bildgebung des DAT wünschenswerte Entwicklung eines  $^{99m}\text{Tc}$ -markierten Radiopharmakons, statt der üblichen  $^{123}\text{I}$ -markierten Tracer oder PET-Liganden, gelang erstmals Kung et al. mit der Synthese von [ $^{99m}\text{Tc}$ ]TRODAT-1. Ein Ziel der vorliegenden Arbeit war die erste präklinische Anwendung dieses Radiopharmazeutikums an gesunden Probanden. Ein weiterer Schwerpunkt dieser Arbeit waren Untersuchungen der Bindung von [ $^{99m}\text{Tc}$ ]TRODAT-1 an den DAT vor und nach Therapie mit Methylphenidat bei Patienten mit ADHS. Des Weiteren wurde das prä- und postsynaptische System (DAT und Dopamin- $\text{D}_2$ -Rezeptoren) durch simultane Darstellung mittels [ $^{99m}\text{Tc}$ ]TRODAT-1 und [ $^{123}\text{I}$ ]IBZM bei Patienten mit Schizophrenie ohne Neuroleptika-Medikation sowie nach Therapie mit dem atypischen Neuroleptikum Amisulprid untersucht.

Zunächst wurde der ideale Aufnahmezeitpunkt für die Bildgebung des DAT mit Hilfe von [ $^{99m}\text{Tc}$ ]TRODAT-1 ermittelt. Die Kinetik der Bindung des Tracers an den DAT wurde hier an gesunden Probanden untersucht. Der optimale Untersuchungszeitpunkt ergibt sich aus der Berechnung der spezifischen Bindung [(Str-

Cer)/Cer] über die Zeit und liegt für die Darstellung des striatalen DAT zwischen der 3. h und der 5. h p.i..

Bei den Untersuchungen an gesunden Probanden zeigte sich eine altersabhängige Reduzierung des DAT. Es konnte eine stärkere Verminderung des DAT bei jüngeren Probanden mit einem etwa in der Mitte der dritten Lebensdekade liegenden Scheitelpunkt und einer nachfolgend weniger stark ausgeprägten, kontinuierlichen Reduktion im höheren Lebensabschnitt nachgewiesen werden. Dieses Ergebnis führte somit zum Schluss, dass für eine aussagekräftige Beurteilung der Bindung von [ $^{99m}\text{Tc}$ ]TRODAT-1 die Berücksichtigung des Patientenalters notwendig ist.

Bei Patienten mit ADHS wurde eine Erhöhung der Bindung von [ $^{99m}\text{Tc}$ ]TRODAT-1 an den DAT festgestellt, welche sich, verglichen zu einem Normalkollektiv, als statistisch hoch signifikativ erwies. Die nachfolgende Therapie dieser Patienten mit Methylphenidat senkte die striatale DAT-Bindung durchschnittlich um 30%. Die Verbesserung der Symptomatik durch dieses Medikament unterstreicht die Mitbeteiligung des DAT bei den pathologischen Prozessen des ADHS.

Der letzte Abschnitt der Arbeit befasst sich mit der ersten simultanen Darstellung des DAT und der Dopamin-D<sub>2</sub>-Rezeptoren durch Verwendung von [ $^{99m}\text{Tc}$ ]TRODAT-1 und [ $^{123}\text{I}$ ]IBZM. Durch die Verfügbarkeit dieses neuen  $^{99m}\text{Tc}$ -markierten Radiopharmakons besteht erstmals die Möglichkeit zur gleichzeitigen funktionellen Darstellung des prä- und postsynaptischen dopaminergen Systems. Neben einer erheblichen Zeit- und Kostenersparnis ergibt sich durch die nahezu perfekte Koregistrierung eine exakte örtliche Übereinstimmung und somit die Möglichkeit zu einer standardisierten Auswertung. Diese Doppelisotopenstudie wies bei unbehandelten schizophrenen Patienten eine signifikante Reduktion des DAT sowie eine tendenzielle Verminderung der Dopamin-D<sub>2</sub>-Rezeptoren nach. Darüberhinaus wurde die Wirkung des Neuroleptikums Amisulprid untersucht. Hierbei konnte eine eindeutige Reduzierung des DAT und der Dopamin-D<sub>2</sub>-Rezeptoren gemessen werden.



Mit der Entwicklung von [ $^{99m}\text{Tc}$ ]TRODAT-1 sowie mit dem erfolgreichen Einsatz von [ $^{99m}\text{Tc}$ ]TRODAT-1 zur nuklearmedizinischen Bildgebung steht nun ein neues Radiopharmakon für die Darstellung des DAT zur Verfügung. Für eine gute klinische Anwendbarkeit sprechen zusammenfassend folgende Argumente:

- die potentielle Beteiligung des DAT bei vielen neurologischen und psychiatrischen Krankheiten,
- die Möglichkeit der simultanen Darstellung des prä- und postsynaptischen dopaminergen Systems durch die Durchführung von Doppelisotopen-Untersuchung mittels [ $^{99m}\text{Tc}$ ]TRODAT-1 und [ $^{123}\text{I}$ ]IBZM,
- die geringe Strahlenexposition im Vergleich zu anderen Radiopharmazeutika und
- die durch die Markierung mit  $^{99m}\text{Tc}$  hohe Kosteneffektivität bei guter Bildqualität.

# Literaturverzeichnis

---

1. Abi-Dargham A, Gandelman MS, DeErausquin GA, Zea-Ponce Y, Zoghbi SS, Baldwin RM, Laruelle M, Charney DS, Hoffer PB, Neumeyer JL, Innis RB.  
SPECT imaging of dopamine transporters in human brain with fluoroalkyl analogs of  $\beta$ -CIT.  
J Nucl Med 1996; 37:1129-1133
2. Alexander GE, Crutcher MD, DeLong MR.  
Basal ganglia-thalamocortical-circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, „prefrontal“ and „limbic“ function.  
Prog Brain Res 1990; 85:119-140
3. Amara SG, Kuhar MJ.  
Neurotransmitter transporters: recent progress.  
Annu Rev Neurosci 1993; 16:73-93
4. American Psychiatric Association.  
Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders DSM IV.  
Washington, DC, American Psychiatric Association 1994:78-85
5. Anger HO.  
Szintillation camera with multichannel collimators.  
J Nucl Med 1964; 5:515
6. Barna C, Quine S, Tausche J, Hilge E, Willei M, Kuefferl, Asenbau S, Brueck T, Ra ML, Kaspe S.  
In vivo  $^{123}\text{I}$  IBZM SPECT imaging in striatal dopamine  $\text{D}_2$  receptor occupancy in schizophrenic patients.  
Psychopharmacology 2001; 157(3):236-242
7. Blin O.  
Which role for amisulpride in rehabilitation of schizophrenic patients with acute exacerbation.  
L'Encéphale 2000; Spec No 1:7-11
8. Bradley C.  
The behaviour of children receiving benzedrine.  
Am J Psychiatry 1937; 34:577-585
9. Braune HJ, Möller JC, Oertl WH.  
Erkrankungen der Basalganglien. In Kunze K: Praxis der Neurologie.  
Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 1999: 448-452
10. Breier A, Su TP, Saunders R, Carson RE, Kolachana BS, deBartolomeis A, Weinberger DR, Weisenfels N, Malhotra AK, Eckelman WC, Pickar D.  
Schizophrenia is associated with elevated amphetamine-induced synaptic dopamine concentrations: evidence from a novel positron emission tomography method.  
Proc Natl Acad Sci USA 1997; 94:2569-2574
11. Brown TE.  
Brown Attention Deficit Disorder Scales.  
San Antonio Texas, The Psychological Corporation, 1996

12. Brown TE.  
Differential diagnosis of ADD versus ADHD in adults.  
In a comprehensive guide to attention deficit disorder in adults.  
N.K.G. New York, Brunner/Mazel, 1995: 93-108
  
13. Brücke T, Tsai YF, McLellan CA, Cohen RM, Kung HF, Chieuh CC.  
In vitro binding properties and autoradiographic imaging of 3-iodobenzamide ([<sup>123</sup>I]IBZM): a potential imaging ligand for D<sub>2</sub> dopamine receptors in SPECT.  
Life Sci 1988; 42:2097-2104
  
14. Calligaro DO, Eldefrawi ME.  
High affinity stereospecific binding of [<sup>3</sup>H]cocaine in striatum and its relationship to the dopamine transporter.  
Membr Biochem 1987; 7:87-106
  
15. Cantwell DP.  
Attention deficit disorder: a review of the past 10 years.  
J Acad Child Adolesc Psychiat 1996; 35:978-987
  
16. Carlsson A, Lindqvist M.  
Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain.  
Acta Pharmacol Toxicol 1963; 20:140-144
  
17. 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
  
18. Castellanos FX.  
Toward a pathophysiology of attention-deficit/hyperactivity disorder.  
Clin Pediat 1997; 36:381-393
  
19. Castellanos FX, Elia J, Kruesi MJ, Gulotta CS, Mefford IN, Potter WZ, Ritchie GF, Rapoport JL.  
Cerebrospinal fluid monoamine metabolites in boys with deficit hyperactivity disorder.  
Psychiatry Res 1994; 52:305-316
  
20. Castellanos FX, Elia J, Kruesi MJ, Narsh WL, Gulotta CS, Potter WZ, Ritchie GF, Hamburger SD, Rapoport JL.  
Cerebrospinal fluid homovanilic acid predicts behavioral response to stimulants in 45 boys with attention/hyperactivity disorder.  
Neuropsychopharmacology 1996; 14:125-137
  
21. Castellanos FX, Giedd JN, Eckburg P, Marsh WL, Vaituzis AC, Kaysen D, Hamburger SD, Rapoport JL.  
Quantitative morphology of the caudate nucleus in attention deficit hyperactivity disorder.  
Amer J Psychiatry 1994; 151:1791-1796
  
22. Castellanos FX, Giedd JN, Marsh WL, Hamburger SD, Vaituzis AC, Dickstein DP, Sarfatti SE, Vauss JC, Snell JW, Lange N, Kaysen D, Krain AL, Ritchie GF, Rajapakse JC, Rapoport JL.  
Quantitative brain magnetic resonance imaging in attention deficit hyperactivity disorder.  
Arch Gen Psychiatry 1996; 53:607-616

23. Chinaglia G, Alvarez FJ, Probst A, Palacios JM.  
Mesostriatal and mesolimbic dopamine uptake binding sites are reduced in Parkinson's disease and supranuclear palsy: A quantitative autoradiographic study using [<sup>3</sup>H]mazindol.  
Neuroscience 1992; 49:317-327
24. Commissiong JW.  
Monoamine metabolites: Their relationship and lack of relationship to monoaminergic neuronal activity.  
Biochem Pharmacol 1985, 34:1127-1131
25. Conners CK, Erhardt D, Sparrow E.  
Conners' adult ADHD rating scales (CAARS).  
North Tonawanda, Multi-Health Systems, 1999
26. Cook EH, Stein MA, Krasowski MD, Cox NJ, Olkon DM, Kieffer JE, Leventhal BL.  
Association of attention deficit disorder and the dopamine transporter gene.  
Am J Hum Genet 1995; 56: 993-998
27. Daly G, Hawi Z, Fitzgerald M, Gill M.  
Mapping susceptibility loci in attention deficit hyperactivity disorder: preferential transmission of parental alleles at DAT1, DBH and DRD5 to affected children.  
Mol Psychiatry 1999; 4:192-196
28. Dao-Castellana MH, Paillere-Martinot ML, Hantraye P, Attar Levy D, Remy P, Crouzel C, Artiges E, Feline A, Syrota A, Martinot JL.  
Presynaptic dopaminergic function in the striatum of schizophrenic patients.  
Schizophr Res 1997; 23:167-174
29. DeKeyser J, Ebinger G, Vauquelin G.  
Age-related changes in the human nigrostriatal dopaminergic system.  
Ann Neurol 1990; 27:157-161
30. DePuey EG.  
Simultaneous thallium-201/technetium-99m dual-isotope cardiac SPECT: ready for prime time?  
J Nucl Med 1993; 34(11):2006-2008
31. Devous MD, Lowe JL, Payne JK.  
Dual-isotope brain SPECT imaging with technetium-99m and iodine-123: validation by phantom studies.  
J Nucl Med 1992; 33(11):2030-2035
32. Devous MD, Payne JK, Lowe JL.  
Dual-isotope brain SPECT imaging with technetium-99m and iodine-123: clinical validation using xenon-133 SPECT.  
J Nucl Med 1992; 33(11):1919-1924
33. Ding YS, Fowler JS, Volkow ND, Dewey SL, Wang GJ, Logan J, Gatley SJ, Pappas N.  
Chiral drugs: comparison of the pharmacokinetics of [<sup>11</sup>C]*d*-threo and *L*-threo-methylphenidate in the human and baboon brain.  
Psychopharmacology 1997; 131:71-78
34. Dougherty DD, Bonab AA, Spencer TJ, Rauch SL, Madras BK, Fischman AJ.  
Dopamine transporter density in patients with attention deficit hyperactivity disorder.  
Lancet 1999; 354:9196

35. Dresel S, Krause J, Krause KH, laFougere C, Brinkbäumer K, Kung HF, Hahn K, Tatsch K. Attention deficit hyperactivity disorder: binding of [<sup>99m</sup>Tc]TRODAT-1 to the dopamine transporter before and after methylphenidate treatment. Eur J Nucl Med 2000; 27(10):1518-1524
36. Dresel S, Krause KH, Krause J, laFougere Chr, Kung HF, Hahn K, Tatsch K. Hyperkinetisches Syndrom: [<sup>99m</sup>Tc]TRODAT-1-SPECT des Dopamintransporters vor und nach Therapie mit Methylphenidat. Nuklearmedizin 2000; 39: A14
37. Dresel SH, Kung MP, Huang XF, Plössl K, Hou C, Meegalla SK, Mu M, Saffer JR, Kung HF. The first simultaneous SPECT studies of pre- and postsynaptic dopamine binding sites in baboons. J Nucl Med 1999; 40(4):660-666
38. Dresel S, Kung MP, Huang XF, Plössl K, Hou C, Shiue CY, Karp J, Kung HF. In vivo imaging of serotonin transporters with [<sup>99m</sup>Tc]Trodat-1 in non-human primates. Eur J Nucl Med 1999; 26:342-347
39. Dresel S, Kung MP, Plössl K, Meegalla SK, Kung HF. Pharmacological effects of dopaminergic drugs on in vivo binding of [<sup>99m</sup>Tc]TRODAT-1 to the central dopamine transporters in rats. Eur J Nucl Med 1998; 25:31-39
40. Dresel S, laFougere Chr, Brinkbäumer K, Gildehaus FJ, Mozley PD, Kung HF, Hahn K, Tatsch K. Untersuchung zur Kinetik der Bindung von [<sup>99m</sup>Tc]TRODAT-1 an den Dopamintransporter bei gesunden Kontrollen: Dynamische SPECT-Studien. Nuklearmedizin 2000; 39: A16
41. Dresel S, Mager T, Rossmüller B, Hahn K, Möller H-J, Tatsch K. In vivo effects of olanzapine on striatal dopamine D<sub>2</sub> receptor binding in schizophrenic patients: An iodine 123-Iodobenzamide-SPECT study. Eur J Nucl Med 1999; 26(8): 862-868
42. Dresel S, Tatsch K, Dähne I, Mager T, Scherer J, Hahn K. Iodine 123-Iodobenzamide SPECT assessment of dopamine D<sub>2</sub> receptor occupancy in risperidone-treated schizophrenic patients. Eur J Nucl Med 1998; 39(7):1138-1142
43. Ebert D, Heßlinger B. Forensische Beurteilung der ADS/ADHS des Erwachsenenalters. Psycho 2000; 26:225-228
44. Ebert D, Lammers C. Das dopaminerge System und depressive Erkrankungen. Nervenarzt 1997; 68(7):545-555
45. Faraone SV, Biederman J. Neurobiology of attention-deficit hyperactivity disorder. Biol Psychiatry 1998; 44:951-958
46. Farde L, Hall H, Ehrin E, Sedvall G. Quantitative analysis of D<sub>2</sub> dopamine receptor binding in the living human brain by PET. Science 1986; 231:258-261

47. Farde L, Wiesel FA, Jansson P, Uppfeldt G, Wahlen A, Sedvall G.  
An open label trial of raclopride in acute schizophrenia. Confirmation of D<sub>2</sub> dopamine receptor occupancy by PET.  
Psychopharmacology 1998; 94(1):1-7
48. Fearnley JM, Less AJ.  
Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity.  
Brain 1991; 114:2283-2301
49. Fischman AJ, Babich JW, Elmaleh DR, Barrow SA, Meltzer P, Hanson RN, Madras BK.  
SPECT imaging of dopamine transporter sites in normal and MPTP-treated rhesus monkeys.  
J Nucl Med 1997; 38:144-150
50. Fowler JS, Volkow ND, MacGregor RR, Logan J, Dewey SL, Gatley SJ, Wolf AP.  
Comparative PET studies of the kinetics and distribution of cocaine and cocaethylene in baboon brain.  
Synapse 1992; 12:220-227
51. Freeman HL.  
Amisulpride compared with standard neuroleptics in acute exacerbations of schizophrenia: three efficacy studies.  
Int Clin Psychopharmacol 1997; 12:11-17
52. Garcia-Sanchez C, Estevez-Gonzalez A, Suarez-Romero E, Junque C.  
Right hemisphere dysfunction in subjects with attention-deficit disorder with and without hyperactivity.  
J Chil Neurol 1997; 12:107-115
53. Garland EJ.  
Pharmacotherapy of adolescent attention deficit hyperactivity disorder: challenges, choices and caveats.  
J Psychopharmacol 1998; 12:385-395
54. Gatley SJ, Ding YS, Volkow ND, Chen R, Sugano Y, Fowler JS.  
Binding of *d*-threo[<sup>11</sup>C]methylphenidate to the dopamine transporter in vivo: insensitivity to synaptic dopamine.  
Eur J Pharmacol 1995; 281:141-149
55. Giedd JN, Castellanos FX, Casey BD, Kozuch P, King C, Hamburger SD, Rapoport JL.  
Quantitative morphology of the corpus callosum in attention deficit hyperactivity disorder.  
Am J Psychiatry 1994; 151:665-669
56. Gill M, Daly G, Heron S, Hawi Z, Fitzgerald M.  
Confirmation of association between attention deficit/hyperactivity disorder and a dopamine transporter polymorphism.  
Mol Psychiatry 1997; 2:311-313
57. 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
58. Gualtieri CT, Ondrusek MG, Finley C.  
Attention deficit disorder in adults.  
Clin Neuropharmacol 1985; 8:343-356

59. Hall H, Farde L, Halldin C, Hurd YL, Pauli S, Sedvall G.  
Autoradiographic localization of extrastriatal D<sub>2</sub>-dopamine receptors in the human brain using [<sup>125</sup>I]epidepride.  
Synapse 1996; 23:115-123
60. Halldin C, Farde L, Lundkvist C, Ginovart N, Nakashima Y, Karlsson P, Swahn CG.  
[<sup>11</sup>C] β -CIT-FE, a radioligand for quantitation of the dopamine transporter in the living brain using positron emission tomography.  
Synapse 1996; 22:386-390
61. Hantraye P, Brownell A, Elmaleh D, Spealman RD, Wullner U, Brownell GL, Madras BK, Isacson O.  
Dopamine fiber detection by [<sup>11</sup>C]-CFT and PET in a primate model of parkinsonism.  
Neuro Report 1992; 3:265-268
62. Hermann HJ.  
Nuklearmedizin  
München, Urban&Schwarzenberg,1998:42
63. Hietala J, Syvälahti E, Vuorio K, Rökköläinen V, Bergmann J, Haarparanta M, Solin O, Kuoppamäki M, Kirvelä O, Ruotsalainen U, Salokangas RKR.  
Presynaptic dopamine function in striatum of neuroleptic-naïve schizophrenic patients.  
Lancet 1995; 346:1130-1131
64. Hynd GW, Semrud-Clikeman M, Lorys AR, Novey ES, Eliopoulos D, Lyytinen H.  
Corpus callosum morphology in attention deficit hyperactivity disorder (ADHS): morphometric analysis of MRI.  
J Learning Disabilities 1991; 24:141-146
65. Illert M.  
Motorische Systeme. In Schmidt: Neuro- und Sinnesphysiologie.  
Berlin, Springer Verlag, 1995:134-138
66. Innis RB.  
Single photon emission tomography imaging of dopamine terminal innervation: a potential clinical tool in Parkinson's disease.  
Eur Nucl Med 1994; 21:1-5
67. Iversen LL.  
Role of transmitter uptake mechanism in synaptic neurotransmission.  
Br J Pharmacol 1971; 41:571-591
68. Jankovich J, Palcios JM, Camps M, Cortes R, Charuchinda C.  
In Jankovich J, Tolosa E.:Parkinson's Disease and Movement Disorders.  
Baltimore, Urban & Schwarzenberg, 1993:27-36
69. Janowsky A, Vocci F, Berger P, Angel I, Zelnik N, Kleinmann J, Skolnick P, Paul SM.  
[<sup>3</sup>H]GBR-12935 binding to the dopamine transporter is decreased in the caudate nucleus in Parkinson's disease.  
J Neurochem 1987; 49:617-621
70. Jordan K.  
Meßtechnik. In Büll U, Schischa H, Biersack H-J, Knapp WH, Reiners Chr, Schober O:  
Nuklearmedizin.  
Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 1999: 56

71. Jurisson SS, Berning D, Jia W, Ma DS.  
Coordination compounds in nuclear medicine.  
Chem Rev 1993; 93:1137-1156
72. Kaufman MJ, Madras BK.  
Severe depletion of cocaine recognition sites associated with the dopamine transporter in Parkinson's diseased striatum  
Synapse 1991; 49:43-49
73. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA.  
The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia.  
Schiz Bull 1987; 13:261-276
74. Kerwin RW.  
From pharmacological profiles to clinical outcomes.  
Int Clin Psychopharmacol 2000; 15 (suppl 4): 1-4
75. Kerwin RW, Pilowsky L.  
The management of patients with schizophrenia. In Murray IPC, Ell PJ: Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment.  
New York, Churchill Livingstone, 1994: 707-712
76. Kessler RM, Whetsell WO, Ansari MS, Votaw JR, de Paulis T, Clanton JA, Schmidt DE, Mason NS, Manning RG.  
Identification of extrastriatal dopamine D<sub>2</sub> receptors in post mortem human brain with [<sup>123</sup>I]epidepride  
Brain Res 1993; 609:237-243
77. Kilbourn MR.  
In vivo binding of [<sup>18</sup>F]GBR13119 to the brain dopamine uptake system.  
Life Sci 1988; 42:1347-1353
78. Knable MB, Hyde TM, Herman MM, Carter JM, Bigelow L, Kleinman JE.  
Quantitative autoradiography of dopamine-D<sub>1</sub> receptors, D<sub>2</sub> receptors, and dopamine uptake sites in post-mortem striatal specimens from schizophrenic patients.  
Biol Psychiatry 1994; 36:827-835
79. Krause KH, Dresel S, Krause J.  
Neurobiologie der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung.  
Psycho 2000; 26:199-208
80. Krause KH, Krause J, Trott GE.  
Das hyperkinetische Syndrom (Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung) des Erwachsenenalters.  
Nervenarzt 1998;69: 543-556
81. Krause KH, Krause J, Trott GE.  
Diagnostik und Therapie der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung im Erwachsenenalter.  
Dtsch Med Wschr 1999; 124:1309-1313
82. Krause J, Ryffel-Rawak D.  
Therapie der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung im Erwachsenenalter.  
Psycho 2000; 26:209-223



83. Kugaya A, Fujita M, Innis RB.  
Applications of SPECT imaging of dopaminergic neurotransmission in neuropsychiatric disorders.  
Annals of Nuclear Medicine 2000; 14(1):1-9
84. Kuhar MJ.  
Recent biochemical studies of dopamine transporter – a CNS drug target.  
Life-Sciences 1998; 62 (17-18):1537-1575
85. Kuikka JT, Bergström KA, Ahonen A, Hiltunen J, Haukka J, Länsimies E, Wang S, Neumeier JL.  
Comparison of iodine-123 labeled 2 beta-carbomethoxy -3 beta-(4-iodophenyl)tropane and 2 beta-carbomethoxy -3-beta-(4-iodophenyl)-N-(3-fluoropropyl) nortropane for imaging of the dopamine transporter in the living human brain.  
Eur J Nucl Med 1995; 22:356-360
86. Kung HF, Kasliwal R, Pan S, Kung MP, Mach RH, Guo YZ.  
Dopamine D<sub>2</sub> receptor imaging radiopharmaceuticals: Synthesis, radiolabeling and in vitro binding of R(+) and S(-)-3 iodo-2-hydroxy -6-methoxy -N-[(1-ethyl-2-pyrrolidinyl)methyl]-benzamide.  
J Med Chem 1988; 31:1039-1043
87. Kung HF, Kim HJ, Kung MP, Meegalla SK, Plössl K, Lee HK.  
Imaging of dopamine transporters in humans with technetium-99m TRODAT-1.  
Eur J Nucl Med 1996;23:1527-1530
88. Kung MP, Essman WD, Frederick D, Meegalla S, Goodman M, Mu M, Lucki I, Kung HF.  
IPT: a novel iodinated ligand for the CNS dopamine transporter.  
Synapse 1995; 20:316-324
89. Kung MP, Stevenson DA, Plössl K, Meegalla SK, Beckwith A, Essman WD, Mu M, Lucki I, Kung HF.  
Tc-99m Trodat-1: a novel technetium-99m complex as a dopamine transporter imaging agent.  
Eur J Nucl Med 1997; 24:372-380
90. Kuperman S, Johnson B, Arndt S, Lindgren S, Wolraich M.  
Quantitative EEG differences in a nonclinical sample of children with ADHD and undifferentiated ADD.  
J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1996;35:1009-1017
91. Kushner SA, McElgin WT, Kung MP, Mozley PD, Plössl K, Meegalla SK, Mu M, Dresel S, Vessotskie JM, Lexow N, Kung HF.  
Kinetic modeling of [<sup>99m</sup>Tc]Trodat-1: A dopamine transporter imaging agent.  
J Nucl MED 1999; 40:150-158
92. Laakso A, Bergman J, Haaparanta M, Vilkmann H, Solin O, Sylvalahti E, Hietala J.  
Decreased striatal dopamine transporter binding in vivo in chronic schizophrenia.  
Schizophr Res 2001; 52(1-2):115-119
93. Laakso A, Vilkmann H, Alakare B, Haaparanta M, Bergman J, Solin O, Peurasaari J, Räköläinen V, Syvälahti E, Hietala J.  
Striatal dopamine transporter binding in neuroleptic-naïve patients with schizophrenia studied with PET.  
American Journal of Psychiatry 2000; 157:269-271
94. Landsberg L, Young JB.  
Physiologie und Pharmakologie des vegetativen Nervensystems. In Harrisons Innere Medizin.  
Frankfurt, Mc Graw-Hill, 1999: 512-526

95. Laruelle M, Abi-Dargham A.  
Dopamine as the wind of the psychotic fire: new evidence from brain imaging studies.  
*Journal of Psychopharmacology* 1999; 13(4):358-371
96. Laruelle M, Abi-Dargham A, Gil R, Kegels L, Innis R.  
Increased dopamine transmission in schizophrenia: relationship to illness phases.  
*Biological Psychiatry* 1999; 46:56-72
97. Laruelle M, Abi-Dargham A, van Dyck C, Gil R, DeSouza CD, Krystal J, Seibyl J, Baldwin R, Innis R.  
Dopamine and Serotonin transporters in patients with schizophrenia: An imaging study with [<sup>123</sup>I]β-CIT.  
*Biol Psychiatry* 2000; 47:371-379
98. Laruelle M, Abi-Dargham A, van Dyck CH, Gil R, DeSouza CD, Erdos J.  
Single photon emission computed tomography imaging of amphetamine-induced dopamine release in drug free schizophrenic subjects.  
*Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93:9234-9240
99. Laruelle M, Wallace E, Seibyl JP, Baldwin RM, Zea-Ponce Y, Zoghbi SS, Neumeyer JL, Carney DS, Hoffer PB, Innis RB.  
Graphical, kinetic and equilibrium analysis of the in vivo [<sup>123</sup>I]β-CIT binding to dopamine transporters in healthy human brain.  
*J Cereb Blood Flow Metab* 1994; 14:982-994
100. Lieberman JA, Kinon BJ, Loebel AD.  
Dopaminergic mechanisms in idiopathic and drug-induced psychoses.  
*Schiz Bull* 1990; 16:97-110
101. Lieberman JA, Sheitman BB, Kinon BJ.  
Neurochemical sensitization in the pathophysiology of schizophrenia: Deficits and dysfunction in neuronal regulation and plasticity.  
*Neuropsychopharmacology* 1997; 17:205-229
102. Lou HC, Henriksen L, Bruhn P.  
Focal cerebral hypoperfusion in children with dysphoria and/or attention deficit disorder.  
*Arch Neurol* 1984; 41:825-829
103. Lou HC, Henriksen L, Bruhn P.  
Focal cerebral dysfunction in developmental learning disabilities.  
*Lancet* 1990; 335:8-11
104. Lou HC, Henriksen L, Bruhn P, Borner H, Nielsen JB.  
Striatal dysfunction in attention deficit and hyperkinetic disorder.  
*Arch Neurol* 1989; 46:48-52
105. Losonczy MF, Davidson M, Davis KL.  
The dopamine hypothesis of schizophrenia. In Meltzer HY *Psychopharmacology*.  
New York, Raven Press, 1987
106. Lundkvist C, Halldin C, Swahn CG, Hall H, Karlsson P, Nakashima Y, Wang S, Milius RA, Neumeyer JL, Farde L.  
[O-methyl-<sup>11</sup>C]beta-CIT-FP, a potential radioligand for quantitation of the dopamine transporter: preparation, autoradiography, metabolite studies, and positron emission tomography examinations.  
*Nucl Med Biol* 1995; 22:905-913

107. Madras BK, Spealman RD, Fahey MA, Neumeyer JL, Saha JK, Milius RA.  
Cocaine receptors labeled by [<sup>3</sup>H]2β-carbomethoxy-3β-(4fluorophenyl)tropane.  
Mol Pharmacol 1989;36:518-524
108. Marek KL, Seibyl JP, Zoghbi SS, Zea-Ponce Y, Baldwin RM, Fussell B, Charney DS, van Dyck C, Hoffer PB, Innis RP.  
[<sup>123</sup>I]β-CIT SPECT imaging demonstrates bilateral loss of dopamine transporters in hemi-Parkinson's disease.  
Neurology 1996; 46:231-237
109. Martinot JL, Paillere-Martinot ML, Poirier MF, Dao-Castellana MH, Loc'h C, Maziere B.  
In vivo characteristics of dopamine D-sub-2 receptor occupancy by amisulpride in schizophrenia.  
Psychopharmacology 1996; 124(1): 154-158
110. Mataro M, Garcia-Sanchez C, Junque C, Estevez-Gonzalez A, Pujol J.  
Magnetic resonance imaging measurement of the caudate nucleus in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder and its relationship with neuropsychological and behavioral measures.  
Arch Neurol 1997; 54:963-968
111. McHugh PR.  
The neuropsychiatry of basal ganglia disorders: a triadic syndrome and its explanation for Neuropsychiatry and Neuropsychology.  
Behav Neurol 1988; 24:574-576
112. Meegalla SK, Plössl 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; 40:9-17
113. Melega W, Perlmutter M, Luxen A, Nissenson C, Grafton S, Huang SC, Phelps M, Barrio J.  
4-[<sup>18</sup>F]Fluoro-L-m-tyrosine: an L-2,4-dihydroxyphenylalanine analog for probing presynaptic dopaminergic function with positron emission tomography.  
J Neurochem 1989; 53:311-314
114. Meltzer PC, Liang AY, Brownell AL, Elmaleh DR, Madras BK.  
Substituted 3-phenyltropane analogs of cocaine: synthesis, inhibition of binding, at cocaine recognition sites, and positron emission tomography imaging.  
J Med Chem 1993; 36:855-862
115. Mercugliano M.  
Neurochemistry of ADHD. In Accardo PJ, Blondis TA, Whitmann BY, Stein MA, Dekker M.:  
Attention deficit and hyperactivity in children and adults.  
New York, 2000: 59-72
116. Monastra VJ, Lubar JF, Linden M, vanDeusen P, Green G, Wing W, Phillips A, Fenger TN.  
Assessing attention deficit hyperactivity disorder via quantitative electroencephalography: an initial validation study.  
Neuropsychology 1999; 13:424-433
117. Moore GE.  
Use of radioactive di-iodofluoresceine in the diagnosis and localisation of brain tumors.  
Science 1948; 107: 569

118. Mozley PD, Acton PD, Barraclough ED, Plössl K, Gur RC, Alavi A, Mathur A, Saffer J, Kung HF.  
Effects of age on dopamine transporters in healthy humans.  
J Nucl Med 1999; 40:1812-1817
119. Mozley PD, Kim HJ, Gur RC, Tatsch K, Muenz LR, McElgin WT, Kung MP, Mu M, Myers AM, Kung HF.  
[<sup>123</sup>I]IPT SPECT imaging of CNS dopamine transporters: non-linear effect of normal aging on striatal uptake values.  
J Nucl Med 1996; 37:1965-1970
120. Mozley PD, Stubbs JB, Kim HJ, McElgin WT, Kung MP, Meegalla SK, Kung HF.  
Dosimetry of an iodine-123-labeled tropane to image dopamine transporters.  
J Nucl Med 1996; 37:151-159
121. Mozley PD, Stubbs JB, Plössl K, Dresel SH, Barraclough ED, Alavi A, Araujo LI, Kung HF.  
Biodistribution and dosimetry of Trodat-1: A technetium-99m tropane for imaging dopamine transporters.  
J Nucl Med 1998; 39:2069-2076
122. Nadeau KG.  
A comprehensive guide to attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults.  
New York, Brunner/Mazel, 1995
123. Nagel A, Elser H.  
Strahlenmessung. In Elser: Leitfaden Nuklearmedizin.  
Darmstadt, Steinkopff-Verlag; 1999: 21-45
124. Nagren K, Halldin C, Muller L, Swahn CG, Lehtikoinen P.  
Comparison of [<sup>11</sup>C]methyl triflate and [<sup>11</sup>C]methyl iodide in the synthesis of PET radioligands such as [<sup>11</sup>C]beta-CIT and [<sup>11</sup>C]beta-CFT.  
Nucl Med Biol 1995; 22:965-979
125. Oades RD.  
Attention deficit disorder with hyperactivity (ADDH): The contribution of catecholaminergic activity.  
Prog Neurobiol 1987; 29:365-391
126. Olbrich HM, Fritze J, Lanczik MH, Vauth R.  
Schizophrenien und andere psychotische Störungen. In Berger: Psychiatrie und Psychotherapie.  
München, Urban&Schwarzenberg, 1999:405-482
127. 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
128. Peuskens J.  
Amisulpride: its role in the therapeutic management of schizophrenia.  
Acta Psychiatr Scand 2000; 400 (suppl):28-29
129. Peuskens J, Bech P, Möller HJ, Bale R, Fleurot O, Rein W.  
Amisulpride versus risperidone in the treatment of acute exacerbations of schizophrenia.  
Psychiatry Res 1999; 88: 107-117

130. Pilowsky LS, Costa DC, Ell PJ, Verhoeff NP, Murray RM, Kerwin RW.  
D 2 dopamine receptor binding in the basal ganglia of antipsychotic-free schizophrenic patients: An <sup>123</sup>I-IBZM single photon emission computerised tomography study.  
British Journal of Psychiatry 1994; 164:16-26
131. Pilowsky LS, Busatto GF, Taylor M, Costa DC, Sharma, Sigmundsson T, Ell PJ, Nohria V, Kerwin RW.  
Dopamine D 2 receptor occupancy in vivo by the novel atypical antipsychotic olanzapine – an <sup>123</sup>I IBZM SPECT study.  
Psychopharmacology 1996; 124:148-153
132. Pilowsky LS, O'Connell P, Davies N, Busatto GF, Costa DC, Murray RM, Ell PJ, Kerwin RW.  
In vivo effects on striatal dopamine D 2 receptor binding by the novel atypical antipsychotic drug sertindole: a [<sup>123</sup>I]IBZM single photon emission tomography (SPET) study.  
Psychopharmacology 1997; 130:152-158
133. Pliszka SR, McCracken JT, Maas JW.  
Catecholamines in attention deficit hyperactivity disorder: current perspectives.  
J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1996; 35:264-272
134. Poeck K, Hacke W.  
Neurologie  
Berlin, Springer Verlag, 1998: 513-530
135. Puech AJ, Rioux P, Poncelet M, Brochet D, Chermat R, Simon P.  
Pharmacological properties of new antipsychotic agents: use of animal models.  
Neuropharmacology 1981; 20:1279-1284
136. Reid WB, Johns HE.  
An automatic brain scanner.  
Int J Appl Rad 1958; 3:1
137. Reith J, Benkelfat C, Sherwin A, Yasuhara Y, Kuwabara H, Anderman F, Bachneff S, Cuming P, Diksic M, Dyve SE.  
Elevated dopa decarboxylase activity in living brain of patients with psychosis.  
Proc Natl Acad Sci USA 1994; 91:11651-11654
138. Ritz MC, Boja JW, Grigoriadis D, Zaczek R, Carroll FI, Lewis AH, Kuhar MJ.  
[<sup>3</sup>H]WIN 35,065-2: a ligand for cocaine receptor in striatum.  
J Neurochem 1990; 55:1556-1562
139. Schweri MM, Skolnick P, Rafferty MF, Rice KC, Janowsky AJ, Paul SM.  
[<sup>3</sup>H]Threo-(+/-)-methylphenidate binding to 3,4-dihydroxyphenyl ethylamine uptake sites in corpus striatum: correlation with the stimulant properties of ritalinic acid esters.  
J Neurochem 1985; 45:1062-1070
140. Seeman P, Lee T.  
Antipsychotic drugs: direct correlation between clinical potency and presynaptic action on dopamine neurons.  
Science 1975; 188:1217-1219
141. Seibyl JP, Wallace E, Smith EO, Stabin M, Baldwin RM, Zoghbi S, Zea-Ponce Y, Gao Y, Zhang WY, Neumeier JL, Zubal IG, Charney DS, Hoffer PB, Innis RB.  
Whole-body biodistribution, radiation absorbed dose and brain SPECT imaging with iodine-123-β-CIT in healthy human subjects.  
J Nucl Med 1994; 35:764-770

142. Shimada S, Kitayama S, Lin CL, Patel A, Nanthakumar E, Gregor P, Kuhar M, Uhl G.  
Cloning and expression of a cocaine-sensitive dopamine transporter complementary DNA.  
*Science* 1991; 254:576-577
143. Sieg KG, Gaffney GR, Preston DF, Hellings JA.  
SPECT brain imaging abnormalities in attention deficit hyperactivity disorder.  
*Clin Nuc Med* 1995; 20:55-60
144. Smith GP, Schneider LH.  
Relationships between mesolimbic dopamine function and eating behavior.  
*Ann New York Acad Sci* 1988; 537:254-261
145. Soares JC, Innis RB.  
Neurochemical brain investigations of schizophrenia.  
*Biol Psychiatry* 1999; 46:600-615
146. Spencer T, Biederman J, Wilens TE, Faraone SV, Ablon S, Lapey K.  
A double blind crossover comparison of methylphenidate and placebo in adults with childhood onset attention deficit hyperactivity disorder.  
*Arch Gen Psychiatry* 1995; 52:434-443
147. Standke R.  
Meßgeräte und Auswertegeräte. In Büll U, Hör G, Klinische Nuklearmedizin.  
Weinheim, Edition Medizin VCH; 1990: 50-51
148. Swanson JM, Sergeant JA, Taylor E, Songua-Barke EJ, Jensen PS, Cantwell DP.  
Attention deficit hyperactivity disorder and hyperkinetic disorder.  
*Lancet* 1998; 351:429-433
149. Tannock R.  
Attention deficit hyperactivity disorder: advances in cognitive, neurobiological and genetic research.  
*J Child Psych Psychiatry* 1998; 39:65-99
150. Tatsch K, Schwarz J, Mozley PD, Linke R, Pogarell O, Oertl WH, Fieber RS, Hahn K, Kung HF.  
Relationship between clinical features of Parkinson's disease and presynaptic dopamine transporter binding assessed with [<sup>123</sup>I]IPT and SPECT.  
*Eur J Nucl Med* 1997; 24:415-421
151. Tatsch K, Schwarz J, Oertel WH, Kirsch CM.  
SPECT imaging of dopamine D<sub>2</sub> receptors with [<sup>123</sup>I]IBZM in Parkinsonian syndromes.  
*J Nucl Med* 1991; 32:1014-1015
152. Tatsch K, Schwarz J, Oertel WH, Kirsch CM.  
Dopamine D<sub>2</sub> receptor imaging with [<sup>123</sup>I]IBZM SPECT to differentiate idiopathic from other Parkinson syndromes.  
*J Nucl Med* 1992; 33:917-918
153. Thibaut F, Vaugeois JM, Petit M.  
Le transporteur de la dopamine: caracterisation et implications physiopathologiques.  
*Encephale* 1995; 21(6):445-451
154. Vaidya CJ, Austin G, Kirkorian G, Ridlehuber HW, Desmond JE, Glover GH, Gabrieli JD.  
Selective effects of methylphenidate in attention deficit hyperactivity disorder: a functional magnetic resonance study.  
*Proc Natl Acad Sci* 1998; 95:14494-14499

155. van Dyck CH, Seibyl JP, Malison RT, Laruelle M, Wallace E, Zoghbi SS, Zea-Ponce Y, Baldwin RM, Charney DS, Hoffer PB, Innis RB.  
Age-related decline in striatal dopamine transporter binding with iodine- $\beta$ -CIT SPECT.  
J Nucl Med 1995; 36:1175-1181
156. Vehoeff NP, Büll U, Costa DC, Kirsch G, Lottes G, Moretti JL, Podreka I, Schober O, van Royen EA.  
Basiscs and recommendation for brain SPECT.  
Nuklearmedizin 1992; 31:114-131
157. Volkow ND, Ding YS, Fowler JS, Wang GJ, Logan J, Gatley SJ, Hitzemann R, Smith G, Fields SD, Gur R.  
Dopamine transporters decrease with age.  
J Nucl Med 1996; 37(4):554-559
158. Volkow ND, Fowler JS, Gatley SJ, Logan J, Wang GJ, Ding YS, Dewey S.  
PET evaluation of the dopamine system of the human brain.  
J Nucl Med 1996;37:1242-1253
159. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, Hitzemann R, Lieberman J, Angrist B.  
Dopaminergic modulation of frontal activity: involvement of cocaine addiction.  
Biol Psychiatry 1996;39(7):33
160. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, Logan J, Schlyer D, McGregor R, Hitzemann R, Wolf AP.  
Decreased dopamine transporters with age in healthy human subjects.  
Ann Neurol 1994; 36:237-239
161. Volkow ND, Wang GJ, Fischman MW, Foltin RW, Fowler JS, Abumrad NN, Vitkum S, Logan J, Gatley SJ, Pappas N, Hitzemann R, Shea CE.  
Relationship between subjective effects of cocaine and dopamine transporter occupancy.  
Nature 1997; 386(6627):827-830
162. 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; 155:1325-1331
163. Wang GJ, Volkow ND, Fowler JS, Logan J, Abumrad NN, Hitzemann R, Pappas NS, Pascani K.  
Dopamine D<sub>2</sub> receptor availability in opiate-dependent subjects before and after naloxone-precipitated withdrawal.  
Neuropsychopharmacology 1997; 16(2):174-182
164. Ward MF, Wender PH, Reimherr FW.  
The Wender Utah Rating Scale: an aid in the retrospective diagnosis of childhood attention deficit hyperactivity disorder.  
Am J Psychiatry 1993; 150:885-890
165. 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: 547-552

166. Wender PH.  
Die Aufmerksamkeitsdefizit-/Aktivitätsstörung im Erwachsenenalter.  
Psycho 2000; 26:190-198
167. Wilson MA, Hammes RJ.  
Radiopharmaceuticals. In Wilson MA.:Textbook of Nuclear Medicine.  
Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997: 396
168. Wong DF, Wagner HN Jr, Tune LE, Dannals RF, Pearlson GD, Links JM, Tamminga CA,  
Broussole EP, Ravert HAT, Wilson AA, Toung JKT, Malat J, Williams JA, O'Tuama LA, Snyder SH,  
Kuhar MJ, Gjedde A.  
A positron emission tomography reveals elevated D<sub>2</sub> dopamine receptors in „drug-naive “  
schizophrenics.  
Science 1986; 234:1558-1563
169. Zametkin AJ, Liebenauer LL, Fitzgerald GA, King AC, Minkunas DV, Herscovitch P, Yamada  
EM, Cohen RM.  
Brain metabolism in teenagers with attention deficit hyperactivity disorder.  
Arch Gen Psychiatry 1993; 50:333-340
170. Zametkin AJ, Nordahl TE, Gross M, King AC, Semple WE, Rumsey J, Hamburger S, Cohen RM.  
Cerebral glucose metabolism in adults with hyperactivity of childhood onset.  
N Engl J Med 1990; 323:1361-1366
171. Zum Winkel K.  
Emissionstomographie. In Nuklearmedizin.  
Berlin, Springer Verlag, 1990: 44-52



# Abbildungsverzeichnis

---

Abbildung 1: Übersicht des prä- und postsynaptischen dopaminergen Systems. ....	6
Abbildung 2: Chemische Strukturformel von [ <sup>99m</sup> Tc]TRODAT-1 .....	31
Abbildung 3: Transversales SPECT-Bild des Gehirns mit eingezeichneten Regions of Interest. Die markierten Strukturen entsprechen dem frontalen Cortex (1), dem Striatum (2), dem Nucleus caudatus (3), dem Putamen (4) und dem occipitalen Cortex (5). ....	35
Abbildung 4: Darstellung der Kinetik der mittleren Anreicherungen von [ <sup>99m</sup> Tc]TRODAT-1 an den DAT. Mittelwerte im Striatum, Cerebellum, frontalen- und occipitalen Cortex bei gesunden Probanden (n = 10).....	42
Abbildung 5: Zeitlicher Verlauf der striatalen Target / Non Target Ratio. Mittelwerte (schwarze Kurve) und Standardabweichung (graue Kurven) bei gesunden Probanden (n = 10). Aus der Plateauphase, welche etwa von der 3.h bis zur 5.h p.i. andauert, ergibt sich der günstigste Untersuchungszeitpunkt.....	43
Abbildung 6: Darstellung der spezifischen Bindung (Str-Cer)/Cer (Mittelwerte (schwarze Kurve) und Standardabweichung (graue Kurven)) für [ <sup>99m</sup> Tc]TRODAT-1 SPECT-Untersuchungen des Striatum bei gesunden Probanden (n = 10). ....	43
Abbildung 7: Seitengetrennte Darstellung der mittleren zeitlichen Veränderung der Anreicherung von [ <sup>99m</sup> Tc]TRODAT-1 im Striatum bei gesunden Probanden (n = 10). ....	44
Abbildung 8: Seitengetrennte Darstellung der mittleren zeitlichen Veränderung der Anreicherung von [ <sup>99m</sup> Tc]TRODAT-1 im Putamen bei gesunden Probanden (n = 10). ....	44
Abbildung 9: Seitengetrennte Darstellung der mittleren zeitlichen Veränderung der Anreicherung von [ <sup>99m</sup> Tc]TRODAT-1 im Nucleus caudatus bei gesunden Probanden (n = 10). ....	45
Abbildung 10: Altersabhängigkeit der spezifischen Bindung von [ <sup>99m</sup> Tc]TRODAT-1 im Striatum bei gesunden Probanden (n = 15).....	46
Abbildung 11: Vergleich der spezifischen Bindung von [ <sup>99m</sup> Tc]TRODAT-1 zwischen Normalkollektiv (n = 15) und Patienten mit ADHS (n = 16). ....	48
Abbildung 12: Transversale [ <sup>99m</sup> Tc]TRODAT-1 SPECT-Scans des Gehirns eines gesunden Probanden (linkes Bild; (Str-Cer)/Cer = 1,25) und eines Patienten mit ADHS (rechtes Bild; (Str-Cer)/Cer = 1,75). Hierbei zeigt sich eine vermehrte Anreicherung im Striatum des an ADHS erkrankten Patienten.....	48
Abbildung 13: Transversale [ <sup>99m</sup> Tc]TRODAT-1 SPECT-Bilder eines Patienten mit ADHS vor (linkes Bild; (Str-Cer)/Cer = 1,75) und nach (rechtes Bild; (Str-Cer)/Cer = 0,81) Methylphenidat-Medikation.....	50
Abbildung 14: Spezifische Bindung von [ <sup>99m</sup> Tc]TRODAT-1 an den DAT bei ADHS-Patienten vor (n = 16) und nach (n = 15) Methylphenidat-Medikation in Abhängigkeit vom Alter. ....	51

Abbildung 15: Vergleich der spezifischen Bindung von [ <sup>99m</sup> Tc]TRODAT-1 an den DAT bei ADHS-Patienten vor (n = 16) und nach (n = 15) Methylphenidat-Medikation.....	51
Abbildung 16: Transversale [ <sup>99m</sup> Tc]TRODAT-1 SPECT-Bilder eines gesunden Probanden (linkes Bild; (Str-Cer)/Cer = 1,25) und eines unbehandelten Patienten mit Schizophrenie (rechtes Bild; (Str-Cer)/Cer = 1,03).....	52
Abbildung 17: Vergleich der spezifischen Bindung von [ <sup>99m</sup> Tc]TRODAT-1 an den DAT bei normalen Kontrollpersonen (n = 12) und Patienten mit Schizophrenie (n = 11).....	53
Abbildung 18: Transversale [ <sup>123</sup> I]IBZM SPECT-Scans eines gesunden Patienten (linkes Bild; (Str-Fro)/Fro = 0,81) und eines unbehandelten Patienten mit Schizophrenie (rechtes Bild; (Str-Fro)/Fro = 0,87).....	53
Abbildung 19: Vergleich der spezifischen Bindung von [ <sup>123</sup> I]IBZM an Dopamin-D <sub>2</sub> -Rezeptoren bei Normalkollektiv (n = 10) und Patienten mit Schizophrenie (n = 11).....	54
Abbildung 20: Transversale [ <sup>123</sup> I]IBZM SPECT-Bilder eines gesunden Probanden (linkes Bild; (Str-Fro)/Fro = 0,81) und eines Patienten mit Schizophrenie nach Amisulprid-Therapie (rechtes Bild; (Str-Fro)/Fro = 0,21).....	55
Abbildung 21: Vergleich der spezifischen Bindung von [ <sup>123</sup> I]IBZM bei Normalkollektiv (n = 10) und Patienten mit Schizophrenie nach Amisulprid-Medikation (n = 15).....	55
Abbildung 22: Transversale [ <sup>99m</sup> Tc]TRODAT-1 SPECT-Scans eines gesunden Probanden (linkes Bild; (Str-Cer)/Cer = 1,25) und eines Patienten mit Schizophrenie nach Amisulprid-Therapie (rechtes Bild; (Str-Cer)/Cer = 0,79).....	56
Abbildung 23: Spezifische Bindung von [ <sup>99m</sup> Tc]TRODAT-1 bei Normalkollektiv (n = 12) und Patienten mit Schizophrenie nach Amisulprid-Medikation (n = 15).....	57
Abbildung 24: Spezifische Bindung von [ <sup>123</sup> I]IBZM an Dopamin-D <sub>2</sub> -Rezeptoren zum Amisulpridspiegel (n = 15).....	58
Abbildung 25: Spezifische Bindung von [ <sup>99m</sup> Tc]TRODAT-1 an DAT zum Amisulpridspiegel (n = 15).....	58

## Tabellenverzeichnis

---

Tabelle 1: Vergleich der spezifischen Bindung von [ $^{99m}\text{Tc}$ ]TRODAT-1 im Striatum, Nucleus caudatus und Putamen bei gesunden Probanden (n = 15).....	46
Tabelle 2: Spezifische Bindung von [ $^{99m}\text{Tc}$ ]TRODAT-1 an den DAT bei Patienten mit ADHS vor Methylphenidat-Medikation (n = 16).....	49
Tabelle 3: Spezifische Bindung von [ $^{99m}\text{Tc}$ ]TRODAT-1 an den DAT bei Patienten mit ADHS nach Methylphenidat-Medikation (n = 15).....	50
Tabelle 4: Prozentuale Veränderung der spezifischen Bindung von [ $^{99m}\text{Tc}$ ]TRODAT-1 an den DAT bei Patienten mit ADHS durch Methylphenidat-Medikation (n = 15). .....	50
Tabelle 5: Spezifische Bindungen von [ $^{99m}\text{Tc}$ ]TRODAT-1 an den DAT bei Patienten mit Schizophrenie nach Amisulprid-Mediaktion (n = 15) im Vergleich zu einem Normalkollektiv (n = 12). .....	56
Tabelle 6: Psychopathologie der schizophrenen Patienten vor und nach Amisulpridtherapie (n = 15). ..	59

## Abkürzungen

---

<b>ADHS:</b>	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung
<b>BPRS:</b>	Brief Psychiatric Rating Scale
<b>CAARS:</b>	Conner's Adult ADHD Rating Scale
<b>CFT:</b>	(WIN 35,428): N-methyl-2 $\beta$ -carbomethoxy-3 $\beta$ -(4-fluorophenyl)tropane
<b>CIT-FP:</b>	N-(3-fluoropropyl)-2 $\beta$ -carbomethoxy-3 $\beta$ -(4-iodophenyl)tropane
<b>b-CIT:</b>	(RTI-55): N-methyl-2 $\beta$ -carbomethoxy-3 $\beta$ -(4-iodophenyl)tropane
<b>CCT:</b>	Craniale Computertomographie
<b>CGI:</b>	Clinical Global Impression
<b>CT:</b>	Computertomographie
<b>DAT:</b>	Dopamintransporter
<b>EDTA:</b>	Äthylendiamintetraessigsäure
<b>EEG:</b>	Elektroencephalogramm
<b>EPMS:</b>	Extra-Pyramidal-Motorische Symptome
<b>ESRS:</b>	Extrapyramidal Symptom Rating Scale
<b>Fro:</b>	Frontaler Cortex
<b>GABA:</b>	$\gamma$ -Amino-Buttersäure
<b>GBR 12,935:</b>	1-[2-(diphenylmethoxy)-ethyl]4-(3-phenylpropyl)piperazine
<b>GBR 13,119:</b>	1-[(4-fluorophenyl)(phenyl)methoxy]ethyl]-4-(3-phenylpropyl)piperazine
<b>Cer:</b>	Cerebellum
<b>IBZM:</b>	Iodobenzamide
<b>IPT:</b>	N-(3-iodopropen-2'-yl)-2 $\beta$ -carbomethoxy-3 $\beta$ -(4-chlorophenyl)tropane
<b>MPH:</b>	Methylphenidat
<b>MRT:</b>	Magnetresonanztomographie, Kernspintomographie
<b>PANSS:</b>	Positive and Negative Syndrome Scale
<b>PET:</b>	Positronen-Emissions-Tomographie
<b>ROI:</b>	Region of interest
<b>SANS:</b>	Scale for the Assessment of Negative Symptoms
<b>SPECT:</b>	Single-Photon-Emissions-Computertomographie
<b>[<sup>99m</sup>Tc]TRODAT-1:</b>	Technetium, [2-[[[2-[[[3-(4-chlorophenyl)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]methyl](2-mercaptoethyl)amino]ethyl]amino] ethane-thiolato(3-)-N2,N2',S2,S2']oxo-[1R-( <i>exo</i> - <i>exo</i> )]
<b>Str:</b>	Striatum
<b>WURS:</b>	Wender Utah Rating Scale

## **Danksagung**

---

Mein spezieller Dank gilt Herrn Priv. Doz. Dr. med. Stefan Dresel, der maßgeblich zu einem erfolgreichen Gelingen dieser Arbeit beitrug. Herr Priv. Doz. Dresel stand mir jederzeit mit seinem hohen Engagement, seiner persönlichen Erfahrung und seinem fachlichen Wissen bei. Seine Förderung hat mir ermöglicht, erste wissenschaftliche Kenntnisse für meine weitere Berufslaufbahn zu sammeln und erweiterte mein Interesse an der Forschung und der Nuklearmedizin.

Besonders danken möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Klaus Hahn, der mir es erst ermöglichte meine Forschungstätigkeiten in der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin am Klinikum der LMU durchzuführen.

Frau Kirsten Brinkbäumer danke ich ganz herzlich für die Einarbeitung in die Techniken der Bildauswertung und Nachbearbeitung. Mein Dank gilt auch allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, die mich bei den Bildakquisitionen unterstützten.

Mein persönlicher Dank geht hier auch an Herrn Prof. Dr. med. Klaus Henning Krause, Frau Dr. med. Eva Meisenzahl und Herrn Dr. med. Thomas Frodl für ihre Unterstützung bei meinen wissenschaftlichen Tätigkeiten.

Für die redaktionelle Unterstützung danke ich Frau Sabine Gürtler, Frau Natalie Sandmann sowie Herrn Christian Gratzke.

Zuletzt gilt noch mein ausdrücklicher Dank meinen Eltern Lionel und Ursula la Fougère, die mich stets in jeglicher Hinsicht förderten und die für meinen persönlichen Werdegang, den erfolgreichen Abschluss meines Medizinstudiums sowie dieser Arbeit entscheidend waren.

# Lebenslauf

---

## Christian Jean la Fougère

Nymphenburger Strasse 23

80335 München

e-Mail: cfougere@nuk.med.uni-muenchen.de

Geburtsdatum: 26. Mai 1976  
Geburtsort: Paris  
Nationalität: deutsch / französisch

## AUSBILDUNG

---

1986–1995 **Ignaz-Günther-Gymnasium**, Rosenheim  
1995–2002 **Ludwig-Maximilians-Universität**, München, Humanmedizin  
09/1997 Ärztliche Vorprüfung  
03/1999 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
03/2001 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
05/2002 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

## BERUFLICHE ERFAHRUNG / PRAKTIKA

---

1/1996–01/2001 **Klinikum der LMU Großhadern**, München  
Studentische Aushilfe in der Epilepsie-Intensivereinheit  
03/1998 **Diakonianstalt**, München  
Famulatur in der Abteilung für Chirurgie  
10/1998 **Hôpital Antoine Bécère Université Paris Sud**, Paris  
Famulatur in der Abteilung für Innere Medizin  
04/1999 **Klinikum der LMU Innenstadt**, München  
Famulatur in der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin  
09/1999 **Praxis Dr.med. Eva-Maria Gratzke**, Rosenheim  
Famulatur im Bereich Praktische Medizin  
04/2001–08/2001 **Klinikum der LMU Innenstadt**, München  
Praktisches Jahr, 1. Tertial: Institut für Klinische Radiologie  
08/2001–11/2001 **Hôpital Européen Georges Pompidou Université Broussais**,  
Paris  
Praktisches Jahr, 2. Tertial: Innere Medizin in den Abteilungen  
Nephrologie und Arterielle Hypertension  
12/2001–03/2002 **Klinikum der LMU Innenstadt**, München  
Praktisches Jahr, 3. Tertial: Chirurgische Klinik und Poliklinik  
Seit 07/2002 **Klinikum der LMU Innenstadt**, München  
AiP in der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin