

1. EINLEITUNG

1.1 Einleitung und Fragestellung

Die Major Depression ist mit einer Lebenszeitprävalenz von über 10 Prozent eine der häufigsten psychiatrischen Erkrankungen und erlangt durch die starke Beeinträchtigung der Patienten eine hohe gesundheitspolitische Relevanz (Ebmeier et al. 2006). Die hohe Prävalenz, die häufig ungenügende Therapie, die erhöhte Mortalität, zum Teil bedingt durch den Tod durch Suizid bei über 15 Prozent der Depressiven, macht die Forschung auf diesem Gebiet so wichtig.

Als eine der möglichen Ursachen der Major Depression wird eine Dysfunktion des serotonergen Systems diskutiert. Eine zentrale Rolle in diesem System obliegt dem Serotonintransporter (SERT) an der präsynaptischen Membran, der durch Wiederaufnahme des Serotonins (5-HT) in die synaptische Endigung die Konzentration des Transmitters im synaptischen Spalt steuert (Horschitz et al. 2001). Ein Serotoninmangel scheint für die Dysfunktion des Systems und die Ausprägung der depressiven Symptomatik ursächlich zu sein. Schildkraut et al. stellten dazu die Katecholamin- Mangel- Hypothese auf (Schildkraut 1967). Der SERT gilt zudem als zentraler Angriffspunkt für tricyclische und neuere Antidepressiva (Rudnick und Clark 1993). Diese sind mehr oder weniger selektive Inhibitoren der SERT und führen somit zum Anstieg der Serotoninkonzentration im synaptischen Spalt. Dieser Wirkmechanismus wird als indirekter Beweis für eine Alteration im serotonergen System in der Pathogenese der Major Depression angesehen.

Vorwiegend postmortale Untersuchungen am zentralen SERT erbrachten erste Hinweise auf Abweichungen des SERT Status im Mesencephalon bei depressiven Patienten. Die Ergebnisse hierzu sind jedoch widersprüchlich (Owens und Nemeroff 1994).

Die nuklearmedizinische Bildgebung ermöglicht erstmals die Darstellung der SERT und der postsynaptischen Serotoninrezeptoren im Gehirn und deren Quantifikation in-vivo. Es wird angenommen, dass mit Hilfe dieser in-vivo Untersuchungen bessere Aussagen zum funktionellen Status des SERT in definierten Hirnstrukturen getroffen werden können. Zunächst wurden Untersuchungen am SERT ausschließlich mit Hilfe von Positron Emissions Tomografien (PET) durchgeführt. PET liefern eine gute Ortsauflösung bei guter Sensitivität. SERT Tracer für PET können jedoch nur in einigen wenigen Zentren synthetisiert werden, die über ein Zyklotron und eine radiochemische Abteilung verfügen. Da diese Tracer mit dem kurzlebigen Nuklid [¹¹C] markiert sind (t_{1/2} = 20 min), können sie nicht in Zentren ohne Zyklotron transportiert werden.

Deshalb wurden Tracer zur Darstellung von SERT mit Single- Photon- Emission- Computer- Tomography (oder: Einzel- Photonen- Emissions- Computer- Tomographie SPECT) entwickelt.

Der vor kurzem eingeführte [¹²³I]- markierte Ligand [¹²³I]ADAM, [¹²³I]2-([dimethylamino]methyl)phenyl]thio)-5-iodophenylamine, bindet spezifisch an den SERT und eignet sich zur in-vivo Darstellung von Alterationen am SERT bei Säugetieren (Acton et al. 2001, Chalon et al. 2004, Huang et al. 2002, Ye et al. 2004, Lin et al. 2004). Sein Vorteil gegenüber seinem Vorgänger [¹²³I]β-CIT liegt in seiner geringeren Affinität gegenüber Dopamin- und Noradrenalintransportern, seiner hohen Aufnahme in SERT- reichen Hirnregionen, wie dem Mesencephalon, seinem günstigen Signal-Rausch-Verhältnis, sowie in seiner für Studienbedingung günstigeren Akquisitionszeit von 4 Stunden gegenüber 24 Stunden bei [¹²³I]β-CIT. [¹²³I]ADAM gilt

als sicherer und selektiver Tracer für in-vivo Darstellung von SERT beim Menschen (Newberg et al. 2004, Catafau et al. 2005, Booij und de Win 2006, Sacher et al. 2006, Lin et al. 2006).

In der vorliegenden Arbeit werden Untersuchungen zum Status des SERT im Mesencephalon mit [¹²³I]ADAM und SPECT bei gesunden Probanden und depressiven Patienten durchgeführt. Es soll geprüft werden, ob sich die Verfügbarkeit der SERT bei Gesunden und Depressiven voneinander unterscheidet. Die bislang publizierten Studien mit [¹²³I]β-CIT und [¹²³I]ADAM und SPECT erbrachten hierzu widersprüchliche Resultate (Malison et al. 1998, Dahlstrom et al. 2000, Newberg et al. 2005).

In einem weiteren Schritt soll geprüft werden, ob die Verabreichung des tricyclischen Antidepressivums Amitriptylin (20mg/ die) und des Selektiven Serotonin Reuptake Inhibitors Citalopram (10mg/ die) über einen Zeitraum von einer Woche zu einer Veränderung des Status des SERT im Mesencephalon führt, die mit der Bildgebung mit [¹²³I]ADAM und SPECT detektierbar ist. Weiterhin soll beurteilt werden, ob eine Korrelation zwischen der Verfügbarkeit der SERT und der Schwere der Depression, gemessen an der Höhe des Summen- Scores der Hamilton Depression Skala (HAM-D₂₁) besteht. Letztendlich soll die Frage geklärt werden, ob das Ausmaß der klinischen antidepressiven Wirkung durch die Gabe der Antidepressiva mit der Abnahme der SERT Verfügbarkeit im Mesencephalon korreliert. Abschließend soll geprüft werden, ob das Ausmaß der Blockade der SERT mit dem Plasmaspiegel des SSRI Citalopram in Zusammenhang steht.

1.2 Die Major Depression

Die Major Depression gehört zu den häufigsten psychiatrischen Erkrankungen mit einer hohen gesundheitsökonomischen Relevanz. In Deutschland leiden derzeit etwa vier Millionen Einwohner an einer depressiven Erkrankung.

Das Risiko, im Laufe seines Lebens an einer Depression zu erkranken, liegt zwischen vier und 18 Prozent. Frauen sind doppelt so häufig betroffen wie Männer. Die Erstmanifestation einer Major Depression liegt häufig im Alter zwischen 20 und 30 Jahren. Meist verlaufen Depressionen in Phasen, die ohne Pharmakotherapie einen Zeitraum von durchschnittlich sechs bis neun Monaten umfassen. Die mittlere Zykluslänge beträgt im Durchschnitt vier bis fünf Jahre. Etwa ein Drittel der Patienten erfahren eine partielle Remission, bei zwei Dritteln heilt eine Episode komplett aus. Ein Rezidiv der Erkrankung ist bei 50 Prozent der Betroffenen zu erwarten. Die Mortalität ist bei Patienten mit einer Major Depression gegenüber der Normalbevölkerung erhöht: man schätzt, dass in Deutschland 50 Prozent der Suizide im Zusammenhang mit einer Depression stehen (Berger 2002).

1.2.1 Diagnose der Major Depression

Bereits in der Antike wurden affektive Störungen beschrieben. Hippokrates benannte sie im 4. Jahrhundert v. Chr. als Melancholie und Manie. Kraepelin prägte Ende des 19. Jahrhunderts den Begriff des manisch-depressiven Irreseins (Berger 2002). Heutzutage werden operationalisierte, deskriptive Diagnosesysteme, wie die International Classification of Diseases der Weltgesundheitsorganisation WHO (z.Zt. in der zehnten Fassung) ICD-10, sowie das Diagnostische Manual der Amerikanischen Psychiatrie-Vereinigung (vierte Auflage) DSM-IV zur Diagnosestellung psychiatrischer Erkrankungen genutzt. Diese Diagnosesysteme verzichten auf bislang implizierte ätiopathogenetische Modelle bei der Diagnosestellung und Klassifikation. Sie typisieren Symptomatologie, Schweregrad, Krankheitsdauer und Rückfallrisiko.

Innerhalb der affektiven Störungen werden unipolare und bipolare Formen unterschieden. Bei den bipolaren Formen treten sowohl manische als auch depressive Episoden auf. Zu den unipolaren Formen gehören die depressive Episode nach ICD-10 bzw. die Major Depression nach DSM-IV, bei denen eine festgelegte Zahl von Symptomen über mindestens zwei Wochen lang täglich auftreten muss. Weiterhin wird die Dysthymie dazu gerechnet, die eine depressive Entwicklung über einen Zeitraum von mindestens zwei Jahren beschreibt.

Laut ICD-10 umfasst die depressive Episode zwei der drei folgenden Merkmale: depressive Stimmung, ein Verlust von Interesse oder Freude sowie eine erhöhte Ermüdbarkeit. ICD-10 unterscheidet zwischen einer Depressiven Episode (F32) leichter (F32.0), mittelgradiger (F32.1) oder schwerer Stärke (F32.2 und F32.3), sowie rezidivierenden depressiven Störungen (F33) mit gegenwärtig leichter (F33.0), mittelgradiger (F33.1) und schwerer (F33.2) Episode, jeweils mit oder ohne psychotische Symptome. DSM-IV hingegen beschreibt „Mood disorders“ und unterscheidet eine Major Depressive Disorder Single Episode (296.2) von einer Recurrent Major Depressive Disorder (296.3).

Neben der pessimistischen Stimmung treten häufig Angst und Hoffnungslosigkeit sowie ein vermindertes Selbstwertgefühl oder Selbstvertrauen hinzu. Typisch ist ein Morgentief. Oft finden sich Schuldgefühle und ein Gefühl von Wertlosigkeit, die in Selbstmordgedanken, Selbstverletzungen oder suizidalen Handlungen münden können. Zu einem Interessenverlust kommen oft Energielosigkeit, Ermüdbarkeit und Antriebshemmung, welche bis zum depressiven Stupor reichen kann. Häufig treten eine Verminderung von Konzentration, Aufmerksamkeit und Gedächtnis bis hin zu Denkhemmungen auf. Dabei leiden die Betroffenen auch unter Grübelzwängen. Zur inneren Unruhe kann auch eine körperlicher Unruhe hinzukommen. Seltener jedoch sind Verläufe mit depressiver Pseudodemenz oder wahnhaft Depressionen (Berger 2002).

Bei depressiven Patienten können auch körperliche Begleiterscheinungen wie Appetitmangel, Verstopfungen, Übelkeit, Magenbeschwerden, Kopfschmerzen, Ohrgeräusche und Schlafstörungen, wie ein morgendliches Früherwachen, beobachtet werden. Auch Störungen der Sexualfunktion und Kreislaufstörungen werden beschrieben. Bei einer Sonderform, der „larvierten“ Depression (Larve = Maske), finden sich ausschließlich körperliche Symptome ohne depressive Stimmungslage.

Trotz ihrer eindrücklichen Symptomatik, wird eine Depression häufig nicht als solche erkannt. Besonders dann, wenn die augenscheinliche Symptomatik der depressiven Verstimmung schwach ausgeprägt ist und somatische Beschwerden im Vordergrund stehen (Weissmann et al. 1996, Ebmeier et al. 2006).

1.2.2 Pathogenese der Major Depression

In hypothetischen Modellen werden drei Formen der Depression unterschieden. Zum einen wird die endogene Depression (griechisch: endon = innen, genes = hervorbringen) als klassischer Typ der Depression beschrieben. Davon wird eine exogene Depression unterschieden, die durch erkennbare körperliche Erkrankungen, wie eine hormonelle Dysregulation, bedingt ist. Eine dritte Form bezeichnet die durch äußere Anlässe begründete reaktive Depression.

Die Pathogenese der Depression ist noch weitgehend unbekannt. Die neuropsychiatrische Forschung beschäftigt sich mit Alterationen in Neurotransmittersystemen und der Neuroendokrinologie. Serotonerge, dopaminerge und noradrenerge Transmittersysteme nehmen einen besonderen Stellenwert ein. Alle drei Transmissionssysteme sind bei der Steuerung von Stimmung, Emotion und Kognition beteiligt. Einzelheiten dazu werden in einem folgenden Abschnitt erläutert.

Wie Sullivan et al. in einer Metaanalyse beschreiben, weisen Ergebnisse verschiedener Zwillings- und Familienstudien darauf hin, dass eine Major Depression familiär gehäuft auftritt. Eine Kombination aus einer genetischen Prädisposition und Umwelteinflüssen scheint dafür verantwortlich zu sein (Sullivan et al. 2000). Das Erkrankungsrisiko steigt mit zunehmendem Verwandtschaftsgrad an: ist ein Elternteil an einer Major Depression erkrankt, besteht bei den Kindern eine Wahrscheinlichkeit von 10 bis 15 Prozent, ebenfalls daran zu erkranken. Sind beide Elternteile betroffen, erhöht sich das Risiko für die Kinder auf 30 bis 40 Prozent. Bei Zwillingen wird von einer Vererbung von 31 bis 42 Prozent ausgegangen (Sullivan et al. 2000).

Auch das Vulnerabilitäts- Stress- Konzept geht von einer genetischen Disposition aus. Bestimmte hormonelle, somatische oder psychosoziale Stressfaktoren, wie belastende Lebenssituationen, Verluste, Trennungen, akute und chronische Überforderungen

können bei fehlenden Kompensationsmechanismen zum Ausbruch einer Depression führen. Auch gefährdete Persönlichkeitstypen werden diskutiert (Berger 2002). Die Tatsache, dass Frauen doppelt so häufig erkranken wie Männer, lässt ebenfalls genetische oder hormonelle Auslöser annehmen. Dies mag aber zum Teil durch geschlechtstypische Unterschiede in der sozialen Situation sowie in der Krankheitsbewertung und im Krankheitsverhalten verursacht worden sein.

Die Suche nach einem Kandidatengen als Verursacher oder Beteiligter an der Pathogenese der Major Depression verlief bislang erfolglos, jedoch wurden genetische Polymorphismen an Promotorregionen von Enzymsystemen und Strukturen des Gehirns entdeckt, die mit der Major Depression in Zusammenhang stehen (Ebmeier et al. 2006).

1.2.3 Therapie der Major Depression

Bei der Therapie der Depression wird zwischen der Akuttherapie, der Erhaltungstherapie und dem Schutz vor Rückfällen unterschieden.

Neben der antidepressiven Pharmakotherapie werden weitere Therapieformen wie der Schlafentzug, die Elektrokonvulsionstherapie, die Lichttherapie sowie spezifische psychotherapeutische Verfahren unter Einbeziehung des psychosozialen Umfelds angewendet. Die Wahl des adäquaten Therapieverfahrens stützt sich auf die jeweilige Krankheitsphase aber auch auf die Sichtweise des Patienten hinsichtlich Genese und Behandelbarkeit seiner Erkrankung. Nicht zuletzt müssen Begleiterkrankungen des Patienten bei der Wahl des Therapeutikums, insbesondere auch das Profil der unerwünschten Arzneimittelwirkungen der Antidepressiva, berücksichtigt werden.

Trotz des Fortschritts in der neurobiologischen Forschung und der Entwicklung neuerer Antidepressiva gilt die Major Depression weiterhin als unterdiagnostiziert und untertherapiert. Immer noch versterben etwa 15 Prozent der depressiven Patienten am Suizid (Berger 2002).

1.3 Das serotonerge System

Die meisten Antidepressiva sind Modulatoren des serotonergen Systems. Serotonin (5-Hydroxytryptamin = 5-HT) wurde von der Arbeitsgruppe von Rapport, Green und Page im Jahre 1948 erstmals aus Rinderblutserum gewonnen und wegen seiner gefäßtonisierenden Wirkung „Serotonin“ genannt (Rapport, Green, Page 1948). Zur gleichen Zeit untersuchte eine weitere Arbeitsgruppe um Erspamer einen darmstimulierenden Faktor Namens „Enteramin“. Erspamer entdeckte, dass es sich bei diesem Stoff um das von Rapport, Green und Page isolierte Serotonin handelte (Erspamer 1954).

Der größte Teil des Serotonins befindet sich in den enterochromaffinen Zellen des Gastrointestinaltrakts und in den Thrombozyten. Es beeinflusst die Peristaltik und reguliert über die Afferenzen des N. vagus Übelkeit und Erbrechen. Während ihrer Passage durch die intestinalen Blutgefäße nehmen Thrombozyten das von den enterochromaffinen Zellen abgegebene Serotonin auf. Endothelläsionen bewirken die Freisetzung von Serotonin aus den Thrombozyten, die diese dadurch aktivieren. Im peripheren Blut führt dies zur Vasokonstriktion. Bei intaktem Endothel kann Serotonin durch NO-Freisetzung auch lokal vasodilatierend wirken. Somit wird Serotonin zu einem wichtigen Regulator des Tonus glatter Muskelzellen im kardiovaskulären System (Aktories et al. 2005).

In den 60er Jahren wurde die Rolle des Serotonins als Neurotransmitter im zentralen Nervensystem entdeckt (Dahlstrom et al. 1964). Im Vergleich zum Gastrointestinaltrakt findet sich im ZNS jedoch vergleichsweise wenig Serotonin. Der Großteil des zentralen Serotonins befindet sich in den Raphekernen des Mittelhirns, der Pons und der Medulla oblongata. Von dort aus projizieren Axone in praktisch alle Regionen des Gehirns und des Rückenmarks: kaudale Zellkörper projizieren ins Vorderhorn, wo sie Synapsen mit den Motoneuronen bilden und diese erregen. Sie projizieren ebenfalls ins Hinterhorn und den Nucleus intermediolateralis. Die serotonergen Perikarya der rostralen Raphe-Kerne projizieren ins Kleinhirn und ins gesamte Vorderhirn. Eine vernachlässigbar geringe Serotonindichte findet sich physiologisch im Cortex sowie im Cerebellum (Huang et al. 2002, Kauppinen et al. 2003). Eine Übersicht der anatomischen Verhältnisse findet sich in Abbildung 1.

Serotonin gilt als wichtigster inhibitorischer Transmitter im ZNS. Es hemmt dopaminerge und noradrenerge Neurone, sowie präganglionäre sympathische Neurone im Rückenmark. Über die Innervation von Gefäßen beeinflusst das Serotonin die Durchblutung der Dura mater. Serotonin moduliert auch zahlreiche weitere komplexe Funktionen wie die Schlafregulation, kognitive Prozesse, Sinneswahrnehmung, Körpertemperaturregulation sowie die Stimmungslage (Aktories et al. 2005).

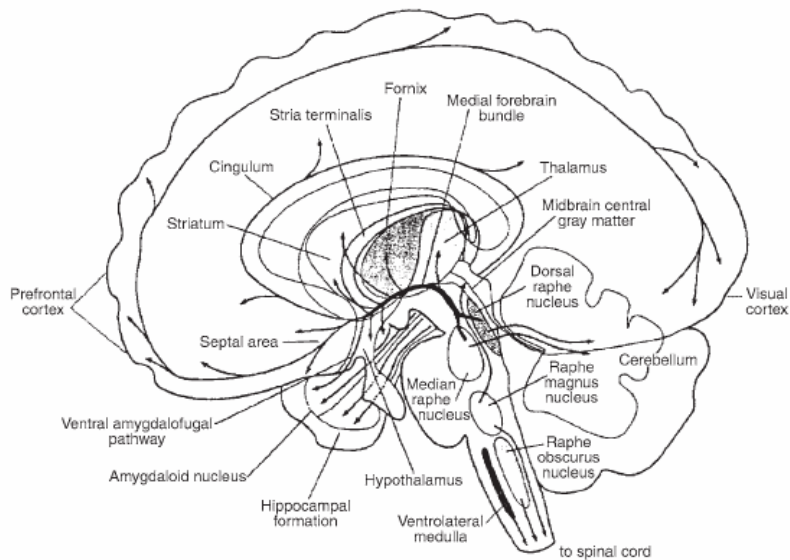


Abbildung 1: Sagittale Schnittebene des menschlichen Gehirns mit Darstellung der Projektionen serotonerger Neurone. Aus Tork I., Anatomy of the serotonergic System. Ann NY Acad Sci 1999;600:9-35.

1.3.1 Serotoninstoffwechsel

Ausgangsstoff der Serotoninsynthese ist die essentielle Aminosäure Tryptophan. Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Serotoninbereitstellung ist die Hydroxylierung von Tryptophan durch die zytoplasmatische Tryptophanhydroxylase an der Stelle fünf des Indolrings zu 5-Hydroxytryptophan (5-HTP). In einem zweiten Schritt wandelt eine unspezifische Decarboxylase das 5-Hydroxytryptophan zu 5-Hydroxytryptamin (= Serotonin) um. Dies ist in Abbildung 2 dargestellt.

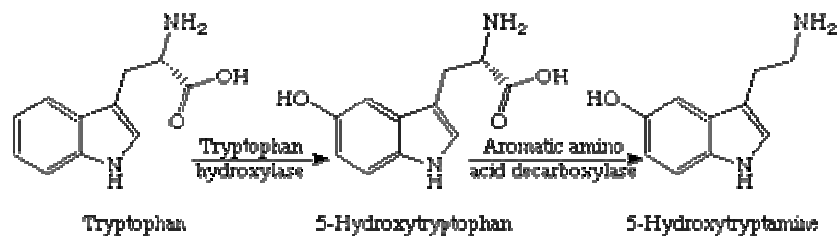


Abbildung 2: Darstellung der Synthese von 5-Hydroxytryptamin (= Serotonin) aus Tryptophan. Darstellung aus Foye, WO, Lemke, TL, Williams, DA. Principles of Medicinal Chemistry. Williams & Wilkins. Fourth Edition, 1995

Innerhalb einer Nervenzelle werden Informationen durch Aktionspotentiale fortgeleitet. Die Weitergabe von Informationen von Zelle zu Zelle geschieht chemisch an morphologisch speziell ausgestalteten Kontaktstellen, den Synapsen.

Der Überträgerstoff Serotonin wird über einen Carrier in Speichervesikel der Präsynapse aufgenommen. Durch ein Aktionspotential ausgelöst, depolarisiert die präsynaptische Endigung und der Botenstoff wird aus den Vesikeln in den synaptischen Spalt zwischen der präsynaptischen und der postsynaptischen Membran ausgeschüttet. Über Diffusion gelang das Serotonin zur postsynaptischen Zellmembran und findet dort spezifische Rezeptoren, an die es binden kann. Durch diese Bindung werden Membrankanäle in der Zellwand geöffnet und Ionenströme fließen. Diese Beeinflussung des Membranpotentials der postsynaptischen Zelle führt über eine erhöhte Leitfähigkeit für Natrium- (Na^+) und Kaliumionen (K^+) zur Erregungsübertragung oder führt über einen Leitfähigkeitsanstieg für Chloridionen (Cl^-) und K^+ zur Hemmung der Erregungsübertragung.

Nachdem die Signalübertragung erfolgt ist, wird das Serotonin über den Serotonintransporter in das präsynaptische Axonende aufgenommen. Dieser Prozess wird als Reuptake (= Rück- oder Wiederaufnahme) bezeichnet. Danach erfolgt entweder eine Speicherung des Serotonins in Vesikel zur erneuten Signalübertragung, oder der Transmitter wird abgebaut.

Zum Abbau des Serotonins stehen bestimmte Enzyme zur Verfügung, die Monoaminoxidasen. Es werden zwei Isoformen unterschieden, die Monoaminoxidase-A (MAO-A) und die MAO-B. Der Großteil der Umwandlung geschieht über die MAO-A. Die MAO-A desaminiert das 5HT zu 5-Hydroxyindolacetaldehyd. Mit Hilfe eines weiteren Enzyms, der Aldehyddehydrogenase, wird das 5-Hydroxyindolacetaldehyd zum Hautabbauprodukt von 5-HT, der 5-Hydroxyindolessigsäure, oxidiert. Die 5-Hydroxyindolessigsäure wird dann über die Niere ausgeschieden. Ein kleiner Teil des 5-Hydroxyindolacetaldehyds wird mit Hilfe der Aldehydreduktase zu 5-Hydroxytryptophol abgebaut.

1.3.2 Der Serotonintransporter SERT

Der SERT terminiert die Neurotransmission an serotonergen Synapsen durch den schnellen Rücktransport des Neurotransmitters Serotonin in die präsynaptische Endigung. Dieser SERT wird analog der Verteilung des Serotonins im Körper nicht nur im ZNS exprimiert, sondern befindet sich auch in den Thrombozyten, im Gastrointestinaltrakt, sowie in den Bronchien, in der Schilddrüse und in der Plazenta (Wade et al. 1996, Russo et al. 1996, Balkovetz et al. 1989).

Funktionell gesehen gehören die SERT zur Familie der Na^+/Cl^- -abhängigen Carrier. Es handelt sich um integrale Proteine, also Eiweiße, die mit ihren Moleküleenden an der Innen- und Außenseite der Membran sichtbar werden. Der SERT besitzt insgesamt 12 hydrophobe (wasserabweisende) Transmembrandomänen. Eine schematische Darstellung des SERT findet sich in Abbildung 3.

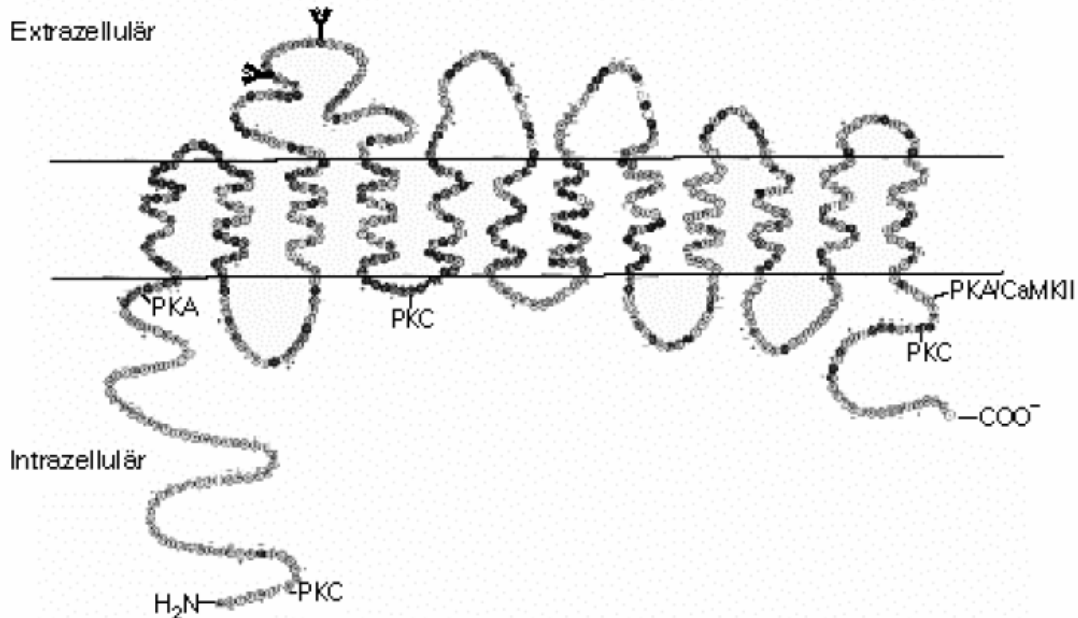


Abbildung 3: Darstellung des Serotonintransporters (SERT) mit 12 Transmembrandomänen

Vor der Wiederaufnahme in die präsynaptische Membran wird das Serotonin in protonisierter Form mit Na⁺ und Cl⁻ Ionen an spezifischen Stellen des SERT gebunden. Die Energie für den Transport wird durch die Na⁺/K⁺-ATPase bereitgestellt. Nach einer Konformationsänderung des Transporters kommt es zur Freigabe des Serotonins und der Ionen in den intrazellulären Raum. Das intrazelluläre K⁺ wird wiederum an den SERT gebunden und aus der Zelle transportiert. Eine erneute Transformationsänderung sowie die Freigabe des K⁺ in den extrazellulären Raum führen dazu, dass die SERT für den Transport weiterer 5-HT Moleküle bereit sind (Rudnick und Humphreys 1992).

Die Aktivität der SERT in-vivo unterliegen komplizierten Regulationsmechanismen, die derzeit noch erforscht werden. Es wurde entdeckt, dass eine N- Glykosylierung an der extrazellulären Schleife des SERT seine Stabilität in der Zellmembran verbessert und die Phosphorylierung durch Proteinkinase C auf der zytoplasmatischen Seite des Proteins die SERT- Aktivität verändert (Anderson und Horne 1992).

Der Arbeitsgruppe um Lesch gelang die Isolierung und Sequenzierung der cDNA, die für die humanen SERT kodiert (Lesch et al. 1993). Sie konnte zeigen, dass der zentralen SERT und die peripheren SERT der Thrombozyten identisch sind und vom selben Gen auf Chromosom 17 kodiert werden (Lesch et al. 1994). Kodiert wird der SERT durch ein Gen auf dem Chromosom 17q1 1.2 (Ramamoorthy et al. 1993, Gelernter et al. 1995). Die Gentranskription des SERT wird wahrscheinlich durch einen 44. Bp Deletion/ Insertion-Polymorphismus in der Promotorregion reguliert (Heils et al. 1995). Bei diesem Polymorphismus handelt es sich um eine variable repeat sequence, welche in einem langen (l) und einem kurzen Allel (s) resultiert. Träger eines kurzen Allels sollen gegenüber homozygoten Trägern des langen Allels eine geringere Transporterexpression haben (Lesch et al. 1994, Lesch et al. 1998).

Aufgrund der bisherigen Datenlage kann vermutet werden, dass das Auftreten psychiatrischer Erkrankungen und auch die individuelle Ansprechbarkeit auf Antidepressiva wenigstens teilweise vom Genotyp beeinflusst wird (Pollock et al. 2000). Es wurden auch Mutationen am SERT gefunden, die für eine erhöhte der Affinität des Transporters zum Serotonin verantwortlich gemacht werden (Kilic et al. 2003).

1.3.3 Alterationen im serotonergen System bei Patienten mit einer Major Depression

Einen indirekten Beweis für eine Alteration im serotonergen System depressiver Patienten liefert der antidepressive Effekt von Pharmaka, die über eine Blockade die SERT die Serotoninkonzentration im synaptischen Spalt erhöhen. Diesem Wirkprinzip liegt die Annahme zugrunde, dass bei Depressiven der Neurotransmitter Serotonin nicht in ausreichendem Maße für die Signalübertragung zur Verfügung steht.

Die Wirksamkeit dieser Medikamente ist die Grundlage der Katecholaminmangel-Hypothese von Bunney, Davis und Schildkraut (Schildkraut 1967), die durch Einbeziehung der Transmitter Dopamin und Serotonin zur Monoaminmangel- Hypothese modifiziert wurde (Coppen 1969, Lapin und Oxenkrug 1969, Charney et al. 1981).

Alterationen vieler im Prozess der Signalübertragung beteiligter Komponenten können Ursache der verringerten Serotoninwirkung an der Postsynapse sein. Eine verringerte Serotoninausschüttung, ein Mangel an Serotoninrezeptoren, eine fehlerhafte rezeptorvermittelte Signaltransduktion sowie eine veränderte Verfügbarkeit oder Funktion des Serotonintransporters und der Serotoninrezeptoren werden als mögliche Ursachen diskutiert (Mann 1999).

Zum besseren Verständnis der Strukturen des serotonergen Systems suchte man nach geeigneten Modellen und Untersuchungsmethoden serotonerger Parameter:

Zunächst beschränkten sich die Untersuchungsmethoden auf die postmortale Bestimmung des Gehalts an Serotonin- und 5-Hydroxyindolessigsäure mit immunhistochemischen Verfahren. Die Mehrzahl dieser Untersuchungen von Gehirngewebe natürlich verstorbener und/ oder sich suizidierter Depressiver zeigte einen verringerten Gehalt an Serotonin- und 5-Hydroxyindolessigsäure bei den Patienten gegenüber gesunden Kontrollen (Meltzer und Lowy 1987).

Im Folgenden wurde die Botenstoffkonzentrationen im Liquor gesunder und depressiver Patienten bestimmt. Serotonin und 5- Hydroxyindolessigsäure waren in der Mehrzahl der Studien bei den Depressiven im Vergleich zu den gesunden Kontrollen erniedrigt (Mann 1999). Zudem zeigte sich, dass die Patienten mit einer verringerten Konzentration von 5-Hydroxyindolessigsäure im Liquor stärker suizidgefährdet waren, als jene mit höheren Konzentrationen (Asberg et al. 1976).

In der psychiatrischen Forschung gilt der periphere SERT in der Membran von Thrombozyten schon seit Mitte der 70er Jahre als Modell für den zentralen SERT (Sneddon 1973). Eine Möglichkeit zur Bestimmung von Charakteristika des peripheren SERT bietet die Beurteilung der kinetischen Parameter der Serotoninaufnahme. Der Quotient aus der angenommenen maximalen Aufnahme von Serotonin V_{max} in intakten Thrombozyten und der Michaeliskonstante K_m gilt als Maß für die Verfügbarkeit des Transporters. Bislang wurden über 70 Studien mit [³H]Imipramin durchgeführt. Die meisten Ergebnisse (65- 75 Prozent) unterstützen die ersten Studienergebnisse von Briley (Briley et al. 1980), die eine Reduktion der SERT Spiegel bei Depressiven beschreiben.

1.4 Nuklearmedizinische Funktionsdiagnostik

Die Entwicklung nuklearmedizinischer Verfahren ermöglichte erstmals die Durchführung funktionsorientierter Untersuchungen an Neuronen im menschlichen Organismus in-vivo, die dreidimensionale Darstellung von Bindungen an Transporter und Rezeptoren und deren Quantifizierung. Den Grundstein für die Anwendung der Nuklearmedizin legte der Ungar Georg von Hevesy, der das Prinzip des Radioindikators (Tracerprinzip). Für diese Entdeckung wurde von Hevesy 1943 mit dem Nobelpreis ausgezeichnet.

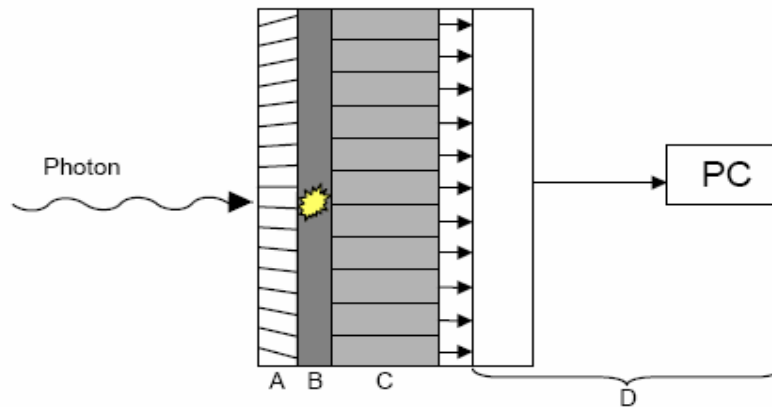
Ein Radiopharmakon enthält einen oder mehrere Radionuklide (Radiotracer), deren Strahlungsaktivität diagnostisch genutzt werden kann. Radioaktive Arzneimittel erlauben die Beurteilung des zeitlichen Verlaufs ihrer Aufnahme, Verstoffwechselung und Elimination aus dem Zielorgan. Grundprinzip ist, dass sich radioaktiv markierte Pharmaka oder Substrate, beispielsweise Jod, im Körper analog ihres natürlichen Pendanten verhalten, z.B. metabolisiert werden und die natürlichen Körperfunktionen nicht beeinflussen.

Kombiniert man nun diese primär funktionsorientierten Untersuchungsmethoden mit primär bildgebenden Untersuchungsverfahren, wie der Computertomographie (CT) oder der Magnetresonanztomographie (MRT), besteht die Möglichkeit der exakten anatomischen Zuordnung des untersuchten Bereiches.

1.4.1 SPECT und PET: Grundprinzip

Die Daten einer Szintigraphie ergeben sich durch die Messung von Gammaquanten, die von einem in den Körper eingebrachten Radiopharmakon emittiert werden. Bei einer zweidimensionalen (planaren) Szintigraphie wird die Verteilung der Aktivität aus einer Blickrichtung gemessen, bei der Tomographie werden mithilfe eines Computers aus den Aufnahmen rotierender Gammakameras Schichtbilder rekonstruiert.

Im Vergleich zu Linse und Film einer Filmkamera werden diese durch einen Kollimator und einen Szintillationsdetektor ersetzt. Der Kollimator ist ein aus Blei gefertigter Zylinder. Er besitzt eine Wabenstruktur, die nur senkrecht einfallende Photonen passieren lässt. Strahlung, die außerhalb eines definierten Winkels vom betreffenden Messobjekt ausgeht, wird durch ihn ausgeblendet. Die verbleibenden Photonen treffen auf einen Natriumjodidkristall (NaI) im Szintillationsdetektor. Proportional zu den einfallenden Photonen werden positive Ionen erzeugt, die beim Einfang freier Elektronen Lichtquanten emittieren. Diese Lichtblitze werden durch mehrere Photokathoden mit Photovervielfachern (Photomultipliern) in elektrische Impulse (Z-Signal) umgewandelt (Szintillation). Im Nachhinein können Auftreffort (X-, Y- Signal) und Energieverlust des Photons berechnet werden. In Kameraauswertesystemen werden Szintigramme digitalisiert und für die Auswertung in einer Matrix gespeichert, die einem Koordinatensystem gleicht. Die einzelnen Matrixelemente nennt man Pixel. Die Anzahl der dort gezählten Impulse (Counts) wird pro Pixel angegeben. Abbildung 4 zeigt die schematische Darstellung einer Gammakamera.



A) Kollimator, B) Kristall, C) Photovervielfacher, D) elektronische Auswerteeinrichtung

Abbildung 4: Schematische Darstellung des Messkopfes einer Gammakamera. Aus Pachmayr 2004

Bei der Emissionscomputertomographie wird die Radioaktivitätsverteilung im Organismus schichtweise dargestellt. Je nach Art der verwendeten Radionuklide werden PET und SPECT unterschieden. Beide Emissionstomographien, PET und SPECT, ermöglichen eine dreidimensionale Darstellung und Quantifizierung von unterschiedlichen Neurotransmittersystemen.

Bei der Positron Emission Computed Tomography (PET) wird der Zerfall eines Positronen- Elektronen- Paares registriert. Zwei Gammaquanten werden im Winkel von 180° abgegeben, das Elektron und das Positron werden hierbei vernichtet. Die dabei entstehende Gammastrahlung wird deshalb als Vernichtungsstrahlung bezeichnet. Die Gammaquanten werden von zwei gegenüberliegenden Detektoren registriert. Die Gleichzeitigkeit wird durch eine Koinzidenzschaltung bestimmt.

Bei der Single Photon Emission Computer Tomographie (SPECT) hingegen rotieren mehrere Szintillationskameras um den zu untersuchenden Körperbereich. Die Gammastrahlen werden jeweils aus bestimmten Winkelstellungen aufgenommen. Danach erfolgt die Rekonstruktion der Einzelprojektionen zu transversalen Schnittbildern.

Die PET hat eine Reihe von Vorteilen gegenüber anderen Schnittbildverfahren. So bieten PET Untersuchungen eine hohe räumliche und zeitliche Auflösung. Zum anderen ist es möglich, unter Berücksichtigung der Absorption, absolute Quantifizierungen mit Angabe von Fluss- und Stoffwechselraten durchzuführen. Diese absolute Quantifizierung von PET- Daten ist jedoch extrem aufwendig und erfordert beispielsweise intraarterielle Blutentnahmen, ein Verfahren, das für Patienten und Probanden unter Studienbedingungen nur schwer zumutbar erscheint. Ein Nachteil der PET- Methode ist, dass sie personal- und kostenintensiv ist, und ein hoher apparativer und logistischer Aufwand notwendig sind. Werden kurzlebige Isotope zur

Untersuchung verwendet, ist ein Zyklotron zu ihrer Synthese notwendig, so dass PET in Deutschland bisher nicht flächendeckend zur Verfügung stehen.

Die SPECT stellt ein weitverbreitetes Verfahren dar und erlaubt aus methodenimmanenten Gründen eine semiquantitative Aussage über Blutfluss oder Stoffwechsel definierter Hirnregionen. Die absolute Quantifizierung kann mit SPECT nicht durchgeführt werden. Problematisch ist hierbei die limitierte Zeitauflösung, die eine Akquisition von dynamischen Daten erschwert. Deshalb können schnell verlaufende Stoffwechselfvorgänge mit einer SPECT Kamera nicht erfasst werden.

Um SPECT Bilder dennoch quantitativ auswerten zu können, bedient man sich der ROI- Methode. Zunächst werden die interessierenden Bereiche („Region of Interest“ - ROI) abgegrenzt. Dazu werden die in einem elektronischen Auswertrechner gespeicherten Daten der szintigraphischen Untersuchung verwendet. Diese Abgrenzung der ROI kann manuell oder mit Hilfe von voll- oder halbautomatischen Auswertprogrammen geschehen. Die Definition der ROI in SPECT- Aufnahmen ist dennoch durch fehlende anatomische Informationen erschwert und ist daher im hohen Maße untersucherabhängig. Eine präzisere Methode der Abgrenzung von ROIs bietet die Fusion von Szintigrammen mit morphologischer Bildgebung (CT, MRT). Im ersten Schritt erfolgt die Bildfusion mit den szintigraphischen Daten. Danach wird die auszuwertende anatomische Region auf der Magnetresonanztomographie oder der Computertomographie abgegrenzt. Durch die Fusion wird der auszuwertende Bereich einer definierten Stelle einer Aktivitätsverteilung zugeordnet (positiver oder negativer Kontrast). Im letzten Schritt kann ein Aktivitätsverhältnis zwischen zwei ROIs bestimmt werden. Die Zählrate (Counts) der einen Region wird auf die Zählrate einer anderen Region bezogen. Zur absoluten Quantifizierung wird die Zählrate der Region of Interest ins Verhältnis zur Zählrate einer zweiten Region gesetzt, in der keine spezifische Bindung des Tracers erfolgte.

Für diese Quantifizierung ist zu beachten, dass dieser Quotient die Tracerbindung in einer Region mit hoher SERT Dichte, also hoher spezifischer Tracerbindung, in diesem Fall das Mesencephalon in Bezug zu eine Region mit geringer SERT Dichte, mit hauptsächlich unspezifischer Tracerbindung, z.B. dem Cerebellum (nach Kish et al.) setzt.

1.4.1.1 PET Tracer für SERT

[¹¹C](+)McN 5652 wurde als erster selektiver PET Radiotracer für SERT entwickelt. Nach erfolgreicher Testung an Primaten (Szabo et al. 1995a) wurden Messungen am Menschen durchgeführt (Szabo et al. 1995b). Hierbei konnten erstmals Bestimmungen des SERT Status in Thalamus und Striatum in-vivo angefertigt werden. [¹¹C](+)McN 5652 weist jedoch eine Reihe von Nachteilen auf. Es hat ein relativ niedriges Signal zum Rausch- Verhältnis (engl. Signal- to- Noise Ratio), seine Aufnahme im Gehirn verläuft verzögert und erfordert mindestens 120 Minuten Scanzeit zur Datenerfassung (Parsey et al. 2000). Zudem ist der freie Anteil an [¹¹C](+)McN 5652 im peripheren Blut zu gering, um von den üblichen Techniken der Ultrazentrifuge erfasst zu werden (Szabo et al. 2002).

Alternativ wurde eine Reihe von [¹¹C] markierten PET Liganden entwickelt (Wilson et al. 2000). Das [¹¹C]N,N-Dimethyl-2-(2-amino-4-cyanophenylthio)benzylamine, [¹¹C]DASB, ist ein hochselektiver PET Tracer für SERT mit einer niedrigeren

unspezifischen Bindung im Gehirn, sowie gegenüber [¹¹C](+)McN 5652 einem höheren Anteil des freien Tracers im Plasma und einer schnelleren Plasmaclearance und Aufnahmekinetik im Gehirn, welche die Messung von SERT Parametern in einer kürzeren Scanzeit erlaubt. [¹¹C]DASB zeichnet sich durch eine negative Affinität für andere Rezeptoren aus, d.h. es inaktiviert alle Transporter außer SERT. Das höhere Verhältnis zwischen spezifischen und nichtspezifischen Bindungen ist ein klarer Vorteil von [¹¹C]DASB gegenüber [¹¹C](+)McN 5652 (Frankle et al. 2004). Weitere PET Tracer, wie [¹¹C]DAPP (Houle et al. 2000), [¹¹C]ADAM (Vercouillie et al. 2001), [¹¹C]DAPA (Huang et al. 2002), sowie [¹¹C]AFM (Huang et al. 2004) wurden entwickelt. [¹¹C]AFM zeichnet sich durch eine hohe Bindungsaffinität und gute Selektivität aus. [¹¹C]DAPP gilt als selektiver, reversibler PET Tracer für SERT, jedoch mit einer etwas geringeren Spezifität gegenüber dem Transporter als [¹¹C]DASB (Houle et al. 2000). Für [¹¹C]ADAM stehen Ergebnisse aus PET Studien am Menschen noch aus.

Nach aktueller Datenlage gilt [¹¹C]DASB gilt als bester PET Tracer für in-vivo Imaging von SERT am Menschen (Huang et al. 2002). Eine Übersicht von Studien, in denen PET Tracer für SERT verglichen wurden, findet sich in Tabelle 1.

Tabelle 1: PET Tracer für SERT

Studie	Tracer	Beurteilung
Frankle et al. 2004	[¹¹ C]McN 5652, [¹¹ C]DASB	höhere specific- to - nonspecific ratio bei [¹¹ C]DASB
Houle et al. 2000	[¹¹ C]DASB, [¹¹ C]DASB	ähnliche Aufnahme und Kinetik, höhere Penetration von [¹¹ C]DASB in das Gehirngewebe
Huang et al. 2002	[¹¹ C]McN 5652, [¹¹ C]ADAM, [¹¹ C]DASB, [¹¹ C]DAPA, [¹¹ C]AFM	
Shiue et al. 2003	4-[¹⁸ F]ADAM	hohe Affinität, hoch selektiv für SERT, schnelle Metabolisierung im Blut
Szabo et al. 2002	[¹¹ C]McN 5652, [¹¹ C]DASB	[¹¹ C]DASB hat höhere Aktivität, schnelleres wash- out, größerer Kontrast zwischen Subkortex und Kortex

1.4.1.2 SPECT Tracer für SERT

Das [¹²³I]β-CIT, ([¹²³I]-2β-carbomethoxy-3β-(4-iodophenyl)tropine, auch bekannt als [¹²³I]RTI-55, wurde als erster SPECT Tracer für SERT entwickelt (Innis et al. 1991) und 1993 erstmals am Menschen getestet (Kuikka et al. 1993). Das Kokainderivat [¹²³I]β-CIT bindet jedoch sowohl an zentrale Serotonintransporter als auch an Dopamin-(DAT) und Norepinephrintransporter (NET). Deshalb muss bei der Beurteilung der Tomografien die anatomische Verteilung von SERT (vornehmlich im Mittelhirn) und

DAT (vornehmlich im Striatum) sowie eine unterschiedliche Tracerkinetik in beiden genannten Transportsystemen beachtet werden (Boja et al. 1992, Laruelle et al. 1993, Little et al. 1993, Bergstrom et al. 1994, Bergstrom et al. 1997, Staley et al. 1994). Bei der Auswertung von Bildern mit [¹²³I]β-CIT muss berücksichtigt werden, dass das Bindungsequilibrium für SERT nach ein bis vier Stunden, nach 24 Stunden jedoch erst das Bindungsequilibrium für DAT erreicht wird (Brucke et al. 1993).

Im Vergleich zu seinem Analogon, [¹²³I]nor-β-CIT, zeigten sich in beiden Fällen eine hohe und schnelle Aufnahme im Gehirn. Die stärkste Akkumulation des Tracers [¹²³I]nor-β-CIT wurde im Striatum, Mittelhirn und Thalamus registriert. Verglichen mit [¹²³I]β-CIT war die spezifische Bindung von [¹²³I]nor-β-CIT im Mittelhirn um 33% höher, die im DAT-reichen Striatum signifikant geringer. Somit scheint [¹²³I]nor-β-CIT bei der Beurteilung von SERT seinem Vorgänger [¹²³I]β-CIT überlegen zu sein (Hiltunen et al. 1998).

Ende der 90er Jahre entwickelte die Gruppe um Acton et al. mehrere SPECT Tracer für SERT. Als Radionuklid wurde wiederum der γ-Strahler [¹²³I] verwendet, der an verschiedene Trägermoleküle gekoppelt wurde: [¹²³I]5-iodo-([2,2(dimethylamino)methyl]phenyl]thio)benzyl alcohol, [¹²³I]IDAM, wurde als erster SPECT Tracer für SERT entwickelt. In ersten Untersuchungen an Pavianen zeigte sich [¹²³I]IDAM hoch selektiv für SERT ($K_i = 0,097$ nM) mit geringerer Affinität gegenüber Norepinephrin- (NET $K_i = 234$ nM) und Dopamintransportern (DAT $K_i > 10\mu\text{M}$). Das Verhältnis der Mittelhirn- zur Kleinhirnbindung war sehr hoch und betrug $1,80\pm 0,13$ (Acton et al. 1999a). Daraufhin wurde sein Phenoxyderivat, [¹²³I]5-iodo-2-(2-[dimethylamino)methyl]phenoxy)benzyl alcohol, [¹²³I]ODAM, entwickelt (Acton et al. 1999b). Die Aufnahme von [¹²³I]ODAM im Mittelhirn war um 28% höher als die seines Vorgängers. Auch seine unspezifische Bindung im Cerebellum war um 30% höher als die von [¹²³I]IDAM (Acton et al. 1999b). [¹²³I]ODAM zeigte sich widerstandsfähiger gegenüber dem körpereigenen Metabolismus als [¹²³I]IDAM, war aber weniger selektiv für SERT ($K_i = 0,171\pm 0,046$ nM) und hatte somit einen geringeren Mittelhirn/Kleinhirn- Quotienten. Eine Übersicht einiger bislang publizierter Studien mit SPECT Tracern für SERT wird in Tabelle 2 dargestellt.

Schließlich gelang dieser Arbeitsgruppe um Acton et al. die Entwicklung des Aminoderivats von [¹²³I]IDAM: [¹²³I]2-([2-([dimethylamino)methyl]phenyl]thio)-5-iodophenylamine, [¹²³I]ADAM (Oya et al. 2000).

Im direkten Vergleich gegenüber seinen Vorgängern überzeugte [¹²³I]ADAM als Tracer mit einer erhöhten Aufnahmekapazität im Gehirn und einer deutlich höheren Affinität zum SERT gegenüber DAT und NET (SERT K_d $0,15\pm 0,03$ nM, B_{max} 194 ± 65 fmol/mg Protein) (Oya et al. 2000, Choi et al. 2000). Gegenüber seinen Vorgängern ermöglichte [¹²³I]ADAM zudem eine verbesserte Bildgebung durch eine verringerte nichtspezifische Hintergrundbindung (Acton et al. 2001). Die chemische Struktur von [¹²³I]ADAM ist in Abbildung 5 dargestellt.

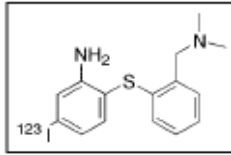


FIGURE 1. Chemical structure of ^{123}I -ADAM.

Abbildung 5: Chemische Struktur von ^{123}I ADAM (Oya et al. 2000)

Weitere Untersuchungen von ^{123}I ADAM an Ratten und Mäusen (Oya et al. 2000, Chalon et al. 2004, Lin et al. 2004), Primaten (Acton et al. 2001) und Menschen folgten (Kauppinen et al. 2003, Kauppinen et al. 2005, Newberg et al. 2004). Nach aktueller Datenlage ist ^{123}I ADAM der am besten geeignete SPECT Tracer für die Beurteilung von SERT am Menschen. Da das Bindungsequilibrium vier Stunden p.i. erreicht ist, erlaubt ^{123}I ADAM eine zügige Datenerfassung. ^{123}I ADAM bindet selektiv und reproduzierbar an SERT und wurde deshalb für unsere Fragestellung als geeigneter Tracer ausgewählt.

Die Tabelle 2 zeigt eine Übersicht der bislang entwickelten SPECT Tracer für SERT. In der Tabelle 3 sind bislang publizierte Studien mit dem Tracer ^{123}I ADAM und SPECT zusammengefasst.

Tabelle 2: SPECT Tracer für SERT

Studie	Tracer	Beurteilung
Laruelle et al. 1993	^{123}I β-CIT	Bindung an SERT und DAT
Hiltunen et al. 1998	^{123}I nor-β-CIT	schnelle und hohe Aufnahme, spezifische Bindung im Mittelhirn, 33% höhere Bindung als bei ^{123}I βCIT
Acton et al. 1999a	^{123}I IDAM	selektiv, hoher Kontrast, günstige Kinetik, vernachlässigbare Bindung an NET und DAT
Acton et al. 1999b	^{123}I ODAM	gegenüber ^{123}I IDAM höherer Kontrast, günstigere Kinetik, jedoch etwas weniger selektiv
Acton et al. 2001	^{123}I ADAM	hoch selektiv, hoher Kontrast, günstige Kinetik

Tabelle 3: SPECT Studien mit dem Radioliganden ^{123}I ADAM

Studie	Fragestellung und Ergebnis
Choi et al. 2000	Selective In- Vitro and In- Vivo Binding of ^{125}I ADAM to Serotonin Transporters in Rat Brain
Oya et al. 2000	2-((2-((dimethylamino)methyl)phenyl)thio)-5-iodophenylamine, (ADAM): An improved serotonin transporter ligand

Acton et al. 2001	Quantification of Serotonin Transporters in Nonhuman Primates Using [¹²³ I]ADAM and SPECT
Kauppinen et al. 2003	Biodistribution and radiation dosimetry of [¹²³ I]ADAM in healthy human subjects: preliminary results
Chalon et al. 2004	ADAM is an effective tool for in vivo study of serotonergic function: validation in rat models
Huang et al. 2004	Imaging serotonin transporters with 123I-ADAM brain SPECT in healthy non-human primates
Newberg et al. 2004	Biodistribution and imaging with [¹²³ I]ADAM: A serotonin transporter imaging agent
Ye et al. 2004	In vivo quantification by SPECT of [¹²³ I]ADAM bound to serotonin transporters in the brains of rabbits
Lin et al. 2004	Characterization of the binding sites for [¹²³ I]ADAM and the relationship to the serotonin transporter in rat and mouse brains using quantitative autoradiography
Uebelhack et al. 2004	Reduction of the brain 123I-ADAM binding is related to the plasma drug level in amitriptyline treated subjects
Newberg et al. 2005	123I-ADAM binding to serotonin transporters in patients with major depression and healthy controls: a preliminary study
Catafau et al. 2005	SPECT of serotonin transporters using 123I-ADAM: optimal imaging time after bolus injection and long-term test-retest in healthy volunteers
Erlandsson et al. 2005	Measuring SSRI occupancy of SERT using the novel tracer [¹²³ I]ADAM: a SPECT validation study
Kauppinen et al. 2005	Comparison of manual and automated quantification methods of 123I-ADAM
Plotkin et al. 2005	Imaging of serotonin transporters and its blockade by citalopram in patients with major depression
Uebelhack et al. 2005	123I-ADAM-SPECT imaging of serotonin transporters in depressed patients- relationship to different aspects of major depression
Sacher et al. 2006	Binding kinetics of 123 I[ADAM] in healthy controls: a selective SERT radioligand
Booij et al. 2006	Brain kinetics of the new selective serotonin transporter tracer [(123)I]ADAM in healthy young adults
Lin et al. 2006	Brain SPECT imaging and whole-body biodistribution with [(123)I]ADAM- a serotonin transporter radiotracer in healthy human subjects
Uebelhack et al. 2006	Brain and platelet serotonin transporter in humans- correlation between [(123)I]ADAM SPECT and serotonergic measurements in platelets

1.4.2 SPECT und PET Studien bei gesunden Probanden und Patienten mit einer Major Depression

Die Entwicklung von nuklearmedizinischen Tracern für SERT am Menschen in-vivo ermöglichte von nun an die Beurteilung des SERT Status bei gesunden Probanden und depressiven Patienten.

Bislang wurde erst eine kleine Zahl von SPECT Untersuchungen an gesunden Probanden (Tabelle 4) und an Patienten mit einer psychiatrischen Erkrankung (Tabelle 5) durchgeführt. Innerhalb der Gruppe der Gesunden, wurde der SERT Status besonders auf eine Geschlechts- und Altersabhängigkeit hin untersucht.

Die Gruppe um Malison et al. publizierte die ersten Studienergebnisse mit dem Tracer [^{123}I] β -CIT bei psychiatrischen Patienten. Sie untersuchte 15 Personen mit einer Major Depression sowie 15 gesunde Kontrollen. Die Patienten waren mindestens drei Wochen lang medikamentenfrei. Die Autoren ermittelten den Bindungsquotienten für den SERT rechnerisch als Ratio V_3 '' aus dem Quotienten ([Hirnstamm - okzipitale weiße Substanz] /okzipitale weiße Substanz). Sie beschrieben eine signifikant verringerte V_3 '' bei den Depressiven im Vergleich zu Gesunden ($3,1\pm 0,9$ vs. $3,8\pm 0,8$, $P = 0,02$). Dieses Ergebnis erklärten sie mit einer verringerten Dichte der SERT im Hirnstamm depressiver Patienten (Malison et al. 1998).

Eine weitere [^{123}I] β -CIT Studie untersuchte den SERT Status in verschiedenen Hirnregionen bei 41 Kindern und Jugendlichen mit einer akuten Episode einer Major Depression im Vergleich zu depressiven Kindern ohne akute Episode ($n = 10$) (Dahlstrom et al. 2000). Eine Stunde nach [^{123}I] β -CIT Gabe fand sich ein signifikant erhöhter Bindungsquotient im Hypothalamus/ Mittelhirn ($P < 0,02$) bei den Kindern mit einer akuten Episode. Nach vier Stunden war der Bindungsquotient bei den aktuell depressiven Kindern tendenziell, jedoch nicht signifikant niedriger als bei den Kindern ohne akute Episode ($P = 0,08$). Nachdem das Equilibrium von [^{123}I] β -CIT 24 h p.i. erreicht wurde, zeigte sich wiederum ein signifikant erniedrigter Bindungsquotient ($P = 0,04$) bei den Kindern mit der akuten Episode. Im Thalamus und im präfrontalen Hirn zeigte sich zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied im Bindungsquotienten für den SERT in den beiden Gruppen (Dahlstrom et al. 2000).

Eine Studie an Patienten mit einer saisonalen Depression zeigte eine verringerte [^{123}I] β -CIT Bindung im Thalamus/ Hypothalamus bei Patienten ($n = 11$) im Vergleich zu 11 gesunden Kontrollen, jedoch keinen signifikanten Unterschied in der Tracerbindung im Mittelhirn und Hirnstamm (Willeit et al. 2000).

Auch einige PET Studien wurden bei Patienten mit einer Major Depression durchgeführt.

Die Studie von Ichimiya et al. umfasste ein Kollektiv von 13 Männern mit einer Major Depression ($n = 7$) oder einer bipolaren Depression ($n = 7$, in depressiver oder euthymer Stimmungslage). Im Vergleich dazu wurden 21 gesunde männliche Kontrollen untersucht (Ichimiya et al. 2002). Die [^{11}C]McN5652 PET Aufnahmen betrachteten Thalamus und Mittelhirn als ROI sowie das Kleinhirn als Referenzregion. Im Thalamus fand sich eine signifikant höhere [^{11}C]McN5652 Bindung bei den Patienten gegenüber den Kontrollen ($0,80\pm 0,13$ vs. $0,65\pm 0,17$, $P = 0,002$). Im SERT-reichen Mittelhirn war die Bindung bei den Patienten gegenüber den Kontrollen nicht signifikant verändert. Die Autoren diskutieren sowohl eine Veränderung der SERT Dichte als auch der SERT

Affinität als Ursache für die erhöhte Tracerbindung im Thalamus bei Depressiven (Ichimiya et al. 2002).

Der Vergleich der Studien untereinander gestaltet sich schwierig, da unterschiedliche Patientengruppen untersucht wurden, unterschiedliche Tracer für SPECT und PET verwendet wurden, unterschiedlichen Regions of Interest betrachtet wurden und als Kontrollgruppe unterschiedlich exakt gematchte gesunde Probandenkollektive ausgewählt wurden. Letztendlich ist die Datenlage widersprüchlich und ein definitiver Beweis für eine beständige Alteration im SERT bei Depressiven zu gesunden Kontrollen gemessen mit einem selektiven Tracer für SERT steht noch aus.

Tabelle 4: SPECT und PET Studien mit Radiotracer für SERT bei Gesunden

Studie	Tracer	n	Fragestellung und Ergebnis
Neumeister et al. 2000	[¹²³ I]β-CIT	11	Abhängigkeit von der Jahreszeit? SERT Hypothalamus/ Mittelhirn Verfügbarkeit ↓ im Winter
van Dyck et al. 2000	[¹²³ I]β-CIT	126	Altersabhängigkeit (18- 88 J.)? SERT Hirnstamm- Diencephalon ↓ Korrelation mit dem Alter
Pirker et al. 2000	[¹²³ I]β-CIT	35	Bindungskinetik, Altersabhängigkeit? SERT Thalamus/ Hypothalamus ↓
Kuikka et al. 2001	[¹²³ I]nor-β-CIT	19	Altersabhängigkeit bei Frauen (22- 74 J.)? SERT Mittelhirn ↓, Korrelation mit dem Alter
Staley et al. 2001	[¹²³ I]β-CIT	21	Abhängigkeit vom Rauchen, Alter und Geschlecht? SERT Mittelhirn/ Hirnstamm bei Frauen und männlichen Rauchern ↓
Yamamoto et al. 2002	[¹¹ C]McN 5652	28	Altersabhängigkeit bei Männern (20- 70 J.)? SERT Thalamus/ Mittelhirn ↓, Korrelation mit dem Alter
Hesse et al. 2003	[¹²³ I]β-CIT	22	Altersabhängigkeit? SERT Thalamus/ Hypothalamus ↓, SERT Mittelhirn/ Hirnstamm ↓, Korrelation mit dem Alter

Legende: ↓ Erniedrigt, ↑ Erhöht, ↔ Gleichbleibend

Tabelle 5: SPECT und PET Studien mit Radiotracer für SERT bei Patienten mit einer psychiatrischen Erkrankung

Studie	Tracer	n	Fragestellung und Ergebnis
Malison et al. 1998	[¹²³ I]β-CIT	15 (15)	Major Depression SERT Hirnstamm/ Striatum ↓
Dahlstrom et al. 2000	[¹²³ I]β-CIT	41 (8)	Depression (Kinder und Jugendliche) SERT Thalamus/ Hypothalamus ↑

Willeit et al. 2000	[¹²³ I]β-CIT	11 (11)	Saisonale Depression SERT Thalamus/ Hypothalamus↓, SERT Mittelhirn/ Hirnstamm ↔
Tauscher et al. 2001	[¹²³ I]β-CIT	10 (10)	Bulimia nervosa (Frauen) SERT Hypothalamus/ Thalamus ↓
Ichimiya et al. 2002	[¹¹ C]McN 5652	13 (21)	Uni- und bipolare Depression SERT Thalamus ↑, SERT Midbrain↔
Newberg et al. 2005	[¹²³ I]ADAM	7 (6)	SERT Midbrain ↓
Herold et al. 2006	[¹²³ I]ADAM	21 (13)	Major Depression SERT Mittelhirn ↔

Legende: ↓ Erniedrigt, ↑ Erhöht, ↔ Gleichbleibend, n Anzahl der Patienten, (n) Anzahl der gesunden Kontrollen

1.4.3 Blockade der zentralen SERT durch Antidepressiva

Ein indirekter Beweis für eine Alteration im serotonergen System bei Depressiven ist die Stimmungsaufhellung durch eine Therapie mit Antidepressiva, die die Neurotransmission im serotonergen System beeinflussen. Sie sind die wichtigsten Mittel zur Behandlung affektiver Störungen, werden aber auch erfolgreich bei der Pharmakotherapie von Angststörungen eingesetzt. Zu den Antidepressiva gehören:

- tricyclische Antidepressiva (Nicht- selektive Monoamin- Rückaufnahme-Inhibitoren (NSMRI)
- Selektive Serotonin- Rückaufnahme- Inhibitoren (SSRI)
- Selektive Noradrenalin- Rückaufnahme- Inhibitoren (SNRI)
- Selektive Serotonin-/ Noradrenalin- Rückaufnahme- Inhibitoren (SSNRI)
- α₂- Adrenozeptor- Antagonisten
- Monoaminoxidase- Inhibitoren (MAO-I)
- Lithium als Adjuvans, sowie
- Atypische Antidepressiva

Eine Übersicht der Medikamente zur Behandlung affektiver Störungen findet sich in Tabelle 6.

Tabelle 6: Verzeichnis klinisch eingesetzter Antidepressiva

Art des Antidepressivums	Wirkstoff	Handelsname
Tricyclische Antidepressiva: NSMRI	Amitriptylin	(Saroten®)
	Clomipramin	(Anafranil®)
	Desipramin	(Pertofran®)
	Doxepin	(Aponal®)
	Imipramin	(Tofranil®)
	Nortriptylin	(Nortrilen®)
Nicht tricyclische Antidepressiva: SSRI	Citalopram	(Cipramil®)
	Fluoxetin	(Fluctin®)
	Fluvoxamin	(Fevarin®)

	Paroxetin Sertralin	(Seroxat®, Tagonis®) (Gladem®, Zolof®)
Nicht tricyclische Antidepressiva: SNRI	Reboxetin	(Erdronax®)
Nicht tricyclische Antidepressiva: SSNRI	Venlafloxin	(Trevilor®)
tetracyclische Antidepressiva: α_2 - Adrenozeptor- Antagonisten	Maprotilin Mianserin	(Ludimil®) (Tolvin®)
MAO- Hemmer	Moclobemid Tranylcypromin	(Aurorix®) (Parnate®)
Lithium	Lithium	(Lithium®)
Atypische Antidepressiva	Mirtazapin Trazodon Viloxazin	(Remergil®) (Thombran®) (Vivilan®)

Die tricyclischen Antidepressiva leiten sich von den tricyclischen Neuroleptika ab. Ihren Namen erhalten sie durch ihre chemische Struktur, in der sich drei konjugierte Ringe und eine Seitenkette finden. Kuhn synthetisierte in Zusammenarbeit mit der Firma Geigy das erste tricyclische Antidepressivum Imipramin, welches er aus dem Phenothiazin Chlorpromazin entwickelte (Kuhn 1957).

Das daraufhin synthetisierte Amitriptylin entspricht als Dibenzocycloheptadien- Derivat formal dem Thioxanthen Chlorprothixen (Aktories et al. 2005). Es gilt als gesichert, dass Amitriptylin die neuronale Rückaufnahme der Transmitter Serotonin und Noradrenalin in die Präsynapse verhindert. Diese Erhöhung der Konzentration der Amine im synaptischen Spalt wird für die Verstärkung der serotonergen Neurotransmission und den dadurch resultierenden antidepressiven Effekt verantwortlich gemacht.

Der akute Effekt des Amitriptylin ist psychomotorisch dämpfend und anxiolytisch. Seine Einnahme ist demnach besonders sinnvoll, wenn bei einem Patienten zugleich Erregtheit und ängstliche Unruhe bestehen. Das Nebenwirkungsprofil ergibt sich aus den Interaktionen mit anderen Transmittern: im Vordergrund stehen anticholinerge Effekte, verursacht durch die Blockade von Muscarinrezeptoren in der Peripherie. Mundtrockenheit, Akkomodationsstörungen, Mydriasis mit Gefahr eines Glaukomanfalls, Miktionsbeschwerden, Obstipation sowie eine Tachykardie können auftreten. Über die Blockade von Histamin H_1 - Rezeptoren kommt es weiterhin zu Sedation und Schläfrigkeit. Eine weitere relevante Nebenwirkung ist die Auslösung von Erregungsleitungsstörungen durch chinidinartige Eigenschaften der tricyclischen Antidepressiva. Besonders die anticholinergen Nebenwirkungen der tricyclischen Antidepressiva stellen einen häufigen Grund zum Therapieabbruch und zur Noncompliance dar. Während die unerwünschten Wirkungen sofort auftreten, wird mit der antidepressiven Wirkung und einer Antriebssteigerung erst nach einer Einnahmedauer von etwa zwei bis drei Wochen gerechnet.

Zur Reduktion der Nebenwirkungen wurde die Gruppe der Selektiven Serotonin Rückaufnahme Inhibitoren (SSRI) entwickelt. Hierunter fallen Medikamente wie Fluvoxamin, Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin und Citalopram. Diese Medikamente sind potente Antidepressiva und hemmen selektiv die Rückaufnahme von Serotonin aus dem

synaptischen Spalt. Hyttel verglich die Hemmkonstanten verschiedener SSRI miteinander und identifizierte Citalopram als SSRI mit der höchsten Hemmkonstante K_i von über 1000 nmol/l (Hyttel 1993).

Citalopram (1- [3- (Dimethylamino)propyl]- 1- (4- fluorphenyl)- 1,3- dihydroisobenzofuran- 5- carbonitril) ist das SSRI mit der höchsten Selektivität für Serotonin, seine Inhibition ist über 3400-mal stärker als die von Norepinephrin oder Dopamin (Hyttel et al. 1995). In Abbildung 6 wird die Selektivität von Citalopram gegenüber den anderen SSRI graphisch dargestellt.

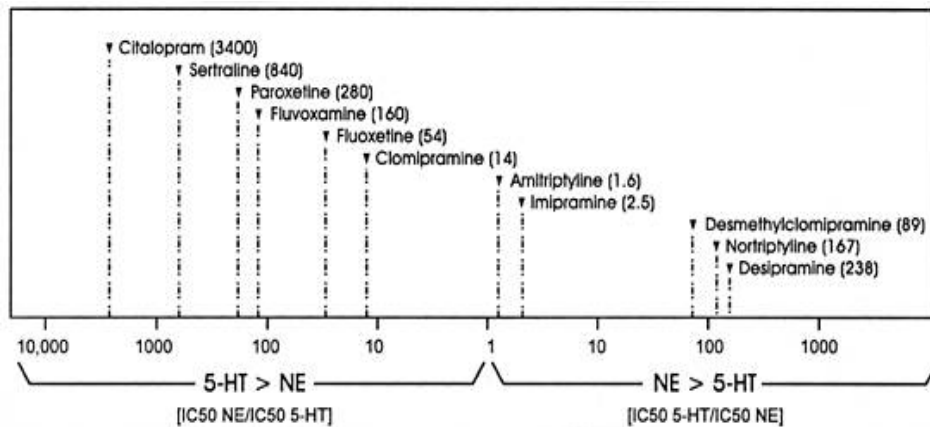


Abbildung 6: Selectivity Ratios for a Series of Uptake Inhibitors Measured *In Vitro* (Hyttel, 1993)

Die Selektivität der SSRI wirkt sich günstig auf ihr Nebenwirkungsprofil aus. Ihr Anteil an den verschriebenen Antidepressiva in den USA liegt bereits bei 30% (Benmansour et al. 2002). Als häufigste unerwünschte Arzneimittelwirkung der SSRI werden gastrointestinale Beschwerden angegeben (Karow und Lang- Roth 2005). Citalopram zeigt nur geringe Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten und greift nur geringfügig in das Cytochromoxidase System P450 ein. Seine Bioverfügbarkeit liegt bei 80% und es besitzt eine Halbwertszeit von 35 Stunden. Steady- state Plasmakonzentrationen werden nach einwöchiger Einnahme erreicht (Feighner und Overo 1999). Deshalb wählten wir Citalopram als selektives SSRI für unsere Untersuchungen am SERT.

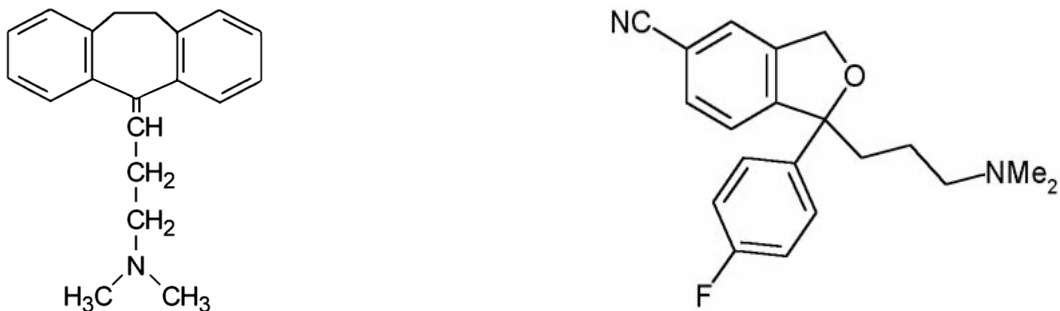


Abbildung 7: graphische Darstellung des tricyclischen Antidepressivums Amitriptylin und des SSRI Citalopram (1- [3- (Dimethylamino)propyl]- 1- (4- fluorphenyl)- 1,3- dihydroisobenzofuran- 5- carbonitril)

Bislang wurden nur wenige Studien durchgeführt, die die SERT- Verfügbarkeit vor und nach der Einnahme von SSRI mittels PET und SPECT untersuchten.

Die Vergleichbarkeit der Studien ist eingeschränkt, da verschiedene Tracer mit unterschiedlichen Affinitäten für SERT verwendet wurden. Auch wurde die Wirkung unterschiedlicher Medikamente in unterschiedlichen Dosierungen über unterschiedliche Zeiträume betrachtet. Letztendlich wurde die SERT Dichte bei Patienten mit affektiven Erkrankungen unterschiedlicher Schwere bestimmt. In allen Studien konnte ein Effekt der antidepressiven Therapie auf die SERT Dichte in der Bildgebung registriert werden. Generell kann von einem Richtwert der Occupancy durch SSRI von etwa 80% ausgegangen werden. Einige Studienergebnisse werden in Tabelle 7 aufgeführt.

Tabelle 7: SPECT und PET Studien mit Radiotracern für SERT nach antidepressiver Medikation

Studie	Tracer	Teilnehmer	Fragestellung und Ergebnis
Meyer et al. 2001	[¹¹ C]DASB	12 MD	Paroxetin (20mg, 4 Wochen, n = 7): Occupancy 83%, Citalopram (20 mg, 4 Wochen, n = 4): Occupancy 77% im Diencephalon
Suhara et al. 2003	[¹¹ C]McN 5652	27 NP	Clomipramin (10mg) und übliche klinische Dosierung von Clomipramin, Fluvoxamin: 80% Occupancy
Kugaya et al. 2003	[¹²³ I]β-CIT	17 NP, 10 MD	NP: Citalopram 40 mg/die plus Bupropion 100 oder 100- 200 mg/die, 16 Tage: Occupancy 48,6% (Hirnstamm), 60,6% (Diencephalon) MD: Paroxetin 20 mg/die, 6 Wochen
Kugaya et al. 2004	[¹²³ I]β-CIT	10 NP, 23 MD	Citalopram 20 mg/die, 6 Wochen (Paroxetin 20mg, 6 Wochen): bei höherer Verfügbarkeit von [¹²³ I]β-CIT im Diencephalon vor Therapie → größerer Therapieerfolg
Meyer et al. 2004	[¹¹ C]DASB	23 NP, 29MD, 16MD+ AD	Citalopram, Fluoxetin, Sertralin, Paroxetin, Venlafaxin (minimale therapeutische Dosierung): 80% Occupancy und therapeutischer Effekt
Erlandsson et al. 2005	[¹²³ I]ADAM	16 NP	Citalopram 20- 60mg: Midbrain- Occupancy von bis zu 84%
De Win et al. 2006	[¹²³ I]β-CIT	6 NP	Citalopram vs. Placebo Verringerte [¹²³ I]β-CIT- Bindung in Mesencephalon und (Hypo)Thalamus vs. Placebo. Erhöhte Bindung in Striatum und Cerebellum

Legende: NP Normalproband, MD Major Depression, AD Angststörung

1.5 Zielsetzung der Arbeit

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, die Verfügbarkeit der zentralen SERT (SERT V_{3b}) in einer Hirnstruktur mit hoher SERT- Dichte, dem Mittelhirn, bei unbehandelten Patienten mit einer Major Depression und gesunden Kontrollen zu untersuchen. Darüber hinaus wurde geprüft, ob die SERT Blockade unter dem selektiven Serotonin- Wiederaufnahme- Hemmer Citalopram und dem tricyclischen Antidepressivum Amitriptylin in einer Beziehung zum Therapieansprechen steht.

Mit den gewonnenen Daten sollte geprüft werden,

- I. ob es signifikante Unterschiede im SERT V_{3b} zwischen Gesunden und Patienten gibt,
- II. ob der SERT V_{3b} bei den gesunden Probanden und depressiven Patienten einer Altersabhängigkeit unterliegt und geschlechtsspezifische Unterschiede zeigt,
- III. ob die Verabreichung des tricyclischen Antidepressivums Amitriptylin und des SSRI Citalopram einen quantifizierbaren Einfluss auf den SERT V_{3b} hat,
- IV. ob die Schwere der Depression, gemessen am Summen- Score der Hamilton Depression Skala, mit dem SERT V_{3b} im Mesencephalon korreliert,
- V. ob die Blockade der SERT durch die Antidepressiva mit dem klinischen Therapieansprechen, quantifizierbar anhand der Abnahme des Summen- Scores der Hamilton Depression Rating Scale, korreliert und
- VI. ob die Blockade der SERT durch die Antidepressiva mit deren Spiegelwerten im Plasma korreliert.

Diese Ergebnisse können einen Beitrag dazu leisten, die komplexen Zusammenhänge des serotonergen Systems in der Pathophysiologie der Depression besser zu verstehen.