

4. DISKUSSION

In der vorliegenden Arbeit wurde der Status der zentralen Serotonintransporter (SERT) mit Hilfe des neu entwickelten selektiven SPECT Tracers für SERT, [¹²³I] 2- ([2-([dimethylamino]methyl)phenyl]thio)-5-iodophenylamine, [¹²³I]ADAM, bei depressiven Patienten und gesunden Kontrollprobanden untersucht. Nach Koregistrierung der SPECT Aufnahme mit einem jeweils angefertigten MRT des Schädels wurde der Bindungsquotient (SERT V_{3b}) des Mesencephalons semiquantitativ bestimmt.

Zunächst wurde geprüft, ob sich der SERT V_{3b} für die [¹²³I]ADAM Bindung bei Patienten mit einer Major Depression und gesunden Kontrollprobanden unterscheidet. Danach wurde eine mögliche Abhängigkeit des SERT V_{3b} vom Alter und vom Geschlecht der Studienteilnehmer geprüft.

Daraufhin erhielten die Patienten und gesunden Kontrollen über den Zeitraum von einer Woche das tricyclische Antidepressivum Amitriptylin (25mg/ die) oder den SSRI Citalopram in subklinischer Dosierung (10 mg/ die). Es wurde geprüft, ob sich der antidepressive Effekt mit Hilfe von [¹²³I]ADAM und SPECT darstellen lassen kann. Letztendlich wurde das klinische Therapieansprechen auf Citalopram mittels der Summen- Scores der Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D₂₁) quantifiziert und in Beziehung zum Status des SERT V_{3b} gesetzt, sowie die Occupancy des Transporters durch die Citalopramgabe bestimmt und diese in Beziehung zu den Plasmaspiegeln von Citalopram gesetzt.

4.1 Charakteristika der zentralen SERT bei depressiven Patienten und gesunden Kontrollen im Vergleich

Bislang wurden erst wenige Studien durchgeführt, die den SERT V_{3b} mittels eines selektiv an den SERT bindenden radioaktiv markierten Tracers bei depressiven Patienten und gesunden Kontrollprobanden darstellen und miteinander vergleichen. Die bisherigen Studienergebnisse sind zum Teil widersprüchlich.

Im Rahmen unserer Studie zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied des SERT V_{3b} im Mesencephalon von depressiven Patienten verglichen mit Normalprobanden. Der SERT V_{3b} der Patienten lag in unserem Teilnehmerkollektiv etwas höher als jener der gesunden Kontrollen (Herold et al. 2006).

In einer ersten SPECT Studie mit dem Tracer [¹²³I]β-CIT wurde der SERT V_{3b} in Hirnstamm und Striatum bei 15 depressiven Erwachsenen und 15 gesunden Kontrollpersonen bestimmt und anschließend miteinander verglichen (Malison et al. 1998). Malison et al. zeigten eine signifikant geringere [¹²³I]β-CIT Bindung im Hirnstamm der depressiven Patienten, jedoch keinen Unterschied in der [¹²³I]β-CIT Bindung im Striatum zwischen Gesunden und Patienten.

In Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen zeigte eine weitere Studie dieser Arbeitsgruppe keinen signifikanten Unterschied in der [¹²³I]β-CIT Bindung im Diencephalon und Hirnstamm bei 23 Patienten mit einer Major Depression verglichen mit 23 alters- und geschlechtsgematchten Kontrollen gleicher ethnischer Herkunft mittels [¹²³I]β-CIT und SPECT (Kugaya et al. 2004). Willeit et al. zeigten in einer Studie mit [¹²³I]β-CIT und SPECT bei den Patienten mit einer saisonalen Depression

verglichen mit gesunden Kontrollen eine erniedrigte [^{123}I] β -CIT Bindung im Thalamus/Hypothalamus der Patienten, jedoch keinen Unterschied in der [^{123}I] β -CIT Bindung im Mesencephalon zwischen den Gruppen (Willeit et al. 2000). Der Vergleich der oben genannten Studienergebnisse mit unseren Daten ist aufgrund der geringeren Selektivität von [^{123}I] β -CIT für SERT gegenüber [^{123}I]ADAM nur eingeschränkt möglich.

Weitere Studien mit selektiven PET Tracern für SERT erbrachten keinen Hinweis für eine reduzierte SERT Bindung bei depressiven Patienten im Vergleich zu Gesunden. So zeigten Ichimiya et al. mit [^{11}C]McN5652 und PET keinen Unterschied im mesencephalen SERT V_{3b} zwischen 13 depressiven Patienten und 21 altersgematchten gesunden Kontrollen. Jedoch fanden sie einen signifikant erhöhten SERT V_{3b} im Thalamus bei 13 männlichen Patienten mit einer affektiven Störung (Major Depression und Bipolarer Störung) verglichen mit altersgematchten männlichen Kontrollen (Ichimiya et al. 2002).

In einer weiteren Studie mit dem neueren Liganden [^{11}C]DASB für PET konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied in der striatalen Bindung zwischen Depressiven und Gesunden festgestellt werden (Meyer et al. 2004).

Newberg et al. untersuchten im Rahmen einer Studie sieben Patienten im Alter von 22 bis 50 Jahren mit einer mäßigen bis schweren Major Depression, sowie sechs gesunde Kontrollen im Alter von 24 bis 56 Jahren mittels [^{123}I]ADAM und SPECT (Newberg et al. 2005). Diese sieben Patienten zeigten eine signifikant geringere Bindung von [^{123}I]ADAM an den SERT im Mittelhirn im Vergleich zu den gesunden Kontrollen ($1,81 \pm 0,07$ vs. $1,95 \pm 0,13$, $P = 0,01$).

Vergleichen wir nun die Methodik der Auswertung der Studie von Newberg et al. mit unserer. Newberg et al. bestimmten die ROIs- geleitet vom visuellen Eindruck- manuell auf den Bezirk mit höchster Traceranreicherung und verzichteten gänzlich auf MRT Aufnahmen. Dieses Verfahren erscheint unpräzise und in hohem Maße untersucherabhängig. Dies erscheint nachteilig, da verschiedene Studien abweichende Befunde für den SERT V_{3b} in unterschiedlichen Hirnregionen (Striatum, Mesencephalon, Thalamus) zwischen Gesunden und Depressiven aufgezeigt haben. Um die Zuordnung der ROIs anatomisch möglichst exakt durchführen zu können, wurden im Rahmen unserer Studie SPECT Daten mit individuell angefertigten MRT Aufnahmen fusioniert, um die Region of Interest (ROI), das Mesencephalon, anatomisch möglichst korrekt festzulegen.

Zudem sind Unterschiede im Patientenkollektiv zu beachten. Newberg et al. untersuchten insgesamt 13 Teilnehmer, unsere Studie hingegen umfasste 21 Patienten mit einer Major Depression sowie 13 gesunde Kontrollen, also ein etwa dreimal so großes Kollektiv. Newberg et al. schlossen nur Patienten mit einer mittelgradigen und schweren Depression untersuchten, wohingegen unsere Studie auch Patienten mit einer leichten depressiven Störung umfasste.

Beim Vergleich der Ergebnisse einzelner Studien müssen methodische Unterschiede beachtet werden. PET und SPECT Tracer mit unterschiedlicher Selektivität für den SERT, Unterschiede in Alters- und Geschlechtszusammensetzung sowie unterschiedliche diagnostische Kriterien und Begleiterkrankungen der Patienten können die Untersuchungsergebnisse beeinflussen und die Vergleichbarkeit der Ergebnisse einschränken. Vor allem aber sind es Unterschiede im Quantifizierungsverfahren, in

Messzeitpunkten, in Ziel- und Referenzregionen, in denen die ROIs gelegt werden, die Vergleichbarkeit der Ergebnisse erschweren. Die kontroversen Ergebnisse der Imaging Befunde könnten auch auf eine mögliche Up- beziehungsweise Downregulation der SERT Dichte bzw. SERT- Verfügbarkeit bei den depressiven Patienten hinweisen.

Bei der Betrachtung der Studienergebnisse muss eine weitere Variable berücksichtigt werden. Die Klonierung des SERT Anfang der 90er Jahre erbrachte detaillierte Informationen über seine molekulare Struktur (Blakeley und Berson 1992, Lesch et al. 1993, Lesch et al. 1994). Mittlerweile ist es gelungen, zwei genetische Polymorphismen zu identifizieren. Zum einen wurde eine variable Anzahl von Tandem Repeats (VNTR) im Intron 2, sowie ein Deletions-/ Insertions- Polymorphismus (5-HTTPR) in der Promoterregion identifiziert. Das Auftreten des kurzen Allels verringert die Effizienz der Transkription des SERT Gens (Gutierrez et al. 1998). Mehrere darauffolgende Untersuchungen zeigten, dass ein Auftreten dieses Haplotyps mit einer Anfälligkeit für eine Major Depression korreliert (Lesch und Mossner 1998, Gutierrez et al. 1998). Ebenso wird ein schnelleres und effektiveres Therapieansprechen auf medikamentöse Antidepressiva bei Trägern von Polymorphismen in der Promotorregion des SERT, im Tryptophan- Hydroxylase- Gen, im 5-HT_{2a}- Rezeptor sowie im G- Protein Beta-3 diskutiert (Serretti et al. 2005).

Letztendlich ist auch die Möglichkeit in Betracht zu ziehen, dass es keinen quantifizierbaren Unterschied in der Dichte der SERT bei Depressiven und Gesunden gibt. Vielfältige Veränderungen an Strukturen der Synapse und/ oder Alterationen in der folgenden Signalkaskade des serotonergen Systems sind denkbar, die an der Genese einer Major Depression beteiligt sein könnten. Aspekte der serotonergen Transmission also, die mittels der nuklearmedizinischen Bildgebung mit Tracern für SERT nicht detektierbar sind.

4.2 Altersabhängigkeit der Charakteristika des zentralen SERT mittels [¹²³I]ADAM und SPECT

In unserer Studie konnten wir weder in der Gruppe der Patienten, noch in der Gruppe der gesunden Kontrollen einen signifikanten Einfluss des Alters auf den SERT V_{3b} feststellen.

Im Gegensatz zu unseren Daten wurden mehrere Studien veröffentlicht, die eine altersabhängige Abnahme des SERT V_{3b} im Mesencephalon zeigten (Tauscher et al. 1999, Pirker et al. 2000, van Dyck et al. 2000, Hesse et al. 2003, Newberg et al. 2005). Die berichtete Reduktion der [¹²³I]β-CIT Bindung betrug je nach Studie von 3,1% (Pirker et al. 2000) bis 8,3% pro Dekade (Hesse et al. 2003).

In sämtlichen oben zitierten Studien- außer der von Newberg et al. 2005- wurde der Tracer [¹²³I]β-CIT für die Darstellung des SERT verwendet. Wie bereits erwähnt, bindet [¹²³I]β-CIT nicht nur an SERT, sondern auch an DAT und NET. Eine altersabhängige Abnahme des Bindungsquotienten für [¹²³I]β-CIT könnte also auch durch eine altersabhängige Abnahme der Bindung von [¹²³I]β-CIT an DAT verursacht worden sein (van Dyck et al. 2002). Auch müssen Unterschiede im gewählten Kollektiv beachtet werden. So untersuchten Hesse et al. 22 gesunde Kontrollen im Alter von 18 bis 83 Jahren, unsere Studie umfasste 13 gesunde Kontrollprobanden im Alter von 22 bis 55 Jahren.

Eine aktuelle Studie von Buchert et al. überprüfte die Altersabhängigkeit des SERT V_{3b} mit dem für SERT selektiven Tracer [^{11}C](+)McN5652 und PET bei 29 gesunden Probanden zwischen 18 und 33 Jahren. In dieser Altersgruppe konnten sie keine signifikante Altersabhängigkeit feststellen (Buchert et al. 2006). Das durchschnittliche Alter der Teilnehmer unserer Studie lag mit einem mittleren Alter von 36 ± 13 Jahren relativ niedrig, verglichen mit den Probanden der Studie von Pirker et al., van Dyck et al. und Hesse et al. Dies würde die Hypothese unterstützen, dass eine Altersabhängigkeit des SERT V_{3b} erst im höheren Alter zu Tragen kommt.

Einen weiteren Hinweis für diese Hypothese bieten Studienergebnisse von Dahlström et al., die in einer Gruppe von 41 depressiven Kindern und Jugendlichen im Alter von sieben bis 17 Jahren keine altersabhängige Veränderung des Bindungsquotienten mit [^{123}I] β -CIT und SPECT zeigen konnten (Dahlstrom et al. 2000).

Dass ältere Menschen häufiger an Depressionen leiden als jüngere, ist hinlänglich bekannt. Untersuchungen vermuten eine Prävalenz depressiver Erkrankungen von einem bis zehn Prozent bei den über 60-jährigen (Casey et al. 1994). Verschiedene Hypothesen zur Pathogenese der Depression im Alter wurden in einer Übersichtsarbeit von Blazer et al. aufgeführt. Biologische Ursachen umfassen genetische Veränderungen. Dysfunktionen von Neurotransmittersystemen, endokrine Veränderungen im Alter, vaskuläre Prozesse sowie Komorbiditäten im Alter werden als ursächlich diskutiert. Das psychologische Erklärungsmodell beschreibt den Einfluss der prämorbid Persönlichkeit, Kognitionsstörungen sowie einen Mangel an emotionaler Kontrolle als Kofaktoren für die Entstehung einer Altersdepression. Auch ein negatives soziales Umfeld könne die Entstehung einer Altersdepression begünstigen. Zudem spielten Live Events, chronischer Stress sowie eine sozioökonomische Benachteiligung eine Rolle bei der Entwicklung einer Depression im Alter (Blazer et al. 2005).

Letztlich ist zu beachten, dass eine Veränderung des Bindungsquotienten am SERT auch durch altersabhängige morphologische oder vaskuläre Veränderungen in Hirnstrukturen begründet sein kann. Die Pathogenese der Depression im Alter ist somit als komplex zu charakterisieren. Auch wenn in einigen Studien eine Altersabhängigkeit im Bindungsquotienten nuklearmedizinischer Tracer beschrieben wurde, sind weitere Studien notwendig, um zu zeigen, ob eine singuläre Veränderung des SERT V_{3b} ein regelmäßig anzutreffendes Phänomen der Pathophysiologie der Altersdepression darstellt.

4.3 Geschlechtsabhängigkeit der Charakteristika des zentralen SERT mittels [^{123}I]ADAM und SPECT

Unsere Studienergebnisse zeigten sowohl innerhalb unseres Patientenkollektivs als auch innerhalb unseres Probandenkollektivs einen tendenziell, jedoch nicht signifikant erhöhten SERT V_{3b} bei den Frauen gegenüber den Männern.

Unser Trend entspricht den Studienergebnissen von Staley et al. Sie untersuchten 42 gesunde Probanden, darunter 24 Frauen und 18 Männer mit [^{123}I] β -CIT und SPECT. Sie beobachteten bei den Frauen eine signifikant höhere [^{123}I] β -CIT Bindung im Striatum (11%, $P = 0,025$), im Diencephalon (15%, $P = 0,008$) und im Hirnstamm (15%, $P = 0,011$) als bei den Männern (Staley et al. 2001).

Depressive Erkrankungen werden doppelt so häufig bei Frauen als bei Männern diagnostiziert (Ebmeier et al. 2006). Dies ist zum einen auf einen geschlechtsspezifischen Unterschied in der Rezeption depressiver Symptome zurückzuführen. Es wird jedoch auch eine Hochregulation der DAT und SERT Dichte durch die Sexualsteroid Östrogen und Progesteron vermutet. Untersuchungen an weiblichen Ratten zeigten, dass die Verabreichung von Östradiol zu einer Erhöhung der mRNA für SERT führt und die Zahl der Bindungsstellen gemessen mit [³H]Paroxetin ansteigt (McQueen et al. 1997). Dies vermag auch den psychotropen Effekt einer Östrogengabe zu erklären.

Bei der Auswertung unserer Studienergebnisse ist die kleine Fallzahl der Probanden- und Patientengruppe zu beachten. Unter den 21 Patienten waren 6 Frauen und 15 Männer, die Gruppe der 13 gesunden Kontrollprobanden umfasste 8 Frauen und 5 Männer. Zur Erreichung der statistischen Aussagekraft ($\alpha = 0,05$, $\beta = 0,80$) hätten jedoch insgesamt 20 Paare untersucht werden müssen (Staley et al. 2001).

Eine Geschlechtsabhängigkeit des Status des SERT innerhalb der Gruppe der Depressiven wurde bislang noch nicht mittels [¹²³I]ADAM und SPECT untersucht. Innerhalb unseres Kollektivs konnte keine Korrelation gezeigt werden, diese scheint unwahrscheinlich, da die Depression eine stärkere Veränderung des SERT V_{3b} auslösen sollte, als durch das Geschlechtsunterschiede ausgelöst werden kann.

Weitere Untersuchungen des SERT Status an größeren Kollektiven mit selektiven Tracern für SERT, wie [¹²³I]ADAM, erscheinen notwendig, um den Einfluss von Geschlecht und Alter auf den SERT V_{3b} bei Gesunden und Depressiven genauer beurteilen zu können.

4.4 Korrelation zwischen dem SERT V_{3b} und der Schwere der Depression

Innerhalb unseres Patientenkollektivs, einer Gruppe von 15 Patienten, bestimmten wir den SERT V_{3b} und den Summen- Score der HAM-D₂₁ vor der Verabreichung des SSRI Citalopram. In diesem Kollektiv konnten wir keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Größe des Bindungsquotienten und der Schwere der Depression gemessen am Summen- Score feststellen. Es zeigte sich jedoch ein Trend zu einer höheren SERT V_{3b} bei zunehmender Schwere der Depression.

Eine Studie von Newberg et al. zeigte im Gegensatz zu unseren Ergebnissen eine signifikante negative Korrelation zwischen dem altersangepassten SERT V_{3b} und dem HAM-D₂₁ bei sieben Patienten mit einer mittelgradigen oder schweren Major Depression mittels [¹²³I]ADAM und SPECT (Newberg et al. 2005). Im Studiendesign von Newberg et al. ist zunächst die kleine Fallzahl von sieben Patienten zu bemängeln. Zum anderen weist die Studie methodische Defizite auf, so erfolgte die Identifikation des Mesencephalon als ROI ohne Koregistrierung mit einem MRT, verwendete also ein unpräzises Verfahren zur anatomischen Zuordnung der ROIs. Wie schon in einem anderen Zusammenhang erläutert, ist jedoch eine genaue anatomische Zuordnung der ROIs notwendig, da SERT in unterschiedlichen Hirnarealen (Striatum, Mesencephalon, Diencephalon) verschieden stark verteilt sind und sich Tracerbindungen in diesen unterscheiden.

So korrelierte eine weitere Studie den SERT V_{3b} mittels [123 I] β -CIT und SPECT mit der Schwere der Depression gemessen am Summen-Score der HAM-D₂₁ bei 23 erwachsenen Patienten mit einem M. Wilson (Eggers et al. 2003). Patienten mit einem M. Wilson weisen häufig depressive Symptome auf. Diese Studie zeigte eine signifikante negative Korrelation zwischen dem HAM-D₂₁ und der SERT Dichte im Thalamus/ Hypothalamus, jedoch nicht im Mittelhirn/ Pons.

Eine Korrelation zwischen einer erniedrigten Tracerbindung am SERT und einer Depression scheint wahrscheinlich, jedoch umfassten alle Bindungsstudien am SERT nur kleine Teilnehmerzahlen. Weitere Untersuchungen an größeren, homogener gestalteten Gruppen von Depressiven erscheinen notwendig, um den Zusammenhang zwischen der Tracerbindung und der Schwere der Depression, quantifizierbar durch den Summen-Score der HAM-D₂₁, weiter aufzuklären.

4.5 Blockade der zentralen SERT nach der Gabe von Amitriptylin und Citalopram

In unserer Studie verzeichneten wir eine hoch signifikante Abnahme des SERT V_{3b} von [123 I]ADAM nach siebentägiger Therapie mit dem SSRI Citalopram (10mg/ die) bzw. dem tricyclischen Antidepressivum Amitriptylin (25mg/ die). Diese Reduktion fand sich sowohl bei den depressiven Patienten, als auch bei den gesunden Kontrollprobanden sowohl nach der Verabreichung des tricyclischen Antidepressivums als auch des SSRI.

Verschiedene Hypothesen wurden aufgestellt, um die Abnahme des SERT V_{3b} nach antidepressiver Medikation zu erklären. Eine Hypothese besagt, dass die Antidepressiva durch eine direkte Blockade des SERT für die verringerte Bindung des Tracers verantwortlich sind (Tauscher et al. 1999). Auch eine Herunterregulation des SERT Proteins durch die Antidepressiva wird diskutiert. Auch könnten die Medikamente die Affinität des Tracers [123 I]ADAM für den SERT verändern und dadurch eine verringerte Tracerbindung auslösen. Letztendlich könnte auch eine Kombination aller zuvor genannten Faktoren für die verringerte Bindung von [123 I]ADAM an den SERT verantwortlich sein (de Win et al. 2005).

Die Occupancy, die nach antidepressiver Medikation mit Amitriptylin und Citalopram errechnet wurde, steht mit Werten von 61% in unserem Probandenkollektiv im Einklang mit den Ergebnissen früherer Studien. Pirker et al. zeigten eine Occupancy von 46% nach 20 bis 60mg Citalopram mittels [123 I] β -CIT und SPECT, Meyer et al. eine Occupancy von 77% im Striatum nach 20mg Citalopram mittels [11 C]DASB und PET (Pirker et al. 1995, Meyer et al. 2001).

Unsere Studienergebnisse zeigen, dass selbst mit einer geringen Dosierung von Citalopram mit 10mg/ die über einen Zeitraum von nur eine Woche eine Occupancy von 61% ausgelöst werden kann. Diese signifikante Abnahme des SERT V_{3b} ist deshalb so bemerkenswert, da wir nur die Hälfte der üblicherweise applizierten therapeutischen Dosis von Citalopram verabreicht hatten.

Unser Studiendesign ermöglichte uns den Vergleich der Wirkung beider Pharmaka, mit dem Nachteil, dass die beobachteten Gruppen nur geringe Fallzahlen umfassten. So

untersuchten wir 6 Patienten und 6 Gesunde vor und nach Amitriptylingabe sowie 15 Patienten und 5 Gesunde vor und nach Citalopramgabe.

In unserer Studie haben wir keine placebokontrollierte Gruppe beobachtet. Dies hätte uns ermöglicht, ein Therapieansprechen auf Antidepressiva von einer Placebowirkung zu unterscheiden. Gerade bei der niedrig gewählten Medikamentendosierung und kurzem Applikationszeitraum wäre dies interessant gewesen. Weitere Untersuchungen an Probanden mit höheren Dosierungen bzw. längeren Beobachtungszeiträumen könnten beim Verständnis des Status der SERT behilflich sein.

Wir führten die erneute Bildgebung bereits nach siebentägiger Medikation durch, um eventuellen Veränderungen in der Signalkaskade durch eine langfristige Medikamentengabe zuvorzukommen. So wird z. B. die Proteinphosphorylierung, ein obligater Schritt der meisten Signalkaskaden, durch eine Langzeitbehandlung mit Antidepressiva verändert. Auch die Proteinkinase C, cAMP- abhängige Proteinkinasen und Calcium/Calmodulin- abhängige Proteinkinasen werden verändert. Antidepressiva aktivieren zwei dieser Kinasen und erhöhten die endogene Phosphorylierung selektiver Substrate (Popoli et al. 2000), also tiefgreifende Effekte auf die neuronale Aktivität, die mittels Bildgebung mittels [¹²³I]ADAM und SERT nicht darstellbar sind (Staley et al. 1998).

Schon zuvor wurde eine durch Langzeitapplikation ausgelöste Verminderung der SERT Dichte, ein verringertes Ansprechen der SERT, Bindungen an β - adrenerge Rezeptoren und eine durch Norepinephrin stimulierte cAMP- Antwort auf β - adrenerge Rezeptoren beschrieben (Owens und Nemeroff 1994). Um solchen Einflüssen in der Signalkaskade zuvorzukommen, wählten wir einen Abstand von sieben Tagen bis zur erneuten Untersuchung des SERT Status, auch wenn von erst nach einer Therapiedauer von zwei bis drei Wochen von einem klinischen Effekt der Antidepressiva ausgegangen werden kann (Gelenberg und Chesen 2000).

Interessant ist ein weiterer Aspekt unserer Ergebnisse. Im Vergleich der Occupancy nach Citalopram und Amitriptylin registrierten wir eine signifikant höhere Blockade der Tracerbindung am SERT nach Citalopram gegenüber Amitriptylin. Dieses Ergebnis lässt sich sowohl durch die hohe Affinität des SSRI Citalopram für SERT erklären (Hyttel et al. 1993), als auch durch die hohe Selektivität des Tracers [¹²³I]ADAM für SERT (Acton et al. 2001, Asenbaum et al. 2003). Diese hohe Affinität für den SERT scheint einen größeren Einfluss auf die Bindung von [¹²³I]ADAM zu haben, als die Dosierung des Antidepressivums, da die Occupancy durch Citalopram in der Hälfte der üblichen antidepressiven Dosierung größer war als die Occupancy durch Amitriptylin in der üblichen therapeutischen Dosierung von 25 mg/ die.

Leider konnten wir im Rahmen dieser Studie keine weiteren Untersuchungen durchführen, die klären konnten, ob die Verfügbarkeit für SERT unter einer längeren Therapie weiter abnimmt oder konstant bleibt, oder ob sich eine gleich hohe Occupancy unter unterschiedlich hohen Dosierungen von Antidepressiva einstellt, wie in anderen Studien berichtet wurde (Kugaya et al. 2003). Zusätzliche Studien wären wünschenswert, um die Occupancy nach Citalopram- und Amitriptylingabe in üblicher therapeutischer Dosierung über längere Zeiträume untersuchen zu können. Ebenfalls wären Studien interessant, die den Einfluss von Placebo auf die Occupancy des SERT zu überprüfen.

Bei der Diskussion unserer Ergebnisse muss in Betracht gezogen werden, dass Amitriptylin und in geringerem Grade auch Citalopram, über das Cytochrom P450 metabolisiert werden. Ein Polymorphismus für CYP2D6 wurde identifiziert, seine fehlende Expression (5-10%) wird für eine langsame Metabolisierung und seine Überexpression (2-3%) für eine schnelle Metabolisierung von Antidepressiva verantwortlich gemacht (Brosen 2004). Genetische Untersuchungen unseres Probandenkollektivs bezüglich dieses Polymorphismus könnten weitere Aufschlüsse über die Veränderung des SERT V_{3b} und das klinische Therapieansprechen durch verschiedene Antidepressiva liefern.

4.6 Korrelation zwischen den Ergebnissen der Bildgebung und dem klinischen Ansprechen gemessen am Summen- Score der HAM-D₂₁

Unsere Studienergebnisse zeigten eine signifikante Abnahme des Summen- Scores der HAM-D₂₁ nach einwöchiger Medikation mit dem SSRI Citalopram in subklinischer Dosierung. In der Bildgebung zeigte sich ebenfalls eine signifikante Abnahme des SERT V_{3b} durch die einwöchige Verabreichung des SSRI Citalopram. Jedoch zeigte sich keine Korrelation zwischen dem SERT V_{3b} , dem SERT V_{3c} oder der Occupancy mit der Schwere der Depression vor Therapiebeginn oder der prozentualen Abnahme des Summen- Scores des HAM-D₂₁ als Zeichen des klinischen Medikamentenwirkung. Die Hamilton Depression Rating Scale wurde im Jahre 1967 entwickelt (Hamilton 1967) und dient als multidimensionaler Erhebungsbogen mit 17 Items (50 Punkte) bzw. 21 Items (62 Punkte) der Einschätzung der Schwere einer depressiven Symptomatik. Bei der Interpretation der Hamilton Scores muss jedoch beachtet werden, dass identische Summen- Scores zweier Patienten auch bei sehr unterschiedlichen klinischen Ausprägungen einer Major Depression auftreten können. Eine starke Ausprägung einiger Symptome kann einen ähnlichen Summen- Score hervorrufen wie eine moderate Ausprägung vieler Symptome (Bech et al. 2002). Deshalb wird die HAM-D₂₁ üblicherweise weniger zum Vergleich der Schwere der Depression verschiedener Patienten genutzt, sondern eher im Therapieverlauf des einzelnen Patienten betrachtet. Andererseits weist auch die Hamilton Depression Rating Scale einige methodische Lücken auf. Beispielsweise werden wichtige Symptome der Depression, wie die Hypersomnie, der gesteigerte Appetit und Konzentrationsstörungen bei der Erhebung der HAM-D₂₁ nicht berücksichtigt.

Bei der Interpretation der Hamilton Depression Rating Scale ist eine weitere Besonderheit zu beachten. Citalopram verbessert zwar als SSRI die depressive Stimmungslage (Item Nr.1 der HAM-D₂₁), verursacht jedoch andererseits auch dosisabhängige unerwünschte Arzneimittelwirkungen wie Somnolenz, Insomnie sowie gastrointestinale Beschwerden. Diese wiederum sind Items der HAM-D₂₁. Somit kann trotz Verbesserung der depressiven Symptomatik der Summen- Score der HAM-D₂₁ ansteigen. Ein Therapieerfolg wird somit verschleiert und die Vergleichbarkeit der Summen- Scores der HAM-D₂₁ wird zusätzlich eingeschränkt.

In unserem Patientenkollektiv wurde bei zwei Patienten eine Verschlechterung der Summen- Scores von 12 auf 17 und von 21 auf 28 Punkte beobachtet. Rückwirkend kann anhand der Datenlage jedoch leider nicht mehr nachvollzogen werden, ob dies durch unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu erklären ist, oder ob diese Patienten

nicht auf die Therapie angesprochen haben. Drei Patienten unseres Kollektivs litten neben einer Major Depression zusätzlich an einer Angststörung. Da die HAM-D₂₁ neben den klassischen Symptomen einer Major Depression auch Symptome einer Angststörung erfasst- einer Erkrankung, die häufig in Komorbidität mit einer MD auftritt- wird der Vergleich der Summen- Scores zusätzlich erschwert.

Leider konnten wir im Rahmen dieser Studie keine Patienten vor und nach Placebo-Einnahme untersuchen. Gerade in der Bewertung der niedrigdosierten Therapie wäre es interessant gewesen, den Einfluss des vom Patienten erwarteten Therapieeffekts vom tatsächlichen klinischen Effekt, quantifiziert durch die Abnahme des Summen- Scores der HAM-D₂₁- abgrenzen zu können.

In einer Dosisfindungsstudie von Feighner und Overo mit Citalopram in 10mg- 20mg- 40mg- 60mg im Vergleich zu Placebo wurden 650 mäßig bis schwer depressive Erwachsene untersucht. Nach Verabreichung von 40 und 60mg Citalopram über sechs Wochen konnte ein signifikanter therapeutischer Effekt anhand einer Reduktion der HAM-D₂₁, der Montgomery- Asberg Depression Rating Scale (MADRS) und der Clinical Global Impressions- Scale beobachtet werden. Die Einnahme von 10 und 20mg Citalopram zeigte sich in allen drei Skalen wirksamer als Placebo, ein signifikanter Unterschied wurde jedoch nur bei Teilaspekten der Skalen beobachtet: in der Response Rate der MADRS, sowie dem Item aus dem Bereich Depressive Verstimmung und der Subskala für Melancholie der HAM-D₂₁ (Feighner und Overo 1999). In einer Neuauswertung ihrer Ergebnisse betonte die Arbeitsgruppe eine früh eintretende Überlegenheit der niedrigdosierten antidepressiven Therapie gegenüber Placebo in allen 4 randomisierten Gruppen (Bech et al. 2002). Die beobachtete signifikante Abnahme des HAM-D₆ nach 10mg Citalopram über einen Zeitraum von 6 Wochen bewertet die Arbeitsgruppe kritisch (Bech et al. 2002). Sie betont, dass von der Wirksamkeit eines Antidepressivums nur gesprochen werden kann, wenn nicht nur Teilaspekte, wie beispielsweise die depressive Verstimmung, verbessert werden, sondern sich das Syndrom der Major Depression verbessert. Die Verbesserung des Items „Mood = Stimmungslage“ durch Antidepressiva wie Citalopram sei zwar ein Hinweis auf eine Verbesserung des klinischen Zustands, sei jedoch nicht mit einem Ansprechen („Response“) gleichzusetzen.

Eine Doppelblindstudie von Mendels beobachtete 180 Patienten mit einer Depression, einer bipolaren Störung oder Melancholie nach DSM-III nach der Einnahme von 20 bis 80mg Citalopram vs. Placebo. Bereits nach einwöchiger Therapie, jedoch auch in den wöchentlich durchgeführten Folgeuntersuchungen, zeigte sich eine signifikante Besserung auf der HAM-D₂₁ verglichen mit der Placebogruppe (Mendels et al. 1999).

Alles in allem ist die Datenlage zur antidepressiven Wirkung von SSRI in subklinischen Dosierungen noch unklar. Unsere Daten weisen darauf hin, dass eine Medikation mit SSRI in einer subklinischen Dosierung bereits nach einer Woche eine Stimmungsaufhellung auslösen kann- quantifizierbar anhand einer Reduktion des Summen- Scores der HAM-D₂₁. Da häufig die Unverträglichkeit von Antidepressiva in der üblichen klinischen Dosierung zu einem Therapieabbruch führt, ist eine weitere Forschung zur klinischen Wirksamkeit niedrigdosierter SSRI wünschenswert. Unserer Datenlage nach scheint es erfolgsversprechend zu sein, Patienten, die die übliche therapeutische Dosierung nicht tolerieren, im Rahmen eines individuellen Therapieversuchs eine niedrigdosierte antidepressive Therapie anzubieten.

In unsere Studie konnten wir keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Summen- Score der HAM-D₂₁ an Tag 0 und dem SERT V_{3b} vor und nach Medikation bzw. der Occupancy zeigen. Sowohl die Pathogenese der Major Depression als auch die Erhebung der HAM-D₂₁ sind sehr komplex, sodass von einer einförmigen Abhängigkeit des Summen- Scores der HAM-D₂₁ vom Status nur eines Aspekts des serotonergen Systems, dem SERT im Mittelhirn, nicht ausgegangen werden kann.

4.7 Korrelation zwischen den Charakteristika des zentralen SERT und den Plasmaspiegeln von Citalopram

Unserer Studienergebnisse zeigten eine Occupancy von etwa 85% nach einwöchiger Therapie mit Citalopram 10mg/ die. Diese Ergebnisse entsprachen denen von Meyer et al., die im Rahmen einer Dosisescalationsstudie mittels [¹¹C]DASB und PET die Occupancy nach Verabreichung von Citalopram, Fluoxetin, Sertralin, Paroxetin und Venlafaxin in unterschiedlich hohen Dosierungen bestimmten (Meyer et al. 2004). Sie berichteten über eine striatale Occupancy von über 80% bei allen angewendeten selektiven Antidepressiva nach einem Zeitraum von vier Wochen. Ihre Berechnungen zeigten, dass eine einwöchige Therapie mit 3,4 mg Citalopram/ die ausreichend sei, um eine 50%ige Occupancy der striatalen SERT auszulösen. Diese Größenordnung stimmt mit unseren Ergebnissen überein.

Da Meyer et al. eine Dosisescalationsstudie durchführten, zeigten sich unterschiedlich hohe Plasmaspiegel der SSRI in den einzelnen Beobachtungsgruppen. Ferner zeigten sie einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem jeweiligen Plasmaspiegel von Citalopram und der dazugehörigen Occupancy bei den Patienten und den gesunden Kontrollen. Ein höherer Plasmaspiegel löste eine nichtlineare Erhöhung der Occupancy aus.

Im Gegensatz dazu führten wir nur eine Messung nach Applikation des SSRI Citalopram in einer Dosierung von 10mg/ die über eine Woche durch und erwarteten die Etablierung einer konstanten Plasmakonzentration innerhalb dieses Zeitraums. Somit war eine Korrelation Dosis vs. Occupancy (%) und Plasmakonzentration vs. Occupancy (%) im Rahmen unserer Studie nicht sinnvoll.

4.8 Schlussfolgerungen

Abschließend bleibt festzustellen, dass der Serotonintransporter einen wichtigen Baustein in der Pathogenese der Depression und in deren Therapie darstellt.

Bei der Beurteilung unserer Studienergebnisse muss jedoch beachtet werden, dass eine Veränderung der Dichte oder Ansprechbarkeit des Serotonintransporters nur eine von vielen im serotonergen System beteiligten Strukturen verändert. Auch Serotoninrezeptoren, Veränderungen in der Serotoninsynthese, Speicherung, Freisetzung und Wiederaufnahme am synaptischen Spalt, im Serotoninmetabolismus und der weiteren Signalkaskade können die Serotoninwirkung verändern, ursächlich für die Entstehung von Depressionen sein und Ansatzpunkte für neue Antidepressiva darstellen. Allesamt Alterationen, die sich nicht mit Hilfe von Bildgebungen mit [¹²³I]ADAM und SPECT darstellen lassen.

Weitere Studien zur Beurteilbarkeit der Rolle des SERT sollten höhere Fallzahlen von Probanden umfassen, Dosisesskalationsstudien mit verschiedenen Antidepressiva mit einbeziehen und die Medikamentenwirkung über eine längere Therapiedauer betrachten. Letztendlich ist auch ein Vergleich mit placebokontrollierten Gruppen interessant. Es wird notwendig sein, in Zukunft auch genetische Alterationen bei den Probanden durchzuführen und diese Ergebnisse bei der Beurteilung der SERT und seinen Veränderungen unter antidepressiver Therapie in die Beurteilung der Ergebnisse mit einzubeziehen.

Die Bildgebung mit [¹²³I]ADAM und SPECT ermöglicht eine spezifische und reproduzierbare, elegante und wenig invasive Darstellung der zentralen SERT beim Menschen. Die nuklearmedizinische Bildgebung kann ihren Beitrag in der Erforschung und Darstellung von Prozessen der Signalverarbeitung im Gehirn leisten, ein klinischer Nutzen in der Diagnosestellung und im Therapieverlauf einer Major Depression scheint jedoch in weiter Ferne zu liegen.

4.9 Zusammenfassung

Die Major Depression ist mit einer Prävalenz von 10% in der Bevölkerung eine der häufigsten psychiatrischen Erkrankungen mit einer hohen gesundheitspolitischen Relevanz. Schon seit den 1950er Jahren wird ein Zusammenhang der Depression mit Alterationen im serotonergen System im Sinne eines Serotoninmangels diskutiert. Der Serotonintransporter (SERT) regelt über die Wiederaufnahme von Serotonin in die Präsynapse die Serotoninkonzentration im synaptischen Spalt und dient somit als Angriffspunkt vieler Antidepressiva. Nuklearmedizinische Techniken ermöglichen die Darstellung von SERT in-vivo bei Gesunden und psychiatrisch Erkrankten.

Innerhalb unserer Studie untersuchten wir 21 Patienten mit einer Major Depression sowie 13 gesunde Kontrollprobanden mittels eines spezifischen SPECT Tracers für SERT. Nach Koregistrierung der SPECT- Daten mit den individuell angefertigten Hirn-MRT Aufnahmen wurde die spezifische SERT- Dichte im Mesencephalon (SERT V_{3b}) berechnet.

Unsere Untersuchungen sollten prüfen, ob sich der SERT V_{3b} im Mesencephalon bei Gesunden und depressiven Patienten unterscheidet und ob dieser einer Alters- und Geschlechtsabhängigkeit unterliegt. Zudem über prüften wir innerhalb der Gruppe der Depressiven eine Korrelation zwischen dem SERT V_{3b} und der Schwere der Depression, gemessen anhand der Summen- Scores der Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D₂₁). In einem weiteren Schritt prüften wir, ob sich eine Blockade der SERT nach einer siebentägigen Medikation mit dem tricyclischen Antidepressivum Amitriptylin und dem selektiven Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRI) Citalopram mittels [¹²³I]ADAM SPECT darstellen lässt. Letztendlich verglichen wird, ob das Ausmaß des klinischen Therapieeffekts mit der Blockade (Occupancy) des SERT durch die Antidepressiva korreliert und ob ein Zusammenhang mit dem Plasmaspiegel der Antidepressiva besteht.

In unserer Studie fanden wir keinen signifikanten Unterschied in der SERT- Dichte zwischen den Patienten und den gesunden Probanden, obwohl die SERT- Dichte bei den depressiven Patienten tendenziell höher war ($P = 0,069$). Nach einwöchiger antidepressiver Medikation ließ sich eine signifikante Veränderung der SERT- Dichte nachweisen. Die Gabe von Citalopram (10mg/ die) bzw. Amitriptylin (25mg/ die) führte bei den Patienten und den Kontrollen zu einer signifikanten Abnahme des SERT V_3 ($P = 0,005$ bzw. $0,001$).

Es zeigte sich eine signifikante Blockade der SERT durch den selektiven SSRI Citalopram (Occupancy $85\pm 46\%$) und eine deutliche, jedoch statistisch nicht signifikante Blockade der SERT durch das tricyclische Antidepressivum Amitriptylin (Occupancy $41\pm 38\%$). Die Occupancy, dargestellt durch [¹²³I]ADAM SPECT, entspricht in ihrer Größenordnung den vorangegangenen Studienergebnissen mit dem hochspezifischen PET Tracer für SERT [¹¹C]DASB.

Die Verabreichung von Citalopram in einer subklinischen Dosierung (10mg/ die) über einen Behandlungszeitraum von sieben Tagen bewirkte eine signifikante klinische Verbesserung, quantifizierbar durch eine signifikante Abnahme der Summen- Scores der HAM-D₂₁ von $28,1\pm 9,9$ auf $15,71\pm 9,3$ Punkte ($P = 0,001$). Jedoch zeigte sich keine Korrelation zwischen dem Schweregrad der Depression und des SERT V_{3b} oder der

Occupancy im Mesencephalon. Auch der klinische Effekt, quantifiziert durch die signifikante Abnahme des Summen- Scores der HAM-D₂₁, korrelierte weder mit der Occupancy noch mit dem Plasmaspiegel von Citalopram.

Die nuklearmedizinische Bildgebung mittels [¹²³I]ADAM und SPECT ermöglicht die selektive Darstellung von cerebralen SERT in-vivo und erlaubt eine Erfassung der SERT- Blockade schon bei subklinischen Dosierungen der SSRI. Somit kann sie ihren Beitrag in der Erforschung und Darstellung von Prozessen der Signalverarbeitung im Gehirn bei einer Major Depression leisten. Bei der Interpretation unserer Ergebnisse muss in Betracht gezogen werden, dass der SERT zwar ein wichtiger Baustein in der Pathogenese der Depression und Angriffspunkt vieler Antidepressiva ist, aber nur eine von vielen im serotonergen System beteiligten Komponenten darstellt. Synthese, Speicherung, Freisetzung und Wiederaufnahme des Serotonins im synaptischen Spalt können an der Pathogenese der Depression beteiligt sein und entziehen sich zum größten Teil der Darstellung und Quantifizierung mittels [¹²³I]ADAM und SPECT.