

Aus der Klinik für Strahlenheilkunde
der Medizinischen Fakultät der Charité- Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Untersuchungen zum Status
der zentralen Serotonintransporter
bei Patienten mit einer Major Depression
im Vergleich zu Gesunden
mit Hilfe von [¹²³I]ADAM SPECT

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité –
Universitätsmedizin Berlin

von

Natalie Herold

aus Korbach

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. Dr. h. c. R. Felix
2. Priv.- Doz. Dr. med. R. Larisch
3. Priv.- Doz. Dr. med. St. Venz

Datum der Promotion: 22.06.2007

Gedruckt mit freundlicher Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Charité-
Universitätsmedizin Berlin

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. EINLEITUNG	
1.1 Einleitung und Fragestellung	7
1.2 Die Major Depression	9
1.2.1 Diagnose der Major Depression	9
1.2.2 Pathogenese der Major Depression	10
1.2.3 Therapie der Major Depression	11
1.3 Das serotonerge System	12
1.3.1 Serotoninstoffwechsel.	13
1.3.2 Der Serotonintransporter SERT	14
1.3.3 Alterationen im serotonergen System bei Patienten mit einer Major Depression	16
1.4 Nuklearmedizinische Funktionsdiagnostik	17
1.4.1 SPECT und PET: Grundprinzip	17
1.4.1.1 PET Tracer für SERT	19
1.4.1.2 SPECT Tracer für SERT	20
1.4.2 SPECT und PET Studien bei gesunden Probanden und depressiven Patienten	24
1.4.3 Blockade des zentralen SERT durch Antidepressiva	26
1.5 Zielsetzung der Arbeit	30
2. PATIENTEN UND METHODEN	
2.1 Patienten und gesunde Kontrollen	31
2.2 Methoden	33
2.2.1 Darstellung des zentralen SERT mittels [¹²³ I]ADAM und SPECT	33
2.2.1.1 Prinzipien des Messverfahrens	34
2.2.1.2 Datenerfassung und Darstellung	35
2.3 Klinische Therapiekontrolle	36
2.4 Statistik	40
3. ERGEBNISSE	
3.1 Charakteristika der zentralen SERT bei allen Studienteilnehmern vor Medikation	41

3.1.1	Charakteristika der zentralen Serotonintransporter- Unterschiede zwischen depressiven Patienten und gesunden Kontrollen	41
3.1.2	Charakteristika der zentralen SERT- Abhängigkeit vom Alter	43
3.1.3	Charakteristika der zentralen SERT- Abhängigkeit vom Geschlecht	44
3.2	Ergebnisse der Amitriptylin- Studie (Subgruppe A)	47
3.2.1	Charakteristika des zentralen Serotonintransporters vor und nach der Gabe von Amitriptylin	47
3.2.2	Charakteristika der zentralen SERT- Occupancy	49
3.3	Ergebnisse der Citalopram- Studie (Subgruppe B)	52
3.3.1	Charakteristika des zentralen SERT vor und nach Medikation mit Citalopram- Unterschiede zwischen depressiven Patienten und gesunden Kontrollen	52
3.3.2	Charakteristika des zentralen SERT- Abhängigkeit vom Alter	53
3.3.3	Charakteristika des zentralen SERT- Abhängigkeit vom Geschlecht	54
3.3.4	Charakteristika des zentralen SERT- Beeinflussung durch die Gabe von Citalopram	56
3.3.5	Charakteristika des zentralen SERT - Occupancy	62
3.3.6	Beziehung zwischen Citalopram- Spiegeln und Hemmung der [¹²³ I]ADAM- Bindung	65
3.4	Ergebnisse der Citalopram- Studie (Subgruppe B)- Schwere der Depression	67
3.4.1	Therapieansprechen auf Citalopram	67
3.4.2	Korrelationen zwischen den Charakteristika des zentralen Serotonintransporters und der Schwere der Depression	69
3.4.3	Ergebnisse der Amitriptylin- Studie (Subgruppe A) und der Citalopram- Studie (Subgruppe B) im Vergleich- Occupancy	71
3.5	Bindungsquotient bei Gesunden und Patienten im Frontalhirn	74

4. DISKUSSION

4.1	Charakteristika des zentralen SERT mittels [¹²³I]ADAM und SPECT bei depressiven Patienten und gesunden Kontrollen im Vergleich	76
4.2	Altersabhängigkeit der Charakteristika des zentralen SERT mittels [¹²³I]ADAM und SPECT	78
4.3	Geschlechtsabhängigkeit der Charakteristika des zentralen SERT mittels [¹²³I]ADAM und SPECT	79
4.4	Korrelation zwischen dem SERT V_{3b} und der Schwere der Depression	80

4.5	Blockade der zentralen SERT nach der Gabe von Amitriptylin und Citalopram	81
4.6	Korrelation zwischen den Ergebnissen der Bildgebung und dem klinischen Ansprechen gemessen am Summen- Score der HAM-D₂₁	83
4.7	Korrelation zwischen den Charakteristika des zentralen SERT und den Plasmaspiegeln von Citalopram	85
4.8	Schlussfolgerung	85
4.9	Zusammenfassung	87
5. ANHANG		
5.1	Abkürzungsverzeichnis	89
5.2	Lebenslauf	90
5.3	Danksagung	91
5.4	Literaturverzeichnis	92
5.5	Eidesstattliche Erklärung	103

5. ANHANG

5.1 Abkürzungsverzeichnis

5-HT	5-Hydroxytryptamin (= Serotonin)
Abb.	Abbildung
AD	Angststörung
ADAM	2([2([dimethylamino]methyl)phenyl]thio)-5-iodophenylamine
β -CIT	[¹²³ I]-2 β -carbomethoxy-3 β -(4-iodophenyl)tropane
Bp	Basenpaar
CT	Computertomographie
HF	Hochfrequenzimpuls
MD	Major Depression
MRT	Magnetresonanztomographie
Mxy	Quermagnetisierung
Mz	Längsmagnetisierung
NP	Normalproband
ROI	Region of Interest
PET	Positron Emission Tomographie
SERT	Serotonintransporter
SERT V _{3b}	Bindungsquotient am Serotonintransporter SERT
SPECT	Single Photon Emission Computer Tomographie
T1	Spin- Gitter- Relaxationszeit
T2	Spin- Spin- Relaxationszeit
Tab.	Tabelle
TE	Echozeit
TR	Repetitionszeit
VNTR	Variable Anzahl von Tandem Repeats

5.2 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

5.3 Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. Roland Felix, als Direktor der Klinik für Strahlenheilkunde der Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum, für die freundliche Überlassung dieses interessanten Themas sowie die Möglichkeit, Ergebnisse der Studie international präsentieren und publizieren zu können.

Herrn Dr. med. Michail Plotkin und Herrn Dr. med. Holger Amthauer danke ich für ihre unermüdliche Unterstützung, Anregungen und kritische Diskussionen. Herrn Dr. Lutz Luedemann danke ich für die Soforthilfe bei Computerproblemen aller Art.

Herrn Prof. Dr. med. Ralf Uebelhack, als Stellvertretenden Geschäftsführenden Direktor der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte, sowie Fr. Dr. rer. nat. Leonora Franke, als Forschungsbeauftragte der AG Klinische Neurobiologie, danke ich für die gute interdisziplinäre wissenschaftliche Zusammenarbeit.

Der Schering AG, namentlich Herrn Richter, danke ich für die methodische Beratung und finanzielle Förderung bei der Gestaltung dieses Projekts.

Meinem Freund Rainer und meiner Mutter danke ich für ihren Beistand und ihre Unterstützung während des Studiums und bei der Fertigstellung der Dissertation.