

Aus der Nuklearmedizinischen Klinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Prof. Dr. med. H.-W. Müller-Gärtner

**UNTERSUCHUNGEN DES SEROTONERGEN SYSTEMS UND DER  
SEROTONIN 5HT<sub>2A</sub>-REZEPTOREN MIT [<sup>18</sup>F]ALTANSERIN UND PET:  
EIN BEITRAG ZUR NEUROBIOLOGIE DER DEPRESSION**

Habilitationsschrift  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
zur Erlangung der Venia legendi für das Fach  
Nuklearmedizin

vorgelegt von:

Dr. med. Rolf Larisch

aus Koblenz

2001

## Inhalt

1	Einleitung .....	5
2	Stand der Forschung.....	8
2.1	Übersicht zur Biochemie, Anatomie und Physiologie des zerebralen serotonergen Systems.....	8
2.1.1	Serotonin: Struktur, Synthese und Abbau .....	8
2.1.2	Anatomie des serotonergen Systems.....	10
2.1.3	Physiologie und Pharmakologie serotonerger Neuronen .....	12
2.1.4	Serotoninrezeptoren .....	14
2.1.4.1	5HT <sub>1</sub> -Rezeptoren .....	15
2.1.4.2	5HT <sub>2</sub> -Rezeptoren .....	17
2.1.4.3	5HT <sub>3</sub> -Rezeptoren .....	18
2.1.4.4	Sonstige serotonerge Rezeptoren.....	19
2.1.5	Physiologische und neuropsychologische Funktionen des Serotonins.....	19
2.1.6	Interaktionen von Pharmaka mit dem serotonergen System.....	24
2.2	Übersicht zu biochemischen Merkmalen depressiver Patienten .....	27
2.2.1	<i>Post mortem</i> Studien .....	27
2.2.2	Liquoruntersuchungen.....	32
2.2.3	Blutuntersuchungen .....	33
2.2.4	Messung peripherer neuroendokriner Parameter als Indikator der zentralen Transmitterfreisetzung .....	38
2.2.5	Untersuchung zerebraler Rezeptoren bei der Depression <i>in vivo</i> .....	38
2.3	Zusammenfassung des Forschungsstandes .....	45
3	Eigene Untersuchungen.....	47
3.1	Fragestellung.....	47
3.2	Untersuchung der neuroendokrinen Effekte des Clomipramins auf hereditär depressive Patienten .....	47
3.2.1	Methode.....	48

3.2.1.1	Patienten und Probanden.....	48
3.2.1.2	Clomipramin-Challenge.....	51
3.2.1.3	Clomipramin.....	52
3.2.1.4	Blutuntersuchungen .....	55
3.2.1.5	Statistik .....	55
3.2.2	Ergebnisse .....	56
3.2.3	Diskussion .....	58
3.2.4	Zusammenfassung.....	63
3.3	Untersuchung der Serotonin 5HT <sub>2A</sub> -Rezeptordichte bei hereditärer Depression .....	63
3.3.1	Methode.....	64
3.3.1.1	Patienten und Kontrollen.....	64
3.3.1.2	[ <sup>18</sup> F]Altanserin.....	65
3.3.1.3	Durchführung der PET-Messungen .....	67
3.3.1.4	Datenauswertung .....	68
3.3.1.5	Theorie der Quantifizierung der Kinetik radioaktiver Rezeptorliganden auf der Grundlage emissionstomographischer Aufnahmen .....	70
3.3.1.5.1	Pharmakologische Grundlagen .....	70
3.3.1.5.2	Rezeptorkinetik <i>in vivo</i> - Drei Wege zum Bindungspotential.....	74
3.3.1.6	Modellierung .....	82
3.3.1.7	Statistik .....	84
3.3.2	Ergebnisse .....	84
3.3.2.1	Deskription der Daten und Plausibilitätsprüfung der Ergebnisse.....	84
3.3.2.2	Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen .....	89
3.3.2.3	Weitere Einflußgrößen.....	90
3.3.2.3.1	Alter.....	90
3.3.2.3.2	Geschlecht .....	92
3.3.2.3.3	Medikation.....	93
3.3.2.4	Multiple Regression.....	96

3.3.3	Diskussion .....	97
3.3.4	Zusammenfassung.....	101
3.4	Untersuchung des Einflusses eines Serotonin-Wiederaufnahmehemmers auf die Bindungscharakteristik des 5HT <sub>2A</sub> -Rezeptorliganden [ <sup>18</sup> F]Altanserin .....	101
3.4.1	Methode.....	104
3.4.1.1	Probanden.....	104
3.4.1.2	Durchführung der PET-Messungen .....	105
3.4.1.3	Clomipraminspiegel im Plasma.....	106
3.4.1.4	Datenauswertung .....	106
3.4.1.5	Statistik .....	107
3.4.2	Ergebnisse .....	107
3.4.2.1	Einfluß von Clomipramin auf das Bindungspotential.....	107
3.4.2.2	Einfluß der Prämedikation auf den Clomipramineffekt.....	109
3.4.2.3	Einfluß von Clomipramin auf andere Parameter .....	110
3.4.2.4	Plasmauntersuchungen.....	110
3.4.3	Diskussion .....	110
3.4.4	Zusammenfassung.....	117
4	Zusammenfassung der Arbeit.....	119
5	Literaturverzeichnis.....	122
6	Verzeichnis der Abkürzungen .....	136
7	Verzeichnis der Abbildungen .....	138
8	Index.....	141
9	Danksagung .....	150

## 1 Einleitung

Die Signalübertragung von einer Nervenzelle zur anderen durch „Neurotransmitter“ genannte biochemische Botenstoffe ist eine unabdingbare Voraussetzung für eine regelrechte Funktion des Gehirns. Ohne eine geordnete biochemische Neurotransmission sind neuronale Netzwerke, die als Grundlage von motorischer Aktivität, Denken und Fühlen angesehen werden, nicht denkbar. Umgekehrt können durch biochemische Manipulationen der Signalübertragung eben diese Funktionen des Gehirns beeinflusst werden. So erhöhen Amphetamine oder Cocain die Konzentration von Dopamin im synaptischen Spalt durch Hemmung der praesynaptischen Wiederaufnahme und verstärken damit die dopaminerge Neurotransmission (Gillin et al., 1994; Giros et al., 1996; Laruelle et al., 1997). Es resultiert eine Antriebs- und Leistungssteigerung, bei einigen Probanden auch eine gehobene Stimmungslage. Bei anderen Amphetamin- und Cocainkonsumenten kann es hingegen auch zu dysphorischer Stimmung kommen.

Bereits Anfang der 60er Jahre wurde offenbar, daß Pharmaka, die die dopaminerge, noradrenerge und serotonerge Neurotransmission im Gehirn verstärken, antidepressiv wirken können. Das trizyklische Imipramin zum Beispiel hemmt die praesynaptische Wiederaufnahme von Noradrenalin und Serotonin und ist klinisch ein potentes Antidepressivum (Carlsson et al., 1968). Umgekehrt gab es Hinweise, daß Reserpin durch seine Noradrenalin depletierende Wirkung depressive Symptome auslösen konnte. Aufgrund dieser Befunde wurde die Catecholaminhypothese der Depression formuliert (Schildkraut, 1965), die besagt, daß ein Mangel an Catecholaminen depressiven Symptomen ursächlich zugrunde liegt. Später wurden mit verschiedenen experimentellen Ansätzen (siehe Kapitel 2.2) weitere Belege für die Richtigkeit der Catechol- bzw. Monoaminhypothese erhoben. Außerdem wurde die zentrale Bedeutung des Serotonins für die Depression durch eine Reihe von experimentellen Befunden nachgewiesen. Deshalb wurde seit 1969 bis in die jüngste Zeit hinein von verschiedenen Autoren die Indolamin- oder Serotoninhypothese der Depression weiterentwickelt (Charney et al., 1981; Coppen, 1969; Coppen et al., 1972; Delgado, 2000; Lapin und Oxenkrug, 1969).

In einer aktuelleren Übersichtsarbeit ist dies konkretisiert worden (Maes und Meltzer, 1995). Die Autoren formulieren drei verschiedene Möglichkeiten für Annahmen über den Zusammenhang zwischen Serotonin und Depression. Der ersten Hypothese zufolge ist eine *Störung* der serotonergen Aktivität des Gehirns eine *Ursache* der

Depression. Eine weitere Theorie besagt, daß die *Vulnerabilität* eines Individuums im Laufe des Lebens eine depressive Erkrankung zu entwickeln mit einer *verringerten* Aktivität des serotonergen Systems einher geht. Schließlich gebe es noch eine dritte Hypothese, die aber heute nur noch von historischem Interesse sei. Sie besagt, daß eine *erhöhte* Aktivität des serotonergen Systems eine *Vulnerabilität* für eine Depression bedingt.

Maes und Meltzer führen die folgenden Befunde als Beleg für ihre Hypothese an.

1. Störungen der serotonergen Aktivität können zu klinischen Symptomen einer Depression führen. Dazu gehören Auffälligkeiten im Gemütszustand, Eßstörungen, Schlafstörungen, Suizidalität sowie sexuelle und kognitive Fehlfunktionen.
2. Eine pharmakologische oder nutritive Beeinflussung von Serotoninsynthese oder -speicherung kann bei bestimmten Individuen zu einer Depression führen.
3. Schließlich ist davon auszugehen, daß Antidepressiva ihren Wirkmechanismus zumindest teilweise durch eine Erhöhung der zentralen Aktivität serotonerger Neuronen vermitteln.

Eine Beeinträchtigung des serotonergen Systems bei depressiven Erkrankungen könnte auf verschiedenen Ebenen stattfinden. Dazu gehören eine verringerte Verfügbarkeit von L-Tryptophan, eine gestörte Serotoninsynthese, -freisetzung, -wiederaufnahme oder -verstoffwechslung sowie Auffälligkeiten in der Kinetik postsynaptischer Rezeptoren. Die exakten biologischen Mechanismen der angenommenen serotonergen Störung konnten bislang nicht aufgezeigt werden, so daß es unwahrscheinlich erscheint, daß tatsächlich nur eine singuläre Störung eines einzigen Neurotransmittersystems einer erhöhten Vulnerabilität für depressive Störungen zugrunde liegt. Vielmehr gibt es Hinweise auf unterschiedliche biochemische Defekte bei depressiven Patienten, die unter anderem auf *post mortem* Studien, Tierexperimenten und *in vitro* Daten basieren. Nach der Beschreibung der biochemischen, anatomischen und physiologischen Grundlagen des serotonergen Systems (Kapitel 2) gibt die vorliegende Arbeit eine Übersicht über diese Studien zur Neurobiologie der Depression (Kapitel 2.2). Dabei werden auch die mit Hilfe nuklearmedizinischer bildgebender Verfahren durchgeführten *in vivo* Untersuchungen diskutiert (Kapitel 2.2.4). Ausgehend von diesen Befunden werden dann Fragestellungen erarbeitet, die experimentell untersucht werden können (Kapitel 3.1). In

den Kapiteln 3.2, 3.3 und 3.4 schließlich werden die durchgeführten Experimente im Einzelnen beschrieben.

## **2 Stand der Forschung**

### **2.1 Übersicht zur Biochemie, Anatomie und Physiologie des zerebralen serotonergen Systems**

#### **2.1.1 Serotonin: Struktur, Synthese und Abbau**

Serotonin oder 5-Hydroxytryptamin (5HT) ist ein Botenstoff im zentralen Nervensystem, der bereits bei Avertebraten wie der Meeresschnecke *Aplysia* nachweisbar ist (Southall et al., 1997). Erstmals nachgewiesen wurde Serotonin aber nicht im ZNS, sondern im Blut. Bereits seit Mitte des 19. Jahrhunderts war bekannt, daß das Blutserum eine Substanz enthält, die konstriktorisch auf glatte Muskulatur wirkt und so den Blutdruck erhöht. Diese „tonische“ Substanz aus dem „Serum“ - deshalb Serotonin genannt - konnte fast 100 Jahre später als das Indolamin 5-Hydroxytryptamin identifiziert werden (Rapport et al., 1948). Das zerebrale Serotonin stellt nur 1 bis 2% des Gesamtserotonins im Körper dar. Darüberhinaus wird es in Thrombozyten, Mastzellen und den enterochromaffinen Zellen des Magen-Darm-Trakts gefunden (Marsden, 1996).

Ausgangssubstanz der Serotoninsynthese ist die essentielle Aminosäure Tryptophan, die bevorzugt von serotonergen Neuronen aufgenommen wird. Durch Hydroxylierung entsteht 5-Hydroxytryptophan und durch weitere Decarboxylierung Serotonin (Abbildung 1). Das Molekül ist durch die Hydroxylgruppe in Position fünf des Indolgerüsts und durch die Aminogruppe, die bei physiologischem pH als Protonenakzeptor dient, hydrophil und passiert deshalb die Bluthirnschranke nicht. Dies bedingt, daß die oben beschriebenen Syntheseschritte des Serotonins auch im ZNS ablaufen müssen. Dazu wird zunächst Tryptophan durch den Carrier für neutrale Aminosäuren über die Bluthirnschranke transportiert. Das Schrittmacherenzym der Serotoninsynthese ist die Tryptophanhydroxylase, die den ersten Syntheseschritt katalysiert. Sie kommt ausschließlich in serotoninproduzierenden Zellen vor, so daß ihre Verteilung im ZNS derjenigen des Serotonins entspricht. Tryptophanhydroxylase kann durch Parachlorophenylalanin kompetitiv gehemmt werden. Glucocorticoide hingegen beschleunigen die Serotoninsynthese (Hamon et al., 1978). Unter physiologischen Bedingungen ist die Tryptophanhydroxylase nicht gesättigt, so daß die zerebrale Serotoninsynthese durch eine vermehrte orale Tryptophanzufuhr gesteigert werden kann (Marsden, 1996).



In der Zirbeldrüse dient Serotonin als Vorstufe des Melatonins. Dazu sind zwei weitere Enzyme erforderlich, die in der Zirbeldrüse vorhanden sind: das Schrittmacherenzym, die Serotonin-N-Acetyltransferase (NAC), baut Serotonin zu N-Acetylserotonin ab und die 5-Hydroxyindol-O-Methyltransferase (HIOMT) katalysiert die Umwandlung in Melatonin (Abbildung 1). Darüberhinaus wird Serotonin im gesamten Gehirn durch die verschiedenen Isoenzyme der Monoaminoxidase (MAO) und eine Aldehydoxidase zu 5-Hydroxyindolessigsäure abgebaut.

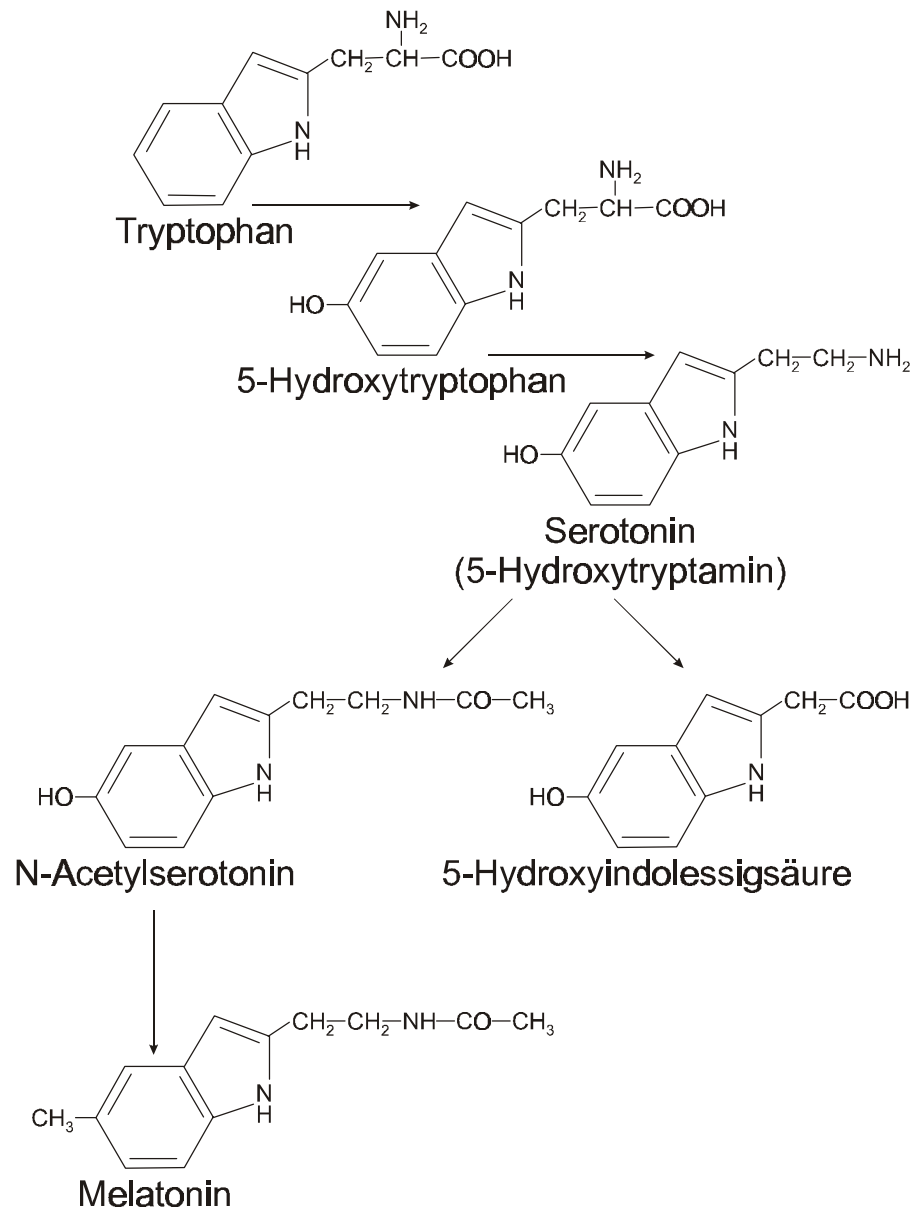


Abbildung 1: Biochemie der Serotoninsynthese. Ausgangsstoff ist die essentielle Aminosäure Tryptophan (oben). Über den Zwischenschritt 5-Hydroxytryptophan entsteht Serotonin. Der Hauptabbauweg erfolgt in 5-Hydroxyindolessigsäure (rechts unten). In der Zirbeldrüse ist Serotonin Ausgangssubstanz für die Synthese von Melatonin über den Zwischenschritt N-Acetylserotonin (links unten).

Der Abbau des Tryptophans findet normalerweise in der Leber statt. Die Tryptophan-Pyrrolase, das Schrittmacherenzym des Tryptophanabbaus, katalysiert die Öffnung des Pyrrolringes. Das entstehende Formylkynurenin wird weiter zu Kynurenin und Formiat hydrolysiert. Kynurenin wird an Position 3 oxydiert und durch eine Kynureninase in 3-Hydroxyanthranilsäure und Alanin gespalten. In der Leber, aber auch in anderen Organen wie z. B. der Niere ist ein alternativer Stoffwechselweg möglich. 3-Hydroxykynurenin wird dabei zur Xanthurensäure abgebaut, die im Harn nachweisbar ist.

### **2.1.2 Anatomie des serotonergen Systems**

Schon Ramon y Cajal fielen bei seinen Studien großzellige Neuronen in der Mittellinie des Hirnstamms auf (Ramon y Cajal, 1911), ohne daß er deren Projektionsgebiete bereits genau bestimmen konnte. Die exakte anatomische Architektur der serotonergen Neuronen des Hirnstammes wurde später von Dahlstrom und Fuxe beschrieben, die über die neuen histochemischen Fluoreszenzmethoden verfügten (Dahlstrom und Fuxe, 1964). Diese Autoren beschrieben neun Gruppen von serotoninhaltigen Perikarya, die sie von B1 bis B9 durchnumerierten (Abbildung 2). Die Gruppe B7 ist die größte und geht nach caudal kontinuierlich in die Gruppe B6 über. Auch B8 ist eine größere Gruppe serotonerger Zellen mit der lateralen Extension B9 (Frazer und Hensler, 1999). Es fiel auf, daß der Hauptteil dieser Zellen im Gebiet der Raphekerne gelegen ist. Von dort aus projizieren die Efferenzen der serotoninproduzierenden Neuronen in nahezu alle Strukturen des Gehirns, wodurch das komplexeste und am weitesten verbreitete neuronale System des gesamten menschlichen Zentralnervensystems entsteht.

Entwicklungsgeschichtlich finden sich im Hirnstamm zwei klar voneinander abgrenzbare Gruppen von Zellen. Die superiore Gruppe befindet sich an der Grenze von Mittelhirn und Pons. Die inferiore Gruppe erstreckt sich von der caudalen Ponsregion bis zum zervikalen Spinalmark. Die superiore Gruppe bildet die beiden eigentlichen Raphekerne aus. Sie besteht aus einem rostralen und einem caudalen Anteil. Der rostrale Anteil entwickelt sich zum Hauptteil des dorsalen Raphekerns (B6 und B7), während aus dem caudalen Anteil später der mediale Raphekern (B5 und B8) und der interfazikuläre Anteil des dorsalen Raphekerns wird (Lidov und Molliver, 1982). B9 ist Teil des ventrolateralen Tegmentums und wird deshalb nicht zu den mittelständigen Raphekernen gerechnet. Beim Menschen ist der dorsale Raphekern größer als der mediale und enthält ca. 235.000 serotonerge Neuronen (Baker et al., 1990). Auch außer-

halb des dorsalen und medialen Raphekerns finden sich serotonerge Neuronen (B1 bis B4 und B9). Andererseits sind nur lediglich 40 bis 50% aller Neuronen im dorsalen und ein noch geringerer Anteil im medialen Raphekern serotoninhaltig (Frazer und Hensler, 1999).

Von beiden Kerngebieten gehen Projektionen zum Vorderhirn aus. Dabei ist die wichtigste Verbindung bei der Ratte das mediale Vorderhirnbündel, in dem serotonerge, dopaminerge und noradrenerge Fasern gemeinsam verlaufen und das große Teile des Vorderhirns innerviert. Bei Primaten hingegen scheint der cortikale Trakt des dorsalen Raphekerns, der durch die Capsula interna zieht, am stärksten ausgeprägt zu sein (Azmitia und Whitaker-Azmitia, 1995). Auch das Striatum wird vom dorsalen Raphekern aus serotonerg innerviert. Cortikale Projektionen gehen auch vom medialen Raphekern aus, der zudem Fasern zu Hippocampus, Septum und Hypothalamus sendet. Serotonerge Nervenendigungen finden sich beim erwachsenen Menschen im Nucleus suprachiasmaticus, in der Substantia nigra, im gesamten Papezkreis und den hiermit verbundenen limbischen Regionen sowie in den Ventrikeln. Die cortikale Innervation ist besonders ausgeprägt in limbischen Regionen sowie in den primär sensorischen und den Assoziationsarealen. Niedrigere Dichten an serotonergen Fasern finden sich hingegen in den motorischen Regionen des Frontallappens (Frazer und Hensler, 1999). Die serotonergen Projektionen der Raphekerne sind so mächtig, daß praktisch jede Zelle des Gehirns in unmittelbarer Nachbarschaft zu einer serotoninhaltigen Faser liegt.

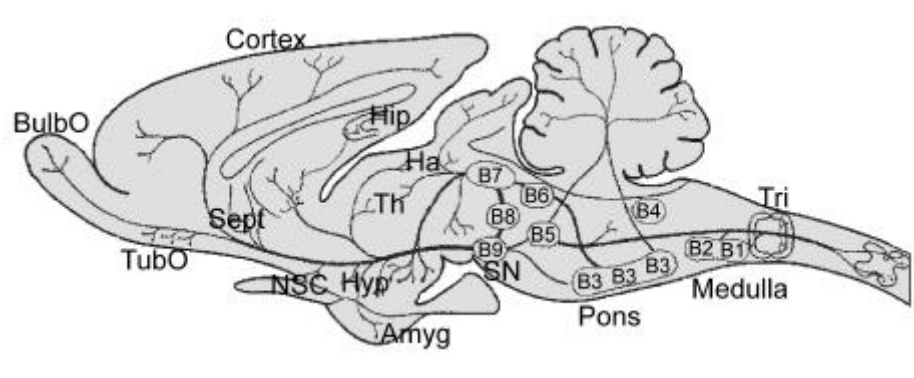


Abbildung 2: Schemazeichnung der Lage der serotonergen Zellen und ihrer Hauptprojektionen in einem mediosagittalen Schnitt durch ein Rattenhirn. Abbildung modifiziert nach (Frazer und Hensler, 1999). *BulbO* = *Bulbus olfactorius*, *TubO* = *Tuberculum olfactorium*, *Sept* = *Septum*, *NSC* = *Nucleus suprachiasmaticus*, *Hyp* = *Hypothalamus*, *Hip* = *Hippocampus*, *Th* = *Thalamus*, *Amyg* = *Amygdala*, *Ha* = *Habenulae*, *SN* = *Substantia nigra*, *Medulla* = *Medulla oblongata*, *Tri* = *Trigeminuskern*.

### 2.1.3 Physiologie und Pharmakologie serotonerger Neuronen

Serotonin kann sowohl in den Perikarya serotonerger Neuronen als auch in den Axonen und Dendriten der Nervenzellen synthetisiert werden. Für die kurzfristige Regulation der Serotoninverfügbarkeit scheint die Synthese in den Nervenendigungen wichtiger zu sein. Von den in den Raphekernen gelegenen Perikarya aus wird dort synthetisiertes Serotonin zu den Nervenendigungen transportiert. Hier wird es, wie andere Neurotransmitter auch, zum größten Teil in Vesikeln des praesynaptischen Neurons gespeichert und bei einem Aktionspotential  $\text{Ca}^{2+}$ -abhängig in den synaptischen Spalt freigesetzt. Der überwiegende Teil der serotonergen Nervenendigungen bildet dabei typische Synapsen aus. In den meisten Hirnregionen gibt es aber auch serotoninfreisetzende Nervenendigungen bzw. Varikositäten, die keine Synapsen ausbilden und aus denen Serotonin direkt in das Hirngewebe oder in das Ventrikelsystem freigesetzt wird. Extrazelluläres Serotonin wird durch den Typ A der Monoaminoxidase (MAO-A) abgebaut, die in einer großen Zahl neuronaler (z. B. Pyramidenzellen) und nicht neuronaler Zellen (z. B. Endothelzellen, Astrozyten) enthalten ist. Synaptisches Serotonin, das auf diese Weise nicht inaktiviert wird, wird durch praesynaptische  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase-abhängige Transporter wieder in das Zytoplasma aufgenommen. Dies ist der wesentlichste Inaktivierungsmechanismus für synaptisches Serotonin. Zytoplasmatisches Serotonin kann zur Reutilisierung in Vesikel eingeschleust und dort gespeichert oder durch die MAO-B, die in serotonergen Zellen zu finden ist, abgebaut werden. Die Aufnahme von Serotonin in die Vesikel setzt einen aktiven Transportmechanismus voraus. Tatsächlich sind bislang zwei vesikuläre Transporter identifiziert worden, deren Gene beim Menschen auf den Chromosomen 8 und 10 gelegen sind (Schuldiner, 1994). Serotonin wird durch diese auf der Vesikelmembran lokalisierten Proteine im Austausch gegen ein Proton aus dem Zytoplasma in die Vesikel gepumpt. Das zytoplasmatische Serotonin kann aber auch direkt, also ohne vorherige Aufnahme in praesynaptische Vesikel, in den synaptischen Spalt freigesetzt werden. Diese Art der Freisetzung erfolgt durch Austauschdiffusion durch den praesynaptischen Transporter (Abbildung 3).

Eine Vielzahl von Substanzen wirkt auf serotonerge Neuronen ein. Tryptophan führt zu einer gesteigerten Serotoninsynthese. Parachlorophenylalanin hingegen hemmt die Tryptophanhydroxylase und damit die Serotoninsynthese. Reserpin entleert die praesynaptischen Vesikel und verhindert die vesikuläre Serotoninspeicherung, so daß weniger Transmittersubstanz zur Freisetzung während eines Aktionspotentials zur Ver-

fügung steht. Außerdem wird Serotonin, wenn es nicht in den Vesikeln gespeichert wird, rascher durch die MAO abgebaut, so daß die Konzentration des Metaboliten 5HIAA unter Reserpin ansteigt. Moclobemid hemmt selektiv und reversibel die MAO-A, während Deprenyl die MAO-B inhibiert (Azmitia und Whitaker-Azmitia, 1995). Diese Substanzen verringern den Serotoninabbau, wodurch die verfügbare Serotoninkonzentration ansteigt und im Gegenzug die 5HIAA-Konzentration abfällt (Sleight et al., 1988). Trizyklische Antidepressiva sowie Fluoxetin und Paroxetin hemmen die Wiederaufnahme von Serotonin durch den praesynaptischen Transporter. Letztere sind selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, während die Trizyklika auch die Wiederaufnahme von Catecholaminen hemmen (Hiemke und Hartter, 2000). Sie erhöhen somit die Transmitterkonzentration im synaptischen Spalt. d-Fenfluramin und 3,4-Methylen-dioxymetamphetamin (MDMA oder Ecstasy) blockieren ebenfalls die Serotonin-Wiederaufnahme am praesynaptischen Transporter. Zusätzlich werden diese Substanzen über den Serotonintransporter nach intrazellulär aufgenommen, hemmen dort den Vesikeltransporter und forcieren eine  $\text{Ca}^{2+}$ -unabhängige Serotoninfreisetzung. Diese Effekte führen zu einer massiven Erhöhung der Serotoninkonzentration im synaptischen Spalt.

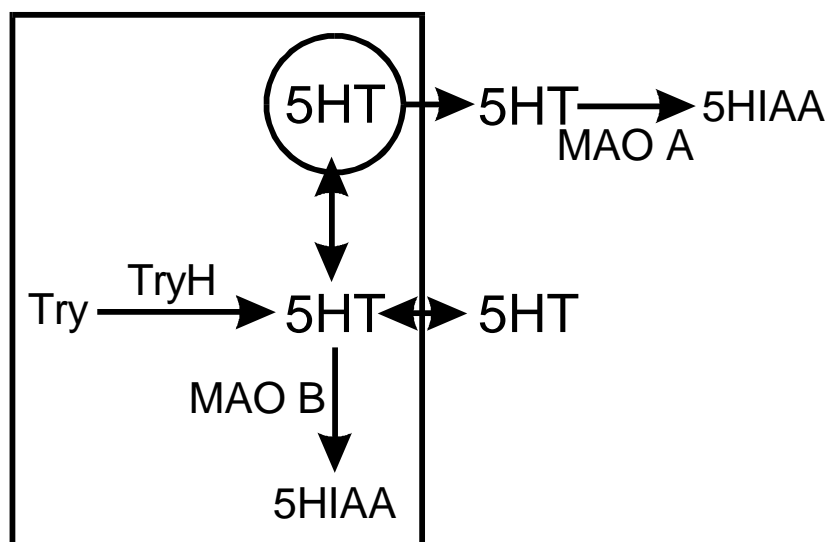


Abbildung 3: Schemazeichnung einer serotonergen Nervenendigung. *Try* = Tryptophan, *TryH* = Tryptophanhydroxylase, *MAO* = Monoaminoxidase, *5HIAA* = 5-Hydroxyindolessigsäure.

### 2.1.4 Serotoninrezeptoren

Traditionell wurden die verschiedenen Serotoninrezeptoren in zwei Klassen eingeteilt. Diejenigen, an die [<sup>3</sup>H]Serotonin mit subnanomolarer Affinität bindet, wurden 5HT<sub>1</sub>-Rezeptoren genannt. Diejenigen, an die das Butyrophenon-Neuroleptikum [<sup>3</sup>H]Spiperon mit hoher Affinität bindet, waren 5HT<sub>2</sub>-Rezeptoren (Peroutka und Snyder, 1979). An den 5HT<sub>1</sub>-Rezeptor gebundenes [<sup>3</sup>H]Serotonin konnte durch Spiperon in hohen Konzentrationen verdrängt werden. Diese Kurve war biphasisch, so daß 5HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren mit hoher und 5HT<sub>1B</sub>-Rezeptoren mit niedriger Affinität für Spiperon unterschieden werden konnten. Schließlich wurden im Plexus choroideus Serotoninbindungsstellen gefunden, deren pharmakologische Charakteristika sich von den oben genannten unterschieden, und die deshalb 5HT<sub>1C</sub>-Rezeptoren genannt wurden. Im Rindergehirn wurde schließlich der 5HT<sub>1D</sub>-Rezeptor identifiziert. Der 5HT<sub>1D</sub>-Rezeptor kommt aber ausschließlich in solchen Spezies vor, deren Gewebe frei von 5HT<sub>1B</sub>-Rezeptoren ist. Neben dem Rind gehören dazu das Schwein, das Meerschweinchen und der Mensch. Auf der Grundlage pharmakologischer Daten und funktioneller Gesichtspunkte wurde Mitte der 80er Jahre eine Einteilung der Serotoninrezeptoren in den „5HT<sub>1</sub>-like“, 5HT<sub>2</sub>- und 5HT<sub>3</sub>-Typ vorgeschlagen (Bradley et al., 1986). Die drei Typen unterschieden sich nicht nur in ihrer Struktur, sondern auch in der Art ihrer Signaltransduktion: 5HT<sub>1</sub>-Rezeptoren hemmen die Adenylatzyklase, 5HT<sub>2</sub>-Rezeptoren stimulieren das Phosphoinositolsystem. 5HT<sub>3</sub>-Rezeptoren schließlich sind an einen Ionenkanal gekoppelt.

Aus heutiger Sicht erscheint es sinnvoll, die Serotoninrezeptoren in vier Familien einzuteilen: Die 5HT<sub>1</sub>- und die 5HT<sub>2</sub>-Familie sowie diejenige Familie, die die 5HT<sub>4</sub>, 5HT<sub>6</sub> und 5HT<sub>7</sub>-Rezeptoren umfaßt. Diese drei Gruppen sind allesamt G-Protein gekoppelte Rezeptoren. Die vierte Familie, der 5HT<sub>3</sub>-Rezeptor, ist ein ligandengesteuerter Ionenkanal.

Molekularbiologische Techniken ermöglichten später die Identifikation von weiteren Rezeptortypen, wie z. B. den 5HT<sub>4</sub>-Rezeptor. Darüberhinaus wurden aber in transfizierten Zellen weitere Subtypen auf der Grundlage ihrer Aminosäuresequenzen gefunden, deren funktionelle Bedeutung im intakten Gewebe zum Teil noch fraglich ist. Um diese von den „etablierten“ 5HT-Rezeptoren zu unterscheiden, werden sie als *5ht*-Rezeptoren klein geschrieben (Hoyer et al., 1994). Die Identifikation der Aminosäuresequenzen der verschiedenen Rezeptoren führte außerdem zu einer Neuklassifizierung des 5HT<sub>1C</sub>-Rezeptors, der in 5HT<sub>2C</sub>-Rezeptor umbenannt wurde. Der ursprüngliche 5HT<sub>2</sub>-

Rezeptor schließlich wurde zum 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptor. Einen Überblick über die heute bekannten Serotoninrezeptoren gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Typen von Serotoninrezeptoren (5HT<sub>x</sub>) im Gehirn. Rezeptoren, die bisher lediglich in transfizierten Zellen auf der Grundlage ihrer Aminosäuresequenzen gefunden wurden und deren funktionelle Bedeutung im intakten Gewebe noch fraglich ist, sind als 5ht-Rezeptoren bezeichnet. Tabelle modifiziert nach (Frazer und Hensler, 1999).

<i>Rezeptor</i>	<i>Verteilung</i>	<i>Transduktionsmechanismus</i>
5HT <sub>1A</sub>	Hippocampus, Amygdala, Septum, entorhinaler Cortex, Hypothalamus, Raphekerne	hemmt die Adenylatzyklase, öffnet K <sup>+</sup> -Kanäle
5HT <sub>1D</sub>	Substantia nigra, Basalganglien, Colliculus superior	hemmt die Adenylatzyklase
5ht <sub>1E</sub>	unbekannt	hemmt die Adenylatzyklase
5ht <sub>1F</sub>	Cortex, Striatum, Hippocampus, Bulbus olfactorius	hemmt die Adenylatzyklase
5HT <sub>2A</sub>	Clastrum, Cortex, Tuberculum olfactorium, Corpus Striatum, Nucleus accumbens	stimuliert Phospholipase C, schließt K <sup>+</sup> -Kanäle
5HT <sub>2B</sub>	Cerebellum, Cortex, Amygdala, Substantia nigra, Nucleus caudatus, Thalamus, Hypothalamus, Retina	stimuliert Phospholipase C
5HT <sub>2C</sub>	Plexus choreoideus, Pallidum, Cortex, Hypothalamus, Septum, Substantia nigra, Spinalmark	stimuliert Phospholipase C
5HT <sub>3</sub>	Hippocampus, entorhinaler Cortex, Amygdala, Nucleus accumbens, Nervus trigeminus, motorischer Vaguskern, Area postrema, Spinalmark	öffnet Kationenkanäle
5HT <sub>4</sub>	Hippocampus, Corpus striatum, Tuberculum olfactorium, Substantia nigra	stimuliert die Adenylatzyklase
5ht <sub>5A</sub>	unbekannt	hemmt die Adenylatzyklase
5HT <sub>5B</sub>	unbekannt	unbekannt
5ht <sub>6</sub>	unbekannt	stimuliert die Adenylatzyklase
5HT <sub>7</sub>	Cortex, Septum, Thalamus, Hypothalamus, Amygdala, Colliculus superior	stimuliert die Adenylatzyklase

#### 2.1.4.1 5HT<sub>1</sub>-Rezeptoren

Die 5HT<sub>1</sub>-Familie besteht aus dem 5HT<sub>1A</sub>, 5HT<sub>1B</sub>, 5HT<sub>1D</sub>, 5ht<sub>1E</sub>, und dem 5ht<sub>1F</sub>-Rezeptor. Alle Mitglieder dieser Familie inhibieren die Adenylatzyklase. Der 5HT<sub>1A</sub>-Rezeptor ist außerdem über G-Proteine mit einem weiteren Effektorsystem verbunden,

das zur Öffnung von Kaliumkanälen und damit zu einer Hyperpolarisation der Nervenzelle führt. In den Hauptprojektionsgebieten serotonerger Fasern – Cortex und Hippocampus – finden sich  $5HT_{1A}$ -Rezeptoren in hohen Konzentrationen (Pazos et al., 1987a). Hier spielen beide Effektorsysteme eine Rolle. In den Raphekernen hingegen, die ebenfalls reich an  $5HT_{1A}$ -Rezeptoren sind, führt er nur zur Öffnung von Kaliumkanälen. In Cortex, limbischem System und Hippocampus ist der  $5HT_{1A}$ -Rezeptor postsynaptisch und in den Raphekernen praesynaptisch lokalisiert. Dort dient er als somatodendritischer Autorezeptor, der die Aktivität des serotonergen Systems durch eine Hyperpolarisation serotonerger Neuronen moduliert. Die hohe Konzentration postsynaptischer Rezeptoren in Cortex einerseits und limbischem System andererseits wurde als Indiz gewertet, daß dieser Rezeptorsubtyp sowohl an kognitiven, als auch an emotionalen Prozessen beteiligt sein könnte (Frazer und Hensler, 1999).

Vom  $5HT_{1B}$ - und  $5HT_{1D}$ -Rezeptor wird angenommen, daß es sich im Wesentlichen um speziesspezifische Varianten des selben Rezeptors handelt. Das heißt, bei Maus und Hamster finden sich  $5HT_{1B}$ -Rezeptoren; beim Menschen, Schwein, Meerschweinchen und Rind  $5HT_{1D}$ -Rezeptoren. Möglicherweise ist diese Theorie aber nicht ganz korrekt, denn kürzlich sind beim Menschen zwei unterschiedliche Gene identifiziert worden, die den  $5HT_{1D}$ -Rezeptor kodieren und offiziell als  $5HT_{1D\acute{a}}$  und  $5HT_{1D\grave{a}}$  bezeichnet werden (Hoyer et al., 1994). Darüberhinaus wurde auf Duragefäßen, nicht aber auf Nervenzellen beim Menschen, eine Bindung von  $5HT_{1B}$ -spezifischen Antikörpern nachgewiesen (Longmore et al., 1997). Möglicherweise entspricht der  $5HT_{1D\grave{a}}$ -Rezeptor also dem humanen  $5HT_{1B}$ -Rezeptor, was aber derzeit keine erkennbare praktische Relevanz hat. Auf jeden Fall haben beide Rezeptorsubtypen ein ähnliches pharmakologisches Profil und eine gut übereinstimmende anatomische Verteilung mit hohen Konzentrationen in der Pars reticulata der Substantia nigra, im Nucleus accumbens und Putamen sowie im Hippocampus, Subiculum und entorhinalen Cortex (Rodriguez-Puertas et al., 2000). Außerdem sind beide Rezeptortypen durch G-Proteine inhibitorisch an die Adenylatzyklase gekoppelt.  $5HT_{1D}$ -Rezeptoren finden sich im Striatum und in der Substantia nigra überwiegend praesynaptisch und regulieren die Serotoninfreisetzung. Dies scheint auch in den Raphekernen der Fall zu sein (Frazer und Hensler, 1999). Im Hippocampus finden sich  $5HT_{1D}$ -Rezeptoren auch postsynaptisch. Somit scheint der  $5HT_{1B}/5HT_{1D}$ -Rezeptor somit neben seiner postsynaptischen Funktion auch eine Rolle als Autorezeptor zu spielen.



Über den 5ht<sub>1E</sub>- und den 5ht<sub>1F</sub>-Rezeptor ist wenig bekannt. Zu 64% ist der 5ht<sub>1E</sub>-Rezeptor mit dem 5HT<sub>1D</sub>-Rezeptor und zu 61% ist der 5ht<sub>1F</sub>-Rezeptor mit dem 5ht<sub>1E</sub>-Rezeptor homolog. Selektive Radioliganden gibt es nicht, so daß die anatomische Verteilung unbekannt ist. Im Striatum, Parietalcortex und im Tuberculum olfactorium wurde aber mRNA für den 5ht<sub>1E</sub>-Rezeptor gefunden. Im Cortex, Hippocampus, Gyrus dentatus, Tractus solitarius, Spinalmark und im Trigeminalganglion fand sich mRNA für den 5ht<sub>1F</sub>-Rezeptor (Lucas und Hen, 1995). Beide Rezeptorsubtypen sind durch G-Proteine an die Inhibition der Adenylatzyklase gekoppelt.

#### 2.1.4.2 5HT<sub>2</sub>-Rezeptoren

Die Rezeptoren der 5HT<sub>2</sub>-Familie - 5HT<sub>2A</sub>, 5HT<sub>2B</sub> und 5HT<sub>2C</sub> - haben als gemeinsames Merkmal die Aktivierung der Phospholipase C. Außerdem binden sie den Antagonisten [<sup>3</sup>H]Ketanserin mit hoher und den Agonisten [<sup>3</sup>H]Serotonin mit niedriger Affinität. Der 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptor führt neben der Interaktion mit der Phospholipase C auch zur neuronalen Depolarisation durch das Schließen von Kaliumkanälen. Er findet sich in hoher Konzentration in den Schichten III und V des Cortex und wird hier vor allem auf den Somata und Dendriten von Pyramidenzellen aber auch auf Astrozyten gefunden (Xu und Pandey, 2000). Niedrigere Konzentrationen finden sich im Claustrum, in den Amygdala und in anderen cortikalen Schichten. Das Kleinhirn weist nur sehr geringe Rezeptorkonzentrationen auf (Pazos et al., 1987b). Der 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptor ist überwiegend postsynaptisch lokalisiert. Vor allem in den Hauptprojektionsgebieten des serotonergen Systems wie z. B. im Frontalcortex ist er die quantitativ bedeutsamste postsynaptische Bindungsstelle. Das Halluzinogen 4-Bromo-[<sup>3</sup>H](2,5-Dimethoxyphenylisopropylamine (DOB) ist ein Agonist am 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptor und hat normalerweise eine niedrige Affinität für diese Bindungsstelle. Für eine Subpopulation der Bindungsstellen weist DOB aber eine subnanomolare Affinität in der gleichen Größenordnung von derjenigen des Ketanserins auf. Der Genlocus dieser Bindungsstellen ist identisch mit demjenigen des 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptors. Die Agonistenbindung ist sensitiv für Guanosin triphosphat (GTP), so daß es sich um eine Subgruppe von Rezeptoren mit hoher Affinität für Agonisten handelt (Branchek et al., 1990; Teitler et al., 1990). Ähnliche Mechanismen sind für den Dopamin D<sub>2</sub>-Rezeptor vorbeschrieben. Auch diese Bindungsstelle kann durch Vermittlung von GTP in einem für Agonisten hoch- bzw. niedrigaffinen Zustand vorliegen (Seeman und Grigoriadis, 1987).

Der 5HT<sub>2B</sub>-Rezeptor ist überwiegend in der Peripherie charakterisiert worden. Es wurde gezeigt, daß der Magenfundus der Ratte sensitiv für Serotonin ist. Als die hierfür verantwortliche Bindungsstelle gefunden wurde, wurde sie zunächst in die 5HT<sub>1</sub>-Rezeptorfamilie eingeordnet (Bradley et al., 1986). Später wurde die Ähnlichkeit des pharmakologischen Profils mit dem 5HT<sub>2C</sub>-Rezeptor offensichtlich, so daß der 5HT<sub>2B</sub>-Rezeptor in die Familie der 5HT<sub>2</sub>-Rezeptoren übernommen wurde. Das Effektorsystem, an das im Gehirn er gekoppelt ist, ist noch nicht genau bekannt. Im Rattenmagen stimuliert er die Phospholipase C. Auch die genaue Verteilung des 5HT<sub>2B</sub>-Rezeptors im Gehirn ist noch unklar. Bei der Ratte findet sich nur in der Peripherie, nicht aber im ZNS mRNA für den 5HT<sub>2B</sub>-Rezeptor; beim Menschen hingegen findet sich 5HT<sub>2B</sub>-Rezeptor mRNA ubiquitär in Gehirn und Retina (Hoyer et al., 1994).

5HT<sub>2C</sub>-Rezeptoren finden sich in hoher Konzentration im Plexus Choroideus. Es wurde deshalb vermutet, daß die Stimulation des 5HT<sub>2C</sub>-Rezeptors einen Einfluß auf Menge und Zusammensetzung des Liquors hat. In wesentlich geringerer Konzentration als im Plexus Choroideus werden 5HT<sub>2C</sub>-Rezeptoren auch im Gehirn, insbesondere in den Strukturen des limbischen Systems, in der Substantia nigra und im Globus pallidum, gefunden.

#### **2.1.4.3 5HT<sub>3</sub>-Rezeptoren**

Der 5HT<sub>3</sub>-Rezeptor ist ein serotoninabhängiger Kationenkanal, der eine rasche Depolarisation des Neurons durch Einstrom von Kationen vermittelt. Er wird entsprechend der oben aufgeführten Definition als eigene 5HT-Rezeptorfamilie betrachtet. Bisher ist nur eine Untereinheit des 5HT<sub>3</sub>-Rezeptors geklont worden, deren Aminosäuresequenz Ähnlichkeiten mit der  $\alpha$ -Untereinheit des nikotinischen Azetylcholinrezeptors und mit der  $\alpha_1$ -Untereinheit des GABA<sub>A</sub>-Rezeptors aufweist. Neben der Bindungsstelle für Serotonin scheint der 5HT<sub>3</sub>-Rezeptor weitere Bindungsstellen für z. B. Alkohol oder Anästhetika aufzuweisen, so daß diese Substanzen die Rezeptorfunktion zu modulieren vermögen (Parker et al., 1996). Lokalisiert ist der 5HT<sub>3</sub>-Rezeptor in hoher Konzentration in peripheren Nervenganglien, wie z. B. dem Ganglion stellatum oder dem Ganglion des N. vagus. Im ZNS finden sich 5HT<sub>3</sub>-Rezeptoren postsynaptisch in kortikalen und limbischen Gebieten. Die höchsten Konzentrationen an 5HT<sub>3</sub>-Rezeptoren im Gehirn werden aber in der Area postrema erreicht. Sie scheinen hier die Freisetzung von

anderen Neurotransmittern wie Azetylcholin und Dopamin zu modulieren, wobei die meisten Neuronen, die 5HT<sub>3</sub>-Rezeptor mRNA exprimieren, GABAerg sind.

#### **2.1.4.4 Sonstige serotonerge Rezeptoren**

Die Rezeptorfamilie, die den 5HT<sub>4</sub>-, 5ht<sub>6</sub>- und 5HT<sub>7</sub>-Rezeptor beinhaltet, ist an die Aktivierung der Adenylatzyklase gekoppelt. Der 5HT<sub>4</sub>-Rezeptor der Ratte wurde geklont (Gerald et al., 1995). Peripher findet sich der 5HT<sub>4</sub>-Rezeptor auf Neuronen des Gastrointestinaltraktes, wie z. B. dem Plexus myentericus des Ileums. Zentral kommt er, in der Substantia nigra, im Tuberculum olfactorium sowie im Hippocampus vor. Im Striatum führt eine Aktivierung des 5HT<sub>4</sub>-Rezeptors durch Serotonin zu einer Erhöhung der Dopaminausschüttung.

Der 5ht<sub>6</sub>-Rezeptor entspricht in seiner Aminosäuresequenz zu ca. 30% den anderen Serotoninrezeptorsubtypen. Wird er in transfizierten Zellen exprimiert, so bindet er sowohl [<sup>125</sup>I]LSD als auch [<sup>3</sup>H]Serotonin. Eine hohe Affinität für den 5ht<sub>6</sub>-Rezeptor haben außerdem verschiedene Psychopharmaka, wie z. B. Clozapin, Amitriptylin, Clomipramin, Mianserin und Ritanserin. In intaktem Gewebe ist die Funktion des 5ht<sub>6</sub>-Rezeptors unbekannt. Er scheint aber zumindest in einigen Zellsystemen die Adenylatzyklase zu aktivieren. Genaue Kenntnisse über die Verteilung des 5ht<sub>6</sub>-Rezeptors im Gehirn gibt es ebenfalls nicht. Im Corpus striatum, Nucleus accumbens, Tuberculum olfactorium, Hippocampus und auch im Cortex konnte aber die Expression von 5ht<sub>6</sub>-Rezeptor mRNA nachgewiesen werden (Hoyer et al., 1994).

Auch der 5HT<sub>7</sub>-Rezeptor aktiviert in transfizierten Zellen die Adenylatzyklase. Seine Aminosäuresequenz ist zu 42% homolog zum 5HT<sub>1A</sub>-Rezeptor von Drosophila und zu ca. 35% homolog zu den übrigen 5HT-Rezeptoren. Selektive Agonisten oder Antagonisten gibt es bislang nicht, so daß auch die regionale Verteilung im Gehirn nicht genau bekannt ist. 5HT<sub>7</sub>-Rezeptoren finden sich aber in der Zellkultur auf Astrozyten des Frontalcortex der Ratte. Hier sind sie an die Aktivierung der Adenylatzyklase gekoppelt (Shimizu et al., 1996).

#### **2.1.5 Physiologische und neuropsychologische Funktionen des Serotonins**

In der Peripherie ist Serotonin ein Vasokonstriktor; durch seine kontrahierende Wirkung auf die glatte Muskulatur beeinflusst es auch die Darmmotilität. Thrombozytä-

res Serotonin und dessen Bindung an den 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptor spielt eine wichtige Rolle bei der Thrombozytenaggregation. Im Bereich des ZNS wurde Serotonin für die Regulation so unterschiedlicher Funktionen und Verhaltensweisen wie Appetit und Nahrungsaufnahme (Cooper, 1992), aversives Verhalten (Marsden, 1996), Sexualität (Bitran und Hull, 1987), Schlaf und Tag-Nacht-Rhythmus (Sharpley und Cowen, 1995), Belohnung (Tyers und Hayes, 1992) sowie für weitere kognitive und autonome Prozesse verantwortlich gemacht. Bislang ist allerdings unklar, inwiefern Serotonin diese Funktionen spezifisch beeinflusst oder durch generelle Koordinierung der nervösen Aktivität moduliert. Relativ konsistent ist mit elektrophysiologischen Studien lediglich gezeigt worden, daß die Aktivität des serotonergen Systems mit der Höhe des jeweiligen Erregungszustandes (Arousal) des Individuums korreliert (Rueter et al., 1997). Im wachen Zustand zeigen die serotonergen Neuronen in den Raphekernen eine konstante Feuerrate von 1 bis 5 Spikes pro Sekunde. Diese Aktivität ist so gleichmäßig, daß sie als „clock-like“ beschrieben wurde. Die Feuerrate nimmt ab, sobald das Tier schläfrig wird und schließlich einschläft. Im REM Schlaf ist keine Aktivität der serotonergen Neuronen mehr nachweisbar (Jacobs et al., 1990). Diese Befunde haben zu zwei unterschiedlichen Deutungen geführt: zum ersten könnte das Arousal bzw. die hierdurch bedingte Aktivität des Individuums selbst mit serotonerger Aktivität verbunden sein. Da im REM Schlaf eine Atonie der Skelettmuskulatur vorliegt, könnte Serotonin zum zweiten aber auch für die Steuerung motorischer Aufgaben verantwortlich sein (Jacobs und Fornal, 1993). Wird eine Katze aber starken Stressoren, wie lauten Geräuschen oder einem Hund, ausgesetzt, so kommt es zwar zu einer sympathischen Aktivierung und als Folge hiervon zu einer Abwehrreaktion. Die Feuerrate der Raphekerne bleibt aber konstant (Rueter et al., 1997). Diese Art motorischer Aktivität steht somit nicht unter Kontrolle des serotonergen Systems. Darüberhinaus scheint eine Aktivierung der serotonergen Neurotransmission die Informationsverarbeitung in afferenten Systemen zu hemmen. Ausgehend von diesen Befunden ist vermutet worden, daß das serotonerge System des Gehirns verschiedene neuronale Funktionen integriert, die für ein bestimmtes Verhalten erforderlich sind. Dies betrifft insbesondere die Unterdrückung von momentan irrelevanten Informationen.

Der Einfluß von Serotonin auf Appetit und Nahrungsaufnahme ist ebenfalls untersucht worden. Serotonin bzw. Serotoninagonisten verringern die Menge an aufgenommener Nahrung und verkürzen die Dauer der Nahrungsaufnahme während Seroto-

nin antagonisten die konsumierte Nahrungsmenge erhöhen. Wie dies genau passiert, ist noch ungeklärt. Relativ konsistent wurde aber gezeigt, daß Serotonin das Sättigungsgefühl verstärkt bzw. nach Nahrungsaufnahme früher auftreten läßt (Simansky, 1996). Der Agonist Fenfluramin (siehe 2.1.3) verringert beim Menschen die zugeführte Nahrungsmenge, die Anzahl der Nahrungsaufnahmen und die Nahrungsmenge, die zwischen den Hauptmahlzeiten gegessen wird. Die Probanden berichten über geringeren Hunger und ein „Völlegefühl“ nach geringen Nahrungsmengen. Fenfluramin führt so bei Übergewichtigen zu einer nachhaltigen Gewichtsreduktion, die nach Absetzen des Medikaments reversibel ist (Bray, 1993). Ähnliche Effekte können durch Serotonin-Wiederaufnahmehemmer hervorgerufen und durch Serotoninantagonisten verhindert werden.

Serotonin ist weiterhin an der Kontrolle neuroendokriner Funktionen beteiligt. Der Hypothalamus sezerniert verschiedene „Releasing Factors“ und kontrolliert damit die Sekretion von Hormonen des Hypophysenvorderlappens. Corticotropin releasing Hormon (CRH) führt zur Freisetzung von adrenocorticotropem Hormon (ACTH) und weiter zur Sekretion von Cortisol aus der Nebennierenrinde ins periphere Blut (Abbildung 4). Es besteht eine direkte Verbindung zwischen serotoninhaltigen Nervenendigungen und CRH-produzierenden Neuronen. Serotonin führt über  $5HT_{1A}$ ,  $5HT_2$ ,  $5HT_3$  und  $5HT_4$ -Rezeptoren zu einer Aktivierung hypothalamischer Neuronen. Die resultierende Erhöhung der CRH-Sekretion führt schließlich zu einer meßbaren Erhöhung des Cortisolspiegels im Blut nach Gabe von Serotoninagonisten oder -precursoren (Dinan, 1996). Cortisol hat eine zentrale Bedeutung für die Verarbeitung von Streß, so daß angenommen wird, daß auch serotonerge Mechanismen eine Rolle in der Neurobiologie des Stresses spielen (Lopez et al., 1999).

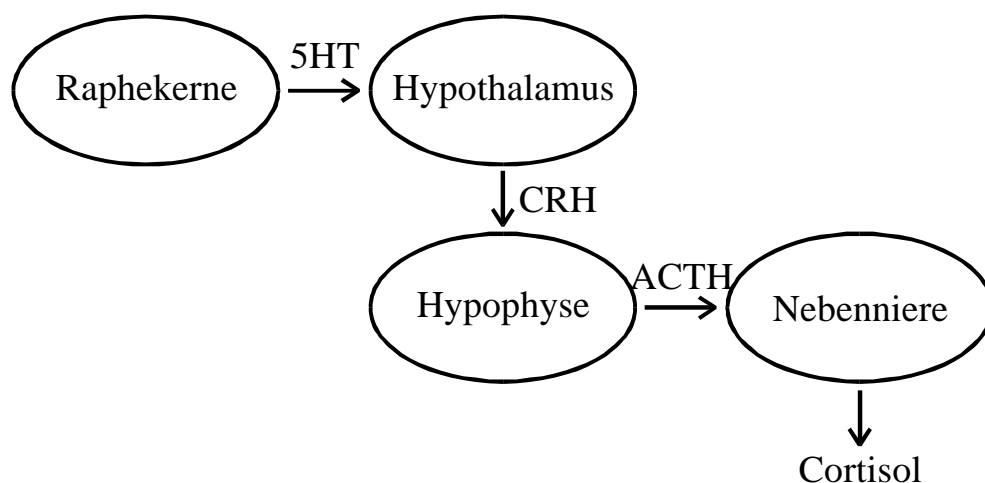


Abbildung 4: Einfluß des Serotonins auf den hypothalamisch-hypophysären Regelkreis.

Serotonin scheint auch an der Kontrolle circadianer Rhythmen beteiligt zu sein. Der Nucleus suprachiasmaticus des Hypothalamus durchläuft in 24 Stunden wiederkehrende elektrophysiologische und metabolische Zyklen, die auch nach Isolation *in vitro* erhalten bleiben. Er wird deshalb allgemein als Ursprung der circadianen Rhythmizität angesehen. Außerdem ist der Nucleus suprachiasmaticus dicht serotonerg innerviert, so daß vermutet wurde, daß Serotonin modulierend auf dessen Rhythmizität einwirkt (Pickard und Rea, 1997). Beim Hamster geht die serotonerge Innervation des Nucleus suprachiasmaticus vom medialen Raphekern aus. Tryptophandepletion im medialen, nicht aber im dorsalen Raphekern des Hamsters führt zu einer Veränderung circadianer Rhythmen. Die nächtliche Aktivphase des Tiers beginnt früher und dauert länger als vor der Tryptophandepletion (Meyer-Bernstein und Morin, 1996). Einen umgekehrten Effekt hat die systemische oder lokale Injektion des Serotoninagonisten Quipazine: diese Manipulation imitiert den Effekt von Tageslicht auf den Tag-Nacht-Rhythmus und führt zu einer verlängerten Tag-Phase (Kalkowski und Wollnik, 1999). Dieser Effekt kann auch durch 5HT<sub>2A/2C</sub>- nicht aber durch 5HT<sub>1</sub>-Agonisten hervorgerufen werden (Kennaway und Moyer, 1998). Zusammenfassend sprechen die zitierten Befunde dafür, daß serotonerge Neurotransmission durch 5HT<sub>2</sub>-Rezeptoren die Tag-Phase des Tag-Nacht-Zyklus verlängert, während Tryptophandepletion zu einer Verlängerung der Nacht-Phase führt.

Serotonin beeinflusst weiterhin den regionalen zerebralen Blutfluß. Bereits weiter oben ist erwähnt worden, daß Serotonin die glatte Muskulatur der Gefäßwände zu kontrahieren vermag (siehe 2.1.1). Da Serotonin sowohl im Hirngewebe – als Neurotransmitter – als auch im Blut – als vasoaktive Substanz – vorkommt, wurde vermutet, daß serotonerge Mechanismen für die Verbindung zwischen neuronaler Aktivität und Blutversorgung des Nervengewebes und damit für die Autoregulation der zerebralen Perfusion verantwortlich sind (Edvinsson, 1993). Tatsächlich sind die Hirngefäße dicht serotonerg innerviert (Bonvento et al., 1990; Edvinsson et al., 1983). Isolierte Meningealgefäße vermögen Serotonin so aufzunehmen und zu binden, wie es auch auf Thrombozyten und im Cortex der Fall ist. Darüberhinaus scheint Serotonin auch an noradrenergen vaskulären Synapsen als „falscher Transmitter“ zu wirken (Saito und Lee, 1987). Der physiologische Effekt von Serotonin am Gefäß ist streng konzentrationsabhängig. Bereits in nanomolaren Konzentrationen führt der Transmitter auf der Ebene der großen hirnversorgenden Gefäße zu einer ausgeprägten Vasokonstriktion bis hin

zum Vasospasmus. Ähnliche Effekte lassen sich durch Serotoninagonisten hervorrufen. An den großen Hirngefäßen blockieren 5HT<sub>1</sub>-Antagonisten und an der A. temporalis 5HT<sub>2</sub>-Antagonisten die serotonerg bedingte Vasokonstriktion (Jansen et al., 1993). Auf der Ebene der Arteriolen werden sowohl Vasokonstriktion als auch Vasodilatation beobachtet. Letzteres aber hauptsächlich dann, wenn die Gefäße durch Vorinkubation mit Prostaglandinen bereits kontrahiert waren. Als Ursache für diesen scheinbaren Widerspruch wird neben der Aktivierung serotonerger Rezeptoren diskutiert, daß Serotonin direkt mit der Gefäßmuskulatur interagiert und daß diese Interaktion vom Ausmaß des präexistenten Gefäßtonus abhängt. Auf kapillärer Ebene muß zusätzlich noch bedacht werden, daß Serotonin vermutlich die Permeabilität der Bluthirnschranke und damit die Verfügbarkeit weiterer vasoaktiver Substanzen modifiziert (Edvinsson, 1993). Auf venöser Ebene schließlich moduliert Serotonin die Gefäßkaliber und vermag so die zerebrale Perfusionsreserve zu beeinflussen (Auer und MacKenzie, 1984). Während die lokale Wirkung von Serotonin am Gefäß einfach zu bestimmen ist, ist die Untersuchung der Wirkung einer systemischen Serotoningabe auf die Hirnperfusion schwieriger. Systemisch verabreichtes Serotonin allein führt zunächst nicht zu einer Veränderung der zerebralen Perfusion. Erst nach osmotischer Schädigung der Bluthirnschranke z. B. durch Harnsäure und anschließender Serotonininjektion in die A. carotis kommt es zu einer ubiquitären Vasokonstriktion (Grome und Harper, 1983). Diese Untersuchungen belegen somit das Konzept von Serotonin als Vasokonstriktor. Studien zum Einfluß elektrischer Stimulation der Raphekerne auf die Perfusion ergaben allerdings widersprüchliche Resultate. Während bei anästhesierten Ratten erwartungsgemäß eine Reduktion der zerebralen Perfusion gefunden wird (Bonvento et al., 1989), führt die direkte Stimulation der Raphekerne bei wachen Tieren zu einer Erhöhung der Perfusion (Cudennec et al., 1989). Die Ergebnisse der letztgenannten Studien sind schwer zu interpretieren, zeigen aber, daß auch Interaktionen der Serotoninwirkung auf die Perfusion mit Anästhetika oder dem aktuellen Bewußtseinszustand bestehen könnten.

Unabhängig von der Funktion des Serotonins hat der Metabolit Melatonin, der in der Zirbeldrüse synthetisiert wird (siehe 2.1.1), eigene Funktionen. Melatonin wird in Abhängigkeit von tageszeitlichen Lichteinflüssen sezerniert. Tagsüber ist die Melatoninsekretion gering, nachts nimmt sie zu. Bei der Ratte ist tagsüber praktisch keine mRNA für des Schrittmacherenzym des Melatonins NAC nachweisbar; nachts steigt ihre Konzentration um das 150fache an. Auch die Melatoninsekretion steigt nachts in

allen untersuchten Spezies deutlich an (Cozzi et al., 1991). Diese circadiane Rhythmizität bleibt auch dann nachweisbar, wenn Tiere in dauernder Dunkelheit gehalten werden. Offensichtlich ist somit die tageszeitabhängige Belichtung nicht der einzige Schrittmacher für die Zirbeldrüse; Verbindungen zum Nucleus suprachiasmaticus sind ebenfalls für ihre Sekretionsleistung verantwortlich. Melatonin ist somit ein Hormon, das, basierend auf externen und internen Vorgaben, die peripheren Organe mit Informationen über die Tageszeit versorgt (Reiter, 1991). Beim Menschen ist es ein potentes Sedativum und Hypnotikum. Bei Tieren ist es an den jahreszeitlichen Fortpflanzungszyklen beteiligt.

### 2.1.6 Interaktionen von Pharmaka mit dem serotonergen System

Die therapeutischen Effekte vieler unterschiedlicher Pharmaka beruhen auf direkten und indirekten Interaktionen mit Serotoninrezeptoren. So ist seit langem bekannt, daß Substanzen, die die Serotonin-Wiederaufnahme durch Blockade des präsynaptischen Transporters hemmen oder den Serotoninabbau durch Inhibition der MAO blockieren, antidepressiv wirken können (Murphy et al., 1986). Übersichten über die historische Entwicklung dieser Erkenntnis geben Blier und de Montigny (1999) sowie Feighner (1999). Die ersten klinisch eingesetzten Pharmaka, die die Serotonin-Wiederaufnahme hemmen, gehörten zur strukturellen Gruppe der trizyklischen Antidepressiva. Sie beeinflussen allerdings nicht nur die Serotonin-Wiederaufnahme, sondern blockieren auch den Noradrenalintransporter. Die Pharmaka unterscheiden sich in der Affinität für den Serotonin- bzw. den Noradrenalintransporter. So ist z. B. Desipramin (Pertofran<sup>®</sup>) ein überwiegender Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer während Clomipramin (Anafranil<sup>®</sup>) vorwiegend am Serotonintransporter wirkt. Trizyklika haben darüber hinaus anticholinerge Eigenschaften, woraus die hauptsächlichsten unerwünschten Wirkungen – Mundtrockenheit, Obstipation, Harnverhalt, Augeninnendrucksteigerung – resultieren (Leonard, 1996). Neuere hochwirksame Antidepressiva weisen ein günstigeres Profil an unerwünschten Wirkungen auf. Sie sind selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, wie z. B. Fluoxetin (Fluctin<sup>®</sup>, in den USA: Prozac<sup>®</sup>) oder Paroxetin (Seroxat<sup>®</sup>) oder selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (Reboxetin, Edronax<sup>®</sup>) und haben eine sehr viel geringere Affinität für den jeweils anderen Transporter.

Anxiolytika wirken angstlösend und vermindern Spannungsgefühle und innere Unruhe ohne eigentliche antidepressive Effekte zu haben. Benzodiazepine wirken nicht auf



das serotonerge System, sondern erhöhen die inhibitorische Wirkung von GABA (Ninan, 1999). Neuartige Anxiolytika wie z. B. Buspiron (Bespar<sup>®</sup>) sind aber Agonisten am  $5HT_{1A}$ -Rezeptor, der sowohl postsynaptisch als auch somatodendritisch als Autorezeptor fungiert (siehe 2.1.4.1). Im Augenblick ist noch unklar, ob die postsynaptische Wirkung und die dadurch erhöhte serotonerge Neurotransmission oder die Aktivierung des Autorezeptors, die das Gegenteil bewirken sollte, entscheidend für den pharmakologischen Effekt des Buspiron ist.

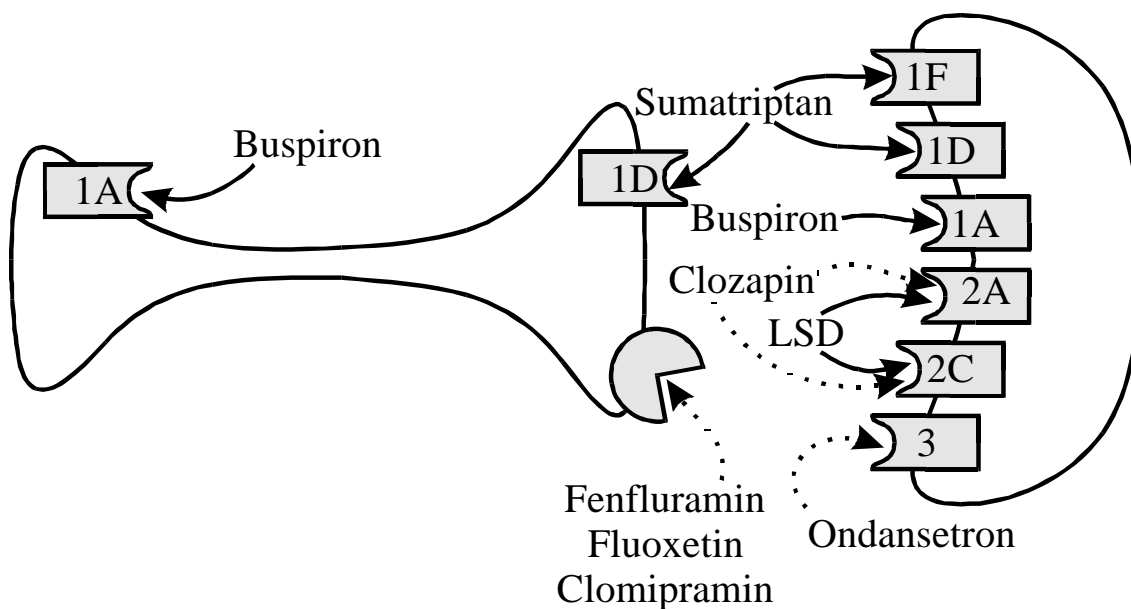


Abbildung 5: Schematische Darstellung der Wechselwirkungen verschiedener Pharmaka mit dem serotonergen System. Agonistenwirkung ist durch einen durchgezogenen und Antagonistenwirkung durch einen gepunkteten Pfeil symbolisiert. Buspiron wirkt sowohl am somatodendritischen  $5HT_{1A}$ -Autorezeptor (links) als auch postsynaptisch (rechts). Sumatriptan ist ein Agonist an verschiedenen Rezeptoren vom  $5HT_1$ -Typ. LSD und das atypische Neuroleptikum Clozapin interagieren mit dem  $5HT_{2A/2C}$ -Rezeptor. Ondansetron ist ein selektiver  $5HT_3$ -Antagonist. Fenfluramin, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer wie z. B. Fluoxetin sowie trizyklische Antidepressiva wie Clomipramin blockieren den Serotonintransporter.

Die psychoaktive Droge Lysergsäure-Diethylamid (LSD) ist ein Agonist am  $5HT_{2A}$  und  $5HT_{2C}$ -Rezeptor und scheint hierdurch seine halluzinogene Wirkung zu entfalten (Egan et al., 1998). Neuroleptika, die zur Behandlung psychotischer Symptome eingesetzt werden, wie z. B. das Butyrophenon Haloperidol (Haldol<sup>®</sup>), sind allerdings überwiegend Dopamin  $D_2$ -Antagonisten. Es wird deshalb angenommen, daß sie ihre therapeutische Wirkung auch durch eine Blockade der  $D_2$ -Rezeptoren entfalten. Neuere, sogenannte atypische Neuroleptika, wie die Substanzen Clozapin (Leponex<sup>®</sup>) und Olanzapin (Zyprexa<sup>®</sup>; Klimke und Klieser, 1995) haben im Gegensatz zu den Butyrophenonen auch noch eine  $5HT_{2A}$ -Rezeptor blockierende Wirkung. Manche atypische Neuroleptika sind zudem  $5HT_{2C}$ -Antagonisten. Sie sind klinisch auch bei Patienten hochwirksam, die gegen typische Neuroleptika therapierefraktär sind. Außerdem kommt es unter einer Therapie mit Clozapin oder Olanzapin nur sehr selten zu extrapyramidal motorischen Störungen, wie sie bei überwiegenden  $D_2$ -Antagonisten häufig gesehen werden. Diese Unterschiede bei den erwünschten und unerwünschten Wirkungen zwischen typischen und atypischen Neuroleptika wurden mit der höheren Affinität letztgenannter Substanzen für die  $5HT_{2A}$ -Rezeptoren im Vergleich zu den  $D_2$ -Rezeptoren erklärt. Ob dies tatsächlich zutrifft oder ob die atypischen Neuroleptika ihre Wirkung durch andere noch nicht bekannte Mechanismen entfalten, ist allerdings derzeit noch unklar.

Serotoninagonisten werden auch zur Behandlung der Symptome der Migräne eingesetzt. Die Pathophysiologie dieser Erkrankung ist noch weitgehend unbekannt. Die primäre Funktionsstörung scheint aber neuronalen Ursprungs zu sein und zu einer Fehlfunktion meningealer Gefäße zu führen, die eine neuronale Entzündung der Meningen und starken Kopfschmerz nach sich zieht. Allgemein wird angenommen, daß eine lokale Vasodilatation intracranieller extrazerebraler Blutgefäße und eine daraus resultierende Aktivierung von umgebenden sensorischen Bahnen des Trigeminessystems ein Schlüsselmechanismus ist, der dem migränebedingten Kopfschmerz zugrunde liegt. Dies führt wiederum zur Freisetzung von vasoaktiven Substanzen, die den Kopfschmerz, der in höheren zerebralen Zentren wahrgenommen wird, noch verstärken. Diese Zentren werden im Verlauf der Erkrankung zunehmend sensitiviert. Sumatriptan (Imigran<sup>®</sup>) ist ein Serotoninagonist, der zu einer Vasokonstriktion durch direkte Interaktion mit vaskulären  $5HT_{1B}$ -Rezeptoren führt. Außerdem kommt es durch Aktivierung von  $5HT_{1D}$ -Rezeptoren auf meningealen Nervenendigungen des N. trigeminus einerseits und im Hirnstamm andererseits zur Blockade nocizeptiver Reize (Hargreaves und

Shepherd, 1999). Neben diesen drei Mechanismen scheint auch die 5ht<sub>1F</sub>-Blockade des Sumatriptans therapeutisch bedeutsam zu sein. Der selektive 5ht<sub>1F</sub>-Agonist LY334370 hemmt die neuronale Transmission nocizeptiver Impulse im Trigemuskerngebiet und ist auf diese Weise bei Migränekopfschmerz ebenfalls therapeutisch wirksam (Shepherd et al., 1999).

Serotonin wird in hohen Konzentrationen in den chromaffinen Zellen des Darms gefunden. Serotoninfreisetzung, wie sie z. B. durch Chemotherapeutika hervorgerufen wird, führt zu einer verstärkten serotonergen Neurotransmission durch Aktivierung von 5HT<sub>3</sub>-Rezeptoren. Dies führt zu einer Depolarisation viszeraler Neuronen mit der Folge Übelkeit und Erbrechen. Durch den selektiven 5HT<sub>3</sub>-Antagonisten Ondansetron (Zofran<sup>®</sup>) wird dieser Mechanismus blockiert und Chemotherapie bedingtes Erbrechen verhindert. Möglicherweise spielen zusätzlich zentrale Wirkungen des Ondansetrons an der Triggerzone für Erbrechen der Medulla oblongata eine Rolle für den Wirkmechanismus der Substanz (Cubeddu, 1996).

Schließlich scheint Serotonin auch eine Bedeutung für die Entstehung von Eßstörungen zu haben. Diese sind häufig vergesellschaftet mit anderen Auffälligkeiten, die auf serotonerge Dysregulationen hinweisen. Eine Übersicht hierzu gibt Brewerton (1995). Therapeutisch sind bei gesteigertem Appetit bzw. Eßverhalten Serotonin-Wiederaufnahmehemmer wie z. B. Fenfluramin wirksame Appetitzügler (siehe 2.1.5). Umgekehrt sind bei Anorexie bzw. Bulimie Antidepressiva therapeutisch wirksam (Kotler und Walsh, 2000).

## **2.2 Übersicht zu biochemischen Merkmalen depressiver Patienten**

### **2.2.1 *Post mortem* Studien**

*Post mortem* Studien erlauben Einblicke in die regionale zerebrale Rezeptorkinetik, wie sie unter *in vivo* Bedingungen nicht erhoben werden könnten. Methodisch kommen die Untersuchung von Gewebehomogenaten und die quantitative Rezeptorautoradiographie zur Anwendung. Untersucht wurden bisher vor allem die Dichte der 5HT<sub>2A</sub>- und der 5HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren, die Konzentration des praesynaptischen Serotonintransporters sowie die regionale Serotoninkonzentration.

*Post mortem* Studien zur Depression haben typischerweise einige methodische Probleme: Die meisten Untersuchungen sind an Gehirnen von Personen durchgeführt wor-

den, die durch Suizid starben. Die Diagnose einer Depression nach international anerkannten Kriterien (American Psychiatric Association, 1994) ist aber bei dieser Patientengruppe häufig nicht gewährleistet. Selbst wenn eine Depression in der Anamnese bekannt war, können doch über den klinischen Zustand des Patienten zum Zeitpunkt des Todes in vielen Fällen nur Vermutungen angestellt werden. Häufig können diese Studien deshalb nur Aussagen über eine Assoziation zwischen Suizidalität und der untersuchten biologischen Variablen machen. Ob ein biochemisches Merkmal von Suizidopfern aber tatsächlich ursächlich auf eine Depression zurückgeführt werden kann oder z. B. Ausdruck einer Störung der Impulskontrolle ist, muß häufig offen bleiben. Ein weiteres methodisch bedingtes Problem ist der Zeitverzug zwischen Tod und Durchführung der Untersuchung. Idealerweise sollte er einige Stunden nicht überschreiten, weil sonst falsch niedrige Werte für Rezeptorkonzentrationen gemessen werden. Bei Kontrollpersonen, die im Krankenhaus verstorben sind, ist eine *post mortem* Untersuchung des Gehirns auch in diesem Zeitraum möglich. Bei Personen hingegen, die z. B. durch Erhängen gestorben sind, kann aber der Todeszeitpunkt in den seltensten Fällen genau eruiert werden. In der Zwischenzeit kann es bei diesen Personen deshalb bereits zu post mortalen biochemischen Prozessen und hierdurch bedingten Veränderungen im Vergleich zur Kontrollgruppe gekommen sein.

In mehreren Studien wurde die 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptordichte bei Patienten untersucht, die durch Suizid starben oder zum Zeitpunkt des Todes depressiv waren. So konnte in den ersten Studien eine Erhöhung der Serotonin 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptordichte in Gewebehomogenaten des Frontalcortex von Suizidopfern verglichen mit Personen, die eines natürlichen Todes starben, gezeigt werden (Mann et al., 1986; Stanley und Mann, 1983). Diese Daten wurden von der Arbeitsgruppe später mittels quantitativer Rezeptorautoradiographie bestätigt (Arango et al., 1990). Eine weitere Untersuchung von Suizidopfern, die zum Teil eine gesicherte praemortale Anamnese einer Depression hatten, fand eine 67prozentige Erhöhung der 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptordichte im praefrontalen Cortex und eine 97prozentige in den Amygdala (Hrdina et al., 1993). Der Befund einer erhöhten 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptordichte im Frontalcortex von Suizidopfern wurde in einer Untersuchung von 69 Patienten, von denen 32 durch Suizid starben, bestätigt (Arora und Meltzer, 1989a).

Diese Studien ließen die Frage offen, ob eine Erhöhung der 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptordichte auf Suizidalität per se oder auf eine eventuell zugrunde liegende Depression zurückzuführen ist. Eine Studie an älteren depressiven Patienten, die nicht durch Suizid starben,

zeigte mit gleicher Methodik lediglich einen Trend zu einer Erhöhung der 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptordichte bei denjenigen Patienten, die kurz vor ihrem Tod an einer Depression erkrankt waren (Ferrier et al., 1986). Diese Ergebnisse wurden später von der gleichen Arbeitsgruppe mit Autoradiographie bestätigt (McKeith et al., 1987). Schließlich untersuchte die Arbeitsgruppe weitere 15 jüngere Patienten mit anamnestischer Depression (Yates et al., 1990). Unbehandelte Patienten, die zum Zeitpunkt des Todes depressiv waren, zeigten eine signifikant höhere [<sup>3</sup>H]Ketanserinbindung an die 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren als Kontrollpersonen.

Nicht alle Autoren konnten den Befund einer erhöhten 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptordichte bei Suizidopfern bzw. Depressiven bestätigen: In einer Untersuchung von 143 Hirnen, von denen 73 von Suizidopfern stammten, von denen wiederum 48 eine praemortale Diagnose einer Depression hatten, wurde die 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptorbindung von [<sup>3</sup>H]Ketanserin bzw. [<sup>3</sup>H]Spiperon an Gewebshomogenate kortikaler und subkortikaler Strukturen untersucht (Lowther et al., 1994). Es fanden sich in keiner Region Unterschiede zwischen Suizidopfern und Kontrollen bzw. zwischen depressiven Patienten und Kontrollen. Die Autoren geben aber selbst zu bedenken, daß in dieser Studie überdurchschnittlich lange Zeitverzögerungen zwischen Tod und Untersuchung des entnommenen Materials bestehen. Dies könnte eine Erklärung für die negativen Befunde sein. Eine weitere Untersuchung von 19 Suizidopfern, die alle eine Depression hatten, fand allerdings ebenfalls keine Unterschiede in der regionalen 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptordichte zur Kontrollgruppe (Cheetham et al., 1988).

Zusammenfassend zeigt der Großteil der bisher zitierten Untersuchungen einen Zusammenhang zwischen Suizid und 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptordichte. Suizidopfer weisen in den meisten Studien höhere Rezeptordichten vor allem in frontocortikalen Regionen auf als Kontrollpersonen, so daß zumindest in einer Subgruppe der untersuchten Personen biochemische Auffälligkeiten bestehen. Die Arbeiten legen außerdem nahe, daß ein Zusammenhang zwischen der Veränderung der 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptordichte und einer Depression besteht. Hierbei besteht aber die Schwierigkeit, daß in keiner der zitierten Arbeiten Angaben zum klinischen Zustand der untersuchten Patienten zum Zeitpunkt des Todes gemacht werden können. Zwar wird in der Regel angenommen, daß die meisten Suizidopfer sich zum Zeitpunkt ihres Todes in einer depressiven Phase befanden; belegt werden kann diese Annahme aber nicht.

Eine kleinere Anzahl von Studien untersuchte die 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren bei Patienten mit anamnestisch bekannter Depression, die aber zum Zeitpunkt des Todes euthym, also klinisch gebessert waren. In einer Arbeit wurde die 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptorbindung bei älteren Patienten mit einer anamnestisch bekannten Depression, bei Alzheimerpatienten und bei psychiatrisch gesunden Kontrollpersonen verglichen (Bowen et al., 1989). Zum Zeitpunkt des Todes bestanden aber keine Symptome einer depressiven Phase. In allen untersuchten Regionen des Frontal-, Temporal- und Parietallappens war die Konzentration der 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren bei den Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe reduziert. In der pars opercularis des Frontallappens fand sich mit einer 50prozentigen Reduktion sogar ein niedrigerer Wert bei den Depressiven als bei den Alzheimerpatienten. Euthyme Patienten wurden auch in einer bereits oben zitierten Studie untersucht (Yates et al., 1990). Die Zahl der untersuchten Patienten war mit  $n = 2$  zu gering, um eine statistische Evaluation zu erlauben. Die gemessene Rezeptorkonzentration war in diesen Patienten mit  $16 \pm 7$  fmol/mg Gewebe aber deutlich geringer als in der Kontrollgruppe ( $51 \pm 10$  fmol/mg Gewebe).

Diese Arbeiten legen nahe, daß bei remittierten depressiven Patienten eine Verringerung der 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptordichte vorliegt. Zusammen mit dem vorher diskutierten Befund einer Erhöhung der 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptordichte bei Suizidopfern kann dies eine mögliche Erklärung für die Heterogenität der Befunde bei den depressiven Suizidopfern geben. Weil nach Suizid der klinisch-psychiatrische Befund zum Zeitpunkt des Todes in der Regel unbekannt ist, muß angenommen werden, daß in den Suizidstudien Patienten untersucht wurden, von denen einige zum Zeitpunkt ihres Todes depressiv andere aber euthym oder gar manisch waren. Gegenläufige Regulationszustände der 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren könnten sich deshalb in der Gesamtpopulation gegenseitig aufheben. Diese Erklärung ist noch spekulativ, könnte aber erklären, warum einige Studien keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen depressiven Suizidopfern und Kontrollen fanden.

Die 5HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren wurden ebenfalls *post mortem* untersucht. Im Cortex sind diese Bindungsstellen überwiegend postsynaptisch lokalisiert. In einer Studie wurde der Frontalcortex von 18 Suizidopfern und 18 Kontrollpersonen coronar in 1,5 cm breite Gewebeblöcke separiert, die dann autoradiographisch untersucht wurden. In 85 von 103 Blöcken fand sich eine erhöhte 5HT<sub>1A</sub>-Rezeptordichte bei den Suizidopfern (Arango et al., 1995). Dieser Befund konnte in drei weiteren Arbeiten allerdings nicht bestätigt werden (Arranz et al., 1994; Bowen et al., 1989; Lowther et al., 1997). Depressive Pati-

enten, die durch andere Ursachen als durch Selbstmord verstarben, zeigen im Vergleich zur Kontrollgruppe ebenfalls keine Unterschiede in der 5HT<sub>1A</sub>-Rezeptordichte (Yates und Ferrier, 1990). Teilt man die Gesamtgruppe der Patienten aufgrund ihres klinisch-psychiatrischen Zustandes zum Todeszeitpunkt auf, so findet sich bei euthymen Patienten allerdings eine signifikant geringere frontocorticale 5HT<sub>1A</sub>-Rezeptordichte als bei den akut Depressiven.

In den Raphekernen sind die 5HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren praesynaptisch lokalisiert und dienen als somatodendritische Autorezeptoren, die inhibitorisch auf die serotonergen Neuronen einwirken. Suizidopfer mit bekannter Depression wiesen eine um ca. 10% höhere 5HT<sub>1A</sub>-Rezeptordichte im dorsalen Raphekerne auf als Kontrollpersonen (Stockmeier et al., 1998). Zusammenfassend scheinen die postsynaptischen 5HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren ein ähnliches Regulationsmuster wie die 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren aufzuweisen: Konzentrationserhöhung bei Suizidopfern und akut Erkrankten depressiven Patienten; Verringerung der Konzentration bei remittierten Patienten. Die Dichteerhöhung der somatodendritischen Autorezeptoren im dorsalen Raphekerne bedarf einer weiteren Bestätigung. Der Befund könnte aber, so spekulieren die Autoren, für eine Verringerung der Aktivität serotonerger Neuronen sprechen.

Imipramin und selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer wie z. B. Paroxetin blockieren spezifische praesynaptische Transportproteine, die für die Wiederaufnahme und mithin für die Inaktivierung des synaptischen Serotonins zuständig sind. Mit den tritierten Pharmaka lassen sich diese Wiederaufnahmestellen selektiv darstellen. Eine Untersuchung von 12 Suizidopfern und 12 Kontrollpersonen fand eine bis zu 90prozentige Erhöhung der Imipraminbindung vorwiegend hippocampal in der Patientengruppe (Gross-Isseroff et al., 1989). Die große Mehrzahl der Studien bestätigt diesen Befund allerdings nicht (Ferrier et al., 1986; Hrdina et al., 1993; Lawrence et al., 1990; Lawrence et al., 1998).

Der Gehalt des Gehirnes an Monoaminen sowie deren Metaboliten ist ebenfalls *post mortem* untersucht worden. Eine erste Studie fand eine um ca. 20% verringerte Serotoninkonzentration im Stammhirn von Suizidopfern verglichen mit Kontrollen (Shaw et al., 1967). Dieser Befund ist allerdings später nicht bestätigt worden (Young et al., 1994). Konsistent fanden sich aber verringerte Werte für den Serotoninmetaboliten 5HIAA (Abbildung 3) als Maß für den Serotoninumsatz in verschiedenen Hirnregionen von Suizidopfern (Beskow et al., 1976; Bourne et al., 1968; Lloyd et al., 1974; Pare et

al., 1969; Young et al., 1994). Dazu muß einschränkend gesagt werden, daß die Autoren einer Studie einen Zusammenhang zwischen dem postmortalen Zeitverzug bis zur Autopsie und der 5HIAA-Konzentration fanden (Beskow et al., 1976). Korrigierten sie ihre Daten im Hinblick auf diesen Parameter, so fanden sich keine signifikanten Gruppenunterschiede mehr.

### **2.2.2 Liquoruntersuchungen**

Untersuchungen der Konzentration des Serotoninmetaboliten 5HIAA im Liquor depressiver Patienten wurden bereits in den sechziger Jahren durchgeführt. Es fanden sich verringerte Werte in der Patientengruppe verglichen mit Kontrollpersonen (Ashcroft et al., 1966; Dencker et al., 1966; Van Praag et al., 1970). Die Liquorkonzentration der 5HIAA hängt dabei vom Serotoninumsatz und von der 5HIAA-Auswaschrate aus dem Liquor ab. Dieser Abstrom des Serotoninmetaboliten kann durch Probenecid fast vollständig blockiert werden, so daß die 5HIAA-Konzentration im Liquor nach Probenecid-Gabe ansteigt und nur noch vom zerebralen Serotoninumsatz abhängt (Olsson und Roos, 1968). So zeigte sich bei einer Untersuchung von 14 depressiven Patienten eine verringerte 5HIAA-Liquorkonzentration. Nach viertägiger Behandlung mit Probenecid kam es außerdem zu einem signifikant geringeren Anstieg der 5HIAA-Liquorkonzentration als bei Kontrollpersonen (Van Praag et al., 1970).

In späteren Studien fand sich eine bimodale Verteilung der Liquorkonzentration von 5HIAA in der Patientengruppe (Asberg et al., 1976a; Asberg et al., 1976b; Olsson und Roos, 1968). Die Autoren schlossen daraus, daß lediglich eine Untergruppe depressiver Patienten meßbare Störungen des Serotoninumsatzes aufweist. Schließlich zeigte sich, daß die Subgruppe derjenigen Patienten, die Suizidversuche unternommen haben, niedrigere 5HIAA-Werte aufwiesen als andere depressive Patienten (Asberg et al., 1984b; Asberg et al., 1984a) und daß die 5HIAA-Konzentrationen nach klinischer Besserung wieder ansteigen (Traeskman et al., 1981). Dieser Parameter könnte somit nicht für die Depression allgemein sondern vielmehr für Suizidalität oder Impulskontrollstörungen bedeutsam sein. Eine Studie fand eine Korrelation zwischen Neurotizismus gemessen mit dem „Eysenck Personality Questionnaire“ bei depressiven Patienten nicht aber zwischen der Schwere der Depression und der 5HIAA-Konzentration im Liquor (Roy, 1999). Die Subgruppe von Patienten mit ausgeprägtem Neurotizismus könnte



somit ebenfalls für eine Verringerung der 5HIAA-Konzentration im Liquor bei depressiven Patienten verantwortlich sein.

In den letzten Jahrzehnten wurden umfangreiche Liquoruntersuchungen durchgeführt, die aber die frühen Befunde im wesentlichen nicht bestätigt haben. In einer Übersicht aus dem Jahre 1990 (Gjerris, 1990) werden 24 Untersuchungen aufgeführt, von denen 15 keine unterschiedliche 5HIAA-Konzentration bei Patienten und Kontrollen finden, 8 Studien finden eine 5HIAA-Verringerung bei den Patienten und eine Untersuchung beschreibt sogar eine Erhöhung dieses Parameters in der Patientengruppe. Auch zwei weitere noch danach durchgeführte Studien mit relativ großen Gruppen von 30 depressiven Patienten bzw. 120 Personen, die Suizidversuche unternommen hatten, fanden keinen Unterschied in der Liquorkonzentration von 5HIAA zur jeweiligen Kontrollgruppe (Engström et al., 1999; Reddy et al., 1992). Hinzu kommt, daß antidepressive Pharmaka, insbesondere selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer und MAO-Inhibitoren, die Liquorkonzentration von 5HIAA sogar verringern obwohl sie die serotonerge Neurotransmission anregen (Martensson et al., 1989). In neueren Übersichten wird deshalb angezweifelt, ob aufgrund von Messungen der 5HIAA im Liquor Rückschlüsse auf die Aktivität des serotonergen Systems bei depressiven Patienten überhaupt getroffen werden können (Maes und Meltzer, 1995; Mann, 1999).

### **2.2.3 Blutuntersuchungen**

Die Serumkonzentration von Tryptophan bzw. der Quotient von Tryptophan zu den anderen um den Transporter konkurrierenden Aminosäuren sind Parameter für die Tryptophanverfügbarkeit des Gehirns. Bei depressiven Patienten fand sich eine Verringerung der Tryptophanverfügbarkeit (Kung et al., 1989). Nach Tryptophaninfusion finden sich außerdem bei depressiven Patienten niedrigere Tryptophanspiegel im Plasma und eine beschleunigte Tryptophan Clearance (Swerdlow und Koob, 1987). Der Tryptophanabbau führt zur Bildung von Xanthurensäure, die im Sammelurin nachweisbar ist (siehe 2). Die Harnausscheidung von Xanthurensäure nach Tryptophanbelastung ist somit ein Maß für die Aktivität des hepatischen Tryptophanabbaus. Auch dieser Parameter ist bei depressiven Patienten untersucht worden. Unterschiede zur Kontrollgruppe fanden sich allerdings nicht (Kuikka et al., 1993). Für eine enzymatische Störung in der Leber als mögliche Ursache einer verringerten zerebralen Tryptophanverfügbarkeit, die dann zur Depression führt, besteht somit kein hinreichender Anhalt. Der Blutspiegel des

Serotonins ist in einer Untersuchung von 106 Patienten, die mehrere Suizidversuche unternommen hatten, in einem longitudinalen Design über ein Jahr hinweg untersucht worden (Verkes et al., 1998). Es fand sich eine negative Korrelation zwischen den Maßen für Depressivität und dem Serotoninspiegel.

Thrombozyten können Serotonin aufnehmen, speichern und freisetzen wie zentrale serotonerge Neuronen. Außerdem verfügen sie über Serotonintransporter und 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren. Es wurde deshalb vorgeschlagen, die Thrombozyten depressiver Patienten als Modell für das zentrale serotonerge System zu untersuchen (Langer et al., 1981; Wilson et al., 1994).

Die Mehrheit der Studien, die die Kinetik der Serotoninaufnahme in die Thrombozyten untersuchten, fand um ca. 20 bis 40% verringerte Werte bei akut depressiven Patienten verglichen mit Kontrollpersonen (Born et al., 1980; Ehsanullah, 1980; Hallstrom et al., 1976; Kelly et al., 1999; Malmgren et al., 1981; Neuger et al., 1999; Rausch et al., 1982; Rausch et al., 1986). Nicht alle Untersuchungen bestätigten diesen Befund (Murphy et al., 1970; Oxenkrug, 1979; Shaw et al., 1971; Stahl et al., 1983; Wirz-Justice und Puhlinger, 1978). Der Befund scheint zustandsabhängig zu sein, denn die erfolgreiche antidepressive Therapie mit dem neuartigen Antidepressivum INN 00835 (4-fluoro-L-phenylalanyl-trans-4-hydroxy-L-prolyl-L-arginyl-glycyl-tryptophanamid-ditrifluoroacetat) führte bei 19 behandelten Patienten zu einer signifikanten Zunahme einer vor der Behandlung reduzierten thrombozytären Serotoninaufnahme (Kelly et al., 1999). Die Unterschiede waren signifikant im Vergleich zur Placebogruppe. In einer Studie wurde die Serotoninkinetik bei 10 Patienten untersucht von denen die meisten (7) zum Zeitpunkt der Blutabnahme euthym waren (Zemishlany et al., 1982). Ein Patient war depressiv, einer manisch und einer wurde sowohl im depressiven als auch im manischen Zustand untersucht. Im Gruppenmittel war die thrombozytäre Serotoninaufnahme bei den Patienten erhöht.

Eine erste Untersuchung der Konzentration des thrombozytären Serotonintransporters mit [<sup>3</sup>H]Imipramin fand bei 16 unbehandelten depressiven Patientinnen eine verringerte Serotonintransporterdichte als bei Kontrollen (Briley et al., 1980). Der Befund wurde in drei Untersuchungen mit größeren Patientengruppen bestätigt (Langer et al., 1986; Paul et al., 1981; Raisman et al., 1981). Eine Studie fand sogar eine signifikante negative Korrelation zwischen der Konzentration der Serotonintransporter und der Schwere der depressiven Symptome (Sheline et al., 1995a). Eine Untersuchung die

[<sup>3</sup>H]Paroxetin zur Markierung der Serotonintransporter verwendete, bestätigte den Befund einer Verringerung in der Patientengruppe (Alvarez et al., 1999). Schwer zu interpretieren ist eine Studie, die zwar eine Verringerung der maximalen Bindung von [<sup>3</sup>H]Imipramin nicht aber von [<sup>3</sup>H]Paroxetin in der Patientengruppe fand (Rosel et al., 1999). Die Affinitäten für beide Substanzen zeigten keine Gruppenunterschiede. Besonders ausgeprägt war der Befund einer verringerten Serotonintransporterdichte bei denjenigen Patienten, die auf eine spätere Placebobehandlung nicht ansprachen (Sheline et al., 1995b). Die eventuelle Altersabhängigkeit der Gruppenunterschiede untersuchte eine weitere Studie. Sowohl jüngere (< 50 Jahre) als auch ältere Patienten (> 60 Jahre) zeigten dabei eine im Durchschnitt um 42% reduzierte Imipraminbindung auf Thrombozyten als die jeweilige Kontrollgruppe (Nemeroff et al., 1988). In einer aktuelleren Untersuchung wurden unter anderem Patienten untersucht, die niemals zuvor medikamentös behandelt wurden. Auch bei ihnen fand sich eine verringerte Serotonintransporterdichte, die mit einer Verringerung der Bindung von [<sup>3</sup>H]Imipramin als auch von [<sup>3</sup>H]Paroxetin einher ging (Nemeroff et al., 1994).

Zwei Arbeitsgruppen untersuchten den Effekt einer antidepressiven Behandlung auf die thrombozytären Serotonintransporter. Die erste Studie fand wieder eine verringerte thrombozytäre Imipraminbindung bei depressiven Patienten in der Ausgangsmessung vor Therapie. Nach 6 Zyklen einer elektrokonvulsiven Therapie und leichter klinischer Besserung der Patienten fand sich eine geringe Zunahme der Imipraminbindung. Der Gruppenunterschied zur Kontrollgruppe war aber weiterhin signifikant. Nach weiteren 12 bis 18 Monaten wurden die Patienten nach kompletter klinischer Remission erneut untersucht. Es fanden sich jetzt keine Unterschiede in der Serotonintransporterdichte mehr zwischen Patienten und Kontrollgruppe (Langer et al., 1986). In einer weiteren Studie wurden Patienten vor und unter Behandlung mit Imipramin untersucht (Suranyi-Cadotte et al., 1984). Wieder fand sich eine signifikant verringerte Serotonintransporterdichte in der Patientengruppe, die nach erster klinischer Besserung nur leicht, nach kompletter Remission aber bis auf Normalwerte anstieg. Die Autoren der letztgenannten Studien sehen aufgrund dieser Befunde die thrombozytäre Imipraminbindung als State Marker akut depressiver Patienten an (Langer et al., 1986; Suranyi-Cadotte et al., 1984).

Nicht alle Autoren konnten die Existenz von Gruppenunterschieden zwischen Depressiven und Kontrollpersonen bestätigen. In mindestens drei weiteren Studien fand

sich keine depressionsassoziierte Verringerung der Serotonintransporterdichte in der Patientengruppe (D'haenen et al., 1988; Lawrence et al., 1993; Mellerup et al., 1991).

Bereits in den frühen 70er Jahren wurde vorgeschlagen, die thrombozytären Serotonin 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren als Modell der neuronalen Bindungsstellen zu untersuchen (Sneddon, 1972). In der Folgezeit wurden häufig thrombozytäre 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptordichten bei depressiven Patienten und Kontrollen verglichen (Mendelson, 2000). Die meisten Studien fanden eine erhöhte Rezeptordichte in der Patientengruppe (Arora und Meltzer, 1989b; Biegon et al., 1987; Biegon et al., 1990a; Butler und Leonard, 1988; Hrdina et al., 1995; Hrdina et al., 1997; Pandey et al., 1990; Rao et al., 1998; Sheline et al., 1995a). Dies gilt auch für Patienten, die an einer saisonalen Depression leiden (Stain-Malmgren et al., 1998a). Allerdings gibt es beinahe ebenso viele Studien, die keinen signifikanten Unterschied in der 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptordichte zwischen depressiven Patienten (Alvarez et al., 1999; Bakish et al., 1997; Cowen et al., 1987; Mann et al., 1992; Rosel et al., 1999; Sheline et al., 1995b) einschließlich saisonal depressiven Patienten (Smedh et al., 1999) und Kontrollen fanden. Die beobachteten biochemischen Veränderungen dürften sich deshalb auf Subgruppen depressiver Patienten beschränken. Dazu passend fanden einige dieser Untersuchungen die Gruppenunterschiede nur (Arora und Meltzer, 1989b; Hrdina et al., 1995) bzw. ganz überwiegend (Pandey et al., 1990) zwischen weiblichen Patienten und Kontrollen, nicht aber bei Männern.

Auch die Beziehung zwischen 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptordichte auf den Thrombozyten und Suizidalität ist untersucht worden. Eine Arbeitsgruppe untersuchte depressive und suizidale Patienten und fand nur eine Verbindung der 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptordysregulation zur Depressivität, nicht aber zur Suizidalität (Biegon et al., 1990b). Die große Mehrzahl der Folgeuntersuchungen hingegen beschreibt eine Beziehung zwischen Suizidalität, nicht zwischen Depression per se, und 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptordichte (Bakish et al., 1997; Mann et al., 1992; McBride et al., 1994; Neuger et al., 1999; Pandey et al., 1995). Eine Arbeitsgruppe fand sogar eine Korrelation zwischen dem Ausmaß der körperlichen Schädigung, die durch den Suizidversuch hervorgerufen wurde, und der Höhe der 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptordichte (Mann et al., 1992; McBride et al., 1994). Demnach könnten unfallbedingt ausgeschüttete Zytokine oder andere Gewebefaktoren die biochemischen Effekte auf den Thrombozyten erklären. Dennoch erscheint es unwahrscheinlich, daß die thrombozytäre 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptordichte lediglich vom Ausmaß und somit evtl. von einer Gewebeschädigung durch einen zurückliegenden Suizidversuch beeinflusst wird.

Schließlich fanden zumindest drei Untersuchungen Erhöhungen dieses Parameters bei Patienten, die keinen ernsthaften Suizidversuch unternommen hatten (Hrdina et al., 1997; Pandey et al., 1990; Rao et al., 1998).

Erfolgreiche antidepressive Therapie führte in den meisten Untersuchungen zu einer Normalisierung der 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptordichte (Biegon et al., 1987; Biegon et al., 1990a; Butler und Leonard, 1988; Pandey et al., 1995), so daß der Befund einem zustandsabhängigen Merkmal entsprechen könnte. Im Gegensatz hierzu zeigen aber andere Studien unvermindert erhöhte 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptordichten auch bei klinisch gebesserten Patienten unter medikamentöser Therapie (Bakish et al., 1997; Cowen et al., 1987; Hrdina et al., 1997), was wiederum für ein episodendauerndes Merkmal spricht. Bei der Interpretation der letztgenannten Studien muß allerdings die pharmakologische Wirkung der antidepressiven Therapie auf die 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren bedacht werden; schließlich könnte die persistierende Erhöhung der 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptordichte ein reiner Pharmaeffekt sein. Trizyklische Antidepressiva sind 5HT<sub>2A</sub>-Antagonisten (Leonard, 1996), so daß die Akutwirkung dieser Substanzen in einer Rezeptorblockade bestehen dürfte. Über die Langzeitwirkung ist weniger bekannt. Eine Studie fand eine Erhöhung (Cowen et al., 1986), eine andere eine Verringerung (Biegon et al., 1987) der 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptordichte unter Desipramin. Der selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer Fluvoxamin führte in einer weiteren Untersuchung bei acht gesunden Normalprobanden zu einer Verringerung der 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptordichte nach einwöchiger Behandlung, die aber zu späteren Zeitpunkten wieder normalisiert war (Spigset und Mjorndal, 1997).

Die Daten über die Langzeiteffekte von Antidepressiva auf die thrombozytären 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren sind also lückenhaft, so daß aufgrund deren Wirkmechanismus derzeit nicht geklärt werden kann, ob die Dichteerhöhung der 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren bei depressiven Patienten ein zustandsabhängiges oder ein episodendauerndes Merkmal darstellt. Eine Arbeitsgruppe hat diesen Parameter deshalb bei Patienten vor und unter nicht-medikamentöser Behandlung untersucht. Patienten mit saisonaler Depression zeigten dabei keine Veränderung der erhöhten 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptordichte unter erfolgreicher Lichttherapie (Stain-Malmgren et al., 1998a). Elektrokrampfbehandlung hingegen führt sogar zu einer Erhöhung der Rezeptorkonzentration (Stain-Malmgren et al., 1998b). Diese ersten Daten sprechen zumindest nicht *für* eine krankheitsbedingte Vermehrung thrombozytärer 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren, die sich im gesunden Zustand wieder

normalisiert. Die Anzahl der bisher durchgeführten Studien ist aber zu gering, um ein abschließendes Urteil zu erlauben.

#### **2.2.4 Messung peripherer neuroendokriner Parameter als Indikator der zentralen Transmitterfreisetzung**

Experimentelle akute Freisetzung zerebralen Serotonins, z. B. durch intravenöse Gabe von Clomipramin (siehe 3.2.1.3), Fenfluramin (2.1.3) oder dem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer Citalopram führt zu charakteristischen Effekten, die im peripheren Blut meßbar werden (siehe 3.2.1.2). Dazu gehört bei Gesunden eine Zunahme der Blutkonzentrationen von Prolaktin und Cortisol. Bei akut depressiven Patienten fällt demgegenüber die Prolaktinfreisetzung in das periphere Blut sowohl nach Gabe von Fenfluramin (Lichtenberg et al., 1992; Lopez-Ibor, Jr. et al., 1988; Mitchell und Smythe, 1990; Siever et al., 1984) also auch nach Clomipramin (Golden et al., 1992) und Citalopram (Kapitany et al., 1999) geringer aus. Dies wurde gewertet als Zeichen einer herabgesetzten zentral-serotonergen Aktivität während einer depressiven Phase.

#### **2.2.5 Untersuchung zerebraler Rezeptoren bei der Depression *in vivo***

Vorteile der *in vivo* Untersuchungen Positronen-Emissionstomographie (PET) und Einzelphotonen-Emissionstomographie (SPECT) im Vergleich zu *post mortem* Studien sind, daß der klinisch-psychiatrische Status der Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung erhoben werden kann und daß die Untersuchungen wiederholbar sind. Außerdem sind *in vivo* keine Artefakte aufgrund post mortalen Zellzerfalls zu befürchten. Ein Nachteil ist die eingeschränkte räumliche Auflösung der *in vivo* Verfahren - ca. 5 mm für PET und ca. 10 bis 15 mm für SPECT - im Vergleich zur Autoradiographie, die noch Strukturen im µm-Bereich aufzulösen vermag.

Die meisten PET-Untersuchungen bei der Depression untersuchten den Glukosestoffwechsel des Gehirns mit FDG als Radiotracer. Übersichten der umfangreichen Literatur geben (Nikolaus et al., 2000; Nobler et al., 1999). Selektive und spezifische PET-Radiopharmaka zur Rezeptordarstellung, die ausreichend lipophil sind, um die Bluthirnschranke zu passieren, und damit die *in vivo* Bildgebung erst ermöglichen, wurden seit den 80er Jahren entwickelt (Wagner, Jr., 1986). Die ersten Liganden waren radioaktiv markierte Benzamide und Butyrophenone, die klinisch als Neuroleptika ein-

gesetzt werden und relativ selektiv an die Dopamin D<sub>2</sub>-Rezeptoren binden (Farde et al., 1985; Jovkar et al., 1990; Satyamurthy et al., 1986). Etwas später wurden auch Radioliganden gefunden, die selektiv an opioiderge Rezeptoren (Frost et al., 1985; Frost et al., 1990) binden. Butyrophenone, die eigentlich D<sub>2</sub>-Liganden sind, binden zusätzlich an Serotonin 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren. Da D<sub>2</sub>-Rezeptoren ganz überwiegend im Neostriatum und 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren in höchster Konzentration im Cortex vorkommen (siehe 2), wurden diese Liganden zunächst auch zur Darstellung der cortikalen Serotonin 5HT<sub>2A</sub>-Bindungsstellen eingesetzt. Später wurden die selektiven 5HT<sub>2A</sub>-Radiotracer Setoperone (Blin et al., 1988) und Altanserin (Lemaire et al., 1991) entwickelt. Beide Radiopharmaka sind selektive 5HT<sub>2A</sub>-Antagonisten und werden für die PET-Messungen <sup>18</sup>F-markiert.

Der wichtigste Radioligand zur Darstellung der Dopamin D<sub>2</sub>-Rezeptoren mit SPECT ist <sup>123</sup>I-markiertes (S)-N-[(1-Ethyl-2-Pyrrolidiny)]Methyl-2-Hydroxy-3-Iodo-6-Methoxybenzamide (IBZM; Kung et al., 1989). IBZM hat klinische Indikationen in der Diagnostik des M. Parkinson sowie bei der Verlaufskontrolle einer Neuroleptikabehandlung bei der Schizophrenie (Larisch und Klimke, 1998). Untersuchungen der Benzodiazepinrezeptoren sind mit dem Liganden Iomazenil, der für SPECT mit <sup>123</sup>I markiert werden kann, möglich (Beer et al., 1990). Die Darstellung weiterer Rezeptorsysteme mit SPECT ist bisher im großen Maßstab nicht möglich. Es existieren aber Mitteilungen über die Entwicklung weiterer selektiver Radioliganden für die Dopamin D<sub>1</sub>- und die Serotonin 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren.

Als erstes Neurotransmittersystem wurden bei der Depression die Dopamin D<sub>2</sub>-Rezeptoren untersucht (Wong et al., 1985). Die Arbeitsgruppe war dabei allerdings überwiegend an der Schizophrenie interessiert und untersuchte drei Gruppen von Probanden mit [<sup>11</sup>C]Methylspiperon und PET: schizophrene Patienten, Patienten mit bipolarer Depression und psychiatrisch unauffällige Normalprobanden. Unterschiede in der Dopamin D<sub>2</sub>-Rezeptorbindung im Nucleus caudatus zwischen Depressiven und den anderen Gruppen fanden sich nicht. In einer späteren Untersuchung wurden 21 unipolar depressive Patienten und 11 Kontrollpersonen mit SPECT und IBZM untersucht (D'haenen und Bossuyt, 1994). Es fand sich eine erhöhte Dopamin D<sub>2</sub>-Rezeptordichte im Striatum der Patienten.

Obwohl es Hinweise auf eine Verbindung zwischen Dopamin und Depression gibt (Muscat et al., 1992; Willner, 1983), steht die Untersuchung der Dopaminrezepto-

ren bei der Depression nicht im Mittelpunkt des wissenschaftlichen Interesses. Im Licht der vorherigen Kapitel sollte eher serotonergen Mechanismen eine zentrale Bedeutung in der Pathophysiologie der Depression zugeschrieben werden. Wir haben deshalb die Wechselwirkungen zwischen Dopamin  $D_2$ -Rezeptoren und einer serotonergen antidepressiven Therapie untersucht (Larisch et al., 1997). Diese Studie untersuchte, ob eine klinisch effektive Therapie mit einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer zu einer meßbaren Veränderung der striatalen Dopamin  $D_2$ -Rezeptordichte führt. Dafür wurden 13 Patienten mit der Diagnose einer *Major Depression* mit IBZM und SPECT untersucht. Bei jedem Patienten wurden zwei Messungen - vor und unter Serotonin-Wiederaufnahmehemmung - durchgeführt. Eine Zunahme der striatalen  $D_2$ -Rezeptorbindung des IBZM wurde bei denjenigen Patienten gefunden, die eine klinischen Besserung unter der Therapie zeigten (Responder). Bei den Patienten hingegen, die auf die Behandlung nicht oder kaum ansprachen (Non-Responder), blieb die striatale  $D_2$ -Rezeptorbindung im zeitlichen Verlauf konstant oder fiel sogar ab. Die Zunahme der  $D_2$ -Rezeptorbindung unter Therapie korrelierte mit der klinischen Besserung, die mit der Hamilton Depressionsskala (HAMD; Hamilton, 1960) gemessen wurde. Der Pearson Korrelationskoeffizient  $r$  lag bei 0,56 für das rechte und 0,57 für das linke Striatum (beide  $p < 0,05$ ).

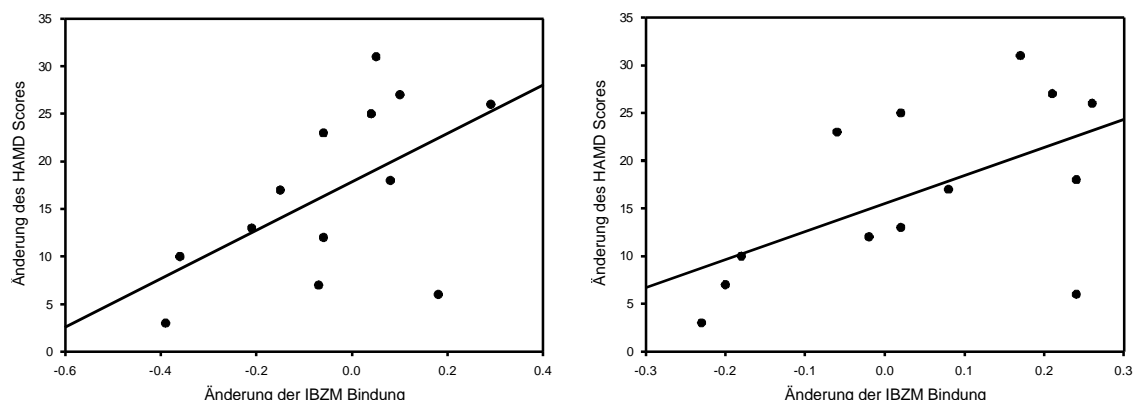


Abbildung 6: Korrelation zwischen Änderung der IBZM Bindung und klinischer Besserung. Dargestellt sind Meßwerte von 13 Patienten im rechten und im linken Corpus striatum.



Explorativ haben wir im Rahmen dieser Studie weitere Hirnregionen untersucht, die möglicherweise eine Bedeutung für die Depression haben. Dabei zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen Änderung der D<sub>2</sub>-Rezeptorbindung und klinischer Besserung auch im vorderen Gyrus cinguli. Der Korrelationskoeffizient betrug 0,77 und blieb auch nach Bonferroni Korrektur des Alphafehlers signifikant auf dem 5%-Niveau.

Zusammenfassend kam es also bei den Respondern zu einer Zunahme und bei den Non-Respondern eher zu einer Abnahme bzw. keiner Änderung der Dopamin D<sub>2</sub>-Rezeptordichte unter serotonerger Medikation. Dafür waren zwei Erklärungen denkbar. Zum einen können die Ausgangswerte der Responder normal hoch gewesen und im Verlauf der Behandlung auf erhöhte Werte angestiegen sein. Zum zweiten können aber auch ursprünglich verringerte Werte durch die erfolgreiche Therapie normalisiert worden sein. Die erste Erklärung würde für einen pharmakologischen Effekt der serotonerger Medikation auf die D<sub>2</sub>-Rezeptoren sprechen, der nicht unbedingt mit der Depression assoziiert sein muß. Die zweite Erklärung hingegen spricht für eine Beteiligung der D<sub>2</sub>-Rezeptoren an der Pathophysiologie der Depression. Zur Differenzierung zwischen diesen beiden Erklärungen haben wir zusätzlich eine Gruppe mit gesunden Normalprobanden untersucht und deren Ergebnisse mit den Patienten verglichen (Klimke et al., 1999).

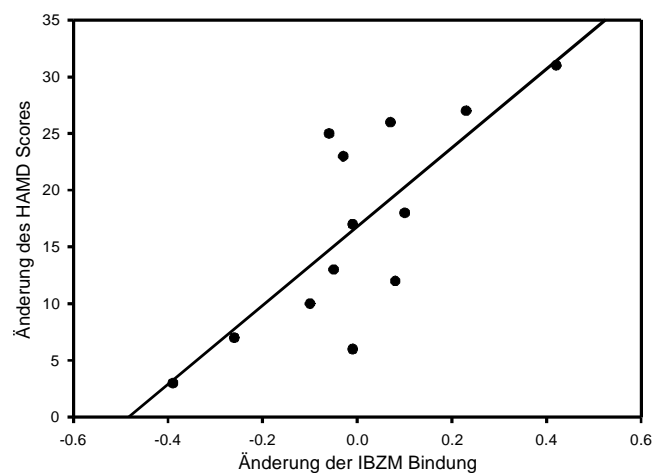


Abbildung 7: Korrelation zwischen Änderung der IBZM Bindung im vorderen Gyrus cinguli und klinischer Besserung.

Es zeigte sich, daß die Dopamin D<sub>2</sub>-Rezeptorbindung bei den Respondern im Vergleich zur Kontrollgruppe und den Non-Respondern vor der Therapie signifikant verringert war (Abbildung 8), so daß von einer Beteiligung der D<sub>2</sub>-Rezeptoren an der Pathophysiologie der Depression ausgegangen werden kann. Bei dieser *post hoc* Datenanalyse sind 80% der Patienten bezüglich ihres Ansprechens auf die Medikation korrekt charakterisiert worden. In weiteren Studien soll deshalb untersucht werden, inwiefern die beschriebene Methode geeignet ist, prospektiv Aussagen über den zu erwartenden Therapieerfolg zu treffen. Die in der Psychiatrie bisher verwendeten soziodemographischen Prognosefaktoren erlauben eine korrekte Klassifizierung der Patienten in Responder und Non-Responder in nicht mehr als 67% aller Fälle (Hirschfeld et al., 1998).

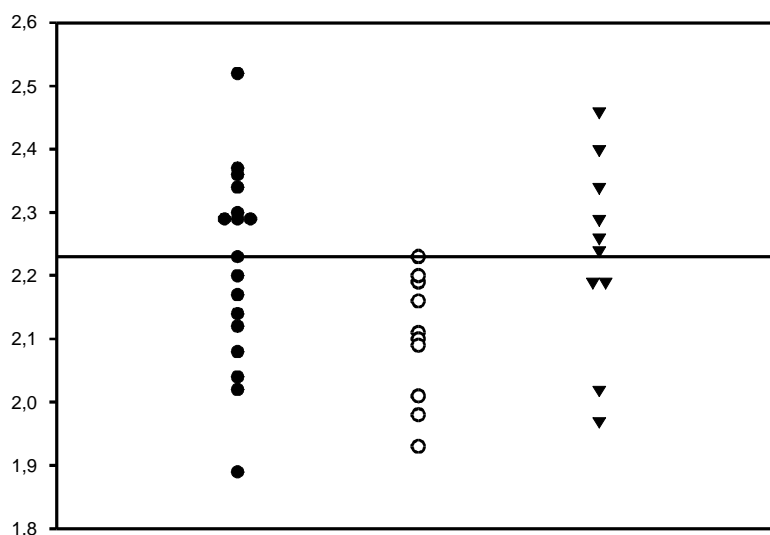


Abbildung 8: Dopamin D<sub>2</sub>-Rezeptorbindung, gemessen als Quotient aus IBZM Aufnahme in einer Region mit spezifischer (Striatum) und einer Region mit nicht-spezifischer Bindung (Cerebellum). Dargestellt sind experimentelle Daten bei einer Kontrollgruppe (gefüllte Kreise), bei depressiven Patienten, die auf eine Therapie mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern ansprachen (Responder; offene Kreise) und bei Patienten, die auf die Therapie nicht respondierten (Non-Responder; Dreiecke). Die horizontale Linie entspricht dem Median der Kontrollgruppe. Die Abbildung demonstriert die verringerte D<sub>2</sub>-Rezeptorbindung bei den Respondern im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen.

Zwei bisherige Arbeiten untersuchten den zerebralen Serotonintransporter bei depressiven Patienten *in vivo*. In der ersten Studie wurden 15 akut erkrankte Patienten und 15 Kontrollpersonen mit  $^{123}\text{I}$ -markiertem Beta-carbomethoxy-3-beta-(4-iodophenyl)tropane ( $^{123}\text{I}$ β-CIT) und SPECT untersucht. Es zeigte sich eine 18prozentige Reduktion der Serotonintransporterdichte im Hirnstamm der Patientengruppe (Malison et al., 1998). In der zweiten Studie wurden 11 Patienten mit saisonaler Depression und 11 Kontrollpersonen mit dem gleichen Liganden untersucht. Auch in dieser Patientengruppe fand sich eine signifikante Reduktion der Serotonintransporterdichte um 15% (Willeit et al., 2000). Diese war allerdings im Thalamus bzw. im Hypothalamus lokalisiert, während sich im Hirnstamm keine Veränderungen bei den Patienten zeigten.

Die  $5\text{HT}_{1\text{A}}$ -Rezeptoren wurden bei depressiven Patienten bislang zweimal *in vivo* mit dem spezifischen Liganden  $^{11}\text{C}$ WAY-100635 untersucht. Eine erste Studie verglich die Rezeptordichte im mesialen Temporalcortex und in den Raphekernen von zwölf unbehandelten Patienten mit acht Kontrollpersonen (Drevets et al., 1999). Es fanden sich Reduktionen der  $5\text{HT}_{1\text{A}}$ -Rezeptordichte von teilweise mehr als 40% in der Patientengruppe. In einer weiteren Studie wurden die  $5\text{HT}_{1\text{A}}$ -Rezeptoren bei 25 Patienten, von denen 15 unbehandelt waren, und 18 Kontrollpersonen untersucht (Sargent et al., 2000). Wieder fand sich eine Verringerung der Rezeptordichte in der Patientengruppe, die große Teile des Cortex umfaßte. Die größten Unterschiede fanden sich orbitofrontal und im vorderen Gyrus cinguli, während die Reduktion im mesialen Temporalcortex mit 10% erheblich geringer ausfiel als in der Arbeit von Drevets und Mitarbeitern. In den Raphekernen unterschied sich die  $5\text{HT}_{1\text{A}}$ -Dichte in dieser Studie nicht signifikant zwischen Patienten und Kontrollen.

Auch die Serotonin  $5\text{HT}_{2\text{A}}$ -Rezeptoren sind bei Patienten mit Depression *in vivo* untersucht worden. In der ersten Studie wurden SPECT-Messungen mit  $^{123}\text{I}$ Iodoketanserin bei Patienten und gesunden Kontrollpersonen durchgeführt. Es fand sich eine erhöhte Akkumulation des Radioliganden im Parietalcortex der Patientengruppe (D'haenen et al., 1992). In der ersten Studie mit PET, die die  $5\text{HT}_{2\text{A}}$ -Rezeptordichte bei akut erkrankten Patienten und Normalprobanden verglich, wurde  $^{18}\text{F}$ Altanserin als Radioligand eingesetzt (Biver et al., 1997). Es fand sich eine Verringerung der Altanserinakkumulation in einer Region, die den rechten posterolateralen Orbitofrontalcortex und die vordere Inselregion auf der rechten Seite einschloß. Scheinbar widersprechen sich also die Ergebnisse der beiden genannten Studien. Zur Daten-

auswertung wurde in der zweiten Untersuchung das statistisch parametrische Mapping (SPM) der spät-statischen Aufnahmen der Radioaktivitätsakkumulation eingesetzt (Friston et al., 1995). Diese Methode entspricht einer ANCOVA, bei der die globale Radioaktivitätskonzentration als Confounder angesehen wird und erlaubt einen voxelweisen regionalen Vergleich der darüber hinaus gehenden Variation der Radioaktivitätsakkumulation zwischen Patienten und Kontrollen. Allerdings werden globale Unterschiede zwischen den beiden Gruppen mit dieser Methode übersehen, was bei der Interpretation der Daten bedacht werden muß. So könnte z. B. auch eine Erhöhung der 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptordichte im gesamten Cortex außerhalb der oben beschriebenen Region die experimentellen Ergebnisse erklären. In einer dritten PET Studie wurde eine geringere Akkumulation von [<sup>18</sup>F]Setoperone im Frontalcortex von sieben medikamentenfreien Patienten mit einer akut depressiven Phase verglichen mit Kontrollpersonen gleichen Alters und Geschlechts gefunden (Attar-Levy et al., 1999). In anderen Hirnregionen fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Nach erfolgreicher antidepressiver Therapie mit dem Trizyklicum Clomipramin nahm die Setoperonebindung im gesamten Cortex um 18% ab. Die Autoren schlossen daraus, daß ihr Befund durch eine Wechselwirkung zwischen Antidepressiva und cortikalen 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren als Folge der Therapie zu erklären sei. Eine weitere PET-Studie mit [<sup>18</sup>F]Setoperone fand keine Gruppenunterschiede zwischen Patienten und Normalprobanden (Meyer et al., 1999). Weiterhin wurden ältere depressive Patienten, Patienten mit einem Morbus Alzheimer, von denen einige zusätzlich an einer Depression litten, und gesunde Kontrollpersonen mit [<sup>18</sup>F]Altanserin untersucht (Meltzer et al., 1999). Auffälligkeiten der Altanserinbindung wurden weder in der Gruppe der depressiven Patienten noch in denjenigen Patienten mit Depression und Alzheimerscher Demenz gefunden. Schließlich wurden in der derzeit letzten Untersuchung 20 depressive Patienten und 20 gesunde Kontrollpersonen mit [<sup>18</sup>F]Setoperone untersucht (Yatham et al., 2000). Die Patienten waren akut erkrankt, erhielten in den letzten zwei Wochen vor der PET-Messung aber keine antidepressive Medikation. Es zeigte sich in dieser Studie eine Reduktion der 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptordichte um mehr als 20% im gesamten Cortex der Patienten.

Zusammenfassend spiegeln die *in vivo* Daten der 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptordichte bei akut erkrankten depressiven Patienten die Ergebnisse der *post mortem* Untersuchungen wider. Allenfalls Subgruppen der Patienten zeigen eine Beteiligung – zumeist eine Re-

duktion – der 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptordichte. Konsistente krankheitsassoziierte Merkmale finden sich bei akut erkrankten Patienten aber nicht. Daten über den Funktionszustand der 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren bei Patienten, die eine depressive Phase durchgemacht haben, fehlen in der Literatur.

### **2.3 Zusammenfassung des Forschungsstandes**

In den vorherigen Kapiteln wurde dargestellt, daß mit unterschiedlichen methodischen Ansätzen Hinweise auf eine Beteiligung des Serotonins an der Depression gefunden wurden. Es wurde aber auch gezeigt, daß experimentellen Befunde, die in einer Studie Depressive von Gesunden unterschieden, unter Umständen in einer weiteren Studie nicht mehr nachweisbar waren. Somit kann als sicher angenommen werden, daß nicht alle Patienten, die an einer Depression erkranken, auch obligat eine Störung der serotonergen Neurotransmission aufweisen. Tatsächlich treten depressive Störungen auch im Gefolge anderer Erkrankung – Demenz, Morbus Parkinson etc.– auf (Mayberg, 1994), so daß angenommen werden muß, daß das klinische Bild durch unterschiedliche Ursachen hervorgerufen werden kann. Im Sinne der oben bereits zitierten Serotoninhypothese der Depression (Maes und Meltzer, 1995) sprechen die Literaturbefunde somit eher dafür, daß eine verringerte serotonerge Funktion bei einem Individuum eine erhöhte Vulnerabilität für eine Depression bedingt. Eine serotonerge Funktionsstörung, die konsistent bei all denjenigen Menschen nachweisbar ist, die im Verlauf ihres Lebens an einer Depression erkranken, konnte hingegen bisher nicht nachgewiesen werden. So ist es denkbar, daß eine serotonerge Funktionsstörung die biologische Ursache für die Entwicklung einer Depression in einem Individuum ist, bei einem weiteren depressiven Patienten aber keine Auffälligkeit des serotonergen Systems oder sogar überhaupt keine biologische Abnormalität vorliegt.

Es ist bekannt, daß nicht alle depressiven Patienten auf eine medikamentöse Therapie ansprechen. Selbst die heute verfügbaren selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer führen bei manchen Patienten nicht zu einer befriedigenden klinischen Besserung der Symptome. Tatsächlich ist in einem unselektionierten Patientengut eine Psychotherapie genauso effektiv wie eine medikamentöse Behandlung mit einem Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (Horgan, 1996). Auch diese Befunde sprechen für die Existenz unterschiedlicher Gruppen depressiver Patienten, wozu auch eine "Serotonin Depression" (Asberg et al., 1976a) gehören könnte.

Verschiedene Studien haben einen genetischen Hintergrund für depressive Störungen nahegelegt. Patientenkollektive mit gehäuftem familiären Auftreten von Depressionen fanden sich bei Angehörigen der Amish-Sekte (Ginns et al., 1996) sowie in geographisch abgegrenzten Regionen wie Schottland (Blackwood et al., 1996), Island (Gurling et al., 1995), Finnland (Pekkarinen et al., 1995) und Costa Rica (Freimer et al., 1996). Die Existenz genetischer Faktoren beweist, daß biologische Ursachen eine Depression verursachen können.

### 3 Eigene Untersuchungen

#### 3.1 Fragestellung

Wie oben ausgeführt wurde, muß angenommen werden, daß eine depressive Störung bei unterschiedlichen Patienten auch unterschiedliche Ursachen haben kann. Deshalb ist für Studien die Homogenität der untersuchten Population besonders wichtig. Unser Ziel war es deshalb, ein Kollektiv von Patienten mit genetischer Prädisposition für eine Depression zu untersuchen. Eine genaue Charakterisierung serotonerger Auffälligkeiten bei diesen Patienten könnte möglicherweise beispielhaft zeigen, wie eine Störung des serotonergen Systems zu einer klinisch apparenten Depression führen kann. Falls der angenommene genetische Defekt tatsächlich direkt oder indirekt eine serotonerge Störung bedingt, so sollte sie auch bei solchen Patienten nachweisbar sein, die zum Zeitpunkt der Untersuchung keine depressiven Symptome aufweisen. Wir haben deshalb bewußt Patienten mit einer durchgemachten depressiven Phase, die sich in Remission befanden, untersucht. Konkret wurden drei Fragestellungen bearbeitet.

1. Weisen Patienten, die nach einer durchgemachten Depression remittiert sind, Auffälligkeiten der Prolaktinantwort nach Clomipramin-Challenge auf?
2. Finden sich Veränderungen der regionalen zerebralen Serotonin 5HT<sub>2</sub>-Rezeptordichte bei diesen Patienten?
3. Ist die Serotoninfreisetzung experimentell meßbar und lassen sich Störungen der Serotoninfreisetzung bei Patienten beobachten?

Im Folgenden werden drei Experimente, die wir zu den genannten Fragestellungen durchgeführt haben, beschrieben.

#### 3.2 Untersuchung der neuroendokrinen Effekte des Clomipramins auf hereditär depressive Patienten

In Kapitel 2.2.4 ist beschrieben worden, daß bei depressiven Patienten nach einer serotonergen Challenge eine reduzierte Prolaktinfreisetzung im Vergleich zu Kontrollprobanden zu beobachten ist. Unklar ist, ob dies ein *state* Marker einer depressiven Phase (O'Keane et al., 1992; Shapira et al., 1993; Upadhyaya et al., 1991) oder ein *trait* Marker, der nach einer durchgemachten Depression weiterbesteht (Flory et al., 1998; Kasper et al., 1990) ist. Diskutiert wird auch eine Verbindung der neuroendokrinen Auf-

fälligkeiten mit Suizidalität oder aggressivem bzw. impulsivem Verhalten (Coccaro et al., 1989) sowie mit weiteren Krankheitsmerkmalen wie z. B. Therapieresistenz (Prochazka et al., 2000). Unser Ziel war es deshalb, zu untersuchen, ob eine gegenüber gesunden Probanden reduzierte Prolaktinfreisetzung auch außerhalb einer depressiven Phase zu beobachten ist. Dafür haben wir den Clomipramin-Challenge-Test (siehe 2.2.4) bei remittierten depressiven Patienten durchgeführt, die aus großen andalusischen Familien stammen, in denen seit mehreren Generationen gehäuft Fälle einer affektiven, vorwiegend bipolaren Psychose auftreten. Sollte sich bei diesen Patienten eine reduzierte Prolaktinfreisetzung nach Clomipramin auch ohne depressive Symptome oder Zeichen der Suizidalität finden, so wäre dies ein Hinweis auf einen trait Marker.

### **3.2.1 Methode**

#### **3.2.1.1 Patienten und Probanden**

In der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Heinrich-Heine-Universität konnten 1995 zwei potentielle bipolar depressive Indexpatienten identifiziert werden, die aus einer andalusischen Großfamilie mit auffälliger Häufung affektiver Psychosen stammten. Die meisten Mitglieder der Familie leben in Südspanien, in Bergdörfern nördlich von Málaga. Es wurde daraufhin Kontakt mit dem Psychiatrischen Dienst der Provinz Málaga und den dort beschäftigten Psychiatern aufgenommen. Ein Studium der dortigen Krankenakten ergab Hinweise auf die Existenz von 12 Großfamilien mit einer auffälligen Häufung an depressiven Störungen über mehrere Generationen. Praktisch alle Familienangehörigen lebten seit mehreren Generationen in einer geographisch abgegrenzten Region mit einer Größe von ca. 50 km<sup>2</sup>. Ein Beispiel für einen Stammbaum gibt Abbildung 9.

Alle lebenden Familienangehörigen wurden von einem in Genetik und Psychiatrie erfahrenen Untersucher mit den standardisierten Interviews SADS-L (Endicott und Spitzer, 1979) und FISC (Mannuzza et al., 1985) befragt. Hierdurch konnte eine Lebenszeitdiagnose einer *Major Depression* nach DSM-IV-Kriterien (American Psychiatric Association, 1994) bei Patienten gestellt und bei gesunden Angehörigen ausgeschlossen werden. In beiden Gruppen wurden andere psychiatrische Erkrankungen, insbesondere Alkoholismus oder Drogenabhängigkeit ausgeschlossen. Alle untersuchten Familienangehörige wurden über die Ziele der vorliegenden Studie aufgeklärt



und nach ihrer Bereitschaft befragt, an der Untersuchung teilzunehmen. Insgesamt gaben 20 Patienten und 13 gesunde Angehörige ihr schriftliches Einverständnis. Davon wurde eine Kontrollperson nicht in die Datenauswertung aufgenommen, weil sie zum Zeitpunkt der Untersuchung an depressiven Symptomen litt, die medikamentös behandelt wurden. Das Untersuchungsprotokoll ist von der lokalen Ethikkommission genehmigt worden.

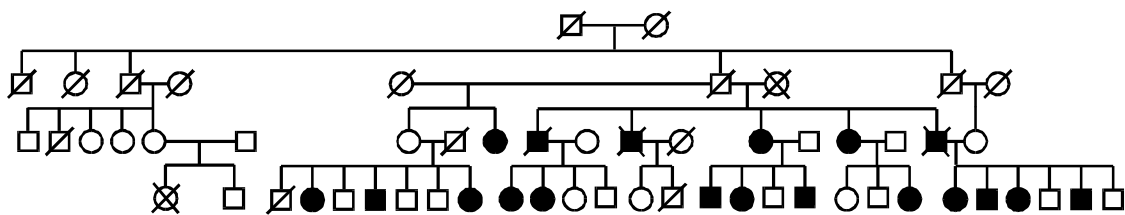


Abbildung 9: Beispiel für einen Stammbaum von einer der von uns identifizierten Familien. Dargestellt sind vier Generationen ausgehend von gemeinsamen Ahnen. Die Nachkommen der letzten Generation, von denen zum Zeitpunkt der Untersuchung keiner älter als 10 Jahre war und noch keiner Zeichen einer Depression aufwies, sind nicht mit abgebildet. Quadrate symbolisieren Männer und Kreise entsprechen Frauen. Die offenen Symbole bedeuten, daß für die Diagnose einer Depression kein hinreichender Anhalt besteht. Die gefüllten Symbole repräsentieren Personen, bei denen mit standardisierten Interviews eine Lebenszeitdiagnose einer *Major Depression* gestellt wurde. Einmal durchgestrichene Symbole bedeuten, daß die Person verstorben ist. Doppelt durchgestrichene Symbole bedeuten Tod durch Suizid.

Tabelle 2: Patienten und Probanden. Die Familien (Fx) sind in der ersten Spalte mit A bis K bezeichnet. Die zweite Spalte gibt den Status (Sx) der untersuchten Person an: P = Patient, FH- = Angehöriger mit leerer Familienanamnese, FH+ = Angehöriger mit positiver Familienanamnese. Die dritte und vierte Spalte gibt die Diagnose nach DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994) und die Verwandtschaftsbeziehung an. Die letzten beiden Spalten beinhalten den Summenscore der Hamilton Depressionsskala (HAMD) und die aktuelle Medikation.

Fx	Sx	Gx	Ax	Diagnose (DSM-IV)	Verwandtschaftsbeziehung	HAMD	Medikation
A-1	P	f	38	bipolar I	Ehefrau von A-2	5	Lithium
A-2	FH-	m	42	-	Ehemann von A-1	-	-
B-1	P	f	45	bipolar I	Mutter von B-2	1	Amitriptylin, Alprazolam
B-2	FH+	f	20	-	Tochter von B-1	-	-
C-1	P	m	37	bipolar I	Bruder von C2	13	Lithium, Diazepam
C-2	P	m	29	bipolar I	Bruder von C-1	6	Haloperidol, Clozapin
C-3	FH+	f	44	-	Schwester von C-1	-	-
C-4	FH+	f	34	-	Schwester von C-1	-	-
C-5	FH+	m	21	-	Bruder von C-1	-	-
D-1	P	f	63	bipolar I	Mutter von D-2	0	Sertralin
D-2	P	f	38	bipolar I	Tochter von D-1	0	Lithium, Haloperidol
D-3	FH-	m	65	-	Ehemann von D-1	-	-
D-4	FH-	m	45	-	Ehemann von D-3	-	-
E-1	P	m	64	bipolar I	Vater von E-2	0	Haloperidol
E-2	P	m	35	bipolar I	Sohn von E-1	10	Venlafaxin, Sulpirid, Diazepam
F-1	P	m	67	bipolar I	Vater von F-2	1	Fluoxetin, Valproate
F-2	FH+	m	34	-	Sohn von F-1	-	-
G-1	P	f	62	bipolar I	Schwester von G-2	2	-
G-2	P	f	54	bipolar I	Schwester von G-1	6	Lithium, Valproate, Sertralin, Imipramin
H-1	P	m	42	recurrent depression	Bruder von H-2	6	Fluoxetin, Lorazepam
H-2	P	f	38	recurrent depression	Schwester von H-1	6	Lithium, Paroxetin, Clomipramin, Lorazepam
H-3	FH-	f	32	-	Ehefrau von H-1	-	-
H-4	P	f	61	bipolar I	Mutter von H-1, -2, -5, -6, -7	19	-
H-5	FH+	m	32	-	Sohn von H-4	-	-
H-6	P	m	38	recurrent depression	Sohn von H-4	0	-
H-7	P	m	29	bipolar II	Sohn von H-4	0	-
H-8	FH-	f	29	-	Ehefrau von H-7	-	-
H-9	P	f	43	bipolar I	Nichte von H-4	0	-
I-1	P	f	22	recurrent depression	Ehefrau von I-2	0	-
I-2	FH-	m	36	-	Ehemann von I-1	-	-
J-1	P	m	47	bipolar I		3	Lithium, Valproate
K-1	P	m	36	recurrent depression	Ehemann von H-2	7	Fluphenazin Decanoat, Imipramin, Fluoxetin, Flurazepam

Nach DSM-IV-Kriterien lag diagnostisch bei 14 der Patienten eine bipolare Depression Typ I, bei einem Patienten eine bipolare Depression Typ II und bei fünf Pati-

enten eine rezidivierende Depression vor. Sechs der 12 Kontrollpersonen waren Angehörige ersten Grades von untersuchten Patienten. Sechs weitere Kontrollen waren Ehegatten und nicht blutsverwandt. Unmittelbar vor dem Clomipramin Challenge-Test wurde der klinische Status aller Versuchspersonen mit der HAMD bestimmt. Der mittlere HAMD-Score der Patienten betrug 3,9 mit einer Standardabweichung von 5 und zeigte somit eine weitgehende Rückbildung depressiver Symptome in der Patientengruppe an. Zwei Patienten lagen mit HAMD-Scores von 13 bzw. 19 deutlich oberhalb des Mittelwertes der restlichen Gruppe. Sie waren aber aufgrund vorhergehender klinischer Erfahrungen soweit wie möglich remittiert und erfüllten keine aktuellen Kriterien einer depressiven Phase im Sinne der *Major Depression* (American Psychiatric Association, 1994). Keiner der Patienten war in den sechs Monaten vor der Untersuchung hospitalisiert. Das Auftreten von serotonininduzierten vegetativen Symptomen nach Clomipramin wurden anhand einer Drei-Punkteskala quantifiziert (0 = keine Beschwerden, 1 = geringe Übelkeit für weniger als 15 Minuten, 2 = starke Übelkeit für mehr als 15 Minuten oder Erbrechen).

Alle Kontrollpersonen waren seit mindestens zwei Wochen unmediziert und ohne Alkoholkonsum. Von den Patienten waren sechs unmediziert. Die übrigen Patienten standen unter Dauermedikation bis 12 Stunden vor der Untersuchung. Aus ethischen Gründen, um kein Rezidiv zu riskieren, wurde nicht versucht, die Patienten für längere Zeit ohne ihre Bedarfsmedikation zu belassen.

### **3.2.1.2 Clomipramin-Challenge**

Die Steuerung neuroendokriner Funktionen steht unter der Kontrolle von Serotonin (siehe 2.1.5 und Abbildung 4). Eine experimentelle Steigerung der serotonergen Neurotransmission führt zu einer Zunahme der Sekretion von Prolaktin und ACTH sowie Cortisol in das periphere Blut. Dazu ist zuerst der Serotoninvorläufer 5-Hydroxytryptophan eingesetzt worden (MacIndoe und Turkington, 1973; Meltzer et al., 1983; van Praag et al., 1984). Innerhalb von einer Stunde nach Infusion kommt es zu einer meßbaren „Prolaktinantwort“ bzw. „Cortisolantwort“ im Plasma. Später zeigte sich, daß eine pharmakologische Challenge mit Fenfluramin (Coccaro et al., 1996; Gorard et al., 1993) oder Clomipramin (Golden et al., 1989) ebenfalls zu einer Prolaktin- und Cortisolantwort führt. Heute werden alle drei Verfahren zur experimentellen serotonergen Challenge eingesetzt.

Auch bei Ratten findet sich nach Gabe von 5-Hydroxytryptophan eine dosisabhängige Steigerung der Konzentration von Prolaktin und ACTH. Dieser Effekt kann durch Vorbehandlung mit dem nicht-selektiven Serotoninantagonisten Metergolin abgeschwächt werden. Auch der selektive 5HT<sub>2A</sub>/5HT<sub>2C</sub>-Rezeptor-Antagonist Ritanserin nicht aber der 5HT<sub>1</sub>-Antagonist Pindolol oder der 5HT<sub>3</sub>-Antagonist BRL 43694 verringert den Einfluß von 5-Hydroxytryptophan auf Prolaktin und ACTH (Gartside und Cowen, 1990). Beim Menschen blockiert Ritanserin den Einfluß von Fenfluramin auf die Prolaktinsekretion (Goodall et al., 1993). Diese Studien zeigen, daß der Effekt der serotonergen Challenge auf die Cortisol- und Prolaktinantwort im Plasma durch 5HT<sub>2A</sub>- oder 5HT<sub>2C</sub>-Rezeptoren mediiert wird. Der Challenge-Test mit 5-Hydroxytryptophan, Fenfluramin oder Clomipramin untersucht somit die Funktion der hypophysären bzw. hypothalamischen 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren.

Fenfluramin ist wegen der möglichen Induktion einer Endocardfibrose zur Anwendung am Menschen nicht mehr zugelassen. 5-Hydroxytryptophan (Levothym<sup>®</sup>) ist nur zur oralen Anwendung zugelassen. Die enterale Resorption kann interindividueller Unterschiede aufweisen, was die Interpretation der Testergebnisse erschwert. In der vorliegenden Studie wurde deshalb das trizyklische Antidepressivum Clomipramin (siehe 2.1.6 und 3.2.1.3) zur serotonergen Challenge eingesetzt.

Der Clomipramin-Challenge-Test wurde bei allen Versuchspersonen vormittags in nüchternem Zustand durchgeführt. Nach einer Venenpunktion und Anlage eines Verweilkatheters wurden die HAMD-Scores ermittelt. Danach erfolgte die erste Abnahme von 10 ml venösem Blut. Nach zwei weiteren Blutentnahmen wurden über einen Zeitraum von 10 Minuten 12,5 mg Clomipramin in 100 ml physiologischer Kochsalzlösung infundiert. Die genauen Blutentnahmezeiten waren 30, 15 Minuten und unmittelbar vor Clomipramingabe sowie 10, 30, 50, 70, 90 und 120 Minuten p. i.. Die Versuchspersonen verbrachten die Zeit überwiegend in aufrecht sitzender Position.

### **3.2.1.3 Clomipramin**

Clomipramin ist als trizyklisches Antidepressivum ein Noradrenalin- und Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (siehe 2.1.6 und Abbildung 10). Es ist zum oralen und intravenösen Gabe zur Therapie der Depression zugelassen. Nach oraler Gabe kommt es zu einer raschen und nahezu vollständigen Resorption im Magen-Darm-Trakt. Die höchsten Plasmakonzentrationen werden beim Hund ca. 1,2 Stunden nach oraler Gabe

erreicht (King et al., 2000). Beim Menschen kommt es nach einer therapeutischen Dosis von 150 mg Clomipramin ebenfalls innerhalb von ein bis zwei Stunden zur maximalen Plasmakonzentration. Danach kommt es zu einem langsamen Abfall mit einer Clearance von ca.  $0,4 \text{ l} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  (Burch et al., 1982; de Cuyper et al., 1981). Nach intraperitonealer Injektion kommt es bei Ratten bereits nach 30 Minuten zum Plasma Peak (Fujita et al., 1991).

Clomipramin wird zu Desmethylclomipramin verstoffwechselt. Der Metabolit ist ebenfalls pharmakologisch wirksam. Nach einer Behandlungszeit mit therapeutischen Dosen an Clomipramin für einige Wochen sind die Plasmakonzentrationen von Clomipramin und Desmethylclomipramin ungefähr gleich hoch (Vandel et al., 1982). Nach einmaliger Clomipramingabe hingegen liegt die Desmethylclomipraminkonzentration im Plasma in der Größenordnung von 20% der Konzentration der Muttersubstanz (Friedman und Cooper, 1983). Die maximale Metabolitenkonzentration wird außerdem erst nach ca. vier bis sechs Stunden im Blut erreicht (Burch et al., 1982). Für die Akutwirkung nach Einmalgabe von Clomipramin spielt sein Metabolit somit nur eine untergeordnete Rolle.

Clomipramin hat überwiegend serotonerge Wirkungen. Die Affinität des Clomipramins für den praesynaptischen Serotonintransporter beträgt 1,5 nM (Hyttel, 1994). Sie liegt somit oberhalb derjenigen von Desipramin (200 nM), Imipramin (35 nM) und Fluoxetin (6,8 nM). Demgegenüber steht eine Affinität von 21 nM für die Noradrenalin-Wiederaufnahmestelle (Desipramin: 0,8 nM, Imipramin: 14 nM, Fluoxetin: 370 nM). Die Affinität des Clomipramins für den Dopamintransporter ist mit 4300 nM äußerst gering (Hyttel, 1994). Von allen trizyklischen Antidepressiva hat Clomipramin somit die höchste Selektivität für den Serotonintransporter. Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer sind zwar noch selektiver für das serotonerge System, nicht aber höher in ihrer Affinität für die Wiederaufnahmestelle. Dementsprechend führt Clomipramin bei Versuchstieren zu ausgeprägten serotonergen Effekten; Desmethylclomipramin hingegen hat ganz überwiegend noradrenerge Wirkmechanismen (Maj et al., 1982; Thomas und Jones, 1977). Neben einer Blockade von Noradrenalin-, Dopamin- und Serotonin-Wiederaufnahmestellen ist Clomipramin auch ein schwacher 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptor-Antagonist (Leonard, 1996). Die Affinität ist anhand der *in vitro* ermittelten  $K_D$  Werte von 63 nM (Thomas et al., 1987) bzw. 54 nM (Hyttel, 1994) allerdings um mehr als eine Größenordnung geringer als diejenige für den Serotonintransporter.

Nach oraler Gabe von 25 mg Clomipramin kam es bei menschlichen Versuchspersonen zu maximalen Plasmakonzentrationen von 10 to 15 ng/ml, entsprechend einer Konzentration von 28 bis 42 nM (Dollery, 1991). Davon sind ca. 96% an Plasmaproteine gebunden (King et al., 2000). Um zentral wirksam zu werden, muß Clomipramin die Bluthirnschranke passieren. Bei der Ratte werden nach einer Bolusinjektion im Gehirn Konzentrationen von ca. 1 bis 5% der Plasmakonzentration erreicht (Friedman und Cooper, 1983; Fujita et al., 1991). Beim Menschen ist das Verhältnis von Plasma- zu Hirnkonzentration nach Bolusinjektion nicht bekannt. Chronische Clomipramingabe von 150 mg für drei Wochen führte aber bei Versuchspersonen zu mittleren Liquorkonzentrationen von 2,6% der Plasmakonzentration (Bertilsson et al., 1979). Die Gehirnkonzentration von Desmethylclomipramin nach Bolusinjektion liegt ca. eine Größenordnung unter derjenigen des Clomipramins (Friedman und Cooper, 1983). Es ist somit zu erwarten, daß nach intravenöser Gabe von 12,5 bis 25 mg Clomipramin Hirnkonzentrationen im Bereich von 1 bis 10 nM erreicht werden. Diese Dosis sollte somit zu einer Blockade des praesynaptischen Serotonintransporters, nicht aber zu einer wesentlichen Besetzung der postsynaptischen 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren oder der Noradrenalintransporter führen.

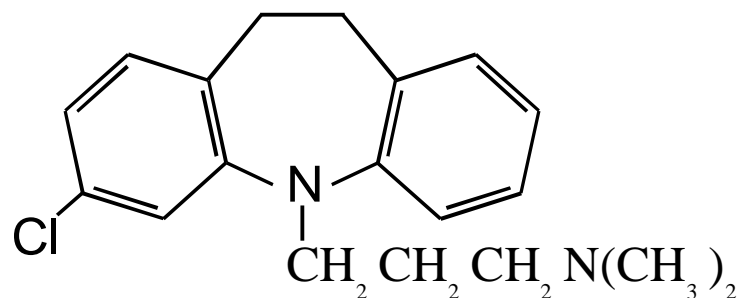


Abbildung 10: Das trizyklische Antidepressivum Clomipramin.

#### 3.2.1.4 Blutuntersuchungen

Das Blut wurde in Kunststoffröhrchen, die zur Antikoagulation Glasperlen enthielten, abgenommen und unmittelbar danach auf Eis gelegt. Nach Beendigung der Blutentnahmen wurden die Proben bei 3000g für 10 Minuten zentrifugiert, der Überstand abpipettiert und bei  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  bis zur Auswertung gelagert. Die Serumkonzentration von Prolaktin wurde mit einem kommerziell erhältlichen Radioimmunoassay (PRL-Serozyme, Biochem Immunosystems, Freiburg) bestimmt. Die Nachweisgrenze des Assays liegt bei 0,2 ng/ml Serum, entsprechend 40  $\mu\text{IU/ml}$ . Die intraassay und interassay Variabilität beträgt 4,5 und 6,1%. Die Cortisolkonzentration im Serum wurde mit einem kommerziell erhältlichen Enzym-Immunoassay-Testkit (Serozyme-M Cortisol, Biochem Immunosystems) bestimmt. Dessen Nachweisgrenze betrug 6,5 nmol/l Serum. Die intraassay und interassay Variabilität lag unter 7,4%.

#### 3.2.1.5 Statistik

Zur statistischen Auswertung wurden bevorzugt nicht-parametrische Verfahren eingesetzt. Die Hauptfragestellung betraf die maximale Änderung von Prolaktin- und Cortisolkonzentration als Differenz des Ausgangswertes ( $\Delta_{\text{max}}$ ). Gruppenunterschiede zwischen Patienten und Kontrollen wurden mit dem Mann-Whitney U-Test untersucht.

Zusätzlich wurde eine Varianzanalyse mit  $\Delta_{\text{max}}$  zu den sechs Zeitpunkten p. i. als gruppeninternen Faktor und der Diagnose als gruppenbestimmenden Faktor durchgeführt. Um den möglichen Einfluß der Prämedikation auf  $\Delta_{\text{max}}$  zu untersuchen, wurden die Patienten in eine unbehandelte und eine vorbehandelte Gruppe aufgeteilt. Unterschiede zwischen diesen beiden und der Kontrollgruppe wurden mit dem Kruskal-Wallis Test und Unterschiede beider Gruppen zur Kontrollgruppe mit dem U-Test untersucht. Zur Abschätzung des Effektes depressiver Symptome auf die Untersuchungsergebnisse wurden die Patienten schließlich noch in eine Gruppe mit (HAMD-Score  $> 3$ ) und eine ohne depressive Symptome (HAMD-Score 0 bis 3) aufgeteilt. Unterschiede zur Kontrollgruppe wurden wieder mit dem U-Test untersucht. Alle statistischen Tests wurden mit dem Softwarepaket SPSS 7.5 durchgeführt. Werte von  $p < 0,05$  wurden als signifikant angesehen.

### 3.2.2 Ergebnisse

Patienten und Kontrollen unterschieden sich nicht hinsichtlich Alter ( $43 \pm 13$  Jahre, Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung gegenüber  $37 \pm 11$  Jahre,  $p = 0,14$ ), Geschlecht (10m, 12f gegenüber 7m, 5f;  $p = 0,55$ ), Prolaktinausgangswert ( $167,9 \pm 62,2$  gegenüber  $201,8 \pm 116,7 \mu\text{IU/ml}$ ,  $p = 0,80$ ) und Cortisolausgangswert ( $111,8 \pm 49,4$  gegenüber  $101,6 \pm 50,5 \text{ ng/ml}$ ,  $p = 0,59$ ). Bei zwei Personen – einem Kontrollprobanden und einem Patienten – mußte die Untersuchung wegen Übelkeit und Erbrechens nach 90 bzw. 70 Minuten p. i. abgebrochen werden. Bis dahin wurden auch bei diesen Personen die Blutentnahmen zu den oben beschriebenen Zeiten durchgeführt.

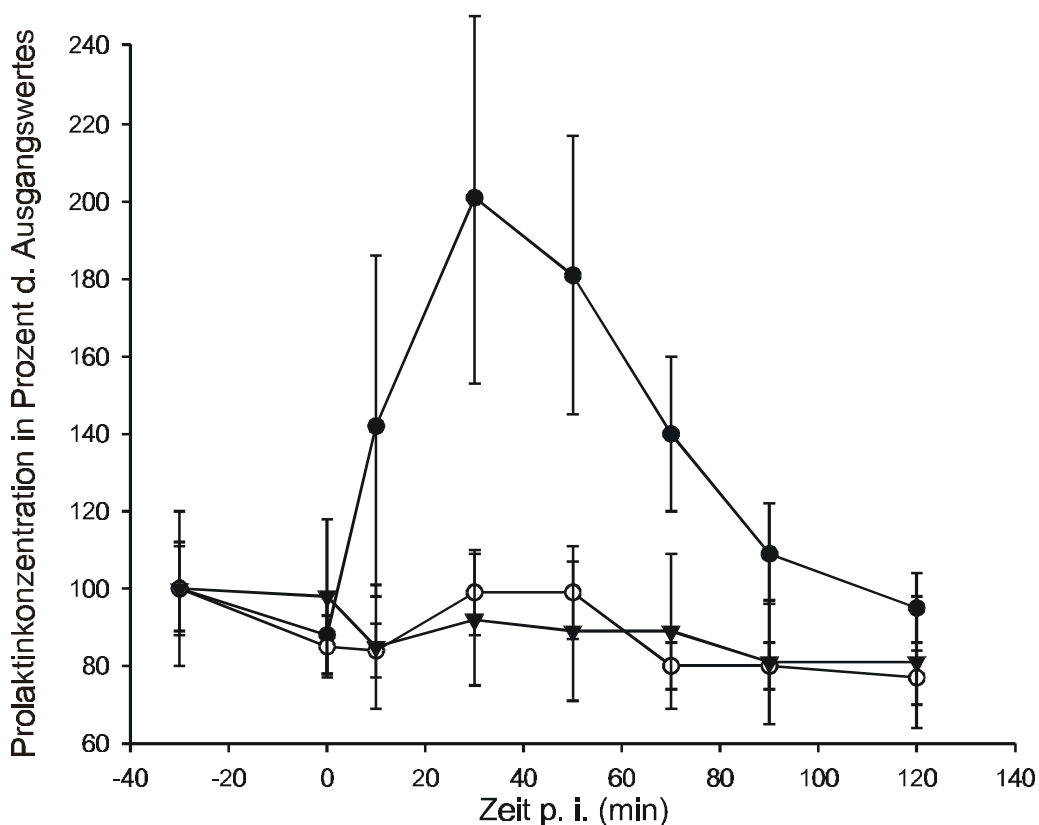


Abbildung 11: Einfluß von 12,5 mg Clomipramin i. v. auf die Plasmakonzentration von Prolaktin. Dargestellt sind die Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung von 6 unbehandelten (offene Kreise), 14 medizierten Patienten (Dreiecke) und 12 Kontrollprobanden (gefüllte Kreise) über einen Zeitraum von 30 Minuten vor bis 120 Minuten nach Clomipramininfusion.



Die maximale Zunahme der Prolaktinkonzentration nach Clomipramin Challenge  $\Delta\text{max}_{\text{prol}}$  war signifikant geringer bei den remittierten Patienten als bei den Kontrollen ( $37,5 \pm 65,1 \mu\text{IU/ml}$  Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung gegenüber  $239 \pm 256 \mu\text{IU/ml}$ ,  $p = 0,001$ ). Die ANOVA zeigte einen signifikanten Zeiteffekt (df: 2,339,  $F = 9,63$ ,  $p < 0,001$ ) und eine signifikante Interaktion von Gruppe und Zeit (df: 2,339,  $F = 4,35$ ,  $p = 0,013$ ). Dies bedeutet, daß sich der zeitliche Verlauf der Prolaktinkonzentration bei Patienten und Kontrollen unterscheidet (Abbildung 11). Vegetative Symptome, hauptsächlich leichte Übelkeit, traten häufiger bei Kontrollen als bei Patienten auf (Dreipunkteskala:  $1,08 \pm 0,79$  gegenüber  $0,15 \pm 0,49$  Punkte,  $p = 0,002$ ).

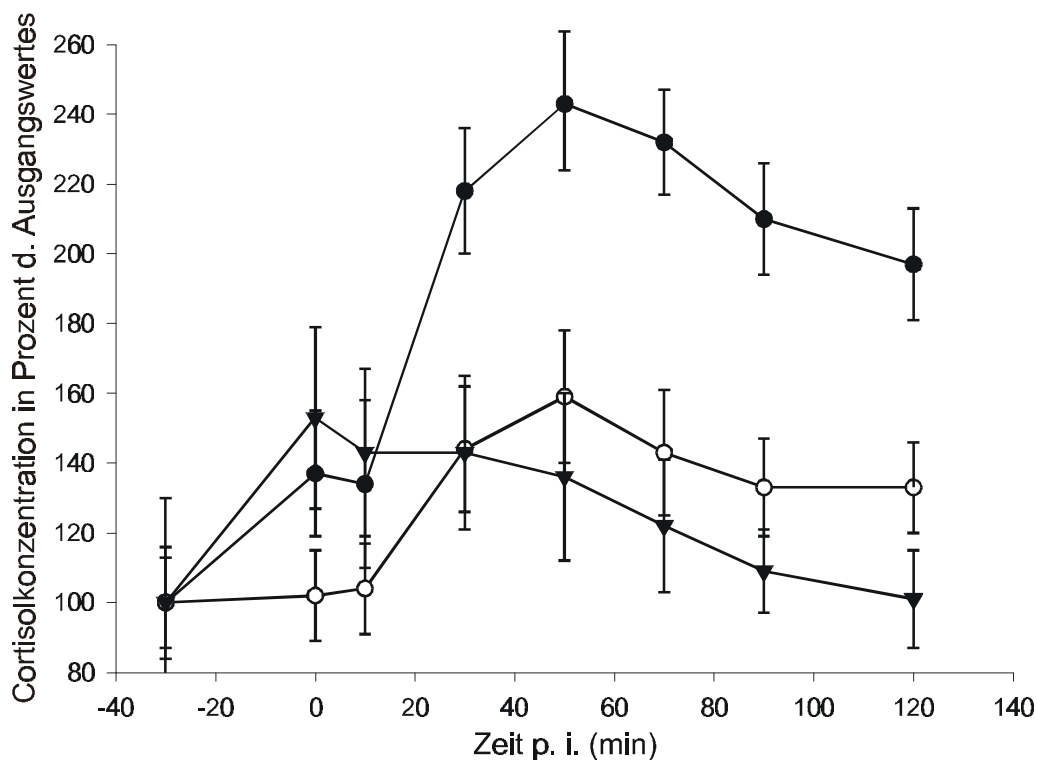


Abbildung 12: Einfluß von 12,5 mg Clomipramin i. v. auf die Plasmakonzentration von Cortisol. Dargestellt sind die Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung von 6 unmedizierten (offene Kreise), 14 medizierten Patienten (Dreiecke) und 12 Kontrollprobanden (gefüllte Kreise) über einen Zeitraum von 30 Minuten vor bis 120 Minuten nach Clomipramininfusion.

Werden die Patienten aufgeteilt in eine vorbehandelte und eine unbehandelte Gruppe, so zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen und der Kontrollgruppe ( $p = 0,006$ , Kruskal-Wallis Test), bedingt durch Unterschiede zwischen Kontrollen und unbehandelten ( $p = 0,0049$ ) bzw. zwischen Kontrollen und vorbehandelten Patienten ( $p = 0,003$ ). Auch in der Untergruppe von denjenigen 12 Patienten, die einen HAMD-Score von weniger als drei Punkten aufwiesen, war  $\Delta\text{max}_{\text{prol}}$  geringer als bei den Kontrollprobanden ( $49,9 \pm 49,6$  gegenüber  $239 \pm 256$   $\mu\text{IU/ml}$ ,  $p = 0,019$ ).

Auch die maximale Zunahme der Cortisolkonzentration  $\Delta\text{max}_{\text{cort}}$  war bei den Kontrollprobanden signifikant höher als bei den Depressiven ( $92,0 \pm 67,5$   $\text{nmol/l}$  gegenüber  $47,8 \pm 58$   $\text{nmol/l}$ ,  $p = 0,044$ ). Außerdem zeigt die ANOVA auch für die Cortisolkonzentration einen signifikanten Zeiteffekt ( $\text{df}: 2,187$ ,  $F = 9,517$ ,  $p < 0,001$ ) sowie eine signifikante Interaktion von Gruppe und Zeit ( $\text{df}: 2,187$ ,  $F = 4,008$ ,  $p = 0,02$ ). Im Kruskal-Wallis Test fanden sich signifikante Interaktionen in Hinblick auf die Vorbehandlung ( $p = 0,018$ ), die aber lediglich auf Unterschiede zwischen vorbehandelten Patienten und Kontrollen ( $p = 0,011$ ) nicht aber zwischen Unbehandelten und Kontrollen ( $p = 0,85$ ) zurückzuführen waren.

### 3.2.3 Diskussion

Die vorgestellte Untersuchung zeigt, daß es in Übereinstimmung mit der Literatur bei gesunden Kontrollpersonen unter Clomipramin Challenge zu einen Anstieg der Plasmakonzentration sowohl von Prolaktin als auch von Cortisol kommt. Bei den untersuchten Patienten, die eine Depression durchgemacht haben, fiel dieser Anstieg geringer aus bzw. blieb ganz aus. Dabei war der ausbleibende Anstieg der Prolaktinkonzentration unabhängig von der antidepressiven Medikation der Patienten nachweisbar (Abbildung 11), während der Cortisolbefund nur bei vormedizierten, nicht aber bei unbehandelten Patienten signifikant war (Abbildung 12).

Ziel der Untersuchung war es, Patienten zu untersuchen, die eine Depression durchgemacht haben. Deshalb mußte in Kauf genommen werden, daß bei ihnen in der Vorgeschichte eine medikamentöse Behandlung durchgeführt worden war. Ein Teil der Patienten war sogar – um die Remission sicherzustellen – zum Zeitpunkt der Studie antidepressiv behandelt. Diese antidepressive Medikation könnte aber einen Einfluß auf die Serotoninfreisetzung und damit auch auf die Konzentrationsänderung von Prolaktin und Cortisol im Plasma nach Clomipramingabe haben. Wir haben deshalb die maximale

Zunahme der Prolaktinkonzentration  $\Delta\text{max}_{\text{prol}}$  in den sechs Patienten betrachtet, die zum Zeitpunkt der Untersuchung unbehandelt waren. Im Vergleich zur Kontrollgruppe fiel  $\Delta\text{max}_{\text{prol}}$  auch in dieser Subgruppe signifikant geringer aus. Unsere Daten bieten somit keinen Hinweis darauf, daß die von uns beobachteten Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen ein reiner Medikamenteneffekt sind. Darüberhinaus zeigen aber auch Untersuchungen anderer Arbeitsgruppen, daß Antidepressiva eine im Zuge der Depression verringerte Prolaktinantwort eher wieder normalisieren (Cleare et al., 1998; Flory et al., 1998; O'Keane et al., 1992; Sargent et al., 1998a; Shapira et al., 1993). So zeigte eine Studie, daß eine verringerte Prolaktinerhöhung nach Gabe von d-Fenfluramin (siehe 2.2.4) durch eine Therapie mit Fluoxetin oder Amitriptylin unabhängig vom Behandlungserfolg reversibel war (O'Keane et al., 1992). Eine weitere Längsschnittstudie zeigte eine verringerte Prolaktinantwort bei akut depressiven Patienten vor antidepressiver Therapie. Posttherapeutisch fand sich kein Unterschied zwischen Patienten, die unter laufender antidepressiver Medikation untersucht wurden, und solchen, die frei von Medikamenten waren (Shapira et al., 1993). Bei einer weiteren Untersuchung wurde die Cortisolantwort nach Gabe des Serotoninprecursors 5-Hydroxytryptophan (siehe 2.1.1) vor und unter laufender antidepressiver Medikation mit Clomipramin untersucht. Unter der Therapie zeigte sich sogar eine signifikante Zunahme dieses Parameters (Sargent et al., 1998b). Eine Zunahme der Prolaktinantwort nach d-Fenfluramin wurde auch nach Behandlung mit trizyklischen Antidepressiva oder selektiven Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern beschrieben (Cleare et al., 1997; Cleare et al., 1998). Zusammenfassend sprechen die Literaturbefunde dafür, daß eine medikamentöse Therapie relativ unabhängig vom eingesetzten Antidepressivum zu einer Erhöhung und nicht zu einer Verringerung der Prolaktinantwort nach serotonerger Challenge führt. Die antidepressive Medikation in einer Subgruppe der untersuchten Patienten ist also keine Erklärung für unseren oben beschriebenen Befund.

Wir haben gezeigt, daß eine verringerte Prolaktinantwort nach pharmakologischer Challenge auch bei klinisch remittierten Patienten nachweisbar ist. Ein weiterer möglicher Erklärungsansatz hierfür könnten Restsymptome der Depression bei einigen Patienten sein. Wir haben deshalb  $\Delta\text{max}_{\text{prol}}$  in denjenigen zwölf Patienten, die einen HAMD Score von weniger als drei aufwiesen, mit der Kontrollgruppe verglichen. Auch diese Subgruppe wies eine signifikante Verringerung von  $\Delta\text{max}_{\text{prol}}$  auf. Eine Korrelation zwi-

schen  $\Delta\text{max}_{\text{prol}}$  und dem HAMD Score fand sich hingegen nicht. Unsere Befunde sind somit auch durch depressive Restsymptome einiger Patienten nicht zu erklären.

Wir schließen deshalb, daß eine Verringerung der Prolaktinantwort nach Clomipramin Challenge unabhängig von klinischem Zustand oder Medikation des Patienten ein episodенüberdauernder *trait* Marker ist. Der biochemische Befund könnte einerseits eine genetische Prädisposition für eine Depression anzeigen. Eine weitere Erklärung wären bleibende Veränderungen also Folge der durchgemachten depressiven Phasen. Die Ergebnisse bestätigen eine kürzlich publizierte Untersuchung, bei der die Prolaktinantwort nach Fenfluramin Challenge bei remittierten Patienten und sorgfältig ausgewählten Kontrollpersonen untersucht wurde (Flory et al., 1998). Auch diese Autoren fanden eine verringerte Prolaktinantwort in der Patientengruppe.

Zwei weitere Arbeitsgruppen, die die Prolaktinantwort nach serotonerger Challenge in verschiedenen Phasen der Depression untersuchten, kommen zu anderen Ergebnissen. Bei einer Untersuchung von acht Patienten wurde Fenfluramin eingesetzt (Shapira et al., 1993); in einer weiteren Studie an zehn Patienten wurden Infusionen mit Tryptophan durchgeführt (Upadhyaya et al., 1991). In beiden Fällen zeigte sich, daß klinische Remission mit einer Normalisierung einer vorher verringerten Prolaktinantwort auf die Challenge einher ging. Dieser Befund war sowohl bei medikamentös behandelten Patienten als auch bei Patienten, die eine elektrokonvulsive Therapie durchlaufen haben, nachweisbar (Shapira et al., 1993). Diese Studien legen somit nahe, daß die reduzierte Prolaktinantwort nach serotonerger Challenge ein zustandsabhängiger *state* Marker ist. Eine mögliche Erklärung für diese Diskrepanz könnte in der Auswahl der Patienten begründet liegen. Bei Patienten mit ‚Serotonindepression‘ (Asberg et al., 1976a), also einer anlagebedingten Funktionsstörung innerhalb des serotonergen Systems, die die Suszeptibilität für potentiell pathogene externe Einflüsse steigert, könnte der Befund episodенüberdauernd sein. Bei anderen Patienten hingegen wäre die Affektion des serotonergen Systems auf die akut depressive Phase beschränkt.

Es gibt auch Hinweise auf zusätzliche Parameter, die unabhängig vom Vorliegen einer Depression mit einer verringerten Prolaktinantwort assoziiert sein könnten. Coccaro und Mitarbeiter untersuchten 45 Patienten mit gesicherter Depression bzw. Persönlichkeitsstörungen. Sie fanden eine reduzierte Prolaktinantwort nach Fenfluramin in beiden Patientengruppen sowie eine Korrelation zwischen dem biochemischen Befund und einem aggressivem Charakter bzw. Suizidalität unabhängig von der psychia-

trischen Diagnose (Coccaro et al., 1989). Ob auch in unserem Patientenkollektiv eine Verbindung zwischen Aggressivität und serotonerger Dysfunktion besteht, kann aufgrund des Versuchsdesigns nicht sicher geklärt werden. Wir haben allerdings eine Kontrollgruppe untersucht, die zumindest teilweise aus erstgradigen Familienangehörigen der Patienten bestand. Diese sechs Probanden haben in Anbetracht der Häufigkeit affektiver Störungen in ihren Familien ein hohes genetisches Risiko für aggressive und impulsive Charakterzüge. Bei fünf von ihnen (83%) stieg  $\Delta\text{max}_{\text{prol}}$  auf Werte von mehr als 180% der Ausgangskonzentration des Prolaktins an. Dies zeigt, daß eine verringerte Prolaktinantwort zumindest in den von uns untersuchten Familien kein allgemein vorhandener Befund ist und somit nicht mit vererbten Charakterzügen in Verbindung gebracht werden kann. Vielmehr ist die biochemische Auffälligkeit assoziiert mit vormals durchgemachten depressiven Phasen oder Ausdruck einer erhöhten Vulnerabilität für eine Depression.

Die Untersuchung der Cortisolantwort nach Clomipramin Challenge ergab ebenfalls signifikante Gruppenunterschiede zwischen Patienten und Kontrollen. Während es bei den Kontrollen zu einem raschen und ausgeprägten Anstieg der plasmatischen Cortisolkonzentration auf maximale Werte  $\Delta\text{max}_{\text{cort}}$  von 240% der Ausgangskonzentration kam, fiel dieser Anstieg in der Patientengruppe geringer aus. Unsere Daten bei den Kontrollen bestätigen frühere Mitteilungen über den Effekt von Fenfluramin (Coccaro et al., 1996; Feeney et al., 1993; Gorard et al., 1993; O'Keane und Dinan, 1991) bzw. Clomipramin (Golden et al., 1989) auf die Cortisolkonzentration bei Normalprobanden. Es konnte gezeigt werden, daß die serotonerge Challenge zu einem Anstieg der plasmatischen Cortisolkonzentration führt, der ausgeprägter ist als nach Placebo-Gabe. Es konnte weiterhin gezeigt werden, daß dieser Effekt durch Blockade von  $5\text{HT}_{2A}/5\text{HT}_{2C}$ -Rezeptoren mit Ritanserin antagonisiert werden kann (Goodall et al., 1993). Eine verringerte Cortisolantwort auf Fenfluramin bei akut erkrankten depressiven Patienten ist ebenfalls gut dokumentiert (Cleare et al., 1996; Cleare et al., 1998; O'Keane und Dinan, 1991). In einer Untersuchung konnte sogar gezeigt werden, daß die Konzentrationszunahme von Cortisol nach Challenge mit dem späteren Therapieerfolg korrelierte (Cleare et al., 1998).

Unsere Ergebnisse zeigen somit, daß eine verringerte Cortisolantwort nach serotonerger Challenge nicht nur in der akuten Krankheitsphase sondern auch bei remittierten Patienten vorliegt. Dazu muß aber einschränkend gesagt werden, daß dieser Effekt nur

für aktuell antidepressiv behandelte Patienten statistisch signifikant war. Unbehandelte Patienten hatten zwar ebenfalls niedrigere Werte für  $\Delta\text{max}_{\text{cort}}$  als die Kontrollpersonen; die Unterschiede erreichten aber das Signifikanzniveau nicht. Frühere Untersuchungen zeigen allerdings, daß sowohl selektive Noradrenalin- (Cleare et al., 1997) als auch Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (Sargent et al., 1998a) und Clomipramin (Sargent et al., 1998b) eine krankheitsbedingt reduzierte Cortisolantwort nach serotonerger Challenge zu normalisieren vermögen. Die nicht mehr nachweisbaren Gruppenunterschiede zur Kontrollgruppe nach Aufteilung der Patienten in Behandelte und Unbehandelte sind somit möglicherweise auf die verringerte Power der statistischen Testverfahren zurückzuführen. Alternativ kann es sich bei der reduzierten Cortisolantwort bei den medizierten Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe auch um einen reinen pharmakologischen Effekt handeln. Hier müssen weitere Studien Klarheit bringen.

Eine Besonderheit und gleichzeitig eine Stärke der Studie ist das untersuchte Kollektiv. Es handelt sich um Patienten und Kontrollpersonen aus spanischen Großfamilien, die zusammen in einer geographisch eng umschriebenen Region leben. Patienten und Kontrollen hatten einen vergleichbaren sozio-ökonomischen Status und wurden zur selben Jahreszeit innerhalb von zwei Wochen untersucht. Ein Einfluß der Jahreszeit auf unsere Meßergebnisse, wie er für die Fenfluramin Challenge vorbeschrieben ist (Monteleone et al., 1999), kann somit ausgeschlossen werden. Von den Patienten kann angenommen werden, daß sie genetische Risikofaktoren aufweisen, die die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten depressiver Störungen erhöhen. Die Familien wiesen Krankheitsfälle in mehreren Generationen auf. Heiraten zwischen zweit- und drittgradigen Angehörigen kamen in allen untersuchten Familien vor (Abbildung 9). Familien mit gehäuftem Auftreten von bipolaren Depressionen sind auch in anderen Ländern identifiziert worden (Craddock et al., 1994). Basierend auf den Daten der in dieser Arbeit beschriebenen englischen Familie sind verschiedene Modelle zur Genetik der Depression diskutiert worden, wobei das interessanteste ein singulärer Genlocus mit rezessivem Erbgang ist. Dieser Vererbungsmodus ist auch mit den hier vorliegenden Krankheitsfällen vereinbar. Ergänzende genetische Untersuchungen werden zur Zeit am Institut für Humangenetik der Universität Bonn (Direktor: Prof. Dr. P. Propping) durchgeführt.

### 3.2.4 Zusammenfassung

Wir haben die neuroendokrinen Effekte des Clomipramins bei Patienten aus Familien mit hohem genetischen Risiko für eine Depression und bei gesunden Angehörigen sowie angeheirateten Kontrollpersonen untersucht. Die Studie zeigt, daß die reduzierte Prolaktinantwort nach serotonerger Challenge bei den Patienten ein episodendauerndes Merkmal ist, das auch außerhalb einer depressiven Phase nachweisbar ist. Mit Einschränkungen gilt dies auch für die Cortisolantwort. Diese biochemische Auffälligkeit beruht somit auf individuellen Charakteristika, wie z. B. dem genetischen Risiko, an einer Depression zu erkranken, und ist nicht lediglich Ausdruck der momentanen Stimmungslage. Die genaue Funktionsstörung, die dem hier erhobenen Befund zugrunde liegt, ist noch unbekannt.

Die zukünftige Forschung in diesen Familien sollte zwei Ziele verfolgen: zum ersten sollte versucht werden, die für depressive Störungen verantwortlichen Genloci zu identifizieren. Das Rational hierfür besteht in der Tatsache, daß sich im vorliegenden, genetisch relativ homogenen Kollektiv Patienten und Kontrollen in einem biochemischen Merkmal episodendauernd unterscheiden. Ein dieser Auffälligkeit zugrunde liegender genetischer Defekt kann angenommen werden. Das zweite Ziel zukünftiger Studien sollte die Charakterisierung der hypothetisierten biochemischen Funktionsstörung *in vivo* sein. Tierversuche zeigen, daß die neuroendokrinen Effekte einer serotonergen Challenge durch 5HT<sub>2A</sub>-Antagonisten blockiert werden können (siehe 3.2.1.2). Dieser Befund legt die Untersuchung der zerebralen Serotonin 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren bei hereditär depressiven Patienten nahe.

### 3.3 Untersuchung der Serotonin 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptordichte bei hereditärer Depression

Dieses Ziel hatte das im Folgenden beschriebene Experiment (Larisch et al., 2001). Die Bindungscharakteristika und Verteilung der Serotonin 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren sollte bei hereditär depressiven Patienten, die eine Erkrankung durchgemacht haben, untersucht werden. In früheren Studien sind die 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren bereits in der depressiven Phase der Erkrankung untersucht worden (siehe 2.2.4). Auch die meisten *post mortem* Studien berichten über Suizidopfer oder Personen, die zum Zeitpunkt ihres Todes akut depressiv waren. Die wenigen *post mortem* Studien, die Patienten in Remission untersucht haben, zeigen konsistent eine Verringerung der Rezeptordichte in dieser Phase der Depression

(siehe 2.2.1). Unsere Hypothese war deshalb, daß Patienten, die eine Depression durchgemacht haben, eine verringerte cortikale Serotonin 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptorkonzentration aufweisen als gesunde Kontrollpersonen.

### **3.3.1 Methode**

#### **3.3.1.1 Patienten und Kontrollen**

Für diese Studie wurden 12 Patienten (7f, 5m; Alter:  $42 \pm 13$  Jahre, Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung) und 12 psychiatrisch gesunde Kontrollpersonen gleichen Alters und Geschlechts rekrutiert. Alle Patienten stammen aus den vorbeschriebenen (siehe Abschnitt 3.2.1) spanischen Großfamilien. Die Lebenszeitdiagnose einer *Major Depression* nach DSM-IV-Kriterien (American Psychiatric Association, 1994) wurden wieder mit den standardisierten Interviews SADS-L (Endicott und Spitzer, 1979) und FISC (Mannuzza et al., 1985) bei den Patienten gestellt und bei den Kontrollen ausgeschlossen. Zum Untersuchungszeitpunkt waren alle Patienten in Remission und keiner erfüllte die DSM-IV-Kriterien für eine akute depressive Phase. Bei einigen der Patienten war dazu allerdings eine medikamentöse Behandlung mit Antidepressiva erforderlich. Die demographischen Daten aller untersuchten Personen und Details über die antidepressive Medikation der Patienten finden sich in Tabelle 3.

Alle Kontrollpersonen hatten eine leere psychiatrische und neurologische Anamnese. Psychiatrische Erkrankungen bei erst- oder zweitgradigen Familienangehörigen waren ein Ausschlußkriterium. Da Einflüsse von Alter (Meltzer et al., 1998) und Geschlecht (Biver et al., 1996) auf die 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren vorbeschrieben wurden, haben wir zu jedem Patienten eine diesen Kriterien entsprechende Kontrollperson in die Studie aufgenommen. Vor der PET-Untersuchung wurde der aktuelle klinische Status mit der HAMD eingeschätzt. Alle untersuchten Personen erteilten nach Aufklärung über die Ziele der Studie und die Durchführung der Experimente schriftlich ihr Einverständnis. Die Studie ist von der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität und von der strahlenschutzrechtlichen Aufsichtsbehörde nach Begutachtung durch das Bundesamt für Strahlenschutz genehmigt worden.



Tabelle 3: Demographische Daten der untersuchten depressiven Patienten (P1-P12; linke Spalten) und der Kontrollprobanden (K1-K12; rechte Spalten). *Med* = Medikation; *HAMD* = Gesamtscore der Hamilton Depressionsskala; *B* = Benzodiazepin; *S* = SSRI; *T* = trizyklisches Antidepressivum; *L* = Lithium; *MW* = Mittelwert; *SD* = Standardabweichung.

	Patienten				Kontrollen		
	Alter	Geschlecht	Med	HAMD	Alter	Geschlecht	
P1	40	m	keine	0	K1	35	m
P2	61	f	B	19	K2	61	f
P3	68	m	S	1	K3	69	m
P4	55	f	T	0	K4	54	f
P5	25	f	keine	0	K5	30	f
P6	39	f	ST	6	K6	37	f
P7	42	m	S	6	K7	43	m
P8	39	f	L	5	K8	40	f
P9	37	m	STLB	7	K9	35	m
P10	30	f	keine		K10	31	f
P11	32	f	L		K11	32	f
P12	30	m	keine		K12	34	m
MW	42	(7f,5m)		4		42	(7f,5m)
SD	13			6		13	

### 3.3.1.2 [<sup>18</sup>F]Altanserin

Altanserin ist ein Benzoylpiperidin, das strukturelle Ähnlichkeiten zum Ketanserin hat und wie dieses ein Antagonist der 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren ist (Abbildung 13). In seiner mit <sup>18</sup>F markierten Form kann Altanserin für PET-Untersuchungen dieser Bindungsstellen zum Einsatz kommen. Die Synthese von trägerfreiem [<sup>18</sup>F]Altanserin erfolgt durch nukleophile Substitution von Nitroaltanserin mit <sup>18</sup>F (Lemaire et al., 1991). Die Separation des [<sup>18</sup>F]Altanserins erfolgt mittels HPLC. Die Synthese dauert weniger als zwei Stunden und hat eine radiochemische Ausbeute von 10%. Die spezifische Aktivität ist höher als 1500 Ci/mmol.

Bei Ratten kommt es nach Injektion zu einer maximalen Aufnahme von 0,5% der injizierten Substanz in das Gehirn (Lemaire et al., 1991), wo sie an die 5HT<sub>2A</sub>-Rezepto-

ren bindet. Die Affinität des [ $^{18}\text{F}$ ]Altanserins für diese Rezeptoren ist mit einem  $K_i$  von 0,13 nM sehr hoch (Leysen, 1990). Demgegenüber ist die Affinität für andere Rezeptoren erheblich geringer (5HT $_{2C}$ : 40 nM;  $\alpha_1$ : 4,6 nM; D $_2$ : 62 nM), so daß [ $^{18}\text{F}$ ]Altanserin ein hochselektiver 5HT $_{2A}$ -Rezeptorligand ist. Bei Menschen kommt es innerhalb von einer Stunde zu einer Aufnahme von ca. 1,8% der injizierten Aktivität im Gehirn (Sadzot et al., 1995). Zu dieser Zeit beträgt der Quotient aus spezifischer zu nicht-spezifischer Bindung 2,6. Im Cortex ist die spezifische Bindung blockierbar und verdrängbar durch Ketanserin (Sadzot et al., 1995). Die spezifische Bindung des [ $^{18}\text{F}$ ]Altanserins im Gehirn korrespondiert außerdem mit der Verteilung der Serotonin 5HT $_{2A}$ -Rezeptoren. Die Korrelation der gemessenen Bindungspotentiale bei gesunden Kontrollpersonen in verschiedenen Regionen mit den aus der Literatur bekannten Daten zur Verteilung der Bindungsstellen (Pazos et al., 1987b) ergab ein  $r > 0,9$  (Larisch et al., 1999a; Smith et al., 1998).

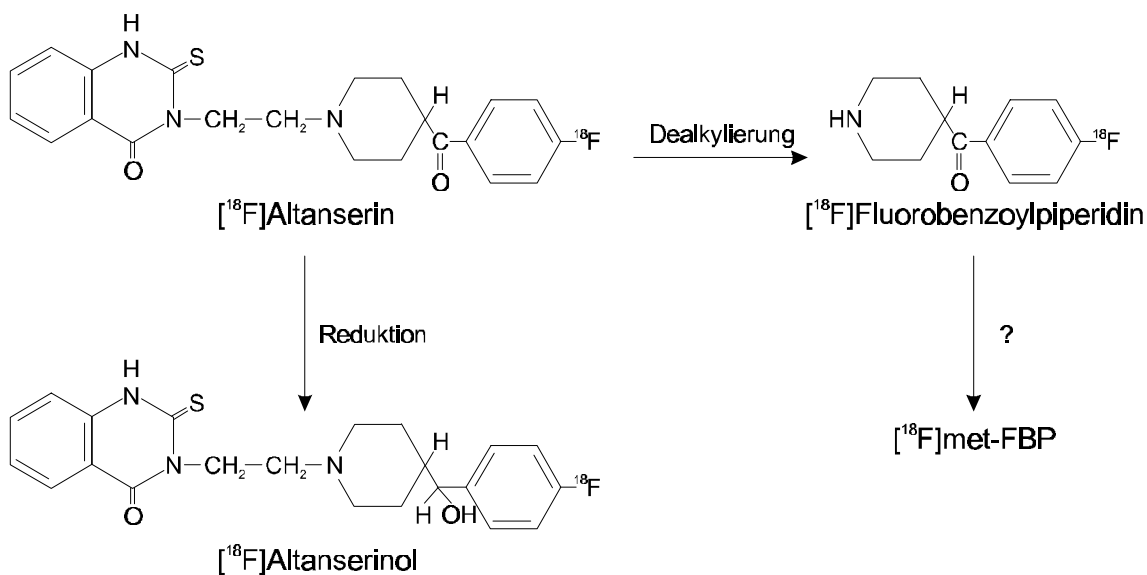


Abbildung 13: Strukturformel von [ $^{18}\text{F}$ ]Altanserin und von seinen angenommenen Metaboliten. Die Metabolisierung erfolgt durch Reduktion zu [ $^{18}\text{F}$ ]Altanserinol und durch Dealkylierung zu [ $^{18}\text{F}$ ]Fluorobenzoylpiperidin (FBP). Es wird angenommen, daß das FBP weiter zu einem dritten Metaboliten verstoffwechselt wird, dessen Struktur unbekannt ist.

Nach Injektion von [ $^{18}\text{F}$ ]Altanserin kommt es rasch zur Metabolisierung des Radioliganden (Abbildung 13). Nach zwei Stunden sind 30 bis 50% der Plasmaaktivität durch radioaktive Metaboliten bedingt (Biver et al., 1994). Dabei können drei verschiedene Metaboliten des Altanserins unterschieden werden (Smith et al., 1998), von denen bei zweien die Molekularstruktur bekannt ist (Lopresti et al., 1998). Es handelt sich um Altanserinol, das durch Reduktion des Altanserins entsteht und Fluorobenzoylpiperidin (FBP). Weiter wird vermutet, daß ein dritter lipophilerer Metabolit (met-FBP) durch den Abbau von FBP entsteht. Alle drei Metaboliten können nach Injektion von [ $^{18}\text{F}$ ]Altanserin im Urin von Pavianen isoliert werden. Nach Reinjektion in Ratten passieren sie die Bluthirnschranke, verteilen sich homogen im gesamten Gehirn und tragen zum mit PET meßbaren Signal bei (Lopresti et al., 1998). Eine Akkumulation der Metaboliten in Regionen mit hoher Konzentration an  $5\text{HT}_{2\text{A}}$ -Rezeptoren erfolgt nicht (Price et al., 1998).

Zur Quantifizierung des Bindungspotentials des [ $^{18}\text{F}$ ]Altanserin für die  $5\text{HT}_{2\text{A}}$ -Rezeptoren *in vivo* mit PET können die Equilibriummethode (siehe 3.3.1.5.2.1), die nicht lineare Regression (siehe 3.3.1.5.2.2) und Logans graphische Analyse (siehe 3.3.1.5.2.3) eingesetzt werden. Die Test-Retest-Variabilität für Untersuchungen am Menschen an zwei verschiedenen Tagen liegt im Bereich von unter 10% (Smith et al., 1998).

### 3.3.1.3 Durchführung der PET-Messungen

Die PET-Messungen wurden in einem schwach erleuchteten Raum mit einer GE PC4096+ Kamera (Rota Kops et al., 1990) durchgeführt. Die Versuchspersonen lagen in Rückenlage auf der Untersuchungsliege der Kamera. Die [ $^{18}\text{F}$ ]-Markierung des Altanserins in hoher spezifischer Aktivität wurde analog zu dem Verfahren von Lemaire (Lemaire et al., 1991) durchgeführt. Die chromatographische Abtrennung des Radiotracers mittels HPLC wurde so durchgeführt, wie sie für die Separation von [ $^{18}\text{F}$ ]N-Methylspiperon vorbeschrieben ist (Hamacher und Hamkens, 1995). Die [ $^{18}\text{F}$ ]Altanserinsynthese und Separation wurden unter der Aufsicht von Herrn Dr. Hamacher im Institut für Nuklearchemie des Forschungszentrums Jülich GmbH (Direktor: Prof. Dr. H. H. Coenen) durchgeführt. Pro kg Körpergewicht wurden 3,7 MBq [ $^{18}\text{F}$ ]Altanserin injiziert. Der zeitliche Verlauf der Radioaktivitätskonzentration im Gehirn wurde in einer aufeinander folgenden Serie von Zeitintervallen über 90 Minuten hinweg gemessen. Dabei wurden zwölf Intervalle von 10 Sekunden, vier Intervalle von

15 Sekunden, sechs Intervalle von 30 Sekunden, sieben Intervalle von 2 Minuten, acht Intervalle von 5 Minuten und drei Intervalle von 10 Minuten Länge akquiriert. Zu jedem Zeitpunkt wurden 15 transversale Schichten mit einer Schichtdicke von 6,4 mm, die parallel zur Meato-Orbitallinie orientiert waren, akquiriert. Die unterste Schicht wurde jeweils einen Zentimeter oberhalb der Meato-Orbitallinie eingestellt. Das gemessene Hirnvolumen umfaßte das Kleinhirn und den größten Teil des Cortex. Zur Abschwächungskorrektur wurden unmittelbar vor der Emissionsmessung die Transmissionsdaten mit einer rotierenden  $^{68}\text{Ge}$ -Quelle gemessen. Alle gemessenen PET Datensätze wurden identisch mit gefilterter Rückprojektion unter Verwendung eines Hann Filters von 4,5 mm Breite rekonstruiert. Die räumliche Auflösung der rekonstruierten Bilder, gemessen als Halbwertsbreite (FWHM) einer Punktquelle, betrug ca. 7 mm. Am zur Injektionsstelle kontralateralen Arm wurde eine periphere Vene punktiert, um Blutproben für eine Inputkurve abnehmen zu können. Der Arm wurde mit einem Heizkissen erwärmt, so daß der gemessene Sauerstoffpartialdruck eine ausreichende Arterialisierung des venösen Blutes anzeigte. Bei allen Messungen lag der  $\text{pO}_2$  über 70%, bei den meisten sogar über 85%. Während der ersten zwei Minuten wurden die Blutproben für die Inputfunktion manuell in Abständen von sechs Sekunden abgenommen. Danach wurden bis zum Ende der Messung zusätzliche Blutproben jeweils in der Mitte des Zeitintervalls abgenommen. Die Fraktion des unmetabolisierten Altanserins im Plasma wurde zu den Zeitpunkten 5, 15, 30, 45 und 90 Minuten mit Dünnschichtchromatographie (TLC) bestimmt. Der Rf-Wert des Altanserins betrug 0,77 und derjenige des Hauptmetaboliten 0,54. An die so erhobenen Meßpunkte zu fünf verschiedenen Zeiten wurde eine Biexponentialfunktion angepaßt, mit der die gemessene Kurve der Radioaktivitätskonzentration im Blut korrigiert wurde.

#### **3.3.1.4 Datenauswertung**

Die Morphologie des Gehirns wurde bei allen untersuchten Probanden mit Kernspintomographie unter Verwendung einer  $T_1$ -gewichteten 3D MP-RAGE Sequenz untersucht. Der Kernspintomograph war ein 1,5 Tesla System (SIEMENS Magnetom Vision, Erlangen). Die Coregistrierung von PET- und Kernspinbildern und die Definition der Regions of Interest (ROIs) erfolgte mit einer geeigneten Software (MPITool V 2.57, Advanced Tomo Vision, Erfstadt). Dazu wurden die Bilddaten der Probanden zunächst in ein dreidimensionales Feld kubischer Voxel mit einer Kantenlänge von 2 mm über-

führt. Danach wurden die Kernspindaten parallel zur AC-PC Linie (Talairach und Tournoux, 1988) reorientiert, so daß die vordere und hintere Kommissur im mittleren Transversalschnitt zur Darstellung kam. Danach wurden die PET-Bilder an die Kernspindaten angepaßt. Für diese Schritte wurden ausschließlich die linearen Transformationen Rotation und Translation verwendet. Mit ROIs wurde die graue Substanz von Frontal-, Parietal-, Temporal- und Occipitalcortex sowie Cerebellum auf den transversal orientierten Kernspindaten definiert. Die ROIs wurden auf die coregistrierten PET-Bilder transferiert und die Radioaktivitätskonzentration in der ROI bestimmt. Um die Zählratenstatistik zu erhöhen, wurden zu dem 2 mm dicken Schnitt, in dem die ROI definiert wurde, jeweils zwei Schnitte, die cranial und caudal angrenzten, hinzu addiert. Das gemessene Volumen hatte somit eine Schichtdicke von einem Zentimeter. Die frontalen ROIs wurden in sechs verschiedenen Schichten gezeichnet, so daß die betreffenden Volumina ohne Überlappung aneinander grenzten. Zwei der Schichten lagen caudal der AC-PC Linie, eine lag auf Höhe der Kommissuren und drei lagen weiter cranial. Die parietalen ROIs wurden bilateral auf Höhe des Centrum semiovale gezeichnet. Occipitale ROIs wurden auf Höhe der AC-PC Linie und temporale auf Höhe des Hippocampus gezeichnet. Das Cerebellum wurde in dem Schnitt definiert, in dem der vierte Ventrikel seinen maximalen Durchmesser hatte. Ein Beispiel für ein ROI-Template gibt die Abbildung 14.

Um Zeit-Aktivitätskurven zu erstellen, wurde die regionale Radioaktivitätskonzentration für jedes Zeitintervall nach Zerfallskorrektur berechnet und gegen die Zeit aufgetragen.

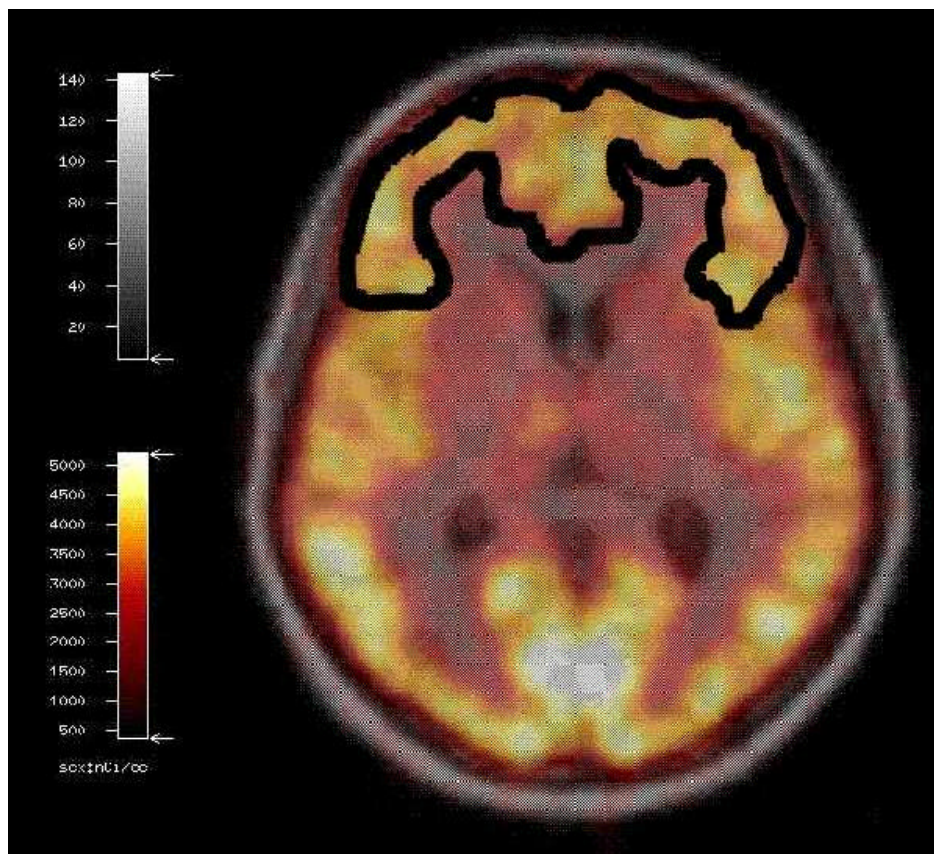


Abbildung 14: Regionen wurden auf Kernspinnbildern gezeichnet und dann auf die vorher co-registrierten PET-Bilder übertragen. Mit den Regionen wurde die graue Substanz von Frontal-, Parietal-, Temporal- und Occipitalcortex sowie Cerebellum definiert. Die Abbildung zeigt typische ROIs im Frontalcortex auf Höhe der Kommissuren projiziert auf ein übereinander gelagertes Altanserin-PET und Kernspinnbild. Das Volumen, in dem die Radioaktivitätskonzentration gemessen wird, ist 1 cm dick. Für den Frontalcortex wurden sechs unmittelbar aneinander angrenzende Volumina definiert.

### 3.3.1.5 Theorie der Quantifizierung der Kinetik radioaktiver Rezeptorliganden auf der Grundlage emissionstomographischer Aufnahmen

#### 3.3.1.5.1 Pharmakologische Grundlagen

Die Wechselwirkung zwischen einem radioaktiven Liganden L und einem Rezeptor R unter Bildung eines Komplexes aus Ligand und Rezeptor LR kann beschrieben werden durch



Die eckigen Klammern bedeuten, daß es sich um Konzentrationen handelt. Die Geschwindigkeitskonstanten für die Hin- und Rückreaktion heißen  $k_{\text{on}}$  und  $k_{\text{off}}$  mit folgender Beziehung:

$$\text{Assoziationsrate} = k_{\text{on}} [\text{L}] [\text{R}] \quad (2)$$

und

$$\text{Dissoziationsrate} = k_{\text{off}} [\text{LR}] \quad (3)$$

Im Equilibrium gilt:

$$\text{Assoziationsrate} = \text{Dissoziationsrate} \quad (4)$$

und deshalb

$$k_{\text{on}} [\text{L}] [\text{R}] = k_{\text{off}} [\text{LR}] \quad (5)$$

nach Umformen:

$$\frac{k_{\text{off}}}{k_{\text{on}}} = \frac{[\text{L}][\text{R}]}{[\text{LR}]} \quad (6)$$

Wenn die Hälfte der Rezeptoren besetzt sind, gilt  $[\text{R}] = [\text{LR}]$  und die rechte Seite der Gleichung wird zu  $[\text{L}]$ .  $k_{\text{off}}/k_{\text{on}}$  bezeichnet also diejenige Ligandenkonzentration, bei der die Hälfte der Rezeptoren besetzt sind. Sie wird auch als Dissoziationskonstante  $K_D$  bezeichnet.

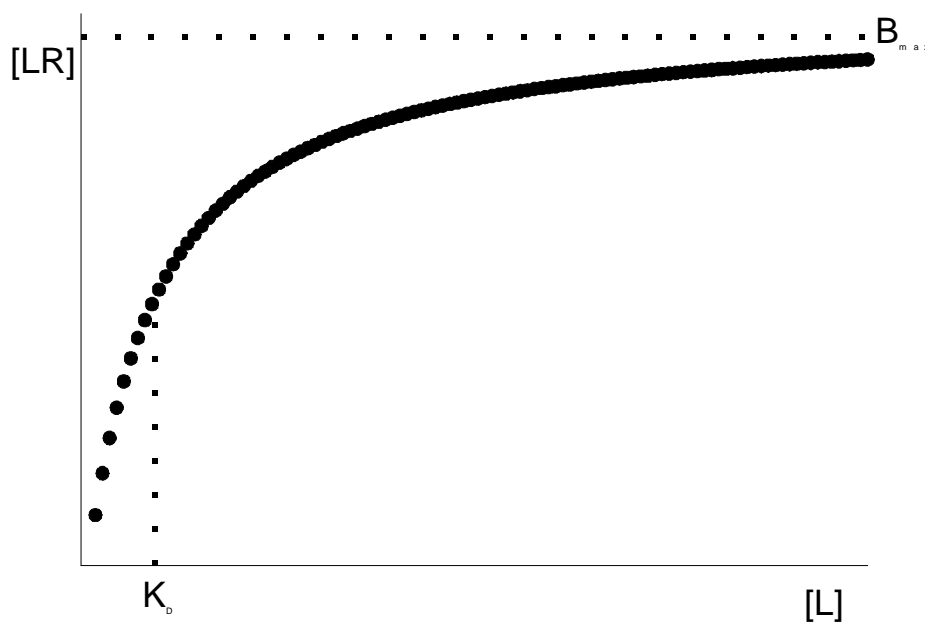


Abbildung 15: Linearer Plot. Beziehung zwischen Konzentration des gebundenen Liganden  $[\text{LR}]$  und eingesetztem Liganden  $[\text{L}]$ .

Grundlage der Quantifizierung der Bindung von Radioliganden in vitro ist die folgende Überlegung:

$$\text{Die gesamte Konzentration der Bindungsstellen} = [R]_{\text{tot}} = B_{\text{max}} = [R] + [LR] \quad (7)$$

$$\text{Der Anteil der besetzten Rezeptoren} = \ddot{Y} = \frac{[LR]}{[R]_{\text{tot}}} \quad (8)$$

$$\text{Der Anteil der freien Rezeptoren} = (1 - \ddot{Y}) = \frac{[R]}{[R]_{\text{tot}}} \quad (9)$$

Außerdem gilt wie oben:

$$\text{Assoziationsrate} = k_{\text{on}} [L] [R] = k_{\text{on}} [L] (1 - \ddot{Y}) [R]_{\text{tot}} \quad (10)$$

und

$$\text{Dissoziationsrate} = k_{\text{off}} [LR] = k_{\text{off}} \ddot{Y} [R]_{\text{tot}} \quad (11)$$

im Equilibrium gilt wieder Assoziationsrate = Dissoziationsrate. Deshalb:

$$k_{\text{on}} [L] (1 - \ddot{Y}) [R]_{\text{tot}} = k_{\text{off}} \ddot{Y} [R]_{\text{tot}} \quad (12)$$

auf beiden Seiten der Gleichung wird durch  $[R]_{\text{tot}}$  geteilt und die Klammer links aufgelöst:

$$k_{\text{on}} [L] - (k_{\text{on}} [L] \ddot{Y}) = k_{\text{off}} \ddot{Y} \quad (13)$$

weitere algebraische Umformungen:

$$k_{\text{on}} [L] = k_{\text{off}} \ddot{Y} + (k_{\text{on}} [L] \ddot{Y}) = \ddot{Y} (k_{\text{off}} + k_{\text{on}} [L]) \quad (14)$$

$$\ddot{Y} = \frac{k_{\text{on}} [L]}{k_{\text{off}} + k_{\text{on}} [L]} = \frac{[L]}{\frac{k_{\text{off}}}{k_{\text{on}}} + [L]} = \frac{[L]}{K_D + [L]} \quad (15)$$

Die Gleichung zeigt in dieser Form am besten, daß die Kurve, die sich ergibt, wenn der Anteil der besetzten Rezeptoren gegen die Ligandenkonzentration aufgetragen wird, eine Hyperbel ist (Abbildung 15). Nach der obigen Definition von  $\ddot{Y}$  gilt:

$$\frac{[LR]}{B_{\text{max}}} = \frac{[L]}{K_D + [L]} \quad (16)$$

nach weiteren Umformungen:

$$[LR] = \frac{[L] B_{\text{max}}}{K_D + [L]} \quad (17)$$



$$K_D [LR] + [L][LR] = [L]B_{\max} \quad (18)$$

$$K_D \frac{[LR]}{[L]} + [LR] = B_{\max} \quad (19)$$

$$\frac{[LR]}{[L]} = \frac{B_{\max}}{K_D} - \frac{[LR]}{K_D} \quad (20)$$

$$\frac{[LR]}{[L]} = \frac{-1}{K_D} [LR] + \frac{B_{\max}}{K_D} \quad (21)$$

Dies hat die Form der Geraden  $y = mx + b$ . Daraus folgt, daß ein Plot von  $[LR]/[L]$  gegen  $[LR]$  eine Gerade ergibt mit der Steigung  $-1/K_D$  und dem Achsenabschnitt  $B_{\max}/K_D$  (Abbildung 16). Diese Darstellung von Rezeptorbindungsdaten wird als Scatchard Plot bezeichnet.

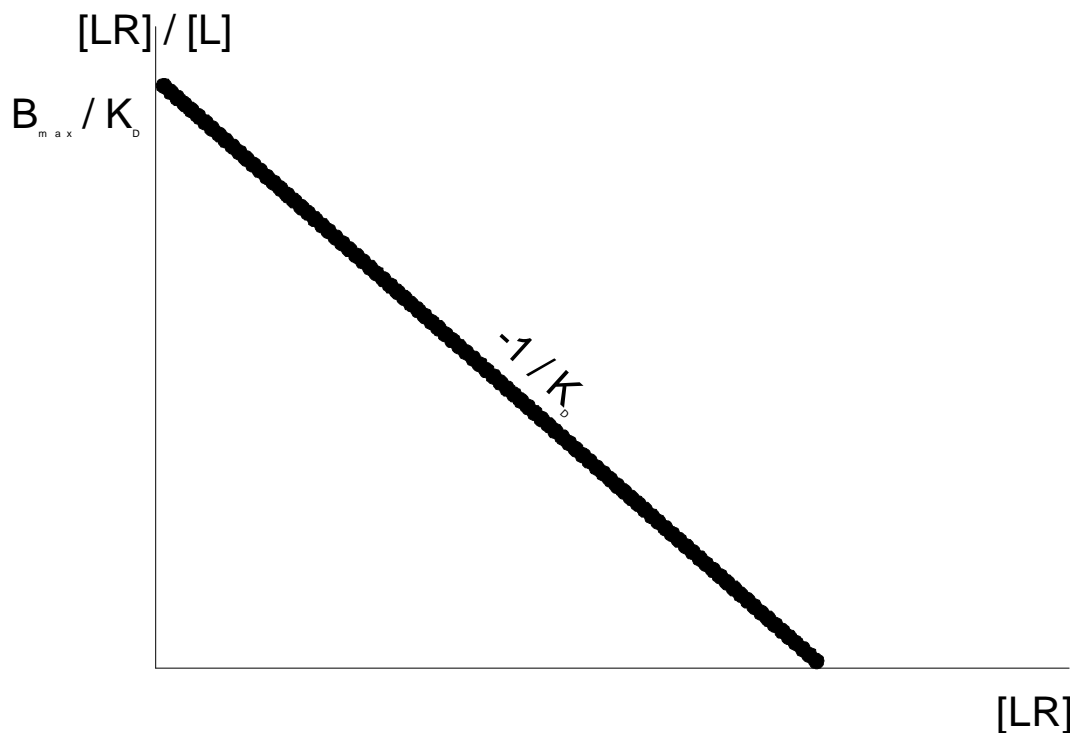


Abbildung 16: Scatchard Transformation der Rezeptorbindungsdaten.

### 3.3.1.5.2 Rezeptorkinetik *in vivo* - Drei Wege zum Bindungspotential

#### 3.3.1.5.2.1 Die Equilibriummethode

Ziel der *in vivo* Bildgebung mit radioaktiven Rezeptorliganden ist die Quantifizierung der Rezeptorkinetik, also die Bestimmung von  $B_{\max}$  und  $K_D$ , bzw. des Quotienten  $B_{\max}/K_D$ , der als Bindungspotential des untersuchten Rezeptors bezeichnet wird. Dazu können Annahmen über die *in vivo* Verteilung eines Radioliganden mathematisch mit einem geeigneten Modell beschrieben werden. Abbildung 17 zeigt das „Standardmodell“, das die Verteilung des Liganden in drei verschiedenen Kompartimenten voraussetzt. Der Ligand gelangt auf dem Blutweg in das Gehirn. Das erste Kompartiment ( $C_1$ ) wird deshalb auch als Plasmakompartiment bezeichnet. Von hier aus passiert der Radioligand die Bluthirnschranke mit der Clearance  $K_1$  ( $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{g}^{-1}$ ) und liegt in freier Form im Gewebe vor. Das Kompartiment  $C_2$  enthält den nicht-verdrängbaren, also den freien und den nicht-spezifisch gebundenen Radioliganden. Der Rücktransport vom Gewebe in das Plasma erfolgt mit der Rate  $k_2$  ( $\text{min}^{-1}$ ). In Regionen, die Rezeptoren enthalten, kann der freie Ligand spezifisch binden. Die Rate hierfür ist  $k_3$  ( $\text{min}^{-1}$ ). Die Rate für die Ablösung vom Rezeptor schließlich ist  $k_4$  ( $\text{min}^{-1}$ ). Das dritte Kompartiment  $C_3$  enthält somit den spezifisch verdrängbaren Radioliganden. Die Verteilungsvolumina des Radiotracers in den drei Kompartimenten werden als  $V_1$  bis  $V_3$  bezeichnet.  $V_3$  ist in dieser Nomenklatur das Verteilungsvolumen des spezifisch gebundenen Liganden und entspricht dem Bindungspotential (Laruelle, 2000).

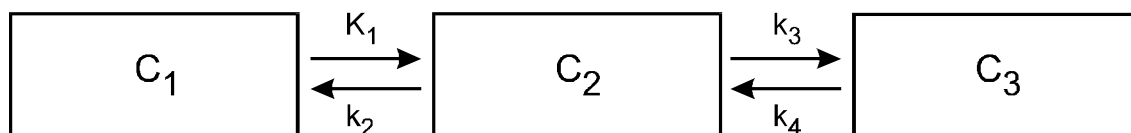


Abbildung 17: Kompartimentmodell.  $C_1$  bezeichnet die Konzentration des Radioliganden im Plasma.  $C_2$  entspricht der freien und  $C_3$  der rezeptorgebundenen Ligandenkonzentration. Der Transport des Radioliganden von einem Kompartiment in ein anderes wird durch die Clearance  $K_1$  ( $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{g}^{-1}$ ) und die Ratenkonstanten  $k_2$ ,  $k_3$  und  $k_4$  ( $\text{min}^{-1}$ ) beschrieben.

Dieses Standardmodell mit drei Kompartimenten und vier Ratenkonstanten war die Grundlage zur Beschreibung der Kinetik von verschiedenen Radioliganden, wie z. B. dem D<sub>2</sub> Tracer [<sup>11</sup>C]Raclopride (Farde et al., 1989) und dem 5HT<sub>2A</sub> Liganden [<sup>11</sup>C]MDL 100,907 (Ito et al., 1998). Es setzt allerdings einen raschen Austausch zwischen freiem und nicht-spezifisch gebundenem Radioliganden voraus, was für einen gegebenen Tracer unter Umständen nicht zutrifft. In dem Fall muß das Modell um ein zusätzliches nicht-spezifisches Kompartiment sowie um die Ratenkonstanten  $k_5$  und  $k_6$  erweitert werden (Abbildung 18). Auf der Grundlage dieses Modells ist z. B. die Kinetik des [<sup>11</sup>C]Carfentanil (Frost et al., 1989) und des [<sup>18</sup>F]Altanserins (Biver et al., 1994) quantifiziert worden. Speziell für das [<sup>18</sup>F]Altanserin wurden noch detailliertere Modelle beschrieben, deren Ziel es war, zusätzlich zur Rezeptorbindung des Radioliganden auch die Kinetik der radioaktiven Metaboliten zu quantifizieren (Price et al., 1998). Die Modelle sahen ein zusätzliches Kompartiment vor, das der Konzentration der Metaboliten im Gehirn entsprach. Es zeigte sich dabei, daß die statistische Unsicherheit dieser Modelle im Vergleich zu den konventionellen Ansätzen stark zunahm. Erhebliche Unterschiede in den kinetischen Parametern der Altanserinverteilung ergaben sich durch diese Modellansätze nicht, so daß die Autoren empfehlen, das hier vorgestellte Modell (Abbildung 18) zu verwenden (Price et al., 1998).

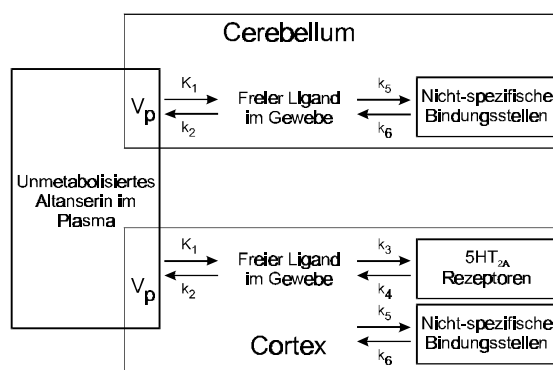


Abbildung 18: Detaillierteres Modell zur Verteilung des [<sup>18</sup>F]Altanserins im Gehirn. Im Cerebellum liegt der Tracer in freier Form oder nicht-spezifisch gebunden vor. Zusätzlich zum Standardmodell wurden noch die Ratenkonstanten für den Transport in das nicht-spezifische Kompartiment ( $k_5$ ) und zurück ( $k_6$ ) eingeführt. Im Cortex gibt es darüber hinaus spezifische Bindungsstellen in Form von 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren. Der Kasten im oberen Teil des Bildes bezeichnet den Inhalt einer Kleinhirn-ROI, wie er mit PET gesehen wird. Neben freier und nicht-spezifisch gebundener Aktivität enthält die ROI auch einen vaskulären Anteil  $V_p$ , in dem sich Radioaktivität aus dem Plasma befindet. Dies gilt analog für eine cortikale ROI, die im unteren Teil des Bildes dargestellt ist.

Die Bestimmung des Bindungspotentials kann erfolgen, wenn es nach einer Zeit  $t^*$  zu einem Equilibrium zwischen gebundenem und ungebundenem Liganden kommt. In diesem Fall gelten die Gleichungen 1 bis 6 sinngemäß. Gleichung 6 kann weiterhin umgeformt werden in:

$$\frac{[LR]}{[L]} = \frac{[R]}{\frac{k_{\text{off}}}{k_{\text{on}}}} = \frac{B_{\text{max}}}{K_D} = V_3 \quad (22)$$

Weil  $k_{\text{off}}/k_{\text{on}} = K_D$  und  $[R] = B_{\text{max}}$ . Die Konzentration an spezifisch gebundenem Radioliganden  $[LR]$  kann mit PET-Aufnahmen bestimmt werden als die Differenz aus der Radioaktivitätskonzentration in einer Region, die Rezeptoren enthält, minus der Radioaktivitätskonzentration in einer rezeptorlosen Region. Die Konzentration des freien Liganden  $[L]$  ist schwieriger zu bestimmen. Prinzipiell gibt es drei Möglichkeiten (Laruelle, 2000). Zum ersten kann angenommen werden, daß im Equilibrium  $[L]$  auf beiden Seiten der Bluthirnschranke gleich ist. Das Rational hierfür ist, daß der Ligand die Bluthirnschranke durch passive Diffusion mit einem Konzentrationsgradienten überquert. Im Gleichgewicht findet kein Nettoaustausch an Ligand statt weil kein Konzentrationsgradient besteht. Die Konzentration des freien Liganden im Plasma entspricht dann  $[L]$  und der Quotient aus  $[RL]$  und dem so gemessenen  $[L]$  ist  $V_3$  (Carson et al., 1997; Laruelle et al., 1994). Auch dieser Parameter ist allerdings schwierig zu messen, da Radioliganden in der Regel zum Teil an Plasmaproteine gebunden werden. Deshalb wird als Alternative der Quotient aus spezifisch gebundener Radioaktivitätskonzentration und gesamter Plasmaaktivität berechnet, der als  $V_3'$  bezeichnet wird.  $V_3'$  ist das Bindungspotential mal der Fraktion an freiem Liganden im Plasma  $f_1$ . Am häufigsten wird der Quotient aus  $[LR]$  und der Radiotracerkonzentration in einer rezeptorlosen Region angegeben, der als  $V_3''$  bezeichnet wird und dem Bindungspotential mal der Fraktion an freiem Liganden in der Referenzregion  $f_2$  entspricht. Für das Altanserin würde dies bedeuten, daß ein Quotient aus der Radioaktivitätsakkumulation im Cortex dividiert durch die Radioaktivitätsakkumulation im Cerebellum dem Bindungspotential +1 entspricht.

Das Standardmodell (Abbildung 17) berücksichtigt die nicht-spezifisch gebundene Tracerkonzentration nicht gesondert, so daß gilt  $f_2 = 1$  und  $V_3'' = V_3$ . Kann hingegen die nicht-spezifische Bindung nicht ignoriert werden (Abbildung 18), so gilt z. B. für das

[<sup>18</sup>F]Altanserin für den Quotienten aus cortikaler ([LR]+[L]) und cerebellärer Radioaktivität ([L]):

$$\frac{[LR] + [L]}{[L]} - 1 = \frac{[LR]}{[L]} = V_3'' = f_2 \frac{B_{\max}}{K_D} \quad (23)$$

### 3.3.1.5.2 Die Methode der nicht-linearen Regression

Aufbauend auf Abbildung 17 oder Abbildung 18 können Differentialgleichungen definiert werden. Im Folgenden werden die Differentialgleichungen für das Standardmodell hergeleitet:

$$dC_F(t)/dt = K_1 C_P(t) - (k_2 + k_3) C_F(t) + k_4 C_B(t) \quad (24)$$

$$dC_B(t)/dt = k_3 C_F(t) - k_4 C_B(t) \quad (25)$$

$C_P$  ist die Konzentration des Liganden im Plasmakompartiment  $C_1$ ,  $C_F$  ist die Konzentration des freien Liganden im Gewebe ( $C_2$ ) und  $C_B(t)$  die Konzentration des Liganden im rezeptorgebundenen Kompartiment ( $C_3$ ). Für das Modell aus Abbildung 18 muß nur ein zusätzlicher nicht-spezifischer Term eingesetzt werden. Setzt man in Gleichung 24  $k_3$  und  $k_4 = 0$ , so erhält man eine weitere Differentialgleichung für den Fall des 2-Kompartimentmodelles.

$$dC_F(t)/dt = K_1 C_P(t) - k_2 C_F(t) \quad (26)$$

Die gesamte gemessene Radioaktivitätskonzentration in der ROI ist  $C_T$  mit:

$$C_T(t) = C_F(t) + C_B(t) + (V_P C_P) \quad (27)$$

in Regionen mit Rezeptorbindung und

$$C_T(t) = C_F(t) + (V_P C_P) \quad (28)$$

in Regionen, die keine Rezeptoren enthalten.  $V_P$  entspricht dem vaskulären Anteil der ROI. Die wichtigsten Ratenkonstanten für die Rezeptorkinetik sind  $k_3$  und  $k_4$  mit:

$$k_3 = k_{\text{on}} \left( B_{\max} - \frac{C_B(t)}{SA} \right) \quad (29)$$

$$k_4 = k_{\text{off}} \quad (30)$$

$k_{\text{on}}$  und  $k_{\text{off}}$  sind wieder die bimolekularen Assoziations- und Dissoziationsraten und  $SA$  ist die spezifische Aktivität des Liganden. Der Term in Klammern in Gleichung 29 repräsentiert also die Konzentration der unbesetzten Rezeptoren. Bei hoher spezifi-

scher Aktivität entspricht dies praktisch  $B_{\max}$ . Die Dissoziationskonstante  $K_D$  entspricht wieder  $k_{\text{off}}/k_{\text{on}}$  und das Bindungspotential ist  $B_{\max}/K_D$ . Deshalb gilt:

$$\frac{B_{\max}}{K_D} = \frac{B_{\max} k_{\text{on}}}{k_{\text{off}}} = \frac{k_3}{k_4} \quad (31)$$

Ziel der Regressionsanalyse ist die Anpassung einer Modellkurve an die gemessene Kurve mit Hilfe eines nicht-linearen Fittingverfahrens, bei dem die Summe der Fehlerquadrate mit dem Marquardt Algorithmus minimiert wird (non-linear least square regression, NLLSR). Dabei werden die Ratenkonstanten auf der Grundlage der Gleichungen 24 und 25 und mit Hilfe einer gemessenen Plasmainputfunktion in einem iterativen Prozeß so variiert, daß die Modellkurve möglichst genau der Zeit-Aktivitätskurve der gemessenen Radioaktivitätskonzentration entspricht. Die Summe der Fehlerquadrate wird im Verlauf dieses Prozesses minimal. Auf diese Weise können  $k_3$  und  $k_4$  direkt bestimmt werden. Zusätzlich zu den Ratenkonstanten muß allerdings der vaskuläre Anteil in der ROI ( $V_p$ ), der Zeitverzug zwischen Plasma- und Gewebekurve ( $t_0$ ) und die Dispersionskonstante der Plasmakurve ( $dc$ ) bestimmt werden.

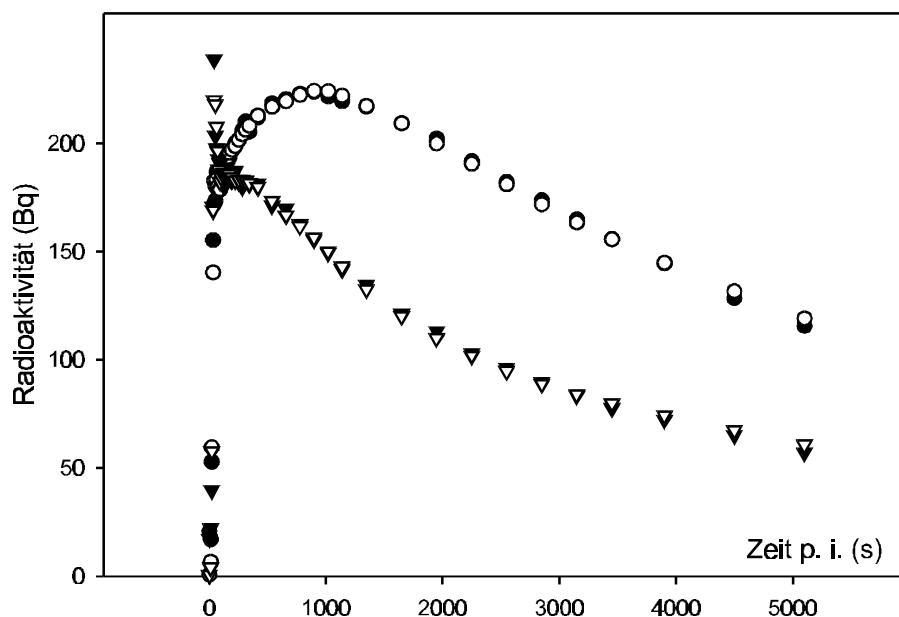


Abbildung 19: Zeitlicher Verlauf der Altanserinakkumulation in Cortex (Kreise) und Cerebellum (Dreiecke). Die gefüllten Symbole repräsentieren die mit PET gemessenen Radioaktivitätswerte; die offenen Symbole entsprechen den modellierten Daten. Die Abbildung zeigt eine gute Übereinstimmung zwischen Altanserinuptake und dem Modell. Die Unterschiede zwischen Cortex und Kleinhirn sind durch ein zusätzliches Kompartiment ( $C_3$ ), der spezifischen Bindung entsprechend, bedingt.

### 3.3.1.5.2.3 Die graphische Methode

Wird Gleichung 26 integriert, so erhält man:

$$C_F(t) = K_1 \int_0^t C_P(t) - k_2 \int_0^t C_F(t) \quad (32)$$

Umformung ergibt:

$$k_2 \int_0^t C_F(t) = K_1 \int_0^t C_P(t) - C_F(t) \quad (33)$$

$$\int_0^t C_F(t) dt = \frac{K_1}{k_2} \int_0^t C_P(t) dt - \frac{C_F(t)}{k_2} \quad (34)$$

Gleichung 28 wird eingesetzt.

$$\int_0^t C_T(t) dt - V_P \int_0^t C_P(t) dt = \frac{K_1}{k_2} \int_0^t C_P(t) dt - \frac{C_F(t)}{k_2} \quad (35)$$

$$\int_0^t C_T(t) dt = \left( \frac{K_1}{k_2} + V_P \right) \int_0^t C_P(t) dt - \frac{C_F(t)}{k_2} \quad (36)$$

Beide Seiten werden dividiert durch  $C_T(t)$ :

$$\frac{\int_0^t C_T(t) dt}{C_T(t)} = \left( \frac{K_1}{k_2} + V_P \right) \frac{\int_0^t C_P(t) dt}{C_T(t)} - \frac{C_F(t)}{k_2 C_T(t)} \quad (37)$$

Im Equilibrium, das für Zeiten  $t > t^*$  erreicht wird, gilt:

$$C_F(t) = C_P(t)\lambda \quad (38)$$

Wobei  $\lambda$  dem Partitionskoeffizienten  $K_1/k_2$  entspricht. Gleichung 28 und Gleichung 38 können in den letzten Term der Gleichung 37 eingesetzt werden:

$$\frac{C_F(t)}{k_2 C_T(t)} = \frac{C_P(t) \frac{K_1}{k_2}}{k_2 \left[ \frac{K_1}{k_2} C_P(t) + V_P C_P(t) \right]} \quad (39)$$

$C_P(t)$  kann im Nenner ausgeklammert und im gesamten Bruch heraus gekürzt werden, so daß nur noch Konstanten verbleiben. Daraus folgt, daß der letzte Term in Gleichung

chung 37 konstant ist. Für  $t > t^*$  ergibt somit ein Plot von  $\int C_T(t)dt / C_T(t)$  gegen  $\int C_P(t)dt / C_T(t)$  eine Gerade mit der Steigung  $\lambda + V_p$ . Die Rechnung ab Gleichung 32 für ein 3-Kompartimentmodell (Gleichung 24) ergibt eine Steigung von  $\lambda(1 + k_3/k_4) + V_p$ .  $V_p$  liegt in der Größenordnung von 0.03 und kann deshalb im Vergleich mit den anderen Größen unberücksichtigt bleiben. Teilt man die Steigung der Geraden in einer Region mit spezifischer Rezeptorbindung durch diejenige in einer rezeptorlosen Region, so erhält man  $(1 + k_3/k_4)$ , wobei  $k_3/k_4$  wieder dem Bindungspotential entspricht.

Im Gegensatz zur Bestimmung des Bindungspotentials als  $V_3$  (3.3.1.5.2.1) können mit der NLLSR die nicht-spezifische Bindung des Liganden und weitere Charakteristika, wie z. B. das Auftreten radioaktiver Metaboliten, berücksichtigt werden. Die Methode hat aber auch spezifische Schwächen, zu denen insbesondere eine ausgeprägte Abhängigkeit der Modellparameter von der initialen Phase der Inputkurve gehört. Um dies genauer quantifizieren zu können, haben wir das folgendes Experiment durchgeführt:

PET-Messungen der 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptor Kinetik des [<sup>18</sup>F]Altanserin wurden bei zwei 31 und 32 Jahre alten Frauen wie oben beschrieben (3.3.1.3) durchgeführt. In beiden Fällen wurden zur Erhebung der Inputkurve während des Experimentes Blutproben aus einer Cubitalvene entnommen. Der Arm wurde dabei mit einem Heizkissen erwärmt um eine Arterialisierung des venösen Blutes zu erreichen. Auf diese Weise konnte in beiden Fällen ein pO<sub>2</sub> von mehr als 80% erreicht werden, was eine zufriedenstellende Arterialisierung anzeigt. Zusätzlich wurden Blutentnahmen aus der A. radialis des kontralateralen Armes entnommen. Während der ersten zwei Minuten wurden venöse und arterielle Blutproben so schnell wie möglich entnommen. Weitere Blutentnahmen erfolgten jeweils in der Mitte jedes Zeitintervalls der PET-Messung. Die Versuchspersonen wurden schriftlich und mündlich über die Ziele und Risiken der Untersuchung aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis. Die Studie ist genehmigt worden von der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf und von den regionalen Strahlenschutzbehörden.

Aus den metabolitenkorrigierten venösen bzw. arteriellen Blutdaten wurden für beide Probandinnen Inputkurven erstellt. Die Kinetik des [<sup>18</sup>F]Altanserins wurde mit NLLSR auf der Grundlage der gemessenen Zeit-Aktivitätskurven im Gewebe und der beiden Inputkurven quantifiziert. Das Modell mit vier Kompartimenten und sechs Ra-



tenkonstanten ist vorbeschrieben (Biver et al., 1994) und entspricht der Darstellung in Abbildung 18. Zusätzlich zu den Ratenkonstanten  $K_1$  bis  $k_6$  mußten das Plasmavolumen in der ROI ( $V_P$ ), der Zeitverzug zwischen Blut- und Gehirnkurve ( $t_s$ ) sowie die Dispersion ( $dc$ ) des initialen Bolus auf der Basis der gemessenen Daten modelliert werden.

Die Ergebnisse der Auswertung sind in Tabelle 4 dargestellt. Es zeigt sich, daß die Herkunft der Inputkurve - arteriell oder venös - das Meßergebnis beeinflusste. Die Verwendung von venösen Inputkurven führte zu einer Unterschätzung des Bindungspotentials um 36%. Demgegenüber wurde das Verteilungsvolumen unabhängig von der Herkunft der Inputfunktion mit dem gleichen Wert bestimmt.

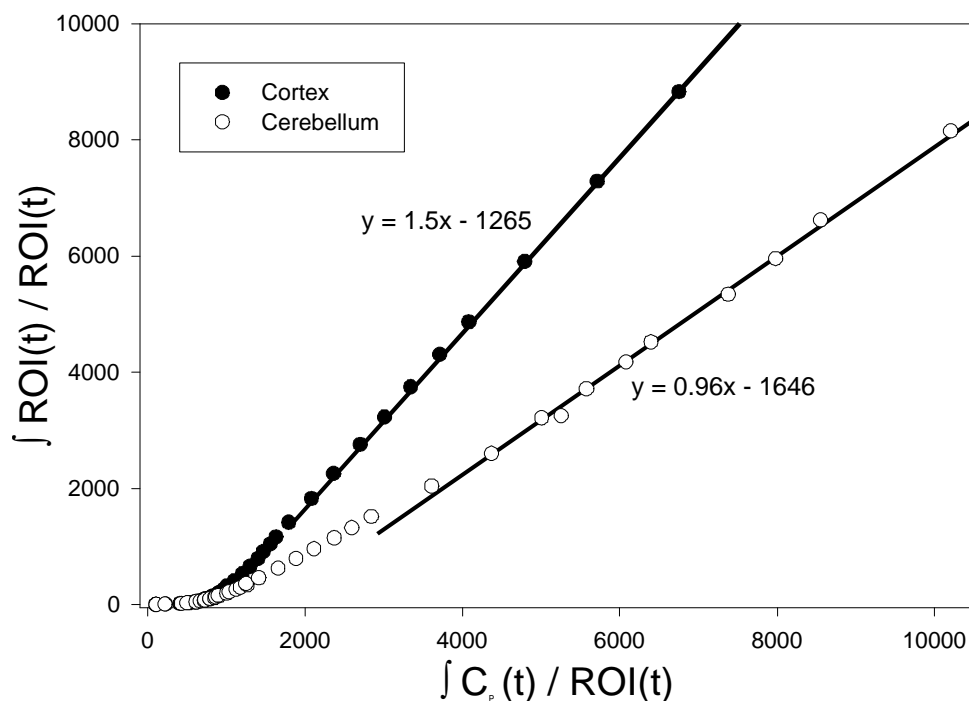


Abbildung 20: Beispiel für die graphische Bestimmung des Bindungspotentials (Logan Plot). Das Integral über die Gewebeaktivität dividiert durch die Gewebeaktivität zum Zeitpunkt  $t$  wird aufgetragen gegen das Integral der Blutaktivität dividiert durch die Gewebeaktivität zum Zeitpunkt  $t$ . Es ergibt sich eine Kurve, die nach einer Zeit  $t^*$  linear wird. Die Steigung zu diesem Zeitpunkt entspricht dem Verteilungsvolumen des Radioliganden. Wird die Steigung einer Region, die reich an Rezeptoren ist, dividiert durch diejenige einer Region, die keine spezifische Bindung aufweist, so ergibt sich das Bindungspotential.

Tabelle 4: Ergebnisse der Bestimmung des Bindungspotentials bei zwei Probandinnen. Die Daten wurden mit Hilfe von arteriellen und venösen Blutkurven auf der Grundlage einer nicht-linearen Regression (NLLSR) und einer graphischen Analyse ermittelt. Angegeben ist das Bindungspotential für die nicht lineare Regression ( $BP_{NLLSR}$ ) als cortikales  $k_3/k_4$ , das Verteilungsvolumen für die nicht lineare Regression ( $DV_{NLLSR}$ ) als  $K_1/k_2(1+k_3/k_4+k_5/k_6)$ , das Bindungspotential der graphischen Analyse ( $BP_{GA}$ ) als Quotient aus den Steigungen des Logan Plots in Cortex und Cerebellum sowie das Verteilungsvolumen der graphischen Analyse ( $DV_{GA}$ ) als Steigung des Logan Plots im Cortex.

Proband	$BP_{NLLSR}$	$DV_{NLLSR}$	$BP_{GA}$	$DV_{GA}$
P1 arteriell	3,36	1.51	0,56	1,50
P2 arteriell	3,98	1.40	1,35	1,44
P1 venös	1,90	1.51	0,60	1,55
P2 venös	2,89	1.43	1,34	1,47
Differenz	36%	1%	3%	2%

Die Ergebnisse der graphischen Methode beruhen praktisch ausschließlich auf den Datenpunkten, die zu späten Zeiten nach Injektion gemessen wurden. Deshalb sollte sie unabhängig vom initialen Verlauf der Inputkurve sein. Um dies zu überprüfen, wurde bei den beiden oben beschriebenen Probandinnen auch eine Quantifizierung des Bindungspotentials mit Hilfe der graphischen Methode durchgeführt. Das Integral über die Gewebeaktivität in Cortex und Kleinhirn dividiert durch die jeweilige Gewebeaktivität zum Zeitpunkt  $t$  wurde gegen das Integral der Blutaktivität dividiert durch die Gewebeaktivität zum Zeitpunkt  $t$  aufgetragen. Die Blutkurve wurde dabei zum einen aus den arteriellen und zum anderen aus den venösen Blutproben erstellt. Das errechnete Bindungspotential und das Verteilungsvolumen unterschied sich in beiden Fällen nur sehr gering (Tabelle 4).

### 3.3.1.6 Modellierung

Die mathematisch einfachste Möglichkeit zur Quantifizierung des Bindungspotentials von [ $^{18}\text{F}$ ]Altanserin ist die Bestimmung von  $V_3$  mit der Equilibriummethode (siehe 3.3.1.5.2.1). Sie ist bereits in einer vorherigen Studie mit einem  $5\text{HT}_{2A}$  Liganden

angewandt worden (Massou et al., 1997). Eine Variante der Equilibriummethode ist die voxelweise globale Normalisierung, bei der im Nenner des Quotienten nicht die Tracerkonzentration in einer Referenzregion sondern die mittlere Radioaktivitätskonzentration steht. Auch diese Methode ist für das Altanserin vorgeschrieben (Biver et al., 1997). Wir errechneten Quotienten der Radioaktivitätsakkumulation in Regionen mit hoher spezifischer Bindung dividiert durch eine Region, die nur eine geringe Rezeptorkonzentration aufweist. Hierfür errechneten wir die Radioaktivitätskonzentration zwischen der 60. und der 90. Minute p. i. und dividierten durch die entsprechenden Cerebellumwerte. Dies wurde einmal für den gesamten Cortex und außerdem für jede cortikale Region getrennt durchgeführt.

Die zweite Möglichkeit, das Bindungspotential zu quantifizieren ist die graphische Methode nach Logan (siehe 3.3.1.5.2.3). Auch sie ist in früheren Arbeiten mit [ $^{18}\text{F}$ ]Altanserin angewandt worden (Smith et al., 1998). Ausgehend von den Zeit-Aktivitätskurven im Gewebe und der metabolitenkorrigierten Inputfunktion wurden die Integrale der Radioaktivitätskonzentration im Gewebe vom Zeitpunkt 0 bis  $t$  dividiert durch die aktuelle Radioaktivitätskonzentration zum Zeitpunkt  $t$  aufgetragen gegen die Integrale der Blutaktivität von 0 bis  $t$  dividiert durch die Gewebeaktivität zur Zeit  $t$ . Nach ca. 1000 bis 1500 sec wurden diese Kurven linear. Die Steigung einer im linearen Teil angepaßten Gerade wurde für den gesamten Cortex und die Unterregionen bestimmt und jeweils durch die Steigung der cerebellären Gerade dividiert.

Als dritte Methode zur Bestimmung des Bindungspotentials wurde die Kinetik des [ $^{18}\text{F}$ ]Altanserins auf der Grundlage der gemessenen Zeit-Aktivitätskurven und dazugehörigen Inputfunktionen mit Hilfe eines Kompartimentmodells und nicht-linearer Regression (NLLSR) analysiert. Auch diese Methode ist für das Altanserin bereits an Probanden eingesetzt worden (Biver et al., 1994). Die vaskuläre Komponente des Modells ist dabei durch die gemessene Plasmakurve des unmetabolisierten [ $^{18}\text{F}$ ]Altanserins gegeben. Die Gewebekompartimente entsprechen der freien, spezifisch und nicht-spezifisch gebundenen Radiotracerkonzentration (Abbildung 18). Das Modell beinhaltet sechs Ratenkonstanten  $K_1$  bis  $k_6$ , sowie drei weitere Parameter  $V_p$ ,  $t_0$  und  $dc$ , deren Bedeutung bereits erklärt wurde (3.3.1.5.2.2).

Dazu wurde zunächst unter Verwendung geeigneter Software (Huesman et al., 1993) ein 2-Kompartimentmodell an die cerebelläre Zeit-Aktivitätskurve angepaßt. Das Modell ist in der oberen Hälfte von Abbildung 18 beschrieben. Die Modellrechnung

ergab Werte für  $K_1$ ,  $k_2$ ,  $k_5$  und  $k_6$ , von denen  $k_2$ ,  $k_5$  und  $k_6$  für ein weiteres Modell der Altanserinkinetik im Cortex (untere Hälfte von Abbildung 18) übernommen wurde. Dies entspricht dem Vorgehen der Arbeitsgruppe, die die Kinetik des [ $^{18}\text{F}$ ]Altanserins als erste anhand eines Kompartimentmodells beschrieben hat (Biver et al., 1994). Als weitere Einschränkung dieses zweiten Modells wurde die Dispersionskonstante  $d_c$  auf 0 gesetzt, was identisch ist mit der Annahme eines perfekten Bolus. Normalerweise sollte, falls diese Annahme plausibel ist, das fraktionale Plasmavolumen  $V_P$  nicht wesentlich höher als bei ca. 4 bis 5% liegen (Perlmutter et al., 1987). Ein von 0 verschiedenes  $d_c$  wurde nur dann eingeführt, wenn ansonsten  $V_P$  unphysiologisch hohe Werte von 10% und mehr annahm. Durch diese Dispersionskorrektur ergaben sich in jedem Fall plausible Werte für das fraktionale Plasmavolumen  $V_P$ . Mit dieser Methode wurde die Summe der Fehlerquadrate  $\text{Chi}^2$  zwischen gemessener und modellierter Kurve in einem iterativen Prozeß minimiert. Zusätzlich wurde eine visuelle Kontrolle der Qualität der Kurvenanpassung durch zwei unabhängige Auswerter durchgeführt. Es ergaben sich Werte für  $K_1$ ,  $k_3$  und  $k_4$  in den untersuchten Regionen.

### 3.3.1.7 Statistik

Globale Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollgruppe wurden zunächst mit parametrischen (Students t-Test) und nicht-parametrischen (Wilcoxon Signed-Rank-Test) Tests evaluiert. Dabei konnte zunächst nicht ausgeschlossen werden, daß neben der Diagnose weitere Faktoren für eventuelle Unterscheide zwischen Patienten und Kontrollen verantwortlich waren. Deshalb wurde zusätzlich mit einer multiplen Regressionsanalyse der Daten der Einfluß von Alter, Geschlecht und Medikation auf das Bindungspotential des Altanserins quantifiziert. Ein Niveau von  $p < 0,05$  wurde als statistisch signifikant angesehen.

## 3.3.2 Ergebnisse

### 3.3.2.1 Deskription der Daten und Plausibilitätsprüfung der Ergebnisse

Bei einem Patienten (P12) war die Akquisition der Inputfunktion nicht möglich. Die NLLSR und die graphische Methode sind deshalb zur Ermittlung des Bindungspotentials nicht anwendbar gewesen. Bei den übrigen elf Patienten und den dazugehörigen

Kontrollprobanden liegen für Frontal-, Parietal-, Temporal- und Occipitalcortex jeweils drei Werte für das Bindungspotential und zwei Werte für das Verteilungsvolumen vor.

Im Frontalcortex ergab sich für das mit NLLSR ermittelte Bindungspotential bei den Patienten ein mittlerer Wert von 1,24 mit einer Standardabweichung vom 0,62 (Tabelle 5). Bei den Kontrollpersonen fand sich ein Wert von  $1,81 \pm 0,71$ . Die entsprechenden Werte für das mit der graphischen Methode ermittelte Bindungspotential waren  $1,46 \pm 0,26$  bei den Patienten und  $1,75 \pm 0,35$  bei den Kontrollen. Die Equilibriummethode ergab  $1,52 \pm 0,31$  bei den Patienten und  $1,93 \pm 0,41$  bei den Kontrollen. Die verschiedenen Maße für das Bindungspotential zeigten untereinander eine gute Korrelation. Die Ergebnisse von NLLSR und graphischer Methode korrelierten mit einem  $r$  von 0,64 ( $p = 0,001$ ). Graphische und Equilibriummethode korrelierten mit  $r = 0,94$  ( $p < 0,001$ ) und NLLSR und Equilibriummethode mit  $r = 0,72$  ( $p < 0,001$ ).

Tabelle 5: Das Bindungspotential von [ $^{18}\text{F}$ ]Altanserin im Frontalcortex von Patienten und Kontrollpersonen. Ergebnisse der beschriebenen Auswertemethoden. Angegeben sind für Patienten (P1 bis P12) und Kontrollen (K1 bis K12) das Bindungspotential ( $\text{BP}_{\text{NLLSR}}$ ) und das Verteilungsvolumen ( $\text{DV}_{\text{NLLSR}}$ ) basierend auf der nicht-linearen Regression, das Bindungspotential ( $\text{BP}_{\text{GA}}$ ) und das Verteilungsvolumen ( $\text{DV}_{\text{GA}}$ ) basierend auf der graphischen Analyse und das Bindungspotential basierend auf der Equilibriummethode ( $\text{BP}_{\text{E}}$ ). Die letzten beiden Zeilen geben den Mittelwert (MW) und die Standardabweichung (SD) an.

	Patienten					Kontrollen					
	$\text{BP}_{\text{NLLSR}}$	$\text{DV}_{\text{NLLSR}}$	$\text{BP}_{\text{GA}}$	$\text{DV}_{\text{GA}}$	$\text{BP}_{\text{E}}$	$\text{BP}_{\text{NLLSR}}$	$\text{DV}_{\text{NLLSR}}$	$\text{BP}_{\text{GA}}$	$\text{DV}_{\text{GA}}$	$\text{BP}_{\text{E}}$	
P1	1,46	2,81	1,51	2,43	1,59	K1	1,59	2,47	1,69	2,32	1,85
P2	1,01	1,79	1,38	1,48	1,39	K2	1,07	1,55	1,46	1,45	1,53
P3	0,54	1,07	1,11	1,01	1,18	K3	1,93	0,97	1,51	0,93	1,61
P4	0,60	1,58	1,23	1,51	1,27	K4	1,12	1,42	1,49	1,41	1,63
P5	2,27	1,80	1,76	1,67	2,03	K5	1,50	1,88	2,48	1,72	2,48
P6	1,54	1,83	1,70	1,67	2,08	K6	1,19	1,56	1,76	1,36	1,94
P7	2,09	1,25	1,67	1,20	1,5	K7	1,68	1,58	1,78	1,45	2,05
P8	0,74	1,22	1,23	1,16	1,22	K8	1,87	1,59	1,51	1,54	1,68
P9	0,55	0,83	1,10	0,81	1,16	K9	2,89	1,71	1,63	1,72	1,81
P10	1,72	2,00	1,54	1,87	1,73	K10	1,70	1,59	1,59	1,52	1,73
P11	1,15	2,10	1,78	1,94	1,7	K11	3,33	1,52	2,35	1,44	2,95
P12					1,41	K12					1,85
MW	1,24	1,66	1,46	1,52	1,52		1,81	1,62	1,75	1,53	1,93
SD	0,62	0,56	0,26	0,47	0,31		0,71	0,36	0,35	0,34	0,41

NLLSR und graphische Methode ergaben außerdem Werte für das Verteilungsvolumen des [ $^{18}\text{F}$ ]Altanserins, die zur Plausibilitätsprüfung der Daten herangezogen werden können (Tabelle 5). Diese betragen  $1,66 \pm 0,56$  und  $1,52 \pm 0,47$  für die Patienten sowie  $1,62 \pm 0,36$  und  $1,53 \pm 0,34$  für die Kontrollen. Die beiden Maße für das Verteilungsvolumen korrelierten mit  $r = 0,99$  ( $p < 0,001$ ).

Das Bindungspotential im Parietalcortex der Patientengruppe lag bei den drei Bestimmungsmethoden bei  $1,14 \pm 0,54$ ,  $1,46 \pm 0,23$  und  $1,58 \pm 0,29$  (Tabelle 6). Für die Kontrollgruppe ergaben sich Werte von  $1,6 \pm 0,61$ ,  $1,75 \pm 0,31$  und  $1,91 \pm 0,36$ . Wieder ergaben sich gute Korrelationen zwischen den Ergebnissen der NLLSR und der graphischen Methode ( $r = 0,66$ ;  $p < 0,001$ ), der graphischen und Equilibriummethode ( $r = 0,93$ ;  $p < 0,001$ ) sowie der NLLSR und der Equilibriummethode ( $r = 0,72$ ;  $p < 0,001$ ). Das Verteilungsvolumen des Altanserins errechnete sich im Parietalcortex mit  $1,63 \pm 0,55$  und  $1,53 \pm 0,47$  für die Patienten sowie  $1,59 \pm 0,4$  und  $1,54 \pm 0,39$  für die Kontrollgruppe (Tabelle 6). Diese Werte korrelierten mit einem  $r$  von  $0,99$  ( $p < 0,001$ ).

Tabelle 6: Das Bindungspotential von [ $^{18}\text{F}$ ]Altanserin im Parietalcortex von Patienten und Kontrollpersonen. Die Bedeutung der Spaltenbeschriftungen ist in der Legende zu Tabelle 5 erklärt.

	Patienten					Kontrollen					
	BP <sub>NLLSR</sub>	DV <sub>NLLSR</sub>	BP <sub>GA</sub>	DV <sub>GA</sub>	BP <sub>E</sub>	BP <sub>NLLSR</sub>	DV <sub>NLLSR</sub>	BP <sub>GA</sub>	DV <sub>GA</sub>	BP <sub>E</sub>	
P1	1,43	2,74	1,54	2,48	1,62	K1	1,65	2,62	1,83	2,52	2,02
P2	0,94	1,85	1,45	1,56	1,47	K2	0,93	1,50	1,43	1,42	1,50
P3	0,45	1,01	1,07	0,98	1,12	K3	1,66	0,93	1,49	0,92	1,60
P4	0,62	1,59	1,25	1,53	1,33	K4	0,95	1,48	1,56	1,48	1,70
P5	1,77	1,78	1,75	1,66	2,03	K5	1,33	1,76	2,36	1,64	2,35
P6	1,34	1,71	1,68	1,64	2,04	K6	1,05	1,57	1,80	1,39	1,98
P7	2,02	1,23	1,70	1,21	1,71	K7	1,37	1,51	1,78	1,44	2,01
P8	0,59	1,22	1,25	1,18	1,22	K8	1,66	1,52	1,50	1,53	1,65
P9	0,60	0,82	1,09	0,81	1,48	K9	2,52	1,71	1,68	1,77	1,87
P10	1,67	2,04	1,60	1,93	1,77	K10	1,61	1,51	1,55	1,47	1,7
P11	1,12	1,97	1,70	1,86	1,63	K11	2,86	1,43	2,27	1,39	2,79
P12					1,48	K12					1,77
MW	1,14	1,63	1,46	1,53	1,58		1,60	1,59	1,75	1,54	1,91
SD	0,54	0,55	0,26	0,47	0,29		0,61	0,40	0,31	0,39	0,36

Im Temporalcortex der Patientengruppe lag das Bindungspotential je nach Bestimmungsmethode bei  $1,43 \pm 0,69$ ,  $1,49 \pm 0,27$  und  $1,61 \pm 0,32$  (Tabelle 7). Für die Kontrollgruppe fanden sich Werte von  $1,97 \pm 0,77$ ,  $1,8 \pm 0,31$  und  $2,02 \pm 0,34$ . Die Korrelationen zwischen den Ergebnissen der NLLSR und der graphischen Methode ( $r = 0,65$ ), der graphischen und Equilibriummethode ( $r = 0,94$ ) sowie der NLLSR und der Equilibriummethode ( $r = 0,75$ ) waren alle signifikant mit  $p < 0,001$ . Das Verteilungsvolumen des Altanserins lag im Temporalcortex bei  $1,67 \pm 0,6$  und  $1,56 \pm 0,5$  für die Patienten sowie  $1,66 \pm 0,38$  und  $1,58 \pm 0,35$  für die Kontrollgruppe (Tabelle 7). Diese Werte korrelierten wieder hochsignifikant mit einem  $r$  von  $0,99$  ( $p < 0,001$ ).

Tabelle 7: Das Bindungspotential von [ $^{18}\text{F}$ ]Altanserin im Temporalcortex von Patienten und Kontrollpersonen. Die Bedeutung der Spaltenbeschriftungen ist in der Legende zu Tabelle 5 erklärt.

	Patienten					Kontrollen					
	BP <sub>NLLSR</sub>	DV <sub>NLLSR</sub>	BP <sub>GA</sub>	DV <sub>GA</sub>	BP <sub>E</sub>	BP <sub>NLLSR</sub>	DV <sub>NLLSR</sub>	BP <sub>GA</sub>	DV <sub>GA</sub>	BP <sub>E</sub>	
P1	1,91	3,00	1,64	2,64	1,75	K1	1,61	2,61	1,75	2,41	1,97
P2	1,17	1,85	1,47	1,57	1,48	K2	1,25	1,64	1,56	1,55	1,69
P3	0,63	1,12	1,17	1,07	1,28	K3	2,33	1,05	1,69	1,04	1,88
P4	0,73	1,41	1,12	1,38	1,28	K4	1,25	1,51	1,57	1,49	1,77
P5	2,52	1,78	1,77	1,68	2,15	K5	1,80	1,88	2,52	1,74	2,57
P6	1,60	1,73	1,69	1,66	2,06	K6	1,27	1,51	1,74	1,34	1,99
P7	2,16	1,30	1,77	1,27	1,81	K7	1,72	1,52	1,78	1,45	2,06
P8	0,86	1,19	1,24	1,17	1,28	K8	1,88	1,65	1,56	1,59	1,76
P9	0,63	0,84	1,13	0,84	1,21	K9	3,39	1,79	1,73	1,83	1,99
P10	2,22	2,06	1,60	1,94	1,85	K10	1,81	1,63	1,68	1,60	1,79
P11	1,35	2,05	1,78	1,94	1,69	K11	3,38	1,43	2,27	1,39	2,84
P12					1,48	K12					1,91
MW	1,43	1,67	1,49	1,56	1,61		1,97	1,66	1,80	1,58	2,02
SD	0,69	0,60	0,27	0,50	0,32		0,77	0,38	0,31	0,35	0,34

Im Occipitalcortex schließlich betrug das Bindungspotential in der Patientengruppe  $0,96 \pm 0,55$ ,  $1,61 \pm 0,3$  und  $1,65 \pm 0,36$  und in der Kontrollgruppe  $1,42 \pm 0,59$ ,  $2,0 \pm 0,34$  und  $2,15 \pm 0,41$  (Tabelle 8). Die Korrelationen zwischen den Ergebnissen der Methoden (NLLSR und graphische Methode:  $r = 0,72$ ; graphische und Equilibriummethode:  $r = 0,93$ ; NLLSR und Equilibriummethode:  $r = 0,78$ ) waren wiederum alle signifikant mit  $p < 0,001$ . Das Verteilungsvolumen des Altanserins im Occipitalcortex lag bei  $1,87 \pm 0,62$  und  $1,69 \pm 0,53$  für die Patienten sowie  $1,88 \pm 0,42$  und  $1,76 \pm 0,39$  für die Kontrollgruppe (Tabelle 8). Diese Werte korrelierten wieder hochsignifikant mit einem  $r$  von  $0,98$  ( $p < 0,001$ ).

Tabelle 8: Das Bindungspotential von [ $^{18}\text{F}$ ]Altanserin im Occipitalcortex von Patienten und Kontrollpersonen. Die Bedeutung der Spaltenbeschriftungen ist in der Legende zu Tabelle 5 erklärt.

	Patienten					Kontrollen					
	BP <sub>NLLSR</sub>	DV <sub>NLLSR</sub>	BP <sub>GA</sub>	DV <sub>GA</sub>	BP <sub>E</sub>	BP <sub>NLLSR</sub>	DV <sub>NLLSR</sub>	BP <sub>GA</sub>	DV <sub>GA</sub>	BP <sub>E</sub>	
P1	1,08	3,01	1,62	2,61	1,67	K1	1,50	2,91	1,95	2,68	2,08
P2	0,76	2,30	1,72	1,84	1,69	K2	0,86	1,89	1,69	1,68	1,71
P3	0,41	1,16	1,20	1,10	1,26	K3	1,48	1,12	1,76	1,08	1,83
P4	0,23	1,83	1,45	1,78	1,27	K4	0,98	1,78	1,84	1,74	1,97
P5	1,68	2,03	1,96	1,87	2,27	K5	1,21	1,96	2,58	1,78	2,50
P6	1,12	1,85	1,78	1,74	2,13	K6	0,93	1,77	1,98	1,53	2,14
P7	1,82	1,33	1,82	1,30	1,76	K7	1,38	1,82	2,08	1,68	2,32
P8	0,48	1,36	1,32	1,25	1,25	K8	1,28	1,87	1,80	1,83	1,94
P9	0,56	0,97	1,10	0,81	1,31	K9	2,32	2,09	1,97	2,08	2,09
P10	1,58	2,41	1,84	2,23	2,00	K10	0,97	1,68	1,69	1,61	2,05
P11	0,82	2,32	1,94	2,11	1,81	K11	2,69	1,77	2,71	1,66	3,27
P12					1,38	K12					1,92
MW	0,96	1,87	1,61	1,69	1,65		1,42	1,88	2,00	1,76	2,15
SD	0,55	0,62	0,30	0,53	0,36		0,59	0,42	0,34	0,39	0,41



Zusammenfassend finden sich in allen untersuchten Regionen mit den drei Methoden zur Bestimmung des Bindungspotentials Werte, die in der gleichen Größenordnung lagen und gut miteinander korrelierten. Auch die Verteilungsvolumina errechnet mit NLLSR und graphischer Methode lagen in den vier untersuchten Hirnregionen eng beieinander und korrelierten hochsignifikant miteinander. Dieser Teil der statistischen Analyse unterstützt somit die Theorie, die der Datenauswertung zugrunde liegt (3.3.1.5) und spricht für die Plausibilität der Ergebnisse.

### **3.3.2.2 Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen**

In allen untersuchten Regionen finden sich in der Patientengruppe geringere Werte für das Bindungspotential als in der Kontrollgruppe. So zeigten NLLSR, graphische und Equilibriummethode im Frontalcortex der Patienten eine Reduktion der Altanserinbindung um 31%, 17% und 21%. Wegen der hohen Streuung wurde mit NLLSR das Signifikanzniveau allerdings nicht erreicht (zweiseitiger gepaarter t-Test:  $p = 0,11$ ; zweiseitiger Wilcoxon Test:  $p = 0,18$ ). Sowohl mit der graphischen Methode als auch mit der Equilibriummethode (t-Test:  $p = 0,002$ ; Wilcoxon Test:  $p = 0,002$ ) ergaben sich aber signifikante Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen im parametrischen und nicht-parametrischen Test (Tabelle 9). Vergleichbare Befunde lagen auch in den anderen kortikalen Regionen vor: alle Datenanalyseverfahren zeigten übereinstimmend eine Reduktion des Bindungspotentials des [ $^{18}\text{F}$ ]Altanserins um 16 bis 33% in der Patientengruppe. Die Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen waren statistisch signifikant im gepaarten t-Test und im Wilcoxon Test (Tabelle 9).

Tabelle 9: Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen. Die Tabelle zeigt die prozentuale Abnahme der Altanserinbindung bei den Patienten in den vier untersuchten Hirnregionen und die p-Werte von gepaartem t- und Wilcoxon Test (zweiseitige Testung).  $BP_{NLLSR}$ ,  $BP_{GA}$  und  $BP_E$  = Bindungspotential gemessen mit NLLSR, graphischer und Equilibriummethode.

		$BP_{NLLSR}$	$BP_{GA}$	$BP_E$
Frontalcortex	Änderung	31%	17%	21%
	t-Test	0,11	0,002	0,002
	Wilcoxon Test	0,18	< 0,001	0,002
Parietalcortex	Änderung	29%	16%	18%
	t-Test	0,12	0,003	0,004
	Wilcoxon Test	0,28	0,005	0,005
Temporalcortex	Änderung	27%	17%	20%
	t-Test	0,16	0,002	0,002
	Wilcoxon Test	0,32	< 0,001	0,002
Occipitalcortex	Änderung	33%	20%	23%
	t-Test	0,11	0,002	0,001
	Wilcoxon Test	0,18	0,005	< 0,001

### 3.3.2.3 Weitere Einflußgrößen

#### 3.3.2.3.1 Alter

Der Einfluß des Lebensalters auf die [ $^{18}\text{F}$ ]Altanserinbindung ist bereits in einer vorhergehenden Studie untersucht worden (Meltzer et al., 1998). Dazu wurde das Bindungspotential des [ $^{18}\text{F}$ ]Altanserins bei zwei Gruppen von jeweils neun Probanden gemessen. Das Altersmittel der einen Gruppe betrug 23, das der anderen 69 Jahre. In verschiedenen cortikalen Regionen fanden sich Unterschiede im Bindungspotential zwischen 52 und 68% zuungunsten der älteren Probanden. Nach Implementierung einer Atrophiekorrektur betrugen die Unterschiede noch 46 bis 65%.

Auch in unserem Kollektiv fand sich unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit der Probanden und von der Datenauswertung ein Alterseffekt. Bei den Patienten betrug der Abfall des Bindungspotentials der graphischen und der Equilibriummethode in allen

cortikalen Regionen ca. 6% pro Dekade. Die NLLSR ergab höhere Werte zwischen 11% und 12%. Bei den Kontrollpersonen variierte der Altersabfall der Altanserinbindung abhängig von der Bestimmungsmethode und der Hirnregion zwischen 5% und 8%. Ein Beispiel für die Korrelation zwischen Altanserinbindung und Alter gibt Abbildung 21. Unterschiede in den Steigungen der Regressionsgeraden zwischen Patienten und Kontrollen gab es nicht.

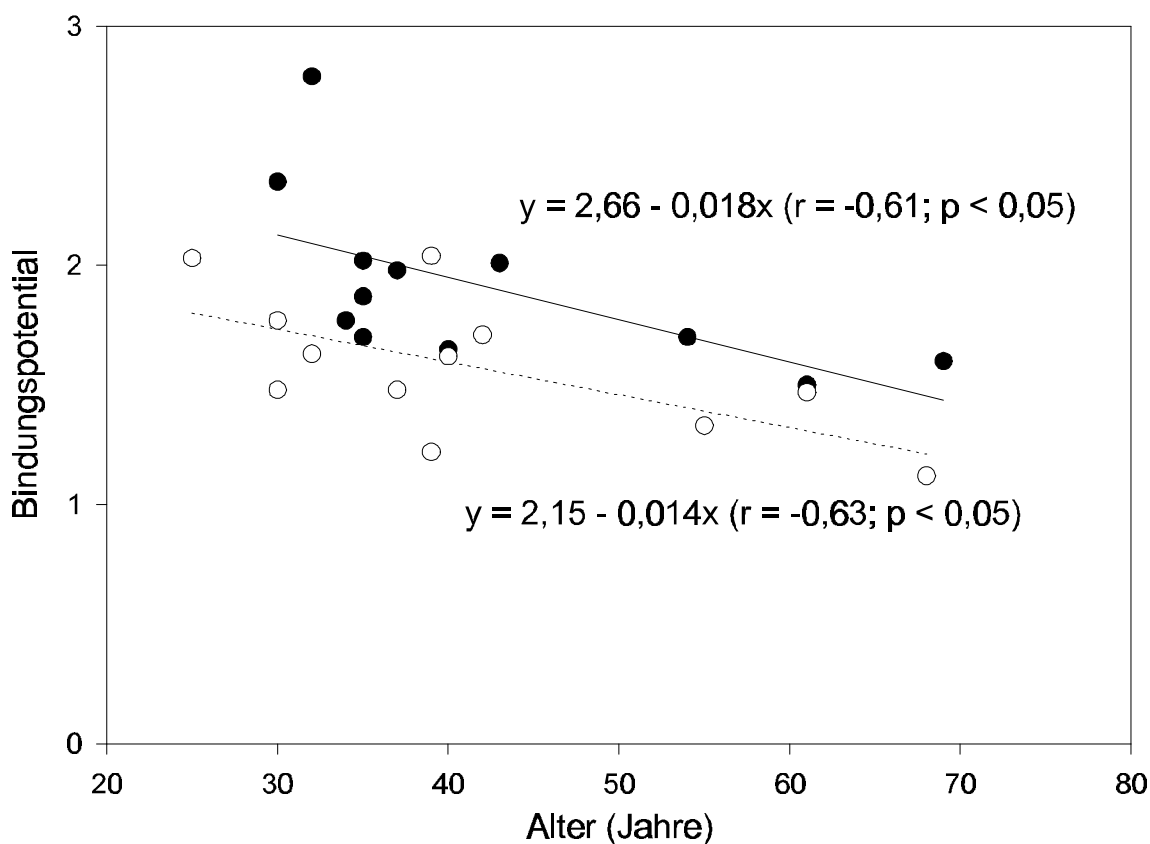


Abbildung 21: Einfluß des Alters auf die Altanserinbindung. Beispielhaft dargestellt sind die Werte für den Parietalcortex, die mit der Equilibriummethode bestimmt wurden. Die Regressionsgeraden von Probanden (durchgezogene Linie, obere Gleichung) und Patienten (gestrichelte Linie, untere Gleichung) fallen praktisch parallel ab. Die Patienten haben aber generell niedrigere Werte.

### 3.3.2.3.2 Geschlecht

Geschlechtsspezifische Unterschiede in der [ $^{18}\text{F}$ ]Altanserinbindung wurden ebenfalls in einer Arbeit vorbeschrieben (Biver et al., 1996). Das mit NLLSR bestimmte Bindungspotential war in dieser Studie bei Frauen um ca. 20% niedriger als bei gleichaltrigen Männern. Im Frontalcortex betrug der Unterschied sogar 23%. Dieser Befund war allerdings von einer anderen Arbeitsgruppe nicht zu bestätigen (Meltzer et al., 1998). Die Autoren fanden mit der graphischen Analyse eine vergleichbare Altanserinbindung bei Frauen und Männern.

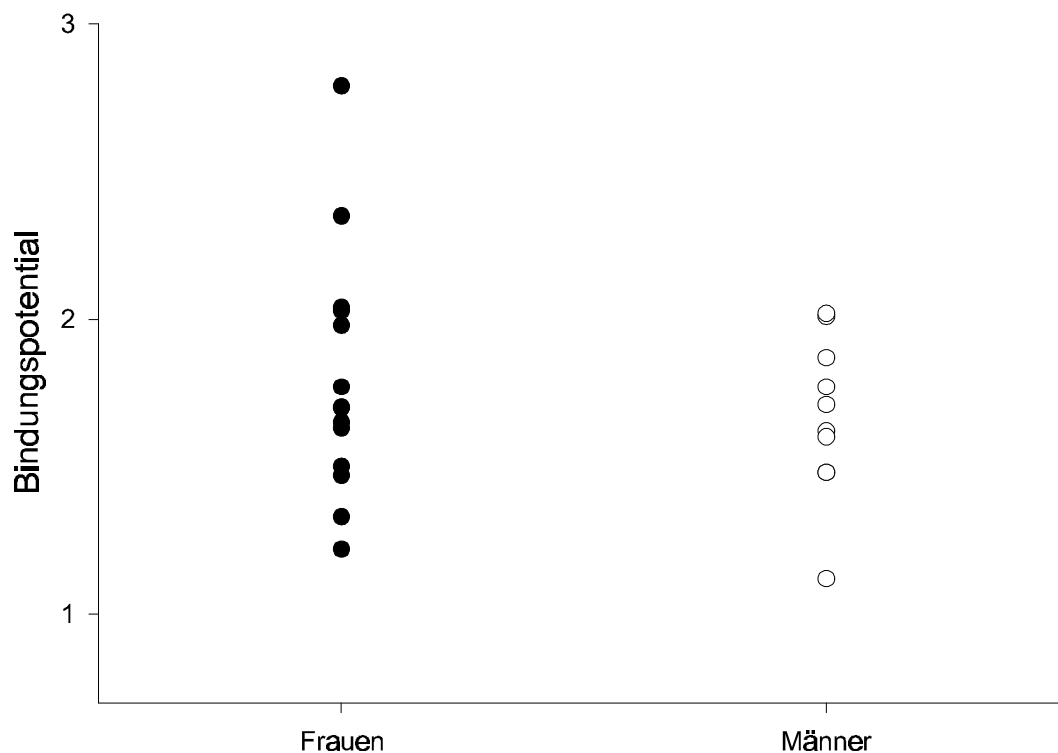


Abbildung 22: Einfluß des Geschlechts auf die Altanserinbindung. Beispielhaft sind bei Frauen (links) und Männern (rechts) Werte für den Parietalcortex dargestellt, die mit der Equilibriummethode bestimmt wurden. Signifikante Geschlechtsunterschiede der Altanserinbindung fanden sich nicht, auch nicht in einer der anderen untersuchten Regionen.

Wir haben 14 Frauen und 10 Männer in einem vergleichbaren Alter (f:  $41 \pm 12$  Jahre; m:  $43 \pm 14$  Jahre) untersucht. Bei den Männern fanden sich in den verschiedenen cortikalen Regionen Bindungspotentiale zwischen  $1,32 \pm 0,63$  (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung) und  $1,80 \pm 0,9$ . Bei den Frauen wurden Werte zwischen  $1,11 \pm 0,59$  und  $2,00 \pm 0,5$  erreicht. Unterschiede zwischen Männern und Frauen waren in jeder untersuchten Region geringer und erreichten das Signifikanzniveau nicht (Abbildung 22). Wir bestätigen somit die Ergebnisse der Arbeitsgruppe aus Pittsburgh (Meltzer et al., 1998), die ebenfalls keine Geschlechtsunterschiede der Altanserinbindung gefunden hat.

### 3.3.2.3.3 Medikation

Es ist weiterhin gezeigt worden, daß verschiedene Medikamente einen Einfluß auf die 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren und damit prinzipiell auch auf die Altanserinbindung haben können (siehe 2.1.6). In der vorliegenden Studie kamen vier verschiedene Typen von Medikamenten – selektive Benzodiazepine, Lithium, Serotonin-Wiederaufnahmehemmer und trizyklische Antidepressiva – zum Einsatz. Um den Einfluß dieser Pharmaka auf unsere Ergebnisse zu überprüfen, haben wir Patienten, die mit ihnen behandelt wurden, sukzessive von der statistischen Subanalyse ausgeschlossen.

Benzodiazepine haben zumindest keinen direkten Einfluß auf die Serotoninrezeptoren, können aber die Synthese und den Umsatz von Serotonin beeinflussen (Collinge et al., 1983; Saner und Pletscher, 1979). Schließt man diejenigen Patienten, die mit Benzodiazepinen behandelt wurden (P2 und P9 in Tabelle 3) von der Auswertung aus, so sinkt die Testpower des t-Tests zur Analyse der NLLSR Daten auf unter 0,3 ab, so daß keine interpretierbaren Ergebnisse mehr erzielt werden können. Die Ergebnisse der Equilibriummethode und der graphischen Analyse bleiben aber bei hoher Testpower interpretierbar und sind in der zweiten Reihe in Tabelle 10 und Tabelle 11 dargestellt. Es finden sich signifikante Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen in allen untersuchten Regionen.

Lithium hatte in einer autoradiographischen Studie keinen Einfluß auf die Bindung von [<sup>3</sup>H]Ketanserin an die 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren (Moorman und Leslie, 1998). Die Wahrscheinlichkeit, daß unsere Ergebnisse durch eine Vorbehandlung mit Lithium bedingt sind, ist somit gering. Der genaue Wirkmechanismus von Lithiumsalzen bei der Rückfallprophylaxe der Depression ist aber nicht bekannt, deshalb kann auch eine Wechselwirkung mit dem serotonergen System nicht grundsätzlich ausgeschlossen werden. Wir

haben deshalb in einem weiteren Schritt auch diejenigen Patienten von der statistischen Analyse ausgeschlossen, die mit Lithiumsalzen zur Rückfallprophylaxe behandelt waren. Auch in dieser kleineren Gruppe und mit reduzierter Testpower waren die Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen in allen untersuchten Regionen signifikant (siehe Tabelle 10 und Tabelle 11, dritte Reihe).

Trizyklische Antidepressiva sind schwache 5HT<sub>2A</sub>-Antagonisten (Leonard, 1996). Die Affinität der Trizyklika für den 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptor ist allerdings in der Regel um zwei Größenordnungen geringer als diejenige des Altanserins, so daß direkte pharmakologische Interaktionen unwahrscheinlich erscheinen. Indirekte Einflüsse einer Medikation mit trizyklischen Antidepressiva auf die postsynaptischen Rezeptoren sind aber möglich und könnten dann für die von uns beobachteten Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen verantwortlich sein. Im nächsten Schritt haben wir deshalb auch diejenigen Patienten, die mit Trizyklika behandelt wurden, von der Datenanalyse ausgeschlossen. Die Equilibriummethode zeigt bei einem n von 2x6 Datenpunkten und hoher Testpower noch signifikante Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen (Tabelle 10, vierte Reihe). Für die graphische Methode standen nur noch 2x5 Meßpunkte zur Verfügung, so daß die Testpower und auch das Signifikanzniveau hier deutlich niedriger waren. Dennoch zeigten sich grenzwertige p-Werte (< 0,1) frontal, parietal und occipital (Tabelle 11, vierte Reihe).

Tabelle 10: Einfluß der Medikation auf den Gruppeneffekt. Statistische Auswertung der Equilibriummethode. Die erste Reihe gibt die Ergebnisse des t-Tests für die gesamte untersuchte Gruppe an. In der nächsten Reihe sind diejenigen Patienten und die dazugehörigen Probanden ausgeschlossen worden, die mit Benzodiazepinen (Benzodiaz.) behandelt wurden. Es folgt in den weiteren Reihen der Ausschluß von Lithium, Trizyklika und selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI), so daß in der letzten Reihe die Ergebnisse derjenigen Personen angegeben werden, die komplett unbehandelt waren. Die Spalten geben die Anzahl der Meßpunkte (n), die p-Werte des t-Tests in den untersuchten Regionen und die Testpower an.

	n	frontal	parietal	temporal	occipital	Power
gesamte Gruppe	2x12	0,002	0,004	0,002	0,001	0,90 - 0,97
Ausschluß Benzodiaz.	2x10	0,007	0,008	0,006	0,003	0,83 - 0,94
Ausschluß Lithium	2x8	0,010	0,010	0,014	0,004	0,76 - 0,94
Ausschluß Trizyklika	2x6	0,007	0,014	0,021	0,006	0,73 - 0,94
Ausschluß SSRI	2x4	0,072	0,110	0,115	0,064	0,28 - 0,46

Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer erhöhen die Konzentration der corticalen 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren bei Nagern (Hrdina und Vu, 1993) und Menschen (Massou et al., 1997). Der hier beschriebene Befund einer reduzierten 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptorbindung bei Patienten ist somit kaum durch eine Medikation mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern zu erklären. Werden die so behandelten Patienten auch noch von der Datenanalyse ausgeschlossen, so erhält man die Ergebnisse der Tabelle 10 und Tabelle 11, jeweils letzte Reihe. Auch die unbehandelten Patienten weisen eine verringerte Altanserinbindung auf (15% frontal, 14% occipital, 12% parietal und temporal). Grenzwertig signifikante p-Werte werden frontal (0,07) und occipital (0,06) erreicht. Ansonsten ist die Testpower zu gering, als daß die Ergebnisse des statistischen Tests interpretierbar wären. Zusammenfassend scheint aufgrund der hier präsentierten Daten kein reiner Medikamenteneffekt für die geringere Altanserinbindung in der Patientengruppe verantwortlich zu sein. Selbst wenn nur die unmedizierten Patienten mit Kontrollpersonen verglichen werden, persistieren Gruppenunterschiede.

Tabelle 11: Einfluß der Medikation auf den Gruppeneffekt. Statistische Auswertung der graphischen Methode. Zur Bedeutung der Reihen und Spalten siehe die Legende zu Tabelle 10.

	n	frontal	parietal	temporal	occipital	Power
gesamte Gruppe	2x11	0,002	0,003	0,002	0,002	0,94 - 0,97
Ausschluß Benzodiaz.	2x9	0,005	0,004	0,007	0,003	0,86 - 0,96
Ausschluß Lithium	2x7	0,031	0,024	0,042	0,017	0,51 - 0,74
Ausschluß Trizyklika	2x5	0,075	0,083	0,112	0,076	0,27 - 0,38
Ausschluß SSRI	2x3	0,263	0,275	0,288	0,357	0,08 - 0,13

### 3.3.2.4 Multiple Regression

Zuletzt haben wir den Einfluß der verschiedenen oben diskutierten Parameter auf die gemessenen Bindungspotentiale mit einer multiplen Regression untersucht. Das Ergebnis ist in Tabelle 12 dargestellt. In allen corticalen Regionen findet sich ein gleichartiges Muster: weder das Geschlecht noch der Medikamentenstatus erklären einen signifikanten Anteil der Varianz des Bindungspotentials. Im Gegensatz dazu ergeben sich signifikante Werte für das Alter und die Gruppenzugehörigkeit (Patient bzw. Kontrollproband). Diese beiden Parameter führen zu einem Korrelationskoeffizienten von ca. 0,7 und erklären somit ca. 50% der Varianz des Bindungspotentials.

Tabelle 12: Ergebnisse einer „Multiple Backward Stepwise Regression Analysis“. Die Parameter „Medikation“ und „Geschlecht“ trugen nicht signifikant (n. s.) zur Varianz der abhängigen Variable „Bindungspotential gemessen mit der Equilibriummethode“ bei. In jeder der untersuchten Regionen fand sich aber ein signifikanter Beitrag von „Alter“ und „Diagnose“ (Patient vs. Kontrollproband). Angegeben sind die p-Werte und in der letzten Reihe der Korrelationskoeffizient r.

	frontal	parietal	temporal	occipital
Medikation	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.
Geschlecht	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.
Alter	0,007	0,002	0,013	0,013
Diagnose	0,004	0,005	0,002	0,002
r	0,69	0,71	0,69	0,70



### 3.3.3 Diskussion

In der vorliegenden Studie ist die Dichte der zerebralen Serotonin 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren bei Patienten untersucht worden, die eine erhöhte Vulnerabilität für eine Depression aufwiesen, aber zum Zeitpunkt der Untersuchung klinisch nicht akut erkrankt waren. Der Hauptbefund war die Verringerung der Bindung von [<sup>18</sup>F]Altanserin an die 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren der Patienten im Vergleich zu in Geschlecht und Alter vergleichbaren Kontrollpersonen. Der Befund war mit drei verschiedenen Datenauswerteverfahren nachweisbar und ist auf eine Verringerung des Bindungspotentials des [<sup>18</sup>F]Altanserins für die 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren zurückzuführen.

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um die erste Untersuchung von Personen, die nach einer durchgemachten Depression klinisch remittiert waren. Es war dabei nicht zu vermeiden, daß alle Patienten im Zuge ihrer früheren Erkrankung bereits einmal mit Antidepressiva behandelt worden waren. Bei den meisten Patienten war außerdem eine antidepressive Erhaltungsmedikation erforderlich, weil aus ethischen Gründen die rückfallprophylaktische Medikation nicht für mehr als einen Tag abgesetzt werden konnte. Die Kontrollprobanden waren zum Zeitpunkt der Untersuchung alle unmediziert. Eine laufende antidepressive Medikation kann aber ein Faktor sein, der möglicherweise für den beschriebenen Unterschied zwischen Patienten und Kontrollen verantwortlich ist. Vier Arten von Medikamenten - selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Lithium, Benzodiazepine und trizyklische Antidepressiva - kommen für eine Beeinflussung der 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren in Frage.

Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, wie z. B. Fluoxetin und Paroxetin, haben nur eine sehr geringe Affinität für postsynaptische serotonerge Rezeptoren (Leonard, 1996). Eine direkte pharmakologische 5HT<sub>2A</sub>-Blockade und eine daraus resultierende verringerte Konzentration an für das [<sup>18</sup>F]Altanserin verfügbare Rezeptoren ist somit auszuschließen. Indirekte Effekte von selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern an den 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren sind aber denkbar. Tatsächlich sind Effekte dieser Pharmaka auf die 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren experimentell gezeigt worden: eine Behandlung von Ratten mit Fluoxetin für 21 Tage führt zu einer autoradiographisch nachweisbaren Erhöhung der 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptordichte in verschiedenen Regionen des Cortex um 30 bis 50% (Hrdina und Vu, 1993). Dies ist auch *in vivo* bei depressiven Patienten gezeigt worden: Patienten, die mit Fluoxetin oder Fluvoxamin behandelt sind, zeigten eine hö-

here cortikale Aufnahme von [ $^{18}\text{F}$ ]Setoperone als unbehandelte Patienten (Massou et al., 1997). Die Autoren schlossen daraus, daß eine chronische Behandlung mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern eine Erhöhung der  $5\text{HT}_{2\text{A}}$ -Rezeptorbindung verursacht. In unserer Studie haben wir aber eine Verringerung der  $5\text{HT}_{2\text{A}}$ -Rezeptordichte bei den Patienten gefunden. Wir schließen deshalb, daß die Vorbehandlung eines Teils der Patienten mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern diesen Befund nicht erklären kann.

Lithium hat ebenfalls keinen direkten pharmakologischen Einfluß auf serotonerge Rezeptoren. Die genaue antidepressive Wirkungsweise von Lithium ist aber nicht bekannt, so daß auch hier indirekte Effekte auf das serotonerge System nicht auszuschließen sind. Der Einfluß einer chronischen Lithiumgabe auf die  $5\text{HT}_{2\text{A}}$ -Rezeptordichte ist autoradiographisch bei Ratten mit [ $^3\text{H}$ ]Ketanserin untersucht worden (Moorman und Leslie, 1998). Es fand sich in dieser Studie keine Änderung der  $5\text{HT}_{2\text{A}}$ -Rezeptordichte als Folge der Lithiumtherapie. Es gibt somit derzeit keinen Anhalt für direkte oder indirekte Wechselwirkungen von Lithium mit den von uns untersuchten Rezeptoren, so daß die Wahrscheinlichkeit gering ist, daß die Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen durch eine Lithiumtherapie bedingt sind.

Benzodiazepine sind klinisch effektiv durch Besetzung einer Bindungsstelle am GABA-Rezeptor. Eine nennenswerte Affinität für serotonerge Bindungsstellen besteht nicht. Es ist aber gezeigt worden, daß Benzodiazepine die Synthese und den Umsatz von Serotonin verringern (Collinge et al., 1983; Saner und Pletscher, 1979). Dies könnte wiederum zu einer indirekten Beeinflussung der  $5\text{HT}_{2\text{A}}$ -Rezeptoren führen. Experimentelle Reduktion der Serotoninsynthese kann bei Nagern durch direkte Applikation von 5,7-Dihydroxytryptamin in den Liquor cerebrospinalis erreicht werden. Hierdurch werden selektiv serotoninhaltige Neuronen zerstört. Eine Studie, in der diese Technik angewandt wurde, berichtet über einen Anstieg der  $5\text{HT}_1$ -Rezeptordichte und eine unveränderte Konzentration an  $5\text{HT}_{2\text{A}}$ -Rezeptoren (Quik und Azmitia, 1983). Eine weitere Untersuchung zeigte einen Anstieg der cortikalen  $5\text{HT}_{2\text{A}}$ -Rezeptorkonzentration in den läsierten Tieren (Heal et al., 1985). Diese Ergebnisse deuten darauf hin, daß ein verringerter Serotoninsatz eher zu einer Erhöhung der Anzahl an  $5\text{HT}_{2\text{A}}$ -Rezeptoren führen sollte. Dies ist auch für Benzodiazepine gezeigt worden: bei Mäusen kommt es nach 14tägiger Behandlung mit diesen Pharmaka zu einer Zunahme der  $5\text{HT}_{2\text{A}}$ -Rezeptordichte (Green et al., 1985). Aus diesem Grund erscheint es unwahrscheinlich, daß

eine Vorbehandlung der Patienten mit Benzodiazepinen Grund für eine Verringerung der 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptordichte in unserem Patientenkollektiv sein kann.

Trizyklische Antidepressiva haben als einzige der eingesetzten Pharmaka einen direkten pharmakologischen Effekt auf die postsynaptischen serotonergen Rezeptoren (Leonard, 1996). Sie sind pharmakologisch auch als 5HT<sub>2A</sub>-Antagonisten anzusehen und könnten somit für die hier beobachtete Verringerung der Altanserinbindung verantwortlich sein. Dazu ist allerdings zu bedenken, daß die Hauptwirkung dieser Medikamente eine Blockade der praesynaptischen Serotonin-Wiederaufnahmestellen ist und der 5HT<sub>2A</sub>-Antagonismus vermutlich nur einen Nebeneffekt darstellt. Dementsprechend gering ist die Affinität für den 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptor. Für das Clomipramin z. B. ist die Affinität für die praesynaptischen Serotonintransporter fast 50 mal höher als für die postsynaptischen Bindungsstellen (siehe 3.2.1.3). Dementsprechend war der Einfluß trizyklischer Antidepressiva in unserem Patientenkollektiv gering. Schließt man die drei Patienten, die mit diesen Pharmaka behandelt wurden, von der statistischen Analyse aus, so findet sich weiterhin ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten und Kontrollen. Es gibt somit keinen Anhalt dafür, daß dieser Unterschied auf eine Vormedikation mit Trizyklika bei einer Untergruppe der Patienten zurückzuführen wäre.

Wir haben in den vorherigen Absätzen und im Ergebnisteil dieses Kapitels gezeigt, daß der Einfluß einer antidepressiven Medikation auf die 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren geringer ist als der Einfluß der Depression selbst. Die hier untersuchten Patienten, die eine Depression durchgemacht haben, weisen eine verringerte cortikale 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptordichte auf. Dies ist unabhängig davon, welche rezidivprophylaktische Medikation verabreicht wird. Im Sinne der Serotoninhypothese der Depression von Maes und Meltzer (Maes und Meltzer, 1995) kann dieser Befund dafür sprechen, daß eine biologische Veränderung der 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren die Vulnerabilität einer Person, an einer Depression zu erkranken, erhöht. Die 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptordichte der untersuchten Personen vor der ersten depressiven Phase ist aber nicht bekannt. Außerdem muß neben der aktuellen antidepressiven Medikation auch der Effekt einer früheren pharmakologischen Therapie beachtet werden, denn alle Patienten waren im Rahmen ihrer früheren depressiven Phase behandelt.

Zusammenfassend gibt es somit drei denkbare Erklärungen für unseren Befund. Zum ersten könnte die verringerte 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptordichte Folge einer früher durchgemachten antidepressiven Therapie sein. Zwar gibt es derzeit noch keine Daten, die zei-

gen, daß Antidepressiva zu Veränderungen an postsynaptischen Rezeptoren führen können, auch wenn das Medikament im Gehirn nicht mehr nachweisbar sind. Die Erfahrung zeigt aber, daß dies im Falle der Neuroleptika und der Dopamin D<sub>2</sub>-Rezeptoren durchaus möglich ist (Nyberg et al., 1997). Ein Effekt einer früheren Therapie als Ursache für unseren Befund kann somit nicht vollständig ausgeschlossen werden. Zweitens können die Veränderungen unabhängig von der Therapie auch durch die einmal durchgemachte Depression hervorgerufen sein. In diesem Fall wäre die Verringerung der 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptordichte eine bleibende Veränderung der Depression im Gehirn gleichsam wie eine Narbe. Zum dritten ist auch möglich, daß die biochemischen Veränderungen bereits vor dem klinischen Ausbruch der Erkrankung, möglicherweise sogar schon von Geburt an im Sinne der „Vulnerabilitätshypothese“ von Maes und Meltzer, nachweisbar sind. Eine Untersuchung genetisch identischer eineiiger Zwillinge, die diskordant hinsichtlich ihrer psychiatrischen Anamnese sind, kann zwischen den letzten beiden Möglichkeiten differenzieren.

Wie bereits im vorigen Abschnitt beschrieben, bestand eine wesentliche Stärke der vorliegenden Studie in der Auswahl der Patienten. Alle Patienten haben eine genetische Prädisposition für eine depressive Störung, so daß eine biologische Ursache der Erkrankung und damit auch ein nachweisbarer Defekt im serotonergen System des Gehirns wahrscheinlicher ist als bei einer heterogeneren Studienpopulation. Dieser experimentelle Ansatz ist deshalb auch in einer früheren PET-Untersuchung verfolgt worden. Es wurden Patienten mit familiärer Depression mit FDG, bzw. radioaktivem Wasser und PET untersucht (Drevets et al., 1992; Drevets et al., 1997). In der vorliegenden Studie wurde das Patientenkollektiv zusätzlich aus einer geographisch eng umschriebenen Region rekrutiert, was die Homogenität der Stichprobe weiter erhöht. Es muß allerdings bedacht werden, daß gerade diese Stärke des Versuchsdesigns dazu führt, daß die präsentierten Ergebnisse sich möglicherweise nicht auf alle depressiven Patienten generalisieren lassen.

Es ist erwähnt worden, daß andere Gruppen bereits die Serotonin 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptordichte bei depressiven Patienten *in vivo* untersucht haben (siehe 2.2.5). Nach ersten SPECT-Messungen mit [<sup>123</sup>I]Iodoketanserin (D'haenen et al., 1992) wurden ausschließlich die PET-Liganden [<sup>18</sup>F]Setoperone (Attar-Levy et al., 1999; Meyer et al., 1999) und [<sup>18</sup>F]Altanserin (Biver et al., 1997; Meltzer et al., 1999) eingesetzt. Diese Studien demonstrieren *in vivo* im wesentlichen das, was auch die frühen *post mortem* Untersu-

chungen gezeigt haben: eine Subgruppe der Patienten zeigt eine Veränderung der 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptordichte. Konsistente Rezeptordichteveränderungen, die bei allen akut erkrankten Patienten nachweisbar wären, finden sich hingegen nicht. Daten über den Funktionszustand der 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren bei Patienten, die eine depressive Phase durchgemacht haben, fehlten bisher in der Literatur. Diese Lücke wurde von der vorliegenden Arbeit geschlossen.

### 3.3.4 Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie ist die zerebrale 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptordichte bei Patienten nach Remission einer depressiven Episode untersucht worden. Dazu wurde der selektive Radioligand [<sup>18</sup>F]Altanserin und PET eingesetzt. Zur Datenauswertung sind drei verschiedene Methoden, die die Bestimmung des Bindungspotentials erlauben, eingesetzt worden. Hauptbefund der Untersuchung ist eine verringerte 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptordichte in der Patientengruppe im gesamten Cortex. Der Befund ist wahrscheinlich nicht auf die antidepressive Medikation der Patienten zurück zu führen, sondern steht in einem Zusammenhang mit der zugrunde liegenden affektiven Störung.

### 3.4 Untersuchung des Einflusses eines Serotonin-Wiederaufnahmehemmers auf die Bindungscharakteristik des 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptorliganden [<sup>18</sup>F]Altanserin

Nachdem in den beiden vorausgehenden Abschnitten der Arbeit gezeigt wurde, daß depressive Patienten auch außerhalb der akuten Krankheitsphase biochemische Auffälligkeiten zeigen können, die *in vivo* nachweisbar sind, sollten Methoden entwickelt werden, um die Ursachen hierfür darzustellen. Verschiedene Ursachen für eine Änderung der kortikalen 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptordichte sind denkbar. So könnte bei erhaltener 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptordichte pro Neuron eine Degeneration derjenigen Nervenzellen vorliegen, die diesen Rezeptor tragen. Andererseits könnte die Rezeptordichte der einzelnen Neuronen - z. B. durch eine Störung der Genexpression - bei erhaltener Zellzahl reduziert sein. Eine mögliche Ursache für intrazelluläre Regulationsmechanismen, die letztlich zu einer Dichteänderung postsynaptische Rezeptoren führen, sind Veränderungen der praesynaptischen Transmitterfreisetzung. Konzentrationsänderungen der postsynaptischen Bindungsstellen als Reaktion auf praesynaptische Prozesse sind vielerorts im ZNS bekannt. Daß dieser Effekt auch innerhalb des serotonergen Systems zu erwarten

ist, ist im Tierversuch gezeigt worden: eine Zerstörung praesynaptischer serotoninhaltiger Fasern führt zu einer Veränderung der postsynaptischen 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptordichte (Heal et al., 1985). Mit einem Serotoninmangel depressiver Patienten wären auch die beschriebenen biochemischen Befunde vereinbar (siehe 2.2.3; Briley et al., 1980; Langer et al., 1986; Paul et al., 1981; Raisman et al., 1981; Sheline et al., 1995a). Zusammenfassend sind also neben der Degeneration 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptor tragender Neuronen auch praesynaptische Prozesse als Ursache der beschriebenen Befunde denkbar.

Ziel der jetzt zu beschreibenden Untersuchung war es deshalb, eine Methode zu entwickeln, mit der die Serotoninfreisetzung *in vivo* untersucht werden kann. Dazu soll auf den Erfahrungen aufgebaut werden, die mit dem dopaminergen System gemacht wurden. Es ist vielfach gezeigt worden, daß Radioliganden, die zur *in vivo* Markierung der Dopamin D<sub>2</sub>-Rezeptoren eingesetzt werden, sensitiv für den endogenen Liganden sind: eine Erhöhung der synaptischen Dopaminkonzentration führt zu einer verstärkten Konkurrenz zwischen Dopamin und dem Radioliganden um die begrenzte Zahl der Bindungsstellen. Dies führt zu einer verringerten Anlagerung oder zu einer forcierten Ablösung des Radioliganden vom D<sub>2</sub>-Rezeptor, die mit nuklearmedizinischen Methoden meßbar ist (Laruelle, 2000).

Dieses Paradigma ist für verschiedene Radioliganden und auch für verschiedene Challenge-Tests zur Dopaminfreisetzung validiert worden. So haben Ginovart und Mitarbeiter den Einfluß von Reserpin auf die Bindung von [<sup>11</sup>C]Raclopride an die D<sub>2</sub>-Rezeptoren bei Cynomolgusaffen untersucht. Reserpin führt zu einer Dopamindepletion und als Folge davon zu einer Erhöhung der striatalen Raclopridebindung, die auch 20 Tage nach Reserpingabe noch nachweisbar war (Ginovart et al., 1997). Umgekehrt haben Laruelle und Mitarbeiter mit SPECT gezeigt, daß sich die Bindung von IBZM an striatale D<sub>2</sub>-Rezeptoren durch eine Challenge mit d-Amphetamin, die zu einer synaptischen Konzentrationserhöhung des endogenen Dopamins führt, verringern läßt (Laruelle et al., 1995).

Nachdem einmal gezeigt wurde, daß Dopaminfreisetzung auf diese Weise gemessen werden kann, wurde diese Methode eingesetzt, um die Rolle des Neurotransmitters bei verschiedenen physiologischen und pathologischen Bedingungen zu untersuchen. Dewey und Mitarbeiter haben die Interaktionen des dopaminergen und des serotonergen Systems mit PET und *in vivo* Mikrodialyse untersucht (Dewey et al., 1995). Dabei fanden sie, daß eine 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptorblockade durch Altanserin in therapeutischer Dosis zu

einer Erhöhung der extrazellulären Dopaminkonzentration und dadurch zu einer Verringerung der striatalen Raclopridebindung führt. Umgekehrt führt der Serotonin-Wiederaufnahmememmer Citalopram zu einer Verringerung der extrazellulären Dopaminkonzentration und dadurch zu einer vermehrten Raclopridebindung. Selbst der Einfluß von neuropsychologischen Paradigmen auf die striatale Dopaminsekretion ist untersucht worden. Probanden sollten ein Videospiel spielen, bei dem es darum ging, mit einem Joystick virtuelle Ziele, die auf einem Monitor präsentiert wurden, zu zerstören. Sie erhielten eine erfolgsabhängige Belohnung. Es kam zu einer Dopaminausschüttung und damit zur Abnahme der striatalen Raclopridebindung bei den Probanden (Koepp et al., 1998). Dieses Paradigma beinhaltet eine Fülle von neuropsychologischen Funktionen wie z. B. Aufmerksamkeit, Motorik und Motivation, die alle für sich genommen für die beobachtete Dopaminausschüttung verantwortlich sein könnten.

Um die wirkliche Ursache der Dopaminsekretion einzugrenzen, hat unsere Arbeitsgruppe in einem Experiment Probanden gebeten, einen Text abzuschreiben. Unmittelbar davor erfolgte eine IBZM-Injektion, so daß die striatale IBZM-Akkumulation in die Phase hinein fiel, in der die Probanden schrieben. Im Vergleich zu einer weiteren Gruppe mit Probanden, die während der IBZM-Akkumulation ohne motorische Aktivität auf dem Rücken lagen zeigten die „Schreiber“ eine signifikant geringere IBZM-Bindung an die striatalen Dopamin D<sub>2</sub>-Rezeptoren (Larisch et al., 1999b). Wir haben daraufhin eine weitere Gruppe mit Probanden untersucht, die den gleichen Text unmittelbar nach IBZM-Injektion lesen sollten. Diese Probanden unterschieden sich in ihrer striatalen IBZM-Bindung nicht von der Kontrollgruppe (Schommartz et al., 2000). Wir schlossen daraus, daß in unserem Experiment die motorische Aktivität, die zum Schreiben erforderlich war, nicht aber höhere kognitive Funktionen, wie die Motivation, die mit dem Lesen des Textes verbunden war, zur Dopaminausschüttung geführt hat.

Alle wesentlichen bisherigen Studien haben Dopaminausschüttung mit Hilfe von radioaktiv markierten Benzamiden (Raclopride, IBZM) untersucht. Zielgröße war jeweils die Bindung des Radioliganden an die striatalen Dopamin D<sub>2</sub>-Rezeptoren bzw. die Änderung dieses Parameters nach pharmakologischer oder neuropsychologischer Challenge. In der vorliegenden Studie sollte ein vergleichbares Paradigma für das serotonerge System untersucht und validiert werden. Dafür ist sowohl ein geeigneter Radioligand als auch eine dazu passende pharmakologische Challenge erforderlich. Der Ligand sollte zwar so hochaffin sein, daß eine *in vivo* Darstellung des interessierenden Rezep-

torsystems möglich ist. Eine zu hohe Affinität würde aber eine effektive Konkurrenz mit dem endogenen Serotonin verhindern. Wir haben [ $^{18}\text{F}$ ]Altanserin verwendet, das mit 0.4 nM (Lemaire et al., 1991) praktisch die gleiche Affinität für den 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptor aufweist, die IBZM für den D<sub>2</sub>-Rezeptor hat (Kung et al., 1989). Der Quotient von spezifischer-zu-nicht-spezifischer Bindung ist für das Altanserin sogar günstiger. Als pharmakologische Challengesubstanz verwendeten wir den bereits beschriebenen Serotonin-Wiederaufnahmehemmer Clomipramin. Die Hypothese der Untersuchung war, daß eine intravenöse Gabe von Clomipramin akut zu einer Erhöhung der synaptischen Serotoninkonzentration und damit zu einer verstärkten transienten Konkurrenz des endogenen Liganden mit dem [ $^{18}\text{F}$ ]Altanserin führt. Dies sollte im Vergleich zur Kontrollbedingung ohne Clomipramin zu einer mit PET meßbaren Verdrängung von Altanserinmolekülen vom 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptor führen.

### **3.4.1 Methode**

#### **3.4.1.1 Probanden**

Details über die untersuchten Patienten sind in Tabelle 13 zusammengefaßt. Insgesamt wurden elf Personen mit einem mittleren Alter von 45 Jahren (Standardabweichung: 13 Jahre) untersucht. Sieben waren Frauen, vier Männer. Alle erfüllten die DSM-IV-Kriterien (American Psychiatric Association, 1994) für eine *Major Depression*. Zur Zeit der Untersuchung waren sie klinisch in Remission. Keiner von ihnen erfüllte die Kriterien für eine akute depressive Phase aber einige zeigten noch Restsymptome der durchgemachten Depression. Der aktuelle klinische Status wurde wieder mit der HAMD erhoben (Hamilton, 1960). Sechs Patienten erhielten zum Zeitpunkt der Untersuchung eine antidepressive Therapie mit einem selektiven oder nicht-selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer. Von den verbleibenden fünf Patienten erhielten zwei eine Dauertherapie mit Lithium, aber keiner von ihnen erhielt ein Medikament mit direkter pharmakologischer Wirkung auf Serotoninrezeptoren oder die Serotonin-Wiederaufnahme. Alle Patienten erteilten ihr Einverständnis schriftlich nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung über die Ziele und die Durchführung der Studie. Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf und von der lokalen Aufsichtsbehörde für den Strahlenschutz genehmigt.



Tabelle 13: Demographische Daten der untersuchten Patienten (P1 bis P11). Angegeben ist das Alter in Jahren und das Geschlecht. Die letzte Spalte zeigt an, ob die Patienten mit einem Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SRI) behandelt wurden oder nicht.

Patient	Alter	Geschlecht	Medikation
P1	40	m	keine
P2	61	f	SRI
P3	68	m	SRI
P4	55	f	SRI
P5	25	f	keine
P6	39	f	SRI
P7	37	m	SRI
P8	42	m	SRI
P9	39	f	keine
P10	30	f	keine
P11	32	f	keine
	$45 \pm 13$	7f, 4m	5keine, 6SRI

### 3.4.1.2 Durchführung der PET-Messungen

Bei allen Versuchspersonen wurden zwei PET-Messungen durchgeführt. Davon erfolgte eine wie unter 3.3.1.3 beschrieben ohne pharmakologische Challenge. Eine weitere PET-Messung wurde nach vorheriger Infusion von 25 mg Clomipramin durchgeführt. Clomipramin wurde dazu in 100 ml physiologischer Kochsalzlösung gelöst und zur Hälfte über einen Zeitraum von 10 Minuten hinweg infundiert. Im unmittelbaren Anschluß daran erfolgte die [<sup>18</sup>F]Altanserininjektion. Die restlichen 12,5 mg Clomipramin wurden während der ersten 20 Minuten der dynamischen Datenakquisition infundiert.

Die Details über die Präparation des Altanserins (3.3.1.2), Durchführung der PET-Messung mit Datenakquisition, Blutentnahmen für die Inputkurve, Metabolitenkorrektur, Bildrekonstruktion und Platzierung der ROIs sind bereits beschrieben worden (siehe 3.3.1.3). Zusätzlich hierzu erfolgte vor der Injektion des [<sup>18</sup>F]Altanserins eine Messung

des regionalen zerebralen Blutflusses mit 1480 MBq [ $^{15}\text{O}$ ]Butanol. Dieses Radiopharmakon ist mit dem kurzlebigen Isotop  $^{15}\text{O}$  markiert (Halbwertszeit: 123 s) und verteilt sich nach Injektion in Abhängigkeit vom Blutfluß im Gehirn. Es erlaubt so in einem kurzen Zeitintervall die Untersuchung des regionalen zerebralen Blutflusses. Die Akquisition der Emissionsdaten wurde unmittelbar nach Injektion des [ $^{15}\text{O}$ ]Butanols gestartet und dauerte 120 Sekunden.

### 3.4.1.3 Clomipraminspiegel im Plasma

Die Plasmaspiegel des Clomipramins wurden jeweils 30 und 90 Minuten nach Injektion bestimmt. Dafür wurde eine vorbeschriebene (Theurillat und Thormann, 1998) HPLC-Methode angewandt. Dieser Assay basiert auf einer flüssig/flüssig Extraktion des Clomipramins in einem Schritt unter Verwendung von Hexan bei einem pH von 11. Die Wiederfindung der Methode liegt zwischen 92 und 105%. Es wurde eine Nova-Pack C-18 HPLC-Säule und als mobile Phase ein Phosphatpuffer mit 50% (v/v) Acetonitril und ca. 0.2% (v/v) Diethylamin mit einem pH von 8 eingesetzt. Mit dieser Methode ergeben Clomipraminspiegel von mehr als  $50 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$  eine lineare Kalibrationskurve. Die Varianzen innerhalb des Meßtages und an verschiedenen Tagen betragen weniger als 6.0% bzw. weniger als 15%.

### 3.4.1.4 Datenauswertung

Auch in dieser Studie wurde die beschriebene NLLSR-Methode auf dem Boden eines 4-Kompartimentmodells, die graphische Methode und die Equilibriummethode zur Bestimmung des Bindungspotentials angewandt. Die Details der Datenauswertung sowie deren theoretisch-methodischer Hintergrund sind bereits beschrieben worden (siehe 3.3.1.4). Wir haben in einer vorherigen Untersuchung festgestellt, daß eine Variation des fraktionalen Plasmavolumens auch zu einer Variation des gemessenen Bindungspotentials führt (siehe 3.3.1.5.2.3) Deshalb wurde dieser Parameter bei der NLLSR auf einen aus der Literatur (Leenders et al., 1990) entnommenen Wert von Wert von 6% fixiert. Eine zusätzliche Annahme wurde über  $k_4$  gemacht. Dieser Parameter entspricht der bimolekularen Dissoziationskonstante  $k_{\text{off}}$  (Gleichung 30 in 3.3.1.5.2.2) und hängt somit nur von der Struktur des Ligand-Rezeptorkomplexes ab, nicht aber von den Konzentrationen der beteiligten Reaktionspartner. Durch Clomipramin kann  $k_4$  also nicht

verändert werden. Es wurde deshalb bei der Analyse der Daten nach Clomipramin auf dem Wert fixiert, der vor Clomipramingabe vorlag.

Der regionale zerebrale Blutfluß wurde anhand der Verteilung des [<sup>15</sup>O]Butanols evaluiert. Dazu wurde die "Statistic Parametric Mapping" (SPM) Software (Friston et al., 1995) eingesetzt. Details über die Auswertemethode sind publiziert (Halsband et al., 1998): die rekonstruierten PET-Bilder werden aneinander angepaßt und parallel zur AC-PC Linie reorientiert. Die räumlich normalisierten Daten werden mit einem Gauß-filter gefiltert und Pixel-für-Pixel mit einer ANCOVA analysiert. Die globale Hirnaktivität diente dabei als confounding covariate. Diese Art der Datenauswertung erlaubt den Vergleich der Blutflusses bei zwei Bedingungen - vor und nach Clomipramin - und ergibt eine Mappe mit t-Werten. Voxel mit Z-Werten über 3,09 in einem Cluster von mehr als 50 Voxeln wurden als unter den Bedingungen signifikant verändert angesehen.

### **3.4.1.5 Statistik**

Die Haupthypothese besagte, daß Clomipramin zu einer mit PET meßbaren Zunahme der Kompetition von Serotonin und [<sup>18</sup>F]Altanserin führt. Als Meßgröße hierfür fungierte die Abnahme des Bindungspotentials, das in einer 90minütigen PET-Messung bestimmt wurde, als Folge der zuvor erfolgten Clomipramingabe. Die Signifikanz dieses Parameters wurde mit parametrischen (Students gepaarter t-Test) und nicht-parametrischen (Wilcoxon Signed-Rank-Test) Tests evaluiert. Als Nebenhypothese sollte geprüft werden, ob eine serotonerge antidepressive Medikation einen Einfluß auf die Serotoninfreisetzung hat. Dazu wurden Unterschiede zwischen antidepressiv vorbehandelten und nicht-vorbehandelten Patienten in ihrer Reaktion auf Clomipramin mit ungepaartem t-Test untersucht. Ein Niveau von  $p < 0,05$  wurde als statistisch signifikant angesehen.

## **3.4.2 Ergebnisse**

### **3.4.2.1 Einfluß von Clomipramin auf das Bindungspotential**

In der Gesamtgruppe der elf Personen fiel das Bindungspotential des [<sup>18</sup>F]Altanserins im gesamten Cortex bestimmt mit NLLSR von  $3,14 \pm 1,12$  (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung) vor auf  $2,46 \pm 1,02$  nach Clomipramin ab (-21%;  $p = 0,056$ ; Tabelle 14). Das Verteilungsvolumen des [<sup>18</sup>F]Altanserins fiel ebenfalls um 21% ab.

Vor Clomipramin ergab die graphische Methode Werte von  $1,58 \pm 0,49$  und nach Clomipramin  $1,25 \pm 0,22$  ( $p = 0,018$ ). Schließlich fiel auch das Bindungspotential auf der Grundlage der graphischen Methode von  $0,51 \pm 0,26$  auf  $0,43 \pm 0,28$  ab (14%;  $p = 0,028$ ).

Tabelle 14: Einfluß von Clomipramin auf das Bindungspotential des [ $^{18}\text{F}$ ]Altanserins für die Serotonin  $5\text{HT}_{2\text{A}}$ -Rezeptoren. *NLLSR = Bindungspotential bestimmt mit der NLLSR Methode, DV = Verteilungsvolumen, GA = Bindungspotential bestimmt mit der graphischen Methode, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung.*

Patient	vor Clomipramin			nach Clomipramin		
	NLLSR	DV	GA	NLLSR	DV	GA
001	2,77	2,53	0.57	2.12	1.18	0.59
002	2,70	1,61	0.50	1.79	1.29	0.33
005	3,51	1,04	0.13	4.22	1.47	0.19
008	1,75	1,55	0.26	3.69	1.50	0.27
009	4,01	1,72	0.81	2.74	1.31	0.87
010	1,92	1,68	0.71	1.60	1.45	0.48
011	1,59	0,84	0.14	1.18	0.77	0.03
012	4,74	1,24	0.72	2.29	1.06	0.63
013	3,03	1,19	0.27	1.31	1.04	0.11
022	4,76	1,99	0.64	2.50	1.42	0.46
023	3,74	1,96	0.80	3.68	1.24	0.82
MW	3,14	1,58	0.51	2.46	1.25	0.43
SD	1,12	0,49	0.26	1.02	0.22	0.28

### 3.4.2.2 Einfluß der Prämedikation auf den Clomipramineffekt

Wird die gesamte Gruppe der elf Patienten in antidepressiv vorbehandelte und un- behandelte aufgeteilt, so zeigt sich, daß der oben beschriebene Effekt des Clomipramins praktisch ausschließlich durch die unbehandelten Personen zustande kommt. Diese zei- gen einen Abfall des mit NLLSR bestimmten Bindungspotentials um 32%, während Clomipramin bei den medikamentös vorbehandelten Patienten praktisch keinen Effekt hat (Tabelle 15). Das gleiche gilt für das Verteilungsvolumen aufgrund der graphischen Methode: die unbehandelten Patienten zeigen einen Abfall von 31%, die behandelten nur einen von 3%. Dieser Unterschied war signifikant (t-Test;  $p = 0,03$ ). Lediglich die Bindungspotentiale aufgrund der graphischen Analyse zeigten einen vergleichbaren Clomipramineffekt bei behandelten und unbehandelten Personen.

Tabelle 15: Einfluß der antidepressiven Vorbehandlung auf den Clomipramineffekt. Aufge- führt ist die prozentuale Änderung der Altanserinbindung unter Clomipramin im gesamten Cortex und in den vier Subregionen Frontal-, Parietal-, Temporal- und Occipitalcortex. \* = Vergleich von vorbehandelten und unbehandelten Pati- enten ergibt signifikante Unterschiede mit  $p < 0,05$ , NLLSR = Bindungspotential bestimmt mit der NLLSR Methode, DV = Verteilungsvolumen, GA = Bindungs- potential bestimmt mit der graphischen Methode, MW = Mittelwert, SD = Stan- dardabweichung.

	unbehandelte Patienten			vorbehandelte Patienten		
	NLLSR	DV	GA	NLLSR	DV	GA
Gesamt	-32%	-31%*	-15%	1%	-3%	-19%
Frontal	-52%*	-30%*	-16%	17%	-5%	-34%
Parietal	-46%	-31%*	-14%	11%	-3%	-15%
Temporal	-25%	-30%*	-12%	-16%	0%	-2%
Occipital	-16%	-33%*	-17%	-2%	-3%	-14%

### 3.4.2.3 Einfluß von Clomipramin auf andere Parameter

Neben dem Bindungspotential als  $k_3/k_4$  wurden noch die weiteren Ratenkonstanten  $K_1$ ,  $k_2$ ,  $k_5$  und  $k_6$  durch NLLSR ermittelt. Unterschiede zwischen den Untersuchungen vor und nach Clomipramin finden sich bei keiner der untersuchten Ratenkonstanten. Dies gilt für den gesamten Cortex als auch für die vier beschriebenen cortikalen Subregionen.

Die SPM Analyse der [ $^{15}\text{O}$ ]Butanoldaten ergab keinen signifikanten Effekt des Clomipramins auf die regionale zerebrale Perfusion.

### 3.4.2.4 Plasmauntersuchungen

Dreißig Minuten nach der Injektion lag die Clomipraminkonzentration im Plasma bei neun der elf Personen unterhalb der Nachweisgrenze des HPLC-Assays von 50 ng/ml. Bei den übrigen Patienten wurden Plasmakonzentrationen von 53 ng/ml bzw. 68 ng/ml gemessen.

### 3.4.3 Diskussion

Der Hauptbefund der vorliegenden Untersuchung war ein Abfall des Bindungspotentials von [ $^{18}\text{F}$ ]Altanserin nach pharmakologischer Challenge mit Clomipramin. Dieser Abfall der Altanserinbindung war konsistent im gesamten Cortex und in den cortikalen Subregionen Frontal-, Parietal-, Temporal- und Occipitalcortex nachweisbar. Am ausgeprägtesten war der Befund aber im Frontal- und Temporalcortex. Bei denjenigen Patienten, die vor dem Experiment mit Serotonin-Wiederaufnahmehemmern behandelt waren, war Clomipramin praktisch wirkungslos. Im Gegensatz dazu zeigten diejenigen Patienten, die vor dem Experiment ohne antidepressive Medikation waren einen erheblichen Abfall der Altanserinbindung nach Clomipramin, so daß der Effekt in der gesamten Gruppe durch diese Personen erklärt wird. In Anbetracht unserer Ausgangshypothese spricht dieser Befund für eine durch Clomipramin induzierte Serotoninfreisetzung mit nachfolgend erhöhter Konkurrenz des endogenen Liganden mit dem Altanserin um die  $5\text{HT}_{2A}$ -Rezeptoren. Dieser Effekt ist für verschiedene Dopamin  $D_2$ -Rezeptorliganden und dopaminerge Challenge-Tests vorbeschrieben worden und wurde als „Occupancy Model“ bezeichnet (Laruelle, 2000). Dieses Modell ist schematisch in Abbildung 23 dargestellt. Bevor unsere Ergebnisse als experimenteller Nachweis von

Serotoninfreisetzung im Sinne des Occupancy Modells interpretiert werden können, müssen aber verschiedene alternative Erklärungsmodelle in Betracht gezogen werden.

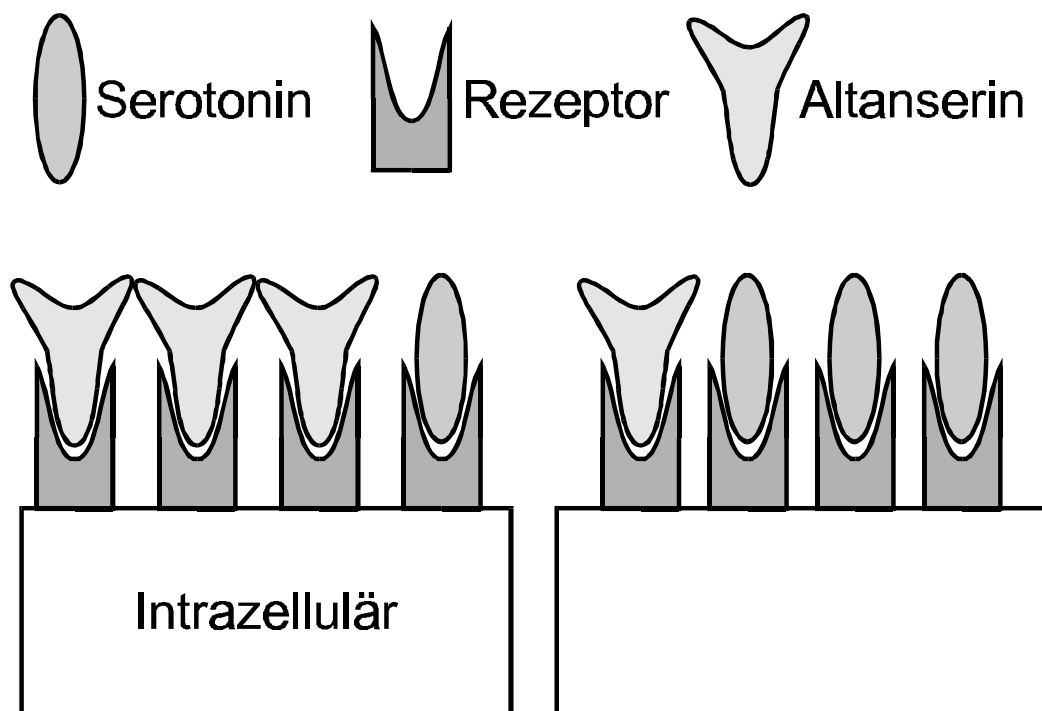


Abbildung 23: Schematische Darstellung des „Occupancy Modells“ für den Fall des Altanserin und der  $5HT_{2A}$ -Rezeptoren. Normalerweise kann die Bindung des Radioliganden  $[^{18}F]$ Altanserin an den  $5HT_{2A}$ -Rezeptor relativ ungehindert erfolgen, da endogenes Serotonin nur ein schwacher Kompetitor ist (linke Hälfte der Abbildung). Nach forcierter Serotoninfreisetzung und Hemmung der praesynaptischen Wiederaufnahme hingegen ist eine Vielzahl der  $5HT_{2A}$ -Rezeptoren durch Serotoninmoleküle besetzt, so daß die für das  $[^{18}F]$ Altanserin freien Bindungsstellen verringert sind (rechte Hälfte der Abbildung).

Es kann eingewandt werden, daß Clomipramin selbst und nicht das freigesetzte Serotonin mit dem [ $^{18}\text{F}$ ]Altanserin um die Bindungsstellen kompetitiert hat. Clomipramin ist ein potenter Blocker der Serotonin-Wiederaufnahmestellen und darüberhinaus ein schwacher Antagonist der postsynaptischen  $5\text{HT}_{2\text{A}}$ -Rezeptoren (Leonard, 1996). Mit *in vitro* Inhibitionskonstanten von 63 nM (Thomas et al., 1987) und 54 nM (Hyttel, 1994) ist die Affinität des Clomipramins für den  $5\text{HT}_{2\text{A}}$ -Rezeptor aber sehr viel geringer als für die praesynaptischen Wiederaufnahmestellen (siehe 3.2.1.3). Demgegenüber steht eine Affinität von [ $^{18}\text{F}$ ]Altanserin von 0.4 nM für den  $5\text{HT}_{2\text{A}}$ -Rezeptor (Lemaire et al., 1991). Nach oraler Gabe von Clomipramin wird eine maximale Plasmakonzentration nach ca. einer Stunde erreicht (Burch et al., 1982; de Cuyper et al., 1981). Dieser Spiegel bleibt relativ konstant über einige Stunden hinweg bestehen. Nach intraperitonealer Injektion wird das Maximum bereits nach 30 Minuten erreicht (Fujita et al., 1991). Eine orale Dosis von 25 mg Clomipramin führte bei Kontrollpersonen zu maximalen Plasmakonzentrationen von 10 to 15 ng/ml (Dollery, 1991). Davon sind ca. 96% an Plasmaproteine gebunden (King et al., 2000). Bei Ratten werden nach Bolusinjektion im Gehirn Clomipraminkonzentrationen im Bereich von 1 bis 5% der Plasmakonzentration erreicht (Friedman und Cooper, 1983; Fujita et al., 1991). Bei Menschen werden im Liquor nach chronischer Clomipramingabe ähnliche Werte von 2.6% erreicht (Bertilsson et al., 1979). Diese Befunde stimmen mit unseren Messungen der Clomipraminkonzentration im Plasma überein. Nur bei zwei der elf Probanden wurden Konzentrationen knapp oberhalb der Nachweisgrenze von 50 ng/ml erreicht. In Verbindung mit den oben zitierten pharmakokinetischen Daten aus der Literatur ist es sinnvoll anzunehmen, daß in Rahmen dieses Experiments maximale Hirnkonzentrationen in einem niedrigen nanomolaren Bereich ( $< 3$  nM) erreicht wurden. Dies bedeutet, daß eine Kompetition des Clomipramins mit Altanserin um den  $5\text{HT}_{2\text{A}}$ -Rezeptor nicht eine Reduktion des Bindungspotentials des Radioliganden von 20 bis 50% erklären kann. Aus diesen Gründen ist es unwahrscheinlich, daß unser Befund einer reduzierten Altanserinbindung nach Clomipramin durch eine direkte Blockade der  $5\text{HT}_{2\text{A}}$ -Rezeptoren durch das Antidepressivum hervorgerufen wurde.

Clomipramin wird *in vivo* zu Desmethylclomipramin metabolisiert, welches ebenfalls pharmakologisch aktiv ist (3.2.1.3). Interaktionen dieses Metaboliten mit Altanserin müssen also ebenfalls als eine mögliche Erklärung für unsere Befunde in Betracht gezogen werden. Nach akuter parenteraler Gabe einer Einzeldosis Clomipramin kommt



es nach ca. vier bis sechs Stunden zu maximalen Plasmakonzentrationen von Desmethylclomipramin. Die Konzentration des Metaboliten erreicht dann ca. 20% von derjenigen der Muttersubstanz. Im Hirngewebe sind die Unterschiede noch deutlicher. Die Clomipraminkonzentration übersteigt diejenige des Metaboliten um eine Größenordnung (Friedman und Cooper, 1983). Erst nach chronischer Clomipraminbehandlung über mehrere Wochen übersteigt die Desmethylclomipraminkonzentration im Plasma die Clomipraminkonzentration (Vandel et al., 1982). Dies bedeutet, daß die Akkumulation von Desmethylclomipramin im Gehirn im Rahmen des vorliegenden Experimentes relativ unbedeutend ist. Darüberhinaus ist der Metabolit ein weitgehend selektiver Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (Thomas und Jones, 1977) und induziert somit hauptsächlich noradrenalin- und kaum serotoninabhängige Verhaltensweisen (Maj et al., 1982). Es kann somit geschlossen werden, daß eine Interaktion von Altanserin und Desmethylclomipramin keine hinreichende Erklärung für die dargestellten Befunde bietet.

Ein weiterer Einwand ist, daß Clomipramin neben oder durch seine serotonerge Wirkung zu Änderungen der regionalen zerebralen Durchblutung führt, was wiederum eine Verringerung der Altanserinaufnahme ins Gehirn zur Folge haben könnte. In diesem Fall würde die verringerte Altanserinkonzentration im Cortex nicht für eine geringere Zahl der freien 5HT<sub>2A</sub> Bindungsstellen, sondern für eine Perfusionsminderung sprechen. Tatsächlich ist gezeigt worden, daß Serotonin *in vivo* zur Vasokonstriktion führt und so den zerebralen Blutfluß zu mindern vermag (Grome und Harper, 1983). Wir haben diesen Parameter deshalb in der vorliegenden Studie mit [<sup>15</sup>O]Butanol untersucht und fanden dabei keinen Anhalt für eine signifikante Abnahme des Blutflusses unter Clomipramin. Diese Aussage muß allerdings relativiert werden, da bei der SPM-Analyse globale Effekte unberücksichtigt bleiben. Die hier durchgeführte Datenanalyse, die NLLSR-Methode einerseits und die graphische Analyse andererseits ergibt allerdings Werte für das Bindungspotential, die generell als unabhängig vom Blutfluß angesehen werden (Laruelle, 2000). Insbesondere die NLLSR quantifiziert neben dem Bindungspotential auch den Transport von [<sup>18</sup>F]Altanserin vom vaskulären Raum in das Interstitium und zurück sowie das fraktionale Plasmavolumen in der ROI. Basierend auf diesen Daten haben wir keinen Anlaß für eine clomipraminbedingte Blutfluß- oder Blutvolumenänderung. Vaskuläre Effekte des Clomipramins sind somit wahrscheinlich keine Erklärung für den von uns beobachteten Effekt auf die Altanserinbindung.

Es kann weiterhin eingewandt werden, daß eine Erhöhung der synaptischen Noradrenalin-Konzentration nach Clomipramingabe zu erwarten ist, die unseren Befund erklären könnte. Tatsächlich ist Clomipramin weniger selektiv für den Serotonintransporter als z. B. Fluoxetin oder Paroxetin (siehe 3.2.1.3). Es ist außerhalb des serotonergen Systems vor allem ein schwacher Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (Leonard, 1996). Altanserin hingegen ist ein hochselektiver 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptorligand und hat keine nennenswerte Affinität für noradrenerge Bindungsstellen (siehe 3.3.1.2). Selbst wenn im vorliegenden Experiment Clomipramin zu einer bedeutsamen Erhöhung der synaptischen Noradrenalin-Konzentration geführt haben sollte, so ist doch eine direkte pharmakologische Interaktion zwischen Altanserin und Noradrenalin praktisch ausgeschlossen. Indirekt könnte die gesteigerte noradrenerge Neurotransmission zu einer zusätzlichen Serotoninausschüttung führen, die dann zu einer gesteigerten Konkurrenz am 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptor führt. Aber selbst in diesem Fall wäre – wie von uns behauptet – Serotonin- und nicht ausschließlich Noradrenalin-Freisetzung der Grund für das geringere Bindungspotential des Altanserins nach Clomipramin. Direkte Interaktionen von Altanserin und Noradrenalin sind hingegen praktisch auszuschließen.

Nach dem in den vorigen Abschnitten Gesagten sind somit pharmakologische Effekte des Clomipramins oder seines Metaboliten, die nicht die Serotonin-Wiederaufnahme betreffen, keine hinreichende Erklärung für unsere Befunde. Die Daten lassen sich somit auf der Grundlage des Occupancy Modells (Abbildung 23) erklären. In jüngster Zeit ist aber eine weitere Modellvorstellung vorgeschlagen worden (Laruelle, 2000), die die vorliegenden experimentellen Befunde ebenfalls zu erklären vermag. Das „Internalization Model“ beruht auf der Beobachtung, daß membranständige Rezeptoren, nachdem sie den endogenen Agonisten gebunden haben, internalisiert werden können (Chugani et al., 1988). Dies stellt möglicherweise einen der Wege dar, wie eine Rezeptoraktivierung *in vivo* beendet wird. Kommt es nun durch eine pharmakologische Challenge zu einer Freisetzung des endogenen Liganden mit nachfolgender Internalisation der Bindungsstellen, so stehen diese nicht mehr für einen Radioliganden zur Verfügung, solange er die Zellmembran nicht zu durchdringen vermag. Dieses Modell (Abbildung 24) könnte erklären, warum die Bindung von Raclopride, nicht aber die des sehr viel lipophileren Spiperons an die D<sub>2</sub>-Rezeptoren sensitiv für endogenes Dopamin ist. Das Internalization Modell erklärt auch, warum nach forcierter Dopaminfreisetzung durch Amphetamine die mit SPECT meßbare Bindung des Benzamids IBZM an die D<sub>2</sub>-Re-

zeptoren auch dann noch reduziert ist, wenn durch *in vivo* Mikrodialyse bereits keine erhöhte Dopaminkonzentration mehr nachweisbar ist (Laruelle et al., 1997). Nach diesem Modell befindet sich ein Teil der Rezeptoren nicht auf der Zellmembran sondern im Zellinneren. Die Verteilung der Bindungsstellen zwischen diesen Räumen ist abhängig von der Konzentration des endogenen Liganden. Er führt zur Internalisierung der Rezeptoren, so daß Radioliganden, die im Extrazellulärraum verbleiben, an diese nicht binden können. Im Lichte dieses Modells, das ursprünglich zur Erklärung der Interaktionen von D<sub>2</sub>-Rezeptoren, Dopamin und Benzamiden formuliert wurde (Laruelle, 2000), müßten unsere Befunde auf zellulärer Ebene anders interpretiert werden: die durch Clomipramin bedingte Erhöhung der serotonergen Neurotransmission führt im Zuge der Inaktivierung und des Recyclings der Bindungsstellen zu einer Internalisierung der 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren. Diese stehen danach nicht mehr für die Bindung des [<sup>18</sup>F]Altanserins zur Verfügung. Beide Modelle erklären die hier vorliegenden Befunde ohne Widersprüche. Es ist also durchaus möglich, daß im Rahmen des vorliegenden Experimentes nicht die serotoninbedingte 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptorbesetzung, sondern die serotoninbedingte Internalisierung der Bindungsstellen beobachtet wurde. Das ursprüngliche Ziel der Studie, den biologischen Effekt freigesetzten Serotonins mit PET zu messen, wäre aber in beiden Fällen erfüllt.

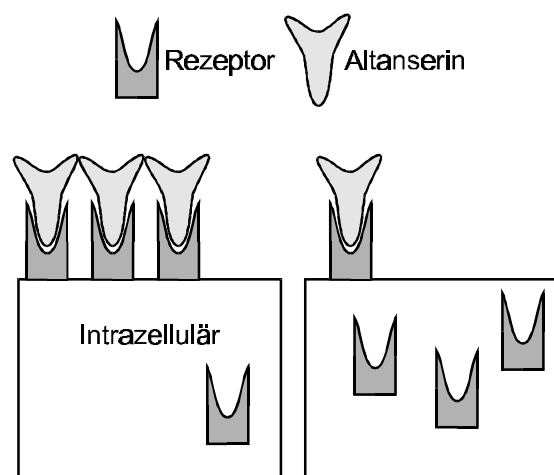


Abbildung 24: Schematische Darstellung des „Internalization Modells“ für den Fall des Altanserins und der 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren. Im Vergleich zu der Abbildung 23, die das Occupancy Model darstellt, kommt hier die Verringerung der Anzahl der freien Bindungsstellen nach Clomipramin (rechte Hälfte der Abbildung) dadurch zustande, daß die Rezeptoren nach der Agonistenbindung internalisiert werden. Altanserin ist nicht ausreichend lipophil um die Zellmembran zu durchqueren und kann nur an die membranständigen nicht aber an die internalisierten Rezeptoren binden.

Nach Clomipramin-Challenge nahm das Bindungspotential des Altanserins um ca. 20% ab. Bei einzelnen Personen wurden sogar Abfälle von 50% gemessen. Die liegt weit oberhalb der Test-Retest-Variabilität für [ $^{18}\text{F}$ ]Altanserin-PET-Messungen am Menschen (Smith et al., 1998). Der Effekt liegt aber in der gleichen Größenordnung wie die Änderung der Bindungspotentiale von  $\text{D}_2$  Radioliganden nach Amphetamin-Challenge (Dewey et al., 1991; Dewey et al., 1993; Laruelle et al., 1995; Laruelle et al., 1996) oder nach experimenteller Dopamindepletion durch Reserpin (Ginovart et al., 1997). Tatsächlich ist bei diesen Studien auch durch sehr hohe synaptische Transmitterkonzentrationen keine komplette Verdrängung des Radioliganden erreicht worden. Es scheint also eine Obergrenze zu geben, oberhalb derer keine weiteren Radioligandenmoleküle mehr abgelöst werden können. Dies wurde durch das Vorliegen verschiedener Funktionszustände für den  $\text{D}_2$ -Rezeptor erklärt (Laruelle, 2000). Es ist seit längerem bekannt, daß diese Bindungsstelle in einem hoch- und einem niedrigaffinen Zustand vorkommt. Der Unterschied ist, daß Dopamin eine subnanomolare Affinität für den ersteren und eine um drei Größenordnungen niedrigere Affinität für den letzteren Funktionszustand hat (Seeman und Grigoriadis, 1987). Deshalb kann vermutet werden, daß Dopamin eigentlich nur um die hochaffinen Bindungsstellen mit dem Radioliganden kompetitiert. Die Radiotracer-moleküle, die an den niedrigaffinen  $\text{D}_2$ -Rezeptor gebunden sind, können durch den schwachen Agonisten in physiologischen Konzentrationsbereichen nicht verdrängt werden. Es ist bereits darauf hingewiesen worden (siehe 2.1.4.2) daß das Halluzinogen DOB ein schwacher  $5\text{HT}_{2\text{A}}$ -Agonist ist, für eine Subpopulation der Bindungsstellen aber eine subnanomolare Affinität aufweist (Branchek et al., 1990). DOB kompetitiert mit Ketanserin effektiv um diese Rezeptoren, während der Antagonist an eine andere Subpopulation ungehindert binden kann. Nichtsdestotrotz sind beide  $5\text{HT}_{2\text{A}}$ -Rezeptortypen ein Produkt des selben Gens (Teitler et al., 1990), so daß sie in ihrer Aminosäuresequenz übereinstimmen müssen. Die Bindung des DOB ist darüberhinaus sensitiv für co-administriertes GTP (Branchek et al., 1990; Teitler et al., 1990). Diese Befunde sprechen dafür, daß der  $5\text{HT}_{2\text{A}}$ -Rezeptor analog zum Dopamin  $\text{D}_2$ -Rezeptor in zwei Funktionszuständen existiert, die sich hinsichtlich ihrer Affinität für Agonisten unterscheiden. Die Änderung des Funktionszustandes wird durch Bindung von GTP hervorgerufen. Serotonin konkurriert wirkungsvoll mit Altanserin um diejenigen Rezeptoren, für die es selbst eine hohe Affinität aufweist. Die vorliegenden Daten sind mit diesen Vorstellungen gut vereinbar.

Ein weiterer Befund der vorliegenden Studie betrifft die Unterschiede zwischen antidepressiv vorbehandelten und nicht-vorbehandelten Patienten: Erstere zeigen - wenn überhaupt - nur einen geringen Effekt der Challenge auf das Bindungspotential von [ $^{18}\text{F}$ ]Altanserin, während letztere eine ausgeprägte clomipraminbedingte Reduktion der Altanserinbindung aufwiesen. Hierfür sind verschiedene Ursachen denkbar.

Erstens ist möglicherweise die relativ geringe Dosis von 25 mg Clomipramin im Verhältnis zu den hohen therapeutisch gegebenen Dosen von Serotonin-Wiederaufnahmehemmern bei den behandelten Patienten nicht in der Lage, eine weitere Erhöhung der synaptischen Serotoninkonzentration hervorzurufen. Der geringere Clomipramineffekt bei den Vorbehandelten wäre dann Folge einer Entleerung der praesynaptischen Transmitterspeicher durch die chronische antidepressive Therapie oder durch die Depression selbst. Eine weitere Erklärung für die Unterschiede zwischen vorbehandelten und nicht-vorbehandelten Patienten könnte sein, daß erstere bereits eine maximal mögliche Serotoninkonzentration durch Blockade praktisch aller Wiederaufnahmestellen erfahren haben. Clomipramin würde in diesem Fall keine freien praesynaptischen Bindungsstellen mehr vorfinden. Eine weitere Erklärung könnte sein, daß sich die  $5\text{HT}_{2\text{A}}$ -Rezeptoren durch die vor dem Experiment erfolgte serotonerge antidepressive Therapie im niedrig-affinen Funktionszustand befinden und somit eine Kompetition zwischen Serotonin und Altanserin nicht möglich ist. Im Augenblick kann keine dieser Alternativen mit den vorliegenden Daten bewiesen oder ausgeschlossen werden. Wir können aber schließen, daß – auch wenn wir die Hintergründe noch nicht genau verstehen – mit dem vorgestellten Paradigma biologische relevante Mechanismen von antidepressiver Therapie und depressiver Pathophysiologie dargestellt werden. Zukünftige Experimente sollten Licht auf die zugrunde liegenden biologischen Mechanismen werfen.

#### **3.4.4 Zusammenfassung**

In dem beschriebenen Experiment sind elf Patienten nach einer remittierten Depression zweimal mit PET und [ $^{18}\text{F}$ ]Altanserin untersucht worden. Eine PET-Messung erfolgte ohne pharmakologische Challenge. Vor einer weiteren Messung wurden 25 mg Clomipramin infundiert. Ziel war es, durch Clomipramin die praesynaptische Wiederaufnahme des Serotonins zu blockieren und die Serotoninkonzentration im synaptischen Spalt so zu erhöhen, daß es zu einer Kompetition mit den [ $^{18}\text{F}$ ]Altanserinmolekülen um die freien  $5\text{HT}_{2\text{A}}$ -Rezeptoren kommt.

Der wichtigste Befund des Experimentes war eine Reduktion des Bindungspotentials von Altanserins nach Clomipramingabe. Neben der hypothetisierten Besetzung (Occupancy) der freien 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren durch Serotonin muß allerdings auch eine agonistenbedingte Internalisierung (Internalization) der Bindungsstellen als Erklärung für diesen Befund diskutiert werden.

Die Patienten waren zum Teil vor Beginn des Experimentes mit serotonergen Antidepressiva in therapeutischer Dosis behandelt. Vergleicht man den Effekt des Clomipramins bei vorbehandelten und nicht-vorbehandelten Patienten, so zeigt sich, daß letztere eine sehr viel ausgeprägtere Reduktion des Bindungspotentials aufwiesen als erstere. Hierfür können neben praesynaptischen Mechanismen, wie einer verringerten Transmittermenge oder einer vorbestehenden Blockade der Wiederaufnahmestellen auch postsynaptische Effekte, wie eine Änderung des Funktionszustandes der 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren verantwortlich sein.

#### 4 Zusammenfassung der Arbeit

Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit dem serotonergen System und hierbei insbesondere mit den 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren des Gehirns. Im ersten Teil der Arbeit wird eine Übersicht über die anatomischen, biochemischen, physiologischen und pharmakologischen Grundlagen des zerebralen serotonergen Systems gegeben. In einem zweiten Teil werden wichtige Befunde von Studien vorgestellt, in denen Patienten mit depressiven Störungen untersucht wurden. Der Schwerpunkt liegt dabei wiederum auf Untersuchungen, die sich mit der Rolle des serotonergen Systems und der 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren befaßt haben. Die experimentellen Befunde weisen auf eine Beteiligung des Serotonins an der Neurobiologie der Depression hin. So sind Serotonin-Wiederaufnahmehemmer klinisch hochwirksame Antidepressiva. Hinweise auf einen Serotoninmangel bzw. auf eine Regulationsstörung serotonerger Rezeptoren fanden sich auch in *post mortem* Studien, Liquor- und Blutuntersuchungen, neuroendokrinen Studien sowie mit nuklearmedizinischen *in vivo* Verfahren.

Wir haben ein Patientenkollektiv mit hohem genetischen Risiko für eine Depression rekrutiert. Bei diesen Patienten und bei ihren gesunden Angehörigen sowie angeheirateten Kontrollpersonen wurden die neuroendokrinen Effekte des Serotonin-Wiederaufnahmehemmers Clomipramins untersucht. Es zeigte sich eine reduzierte Prolaktinantwort nach serotonerger Challenge bei den Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe. Dieser Befund stellte ein episodенüberdauerndes Merkmal dar, das auch außerhalb einer depressiven Phase nachweisbar war. Mit Einschränkungen galt dies auch für die Cortisolantwort. Die gefundenen biochemischen Auffälligkeiten der hereditär depressiven Patienten beruhten somit auf individuellen Charakteristika, wie z. B. dem genetischen Risiko, an einer Depression zu erkranken, und waren nicht lediglich Ausdruck der momentanen Stimmungslage. Untersuchungen von anderen Arbeitsgruppen zeigen, daß die neuroendokrinen Effekte einer serotonergen Challenge durch 5HT<sub>2A</sub>-Antagonisten blockiert werden können. Die hier beschriebenen Befunde können somit Ausdruck einer Störung der Serotoninfreisetzung in der Hypophyse oder im Hypothalamus oder einer Funktionsstörung der 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren sein.

In einer weiteren Studie haben wir deshalb die zerebrale Serotonin 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptordichte bei einer Subgruppe der Patienten untersucht. Dazu wurde der selektive Radioligand [<sup>18</sup>F]Altanserin und PET eingesetzt. Untersucht wurden zwölf Patienten aus

dem im letzten Versuch beschriebenen Kollektiv und zwölf Kontrollpersonen gleichen Alters und Geschlechts. Zur Datenauswertung wurden drei verschiedene Methoden zur Bestimmung des Bindungspotentials eingesetzt. Hauptbefund dieses Experiments war eine verringerte 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptordichte im Cortex der Patienten. Auch dieser Befund stellt ein episodendauerndes Merkmal dar, das Patienten mit einer genetischen Prädisposition für depressive Störungen von Kontrollen unterscheidet. Die Verringerung der 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptordichte steht womit möglicherweise in einem kausalen Zusammenhang zu den oben beschriebenen neuroendokrinen Auffälligkeiten der Patienten. Umgekehrt könnte aber eine Reduktion der praesynaptischen Serotoninausschüttung den neuroendokrinen Befund und – als sekundären Regulationsmechanismus – auch die Veränderung der postsynaptischen Rezeptoren erklären.

In einem weiteren Experiment wurde deshalb die Grundlage gelegt, um praesynaptische Serotoninfreisetzung *in vivo* untersuchen zu können. Elf Patienten, die wieder eine Depression durchgemacht haben, wurden zweimal mit PET und [<sup>18</sup>F]Altanserin untersucht. Eine PET-Messung erfolgte ohne pharmakologische Challenge; vor einer weiteren wurden 25 mg Clomipramin infundiert. Ziel war es, durch das Clomipramin die praesynaptische Wiederaufnahme des Serotonins zu blockieren und die Serotoninkonzentration im synaptischen Spalt so zu erhöhen, daß es zu einer Konkurrenz mit den [<sup>18</sup>F]Altanserinmolekülen um die freien 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren kommt. Der wichtigste Befund des Experimentes war eine verringerte Rezeptorbindung des Altanserins nach Clomipramingabe. Ursache hierfür kann eine Besetzung freier Bindungsstellen durch Serotonin oder eine durch den endogenen Agonisten bedingte Internalisierung der Rezeptoren sein. Beide biologische Mechanismen sind aber auf eine Serotoninfreisetzung zurückzuführen, die, wie das Experiment gezeigt hat, mit nuklearmedizinischen Methoden meßbar ist.

Ein weiteres Ergebnis dieser Versuchs betrifft die Wirkung einer antidepressiven Medikation: ein Teil der Patienten war vor Beginn der PET-Messungen mit serotonergen Antidepressiva in therapeutischer Dosis behandelt. Vergleicht man den Effekt des Clomipramins bei diesen vorbehandelten Patienten mit Personen, die nicht unter Medikamenten standen, so zeigt sich, daß letztere eine sehr viel ausgeprägtere Reduktion des Bindungspotentials aufwiesen als erstere. Hierfür können neben praesynaptischen Mechanismen, wie einer verringerten Serotoninkonzentration oder einer vorbestehenden



Blockade der Wiederaufnahmestellen auch postsynaptische Effekte, wie eine Änderung des Funktionszustandes der 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren verantwortlich sein.

Somit wurden mit dem ersten in dieser Arbeit beschriebenen Experiment neuroendokrine Parameter als Surrogat für *praesynaptische* serotonerge Mechanismen untersucht. Ein Novum dieser Untersuchung bestand in der Patientenpopulation: zum ersten Mal wurde die Clomipramin-Challenge bei Patienten mit remittierter Depression aus großen Familien mit erblicher Vorbelastung für affektive Psychosen untersucht. Mit dem zweiten Experiment gelang die *in vivo* Visualisierung *postsynaptischer* serotonerger Mechanismen. Dem gingen experimentelle Vorarbeiten voraus, die schließlich die Quantifizierung des Bindungspotentials der 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren auf dem Boden einer [<sup>18</sup>F]Altanserin-PET-Messung erlaubten. Die Studie untersuchte erstmalig *in vivo* die zerebrale 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptordichte bei einem Kollektiv remittierter depressiver Patienten. Der Verdacht, daß das serotonerge System an der Pathogenese der Depression beteiligt ist, besteht seit Jahrzehnten. Die beiden beschriebenen Studien zeigen aus verschiedenen Blickwinkeln, daß bei Patienten mit einer genetischen Prädisposition für eine Depression nicht nur in der akuten Krankheitsphase sondern auch im symptomfreien Intervall Störungen innerhalb des serotonergen Systems nachweisbar sind. Der als drittes beschriebene Versuch legt schließlich die Grundlage für zukünftige Studien, in denen *praesynaptische* serotonerge Mechanismen auch mit nuklearmedizinischen Methoden *in vivo* dargestellt werden sollen.

## 5 Literaturverzeichnis

- Alvarez JC, Gluck N, Arnulf I, Quintin P, Leboyer M, Pecquery R, Launay JM, Perez-Diaz F, Spreux-Varoquaux O (1999) Decreased platelet serotonin transporter sites and increased platelet inositol triphosphate levels in patients with unipolar depression: effects of clomipramine and fluoxetine. *Clin. Pharmacol. Ther.* 66:617-624.
- American Psychiatric Association (1994) *The diagnostic and statistical manual of mental disorders. Fourth Edition (DSM IV)*.
- Arango V, Underwood MD, Gubbi AV, Mann JJ (1995) Localized alterations in pre- and postsynaptic serotonin binding sites in the ventrolateral prefrontal cortex of suicide victims. *Brain Res.* 688:121-133.
- Arango V, Ernsberger P, Marzuk PM, Chen J, Tierney H, Stanley M, Reis DJ, Mann JJ (1990) Autoradiographic demonstration of increased serotonin 5-HT<sub>2</sub> and beta-adrenergic receptor binding sites in the brains of suicide victims. *Arch. Gen. Psychiatry* 47:1038-1047.
- Arora RC, Meltzer HY (1989a) Serotonergic measures in the brains of suicide victims: 5-HT<sub>2</sub> binding sites in the frontal cortex of suicide victims and control subjects. *Am. J. Psychiatry* 146:730-736.
- Arora RC, Meltzer HY (1989b) Increased serotonin-2 (5-HT<sub>2</sub>) receptor-binding as measured by [<sup>3</sup>H]-lysergic acid diethylamide (<sup>3</sup>H-LSD) in the blood-platelets of depressed patients. *Life Sci.* 44:725-734.
- Arranz B, Eriksson A, Mellerup E, Plenge P, Marcusson J (1994) Brain 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1D</sub>, and 5-HT<sub>2</sub> receptors in suicide victims. *Biol. Psychiatry* 35:457-463.
- Asberg M, Thoren P, Traskman L, Bertilsson L, Ringberger V (1976a) "Serotonin depression"--a biochemical subgroup within the affective disorders? *Science* 191:478-480.
- Asberg M, Traskman L, Thoren P (1976b) 5-HIAA in the cerebrospinal fluid. A biochemical suicide predictor? *Arch. Gen. Psychiatry* 33:1193-1197.
- Asberg M, Bertilsson L, Martensson B, Scalia-Tomba GP, Thoren P, Traskman-Bendz L (1984a) CSF monoamine metabolites in melancholia. *Acta Psychiatr. Scand.* 69:201-219.
- Asberg M, Bertilsson L, Martensson B (1984b) CSF monoamine metabolites, depression, and suicide. *Adv. Biochem. Psychopharmacol.* 39:87-97.
- Ashcroft GW, Crawford TB, Eccleston D, Sharman DF, MacDougall EJ, Stanton JB, Binns JK (1966) 5-hydroxyindole compounds in the cerebrospinal fluid of patients with psychiatric or neurological diseases. *Lancet* 2:1049-1052.
- Attar-Levy D, Martinot JL, Blin J, Dao-Castellana MH, Crouzel C, Mazoyer BM, Poirier MF, Bourdel MC, Aymard N, Syrota A, Feline A (1999) The cortical serotonin<sub>2</sub> receptors studied with positron-emission tomography and [<sup>18</sup>F]-setoperone during depressive illness and antidepressant treatment with clomipramine. *Biol. Psychiatry* 45:180-186.
- Auer LM, MacKenzie ET (1984) Physiology of the cerebral venous system. In: Kapp JP, Schmidek HH (Hrsg.) *The cerebral venous system and its disorders*. Grune & Stratton, New York.
- Azmitia EC, Whitaker-Azmitia PM (1995) Anatomy, cell biology, and plasticity of the serotonergic system. In: Bloom FE, Kupfer DJ (Hrsg.) *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. Raven Press Ltd, New York.
- Baker KG, Halliday GM, Tork I (1990) Cytoarchitecture of the human dorsal raphe nucleus. *J. Comp. Neurol.* 301:147-161.
- Bakish D, Cavazzoni P, Chudzik J, Ravindran A, Hrdina PD (1997) Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on platelet serotonin parameters in major depressive disorder. *Biol. Psychiatry* 41:184-190.
- Beer HF, Blauenstein PA, Hasler PH, Delaloye B, Riccabona G, Bangerl I, Hunkeler W, Bonetti EP, Pieri L, Richards JG (1990) In vitro and in vivo evaluation of iodine-123-Ro 16-0154: a new imaging agent for SPECT investigations of benzodiazepine receptors. *J. Nucl. Med.* 31:1007-1014.
- Bertilsson L, Braithwaite R, Tybring G, Garle M, Borga O (1979) Techniques for plasma protein binding of demethylchlorimipramine. *Clin. Pharmacol. Ther.* 26:265-271.
- Beskow J, Gottfries CG, Roos BE, Winblad B (1976) Determination of monoamine and monoamine metabolites in the human brain: post mortem studies in a group of suicides and in a control group. *Acta Psychiatr. Scand.* 53:7-20.
- Biegon A, Weizman A, Karp L, Ram A, Tiano S, Wolff M (1987) Serotonin 5-HT<sub>2</sub> receptor binding on blood platelets--a peripheral marker for depression? *Life Sci.* 41:2485-2492.

- Biegon A, Essar N, Israeli M, Elizur A, Bruch S, Bar-Nathan AA (1990a) Serotonin 5-HT<sub>2</sub> receptor binding on blood platelets as a state dependent marker in major affective disorder. *Psychopharmacology (Berl.)* 102:73-75.
- Biegon A, Grinspoon A, Blumenfeld B, Bleich A, Apter A, Mester R (1990b) Increased serotonin 5-HT<sub>2</sub> receptor binding of blood platelets of suicidal men. *Psychopharmacology (Berl.)* 100:165-167.
- Bitran D, Hull EM (1987) Pharmacological analysis of male rat sexual behavior. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 11:365-389.
- Biver F, Goldman S, Luxen A, Monclus M, Forestini M, Mendlewicz J, Lotstra F (1994) Multicompartmental study of flourexil-18 altanserin binding to brain 5HT<sub>2</sub> receptors in humans using positron emission tomography. *Eur. J. Nucl. Med.* 21:937-946.
- Biver F, Lotstra F, Monclus M, Wikler D, Damhaut P, Mendlewicz J, Goldman S (1996) Sex differences in 5HT<sub>2</sub> receptor in the living human brain. *Neurosci. Lett.* 204:25-28.
- Biver F, Wikler D, Lotstra F, Damhaut P, Goldman S, Mendlewicz J (1997) Serotonin 5-HT<sub>2</sub> receptor imaging in major depression: focal changes in orbito-insular cortex. *Br. J. Psychiatry* 171:444-448.
- Blackwood DH, He L, Morris SW, McLean A, Whitton C, Thomson M, Walker MT, Woodburn K, Sharp CM, Wright AF, Shibasaki Y, St. Clair DM, Porteous DJ, Muir WJ (1996) A locus for bipolar affective disorder on chromosome 4p. *Nat. Genet.* 12:427-430.
- Blier P, de Montigny C (1999) Serotonin and drug-induced therapeutic responses in major depression, obsessive-compulsive and panic disorders. *Neuropsychopharmacology* 21:91S-98S.
- Blin J, Pappata S, Kiyosawa M, Crouzel C, Baron JC (1988) [<sup>18</sup>F]setoperone: a new high-affinity ligand for positron emission tomography study of the serotonin-2 receptors in baboon brain in vivo. *Eur. J. Pharmacol.* 147:73-82.
- Bonvento G, Lacombe P, Seylaz J (1989) Effects of electrical stimulation of the dorsal raphe nucleus on local cerebral blood flow in the rat. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 9:251-255.
- Bonvento G, Lacombe P, MacKenzie ET, Rouquier L, Scatton B, Seylaz J (1990) Differential effects of electrical stimulation of the dorsal raphe nucleus and of cervical sympathectomy on serotonin and noradrenaline concentrations in major cerebral arteries and pial vessels in the rat. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 10:123-126.
- Born GV, Grignani G, Martin K (1980) Long-term effect of lithium on the uptake of 5-hydroxytryptamine by human platelets. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 9:321-325.
- Bourne HR, Bunney WE, Jr., Colburn RW, Davis JM, Davis JN, Shaw DM, Coppen AJ (1968) Noradrenaline, 5-hydroxytryptamine, and 5-hydroxyindoleacetic acid in hindbrains of suicidal patients. *Lancet* 2:805-808.
- Bowen DM, Najlerahim A, Procter AW, Francis PT, Murphy E (1989) Circumscribed changes of the cerebral cortex in neuropsychiatric disorders of later life. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 86:9504-9508.
- Bradley PB, Engel G, Feniuk W, Fozard JR, Humphrey PP, Middlemiss DN, Mylecharane EJ, Richardson BP, Saxena PR (1986) Proposals for the classification and nomenclature of functional receptors for 5-hydroxytryptamine. *Neuropharmacology* 25:563-576.
- Branchek T, Adham N, Macchi M, Kao HT, Hartig PR (1990) [<sup>3</sup>H]-DOB(4-bromo-2,5-dimethoxyphenylisopropylamine) and [<sup>3</sup>H]ketanserin label two affinity states of the cloned human 5-hydroxytryptamine<sub>2</sub> receptor. *Mol. Pharmacol.* 38:604-609.
- Bray GA (1993) Use and abuse of appetite-suppressant drugs in the treatment of obesity. *Ann. Intern. Med.* 119:707-713.
- Brewerton TD (1995) Toward a unified theory of serotonin dysregulation in eating and related disorders. *Psychoneuroendocrinology* 20:561-590.
- Briley MS, Langer SZ, Raisman R, Sechter D, Zarifian E (1980) Tritiated imipramine binding sites are decreased in platelets of untreated depressed patients. *Science* 209:303-305.
- Burch JE, Shaw DM, Michalakeas A, Karajgi B, Roberts SG, Raddats MA (1982) Time course of plasma drug levels during once-daily oral administration of clomipramine. *Psychopharmacology (Berl.)* 77:344-347.
- Butler J, Leonard BE (1988) The platelet serotonergic system in depression and following sertraline treatment. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 3:343-347.
- Carlsson A, Fuxe K, Ungerstedt U (1968) The effect of imipramine on central 5-hydroxytryptamine neurons. *J. Pharm. Pharmacol.* 20:150-151.
- Carson RE, Breier A, de Bartolomeis A, Saunders RC, Su TP, Schmall B, Der MG, Pickar D, Eckelman WC (1997) Quantification

- of amphetamine-induced changes in [ $^{11}\text{C}$ ]raclopride binding with continuous infusion. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 17:437-447.
- Charney DS, Menkes DB, Heninger GR (1981) Receptor sensitivity and the mechanism of action of antidepressant treatment. Implications for the etiology and therapy of depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 38:1160-1180.
- Cheetham SC, Crompton MR, Katona CLE, Horton RW (1988) Brain 5-HT<sub>2</sub> receptor binding sites in depressed suicide victims. *Brain Res.* 443:272-280.
- Chugani DC, Ackermann RF, Phelps ME (1988) In vivo [ $^3\text{H}$ ]spiperone binding: evidence for accumulation in corpus striatum by agonist-mediated receptor internalization. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 8:291-303.
- Cleare AJ, Murray RM, O'Keane V (1996) Reduced prolactin and cortisol responses to d-fenfluramine in depressed compared to healthy matched control subjects. *Neuropsychopharmacology* 14:349-354.
- Cleare AJ, Murray RM, O'Keane V (1997) Do noradrenergic reuptake inhibitors affect serotonergic function in depression? *Psychopharmacology (Berl.)* 134:406-410.
- Cleare AJ, Murray RM, O'Keane V (1998) Assessment of serotonergic function in major depression using d-fenfluramine: relation to clinical variables and antidepressant response. *Biol. Psychiatry* 44:555-561.
- Coccaro EF, Siever LJ, Klar HM, Maurer G, Cochrane K, Cooper TB, Mohs RC, Davis KL (1989) Serotonergic studies in patients with affective and personality disorders. Correlates with suicidal and impulsive aggressive behavior. *Arch. Gen. Psychiatry* 46:587-599.
- Coccaro EF, Kavoussi RJ, Cooper TB, Hauger RL (1996) Hormonal responses to d- and d,l-fenfluramine in healthy human subjects. *Neuropsychopharmacology* 15:595-607.
- Collinge J, Pycock CJ, Taberner PV (1983) Studies on the interaction between cerebral 5-hydroxytryptamine and gamma-aminobutyric acid in the mode of action of diazepam in the rat. *Br. J. Pharmacol.* 79:637-643.
- Cooper SJ (1992) 5-HT and ingestive behaviour. In: Marsden CA, Heal DJ (Hrsg.) *Central serotonin receptors and psychotropic drugs*. Blackwell Scientific Publications, Oxford.
- Coppen AJ (1969) Biochemical aspects of depression. *Int. Psychiatry Clin.* 6:53-81.
- Coppen AJ, Prange AJ, Jr., Whybrow PC, Noguera R (1972) Abnormalities of indoleamines in affective disorders. *Arch. Gen. Psychiatry* 26:474-478.
- Cowen PJ, Geaney DP, Schachter M, Green AR, Elliot JM (1986) Desipramine treatment in normal subjects: Effects on neuroendocrine responses to tryptophan and on platelet serotonin (5-HT)-related receptors. *Arch. Gen. Psychiatry* 43:61-67.
- Cowen PJ, Charig EM, Fraser S, Elliot JM (1987) Platelet 5-HT receptor binding during depressive illness and tricyclic antidepressant treatment. *J. Affect. Disord.* 13:45-50.
- Cozzi B, Morei G, Ravault JP, Chesneau D, Reiter RJ (1991) Circadian and seasonal rhythms of melatonin production in mules (Equus asinus x Equus caballus). *J. Pineal Res.* 10:130-135.
- Craddock N, Brockington I, Mant R, Parfitt E, McGuffin P, Owen M (1994) Bipolar affective puerperal psychosis associated with consanguinity. *Br. J. Psychiatry* 164:359-364.
- Cubeddu LX (1996) Serotonin mechanisms in chemotherapy-induced emesis in cancer patients. *Oncology* 53 Suppl 1:18-25.
- Cudennec A, Duverger D, MacKenzie ET (1989) Nature of the regional increases in cerebral blood flow induced by raphe stimulation in the conscious rat. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 9:S375-
- D'haenen H, De Waele M, Leysen JE (1988) Platelet  $^3\text{H}$ -paroxetine binding in depressed patients. *Psychiatry Res.* 26:11-17.
- D'haenen HA, Bossuyt A, Mertens J, Bossuyt-Piron C, Gijsemans M, Kaufman L (1992) SPECT imaging of serotonin<sub>2</sub> receptors in depression. *Psychiatry Res.* 45:227-237.
- D'haenen HA, Bossuyt A (1994) Dopamine D<sub>2</sub> receptors in depression measured with single photon emission computed tomography. *Biol. Psychiatry* 35:128-132.
- Dahlstrom A, Fuxe K (1964) Evidence for the existence of monoamine-containing neurons in the central nervous system. I: demonstrations of monoamines in the cell bodies of brainstem neurons. *Acta Physiol. Scand.* 62 (Suppl. 232):1-55.
- de Cuyper HJ, Van Praag HM, Mulder-Hajonides WR, Westenberg HG, de Zeeuw RA (1981) Pharmacokinetics of clomipramine in depressive patients. *Psychiatry Res.* 4:147-156.
- Delgado PL (2000) Depression: the case for a monoamine deficiency. *J. Clin. Psychiatry* 61 Suppl 6:7-11.

- Dencker SJ, Malm U, Roos BE, Werdinius B (1966) Acid monoamine metabolites of cerebrospinal fluid in mental depression and mania. *J. Neurochem.* 13:1545-1548.
- Dewey SL, Logan J, Wolf AP, Brodie JD, Angrist B, Fowler JS, Volkow ND (1991) Amphetamine induced decreases in (<sup>18</sup>F)-N-methylspiroperidol binding in the baboon brain using positron emission tomography (PET). *Synapse* 7:324-327.
- Dewey SL, Smith GS, Logan J, Brodie JD, Fowler JS, Wolf AP (1993) Striatal binding of the PET ligand <sup>11</sup>C-raclopride is altered by drugs that modify synaptic dopamine levels. *Synapse* 13:350-356.
- Dewey SL, Smith GS, Logan J, Alexoff DL, Ding YS, King P, Pappas N, Brodie JD, Ashby CR, Jr. (1995) Serotonergic modulation of striatal dopamine measured with positron emission tomography (PET) and in vivo microdialysis. *J. Neurosci.* 15:821-829.
- Dinan TG (1996) Serotonin and the regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function. *Life Sci.* 58:1683-1694.
- Dollery C (1991) Clomipramine (hydrochloride). In: *Therapeutic drugs*. Pharmaceutical Press, London.
- Drevets WC, Videen TO, Price JL, Preskorn SH, Carmichael ST, Raichle ME (1992) A functional anatomical study of unipolar depression. *J. Neurosci.* 12:3628-3641.
- Drevets WC, Price JL, Simpson JR, Jr., Todd RD, Reich T, Vannier M, Raichle ME (1997) Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature* 386:824-827.
- Drevets WC, Frank E, Price JC, Kupfer DJ, Holt D, Greer PJ, Huang Y, Gautier C, Mathis CA (1999) PET imaging of serotonin 1A receptor binding in depression. *Biol. Psychiatry* 46:1375-1387.
- Edvinsson L, Degueurce A, Duverger D, MacKenzie ET, Scatton B (1983) Central serotonergic nerves project to the pial vessels of the brain. *Nature* 306:55-57.
- Edvinsson L (1993) *Cerebral blood flow and metabolism*. Raven Press New York.
- Egan CT, Herrick-Davis K, Miller K, Glennon RA, Teitler M (1998) Agonist activity of LSD and lisuride at cloned 5HT<sub>2A</sub> and 5HT<sub>2C</sub> receptors. *Psychopharmacology (Berl.)* 136:409-414.
- Ehsanullah RS (1980) Uptake of 5-hydroxytryptamine and dopamine into platelets from depressed patients and normal subjects--influence of clomipramine, desmethyl-clomipramine and maprotiline. *Postgrad. Med. J.* 56 Suppl 1:31-35.
- Endicott J, Spitzer RL (1979) Use of the Research Diagnostic Criteria and the Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia to study affective disorders. *Am. J. Psychiatry* 136:52-56.
- Engström G, Alling C, Blennow K, Regnéll G, Träskman-Bendz L (1999) Reduced cerebrospinal HVA concentrations and HVA/5-HIAA ratios in suicide attempters. Monoamine metabolites in 120 suicide attempters and 47 controls. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 9:399-405.
- Farde L, Ehrin E, Eriksson L, Greitz T, Hall H, Hedstroem CG, Litton JE, Sedvall G (1985) Substituted benzamides as ligands for visualization of dopamine receptor binding in the human brain by positron emission tomography. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 82:3863-3867.
- Farde L, Eriksson L, Blomqvist G, Halldin C (1989) Kinetic analysis of central [<sup>11</sup>C]raclopride binding to D<sub>2</sub>-dopamine receptors studied by PET--a comparison to the equilibrium analysis. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 9:696-708.
- Feeney S, Goodall E, Silverstone T (1993) The prolactin response to d- and l-fenfluramine and to d-amphetamine in human subjects. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 8:49-54.
- Feighner JP (1999) Mechanism of action of antidepressant medications. *J. Clin. Psychiatry* 60 Suppl 4:4-11.
- Ferrier IN, McKeith IG, Cross AJ, Perry EK, Candy JM, Perry RH (1986) Postmortem neurochemical studies in depression. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 487:128-142.
- Flory JD, Mann JJ, Manuck SB, Muldoon MF (1998) Recovery from major depression is not associated with normalization of serotonergic function. *Biol. Psychiatry* 43:320-326.
- Frazer A, Hensler JG (1999) Serotonin. In: Siegel GJ, Agranoff BW, Albers RW, Fisher SK, Uhler MD (Hrsg.) *Basic Neurochemistry*. Lippincott-Raven, Philadelphia, PA.
- Freimer NB, Reus VI, Escamilla MA, McInnes LA, Spesny M, Leon P, Service SK, Smith LB, Silva S, Rojas E, Gallegos A, Meza L, Fournier E, Baharloo S, Blankenship K, Tyler DJ, Batki S, Vinogradov S, Weissenbach J, Barondes SH, Sandkuijl LA (1996) Genetic mapping using haplotype, association and linkage methods suggests a locus for severe bipolar disorder (BPI) at 18q22-q23. *Nat. Genet.* 12:436-441.

- Friedman E, Cooper TB (1983) Pharmacokinetics of chlorimipramine and its demethylated metabolite in blood and brain regions of rats treated acutely and chronically with chlorimipramine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 225:387-390.
- Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, Poline JP, Frith CD, Frackowiak RSJ (1995) Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach. *Hum. Brain Map.* 2:189-210.
- Frost JJ, Wagner HN, Jr., Dannals RF, Ravert HT, Links JM, Wilson AA, Burns HD, Wong DF, McPherson RW, Rosenbaum AE, Kuhar MJ, Snyder SH (1985) Imaging opiate receptors in the human brain by positron tomography. *J. Comp. Ass. Tomogr.* 9:231-236.
- Frost JJ, Douglass KH, Mayberg HS, Dannals RF, Links JM, Wilson AA, Ravert HT, Crozier WC, Wagner HN, Jr. (1989) Multi-compartmental analysis of [<sup>11</sup>C]-carfentanil binding to opiate receptors in humans measured by positron emission tomography. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 9:398-409.
- Frost JJ, Mayberg HS, Sadzot B, Dannals RF, Lever JR, Ravert HT, Wilson AA, Wagner HN, Jr., Links JM (1990) Comparison of [<sup>11</sup>C]diprenorphine and [<sup>11</sup>C]carfentanil binding to opiate receptors in humans by positron emission tomography. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 10:484-492.
- Fujita K, Kobayashi A, Suzuki S, Nakazawa K (1991) Changes of serotonin and catecholamines are related to pharmacokinetic alterations of clomipramine in rat brain. *Eur. J. Pharmacol.* 204:227-233.
- Gartside SE, Cowen PJ (1990) Mediation of ACTH and prolactin responses to 5-HTP by 5-HT<sub>2</sub> receptors. *Eur. J. Pharmacol.* 179:103-109.
- Gerald C, Adham N, Kao HT, Olsen MA, Laz TM, Schechter LE, Bard JA, Vaysse PJ, Hartig PR, Branchek TA (1995) The 5-HT<sub>4</sub> receptor: molecular cloning and pharmacological characterization of two splice variants. *EMBO J.* 14:2806-2815.
- Gillin JC, Pulvirenti L, Withers N, Golshan S, Koob GF (1994) The effects of lisuride on mood and sleep during acute withdrawal in stimulant abusers: a preliminary report. *Biol. Psychiatry* 35:843-849.
- Ginns EI, Ott J, Egeland JA, Allen CR, Fann CS, Pauls DL, Weissenbachoff J, Carulli JP, Falls KM, Keith TP, Paul SM (1996) A genome-wide search for chromosomal loci linked to bipolar affective disorder in the Old Order Amish. *Nat. Genet.* 12:431-435.
- Ginovart N, Farde L, Halldin C, Swahn CG (1997) Effect of reserpine-induced depletion of synaptic dopamine on [<sup>11</sup>C]raclopride binding to D<sub>2</sub>-dopamine receptors in the monkey brain. *Synapse* 25:321-325.
- Giros B, Jaber M, Jones SR, Wightman RM, Caron MG (1996) Hyperlocomotion and indifference to cocaine and amphetamine in mice lacking the dopamine transporter. *Nature* 379:606-612.
- Gjerris A (1990) Studies on cerebrospinal fluid in affective disorders. *Pharmacol. Toxicol.* 66 (suppl 3):133-138.
- Golden RN, Hsiao J, Lane E, Hicks R, Rogers S, Potter WZ (1989) The effects of intravenous clomipramine on neurohormones in normal subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 68:632-637.
- Golden RN, Ekstrom D, Brown TM, Ruegg R, Evans DL, Haggerty JJ, Jr., Garbutt JC, Pedersen CA, Mason GA, Browne J, Carson SW (1992) Neuroendocrine effects of intravenous clomipramine in depressed patients and healthy subjects. *Am. J. Psychiatry* 149:1168-1175.
- Goodall EM, Cowen PJ, Franklin M, Silverstone T (1993) Ritanserin attenuates anorectic, endocrine and thermic responses to d-fenfluramine in human volunteers. *Psychopharmacology (Berl.)* 112:461-466.
- Gorard DA, Taylor TM, Medbak SH, Perry LA, Libby GW, Farthing MJ (1993) Plasma prolactin, adrenocorticotrophic hormone and cortisol after administration of d-fenfluramine or placebo to healthy subjects. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 8:123-128.
- Green AR, Johnson P, Mountford JA, Nimgoankar VL (1985) Some anticonvulsant drugs alter monoamine-mediated behaviour in mice in ways similar to electroconvulsive shock; implications for antidepressant therapy. *Br. J. Pharmacol.* 84:337-346.
- Grome JJ, Harper AM (1983) The effects of serotonin on local cerebral blood flow. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 3:71-77.
- Gross-Isseroff R, Israeli M, Biegon A (1989) Autoradiographic analysis of tritiated imipramine binding in the human brain post mortem: Effects of suicide. *Arch. Gen. Psychiatry* 46:237-241.
- Gurling H, Smyth C, Kalsi G, Moloney E, Rifkin L, O'Neill J, Murphy P, Curtis D, Petursson H, Brynjolfsson J (1995) Linkage findings in bipolar disorder. *Nat. Genet.* 10:8-9.
- Hallstrom CO, Rees WL, Pare CM, Trenchard A, Turner P (1976) Platelet uptake of 5-

- hydroxytryptamine and dopamine in depression. *Postgrad. Med. J.* 52:40-46.
- Halsband U, Krause BJ, Schmidt D, Herzog H, Tellmann L, Müller-Gärtner HW (1998) Encoding and retrieval in declarative learning: a positron emission tomography study. *Behav. Brain Res.* 97:69-78.
- Hamacher K, Hamkens W (1995) Remote controlled one-step production of  $^{18}\text{F}$  labeled butyrophenone neuroleptics exemplified by the synthesis of n. c. a. [ $^{18}\text{F}$ ]N-methyl-spiperone. *Appl. Radiat. Isot.* 46:911-916.
- Hamilton M (1960) A rating scale for depression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 23:56-62.
- Hamon M, Bourgoin S, Hery F, Simonnet G (1978) Activation of tryptophan hydroxylase by adenosine triphosphate, magnesium, and calcium. *Mol. Pharmacol.* 14:99-110.
- Hargreaves RJ, Shephard SL (1999) Pathophysiology of migraine--new insights. *Can. J. Neurol. Sci.* 26 Suppl 3:S12-S19.
- Heal DJ, Philipot J, Molyneux SG, Metz A (1985) Intracerebroventricular administration of 5,7-dihydroxytryptamine to mice increases both head-twitch response and the number of cortical 5-HT<sub>2</sub> receptors. *Neuropharmacology* 24:1201-1205.
- Hiemke C, Hartter S (2000) Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacol. Ther.* 85:11-28.
- Hirschfeld RM, Russell JM, Delgado PL, Fawcett J, Friedman RA, Harrison WM, Koran LM, Miller IW, Thase ME, Howland RH, Connolly MA, Miceli RJ (1998) Predictors of response to acute treatment of chronic and double depression with sertraline or imipramine. *J. Clin. Psychiatry* 59:669-675.
- Horgan J (1996) Why Freud isn't dead. *Sci. Am.* 275:106-111.
- Hoyer D, Clarke DE, Fozard JR, Hartig PR, Martin GR, Mylecharane EJ, Saxena PR, Humphrey PP (1994) International union of pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (serotonin). *Pharmacol. Rev.* 46:157-203.
- Hrdina PD, Demeter E, Vu TB, Sotonyi P, Palkovits M (1993) 5-HT uptake sites and 5-HT<sub>2</sub> receptors in brain of antidepressant-free suicide victims/depressives: increase in 5-HT<sub>2</sub> sites in cortex and amygdala. *Brain Res.* 614:37-44.
- Hrdina PD, Vu TB (1993) Chronic fluoxetine treatment upregulates 5-HT uptake sites and 5-HT<sub>2</sub> receptors in rat brain: an autoradiographic study. *Synapse* 14:324-331.
- Hrdina PD, Bakish D, Chudzick J, Ravindran A, Lapiere YD (1995) Serotonergic markers in platelets of patients with major depression: upregulation of 5-HT<sub>2</sub> receptors. *J. Psychiatry Neurosci.* 20:11-19.
- Hrdina PD, Bakish D, Ravindran A, Chudzick J, Cavazzoni P, Lapiere YD (1997) Platelet serotonergic indices in major depression: upregulation of 5-HT<sub>2A</sub> receptors unchanged by antidepressant treatment. *Psychiatry Res.* 66:73-85.
- Huesman RH, Knittel BL, Mazoyer BM, Coxson PG, Salmeron EM, Klein GJ, Budinger TF (1993) *Notes on RFIT, a program for fitting compartmental models to region-of-interest dynamic emission tomography data.* Lawrence Berkeley Laboratory, University of California
- Hyttel J (1994) Pharmacological characterization of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). *Int. Clin. Psychopharmacol.* 9 (suppl. 1):19-26.
- Ito H, Nyberg S, Halldin C, Lundkvist C, Farde L (1998) PET imaging of central 5-HT<sub>2A</sub> receptors with carbon-11-MDL 100,907. *J. Nucl. Med.* 39:208-214.
- Jacobs BL, Wilkinson LO, Fornal CA (1990) The role of brain serotonin. A neurophysiologic perspective. *Neuropharmacology* 3:473-479.
- Jacobs BL, Fornal CA (1993) 5-HT and motor control: a hypothesis. *Trends Neurosci.* 16:346-352.
- Jansen I, Olesen J, Edvinsson L (1993) 5-Hydroxytryptamine receptor characterization of human cerebral, middle meningeal and temporal arteries: regional differences. *Acta Physiol. Scand.* 147:141-150.
- Jovkar S, Wienhard K, Pawlik G, Coenen HH (1990) The quantitative analysis of D<sub>2</sub>-dopamine receptors in baboon striatum in vivo with 3-N-[2'- $^{18}\text{F}$ ]fluoroethylspiperone using positron emission tomography. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 10:720-726.
- Kalkowski A, Wollnik F (1999) Local effects of the serotonin agonist quipazine on the suprachiasmatic nucleus of rats. *Neuroreport* 10:3241-3246.
- Kapitany T, Schindl M, Schindler SD, Hesselmann B, Fureder T, Barnas C, Sieghart W, Kasper S (1999) The citalopram challenge test in patients with major depression and in healthy controls. *Psychiatry Res.* 88:75-88.
- Kasper S, Vieira A, Schmidt R, Richter P (1990) Multiple hormone responses to

- stimulation with dl-fenfluramine in patients with major depression before and after antidepressive treatment. *Pharmacopsychiatry* 23:76-84.
- Kelly JP, Nicolau G, Redmond A, Leonard BE, Noble J, Sverdllov L, Molinar R, Kastin AJ, Ehrensing RH, Feighner JP (1999) The effect of treatment with a new antidepressant, INN 00835, on platelet serotonin uptake in depressed patients. *J. Affect. Disord.* 55:231-235.
- Kennaway DJ, Moyer RW (1998) Serotonin 5-HT<sub>2c</sub> agonists mimic the effect of light pulses on circadian rhythms. *Brain Res.* 806:257-270.
- King JN, Maurer MP, Hotz RP, Fisch RD (2000) Pharmacokinetics of clomipramine in dogs following single-dose intravenous and oral administration. *Am. J. Vet. Res.* 61:74-79.
- Klimke A, Klieser E (1995) Das atypische Neuroleptikum Clozapin (Leponex) - aktueller Kenntnisstand und neuere klinische Aspekte. *Fortschr. Neurol. Psychiatr.* 63:173-193.
- Klimke A, Larisch R, Janz A, Vosberg H, Müller-Gärtner HW, Gaebel W (1999) Dopamine D<sub>2</sub> receptor binding before and after treatment of major depression measured by single photon emission computed tomography. *Psychiatry Res.* 90:91-101.
- Koeppe MJ, Gunn RN, Lawrence AD, Cunningham VJ, Dagher A, Jones T, Brooks DJ, Bench CJ, Grasby PM (1998) Evidence for striatal dopamine release during a video game. *Nature* 393:266-268.
- Kotler LA, Walsh BT (2000) Eating disorders in children and adolescents: pharmacological therapies. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry* 9 Suppl 1:I108-I116.
- Kuikka JT, Bergstroem KA, Vanninen E, Laulumaa V, Hartikainen P, Laensimies E (1993) Initial experience with single-photon emission tomography using iodine-123-labelled 2beta-carbomethoxy-3beta-(4-iodophenyl)tropane in human brain. *Eur. J. Nucl. Med.* 21:53-56.
- Kung HF, Pan S, Kung MP, Billings JJ, Kasliwal R, Reilly J, Alavi A (1989) In vitro and in vivo evaluation of [<sup>123</sup>I]IBZM: a potential CNS D-2 dopamine receptor imaging agent. *J. Nucl. Med.* 30:88-92.
- Langer SZ, Zarifian E, Briley M, Raisman R, Sechter D (1981) High-affinity binding of <sup>3</sup>H-imipramine in brain and platelets and its relevance to the biochemistry of affective disorders. *Life Sci.* 29:211-220.
- Langer SZ, Sechter D, Loo H, Raisman R, Zarifian E (1986) Electroconvulsive shock therapy and maximum binding of platelet tritiated imipramine binding in depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 43:949-952.
- Lapin IP, Oxenkrug GF (1969) Intensification of the central serotonergic processes as a possible determinant of the thymoleptic effect. *Lancet* 1:132-136.
- Larisch R, Klimke A, Vosberg H, Löffler S, Gaebel W, Müller-Gärtner HW (1997) *In vivo* evidence for the involvement of dopamine D<sub>2</sub> receptors in striatum and anterior cingulate gyrus in major depression. *NeuroImage* 5:251-260.
- Larisch R, Klimke A (1998) Zur klinischen Wertigkeit der zerebralen Dopamin-D<sub>2</sub>-Rezeptorszintigraphie. *Nuklearmedizin* 37:245-250.
- Larisch R, Hamacher K, Tosch M, Herzog H, Klimke A, Vosberg H, Coenen HH, Müller-Gärtner HW (1999a) Korrelation von *post mortem* Verteilung der cerebralen Serotonin-5HT<sub>2</sub>-Rezeptoren und <sup>18</sup>F-Altanserinbindung gemessen *in vivo* mit PET. *Nuklearmedizin* 38:A21-
- Larisch R, Schommartz B, Vosberg H, Müller-Gärtner HW (1999b) Influence of motor activity on striatal dopamine release: A study using iodobenzamide and SPECT. *NeuroImage* 10:261-268.
- Larisch R, Klimke A, Mayoral F, Hamacher K, Herzog H, Vosberg H, Tosch M, Gaebel W, Rivas F, Coenen HH, Müller-Gärtner HW (2001) Disturbance of serotonin 5HT<sub>2</sub> receptors in remitted patients suffering from hereditary depressive disorder. *Nuklearmedizin im Druck*
- Laruelle M, van Dyck CH, Abi-Dargham A, Zea-Ponce Y, Zoghbi SS, Charney DS, Baldwin RM, Hoffer PB, Kung HF, Innis RB (1994) Compartmental modeling of iodine-123-iodobenzofuran binding to dopamine D<sub>2</sub> receptors in healthy subjects. *J. Nucl. Med.* 35:743-754.
- Laruelle M, Abi-Dargham A, van Dyck CH, Rosenblatt W, Zea-Ponce Y, Zoghbi SS, Baldwin RM, Charney DS, Hoffer PB, Kung HF, Innis RB (1995) SPECT imaging of striatal dopamine release after amphetamine challenge. *J. Nucl. Med.* 36:1182-1190.
- Laruelle M, Abi-Dargham A, van Dyck CH, Gil R, D'Souza CD, Erdos J, McCance E, Rosenblatt W, Fingado C, Zoghbi SS, Baldwin RM, Seibyl JP, Krystal JH, Charney DS, Innis RB (1996) Single photon emission computerized tomography imaging of amphetamine-induced dopamine release in drug-free schizophrenic subjects. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 93:9235-9240.



- Laruelle M, Iyer RN, Al-Tikriti MS, Zea-Ponce Y, Malison RT, Zoghbi SS, Baldwin RM, Kung HF, Charney DS, Hoffer PB, Innis RB, Bradberry CW (1997) Microdialysis and SPECT measurements of amphetamine-induced dopamine release in nonhuman primates. *Synapse* 25:1-14.
- Laruelle M (2000) Imaging synaptic neurotransmission with in vivo binding competition techniques: a critical review. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 20:423-451.
- Lawrence KM, De Paermentier F, Cheetham SC, Crompton MR, Katona CL, Horton RW (1990) Brain 5-HT uptake sites, labelled with [<sup>3</sup>H]paroxetine, in antidepressant-free depressed suicides. *Brain Res.* 526:17-22.
- Lawrence KM, Falkowski J, Jacobson RR, Horton RW (1993) Platelet 5-HT uptake sites in depression: three concurrent measures using [<sup>3</sup>H]imipramine and [<sup>3</sup>H]paroxetine. *Psychopharmacology (Berl.)* 110:235-239.
- Lawrence KM, Kanagasundaram M, Lowther S, Katona CL, Crompton MR, Horton RW (1998) [<sup>3</sup>H]imipramine binding in brain samples from depressed suicides and controls: 5-HT uptake sites compared with sites defined by desmethylimipramine. *J. Affect. Disord.* 47:105-112.
- Leenders KL, Perani D, Lammertsma AA, Heather JD, Buckingham P, Healy MJR, Gibbs JM, Wise RJS, Hatazawa J, Herold S, Beaney RP, Brooks DJ, Spinks T, Rhodes C, Frackowiak RSJ, Jones T (1990) Cerebral blood flow, blood volume and oxygen utilization. Normal values and effect of age. *Brain* 113:27-47.
- Lemaire C, Cantineau R, Guillaume M, Plenevaux A, Christiaens L (1991) Fluorine-18-altanserin: a radioligand for the study of serotonin receptors with PET: radiolabeling and in vivo biologic behavior in rats. *J. Nucl. Med.* 32:2266-2272.
- Leonard BE (1996) The comparative pharmacological properties of selective serotonin re-uptake inhibitors in animals. In: Feighner JP, Boyer WF (Hrsg.) *Selective serotonin re-uptake inhibitors*. Wiley & Sons, Chichester, New York, Brisbane.
- Leysen JE (1990) Gaps and peculiarities in 5-HT<sub>2</sub> receptor studies. *Neuropsychopharmacology* 3:361-369.
- Lichtenberg P, Shapira B, Gillon D, Kindler S, Cooper TB, Newman ME, Lerer B (1992) Hormone responses to fenfluramine and placebo challenge in endogenous depression. *Psychiatry Res.* 43:137-146.
- Lidov HG, Molliver ME (1982) Immunohistochemical study of the development of serotonergic neurons in the rat CNS. *Brain Res. Bull.* 9:559-604.
- Lloyd KG, Farley IJ, Deck JH, Hornykiewicz O (1974) Serotonin and 5-hydroxyindoleacetic acid in discrete areas of the brainstem of suicide victims and control patients. *Adv. Biochem. Psychopharmacol.* 11:387-397.
- Longmore J, Shaw D, Smith D, Hopkins R, McAllister G, Pickard JD, Sirinathsinghji DJ, Butler AJ, Hill RG (1997) Differential distribution of 5HT<sub>1D</sub>- and 5HT<sub>1B</sub>-immunoreactivity within the human trigemino-cerebrovascular system: implications for the discovery of new antimigraine drugs. *Cephalalgia* 17:833-842.
- Lopez-Ibor JJ, Jr., Saiz-Ruiz J, Iglesias LM (1988) The fenfluramine challenge test in the affective spectrum: a possible marker of endogeneity and severity. *Pharmacopsychiatry* 21:9-14.
- Lopez JF, Akil H, Watson SJ (1999) Neural circuits mediating stress. *Biol. Psychiatry* 46:1461-1471.
- Lopresti BJ, Holt D, Mason NS, Huang Y, Ruszkiewicz J, Pervuznik J, Price JC, Smith G, Davis J, Mathis CA (1998) Characterization of the radiolabeled metabolites of [<sup>18</sup>F]altanserin: implications for kinetic modeling. In: Carson RE, Daube-Witherspoon ME, Herscovitch P (Hrsg.) *Quantitative functional brain imaging with positron emission tomography*. Academic Press, San Diego.
- Lowther S, De Paermentier F, Crompton MR, Katona CL, Horton RW (1994) Brain 5-HT<sub>2</sub> receptors in suicide victims: violence of death, depression and effects of antidepressant treatment. *Brain Res.* 642:281-289.
- Lowther S, De Paermentier F, Cheetham SC, Crompton MR, Katona CL, Horton RW (1997) 5-HT<sub>1A</sub> receptor binding sites in post-mortem brain samples from depressed suicides and controls. *J. Affect. Disord.* 42:199-207.
- Lucas JJ, Hen R (1995) New players in the 5-HT receptor field: genes and knockouts. *Trends Pharmacol. Sci.* 16:246-252.
- MacIndoe JH, Turkington RW (1973) Stimulation of human prolactin secretion by intravenous infusion of L-tryptophan. *J. Clin. Invest* 52:1972-1978.
- Maes M, Meltzer HY (1995) The serotonin hypothesis of major depression. In: Bloom FE, Kupfer DJ (Hrsg.) *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. Raven Press Ltd, New York.

- Maj J, Stala L, Gorka Z, Adamus A (1982) Comparison of the pharmacological actions of desmethylclomipramine and clomipramine. *Psychopharmacology (Berl.)* 78:165-169.
- Malison RT, Price LH, Berman R, van Dyck CH, Pelton GH, Carpenter L, Sanacora G, Owens MJ, Nemeroff CB, Rajeevan N, Baldwin RM, Seibyl JP, Innis RB, Charney DS (1998) Reduced brain serotonin transporter availability in major depression as measured by [<sup>123</sup>I]-2 beta-carbomethoxy-3 beta-(4-iodophenyl)tropane and single photon emission computed tomography. *Biol. Psychiatry* 44:1090-1098.
- Malmgren R, Asberg M, Olsson P, Tornling G, Unge G (1981) Defective serotonin transport mechanism in platelets from endogenously depressed patients. *Life Sci.* 29:2649-2658.
- Mann JJ, Stanley M, McBride A, McEwen BS (1986) Increased serotonin<sub>2</sub> and beta-adrenergic receptor binding in the frontal cortices of suicide victims. *Arch. Gen. Psychiatry* 43:954-959.
- Mann JJ, McBride A, Brown RP, Linnoila M, Leon AC, DeMeo M, Mieczkowski T, Myers JE, Stanley M (1992) Relationship between central and peripheral serotonin indexes in depressed and suicidal psychiatric inpatients. *Arch. Gen. Psychiatry* 49:442-446.
- Mann JJ (1999) Role of the serotonergic system in the pathogenesis of major depression and suicidal behavior. *Neuropsychopharmacology* 21:99S-105S.
- Mannuzza S, Fyer AJ, Endicott J, Klein DF (1985) *Family informant schedule and criteria (FISC)*. Anxiety Disorders Clinic, New York State Psychiatric Institute New York.
- Marsden CA (1996) The neuropharmacology of serotonin in the central nervous system. In: Feighner JP, Boyer WF (Hrsg.) *Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors*. Wiley & Sons, Chichester, New York, Brisbane.
- Martensson B, Nyberg S, Toresson G, Brodin E, Bertilsson L (1989) Fluoxetine treatment of depression. Clinical effects, drug concentrations and monoamine metabolites and N-terminally extended substance P in cerebrospinal fluid. *Acta Psychiatr. Scand.* 79:586-596.
- Massou JM, Trichard C, Attar-Levy D, Feline A, Corruble E, Beauvils B, Martinot JL (1997) Frontal 5-HT<sub>2A</sub> receptors studied in depressive patients during chronic treatment by selective serotonin reuptake inhibitors. *Psychopharmacology (Berl.)* 133:99-101.
- Mayberg HS (1994) Frontal lobe dysfunction in secondary depression. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 6:428-442.
- McBride PA, Brown RP, DeMeo M, Keilp J, Mieczkowski T, Mann JJ (1994) The relationship of platelet 5-HT<sub>2</sub> receptor indices to major depressive disorder, personality traits, and suicidal behavior. *Biol. Psychiatry* 35:295-308.
- McKeith IG, Marshall EF, Ferrier IN, Armstrong MM, Kennedy WN, Perry RH, Perry EK, Eccleston D (1987) 5-HT receptor binding in post-mortem brain from patients with affective disorder. *J. Affect. Disord.* 13:67-74.
- Mellerup ET, Dam H, Lauritzen L, Plenge P (1991) Platelet 3H-imipramine and <sup>3</sup>H-paroxetine binding during treatment with psychoactive drugs. *Biol. Psychiatry* 30:1056-1058.
- Meltzer CC, Smith G, Price JC, Reynolds CF, III, Mathis CA, Greer P, Lopresti BJ, Mintun MA, Pollock BG, Ben-Eliezer D, Cantwell MN, Kaye W, DeKosky ST (1998) Reduced binding of [<sup>18</sup>F]altanserin to serotonin type 2A receptors in aging: persistence of effect after partial volume correction. *Brain Res.* 813:167-171.
- Meltzer CC, Price JC, Mathis CA, Greer PJ, Cantwell MN, Houck PR, Mulsant BH, Ben-Eliezer D, Lopresti BJ, DeKosky ST, Reynolds CF, III (1999) PET imaging of serotonin type 2A receptors in late-life neuropsychiatric disorders. *Am. J. Psychiatry* 156:1871-1878.
- Meltzer HY, Tricou BJ, Robertson A, Lowy M (1983) Hormone response to 5-HTP. *Psychiatry Res.* 10:151-152.
- Mendelson SD (2000) The current status of the platelet 5-HT<sub>2A</sub> receptor in depression. *J. Affect. Disord.* 57:13-24.
- Meyer-Bernstein EL, Morin LP (1996) Differential serotonergic innervation of the suprachiasmatic nucleus and the intergeniculate leaflet and its role in circadian rhythm modulation. *J. Neurosci.* 16:2097-2111.
- Meyer JH, Kapur S, Houle S, DaSilva J, Owczarek B, Brown GM, Wilson AA, Kennedy SH (1999) Prefrontal cortex 5-HT<sub>2</sub> receptors in depression: an [<sup>18</sup>F]setoperone PET imaging study. *Am. J. Psychiatry* 156:1029-1034.
- Mitchell P, Smythe G (1990) Hormonal responses to fenfluramine in depressed and control subjects. *J. Affect. Disord.* 19:43-51.
- Monteleone P, La Rocca A, Fuschino A, Bortolotti F, Maj M (1999) Seasonal variation in plasma prolactin response to D-fenfluramine in healthy subjects. *Psychoneuroendocrinology* 24:201-208.
- Moorman JM, Leslie RA (1998) Paradoxical effects of lithium on serotonergic receptor function: an immunocytochemical, behavioural

- and autoradiographic study. *Neuropharmacology* 37:357-374.
- Murphy DL, Colburn RW, Davis JM, Bunney WE, Jr. (1970) Imipramine and lithium effects of biogenic amine transport in depressed and manic-depressed patients. *Am. J. Psychiatry* 127:339-345.
- Murphy DL, Aulakh CS, Garrick NA (1986) How antidepressants work: cautionary conclusions based on clinical and laboratory studies of the longer-term consequences of antidepressant drug treatment. *Ciba Found. Symp.* 123:106-125.
- Muscat R, Papp M, Willner P (1992) Antidepressant-like effects of dopamine agonists in an animal model of depression. *Biol. Psychiatry* 31:937-946.
- Nemeroff CB, Knight DL, Krishnan RR, Slotkin TA, Bissette G, Melville ML, Blazer DG (1988) Marked reduction in the number of platelet-tritiated imipramine binding sites in geriatric depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 45:919-923.
- Nemeroff CB, Knight DL, Franks J, Craighead WE, Krishnan KRR (1994) Further studies on platelet serotonin transporter binding in depression. *Am. J. Psychiatry* 151:1623-1625.
- Neuger J, El Khoury A, Kjellman BF, Wahlund B, Aberg-Wistedt A, Stain-Malmgren R (1999) Platelet serotonin functions in untreated major depression. *Psychiatry Res.* 85:189-198.
- Nikolaus S, Larisch R, Beu M, Vosberg H, Müller-Gärtner HW (2000) Diffuse cortical reduction of neuronal activity in unipolar major depression – a retrospective analysis of 337 patients and 321 controls. *Nucl. Med. Commun.* 21:1119-1125.
- Ninan PT (1999) The functional anatomy, neurochemistry, and pharmacology of anxiety. *J. Clin. Psychiatry* 60 Suppl 22:12-17.
- Nobler MS, Mann JJ, Sackeim HA (1999) Serotonin, cerebral blood flow, and cerebral metabolic rate in geriatric major depression and normal aging. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 30:250-263.
- Nyberg S, Farde L, Halldin C (1997) Delayed normalization of central D2 dopamine receptor availability after discontinuation of haloperidol decanoate. Preliminary findings. *Arch. Gen. Psychiatry* 54:953-958.
- O'Keane V, Dinan TG (1991) Prolactin and cortisol responses to d-fenfluramine in major depression: evidence for diminished responsivity of central serotonergic function. *Am. J. Psychiatry* 148:1009-1015.
- O'Keane V, McLoughlin D, Dinan TG (1992) D-fenfluramine-induced prolactin and cortisol release in major depression: response to treatment. *J. Affect. Disord.* 26:143-150.
- Olsson R, Roos BE (1968) Concentrations of 5-hydroxyindoleacetic acid and homovanillic acid in the cerebrospinal fluid after treatment with probenecid in patients with Parkinson's disease. *Nature* 219:502-503.
- Oxenkrug GF (1979) The content and uptake of 5-HT by blood platelets in depressive patients. *J. Neural Transm.* 45:285-289.
- Pandey GN, Pandey SC, Janicak PG, Marks RC, Davis JM (1990) Platelet serotonin-2 receptor binding sites in depression and suicide. *Biol. Psychiatry* 28:215-222.
- Pandey GN, Pandey SC, Dwivedi Y, Sharma RP, Janicak PG, Davis JM (1995) Platelet serotonin-2A receptors: a potential biological marker for suicidal behavior. *Am. J. Psychiatry* 152:850-855.
- Pare CM, Yeung DP, Price K, Stacey RS (1969) 5-hydroxytryptamine, noradrenaline, and dopamine in brainstem, hypothalamus, and caudate nucleus of controls and of patients committing suicide by coal-gas poisoning. *Lancet* 2:133-135.
- Parker RM, Bentley KR, Barnes NM (1996) Allosteric modulation of 5-HT<sub>3</sub> receptors: focus on alcohols and anaesthetic agents. *Trends Pharmacol. Sci.* 17:95-99.
- Paul SM, Rehavi M, Skolnick P, Ballenger JC, Goodwin FK (1981) Depressed patients have decreased binding of tritiated imipramine to platelet serotonin "transporter". *Arch. Gen. Psychiatry* 38:1315-1317.
- Pazos A, Probst A, Palacios JM (1987a) Serotonin receptors in the human brain--III. Autoradiographic mapping of serotonin-1 receptors. *Neurosci.* 21:97-122.
- Pazos A, Probst A, Palacios JM (1987b) Serotonin receptors in the human brain - IV. Autoradiographic mapping of serotonin-2 receptors. *Neurosci.* 21:123-139.
- Pekkarinen P, Terwilliger J, Bredbacka PE, Lonnqvist J, Peltonen L (1995) Evidence of a predisposing locus to bipolar disorder on Xq24-q27. 1 in an extended Finnish pedigree. *Genome Res.* 5:105-115.
- Perlmutter JS, Powers WJ, Herscovitch P, Fox PT, Raichle ME (1987) Regional asymmetries of cerebral blood flow, blood volume, and oxygen utilization and extraction in normal subjects. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 7:64-67.

- Peroutka SJ, Snyder SH (1979) Multiple serotonin receptors: differential binding of [<sup>3</sup>H]5-hydroxytryptamine, [<sup>3</sup>H]lysergic acid diethylamide and [<sup>3</sup>H]spiropiperidol. *Mol. Pharmacol.* 16:687-699.
- Pickard GE, Rea MA (1997) Serotonergic innervation of the hypothalamic supra-chiasmatic nucleus and photic regulation of circadian rhythms. *Biol. Cell* 89:513-523.
- Price JC, Lopresti BJ, Mason NS, Huang Y, Holt D, Smith GS, Mathis CA (1998) [<sup>18</sup>F]Altanserin PET studies of serotonin-2A binding: examination of nonspecific component. In: Carson RE, Daube-Witherspoon ME, Herscovitch P (Hrsg.) *Quantitative functional brain imaging with positron emission tomography*. Academic Press, San Diego.
- Prochazka H, Sjogren M, Agren H (2000) Oral d-fenfluramine test in treatment-refractory depression. Plasma prolactin response compared in patients with and without suicide attempts and in a healthy reference group. *J. Affect. Disord.* 57:201-208.
- Quik M, Azmitia EC (1983) Selective destruction of the serotonergic fibers of the fornix-fimbria and cingulum bundle increases 5-HT<sub>1</sub> but not 5-HT<sub>2</sub> receptors in rat midbrain. *Eur. J. Pharmacol.* 90:377-384.
- Raisman R, Sechter D, Briley MS, Zarifian E, Langer SZ (1981) High-affinity <sup>3</sup>H-imipramine binding in platelets from untreated and treated depressed patients compared to healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl.)* 75:368-371.
- Ramon y Cajal S (1911) *Histologie du système nerveux de l'homme et des vertèbres*. A Maloine France.
- Rao ML, Hawellek B, Papassotiropoulos A, Deister A, Frahnert C (1998) Upregulation of the platelet serotonin<sub>2A</sub> receptor and low blood serotonin in suicidal psychiatric patients. *Neuropsychobiology* 38:84-89.
- Rapport MM, Green AA, Page IH (1948) Serum vasoconstrictor (serotonin). IV. Isolation and characterization. *J. Biol. Chem.* 176:1243-1251.
- Rausch JL, Shah NS, Burch EA, Donald AG (1982) Platelet serotonin uptake in depressed patients: circadian effect. *Biol. Psychiatry* 17:121-123.
- Rausch JL, Janowsky DS, Risch SC, Huey LY (1986) A kinetic analysis and replication of decreased platelet serotonin uptake in depressed patients. *Psychiatry Res.* 19:105-112.
- Reddy PL, Khanna S, Subhash MN, Channabasavanna SM, Rao BS (1992) CSF amine metabolites in depression. *Biol. Psychiatry* 31:112-118.
- Reiter RJ (1991) Neuroendocrine effects of light. *Int. J. Biometeorol.* 35:169-175.
- Rodriguez-Puertas R, Gonzalez-Maeso J, Meana JJ, Pazos A (2000) Autoradiography of receptor-activated G-proteins in post mortem human brain. *Neuroscience* 96:169-180.
- Rosel P, Arranz B, Vallejo J, Alvarez P, Menchon JM, Palencia T, Navarro MA (1999) Altered [<sup>3</sup>H]imipramine and 5-HT<sub>2</sub> but not [<sup>3</sup>H]paroxetine binding sites in platelets from depressed patients. *J. Affect. Disord.* 52:225-233.
- Rota Kops E, Herzog H, Schmid A, Holte S, Feinendegen LE (1990) Performance characteristics of an eight-ring whole body PET scanner. *J. Comp. Ass. Tomogr.* 14:437-445.
- Roy A (1999) CSF 5-HIAA correlates with neuroticism in depressed patients. *J. Affect. Disord.* 52:247-249.
- Rueter LE, Fornal CA, Jacobs BL (1997) A critical review of 5-HT brain microdialysis and behavior. *Rev. Neurosci.* 8:117-137.
- Sadzot B, Lemaire C, Maquet P, Salmon E, Plenevaux A, Degueldre C, Hermanne JP, Guillaume M, Cantineau R, Comar D, Franck G (1995) Serotonin 5HT<sub>2</sub> receptor imaging in the human brain using positron emission tomography and a new radioligand, [<sup>18</sup>F]altanserin: results in young normal controls. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 15:787-797.
- Saito A, Lee TJ (1987) Serotonin as an alternative transmitter in sympathetic nerves of large cerebral arteries of the rabbit. *Circ. Res.* 60:220-228.
- Saner A, Pletscher A (1979) Effect of diazepam on cerebral 5-hydroxytryptamine synthesis. *Eur. J. Pharmacol.* 55:315-318.
- Sargent PA, Williamson DJ, Cowen PJ (1998a) Brain 5-HT neurotransmission during paroxetine treatment. *Br. J. Psychiatry* 172:49-52.
- Sargent PA, Quedstedt DJ, Cowen PJ (1998b) Clomipramine enhances the cortisol response to 5-HTP: implications for the therapeutic role of 5-HT<sub>2</sub> receptors. *Psychopharmacology (Berl.)* 140:120-122.
- Sargent PA, Kjaer KH, Bench CJ, Rabiner EA, Messa C, Meyer J, Gunn RN, Grasby PM, Cowen PJ (2000) Brain serotonin<sub>1A</sub> receptor binding measured by positron emission tomography with [<sup>11</sup>C]WAY-100635: effects of depression and antidepressant treatment. *Arch. Gen. Psychiatry* 57:174-180.

- Satyamurthy N, Bida GT, Barrio JR, Luxen A, Mazziotta JC, Huang SC, Phelps ME (1986) No-carrier-added 3-(2'-[<sup>18</sup>F]fluoroethyl)spiperone, a new dopamine receptor-binding tracer for positron emission tomography. *Int. J. Rad. Appl. Instrum. B* 13:617-624.
- Schildkraut JJ (1965) The catecholamine hypothesis of affective disorders: A review of supporting evidence. *Am. J. Psychiatry* 122:509-522.
- Schommartz B, Larisch R, Vosberg H, Müller-Gärtner HW (2000) Striatal dopamine release in reading and writing measured with [<sup>123</sup>I]iodobenzamide and single photon emission computed tomography in right handed human subjects. *Neurosci. Lett.* 292:37-40.
- Schuldiner S (1994) A molecular glimpse of vesicular monoamine transporters. *J. Neurochem.* 62:2067-2078.
- Seeman P, Grigoriadis DE (1987) Dopamine receptors in brain and periphery. *Neurochem. Int.* 10:1-25.
- Shapira B, Cohen J, Newman ME, Lerer B (1993) Prolactin response to fenfluramine and placebo challenge following maintenance pharmacotherapy withdrawal in remitted depressed patients. *Biol. Psychiatry* 33:531-535.
- Sharpley AL, Cowen PJ (1995) Effect of pharmacologic treatments on the sleep of depressed patients. *Biol. Psychiatry* 37:85-98.
- Shaw DM, Camps FE, Eccleston EG (1967) 5-hydroxytryptamine in the hindbrains of depressive suicides. *Br. J. Psychiatry* 113:1407-1411.
- Shaw DM, MacSweeney DA, Woolcock N, Bevan-Jones AB (1971) Uptake and release of <sup>14</sup>C-5-hydroxytryptamine by platelets in affective illness. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 34:224-225.
- Sheline YI, Bardgett ME, Jackson JL, Newcomer JW, Csernansky JGL (1995a) Platelet serotonin markers and depressive symptomatology. *Biol. Psychiatry* 37:442-447.
- Sheline YI, Black KJ, Bardgett ME, Csernansky JG (1995b) Platelet binding characteristics distinguish placebo responders from nonresponders in depression. *Neuropsychopharmacology* 12:315-322.
- Shepherd SL, Edvinsson L, Cumberbatch M, Williamson D, Mason G, Webb J, Boyce S, Hill R, Hargreaves RJ (1999) Possible antimigraine mechanisms of action of the 5HT<sub>1F</sub> receptor agonist LY334370. *Cephalalgia* 19:851-858.
- Shimizu M, Nishida A, Zensho H, Yamawaki S (1996) Chronic antidepressant exposure enhances 5-hydroxytryptamine<sub>7</sub> receptor-mediated cyclic adenosine monophosphate accumulation in rat frontocortical astrocytes. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 279:1551-1558.
- Siever LJ, Murphy DL, Slater S, de I, V, Lipper S (1984) Plasma prolactin changes following fenfluramine in depressed patients compared to controls: an evaluation of central serotonergic responsivity in depression. *Life Sci.* 34:1029-1039.
- Simansky KJ (1996) Serotonergic control of the organization of feeding and satiety. *Behav. Brain Res.* 73:37-42.
- Sleight AJ, Marsden CA, Martin KF, Palfreyman MG (1988) Relationship between extracellular 5-hydroxytryptamine and behaviour following monoamine oxidase inhibition and L-tryptophan. *Br. J. Pharmacol.* 93:303-310.
- Smedh K, Spigset O, Allard P, Mjorndal T, Adolfson R (1999) Platelet [<sup>3</sup>H]paroxetine and [<sup>3</sup>H]lysergic acid diethylamide binding in seasonal affective disorder and the effect of bright light therapy. *Biol. Psychiatry* 45:464-470.
- Smith GS, Price JL, Lopresti BJ, Huang Y, Simpson N, Holt D, Mason NS, Meltzer CC, Sweet RA, Nichols T, Sashin D, Mathis CA (1998) Test-retest variability of serotonin 5-HT<sub>2A</sub> receptor binding measured with positron emission tomography and [<sup>18</sup>F]altanserin in the human brain. *Synapse* 30:380-392.
- Sneddon JM (1972) Blood platelets as a model for monoamine containing neurons. *Prog. Neurobiol.* 1:153-198.
- Southall MD, Flinn JM, Holt RW, Chandhoke V (1997) Age dependent changes in serotonin and dopamine receptors in *Aplysia californica*. *Comp. Biochem. Physiol. C. Pharmacol. Toxicol. Endocrinol.* 118:137-141.
- Spigset O, Mjorndal T (1997) Effect of fluvoxamine on platelet 5-HT<sub>2A</sub> receptors as studied by [<sup>3</sup>H]lysergic acid diethylamide ([<sup>3</sup>H]LSD) binding in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl.)* 133:39-42.
- Stahl SM, Woo DJ, Mefford IN, Berger PA, Ciaranello RD (1983) Hyperserotonemia and platelet serotonin uptake and release in schizophrenia and affective disorders. *Am. J. Psychiatry* 140:26-30.
- Stain-Malmgren R, Kjellman BF, Aberg-Wistedt A (1998a) Platelet serotonergic functions and light therapy in seasonal affective disorder. *Psychiatry Res.* 78:163-172.
- Stain-Malmgren R, Tham A, Aberg-Wistedt A (1998b) Increased platelet 5-HT<sub>2</sub> receptor

- binding after electroconvulsive therapy in depression. *J. ECT.* 14:15-24.
- Stanley M, Mann JJ (1983) Increased serotonin-2 binding sites in frontal cortex of suicide victims. *Lancet* 1:214-216.
- Stockmeier CA, Shapiro LA, Dilley GE, Kolli TN, Friedman L, Rajkowska G (1998) Increase in serotonin-1A autoreceptors in the midbrain of suicide victims with major depression—postmortem evidence for decreased serotonin activity. *J. Neurosci.* 18:7394-7401.
- Suranyi-Cadotte B, Quirion R, McQuade P, Nair NP, Schwartz G, Mosticyan S, Wood PL (1984) Platelet <sup>3</sup>H-imipramine binding: a state-dependent marker in depression. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 8:737-741.
- Swerdlow NR, Koob GF (1987) Dopamine, schizophrenia, mania, and depression: Toward a unified hypothesis of cortico-striato-pallido-thalamic function. *Behav. Brain Sci.* 10:197-245.
- Talairach J, Tournoux P (1988) *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain*. Thieme New York.
- Teitler M, Leonhardt S, Weisberg EL, Hoffman BJ (1990) 4-[<sup>125</sup>I]iodo-(2,5-dimethoxy)phenylisopropylamine and [<sup>3</sup>H]ketanserin labeling of 5-hydroxytryptamine<sub>2</sub> (5HT<sub>2</sub>) receptors in mammalian cells transfected with a rat 5HT<sub>2</sub> cDNA: evidence for multiple states and not multiple 5HT<sub>2</sub> receptor subtypes. *Mol. Pharmacol.* 38:594-598.
- Theurillat R, Thormann W (1998) Monitoring of tricyclic antidepressants in human serum and plasma by HPLC: characterization of a simple, laboratory developed method via external quality assessment. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 18:751-760.
- Thomas DR, Nelson DR, Johnson AM (1987) Biochemical effects of the antidepressant paroxetine, a specific 5-hydroxytryptamine uptake inhibitor. *Psychopharmacology (Berl.)* 93:193-200.
- Thomas PC, Jones RB (1977) The effects of clomipramine and desmethylclomipramine on the in vitro uptake of radiolabelled 5-HT and noradrenaline into rat brain cortical slices. *J. Pharm. Pharmacol.* 29:562-563.
- Traeskman L, Asberg M, Bertilsson L, Sjostrand L (1981) Monoamine metabolites in CSF and suicidal behavior. *Arch. Gen. Psychiatry* 38:631-636.
- Tyers MB, Hayes AG (1992) 5-HT receptors and addiction. In: Marsden CA, Heal DJ (Hrsg.) *Central serotonin receptors and psychotropic drugs*. Blackwell Scientific Publications, Oxford.
- Upadhyaya AK, Pennell I, Cowen PJ, Deakin JF (1991) Blunted growth hormone and prolactin responses to L-tryptophan in depression; a state-dependent abnormality. *J. Affect. Disord.* 21:213-218.
- van Praag HM, Korf J, Puite J (1970) 5-hydroxyindoleacetic acid levels in the cerebrospinal fluid of depressive patients treated with probenecid. *Nature* 225:1259-1260.
- van Praag HM, Westenberg HG, Thijssen JH, de Jong JT (1984) Hormone response to 5-HTP: a reply. *Psychiatry Res.* 11:79-
- Vandel B, Vandel S, Jounet JM, Allers G, Volmat R (1982) Relationship between the plasma concentration of clomipramine and desmethylclomipramine in depressive patients and the clinical response. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 22:15-20.
- Verkes RJ, Hengeveld MW, van der Mast RC, Fekkes D, van Kempen GM (1998) Mood correlates with blood serotonin, but not with glucose measures in patients with recurrent suicidal behavior. *Psychiatry Res.* 80:239-248.
- Wagner HN, Jr. (1986) Quantitative imaging of neuroreceptors in the living human brain. *Sem. Nucl. Med.* 16:51-62.
- Willeit M, Praschak-Rieder N, Neumeister A, Pirker W, Asenbaum S, Vitouch O, Tauscher J, Hilger E, Stastny J, Brücke T, Kasper S (2000) [<sup>123</sup>I]-beta-CIT SPECT imaging shows reduced brain serotonin transporter availability in drug-free depressed patients with seasonal affective disorder. *Biol. Psychiatry* 47:482-489.
- Willner P (1983) Dopamine and depression: a review of recent evidence. I. Empirical studies. *Brain Res.* 287:211-224.
- Wilson FAW, Scialoja SP, Goldman-Rakic PS (1994) Functional synergism between putative gamma-aminobutyrate-containing neurons and pyramidal neurons in prefrontal cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 91:4009-4013.
- Wirz-Justice A, Puhlinger W (1978) Seasonal incidence of an altered diurnal rhythm of platelet serotonin in unipolar depression. *J. Neural Transm.* 42:45-53.
- Wong DF, Wagner HN, Jr., Pearson GD (1985) Dopamine receptor binding of C-11-3-N-methylspiperone in the caudate in schizophrenia and bipolar disorder: A preliminary report. *Psychopharmacol. Bull.* 21:595-597.
- Xu T, Pandey SC (2000) Cellular localization of serotonin<sub>2A</sub> (5HT<sub>2A</sub>) receptors in the rat brain. *Brain Res. Bull.* 51:499-505.

- Yates M, Leake A, Candy JM, Fairbairn AF, McKeith IG, Ferrier IN (1990) 5HT<sub>2</sub> receptor changes in major depression. *Biol. Psychiatry* 27:486-496.
- Yates M, Ferrier IN (1990) 5HT<sub>1A</sub> receptors in major depression. *J. Psychopharmacology* 4:69-74.
- Yatham LN, Liddle PF, Shiah IS, Scarrow G, Lam RW, Adam MJ, Zis AP, Ruth TJ (2000) Brain serotonin<sub>2</sub> receptors in major depression: a positron emission tomography study. *Arch. Gen. Psychiatry* 57:850-858.
- Young LT, Warsh JJ, Kish SJ, Shannak K, Hornykeiwicz O (1994) Reduced brain 5-HT and elevated NE turnover and metabolites in bipolar affective disorder. *Biol. Psychiatry* 35:121-127.
- Zemishlany Z, Munitz H, Rotman A, Wijsenbeek H (1982) Increased uptake of serotonin by blood platelets from patients with bipolar primary affective disorder-bipolar type. *Psychopharmacology (Berl.)* 77:175-178.

## 6 Verzeichnis der Abkürzungen

[ <sup>123</sup> I]β-CIT	Beta-carbomethoxy-3-beta-(4-iodophenyl)tropane
5HIAA	5-Hydroxyindolessigsäure
5HT	5-Hydroxytryptamin, Serotonin
5HT <sub>x</sub>	Serotoninrezeptoren
AC-PC	vordere-hintere Kommissur
ACTH	adrenocorticotropes Hormon
Amyg	Amygdala
ANCOVA	Analysis of covariance, Covarianzanalyse
ANOVA	Analysis of variance, Varianzanalyse
B <sub>max</sub>	Rezeptorkonzentration
BP	Bindungspotential
BP <sub>E</sub>	Bindungspotential erhoben mit der Equilibriummethode
Bulbo	Bulbus olfactorius
C <sub>B</sub>	Konzentration des Liganden im rezeptorgebundenen Kompartiment
C <sub>F</sub>	Konzentration des freien Liganden im Gewebe
C <sub>P</sub>	Konzentration des Liganden im Plasmakompartiment
CRH	Corticotropin releasing Hormon
C <sub>T</sub>	gesamte gemessene Radioaktivitätskonzentration in einer ROI
Δmax	maximale Änderung von Prolaktin- bzw. Cortisolkonzentration als Differenz zum Ausgangswert
dc	Dispersionskonstante der Plasmakurve
DOB	4-Bromo-[ <sup>3</sup> H](2,5-Dimethoxyphenylisopropylamine
DSM-IV	Diagnostic and statistical manual of mental disorders 4 <sup>th</sup> edition
DV	Verteilungsvolumen
FBP	Fluorobenzoylpiperidin
FDG	[ <sup>18</sup> F]Fluorodeoxyglukose
FH+	Angehöriger mit positiver Familienanamnese
FISC	Family informant schedule and criteria
FWHM	full width at half maximum, Halbwertsbreite einer Punktquelle
GA	graphische Analysemethode nach Logan
GABA	Gammaaminobuttersäure
GTP	Guanosintriphosphat
Ha	Habenulae
HAMD	Hamilton Depressionsskala
HIOMT	Hydroxyindol-O-Methyltransferase
Hip	Hippocampus
HPLC	high performance liquid chromatography
Hyp	Hypothalamus
IBZM	(S)-N-[(1-Ethyl-2-Pyrrolidiny)]Methyl-2-Hydroxy-3-Iodo-6-Methoxybenzamide
K <sub>1</sub>	Blut-Hirn-Clearance eines Radioliganden



$K_D$	Dissoziationskonstante
$k_{off}$	bimolekulare Dissoziationsrate
$k_{on}$	bimolekulare Assoziationsrate
$k_x$	( $x = 2 - 6$ ) Ratenkonstante
$\ddot{e}$	Partitionskoeffizient
LSD	Lysergsäure-Diethylamid
MAO	Monoaminoxidase
MAO-A/-B	Monoaminoxidase Typ A/Typ B
MDMA	3,4-Methylendioxyamphetamin Ecstasy
Medulla	Medulla oblongata
MP-RAGE	magnetisation-prepared rapid gradient echo Sequenz
MW	Mittelwert
NAC	Serotonin-N-Acetyltransferase
NLLSR	non-linear least square regression, nicht-lineare Regression
NSC	Nucleus suprachiasmaticus
PET	Positronen-Emissionstomographie
$pO_2$	Sauerstoffpartialdruck
REM	rapid eye movements
RNA	Ribonukleinsäure
ROI	region of interest
SA	spezifische Aktivität
SADS-L	Schedule for affective disorders and schizophrenia
SD	Standardabweichung
Sept	Septum
SN	Substantia nigra
SPECT	Einzelphotonen-Emissionstomographie
SPM	Statistic Parametric Mapping
SRI	Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
SSRI	selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
$t_0$	Zeitverzug zwischen Plasma- und Gewebekurve
Th	Thalamus
TLC	Dünnschichtchromatographie
Tri	Trigeminuskern
Try	Tryptophan
TryH	Tryptophanhydroxylase
TubO	Tuberculum olfactorium
$V_3'$	Quotient aus spezifisch gebundener Radioaktivitätskonzentration und Plasmaaktivität
$V_3''$	Quotient aus spezifisch gebundener Radioaktivitätskonzentration und Radiotracerkonzentration in einer rezeptorlosen Region
$V_p$	vaskulärer Anteil einer ROI
ZNS	Zentralnervensystem

## 7 Verzeichnis der Abbildungen

- Abbildung 1: Biochemie der Serotoninsynthese. Ausgangsstoff ist die essentielle Aminosäure Tryptophan (oben). Über den Zwischenschritt 5-Hydroxytryptophan entsteht Serotonin. Der Hauptabbauweg erfolgt in 5-Hydroxyindolessigsäure (rechts unten). In der Zirbeldrüse ist Serotonin Ausgangssubstanz für die Synthese von Melatonin über den Zwischenschritt N-Acetylserotonin (links unten). ..... 9
- Abbildung 2: Schemazeichnung der Lage der serotonergen Zellen und ihrer Hauptprojektionen in einem mediosagittalen Schnitt durch ein Rattenhirn. Abbildung modifiziert nach (Frazer und Hensler, 1999). *BulbO* = *Bulbus olfactorius*, *TubO* = *Tuberculum olfactorium*, *Sept* = *Septum*, *NSC* = *Nucleus suprachiasmaticus*, *Hyp* = *Hypothalamus*, *Hip* = *Hippocampus*, *Th* = *Thalamus*, *Amyg* = *Amygdala*, *Ha* = *Habenulae*, *SN* = *Substantia nigra*, *Medulla* = *Medulla oblongata*, *Tri* = *Trigeminuskern*. ..... 11
- Abbildung 3: Schemazeichnung einer serotonergen Nervenendigung. *Try* = *Tryptophan*, *TryH* = *Tryptophanhydroxylase*, *MAO* = *Monoaminoxidase*, *5HIAA* = *5-Hydroxyindolessigsäure*. ..... 13
- Abbildung 4: Einfluß des Serotonins auf den hypothalamisch-hypophysären Regelkreis. .... 21
- Abbildung 5: Schematische Darstellung der Wechselwirkungen verschiedener Pharmaka mit dem serotonergen System. Agonistenwirkung ist durch einen durchgezogenen und Antagonistenwirkung durch einen gepunkteten Pfeil symbolisiert. Buspiron wirkt sowohl am somatodendritischen 5HT<sub>1A</sub>-Autorezeptor (links) als auch postsynaptisch (rechts). Sumatriptan ist ein Agonist an verschiedenen Rezeptoren vom 5HT<sub>1</sub>-Typ. LSD und das atypische Neuroleptikum Clozapin interagieren mit dem 5HT<sub>2A/2C</sub>-Rezeptor. Ondansetron ist ein selektiver 5HT<sub>3</sub>-Antagonist. Fenfluramin, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer wie z. B. Fluoxetin sowie trizyklische Antidepressiva wie Clomipramin blockieren den Serotonintransporter. .... 25
- Abbildung 6: Korrelation zwischen Änderung der IBZM Bindung und klinischer Besserung. Dargestellt sind Meßwerte von 13 Patienten im rechten und im linken Corpus striatum. .... 40
- Abbildung 7: Korrelation zwischen Änderung der IBZM Bindung im vorderen Gyrus cinguli und klinischer Besserung. .... 41
- Abbildung 8: Dopamin D<sub>2</sub>-Rezeptorbindung, gemessen als Quotient aus IBZM Aufnahme in einer Region mit spezifischer (Striatum) und einer Region mit nicht-spezifischer Bindung (Cerebellum). Dargestellt sind experimentelle Daten bei einer Kontrollgruppe (gefüllte Kreise), bei depressiven Patienten, die auf eine Therapie mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern ansprachen (Responder; offene Kreise) und bei Patienten, die auf die Therapie nicht respondierten (Non-Responder; Dreiecke). Die horizontale Linie entspricht dem Median der Kontrollgruppe. Die Abbildung demonstriert die verringerte D<sub>2</sub>-Rezeptorbindung bei den Respondern im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen. .... 42
- Abbildung 9: Beispiel für einen Stammbaum von einer der von uns identifizierten Familien. Dargestellt sind vier Generationen ausgehend von gemeinsamen Ahnen. Die Nachkommen der letzten Generation, von denen zum Zeitpunkt der Untersuchung keiner älter als 10 Jahre war und noch keiner Zeichen einer Depression aufwies, sind nicht mit abgebildet. Quadrate symbolisieren Männer und Kreise entsprechen Frauen. Die offenen Symbole bedeuten, daß für die Diagnose einer Depression kein hinreichender Anhalt besteht. Die gefüllten Symbole repräsentieren Personen, bei denen mit standardisierten Interviews eine Lebenszeitdiagnose einer *Major Depression* gestellt wurde. Einmal durchgestrichene Symbole bedeuten, daß die Person verstorben ist. Doppelt durchgestrichene Symbole bedeuten Tod durch Suizid. .... 49
- Abbildung 10: Das trizyklische Antidepressivum Clomipramin. .... 54
- Abbildung 11: Einfluß von 12,5 mg Clomipramin i. v. auf die Plasmakonzentration von Prolaktin. Dargestellt sind die Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung von 6 unbehandelten (offene Kreise), 14 medizierten Patienten (Dreiecke) und 12 Kontrollprobanden (gefüllte Kreise) über einen Zeitraum von 30 Minuten vor bis 120 Minuten nach Clomipramininfusion. . 56

- Abbildung 12: Einfluß von 12,5 mg Clomipramin i. v. auf die Plasmakonzentration von Cortisol. Dargestellt sind die Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung von 6 unmedizierten (offene Kreise), 14 medizierten Patienten (Dreiecke) und 12 Kontrollprobanden (gefüllte Kreise) über einen Zeitraum von 30 Minuten vor bis 120 Minuten nach Clomipramininfusion. . 57
- Abbildung 13: Strukturformel von [ $^{18}\text{F}$ ]Altanserin und von seinen angenommenen Metaboliten. Die Metabolisierung erfolgt durch Reduktion zu [ $^{18}\text{F}$ ]Altanserinol und durch Dealkylierung zu [ $^{18}\text{F}$ ]Fluorobenzoylpiperidin (FBP). Es wird angenommen, daß das FBP weiter zu einem dritten Metaboliten verstoffwechselt wird, dessen Struktur unbekannt ist..... 66
- Abbildung 14: Regionen wurden auf Kernspinbildern gezeichnet und dann auf die vorher coregistrierten PET-Bilder übertragen. Mit den Regionen wurde die graue Substanz von Frontal-, Parietal-, Temporal- und Occipitalcortex sowie Cerebellum definiert. Die Abbildung zeigt typische ROIs im Frontalcortex auf Höhe der Kommissuren projiziert auf ein übereinander gelagertes Altanserin-PET und Kernspinbild. Das Volumen, in dem die Radioaktivitätskonzentration gemessen wird, ist 1 cm dick. Für den Frontalcortex wurden sechs unmittelbar aneinander angrenzende Volumina definiert. .... 70
- Abbildung 15: Linearer Plot. Beziehung zwischen Konzentration des gebundenen Liganden [LR] und eingesetztem Liganden [L]..... 71
- Abbildung 16: Scatchard Transformation der Rezeptorbindungsdaten..... 73
- Abbildung 17: Kompartimentmodell.  $C_1$  bezeichnet die Konzentration des Radioliganden im Plasma.  $C_2$  entspricht der freien und  $C_3$  der rezeptorgebundenen Ligandenkonzentration. Der Transport des Radioliganden von einem Kompartiment in ein anderes wird durch die Clearance  $K_1$  ( $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{g}^{-1}$ ) und die Ratenkonstanten  $k_2$ ,  $k_3$  und  $k_4$  ( $\text{min}^{-1}$ ) beschrieben.74
- Abbildung 18: Detaillierteres Modell zur Verteilung des [ $^{18}\text{F}$ ]Altanserins im Gehirn. Im Cerebellum liegt der Tracer in freier Form oder nicht-spezifisch gebunden vor. Zusätzlich zum Standardmodell wurden noch die Ratenkonstanten für den Transport in das nicht-spezifische Kompartiment ( $k_5$ ) und zurück ( $k_6$ ) eingeführt. Im Cortex gibt es darüber hinaus spezifische Bindungsstellen in Form von  $5\text{HT}_{2A}$ -Rezeptoren. Der Kasten im oberen Teil des Bildes bezeichnet den Inhalt einer Kleinhirn-ROI, wie er mit PET gesehen wird. Neben freier und nicht-spezifisch gebundener Aktivität enthält die ROI auch einen vaskulären Anteil  $V_p$ , in dem sich Radioaktivität aus dem Plasma befindet. Dies gilt analog für eine cortikale ROI, die im unteren Teil des Bildes dargestellt ist..... 75
- Abbildung 19: Zeitlicher Verlauf der Altanserinakkumulation in Cortex (Kreise) und Cerebellum (Dreiecke). Die gefüllten Symbole repräsentieren die mit PET gemessenen Radioaktivitätswerte; die offenen Symbole entsprechen den modellierten Daten. Die Abbildung zeigt eine gute Übereinstimmung zwischen Altanserinuptake und dem Modell. Die Unterschiede zwischen Cortex und Kleinhirn sind durch ein zusätzliches Kompartiment ( $C_3$ ), der spezifischen Bindung entsprechend, bedingt..... 78
- Abbildung 20: Beispiel für die graphische Bestimmung des Bindungspotentials (Logan Plot). Das Integral über die Gewebeaktivität dividiert durch die Gewebeaktivität zum Zeitpunkt  $t$  wird aufgetragen gegen das Integral der Blutaktivität dividiert durch die Gewebeaktivität zum Zeitpunkt  $t$ . Es ergibt sich eine Kurve, die nach einer Zeit  $t^*$  linear wird. Die Steigung zu diesem Zeitpunkt entspricht dem Verteilungsvolumen des Radioliganden. Wird die Steigung einer Region, die reich an Rezeptoren ist, dividiert durch diejenige einer Region, die keine spezifische Bindung aufweist, so ergibt sich das Bindungspotential..... 81
- Abbildung 21: Einfluß des Alters auf die Altanserinbindung. Beispielhaft dargestellt sind die Werte für den Parietalcortex, die mit der Equilibriummethode bestimmt wurden. Die Regressionsgeraden von Probanden (durchgezogene Linie, obere Gleichung) und Patienten (gestrichelte Linie, untere Gleichung) fallen praktisch parallel ab. Die Patienten haben aber generell niedrigere Werte. .... 91
- Abbildung 22: Einfluß des Geschlechts auf die Altanserinbindung. Beispielhaft sind bei Frauen (links) und Männern (rechts) Werte für den Parietalcortex dargestellt, die mit der Equilibriummethode bestimmt wurden. Signifikante Geschlechtsunterschiede der Altanserinbindung fanden sich nicht, auch nicht in einer der anderen untersuchten Regionen. .... 92

- Abbildung 23: Schematische Darstellung des „Occupancy Models“ für den Fall des Altanserins und der  $5HT_{2A}$ -Rezeptoren. Normalerweise kann die Bindung des Radioliganden [ $^{18}F$ ]Altanserin an den  $5HT_{2A}$ -Rezeptor relativ ungehindert erfolgen, da endogenes Serotonin nur ein schwacher Kompetitor ist (linke Hälfte der Abbildung). Nach forcierter Serotoninfreisetzung und Hemmung der praesynaptischen Wiederaufnahme hingegen ist eine Vielzahl der  $5HT_{2A}$ -Rezeptoren durch Serotoninmoleküle besetzt, so daß die für das [ $^{18}F$ ]Altanserin freien Bindungsstellen verringert sind (rechte Hälfte der Abbildung). . 111
- Abbildung 24: Schematische Darstellung des „Internalization Models“ für den Fall des Altanserins und der  $5HT_{2A}$ -Rezeptoren. Im Vergleich zu der Abbildung 23, die das Occupancy Model darstellt, kommt hier die Verringerung der Anzahl der freien Bindungsstellen nach Clomipramin (rechte Hälfte der Abbildung) dadurch zustande, daß die Rezeptoren nach der Agonistenbindung internalisiert werden. Altanserin ist nicht ausreichend lipophil um die Zellmembran zu durchqueren und kann nur an die membranständigen nicht aber an die internalisierten Rezeptoren binden..... 115

## 8 Index

- $\alpha_1$ -Rezeptoren 66
- 3,4-Methylendioxyamphetamin 13
- 3-Hydroxyanthranilsäure 10
- 4-Bromo- $^3\text{H}$ (2,5-Dimethoxyphenyl)-isopropylamine 17
- 5,7-Dihydroxytryptamin 98
- 5HIAA *Siehe* 5-Hydroxyindolessigsäure
- 5HT *Siehe* Serotonin
- 5HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren
  - Agonisten 25
  - Analogie zum 5HT<sub>7</sub>-Rezeptor 19
  - Autorezeptoren 25, 31
  - G-Proteine 15
  - Grundlagen 14
  - Hypothalamusaktivierung 21
  - Lokalisation 16
  - post mortem* 27, 30
  - und Depression 31
- 5HT<sub>1B</sub>-Rezeptoren 14, 16, 26
- 5HT<sub>1C</sub>-Rezeptoren 14
- 5HT<sub>1D</sub>-Rezeptoren 14, 16, 17, 26
- 5ht<sub>1E</sub>-Rezeptoren 17
- 5ht<sub>1F</sub>-Rezeptoren 15, 17, 27
- 5HT<sub>1</sub>-Rezeptoren 14
  - Agonisten 22
  - im Magenfundus 18
  - Nomenklatur 15
  - und Benzodiazepine 98
  - vaskuläre Effekte 23
- 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren 23, 27
  - Agonisten 17
  - Altersabhängigkeit 64
  - Antagonisten 63
  - Bindungspotential 67
  - Funktionen 17, 52
  - Funktionsstörung 64
  - Funktionszustände 116-118
  - Genlokus 17
  - Geschlechtsabhängigkeit 64
  - im Modell 75
  - Internalisierung 115, 118
  - Kompetition 110-112, 114, 115, 117, 118
  - Langzeiteffekte 99, 100
  - Läsionsstudien 98
  - Lokalisation 17, 39
  - Medikamenteneinfluß 93
  - Nomenklatur 15
  - post mortem* 28, 29, 30, 101
  - Radiopharmaka 39, 66
  - Regulationsmuster 31
  - und Altanserin 65, 66, 80, 102, 104, 108, 112
  - und Altanserinmetaboliten 67
  - und Antidepressiva 37
  - und Benzodiazepine 98, 99
  - und Butyrophenone 26, 39
  - und Clomipramin 53, 54, 112
  - und Depression
    - Blutuntersuchungen 36, 37
    - in vivo* 43, 63, 100
    - Medikamenteneinfluß 99
    - post mortem* 29
  - und Desipramin 37
  - und Elektrokrampfbehandlung 37
  - und Fluoxetin 97
  - und Fluvoxamin 37
  - und Gewebeschädigung 36
  - und Ketanserin 29
  - und Lithium 37, 93, 98
  - und Lysergsäure-Diethylamid 26
  - und SSRI 95, 97, 98
  - und Suizidalität 28-30, 36
  - und Thrombozyten 34, 36, 37
  - und Trizyklika 37, 94, 99
  - Verteilung 66
- 5HT<sub>2B</sub>-Rezeptoren 18
- 5HT<sub>2C</sub>-Rezeptoren
  - Affinität 66
  - Ähnlichkeit mit 5HT<sub>2B</sub>-Rezeptor 18
  - Lokalisation 18
  - Nomenklatur 14
  - Ritanserin 52, 61
  - und Lysergsäure-Diethylamid 26
  - und Neuroleptika 26
- 5HT<sub>2</sub>-Rezeptoren 14, 15, 17, 18, 22
  - Hypothalamusaktivierung 21
- 5HT<sub>3</sub>-Rezeptoren 14, 18, 19, 27
  - Hypothalamusaktivierung 21
- 5HT<sub>4</sub>-Rezeptoren 14, 19
  - Hypothalamusaktivierung 21
- 5ht<sub>5A</sub>-Rezeptoren 15
- 5HT<sub>5B</sub>-Rezeptoren 15
- 5ht<sub>6</sub>-Rezeptoren 14, 19
- 5HT<sub>7</sub>-Rezeptoren 14, 19
- 5-Hydroxyindolessigsäure 9, 13
  - im Liquor 32, 33
  - post mortem* 31, 32
  - Transportrate 32
- 5-Hydroxyindol-O-Methyltransferase 9
- 5-Hydroxytryptamin *Siehe* Serotonin
- 5-Hydroxytryptophan 8, 9, 51, 52, 59

- AC-PC Linie 69, 107
- ACTH *Siehe* adrenocorticotropes Hormon
- Adenylatzyklase  
Hemmung 14-17  
Stimulation 15, 19
- adrenocorticotropes Hormon 21, 51, 52
- affektive Psychosen 48
- Affinität 104  
von Altanserin 66, 114  
von Benzodiazepinen 98  
von Clomipramin 53, 112  
von Dopamin 116  
von Ketanserin 17  
von Neuroleptika 26  
von Psychopharmaka 19  
von Serotonin 14, 17  
von Spiperon 14  
von SSRI 97  
von Trizyklika 24, 99
- Aktionspotential 12
- Alanin 10
- Alkohol 18, 48, 51
- Altanserin  
Bindungspotential 84
- Altanserin 39, 43, 65, 80, 105  
Affinität 66, 104  
Akkumulation 78  
als 5HT<sub>2A</sub>-Antagonist 102  
Bindungspotential 85-89, 97, 107, 108, 118  
Dosis 67  
Dünnschichtchromatographie 68  
Einfluß der Medikation 84  
Einfluß der Vorbehandlung 117  
Einfluß des Alters 84, 90  
Einfluß des Geschlechts 84  
Internalisierung 115  
Kompetition mit Clomipramin 112  
Kompetition mit Noradrenalin 114  
Kompetition mit Serotonin 101, 110  
Markierung 67  
Metabolisierung 67, 83  
Metabolisierung 67  
Metabolitenkorrektur 68  
Modell 75  
Quantifizierung 67, 75-77, 82-84  
Selektivität 66  
Struktur 65, 66  
Synthese 65, 105  
Test-Retest-Variabilität 116  
Transport 113  
und Depression 97, 100, 101  
und Desmethylclomipramin 112  
und SSRI 97  
Verteilung 66, 70  
Verteilungsvolumen 86, 87, 107
- Altanserinol 66, 67
- Alterseffekt 90
- Alzheimer 30, 44
- Amish-Sekte 46
- Amitriptylin 19, 50, 59
- Amphetamin 5, 102, 114, 116
- Amygdala 11  
5HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren 15  
5HT<sub>2A</sub>-Rezeptor 17  
5HT<sub>2B</sub>-Rezeptoren 15  
5HT<sub>3</sub>-Rezeptoren 15  
5HT<sub>7</sub>-Rezeptoren 15  
*post mortem* Befunde 28
- Anafranil *Siehe* Clomipramin
- Anästhetika 18, 23
- ANCOVA 44, 107
- ANOVA *Siehe* Varianzanalyse
- Antidepressiva 58, 64, 65, 97, 101, 104, 118  
Clomipramin 25, 52-54, 112  
Einfluß auf 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren 99  
Imipramin 5  
Langzeiteffekte 37, 100  
und 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren 37, 44, 94, 117  
und Altanserin 110  
und Prolaktinantwort 59  
und Serotoninaufnahme 34  
Wirkmechanismus 6, 13, 24, 117
- Anxiolytika 24
- Aplysia 8
- Appetit 20
- Area postrema 18  
5HT<sub>3</sub>-Rezeptoren 15
- Arousal 20
- Arterialisierung 68, 80
- Arteriolen 23
- Assoziationsrate 71, 72, 77
- Astrozyten 12, 19
- Atrophiekorrektur 90
- Aufmerksamkeit 103
- Austauschdiffusion 12
- Autoregulation der zerebralen Perfusion 22
- Autorezeptor 25
- Autorezeptoren 16, 25, 31
- Azetylcholin 19
- Azetylcholinrezeptoren 18
- Basalganglien  
5HT<sub>1D</sub>-Rezeptoren 15
- Benzamide 38, 103, 115

- Benzodiazepine
  - als Anxiolytika 24
  - Einfluß auf 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren 93, 94, 98
  - Rezeptoren 39
- Bespar *Siehe* Buspiron
- Beta-carbomethoxy-3-beta-(4-iodophenyl)tropane *Siehe*  $\beta$ -CIT
- Bindungspotential 74, 110
  - Abnahme durch Kompetition 107-110, 112, 116, 118
  - D<sub>2</sub>-Rezeptoren 116
  - Einfluß der Diagnose 96
  - Einfluß der Inputfunktion 81, 82
  - Einfluß der Vormedikation 96
  - Einfluß des Alters 90, 96
  - Einfluß des Blutflusses 113
  - Einfluß des fraktionalen Plasmavolumens 106
  - Einfluß des Geschlechts 92, 93, 96
  - Einfluß von Noradrenalin 114
  - Equilibriummethode 74, 76
  - Logan Plot 81, 83
  - Meßwerte 85-90, 96
  - Modellierung 82, 101
  - nicht-lineare Regression 78, 80, 83
  - ohne Inputfunktion 84
  - unterschiedliche Kompetition 117, 118
  - von Altanserin 66, 67, 97
- Bluthirnschranke 76
  - osmotische Schädigung 23
  - Permeabilität für Altanserinmetaboliten 67
  - Permeabilität für Clomipramin 54
  - Permeabilität für Radiopharmaka 38, 74
  - Permeabilität für Serotonin 8
  - Permeabilität für vasoaktive Substanzen 23
- Bulbus olfactorius 11
  - 5ht<sub>1F</sub>-Rezeptoren 15
- Buspiron 25
- Butanol 106, 110, 113
- Butyrophenone 38
- Capsula interna 11
- Carfentanil 75
- Catecholamine 13
- Cerebellum
  - 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren 17
  - 5HT<sub>2B</sub>-Rezeptoren 15
  - Altanserin 82
  - Altanserinakkumulation 70
  - IBZM 42
  - Meßvolumen 68
  - Modell 75, 83
  - Radioaktivität im 76, 78, 82
- Chemotherapeutika 27
- Chromosomen 12
- circadiane Rhythmen 22
- Citalopram 38, 103
- Claustrum
  - 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptor 17
  - 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren 15
- Clearance 53, 74
- Clomipramin 44, 50, 114
  - Affinität für 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren 99, 112
  - Affinität für 5ht<sub>6</sub>-Rezeptoren 19
  - Affinität für Dopamintransporter 53
  - Affinität für Serotonintransporter 53, 99, 114
  - Blutspiegel 106
  - Challenge 48, 51, 52, 56-61, 104, 105, 110, 115, 116
  - Challenge nach Vorbehandlung 107, 109, 118
  - Dosis 117
  - Einfluß auf Blutfluß 107, 110, 113
  - Einfluß auf Cortisolantwort 59, 62
  - Einfluß auf k<sub>4</sub> 106
  - Einfluß auf Ratenkonstanten 110
  - Infusion 56, 57
  - Kompetition mit Altanserin 112
  - Metabolisierung 53, 112
  - neuroendokrine Effekte 38, 47, 63
  - Pharmakokinetik 54
  - Pharmakologie 52
  - Plasmaspiegel 106
  - serotonerge Wirkung 53
  - Struktur 54
  - und Altanserinbindung 107, 108
  - und serotonerge Neurotransmission 115
  - Wirkmechanismus 24, 25
- Clozapin 19, 25, 26, 50
- Cocain 5
- Colliculus superior
  - 5HT<sub>1D</sub>-Rezeptoren 15
  - 5HT<sub>7</sub>-Rezeptoren 15
- Coregistrierung 68
- Cortex
  - 5ht<sub>1F</sub>-Rezeptoren 17
  - 5ht<sub>1F</sub>-Rezeptoren 15
  - 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptor 17
  - 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren 15
  - 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren 39, 44, 97, 101
  - 5HT<sub>2B</sub>-Rezeptoren 15
  - 5HT<sub>2C</sub>-Rezeptoren 15
  - 5ht<sub>6</sub>-Rezeptoren 19
  - 5HT<sub>7</sub>-Rezeptoren 15
  - Altanserin 66, 82, 107, 113
  - gesamter 83, 109, 110
  - Meßvolumen 68
  - Modell 75, 84
  - post mortem* Befunde 28
  - Radioaktivität im 76, 78, 82

- serotonerge Fasern 16
  - Serotoninbindung 22
  - Corticotropin releasing Hormon 21
  - Cortisol 21, 38, 51, 55, 57
    - Antwort 52
    - Blutkonzentration 55, 58, 61
    - Blutspiegel 21
    - Konzentration im Serum 55
    - nach Clomipramin 58
  - Cortisolantwort 51, 59, 61, 63
  - CRH *Siehe* Corticotropin releasing Hormon
  - D<sub>1</sub>-Rezeptoren 39
  - D<sub>2</sub>-Rezeptoren
    - Affinität 104
    - Altanserin 66
    - atypische Neuroleptika 26
    - Funktionszustände 17, 116
    - Gyrus cinguli 41
    - Kompetition 102, 103, 116
    - KOMPETITION 102
    - Langzeiteffekte 100
    - Lokalisation 39
    - Neuroleptika 26, 39
    - Raclopride 75
    - Radiopharmaka 39, 110, 114
    - Schizophrenie 39
    - Schreiben 103
    - und Depression 40, 42
  - Darm 27
  - Deprenyl 13
  - Depression
    - akute Phase
      - in vivo* 43, 63, 100
      - neuroendokrine Studien 38, 59, 61
      - post mortem* 31
      - Thrombozyten 34
    - Anamnese 28-30
    - bedeutsame Hirnregionen 41
    - Biochemie 27
    - biologische Ursachen 46
    - bipolare 39, 48, 50, 62
    - Blutuntersuchungen 33
    - Diagnosekriterien 28
    - Dopamin 39, 41, 42
    - euthyme Phase 30, 34
    - Fragestellungen 45
    - Genetik 62, 63
    - genetische Grundlage 47, 60
    - hereditäre 46, 47, 49, 63
    - in vivo* 38, 44, 97, 100, 117
    - Liquoruntersuchungen 32, 33
    - Lithium 93
    - Major Depression* 40, 48, 49, 64
    - medikamentöse Therapie 45, 52
    - neuroendokrine Studien 47, 60
    - post mortem* 27, 29
  - Remission
    - Fragestellung 47
    - in vivo* 63, 97
    - neuroendokrine Studien 48, 58, 59
    - post mortem* 30, 31
    - Serotoninfreisetzung 101
  - Restsymptome 59
  - rezidivierende 51
  - saisonale 36, 37, 43
  - Serotoninaufnahme 34
  - Serotoninspeicherung 117
  - Serotonintransporter 35
  - Suizidalität 28, 29
  - Symptome 6
  - Therapieerfolg 61
  - Thrombozyten 34, 36
  - Tryptophan 33
  - und Alzheimer 44
  - unipolare 39
  - Vulnerabilität 45, 97, 99
- Desipramin 24, 37, 53
  - Desmethylclomipramin 53, 54, 112
    - Wirkung 53
  - Diazepam 50
  - Differentialgleichungen 77
  - Dispersion 81
  - Dissoziationskonstante 71, 78, 106
  - Dissoziationsrate 71, 72, 77
  - Dopamin
    - Affinität 116
    - Depletion 102, 116
    - endogenes 114
    - Freisetzung 19, 102, 103, 114
    - Konzentration 102, 103, 115
    - Rezeptoren 40
    - Transporter 53
    - Wiederaufnahme 5, 53
  - Drogenabhängigkeit 48
  - Drosophila 19
  - Ecstasy *Siehe* 3,4-Methylendioxyamphetamin
  - Effektorsystem 15, 18
  - Einzelphotonen-Emissionstomographie 38
    - Auflösung 38
    - IBZM 39, 40, 102, 114
    - Iodoketanserin 43, 100
    - Iomazenil 39
  - Elektrokrampfbehandlung 37, 60
  - elektrophysiologische Studien 20
  - Emotionen 20
  - Endocardfibrose 52
  - entorhinaler Cortex 16
    - 5HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren 15



- 5HT<sub>3</sub>-Rezeptoren 15
- Enzym-Immunoassay 55
- episodenüberdauerndes Merkmal *Siehe* trait Marker
- Equilibrium 71, 72, 76, 79
- Equilibriummethode
  - Alterseffekt 90
  - Anwendung 67, 82
  - Geschlechtseffekt 92
  - Meßwerte 85, 90, 93, 94, 96
  - Theorie 74
- Eßstörungen 6
- Ethikkommission 49, 64, 80, 104
- Familienangehörige 46, 48, 61, 62-64
- FBP *Siehe* Fluorobenzoylpiperidin
- Fenfluramin
  - als Appetitzügler 21
  - Challenge 51, 59-62
  - Challenge Test 38
  - unerwünschte Wirkungen 52
  - Wirkmechanismen 13, 25
- FISC 48, 64
- Fluorobenzoylpiperidin 66, 67
- Fluorobenzoylpiperidin 66, 67
- Fluorodeoxyglukose 100
- Fluoxetin 13, 24, 25, 50, 53, 59, 97, 114
- Fluphenazin Decanoat 50
- Flurazepam 50
- Fluvoxamin 37, 97
- Formiat 10
- Formylkynurenin 10
- fraktionales Plasmavolumen 75, 77-84
- Frontalcortex
  - 5HT<sub>7</sub>-Rezeptoren 19
  - als Projektionsgebiet 17
  - Altanserinakkumulation 70
  - Geschlechtsunterschiede 92
  - in vivo* 44
  - motorische Region 11
  - Orbitofrontalcortex 43
  - pars opercularis 30
  - post mortem* 28
  - ROIs 70
  - Serotoninfreisetzung 110
  - und Depression 85, 89, 90
- GABA 18, 25, 98
- Ganglion stellatum 18
- Gefäßmuskulatur 23
- Genetik 46, 61, 62
- Geschlechtsunterschiede 92, 93
- Gewebekompartimente 83
- Glucocorticoide 8
- G-Protein 14-17
- graphische Methode *Siehe* Logan Plot
- GTP *Siehe* Guanosinriphosphat
- Guanosinriphosphat 17, 116
- Gyrus cinguli 41
- Gyrus dentatus 17
- Habenulae 11
- Haldol *Siehe* Haloperidol
- Halluzinogene 26
- Haloperidol 26, 50
- Hamilton Depressionsskala 40, 50, 55, 58, 59, 64, 65
- Hamster 16, 22
- Harnsäure 23
- HIOMT *Siehe* 5-Hydroxyindol-O-Methyltransferase
- Hippocampus 11, 16, 19, 69
  - 5HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren 15
  - 5ht<sub>1F</sub>-Rezeptoren 15, 17
  - 5HT<sub>3</sub>-Rezeptoren 15
  - 5HT<sub>4</sub>-Rezeptoren 15
  - 5ht<sub>6</sub>-Rezeptoren 19
- Hirnperfusion 23
- Hirnstamm 10, 26
- Hund 20, 52
- Hypnotika 24
- Hypophyse 52
  - hypothalamisch-hypophysärer Regelkreis 21
  - Vorderlappen 21
- Hypothalamus 11, 21, 22, 43
  - 5HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren 15
  - 5HT<sub>2B</sub>-Rezeptoren 15
  - 5HT<sub>2C</sub>-Rezeptoren 15
  - 5HT<sub>7</sub>-Rezeptoren 15
- IBZM 39-42, 102, 103, 114
- Imigran *Siehe* Sumatriptan
- Imipramin 5, 34, 35, 50, 53
- impulsive Charakterzüge 61
- in vivo* Studien 6, 38, 44
- Inputfunktion 68, 105
  - arteriell vs. venös 80, 81
  - Modellierung 78, 83
- Inselregion 43

- Internalisierung 114, 115, 118
- Internalization Model 114, 115
- Iodoketanserin 43, 100
- Iomazenil 39
- Ionenkanäle 14
  - K<sup>+</sup>-Kanäle 15-17
  - Kationenkanäle 15, 18
- Kapillaren 23
- Katze 20
- Kernspintomographie 68-70
- Ketanserin
  - 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren 17, 93, 98
  - Ähnlichkeit zum Altanserin 65, 66
  - Kompetition mit DOB 116
  - post mortem* 29
- Kinetik
  - der Serotoninaufnahme 34
  - von Altanserin 80, 83, 84
  - von Radioliganden 70, 75
  - von Rezeptoren bei Depression 6
- Kompartimentmodell
  - Anwendung 83, 106
  - Definition 74
  - Gleichungssysteme 77, 80
- Korrelationskoeffizient 40, 41, 96
- Kynurenin 10
- Kynureninase 10
- Leber 10, 33
- Leponex *Siehe* Clozapin
- Levothym *Siehe* 5-Hydroxytryptophan
- Lichttherapie 37
- Limbisches System 11, 16
- Linearer Plot 71
- Liquor 18, 32, 33
- Liquoruntersuchungen 32, 33, 98, 112
- Lithium 50, 65, 93, 97, 104
  - Einfluß auf 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren 94, 98
- Logan Plot
  - Anwendung 83
  - Clomipramineffekt 108
  - Einfluß der Inputfunktion 82
  - Meßwerte 85, 86, 94
  - ohne Inputfunktion 84
  - Theorie 79
- Lorazepam 50
- LSD *Siehe* Lysergsäurediethylamid
- L-Tryptophan 6
- LY334370 27
- Lysergsäure-Diethylamid 19, 25, 26
- Málaga 48
- Manie 30, 34
- Mann-Whitney U-Test 55
- MAO *Siehe* Monoaminoxidase
- Maus 16
- MDL 100,907 75
- MDMA *Siehe* 3,4-Methylendioxyamphetamin
- mediales Vorderhirnbündel 11
- Medulla oblongata 11
- Meerschweinchen 14, 16
- Melatonin 9, 23
  - Sekretion 23
- Meningen 26
- Metabolitenkorrektur 68, 80, 83, 105
- Methylspiperon 39
- Mianserin 19
- Migräne 26
- Mikrodialyse 102, 115
- Mittelhirn 10
- Moclobemid 13
- Monoamine 31
- Monoaminoxidase 9, 12, 13, 33
- Motivation 103
- Motorik 103
- Multiple Regression 96
- N-Acetylserotonin 9
- Nager 95, 98
- Nahrungsaufnahme 20
- Nebennierenrinde 21
- neuroendokrine Studien 21, 38, 51
- Neuroleptika 26, 38, 100
- neuropsychologischer Challenge-Test 103
- nicht-lineare Regression 85
  - Anwendung 83
  - Clomipramineffekt 107-110
  - Einfluß der Inputfunktion 82
  - Einfluß des Alters 91
  - Einfluß des Blutflusses 113
  - Einfluß des fraktionalen Plasmavolumens 106
  - Einfluß des Geschlechts 92
  - Korrelation mit anderen Methoden 88
  - Meßwerte 85, 89, 90, 93, 109
  - ohne Inputfunktion 84

- Theorie 77, 78
- Niere 10
- Nitroaltanserin 65
- NLLSR *Siehe* nicht-lineare Regression
- N-Methyl-2-Hydroxy-3-Iodo-6-Methoxybenzamide *Siehe* IBZM
- Non-Responder 40, 41, 42
- Noradrenalin 5, 22  
 Transporter 24, 54  
 Wiederaufnahmehemmer 24, 52, 59, 113, 114  
 Wiederaufnahmestelle 53
- Nucleus accumbens 16  
 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren 15  
 5HT<sub>3</sub>-Rezeptoren 15  
 5ht<sub>6</sub>-Rezeptoren 19
- Nucleus caudatus 39  
 5HT<sub>2B</sub>-Rezeptoren 15
- Nucleus suprachiasmaticus 11, 22
- Occipitalcortex 69, 85, 88, 109  
 Altanserinakkumulation 70  
 Serotoninfreisetzung 110  
 und Depression 90
- Occupancy Model 110, 114, 115
- Olanzapin 26
- Ondansetron 25, 27
- Opiatrezeptoren 39
- Pallidum  
 5HT<sub>2C</sub>-Rezeptoren 15
- Papezkreis 11
- Parachlorophenylalanin 8, 12
- Parietalcortex 43, 69, 86, 91, 92  
 5ht<sub>1E</sub>-Rezeptoren 17  
 Altanserinakkumulation 70  
*post mortem* 30  
 Serotoninfreisetzung 110  
 und Depression 90
- Parkinson 39
- Paroxetin 13, 24, 31, 35, 50, 114
- Partitionskoeffizient 79
- Pathophysiologie  
 antidepressive Therapie 117  
 der Depression 40, 41  
 der Migräne 26
- Perfusionsreserve 23
- Pertofran *Siehe* Desipramin
- PET *Siehe* Positronen-Emissionstomographie
- pharmakologischer Challenge-Test 103
- Phosphoinositolsystem 14
- Phospholipase C 15, 17, 18
- Plasmakompartiment 74, 77
- Plexus choroideus 14, 18  
 5HT<sub>2C</sub>-Rezeptoren 15
- Pons 10
- Positronen-Emissionstomographie 38, 64  
 Altanserin 43, 65, 116, 117  
 Auflösung 38  
 Butanol 107  
 Coregistrierung 68  
 Dopaminfreisetzung 102  
 Durchführung 67  
 FDG 100  
 Konkurrenz 104  
 Messungen 80, 105  
 MethylSpiperon 39  
 Quantifizierung 67, 75  
 radioaktive Metaboliten 67  
 Radiopharmaka 38, 39, 100  
 ROIs 70  
 Setoperone 44  
 Wasser 100  
 Zeit-Aktivitätskurven 78
- post mortem* Studien 6, 27  
 5HIAA 32  
 5HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren 30  
 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren 63  
 Limitationen 27  
 Monoamingehalt 31  
 Vergleich mit *in vivo* Studien 38, 44, 100
- Primaten 11
- Probenecid 32
- Projektionsgebiete serotonerger Fasern 10
- Prolaktin  
 Antwort 51, 52, 59, 60, 63  
 Blutkonzentration 55-59  
 Freisetzung ins Blut 38, 47, 48, 51, 52  
 nach Clomipramin 56, 58
- Prostaglandine 23
- Prozac *Siehe* Fluoxetin
- Psychotherapie 45
- Putamen 16
- Quipazine 22
- Raclopride 75, 102, 103, 114
- Radioimmunoassay 55
- Raphekerne 10, 11, 16, 20, 22, 31  
 5HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren 15  
 elektrische Stimulation 23  
 Entwicklungsgeschichte 10  
 Feuerrate 20
- Ratenkonstanten 74-78, 81, 83, 110
- Ratte

- 5HT<sub>1</sub>-Rezeptoren 18
- 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren 97, 98
- 5HT<sub>4</sub>-Rezeptoren 19
- 5HT<sub>7</sub>-Rezeptoren 19
- Altanserinmetaboliten 67
- Clomipramin 53, 54, 65, 112
- Hirnperfusion 23
- mediales Vorderhirnbündel 11
- Prolaktinantwort 52
- Tag-Nacht-Zyklus 23
- Regressionsanalyse 78, 84
- REM Schlaf 20
- Reserpin 12, 102, 116
- Responder 40, 41, 42
- Retina 18
  - 5HT<sub>2B</sub>-Rezeptoren 15
- Rezeptorautoradiographie 27-29, 38, 93
- Rind 14, 16
- Ritanserin 19, 52, 61, 63
- SADS-L 48, 64
- Scatchard Plot 73
- Schizophrenie 39
- Schlafstörungen 6
- Schwein 14, 16
- Selbstmord *Siehe* Suizid
- Selektivität 53
- Septum 11
  - 5HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren 15
  - 5HT<sub>2C</sub>-Rezeptoren 15
  - 5HT<sub>7</sub>-Rezeptoren 15
- Serotonin 8, 114, 116, 118
  - Affinität 104, 111
  - Agonisten 20,-23, 26
  - Antagonisten 17, 21, 52
  - Bindungsstellen 18
  - Einfluß auf den Tag-Nacht-Zyklus 22
  - Einfluß auf Dopamin 19
  - Freisetzung 6, 13, 16, 27, 58, 102, 110-112
  - Funktionen 19, 20, 23
  - im Darm 27
  - Inaktivierung 31
  - Injektion in die A. carotis 23
  - Konzentration 13, 27, 31, 104, 117
  - Metaboliten 31, 32
  - neuroendokrine Funktionen 21, 51
  - Neurotransmission 20, 27, 45, 51, 115
  - pharmakologische Challenge 47, 103
  - Rezeptoren 14, 15, 18, 19
  - Stoffwechsel 6-9
  - Struktur 8
  - Synthese 6-9, 12, 93, 98
  - Transporter
    - Affinität 24, 53, 99
    - in vivo* 43
    - post mortem* 27
    - Selektivität 53, 114
    - Thrombozyten 34
    - Wechselwirkungen 25
- tritiiertes 14, 19
- Umsatz 31, 32, 93, 98
- und Depression 5
- und Imipramin 5
- und Thrombozyten 34, 36
- und zerebraler Blutfluß 22, 23, 113
- Vesikelaufnahme 12
- Wiederaufnahme 6, 13, 24, 114
- Wiederaufnahmemhemmer
  - als Challenge 101
  - Clomipramin 52, 104
  - Effizienz 45
  - Einfluß auf 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren 94
  - Gewichtsreduktion 21
  - Pharmaka 13, 24, 117
  - Selektivität 53
  - und 5HIAA 33
  - und 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren 37
  - und D<sub>2</sub>-Rezeptoren 40
  - Wirkmechanismen 25, 31, 62, 95
  - Wiederaufnahmestellen 99
- Serotoninhypothese der Depression 5, 45, 99
- Serotonin-N-Acetyltransferase 9
- Seroxat *Siehe* Paroxetin
- Sertralin 50
- Setoperone 39, 44, 98, 100
  - Bindung 44
- Skelettmuskulatur 20
- SPECT *Siehe* Einzelphotonen-Emissionstomographie
- spezifische Bindung 66, 83, 104
- Spinalmark 10
  - 5ht<sub>1F</sub>-Rezeptoren 17
  - 5HT<sub>2C</sub>-Rezeptoren 15
  - 5HT<sub>3</sub>-Rezeptoren 15
- Spiperon 14, 29, 114
- SPM *Siehe* statistisch parametrisches Mapping
- β-CIT 43
- SSRI *Siehe* Serotonin-Wiederaufnahmemhemmer
- Stammbaum 48, 49
- Stammhirn 31
- Standardmodell 74-77
- state Marker 37, 47, 60
- Statistik
  - Kruskal-Wallis Test 55, 58
  - Mann-Whitney U-Test 55
  - nicht-parametrische 55, 84, 89, 107
  - parametrische 89

- Students t-Test 84, 89, 90, 93, 94, 107, 109
- Testpower 93-95
- Test-Retest-Variabilität 67, 116
- Varianzanalyse 55, 58
- Wilcoxon Signed-Rank-Test 84, 89, 90, 107
- statistisch parametrisches Mapping
  - und 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren 44
  - und Blutfluß 107, 110, 113, 137
- Stimmungslage 63
- Stressoren 20
- Striatum 11, 16, 19, 39, 40, 42
  - 5ht<sub>1E</sub>-Rezeptoren 17
  - 5ht<sub>1F</sub>-Rezeptoren 15
  - 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren 15
  - 5HT<sub>4</sub>-Rezeptoren 15
  - 5ht<sub>6</sub>-Rezeptoren 19
- Subiculum 16
- Substantia nigra 11, 16-19
  - 5HT<sub>1D</sub>-Rezeptoren 15
  - 5HT<sub>2B</sub>-Rezeptoren 15
  - 5HT<sub>2C</sub>-Rezeptoren 15
  - 5HT<sub>4</sub>-Rezeptoren 15
- Suizid 6, 28, 29, 49, 60
  - post mortem* Studien 28, 63
  - Suizidalität 36, 48
  - Versuche 32
- Sulpirid 50
- Sumatriptan 25-27
- Synapse 12, 22
- Tag-Nacht-Rhythmus 22
- Tegmentum 10
- Temporalcortex 69, 87
  - Altanserinakkumulation 70
  - post mortem* 30
  - Serotoninfreisetzung 110
  - und Depression 90
- Thalamus 11, 43
  - 5HT<sub>2B</sub>-Rezeptoren 15
  - 5HT<sub>7</sub>-Rezeptoren 15
- Thrombozyten 22, 34, 35, 36
- Tierexperimente 6
- Tractus solitarius 17
- trait Marker 37, 47, 60, 63
- Transfektion 14, 15, 19
- Transmission 68
- Trigeminus 26
  - 5ht<sub>1F</sub>-Rezeptoren 17
  - 5HT<sub>3</sub>-Rezeptoren 15
  - Ganglion 17
  - Kern 11, 27
- Trizyklika 13, 94, 99
  - Einfluß auf 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren 94
- Tryptophan 8, 9, 10, 13, 33
  - Abbau 10, 33
  - Challenge 60
  - Depletion 22
  - Infusion 33
  - Plasmaclearance 33
  - Plasmaspiegel 33
  - Verfügbarkeit 33
- Tryptophanhydroxylase 8, 12, 13
- Tuberculum olfactorium 11, 19
  - 5ht<sub>1E</sub>-Rezeptoren 17
  - 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren 15
  - 5HT<sub>4</sub>-Rezeptoren 15
  - 5ht<sub>6</sub>-Rezeptoren 19
- Vaguskern
  - 5HT<sub>3</sub>-Rezeptoren 15
- Valproate 50
- Vasodilatation 23, 26
- Vasokonstriktion 22, 23, 26, 113
- Vasospasmus 23
- Venlafaxin 50
- Verteilungsvolumen
  - Clomipramineffekt 107-109
  - Definition 74, 81
  - Einfluß der Inputfunktion 81, 82
  - Meßwerte 85-89
- Vesikel 12
  - Membran 12
  - vesikulärer Transporter 12
- voxelweise globale Normalisierung 83
- V<sub>p</sub> *Siehe* fraktionales Plasmavolumen
- Xanthurensäure 10, 33
- Zeit-Aktivitätskurve 69, 78, 80, 83
- Zellmembran 114, 115
- zerebraler Blutfluß 22, 106, 110, 113
- Zirbeldrüse 9, 23
- Zofran *Siehe* Ondansetron
- zustandsabhängiges Merkmal *Siehe* state Marker
- Zwillingsstudien 100

## 9 Danksagung

Herrn Professor Dr. med. H.-W. Müller-Gärtner bin ich für seine Anregungen zu meiner bisherigen wissenschaftlichen Arbeit und zu dieser Habilitationsschrift zu großem Dank verpflichtet. Ohne seine großzügige Förderung und die vielen lehr- und hilfreichen Diskussionen mit ihm wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Ich danke allen Mitarbeitern der Klinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Düsseldorf, insbesondere Herrn Professor Dr. med. H. Vosberg, für tatkräftige und ideenreiche Unterstützung.

Bedanken möchte ich mich weiterhin bei den Mitarbeitern des Instituts für Medizin des Forschungszentrums Jülich GmbH (Direktor: Professor Dr. med. K. Zilles), insbesondere Herrn Professor Dr. med. K.-J. Langen und Herrn Priv. Doz. Dr.-Ing. Herzog, die mir mit Rat und Tat zur Seite gestanden haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. rer. nat. H. H. Coenen und Herrn Dr. rer. nat. K. Hamacher vom Institut für Nuklearchemie des Forschungszentrums Jülich GmbH (Direktor: Professor Dr. H. H. Coenen), ohne deren fachliche Kompetenz diese Schrift nicht möglich gewesen wäre.

Für die fruchtbare und erfreuliche Zusammenarbeit der letzten Jahre gilt mein großer Dank auch den Kollegen der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (Direktor: Professor Dr. med. W. Gaebel), insbesondere Herrn Priv. Doz. Dr. A. Klimke und Herrn Dr. rer. nat. U. Henning.

An der experimentellen Arbeit, die dieser Schrift zugrunde liegt, waren darüberhinaus folgende Kollegen beteiligt. Kapitel 3.2: Prof. Dr. med. G. Orozco, Dr. F. Mayoral und Dr. med. F. Rivas (Hospital Civil Carlos Haya, Málaga, Spanien), Dr. med. M. Tosch (Klinik für Nuklearmedizin) und Dr. med. D. Rautenstrauch (Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Heinrich-Heine-Universität). Kapitel 3.3 und 3.4: Frau E. Theelen, Frau S. Schaden (Institut für Medizin, Forschungszentrum Jülich), Dr. rer. nat. K. Krieger (Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie), Professor Dr. med. Th. Hohlfeld (Institut für Pharmakologie und Klinische Pharmakologie) und Dipl. Phys. M. Beu (Klinik für Nuklearmedizin, Heinrich-Heine-Universität). Allen Mitarbeitern gilt mein besonderer Dank.