

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Nuklearmedizin
an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Direktorin: Frau Prof. Dr. med. habil. T. Mende

**Beurteilung der striatalen Dopamin-D2-Rezeptorblockade
durch Neuroleptika mit Hilfe der
¹²³Jod-IBZM-SPECT**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Stefan Pelz
geboren am 04.05.1961 in Aschersleben

Gutachter: 1. Prof. Mende
2. Prof. Brieger
3. Prof. Gottschild

verteidigt am: 13.07.2005

urn:nbn:de:gbv:3-000008843

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000008843>]

REFERAT UND BIBLIOGRAPHISCHE BESCHREIBUNG

In dieser Arbeit wurden 37 Patienten unter Neuroleptikabehandlung und 8 Kontrollpatienten mit der Single-Emissions-Computertomographie (SPECT) und $^{123}\text{Jod-IBZM}$ {N-[(1-ethyl-2-pyrroliidiny)methyl]-2-hydroxy-3-iodo-6-methoxybenzamide} untersucht.

Die Patienten wiesen Krankheitsbilder des schizophrenen Formenkreises auf und wurden jeweils mit dem typischen Neuroleptikum Flupentixol oder den atypischen Neuroleptika Olanzapin, Clozapin, Risperidon und Amisulprid behandelt.

Es wurde eine vergleichende, semiquantitative in-vivo-Beurteilung der striatalen $^{123}\text{Jod-IBZM}$ -Bindung in der SPECT aller Patienten unter Therapie mit verschiedenen atypischen Neuroleptika und dem klassischen Neuroleptikum Flupentixol sowie im neuroleptikafreien Status vorgenommen und damit die Dopamin-D2-Rezeptorblockade unter antipsychotischer Therapie analysiert. Im Rahmen der Untersuchung der Dopamin-D2-Rezeptorblockade unter Therapie mit dem atypischen Neuroleptikum Olanzapin wurde eine eventuelle Abhängigkeit der SPECT-Befunde von der verabreichten Dosis überprüft. Abschließend sollte das Auftreten Dopamin-D2-Rezeptorbedingter extrapyramidal-motorischer Störungen (Nebenwirkungen) anhand einer Patientenbefragung bei den Patienten unter Neuroleptikatherapie in Verbindung mit der striatalen $^{123}\text{Jod-IBZM}$ -Bindung in der SPECT berücksichtigt werden.

Im Ergebnis war eine signifikant niedrigere striatale $^{123}\text{Jod-IBZM}$ -Bindung in der SPECT jeder neuroleptisch behandelten Patientenuntergruppe im Vergleich zum Kontrollkollektiv als Ausdruck einer Dopamin-D2-Rezeptorblockade unter dem Medikament nachweisbar. Die höchste striatale $^{123}\text{Jod-IBZM}$ -Bindung in der SPECT und damit geringste Dopamin-D2-Rezeptorblockade fand sich bei den Patienten unter Amisulpridtherapie, die geringste $^{123}\text{Jod-IBZM}$ -Bindung in der SPECT zeigte sich unter Therapie mit Flupentixol. Signifikante Gruppenunterschiede der striatalen $^{123}\text{Jod-IBZM}$ -Bindungen in der SPECT unter veränderter Olanzapindosierung konnten nicht erhoben werden, Trends einer zunehmenden striatalen Dopamin-D2-Rezeptorblockade mit steigender Olanzapindosis waren jedoch erkennbar. Die deutlichsten extrapyramidal-motorischen Störungen traten erstaunlicherweise bei mit dem atypischen Neuroleptikum Risperidon behandelten Patienten auf, gefolgt von den mit dem typischen Neuroleptikum Flupentixol behandelten Patienten.

Die eigenen Ergebnisse lassen in Übereinstimmung mit der Literatur den Schluß zu, dass die $^{123}\text{Jod-IBZM}$ -SPECT mit semiquantitativer Auswertung zur differenzierten in-vivo-Beurteilung der Dopamin-D2-Rezeptorblockade unter Therapie mit Neuroleptika geeignet ist.

Pelz, Stefan: Beurteilung der striatalen Dopamin-D2-Rezeptorblockade durch Neuroleptika mit Hilfe der $^{123}\text{Jod-IBZM}$ -SPECT. Halle, Univ., Med. Fak., Diss., 67 Seiten, 2004

INHALTSVERZEICHNIS

1.	EINLEITUNG	1
1.1.	Szintigraphische Untersuchung des Gehirns	1
1.2.	Dopaminerge Neuronensysteme des Zentralnervensystems	2
1.3.	Dopaminsynapsen	2
1.4.	Bildgebung der Neurotransmission mit SPECT und PET	4
1.4.1.	Allgemeines zur SPECT und PET	4
1.4.2.	SPECT und PET des dopaminergen Systems	4
1.4.3.	SPECT und PET der Benzodiazepinrezeptoren und des serotonergen Systems	7
1.5.	Psychosen	8
1.6.	Schizophrenien und Dopamin	9
1.7.	Neuroleptika	9
1.7.1.	Antipsychotische Wirkung der Neuroleptika	9
1.7.2.	Klinisch-pharmakologisches Wirkspektrum der Neuroleptika	10
1.7.3.	Einteilung der Neuroleptika	11
2.	ZIELSTELLUNG	13
3.	PATIENTEN UND METHODIK	14
3.1.	Methodik	14
3.1.1.	Durchführung der Untersuchung am Patienten	14
3.1.2.	Charakteristika des Radiopharmakons ¹²³ Jod-IBZM	14
3.1.3.	Bildakquisition	15
3.1.4.	Bildanalyse	17
3.2.	Patienten	19
3.2.1.	Erkrankungen der Patienten unter Neuroleptikatherapie	20
3.2.2.	Rezeptorbindungsprofile der zur Behandlung verwendeten Neuroleptika	21
3.2.3.	Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) zur Bewertung der Leistungsfähigkeit und extrapyramidal-motorischer Störungen der von uns untersuchten Patienten	21
3.2.4.	Statistische Analyse	23

4.	ERGEBNISSE	24
4.1.	Striatale ¹²³ Jod-IBZM-Bindung in der SPECT aller neuroleptisch behandelten Patienten im Vergleich zu den Kontrollen	24
4.2.	Vergleich der striatalen ¹²³ Jod-IBZM-Bindung in der SPECT der neuroleptisch behandelten Patienten mit den Kontrollen in Abhängigkeit vom Medikamententyp	25
4.3.	Globaler und Einzelgruppenvergleich der neuroleptisch behandelten Patienten untereinander	27
4.4.	Zusammenhang zwischen Olanzapindosierung und striataler Dopamin-D2-Rezeptorblockade	29
4.5.	Aufgetretene Nebenwirkungen hinsichtlich Leistungsfähigkeit und Motorik unter den diversen Neuroleptikatherapien bzw. Zusammenhang zwischen spezifischer striataler ¹²³ Jod-IBZM-Bindung in der SPECT und dem Grad der extrapyramidal-motorischen Störungen und Leistungsfähigkeit	30
5.	DISKUSSION	33
6.	ZUSAMMENFASSUNG	44
7.	LITERATURVERZEICHNIS	46
8.	ANLAGE	53
9.	THESEN	61
10	LEBENS LAUF	64
11.	ERKLÄRUNG	66
12.	DANKSAGUNG	67

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AADC	Aromatische Aminosäuren-Decarboxylase
cAMP	Zyklische Aminomonophosphatase
D-Rezeptoren	Dopaminrezeptoren
D ₁₋₅ -Rezeptoren	Dopaminrezeptorsubtypen
EPS	Extrapyramidal-motorische Störungen
GBZR	GABA-A-Benzodiazepinrezeptorkomplex
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
H ₁ -Rezeptor	Histaminrezeptor
5-HT	5-Hydroxytryptamin
¹²³ J-β-CIT	Präsynaptischer Dopamintransporter-Inhibitor
¹²³ J-FE-CIT	Präsynaptischer Dopamintransporter-Inhibitor
¹²³ J-FP-CIT	Präsynaptischer Dopamintransporter-Inhibitor
¹²³ Jod-IBZM	N-[(1-ethyl-2-pyrroliidiny)methyl]-2-hydroxy-3-iodo-6-methoxybenzamide
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
ROI	Regions of interest
SERT	Serotonintransporter
SPECT	Single-Photonen-Emissions-Computertomographie
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
VMAT 2	Vesikulärer Monoaminotransporter-Typ 2

1. EINLEITUNG

1.1. Szintigraphische Untersuchung des Gehirns

Häufig treten bei Hirnerkrankungen cerebrale Funktionsstörungen auf, entweder ohne morphologische Veränderungen, wie z.B. bei der Schizophrenie, oder in Kombination mit veränderter Morphologie. Während morphologische Veränderungen durch Computertomographie und Kernspintomographie dargestellt werden können, erlaubt die Hirnszintigraphie die regionale Erfassung von normalen oder krankhaften Funktionsprozessen des Gehirns. Die physiologische Funktionsdiagnostik des Gehirns begann mit der Entwicklung von radioaktiven Substanzen, die die Blut-Hirnschranke überwinden können.

Die technische Grundlage der Szintigraphie ist eine Szintillationskamera, die mit Hilfe von NaJ(Tl)-Szintillationskristallen die zeitliche Änderung und räumliche Verteilung von Gammastrahlungsquellen erfassen kann und eine nicht-invasive, in-vivo-Messung von radioaktiven Substanzen im menschlichen Organismus vornimmt. Dabei entstehen Szintigramme als rechnergestützte Abbilder der räumlichen Verteilung einer radioaktiven Substanz im Organ. Es können zweidimensionale, planare Szintigramme oder mit Hilfe der Single-Photon-Emission-Computer-Tomographie (SPECT) tomographische Szintigramme aufgenommen werden (68).

Ein weiteres bildgebendes Verfahren der Nuklearmedizin ist die Positronen-Emissionstomographie (PET), welche die entstehende Gammastrahlung aus der Vernichtung von Positron und Elektron zur in-vivo-Messung radioaktiver Substanzen im Körper nutzt.

Mit diesen nuklearmedizinischen Methoden können Durchblutung, Sauerstoffmetabolismus, Sauerstoffextraktionsrate, Glukosemetabolismus und Proteinsynthese, Neurorezeptoren sowie u.a. auch Blut-Hirn-Schrankenstörungen beurteilt werden.

Zur Messung der Hirnperfusion mittels SPECT werden heutzutage solche Substanzen wie ^{123}J -Isopropyl-Amphetamin, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO und $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD eingesetzt, letztere beiden als lipophile Substanzen. Aber auch die quantitative Durchblutungsmessung des Gehirns mit $^{133}\text{Xenon}$ ist möglich. Diese Untersuchungen können bei Hirndurchblutungsstörungen (TIA, PRIND) und Hirninfarkt, fokaler Epilepsie oder zur Hirntodbestimmung indiziert sein.

Im Rahmen der klinischen Tumordiagnostik kommt in erster Linie die Positronenemissionstomographie zum Einsatz. Es wurden jedoch auch tumoraffine Radiopharmaka für das SPECT-Verfahren entwickelt, wie z.B: die Aminosäure ^{123}J -alpha-Methyl-Tyrosin, das Somatostatin ^{111}In -/ ^{123}J -Octreotid oder $^{201}\text{Thallium}$ (40).

Die szintigraphische in-vivo-Darstellung von Neurorezeptoren gelingt mit radioaktiv-markierten Rezeptorliganden, welche agonistische Hormone, Neurotransmitter oder Medikamente sein können. Von Interesse sind hierbei cerebrale Bindungsstellen von Opiaten, für Dopamin-, Serotonin-, Chlorpromazin- und Benzodiazepinrezeptoren – wie im nachfolgenden Kapitel ausführlicher dargestellt (40,78).

1.2. Dopaminerge Neuronensysteme des Zentralnervensystems

Dopaminhaltige Nervenfasern befinden sich insbesondere in der Substantia nigra und in der ventralen Haube im Mittelhirn. Die dopaminergen nigrostriatalen Bahnen beginnen dabei in der Substantia nigra und enden im Nucleus caudatus und Putamen. Dieses Neuronensystem ist für die Überwachung der Motorik zuständig.

Die dopaminergen mesolimbisch-mesokortikalen Bahnen haben ihren Ursprung in der ventral-tegmentalen Zone des Hirnstammes. Die mesolimbischen Strukturen führen zum Nucleus amygdalae, zum Nucleus accumbens und zum Tuberculum olfactorium. Die mesokortikalen Bahnen, die eng mit den mesolimbischen verbunden sind, enden im Cingulum und in Teilen des Cortex frontalis. Die funktionelle Bedeutung des mesolimbisch-mesokortikalen Systems soll in der Regulierung affektiver Funktionen, in Gedächtnis- und Lernfunktionen liegen. In diesem Bereich befindet sich der Hauptangriffspunkt für die antipsychotische Wirkung der Neuroleptika. Nach derzeitigem Erkenntnisstand sind neun neuronale Transmittersubstanzen beschrieben: die Monoamine Dopamin, Noradrenalin, Serotonin, Acetylcholin und Histamin sowie die Aminosäuren Gamma-Aminobuttersäure (GABA), Glutaminsäure, Glycin und Taurin (61).

1.3. Dopaminsynapsen

An der präsynaptischen Nervenendigung existiert ein spezieller Dopaminrezeptor, der im Sinne eines Feedback-Mechanismus die Ausschüttung von Dopamin in den synaptischen Spalt steuert. Außerdem wird über diesen Rezeptor durch Bildung von cyclo-AMP die Synthese des Dopamins beeinflusst. Zusätzlich erfolgt über besondere Dopamin-Autorezeptoren eine Steuerung der Impulsfrequenz dopaminergener Neurone.

An der Postsynapse werden biochemisch zwei Dopaminrezeptortypen unterschieden: die stimulierenden D1- und die inhibitorischen D2-Rezeptoren. Zur D1-Familie zählen D1- und D5-Rezeptoren, während D2-, D3-, D4- und Autorezeptoren (D2a) die D2-Familie bilden (61).

Im tuberoinfundibulären System sollen nur D2-Rezeptoren vorhanden sein, während das nigrostriatale System D1- und D2-Rezeptoren in hoher Dichte nebeneinander enthält.

Insgesamt ist in limbischen Regionen und im frontalen Cortex bei allgemein geringerer Rezeptordichte der Anteil der D1-Rezeptoren vergleichsweise höher als jener der D2-Rezeptoren (Abb. 1).

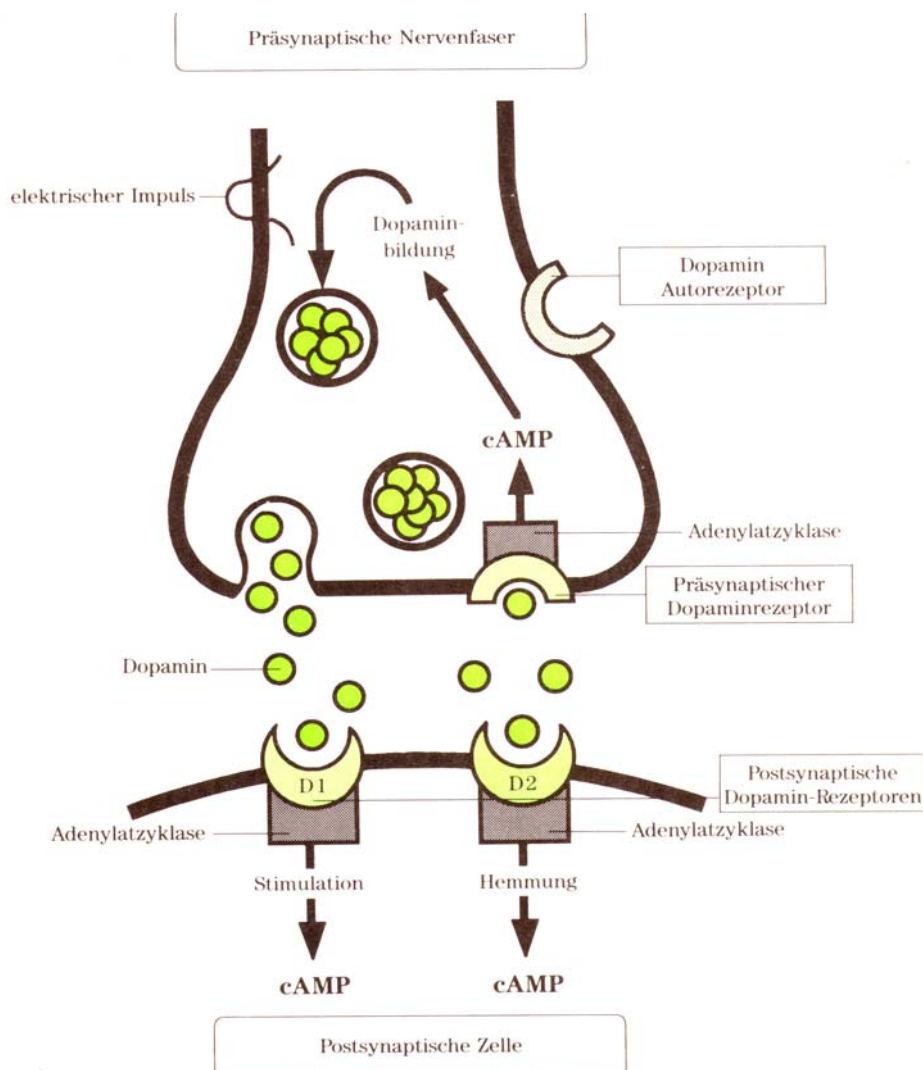


ABBILDUNG 1 Aufbau der Dopaminsynapse

1.4. Bildgebung der Neurotransmission mit SPECT und PET

1.4.1. Allgemeines zur SPECT und PET

Von allen derzeit zur Verfügung stehenden Methoden der medizinischen in-vivo-Bildgebung sind alleinig die funktionsorientierten nuklearmedizinischen Schnittbildverfahren der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und Single-Photonen-Emissions-Computertomographie (SPECT) in der Lage, verschiedene Neurotransmittersysteme im Hirn zu erfassen. Dies gilt sowohl für die prä- als auch für die postsynaptische Seite.

Die eingesetzten Tracer werden hierbei im PET-Bereich mit den Isotopen ^{11}C und ^{18}F sowie mit ^3H und ^{14}C markiert. Die PET erlaubt hierbei auf Grund einer gemessenen Schwächungskorrektur und einer absoluten Quantifizierung des untersuchten Aspekts der Neurotransmission auf der Basis von Kompartiment-Modellen eine genaue Wiedergabe des abgebildeten physiologischen Prozesses. Dieses wäre ohne die Fortschritte in der Radiopharmazie, Gerätetechnik und rechnerischen Datenauswertung nicht möglich.

Auch für die SPECT-Untersuchungen wurde neben einer visuellen Bildbeurteilung die Möglichkeit von semiquantitativen Datenauswertungen mit entsprechend verbesserten Rekonstruktionsverfahren erschlossen. In den letzten zwei Jahrzehnten wurde eine große Zahl von ^{123}J -markierten Verbindungen für die SPECT-Technik entwickelt, aber auch $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -markierte Radiotracer (49).

1.4.2. SPECT und PET des dopaminergen Systems

Mit den beiden Verfahren SPECT und PET gelingt in besonderer Weise die Bewertung des dopaminergen Systems. PET und SPECT ermöglichen eine quantitative bzw. semiquantitative Beurteilung der prä- und postsynaptischen Dopaminrezeptoren. Infolge der kommerziellen Verfügbarkeit spezifischer Radioliganden gewinnt die in-vivo-Charakterisierung des dopaminergen Systems mit der SPECT für das Verständnis der Pathophysiologie neuropsychiatrischer Erkrankungen und für die diagnostische Abklärung von Parkinson-Syndromen zunehmend an Bedeutung (36). Aktuell werden die SPECT-Untersuchungen des prä- und postsynaptischen Dopaminsystems zum Nachweis oder Ausschluss eines Parkinson-Syndroms, in der Früh- und Differentialdiagnostik von Parkinson-Syndromen, für deren

Verlaufsbeurteilung und Verfolgung der Krankheitsprogression sowie zum Therapiemonitoring eingesetzt, z.B. unter Behandlung mit potentiell neuroprotektiven Medikamenten (76,36). Weiterhin erfolgten in-vivo-Untersuchungen des dopaminergen Systems bei Morbus Wilson, Chorea Huntington und Dystonien (75). Bei Schizophrenie-Patienten unter Neuroleptikatherapie kann die Blockade postsynaptischer Dopamin-D2-Rezeptoren als wesentlicher Aspekt der antipsychotischen Wirksamkeit der Neuroleptika mit Hilfe der $^{123}\text{Jod-IBZM-SPECT}$ einfach und reproduzierbar dargestellt werden. So läßt sich beispielsweise die D2-Dopamin-Rezeptorhochregulation und der Behandlungserfolg unter neuroleptischer Therapie bei schizophreniekranken Patienten mittels $^{123}\text{Jod-IBZM-Szintigraphie}$ und Bestimmung der Basalganglien/Frontalcortex-Quotienten dokumentieren (69). Auch andere $^{123}\text{Jod-IBZM-SPECT-Untersuchungen}$ wurden im Rahmen des Einsatzes typischer und atypischer Neuroleptika zur Behandlung psychotischer Erkrankungen herangezogen, um die Auswirkungen der Medikamente auf den Dopamin-D2-Rezeptorstatus zu beurteilen (57,35,60,4,5,70).

Radiopharmaka für die Charakterisierung des postsynaptischen Systems:

Am Anfang der Entwicklung von postsynaptischen D2-Rezeptoren standen vor allem Derivate des irreversibel sich bindenden Liganden Spiperon, die mit ^{11}C und ^{18}F markiert wurden. Mit $^{11}\text{C-Racloprid}$ wurde der erste Vertreter eines Benzamidderivats vorgestellt mit den Vorteilen einer relativen Selektivität und insbesondere der Reversibilität der Bindung zum D2-Rezeptor (17,20). Mit $^{18}\text{F-Desmethoxyfallpyrid}$ wurde eine Substanz mit vergleichbaren biochemischen Eigenschaften entwickelt, aber mit dem Vorteil der längeren Halbwertszeit des ^{18}F und der damit verbundenen Möglichkeit längerer Kameraakquisitionen (46). Der bekannteste und praktikabelste D2-Rezeptorligand für SPECT-Untersuchungen ist der Dopamin-D2-Rezeptorantagonist $^{123}\text{Jod-IBZM}$, ebenfalls der Gruppe der Benzamide zugehörig. Das Benzamid $^{123}\text{J-Epidepride}$ wurde ebenfalls für in-vivo-Studien des Dopamin-D2-Rezeptors entwickelt. Es besitzt auch einen ähnlichen Bildkontrast (Signal-to-noise ratio) wie $^{123}\text{Jod-IBZM}$, bereitet jedoch Schwierigkeiten bei statischen Messungen im Bereich des Striatums (58).

Radiopharmaka für die Charakterisierung des präsynaptischen Systems:

Auf präsynaptischer Seite liegt der Schwerpunkt auf der Untersuchung des Dopamintransporters, der für die aktive Wiederaufnahme von Dopamin aus dem synaptischen Spalt zuständig und der an der Membran der präsynaptischen nigrostriatalen Nervenendigungen lokalisiert ist. Die Dopaminwiederaufnahme über den Transporter wird durch eine Reihe von Substanzen wie Amphetamine und Kokain inhibiert. Kokainanaloga binden mit hoher Affinität und ausreichender Selektivität an den Dopamintransporter. Verschiedene ^{123}J -markierte SPECT-Liganden wie ^{123}J - β -CIT, ^{123}J -FE-CIT und ^{123}J -FP-CIT (29,48,25,48) zählen hierzu. Alle diese Substanzen sind auch mit Positronenstrahlern markiert worden und geben in-vivo-Informationen über die Integrität der präsynaptischen dopaminergen Nervenzellen. Die genannten für die Bildgebung eingesetzten Inhibitoren beruhen auf der Leitstruktur des Tetrabenazins, z.B. das bisher klinisch evaluierte ^{11}C – Tetrabenazin (14,15).

Erwähnenswert ist noch ein weiteres Transportsystem: der vesikuläre Monoaminotransporter-Typ2 (VMAT2), der sich an den präsynaptischen Vesikeln befindet. VMAT2 ist jedoch nicht ausschließlich an dopaminergen Neuronen zu finden, sondern auch an Neuronen des serotonergen, noradrenergen und histaminergen Phänotyps.

Radiopharmaka für die Charakterisierung des Dopaminmetabolismus:

Der erste Ligand zur in-vivo-Darstellung der präsynaptischen dopaminergen Funktionen des nigrostriatalen Systems war das *L*-Dopa-Analogon 6- ^{18}F -*L*-DOPA (^{18}F -DOPA) (23). Der Metabolismus von ^{18}F -DOPA erfolgt analog zu dem von *L*-DOPA mit Transport über die Blut-Hirn-Schranke mittels eines Transporters für neutrale Aminosäuren mit dann enzymatischer Umwandlung durch die aromatische Aminosäuren-Decarboxylase (AADC) in ^{18}F -Dopamin. Dieses wird in den Vesikeln gespeichert und wieder freigesetzt.

Die nachfolgende Tabelle 1 gibt einen Überblick über eingesetzte SPECT- und PET-Rezeptorliganden des dopaminergen Systems.

TABELLE 1
SPECT- und PET-Rezeptorliganden des dopaminergen Systems

Rezeptorliganden		Bindungsstelle	
SPECT	PET		
¹²³ J-IBZM	¹¹ C-Racloprid	D2-Antagonist	postsynaptisch
¹²³ J-IBF	¹⁸ F- Desmethoxyfallyprid	D2-Antagonist	
¹²³ J-Epidepride		D2-Antagonist	
¹²³ J-Iodolisuride		D2-Antagonist	
¹²³ J-Iodospiperone		D2-Antagonist	
¹²³ J-β-CIT		DAT-Inhibitor	präsynaptisch
¹²³ J-FP-CIT		DAT-Inhibitor	
¹²³ J-IPT		DAT-Inhibitor	
¹²³ J-Altropane		DAT-Inhibitor	
¹²³ J-PE2I		DAT-Inhibitor	
^{99m} Tc-TRODAT-1		DAT-Inhibitor	
	¹¹ C-TBZ	VMAT-2-Inhibitor	
	¹⁸ F-DOPA	AADC-Substrat	

DAT=Dopamintransporter, VMAT-2=vesikulärer Monoaminotransporter Typ 2, AADC=aromatische Aminosäuredecarboxylase
Literatur-Referenzen: 17,46,47,64,20

1.4.3. SPECT und PET der Benzodiazepinrezeptoren und des serotonergen Systems

Seit der Entdeckung des γ -Aminobuttersäure-(GABA)-Rezeptors ist bekannt, dass die Wirkung von Benzodiazepinen sowie von Barbituraten über den GABA_A-Benzodiazepinrezeptorkomplex (GBZR) vermittelt wird. GABA ist der wichtigste hemmende Neurotransmitter im Zentralnervensystem und kann an zwei verschiedenen Rezeptoren binden, die als GABA_A- und GABA_B-Rezeptoren bezeichnet werden. Barbiturate beispielsweise binden am GABA_A-Rezeptorkomplex.

Zur in-vivo-Darstellung des GABA_A-Benzodiazepinrezeptorkomplexes wurden sowohl Rezeptor-Agonisten als auch -Antagonisten erfolgreich radioaktiv markiert. Der GBZR-Antagonist ¹¹C-Flumazenil wird auf Grund günstiger pharmakologischer Eigenschaften wie fehlender Toxizität, schneller Passage der Blut-Hirn-Schranke und hoher Bindungsaffinität für die PET-Diagnostik am häufigsten eingesetzt. Mittlerweile existieren auch mit dem längerlebigen ¹⁸F-markierte Flumazenil Modifikationen. Als SPECT-fähiger Ligand konnte sich das Flumazenil-Analogon ¹²³J-Jomazenil durchsetzen (3).

Das Schrifttum berichtet über klinische Anwendung dieser Radiopharmaka in der präoperativen Epilepsiediagnostik (32), zur Beurteilung von Angst- und Panikstörungen (62,82), zur Untersuchung von Veränderungen GABAerger Mechanismen bei Alkoholismus (54) sowie bei der Messung der GBZR-Dichte als Marker der neuronalen Degeneration (z.B. bei ischämischem Insult) (27,52).

Veränderungen am Serotoninrezeptor (5 HT=5-Hydroxytryptamin) sind für viele Krankheitsbilder beschrieben worden und bei einer Vielzahl neuropsychiatrischer Erkrankungen, z.B. bei Depression, Schizophrenie, Eßstörungen und Migräne belegt. Bis heute sind sieben 5-HT-Subtypen (5 HT₁ – 5 HT₇) charakterisiert worden, die sich noch in weitere Subtypen aufteilen lassen. Viele Psychopharmaka wirken über das serotonerge System, wie z.B. einige Antidepressiva, die selektive Inhibitoren des Serotonin-Transporters darstellen. Die ersten entwickelten postsynaptischen Rezeptorliganden für die Bildgebung beschränkten sich fast ausschließlich auf den 5 HT₂ –Subtyp. Für die PET spielen neben unspezifischen PET-Tracern wie ¹¹C-N-Methylspiperon, ¹¹C-N-Methylketanserin und einigen LSD-Derivaten nur noch das ¹¹C-MDL als selektiver 5 HT_{2A}-Antagonist eine Rolle (26). Für SPECT-Studien des 5-HT₂-Rezeptors ist bisher nur das ¹²³J-Ketanserin eingesetzt worden (24). In jüngster Zeit wurde ein hochaffiner und sehr selektiver SPECT-Ligand entwickelt, ¹²³J-ADAM, ein selektiver Inhibitor des Serotonintransporters (SERT) mit einer um den Faktor 1000 höheren Selektivität zum Serotonintransporter als zum Norepinephrin- oder Dopamintransporter. ¹²³J-ADAM besitzt damit eine höhere Selektivität als die bekannten vergleichbaren PET-Tracer (53).

1.5. Psychosen

Die psychischen Krankheiten (Psychosen) werden ätiologisch in zwei Hauptgruppen eingeteilt. Bei der einen bewirkt eine somatische Schädigung primär und sekundär am Gehirn die symptomatische oder exogene Psychose. Die sogenannte Gruppe der endogenen Psychosen ist in wesentlichen Anteilen auf anlagebedingte Faktoren zurückzuführen. Diese Erkrankungen werden auch als funktionelle Psychosen bezeichnet. Aus tatsächlicher oder scheinbarer psychischer Gesundheit heraus setzt ein psychischer Krankheitsprozeß ein, der bei endogenen Psychosen meist einen phasen- oder schubweisen Verlauf erkennen läßt. Die manisch-depressiven, schizoaffektiven und schizophrenen Syndrome als endogene Psychosen

sind in ihrer Entstehung wahrscheinlich auf biochemische Veränderungen zurückzuführen. Ätiologisch sind genetische Teilursachen anzunehmen, welche molekularbiologische Hirnstoffwechselstörungen verursachen. D.h. Veränderungen des genetischen Kodes können zu quantitativen oder qualitativen Verschiebungen von Enzymen und Transmittersubstanzen an Synapsen und Rezeptoren führen. Bei schizophrenen Syndromen stehen quantitative Veränderungen des Dopaminstoffwechsels im Vordergrund. Auch eine qualitative Veränderung der Transmittersubstanz ist wahrscheinlich (Transmethylierungshypothese). Damit werden bei den schizophrenen Syndromen die psychotischen Plus Symptome (Halluzinationen, Wahn, Denk- und Affektstörungen) und die Minus Symptome (Affektverflachung, emotionaler Rückzug, soziale Passivität, Apathie, Schwierigkeiten beim abstrakten Denken, Mangel an Spontanität, Flüssigkeit der Sprache) unterschieden (61).

1.6. Schizophrenien und Dopamin

Psychotische Krankheitsbilder mit schizophrener Plus Symptomatik korrelieren in hohem Maße mit einer exzessiven Freisetzung der Transmittersubstanz Dopamin in den zentralen Synapsen und einer Überstimulation postsynaptischer Dopaminrezeptoren in subkortikal-limbischen Hirnregionen. Im Gegensatz dazu bewirkt ein Dopaminmangel ein Parkinson-Syndrom mit Rigor, Tremor, Hypomimie und Mikrographie (61).

1.7. Neuroleptika

1.7.1. Antipsychotische Wirkung der Neuroleptika

Der therapeutische Wert neuroleptischer Arzneimittel zur Behandlung akuter psychotischer Syndrome sowie in der langfristigen Therapie chronisch schizophrener Kranker ist unbestreitbar. Das primäre neuroleptische Wirkprinzip beruht auf der Dämpfung des pathologisch überaktiven Dopaminsystems in limbischen Hirnarealen. Die antipsychotische Wirkung der Neuroleptika besteht folglich in einer wirksamen Dopaminrezeptorblockade, in erster Linie der postsynaptischen D2-Rezeptoren im limbischen System. Der D2-Rezeptor gilt als die Zielstruktur in der Behandlung psychotischer Phänomene (Abb. 2).

Eine Dopamin-D2-Rezeptorblockade im Bereich des Corpus striatum ist für die parkinsonartigen extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen der Neuroleptika verantwortlich (61).

1.7.2. Klinisch-pharmakologisches Wirkspektrum der Neuroleptika

Neuroleptika besitzen jedoch auch andere klinische Basiswirkungen unterschiedlicher Ausprägung. Die verschiedenen Neuroleptika sind durch spezifische klinische Wirkprofile auf der Basis verschiedener Rezeptorbindungsprofile charakterisiert. Denn die einzelnen Neuroleptika blockieren nicht nur Dopaminrezeptoren, sondern auch zentrale Noradrenalin-, Serotonin-, Acetylcholin- und Histaminrezeptoren, wobei die unterschiedliche Affinität der Neuroleptika zu den verschiedenen Rezeptoren eine wichtige Rolle spielt (61).

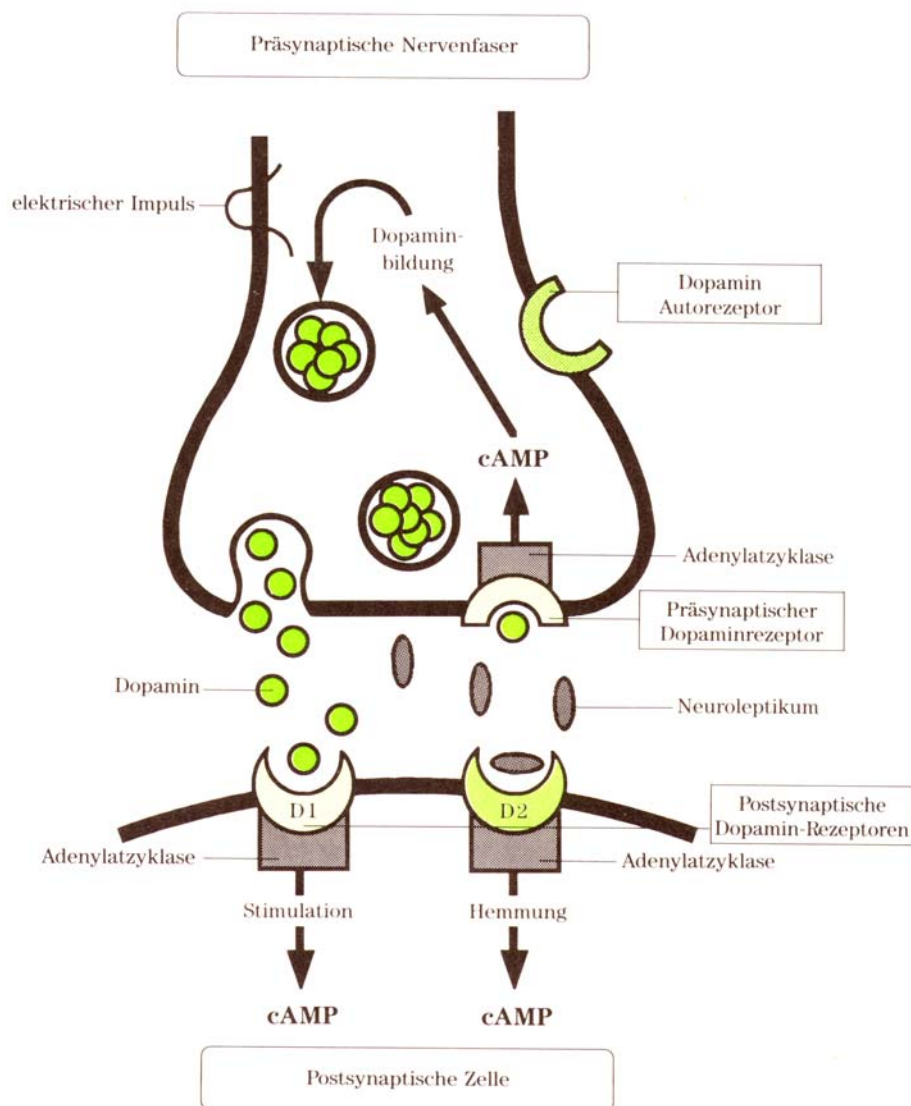


ABBILDUNG 2 Bindung der Neuroleptika am Dopamin-D2-Rezeptor

1.7.3. Einteilung der Neuroleptika

Im allgemeinen wird zwischen konventionellen bzw. klassischen und atypischen Neuroleptika differenziert.

Zu den klassischen Neuroleptika gehören hochpotente Neuroleptika wie Haloperidol oder Flupentixol sowie schwachpotente Medikamente wie Melperon und Promethazin.

Vertreter der atypischen Neuroleptika sind beispielsweise Zotepin, Clozapin, Olanzapin, Risperidon oder Amisulprid. Diese Präparate weisen keine bzw. eine reduzierte Inzidenz von

extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen und ein erweitertes antipsychotisches Wirkspektrum (zusätzlich günstige Beeinflussung von schizophrener Minussymptomatik) auf (61).

2. ZIELSTELLUNG

Es soll in der vorliegenden nuklearmedizinischen Arbeit bewertet werden, ob die $^{123}\text{Jod-IBZM-SPECT}$ mit semiquantitativer Auswertung zur differenzierten in-vivo-Beurteilung der Dopamin-D2-Rezeptorblockade unter Therapie mit Neuroleptika geeignet ist.

Die im Zeitraum von März 1998 bis April 2000 in der Universitätsklinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Martin-Luther-Universität 37 neuroleptikabehandelten und hirnszintigraphisch untersuchten Patienten sollten in die Bewertung einbezogen werden. Es wird bei allen Patienten, die sich jeweils einer Behandlung mit typischen und atypischen Neuroleptika unterzogen hatten, eine Hirnuntersuchung mit der Single-Photonen-Emissions-Computertomographie (SPECT) mit N-([1-ethyl-2-pyrroliidiny]methyl)-2-hydroxy-3-iodo-6-methoxybenzamide ($^{123}\text{Jod-IBZM}$) durchgeführt werden. Bei dem verwendeten Radiopharmakon $^{123}\text{Jod-IBZM}$ handelt es sich um ein lipidlösliches Benzamidderivat mit der Eigenschaft zur in-vivo-Darstellung der striatalen Dopamin-D2-Rezeptoren unter Einsatz der SPECT. Die Ergebnisse der SPECT-Untersuchungen werden mit acht altersentsprechenden Kontrollpatienten ohne Neuroleptikabehandlung verglichen. Zur Untersuchung aller 45 Probanden kommt eine CERASPECT-Kamera, eine spezielle Ringkamera der Firma ADAC, jetzt Philips, zur Anwendung.

Desweiteren soll die Arbeit hirnszintigraphisch die Affinität des atypischen Neuroleptikums Olanzapin zu den Dopamin-D2-Rezeptoren und eine eventuelle Dosisabhängigkeit des Pharmakons hinsichtlich der striatalen Dopamin-D2-Rezeptorblockade beurteilen. Schließlich soll in Verbindung mit den SPECT-Befunden das Auftreten von extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen unter Neuroleptikatherapie auf der Basis von Patientenfragebögen berücksichtigt werden.

3. PATIENTEN UND METHODIK

3.1. Methodik

3.1.1 Durchführung der Untersuchung am Patienten

Die Patienten erhielten zwei Tage vor und zwei Tage nach der Untersuchung 2 x 10 Tropfen Irenat oral zur Schilddrüsenblockade. Es wurden 185 MBq $^{123}\text{Jod-IBZM}$ intravenös injiziert. 90 Minuten nach dieser Injektion erfolgten die SPECT-Untersuchungen des Gehirns über 30 Minuten mit einem 3-segmentalen Ringkollimator mit NaJ-Ringkristall der CERASPECT-Kamera. Für die Patienten ist die Prozedur damit beendet. Es ergibt sich somit für jeden einzelnen Patienten ein Zeitaufwand von 120 Minuten.

Zur Untersuchung wurde der Patient in halbsitzender Position gelagert. Dabei wird der Patient so positioniert, dass der Ringdetektor den Kopf des Patienten umschließt und nur ein geringer Abstand zwischen Kopf und Ring während der Aufnahme besteht. Es bleibt hierbei die Sicht für den Patienten frei, ein mögliches Gefühl der Platzangst für den Probanden wird vermieden. Eine nuklearmedizinische Fachassistentin bzw. eine Facharzt für Nuklearmedizin stehen immer im Raum in unmittelbarer Nähe des Patienten.

Bei eventuell erforderlichen Wiederholungen der Untersuchung im Verlauf der Therapiekontrolle kann der Patient in gleicher Lage positioniert werden, so dass die Vergleichbarkeit der Untersuchungen gewährleistet ist und dadurch die Untersuchungsergebnisse reproduzierbar sind.

3.1.2. Charakteristika des Radiopharmakons $^{123}\text{Jod-IBZM}$

Bei dem für die Hirszintigraphie verwendeten Radiopharmakon $^{123}\text{Jod-IBZM}$ {N-[(1-ethyl-2-pyrroliidiny)methyl]-2-hydroxy-3-iodo-6-methoxybenzamide} handelt es sich um ein lipidlösliches Benzamidderivat mit Eignung zur in-vivo-Darstellung der cerebralen Dopamin-D2-Rezeptoren (Dopamin-D2-Antagonist) mit Hilfe der SPECT. $^{123}\text{Jod-IBZM}$ zeigt keine nachweisbare pharmakologische Wirkung und besitzt hinsichtlich der Rezeptorbindung eine hohe Selektivität und Affinität .

Auf Grund der hohen Dopamin-D2-Rezeptordichte in den Basalganglien im Vergleich zum Cortex gelingt mit $^{123}\text{Jod-IBZM}$ eine kontrastreiche Abbildung des Striatums mit infolgedessen Nutzung dieser Substanz in der Diagnostik von Basalganglienerkrankungen.

Nach Passage der Bluthirnschranke wird das Maximum der spezifischen striatalen Bindung ca. 40 Minuten p.i. erreicht und bleibt etwa 120 Minuten p.i. bestehen.

Die Behandlung mit Neuroleptika (ebenfalls Dopamin-D2-Rezeptorantagonisten) bewirkt eine Reduktion der spezifischen striatalen $^{123}\text{Jod-IBZM}$ -Aufnahme durch einen kompetitiven Mechanismus (59).

Bindungsaffinitäten des $^{123}\text{Jod-IBZM}$ wurden auch für Dopamin-D3-Rezeptoren nachgewiesen, jedoch nicht für D1-, D4- oder D5-Rezeptoren. Somit reflektieren $^{123}\text{Jod-IBZM-SPECT}$ -Studien sowohl die dopaminerge D2- als auch D3-Rezeptorbindungen (81).

Die durchschnittliche effektive Äquivalenzdosis für den Gesamtkörper Erwachsener beträgt: 0,034 mSv/MBq, für das Gehirn Erwachsener 0,0090. Höchste absorbierte Dosen für Erwachsene finden sich in der Schilddrüse mit 0,16 und Milz mit 0,059 sowie im unteren Dickdarm mit 0,064 mSv/MBq (59).

3.1.3. Bildakquisition

Alle 45 Patienten wurden mit einer CERASPECT-Kamera (Fa. ADAC, jetzt Philips) untersucht. Dabei handelt es sich um eine spezielle Ringkamera zur Durchführung von tomographischen Hirn-Untersuchungen. Die für die Bilddatenakquisition erforderlichen NaJ-Kristalle sind hier in einem ringförmigen Detektor angeordnet, welcher auf Grund seines geringen Abstandes zum Organ hochauflösende Hirn-SPECT-Untersuchungen erlaubt. Der Detektor ist für ^{123}Jod -Untersuchungen mit einem ^{123}Jod -Kollimator ausgestattet (Abb. 3).



ABBILDUNG 3 CERASPECT-Kamera der Universitätsklinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

3.1.4. Bildanalyse

Die Akquisitionsrohdaten wurden rechnergestützt mit Hilfe der gefilterten Rückprojektion rekonstruiert mit einem Hanning Filter, cutt-off-Frequenz $0,5 \text{ cm}^{-1}$. Zuvor erfolgte eine uniforme Schwächungskorrektur mit einem Schwächungskoeffizienten von $0,12 \text{ cm}^{-1}$. Anschließend konnten nach erfolgter Reorientierung die transversalen, sagittalen und frontalen Hirnschnittbilder erzeugt werden.

Neben einer qualitativen bzw. visuellen Bildanalyse wurde eine semiquantitative Beurteilung der spezifischen striatalen $^{123}\text{Jod-IBZM}$ -Bindung in der SPECT vorgenommen. Es wurden Quotienten aus den relativen Impulsraten (mean counts/pixel) der „regions of interest“ (ROI) von Basalganglien und einem Referenzareal im Frontalcortex berechnet. Grundlage hierfür bildeten jeweils zwei benachbarte, addierte Transversalschichten (Abb. 4). Die Konturfindung der „regions of interest“ erfolgte visuell.

Die Wahl des Frontalcortex als Referenzareal für die unspezifische $^{123}\text{Jod-IBZM}$ -Bindung in der SPECT erfolgte in Anlehnung an ähnliche cerebrale SPECT-Studien mit $^{123}\text{Jod-IBZM}$ (9,7), welche zur semiquantitativen Auswertung cerebraler $^{123}\text{Jod-IBZM}$ -Studien ebenfalls den Frontalcortex heranzogen. Bei der Etablierung dieser Technik wurde initial die Dopamin-D2-Rezeptorverteilung im menschlichen Gehirn berücksichtigt. Mittels einer quantitativen autoradiographischen Untersuchung am postmortalen menschlichen Gehirn konnte die detaillierte anatomische Distribution von D2-Rezeptoren bestimmt werden (12). Mit Hilfe des spezifischen D2-Agonisten [3H]CV 205-502 und des Antagonisten [3H]Spiroperidol wurden die höchsten Dichten von D2-Rezeptoren im Nucleus caudatus, Putamen, Nucleus accumbens und Tuberculus olfactorium gefunden, gefolgt von der Substantia nigra mit Schwerpunkt auf die Pars compacta. Niedrigere, aber immer noch signifikante Dichten waren assoziiert mit dem lateralen Anteil des Globus pallidus und den CA1- und CA3-Feldern des Hippocampus. Der mediale Anteil des Globus pallidus, Gyrus dentatus und Corpus amygdala zeigten niedrige bis sehr niedrige D2-Rezeptor-Dichten. Fast zu negierende Mengen von D2-Rezeptoren wurden im Bulbus olfactorium, Diencephalon, Hirnstamm, Cerebellum und den meisten Anteilen des Neocortex beobachtet. Daraus resultiert für unsere Arbeit die Rechtfertigung zur Verwendung des Frontalcortex als Referenzareal in der semiquantitativen Auswertung der $^{123}\text{Jod-IBZM}$ -SPECT.

Ausgehend von diesen autoradiographischen Erkenntnissen über die Verteilung und Dichte von Dopamin-D2-Rezeptoren im menschlichen Gehirn wurden in einer dann klinisch orientierten, grundlegenden Arbeit von Schwarz et al. (70) Patienten mit Parkinsonismus

vergleichend mit $^{123}\text{Jod-IBZM-SPECT}$ und $^{11}\text{C-Raclopride}$ untersucht. Einerseits war das Ergebnis dieser Studie, dass die striatale $^{123}\text{Jod-IBZM-Bindung}$ signifikant korreliert mit der $^{11}\text{C-Raclopride-Bindung}$, so dass die klinische Verwendbarkeit des Radiopharmakons $^{123}\text{Jod-IBZM}$ bestätigt wurde. Die $^{11}\text{C-Raclopride-Bindung}$ an Dopamin-D2-Rezeptoren wurde exakt widergespiegelt durch die $^{123}\text{Jod-IBZM-SPECT}$ mit der allgemein gültigen Einschränkung, dass das PET-Verfahren absolute quantitative Prozesse, wie eine intraindividuelle Zunahme der striatalen Dopamin-D2-Rezeptor-Bindung genauer erfassen kann. Ein wesentlicher Aspekt dieser Arbeit war außerdem der Vergleich von Referenzarealen in der semiquantitativen Auswertung der $^{123}\text{Jod-IBZM-SPECT}$. D.h. es wurden zur Beurteilung der striatalen $^{123}\text{Jod-IBZM-Bindung}$ in der SPECT die Quotienten von Basalganglien/Frontalcortex, Basalganglien/Occipitalcortex sowie Basalganglien/Cerebellum berechnet. Es zeigte sich hierbei, dass keine signifikanten Unterschiede der striatalen $^{123}\text{Jod-IBZM-Bindung}$ zwischen den verschiedenen Quotienten existierten, gleichgültig, welche Referenzregion für die unspezifische $^{123}\text{Jod-IBZM-Bindung}$ in der SPECT verwendet wurde. Allerdings zeigten die Basalganglien/Cerebellum-Quotienten der $^{123}\text{Jod-IBZM-SPECT}$ im Vergleich zu den in der $^{11}\text{C-Raclopride-PET}$ ermittelten Quotienten eine höhere statistische Varianz, so daß trotz ebenso verschwindend geringer Dopamin-D2-Rezeptordichte im Cerebellum wie im Cortex von den Autoren der Frontal- oder Occipitalcortex als Referenzareal zur Berechnung der spezifischen striatalen $^{123}\text{Jod-IBZM-Bindung}$ bevorzugt werden würde (70).

Ausgehend von den Ergebnissen dieser Arbeit entschieden wir uns für die Wahl des Frontalcortex als kortikale Referenzregion in der semiquantitativen Auswertung der $^{123}\text{Jod-IBZM-Untersuchungen}$.

In einer methodischen Arbeit von Menzel et al. über den Einfluß verschiedener ROI-Techniken auf das Ergebnis des Striatum/Frontalcortex-Quotienten in der semiquantitativen cerebralen $^{123}\text{Jod-IBZM-SPECT}$ konnte außerdem gezeigt werden, dass der resultierende Quotient in erster Linie abhängig ist von der räumlichen Auflösung der verwendeten Gammakamera und in nur relativ geringem Ausmaß von der verwendeten ROI-Technik (45).

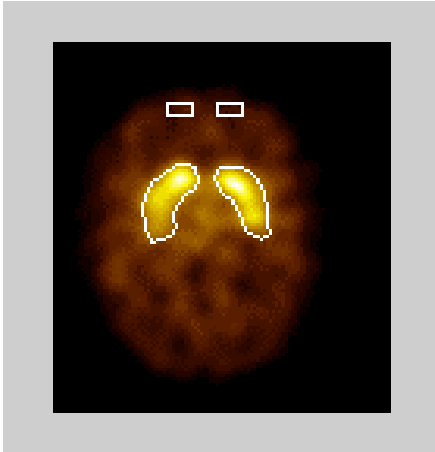


ABBILDUNG 4 Transversalschnitt (2 Schichten) eines $^{123}\text{Jod-IBZM}$ -Szintigramms mit den „regions of interest“ der Basalganglien und des Frontalcortex.

Die mittlere spezifische striatale $^{123}\text{Jod-IBZM}$ -Bindung in der SPECT der neuroleptisch-behandelten Patienten wurde u.a. als Prozentwert der mittleren striatalen $^{123}\text{Jod-IBZM}$ -Bindung des Kontrollkollektivs ausgedrückt.

3.2. Patienten

37 Patienten, 28 männliche und 9 weibliche, wurden im Zeitraum von März 1998 bis April 2000 untersucht. Das mittlere Alter der Probanden betrug 30 Jahre. In die Untersuchungen des altersentsprechenden Kontrollkollektivs ohne Neuroleptikatherapie wurden im Zeitraum von März 1998 bis Juli 2002 8 Patienten, 3 männliche und 5 weibliche, im mittleren Alter von 35 Jahren einbezogen (Tab. 2).

Die neuroleptische Behandlung der Patienten sowie die Überwachung und Erfassung von Nebenwirkungen erfolgten in der Universitätsklinik und Poliklinik für Psychiatrie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg. Die Patienten wurden zur $^{123}\text{Jod-IBZM}$ -SPECT-Untersuchung in die Universitätsklinik und Poliklinik für Nuklearmedizin überwiesen.

Tabelle 2

Klinische Grunddaten der Patienten und Kontrollen

	Patienten	Kontrollen	p-Wert
Anzahl	37	8	
Lebensalter (Jahre)	30,1 ± 10,3	34,6 ± 7,9	0,35

3.2.1. Erkrankungen der Patienten unter Neuroleptikatherapie

Von den 37 neuroleptikabehandelten Patienten litten 21 unter einer Schizophrenie, 13 unter einer schizoaffektiven Erkrankung, zwei unter einer drogeninduzierten Psychose und ein Patient unter einer paranoiden Psychose entsprechend DSMIII-Kriterien (1).

Tab. 3 beinhaltet die eingesetzten Neuroleptika und ihre jeweilige Dosierung

TABELLE 3

Neuroleptika-Dosierungen

Substanz	N = Patientenzahl	Dosis (mg)/die
Olanzapin	14	10 – 30
Clozapin	6	300 – 700
Risperidon	5	4 – 6
Amisulprid	4	400 – 1200
Flupentixol	8	10 – 20

3.2.2. Rezeptorbindungsprofile der zur Behandlung verwendeten Neuroleptika

Die Patienten wurden mit den atypischen Neuroleptika Olanzapin, Clozapin, Risperidon, Amisulprid und dem klassischen Neuroleptikum Flupentixol in unterschiedlichen Dosierungen behandelt. Diese Medikamente besitzen charakteristische Rezeptorbindungsprofile, welche die verschiedenartigen klinischen Wirkprofile vermitteln.

- **Olanzapin und Clozapin** zählen zu den atypischen Neuroleptika. Sie weisen eine positive Beeinflussung der Minussymptomatik, geringe D2-Affinität und eine deutliche Serotonin-, Noradrenalin-, Histamin- und Acetylcholinblockade auf (61).
- **Risperidon**, ebenfalls ein atypisches Psychopharmakon, führt zur positiven Beeinflussung der Plus- und Minussymptomatik. Es bedingt einen antidepressiven Effekt, ist ein potenter Serotonin 2- und D2-Antagonist und weist eine Affinität zu Histamin- und Noradrenalinrezeptoren auf, nicht zu Acetylcholinrezeptoren (3).
- **Amisulprid** bindet selektiv mit einer hohen Affinität an D2- und D3-Rezeptoren. Es zeigt keine Affinität zu D1-, D4- und D5-Rezeptor-Subtypen sowie zu Serotonin-, alpha-adrenergen, H1- und cholinergen Rezeptoren. Die klinische Wirksamkeit besteht in der Beeinflussung der Positiv- wie auch Negativsymptomatik schizophrener Störungen (19).
- **Flupentixol** als klassisches Neuroleptikum besitzt eine starke Affinität zu D1- und D2-Rezeptoren, blockiert aber auch Serotonin- und Noradrenalinrezeptoren und zählt zu den hochpotenten Neuroleptika (61).

3.2.3. Unified Parkinson`s Disease Rating Scale (UPDRS) zur Bewertung der Leistungsfähigkeit und extrapyramidal-motorischer Störungen der von uns untersuchten Patienten

Zur Beurteilung von klinischen Nebenwirkungen unter Neuroleptikatherapie wurde die sich auch für die aktuelle Fragestellung der Arbeit eignende „Unified Parkinson`s Disease Rating Scale“, abgekürzt „UPDRS“, herangezogen. Dabei handelt es sich um Fragebögen, die den Patienten ausgehändigt wurden. Die Patienten füllten diese Fragebögen selbst aus.

- UPDRS II hilft zur klinischen Bewertung der Leistungsfähigkeit.
- UPDRS III dient der Einschätzung extrapyramidal-motorischer Störungen.

Die Ermittlung der beiden Scores in jeweils skalierten Werten von 0 – 4 erfolgte subjektiv durch Selbstbewertung der Patienten unter Anleitung und unter Zuhilfenahme des standardisierten Fragebogens. In der statistischen Analyse verwendet wurde jeweils die Summe der Skalenwerte von UPDRS II und III. Die nachfolgende Tabelle 4 zeigt eine Zusammenfassung der erfragten Körperfunktionen für beide Skalen. Die kompletten Patientenfragebögen befinden sich in der Anlage.

TABELLE 4
Symptome der Unified Parkinson`s Rating Scale (UPDRS)

UPDRS II 0-4	UPDRS III 0-4
Derzeitige Leistungsfähigkeit	Motorik (extrapyramidal-motorische Symptome)
<ul style="list-style-type: none"> • Sprache • Speichelfluß • Schlucken • Handschrift • Umgang mit Essbesteck • An- und Auskleiden • Körperpflege • Umdrehen im Bett • Stürze • Freezing (plötzliches Erstarren) • Gehen • Tremor • Sensorische Beschwerden 	<ul style="list-style-type: none"> • Sprache • Gesichtsausdruck • Ruhetremor • Halte- und Aktionstremor • Rigor • Finger-Tapping • Handbewegungen • Rasche Handbewegungen • Foot Tapping • Von Stuhl aufstehen • Haltung • Gang • Haltungsstabilität • Bradykinese

In einer Korrelationsanalyse wurde nach einem Zusammenhang zwischen der striatalen ¹²³Jod-IBZM-Aufnahme im Szintigramm und dem Grad klinischer Beeinträchtigung der Patienten unter Therapie mit verschiedenen Neuroleptika durch Benutzung der beiden oben aufgeführten UPDRS-Skalen gesucht.

3.2.4. Statistische Analyse

Die Messwerte wurden zusammenfassend als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Der Vergleich der Mittelwerte erfolgte mit den Tests nach Mann-Whitney und Kruskal-Wallis. Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0,05$ wurde als signifikant betrachtet (63). Zur Untersuchung von Zusammenhängen zwischen den klinischen Daten UPDRS II und III einerseits und den Messwerten der spezifischen striatalen $^{123}\text{Jod-IBZM}$ -Bindung in der SPECT (mittlere Basalganglien-/Frontalcortex-Quotienten) erfolgte eine Korrelationsanalyse mit dem Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman (63). Die Daten wurden mit Hilfe des Statistikprogramms StatView 4.5. für Macintosh ausgewertet.

4. ERGEBNISSE

Einleitend soll beschrieben werden, dass der in der semiquantitativen Analyse berechnete Basalganglien/Frontalcortex-Quotient der $^{123}\text{Jod-IBZM-SPECT}$ die striatale $^{123}\text{Jod-IBZM}$ -Bindung im Gehirn ausdrückt. Wenn der Basalganglien/Frontalcortex-Quotient hoch ist, spiegelt dies eine hohe striatale $^{123}\text{Jod-IBZM}$ -Bindung in der SPECT wider. Eine hohe striatale $^{123}\text{Jod-IBZM}$ -Bindung in der SPECT ist invers mit einer niedrigen Dopamin-D2-Rezeptorblockade unter Therapie mit einem gegebenen Neuroleptikum assoziiert.

4.1. Striatale $^{123}\text{Jod-IBZM}$ -Bindung in der SPECT aller neuroleptisch behandelten Patienten im Vergleich zu den Kontrollen

Der Mittelwert des striatofrontalen Quotienten des Kontrollkollektives betrug 2,13 und der der neuroleptisch behandelten Patienten 1,52 (Tab. 5). Es besteht eine signifikant erniedrigte striatale $^{123}\text{Jod-IBZM}$ -Bindung in der SPECT aller neuroleptisch behandelten Patienten, gemessen an den Kontrollen.

TABELLE 5

$^{123}\text{Jod-IBZM}$ -Basalganglien/Frontalcortex-Quotienten der neuroleptisch behandelten Patienten und der Kontrollpatienten (Mann-Whitney)

Gruppen	MW \pm StAW	n	p-Wert
Ohne NL-Therapie	2,13 \pm 0,15	8	
Unter NL-Therapie	1,52 \pm 0,14	37	0,003

NL=Neuroleptika; MW=Mittelwert; StAW=Standardabweichung; n=Anzahl; p-Wert=Signifikanzniveau

4.2. Vergleich der striatalen $^{123}\text{Jod-IBZM}$ -Bindung in der SPECT der neuroleptisch behandelten Patienten mit den Kontrollen in Abhängigkeit vom Medikamententyp

Vergleicht man die Dopamin-D2-Rezeptorblockade unter den verwendeten Neuroleptika mit jener der Kontrollgruppe, so findet man eine signifikant erniedrigte striatale $^{123}\text{Jod-IBZM}$ -Bindung in der SPECT jeder neuroleptisch behandelten Patientenuntergruppe im Vergleich zum Kontrollkollektiv.

Die höchste $^{123}\text{Jod-IBZM}$ -Bindung in der SPECT und damit niedrigste Dopamin-D2-Rezeptorblockade fand sich unter Therapie mit den atypischen Neuroleptika Amisulprid mit 77% $^{123}\text{Jod-IBZM}$ -Bindung sowie Clozapin mit 76% $^{123}\text{Jod-IBZM}$ -Bindung.

Die geringste $^{123}\text{Jod-IBZM}$ -Bindung in der SPECT war unter Flupentixol nachweisbar mit 69 % im Vergleich zum Kontrollkollektiv.

Eine deutliche Dopamin-D2-Rezeptorblockade bzw. erniedrigte $^{123}\text{Jod-IBZM}$ -Bindung in der SPECT zeigte sich auch unter Olanzapin mit 70 % und unter Risperidon mit 72% der $^{123}\text{Jod-IBZM}$ -Bindung der Kontrollen, vergleichbar der durch Flupentixol hervorgerufenen Dopamin-D2-Rezeptorblockade bzw. $^{123}\text{Jod-IBZM}$ -Bindung in der SPECT (Tab.6).

Tabelle 6 enthält die deskriptive Statistik der spezifischen striatalen $^{123}\text{Jod-IBZM}$ -Bindung in der SPECT der verschiedenen Patientengruppen einschließlich Einzelvergleiche der Neuroleptika-Gruppen mit den Kontrollen durch Mann-Whitney-Test.

Die Mittelwerte der striatalen $^{123}\text{Jod-IBZM}$ -Bindung in der SPECT – getrennt nach verabreichtem Medikament - sind in der Abbildung 5 nachfolgend graphisch dargestellt.

TABELLE 6

Deskriptive Statistik der ^{123}Jod -IBZM-Basalganglien/Frontalcortex-Quotienten und Testung der Neuroleptika-Patientengruppen, getrennt nach verabreichtem Medikament, im Vergleich mit den Neuroleptika-naiven Patienten
(Mann-Whitney)

Neuroleptikum	N	MW \pm StAW	Range	%	p-Wert
NL-naiv	5	2,13 \pm 0,15	2,00 – 2,37	100	
Flupentixol	8	1,46 \pm 0,11	1,23 – 1,56	69	0,003
Clozapin	6	1,63 \pm 0,12	1,53 – 1,84	76	0,006
Olanzapin	14	1,48 \pm 0,11	1,23 – 1,66	70	0,001
Risperidon	5	1,53 \pm 0,10	1,42 – 1,63	72	0,009
Amisulprid	4	1,63 \pm 0,21	1,41 – 1,86	77	0,014

NL=Neuroleptika; MW=Mittelwert; StAW=Standardabweichung; %=% der mittleren ^{123}Jod -IBZM-Bindung in der SPECT der Kontrollen; p-Wert=Signifikanzniveau

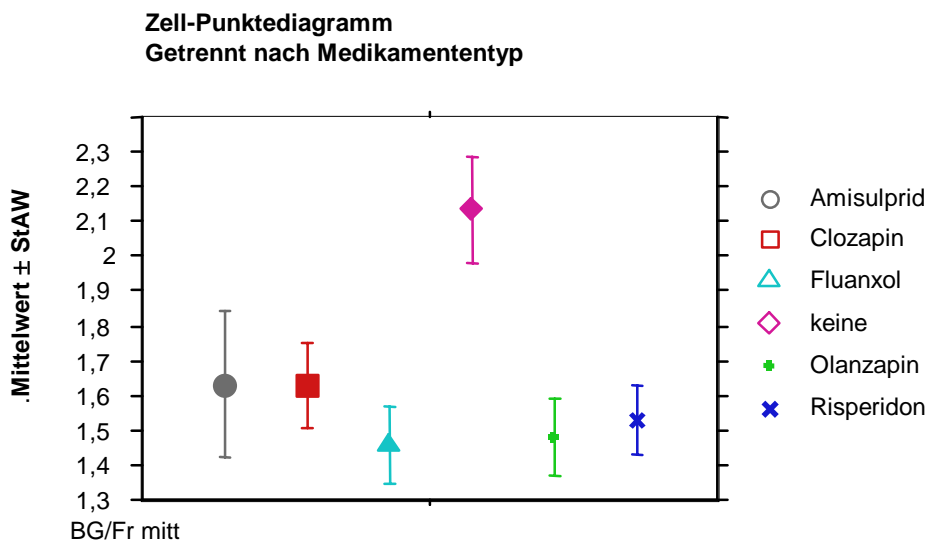


ABBILDUNG 5 Deskriptive Statistik der spezifischen striatalen ^{123}Jod -IBZM-Bindung in der SPECT der einzelnen Patientengruppen unter Neuroleptikatherapie sowie ohne Medikation.
BG/Fr mitt=mittlerer Basalganglien/Frontalcortex-Quotient

Die nachfolgende Abbildung enthält Beispiele von $^{123}\text{Jod-IBZM}$ -Szintigrammen unter Einwirkung verschiedener Neuroleptika. Erkennbar sind die niedrige $^{123}\text{Jod-IBZM}$ -Bindung in der SPECT bzw. hohe Dopamin-D2-Rezeptorblockade unter Flupentixol, aber auch unter Risperidon mit entsprechend niedrigeren striatofrontalen Quotienten. (Abb. 6).

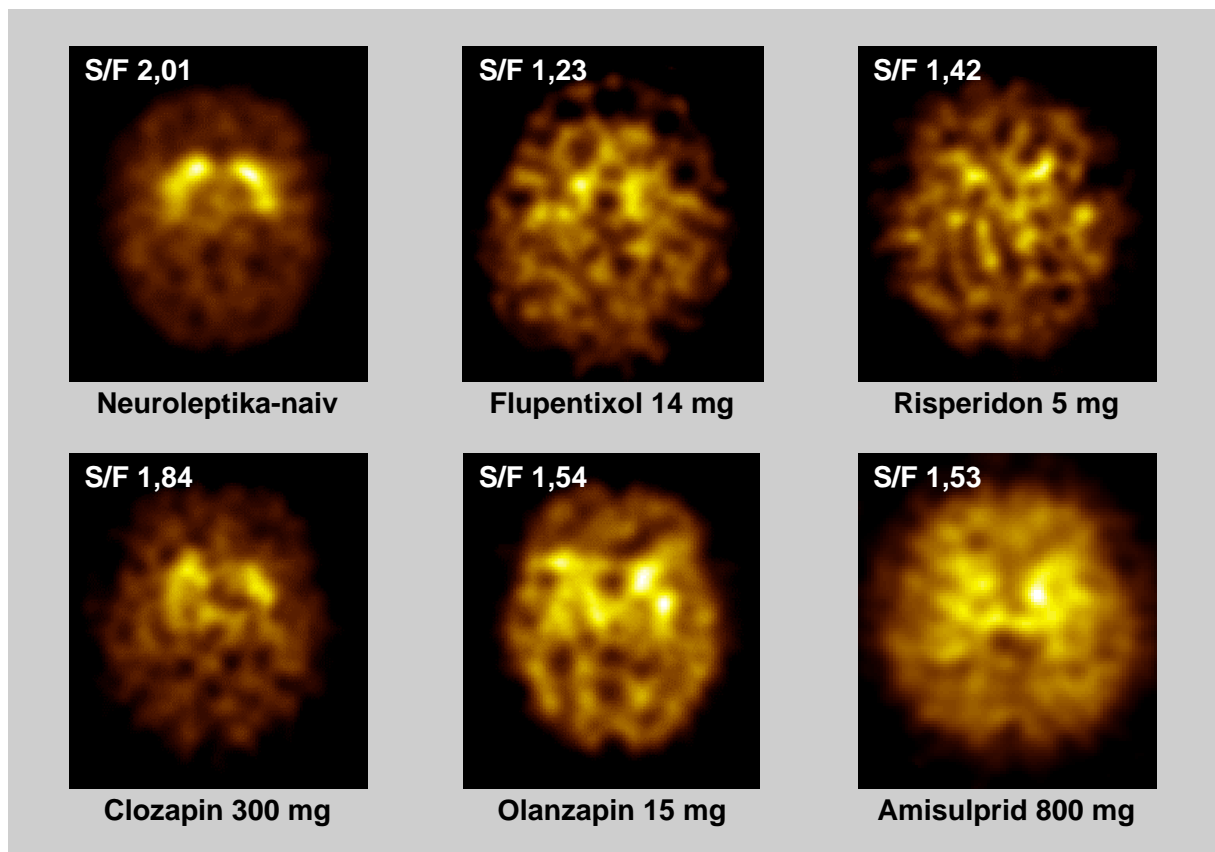


ABBILDUNG 6 Striatofrontale Quotienten (S/F) in der $^{123}\text{Jod-IBZM}$ -SPECT unter Therapie mit verschiedenen Neuroleptika (Transversalschnitte)

4.3. Globaler und Einzelgruppenvergleich der neuroleptisch behandelten Patienten untereinander

Eine globale Prüfung durch Kruskal-Wallis-Test ergab, dass signifikante Unterschiede der spezifischen striatalen $^{123}\text{Jod-IBZM}$ -Bindung in der SPECT innerhalb der Gruppe der neuroleptisch behandelten Patienten bzw. zwischen den Untergruppen existieren (p-Wert 0,001).

Nachfolgend wurde dann ein Einzelgruppenvergleich der striatalen $^{123}\text{Jod-IBZM}$ -Aufnahme in der SPECT unter einem Neuroleptikum gegen die jeweils anderen Substanzgruppen

durchgeführt. Dabei war in der Gruppe der Flupentixol-behandelten Patienten eine signifikant niedrigere striatale $^{123}\text{Jod-IBZM}$ -Aufnahme in der SPECT als unter Clozapin-Therapie erkennbar (p-Wert 0,01). Unter Olanzapinbehandlung war die striatale $^{123}\text{Jod-IBZM}$ -Bindung in der SPECT wiederum signifikant geringer als unter Clozapin-Therapie (p-Wert 0,019). Bei Behandlung mit Olanzapin zeigte sich eine vergleichbare Dopamin-D2-Rezeptorblockade wie unter Flupentixol (p-Wert 0,89) – Tab. 7.

TABELLE 7

Vergleich der $^{123}\text{Jod-IBZM}$ -Basalganglien/Frontalcortex-Quotienten der neuroleptisch behandelten Patientengruppen untereinander (Mann-Whitney)

Getestete Gruppen	MW \pm StAW	Mittlerer Rang	p-Wert
A. Olanzapin	1,48 \pm 0,11	8,46	
Vs. Clozapin	1,63 \pm 0,12	15,30	0,019
Vs. Risperidon	1,53 \pm 0,10	11,20	0,58
Vs. Amisulprid	1,63 \pm 0,21	12,50	0,20
Vs. Flupentixol	1,46 \pm 0,11	11,25	0,89
B. Clozapin	1,63 \pm 0,12	7,17	
Vs. Risperidon	1,53 \pm 0,10	4,60	0,20
Vs. Flupentixol	1,46 \pm 0,11	5,13	0,01
Vs. Amisulprid	1,63 \pm 0,21	5,25	0,83
C. Risperidon	1,53 \pm 0,10	8,30	
Vs. Flupentixol	1,46 \pm 0,11	6,19	0,34
Vs. Amisulprid	1,63 \pm 0,21	5,50	0,62
D. Amisulprid	1,63 \pm 0,21	8,12	
Vs. Flupentixol	1,46 \pm 0,11	5,69	0,27

MW=Mittelwert; StAW=Standardabweichung; p-Wert=Signifikanzniveau

4.4. Zusammenhang zwischen Olanzapindosierung und striataler $^{123}\text{Jod-IBZM}$ -Bindung in der SPECT bzw. Dopamin-D2-Rezeptorblockade

Die mit Olanzapin behandelten Patienten erhielten unterschiedliche Dosierungen von 10, 15, 20 und 30 mg täglich. Daher wurde geprüft, ob eine unterschiedliche Olanzapindosis zu einer veränderten striatalen $^{123}\text{Jod-IBZM}$ -Bindung in der SPECT führt. Der allgemeine Gruppenvergleich der striatalen $^{123}\text{Jod-IBZM}$ -Bindung in der SPECT innerhalb der vier dosisabhängigen Gruppen nach Kruskal-Wallis erbrachte noch keinen signifikanten Unterschied (p-Wert 0,26), wie in Tab. 8 dargestellt.

TABELLE 8

$^{123}\text{Jod-IBZM}$ -Basalganglien/Frontalcortex-Quotienten unter Therapie mit Olanzapin bei unterschiedlichen Dosierungen

Patientenanzahl der Olanzapin-Untergruppe	Dosis in mg	MW \pm StAW
1	10	1,66
3	15	1,51 \pm 0,08
5	20	1,48 \pm 0,08
5	30	1,42 \pm 0,11

MW=Mittelwert; StAW=Standardabweichung

Wie aus Tabelle 8 hervorgeht, wurden umso niedrigere $^{123}\text{Jod-IBZM}$ -Basalganglien/Frontalcortex-Quotienten errechnet, je höher die Olanzapindosis war. Es kommt zu einer Abnahme der striatalen $^{123}\text{Jod-IBZM}$ -Bindung in der SPECT in Abhängigkeit von einer höheren Olanzapindosis, obwohl noch keine statistische Signifikanz wegen der geringen Fallzahl ermittelt werden konnte.

Das nachfolgende Bildbeispiel zweier Patienten demonstriert im Einzelfall die relativ hohe Dopamin-D2-Rezeptorblockade bzw. den niedrigen striatofrontalen Quotienten im $^{123}\text{Jod-IBZM}$ -Szintigramm unter höherer Olanzapindosierung im Unterschied zu einer niedrigeren Olanzapindosis (Abb. 7).

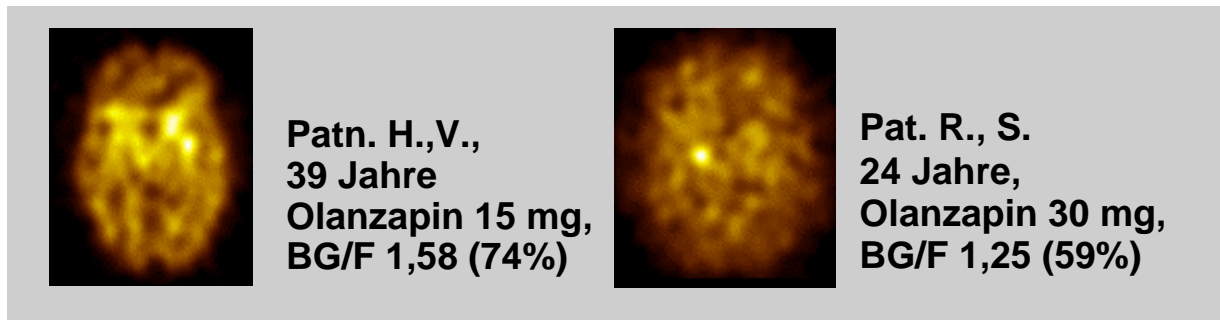


ABBILDUNG 7 Transversalschnitte und Basalganglien/Frontalcortex-Quotienten (BG/F) von ^{123}Jod -IBZM-Szintigrammen zweier Patienten mit einer niedrigeren und einer höheren Olanzapindosis

4.5. Aufgetretene Nebenwirkungen hinsichtlich Leistungsfähigkeit und Motorik unter verschiedenen Neuroleptikatherapien bzw. Zusammenhang zwischen spezifischer striataler ^{123}Jod -IBZM-Bindung in der SPECT und dem Grad der extrapyramidal-motorischen Störungen und Leistungsfähigkeit

Die klinischen Nebenwirkungen unter neuroleptischer Behandlung wurden mit Hilfe der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) – wie im Kapitel Patienten und Methodik ausgeführt – erfaßt.

Es wurde untersucht, ob eine Korrelation zwischen den Skalenwerten von UPDRS II (derzeitige Leistungsfähigkeit) bzw. UPDRS III (extrapyramidal-motorische Störungen) einerseits und der striatalen ^{123}Jod -IBZM-Aufnahme in der SPECT unter neuroleptischer Therapie (gestaffelt nach den verschiedenen Substanzgruppen) bestand. Die Korrelationsanalyse ergab keine Korrelation bezüglich beider Hauptmerkmale und der striatalen ^{123}Jod -IBZM-Bindung in der SPECT bzw. der Dopamin-D2-Rezeptorblockade.

Im Ergebnis finden sich in der Arbeit die deutlichsten extrapyramidal-motorischen Störungen unter Risperidon, gefolgt von Flupentixol. Unter Clozapin traten keine extrapyramidal-motorischen Störungen auf, unter Olanzapin minimale Störungen. Unter Amisulprid verspürten die Patienten ebenso wenig extrapyramidal-motorische Störungen wie unter Olanzapin. Bei Behandlung mit Flupentixol und Risperidon war jedoch die spezifische striatale ^{123}Jod -IBZM-Bindung in der SPECT nicht signifikant mit dem UPDRS III-Score (also dem Grad extrapyramidal-motorischer Nebenwirkungen) korreliert (Tabelle 9).

TABELLE 9

UPDRS II-Scores (**derzeitige Leistungsfähigkeit**) und UPDRS III-Scores (**extrapyramidal-motorische Störungen – EPS**) unter Neuroleptikatherapie

Untersuchung von möglichen Korrelationen zwischen ¹²³Jod-IBZM-

Basalganglien/Frontalcortex-Quotienten und UPDRS II bzw. III mit dem Spearmanschen Rangkorrelationskoeffizienten

Medikation	MW ± StAW	Range	Rho	p-Wert
UPDRS II				
Flupentixol	1,5 ± 1,1	0-3	0,339	0,37
Olanzapin	0,1 ± 0,3	0-1	0,364	0,19
Clozapin	2,5 ± 1,2	1-4	0,643	0,15
Amisulprid	0,5 ± 0,6	0-1	0,100	0,86
Risperidon	4,2 ± 3,3	0-9	0,225	0,65
UPDRS III				
Flupentixol	7,8 ± 4,9	3-18	0,119	0,75
Olanzapin	0,4 ± 1,0	0-3	0,12	0,65
Clozapin	0	0	-	-
Amisulprid	0,3 ± 0,5	0-1	0,000	>0,99
Risperidon	14,2 ± 7,1	7-26	0,575	0,25

MW=Mittelwert der Skalenwerte von UPDRS II und III; StAW=Standardabweichung; Range der Skalenwerte von UPDRS II und III; Rho=Spearmanscher Rangkorrelationskoeffizient; p-Wert=Signifikanzniveau

Zur graphischen Beschreibung der UPDRS-Scores II und III unter neuroleptischer Behandlung sind nachfolgend Diagramme abgebildet, welche die subjektiv empfundene Beeinträchtigung der Leistungsfähigkeit und den höheren Grad von extrapyramidal-motorischen Störungen unter dem klassischen Neuroleptikum Flupentixol sowie unerwarteterweise unter dem atypischen Neuroleptikum Risperidon darstellen (Abb. 8 und 9).

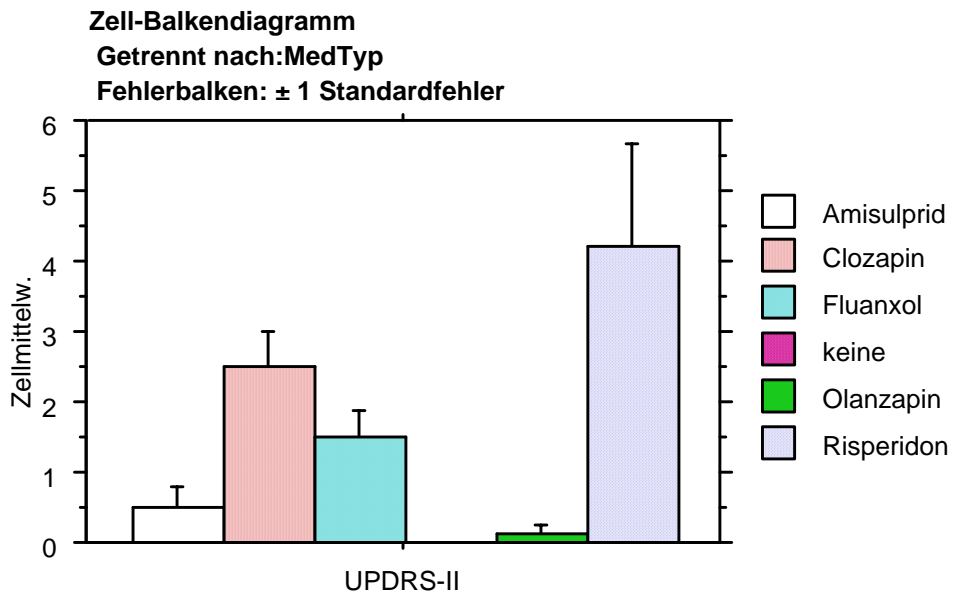


ABBILDUNG 8 Graphische Mittelwertdarstellung des UPDRS-II-Scores (derzeitige Leistungsfähigkeit) unter Therapie mit verschiedenen Neuroleptika
Zellmittelw.= Zellmittelwert

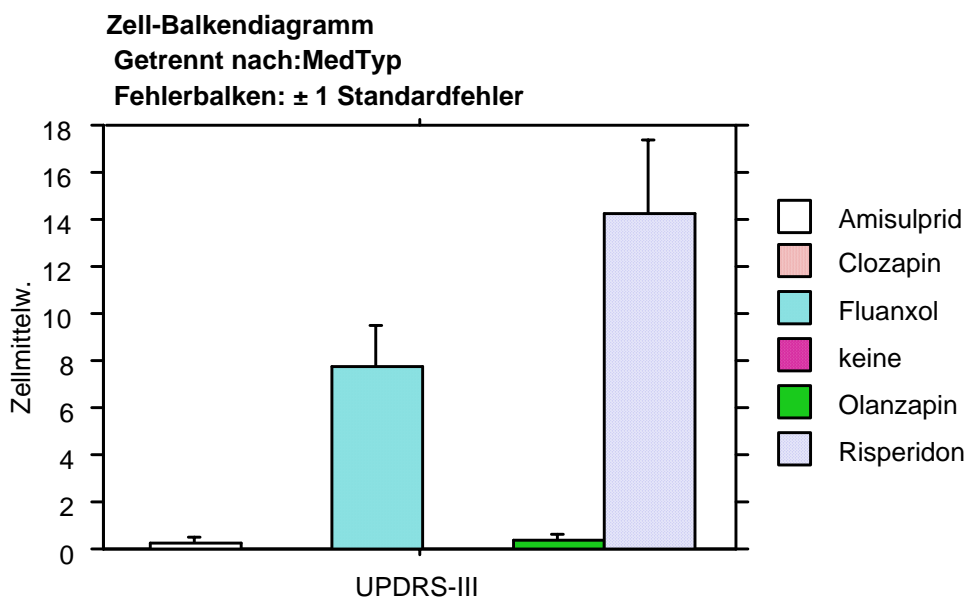


ABBILDUNG 9 Graphische Mittelwertdarstellung des UPDRS-III-Scores (extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen) unter Therapie mit verschiedenen Neuroleptika
Zellmittelw.= Zellmittelwert

5. DISKUSSION

Das Thema der Arbeit lautet: Beurteilung der striatalen Dopamin-D2-Rezeptorblockade durch Neuroleptika mit Hilfe der $^{123}\text{Jod-IBZM-SPECT}$.

Es sollte in dieser Arbeit geprüft werden, ob die $^{123}\text{Jod-IBZM-SPECT}$ als funktionsorientiertes, nuklearmedizinisches Schnittbildverfahren zur Bewertung des dopaminergen Neurotransmittersystems im Gehirn unter Therapie mit Neuroleptika als eine Methode der medizinischen in-vivo-Bildgebung geeignet ist.

Bekanntermaßen erlaubt die Hirszintigraphie die regionale Erfassung von normalen und krankhaften Funktionsprozessen des Gehirns (68). So gelingt mit Hilfe der SPECT in besonderer Weise die Abbildung des dopaminergen Systems. Die SPECT ermöglicht eine semiquantitative Beurteilung der postsynaptischen Dopaminrezeptoren, insbesondere der cerebralen Dopamin-D2-Rezeptoren (36). Als spezifischer Radioligand wurde hierbei $^{123}\text{Jod-IBZM}$, der Gruppe der Benzamide zugehörig, verwendet. Als Dopamin-D2-Rezeptorantagonist ist er der bekannteste und praktikabelste D2-Rezeptorligand mit der Eigenschaft zur in-vivo-Darstellung der striatalen Dopamin-D2-Rezeptoren unter Einsatz der SPECT (58). $^{123}\text{Jod-IBZM}$ zeigt keine pharmakologische Wirkung und besitzt hinsichtlich Rezeptorbindung eine hohe Selektivität und Affinität. Auf Grund der hohen Dopamin-D2-Rezeptordichte in den Basalganglien im Vergleich zum Cortex gelingt $^{123}\text{Jod-IBZM}$ in der SPECT eine kontrastreiche Abbildung des Striatums mit infolgedessen Nutzung dieser Substanz in der Diagnostik von Basalganglienerkrankungen. Die Behandlung mit Neuroleptika, auch Dopamin-D2-Rezeptorantagonisten, bewirkt eine Reduktion der spezifischen striatalen $^{123}\text{Jod-IBZM}$ -Aufnahme durch einen kompetitiven Mechanismus (59). Zur Bildakquisition wurde eine hochauflösende CERASPECT-Kamera verwendet. Es handelt es sich um eine spezielle Ringkamera zur Durchführung von tomographischen Hirnuntersuchungen. Die Akquisitionsrohdaten wurden rechnergestützt mit Hilfe der gefilterten Rückprojektion rekonstruiert mit einem Hanning-Filter. Zuvor erfolgte eine uniforme Schwächungskorrektur mit einem Schwächungskoeffizienten von $0,12\text{ cm}^{-1}$. Anschließend konnten nach erfolgter Reorientierung die transversalen, sagittalen und frontalen Hirnschnittbilder erzeugt werden.

Neben einer qualitativen und visuellen Bildanalyse wurde eine semiquantitative Beurteilung der spezifischen striatalen $^{123}\text{Jod-IBZM}$ -Bindung in der SPECT vorgenommen. Es wurden Quotienten aus den relativen Impulsraten (mean counts/pixel) der „regions of interest“ (ROI)

von Basalganglien und einem Referenzareal im Frontalcortex berechnet. Grundlage hierbei bildeten jeweils zwei benachbarte, addierte Transversalschichten. Die Konturfindung der „regions of interest“ fand visuell statt. Somit drücken die in der semiquantitativen Analyse berechneten Basalganglien/Frontalcortex-Quotienten der $^{123}\text{Jod-IBZM-SPECT}$ die striatale $^{123}\text{Jod-IBZM-Bindung}$ im Gehirn aus. Ist der $^{123}\text{Jod-IBZM-Basalganglien/Frontalcortex-Quotient}$ hoch, entspricht dies einer hohen striatalen $^{123}\text{Jod-IBZM-Bindung}$ in der SPECT. Eine hohe striatale $^{123}\text{Jod-IBZM-Bindung}$ in der SPECT ist vergesellschaftet mit einer niedrigen Dopamin-D2-Rezeptorblockade unter Therapie mit einem applizierten Neuroleptikum. Von den gemittelten $^{123}\text{Jod-IBZM-Basalganglien/Frontalcortex-Quotienten}$ des unbehandelten Kontrollkollektives wurde die prozentuale striatale $^{123}\text{Jod-IBZM-Bindung}$ in der SPECT jeder Neuroleptikauntergruppe errechnet.

Psychotische Krankheitsbilder korrelieren mit einer exzessiven Freisetzung der Transmittersubstanz Dopamin und einer Überstimulation postsynaptischer Dopaminrezeptoren, insbesondere im limbischen System (z.B. wird die schizophrene Plusssymptomatik auf eine dopaminerge Hyperaktivität in subkortikal-limbischen Hirnregionen zurückgeführt). Zur Behandlung werden Neuroleptika eingesetzt. Als Hauptangriffspunkt für ihre antipsychotische Wirksamkeit gilt das mesolimbisch-mesokortikale System durch eine Dopamin-D2-Rezeptorblockade (61).

Gegenstand der Untersuchung war die in-vivo-Beurteilung der striatalen Dopamin-D2-Rezeptorblockade mit Hilfe der $^{123}\text{Jod-IBZM-SPECT}$ unter Therapie mit atypischen Neuroleptika wie Amisulprid, Olanzapin, Clozapin und Risperidon im Vergleich zum klassischen Flupentixol. Es sollte zusätzlich die Affinität von Olanzapin zu D2-Rezeptoren und eine eventuelle Dosisabhängigkeit der striatalen D2-Rezeptorblockade eingeschätzt werden. Auch das Auftreten von extrapyramidal-motorischen Störungen unter Neuroleptika-Therapie in Verbindung mit den SPECT-Befunden wurde untersucht.

Die Möglichkeit der hirnszintigraphischen in-vivo-Messung von dopaminergen striatalen D2-/D3-Rezeptoren und der Affinität neuroleptischer Medikamente zu den genannten Rezeptoren wurde in vielen Studien beschrieben. Eine dieser methodisch-orientierten Untersuchungen von gesunden Probanden ohne neuroleptische Therapie im unblockierten Dopamin-D2-Rezeptorstatus sowie unter partieller Dopamin-D2-Rezeptorblockade unter dem klassischen Neuroleptikum Haloperidol ist solch ein Beispiel, durch Videbaek et al. belegt (80).

In der eigenen Arbeit konnte auch nachgewiesen werden, dass eine signifikant erniedrigte striatale $^{123}\text{Jod-IBZM-Bindung}$ in der SPECT bei jeder neuroleptisch behandelten

Patientenuntergruppe im Vergleich zum Kontrollkollektiv bestand. Es konnte gezeigt werden, dass die Blockade striataler Dopamin-D2-Rezeptoren bei Patienten unter Therapie mit Clozapin signifikant niedriger war im Vergleich zu den Werten der Patienten, die das typische, hochpotente Neuroleptikum Flupentixol einnahmen. Die höchste ¹²³Jod-IBZM-Bindung in der SPECT im Vergleich zum Kontrollkollektiv fand sich unter Amisulpridmedikation mit 77 % und unter Clozapinbehandlung mit 76 %, die geringste unter Flupentixol-Therapie mit 69 %. Diese Ergebnisse stehen in Übereinstimmung mit SPECT-Studien anderer Gruppen (7,8,56). FARDE et al. (21) berichteten über eine Blockade der Dopamin-D2-Rezeptoren in einer Größenordnung zwischen 38 und 63 % bei fünf Patienten unter Therapie mit Clozapin bei Verwendung von C-11-Racloprid-PET.

Im Gegensatz zu klassischen Neuroleptika hat Clozapin eine höhere Affinität zu den Dopamin-Rezeptorsubtypen D3, D4 und D5 (71,73,79), die vornehmlich in limbischen und kortikalen Arealen lokalisiert sind. Clozapin bindet auch mit hoher Affinität an den D1-Rezeptor sowie an 5 HT-2- und 5 HT-3-Serotoninrezeptoren (13,43). Aus diesem Grund ist möglicherweise eine komplexe Wechselwirkung von Clozapin mit diesen Rezeptorklassen für den neuroleptischen Effekt verantwortlich. Auch ist die Lokalisation dieser Rezeptoren in extrastriatalen Arealen mit der niedrigen Prävalenz von extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen assoziiert, die wiederum durch nigrostriatale Neurone vermittelt werden.

In der vorliegenden Arbeit ergab der globale, allgemeine Gruppenvergleich mit dem Kruskal-Wallis-Test, dass sich die striatofrontalen Quotienten der ¹²³Jod-IBZM-SPECT zwischen den Patientenuntergruppen unter verschiedenen Neuroleptika-Therapien signifikant voneinander unterscheiden.

Dies wird durch den Einzelgruppenvergleich aufgeschlüsselt. Hervorzuheben sind hierbei signifikant unterschiedliche striatofrontale Quotienten der ¹²³Jod-IBZM-Bindung in der SPECT unter Therapie mit Olanzapin versus Clozapin und unter Therapie mit Clozapin versus Flupentixol. Olanzapin als atypisches Neuroleptikum blockiert Dopamin-D2-Rezeptoren demnach fast so intensiv wie Flupentixol; auch Risperidon verursacht eine deutliche Dopamin-D2-Rezeptorblockade bzw. niedrige striatale ¹²³Jod-IBZM-Bindung in der SPECT.

In unserer Arbeit waren keine signifikanten Unterschiede der striatalen ¹²³Jod-IBZM-Bindung in der SPECT unter Risperidon-Therapie (72 % des Kontrollkollektivs) im Vergleich zur Olanzapin-Behandlung (70 % des Kontrollkollektivs) erkennbar. Die striatofrontalen Quotienten der ¹²³Jod-IBZM-SPECT waren zwar unter Risperidon-Medikation geringfügig,

aber nicht signifikant höher als unter Olanzapin-Therapie. Ein ähnliches Resultat erzielte die Arbeit von Lavalaye et al. (38).

Im Gegensatz dazu bewirkt eine Therapie mit Clozapin und noch deutlicher mit Amisulprid eine tendenziell höhere striatale $^{123}\text{Jod-IBZM}$ -Bindung in der SPECT und damit offenbar eine geringere Dopamin-D2-Rezeptorblockade.

Für die Therapie mit dem typischen Neuroleptikum Flupentixol zeigten andere Gruppen eine dosisabhängige Blockade der Dopamin-D2-Rezeptoren in PET-Studien (11) und $^{123}\text{Jod-IBZM}$ -Studien, so z.B. Brücke et al. (8). Es kann festgehalten werden, dass bereits relativ niedrige Dosen von Flupentixol eine hohe Anzahl von Dopamin-D2-Rezeptoren blockieren, was sich in einer niedrigen $^{123}\text{Jod-IBZM}$ -Bindung in der SPECT ausdrückt.

Janssen et al. beschreibt, dass Risperidon, bekannt als atypisches Neuroleptikum, weniger extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen als typische Neuroleptika hervorruft (30). In-vitro-Bindungsstudien haben neben einer hohen Affinität von Risperidon zum Dopamin-D2-Rezeptor auch sehr hohe 5-HT₂-Bindungsaffinitäten nachgewiesen (34,39). In einer PET-Studie mit C-11-Racloprid konnten Nyberg et al. an gesunden Probanden unter Therapie mit Risperidon eine Blockade striataler Dopamin-D2-Rezeptoren in der Größenordnung von 50 % nachweisen (50). Die vorliegende SPECT-Untersuchung von Risperidon-behandelten Patienten zeigt in Bezug auf die striatale $^{123}\text{Jod-IBZM}$ -Bindung in der SPECT der neuroleptisch-unbehandelten Patienten mit 72 % eine vergleichbare $^{123}\text{Jod-IBZM}$ -Bindung wie bei Patienten unter Therapie mit Flupentixol mit 69 % $^{123}\text{Jod-IBZM}$ -Bindung. Das heißt, es findet sich im Ergebnis unserer Arbeit eine ähnlich ausgeprägte striatale Dopamin-D2-Rezeptorblockade in der $^{123}\text{Jod-IBZM}$ -SPECT unter dem atypischen Neuroleptikum Risperidon wie unter dem klassischen Neuroleptikum Flupentixol, obwohl das Rezeptorbindungsprofil von Risperidon eine geringere Dopamin-D2-Rezeptorblockade erwarten lässt.

Olanzapin wurde als ein atypisches Neuroleptikum mit einem ähnlichen antipsychotischen Wirkprofil wie Clozapin eingeführt. Wie das Clozapin ist auch Olanzapin in der Lage, die negative Symptomatik der Schizophrenie zu reduzieren.

In unserer Arbeit wurde für die Olanzapin-behandelten Patienten ein striatofrontaler Quotient von 1,48 (70 % der $^{123}\text{Jod-IBZM}$ -Bindung in der SPECT des Kontrollkollektivs) ermittelt. Dieser war somit ähnlich stark erniedrigt wie bei den Patienten unter Flupentixol-Therapie

mit einem striatofrontalen Quotienten von 1,46 (69 % $^{123}\text{Jod-IBZM}$ -Bindung in der SPECT des Kontrollkollektivs). Eine Arbeit von Bernado et al. über einen Vergleich der Effekte von Olanzapin und Haloperidol auf die Dopamin-D2-Rezeptorbindung in der $^{123}\text{Jod-IBZM}$ -SPECT resultierte in einer ausgeprägten Dopamin-D2-Rezeptorblockade durch das Olanzapin, welche sogar noch stärker war als die durch Haloperidol hervorgerufene D2-Blockade. Vermutlich methodisch bedingt zeigten sich in dieser Arbeit allgemein niedrigere prozentuale striatale $^{123}\text{Jod-IBZM}$ -Bindungswerte in der SPECT (2).

Damit weichen unsere Ergebnisse und die der genannten Studie von Ergebnissen der Pilotstudie von Pilowsky et al. (55) ab, in der dargelegt wurde, dass Olanzapin eine dem Clozapin vergleichbar geringe Dopamin-D2-Rezeptorblockade in der $^{123}\text{Jod-IBZM}$ -SPECT bewirkt. In der vorliegenden Arbeit wurde jedoch - davon abweichend - eine relativ niedrige striatale $^{123}\text{Jod-IBZM}$ -Bindung in der SPECT und damit eine deutlichere striatale Dopamin-D2-Rezeptorblockade bei den Patienten unter Olanzapin-Medikation nachgewiesen. Dies ist möglicherweise Folge einer höheren Olanzapindosis pro kg Körpergewicht. Unsere Ergebnisse einer 70 %igen striatalen $^{123}\text{Jod-IBZM}$ -Bindung in der SPECT der Patienten unter Olanzapin-Therapie werden bestätigt von PET-Studien mit C-11-Racloprid und C-11-NMSP, die eine 63 %ige striatale Dopamin-D2-Rezeptorbindung und darüber hinaus eine 85 %ige Besetzung der serotonergen 5-HT-2-Rezeptoren nachgewiesen haben (51). Eine andere Arbeitsgruppe (Raedler et al.) sah in einer $^{123}\text{Jod-IBZM}$ -Studie sogar eine 82,8 %ige Dopamin-D2-Rezeptorblockade mit dem Schluß, dass hohen Olanzapindosen relativ hohe Dopamin-D2-Rezeptorblockaden folgen (60). Außerdem fand man in Tierexperimenten eine höhere striatale Dopamin-D2-Rezeptorblockade unter Olanzapin-Gabe im Vergleich zur Clozapin-Verabreichung bei jedoch ähnlicher 5-HT-2-Rezeptoraffinität (10).

Ferner wurde die Auswirkung der Dosierung des Olanzapins auf die Dopamin-D2-Rezeptorblockade überprüft durch Bildung von vier Gruppen in einer Dosisbreite zwischen 10 und 30 mg. Mit dem Kruskal-Wallis-Test wurde nach globalen Unterschieden der striatofrontalen Quotienten unter Anwendung der $^{123}\text{Jod-IBZM}$ -SPECT zwischen den vier Gruppen gesucht, die sich jedoch als noch nicht signifikant herausstellten. Trotzdem war ein Trend erkennbar, denn die striatale $^{123}\text{Jod-IBZM}$ -Bindung in der SPECT nahm mit steigender Olanzapindosis ab. Bei höherer Olanzapindosierung wurden niedrigere striatofrontale Quotienten in der $^{123}\text{Jod-IBZM}$ -SPECT berechnet. Dies kommt in den zwei Patientengruppen mit unterschiedlicher Olanzapindosierung zum Ausdruck. So induziert eine Medikation mit 15 mg Olanzapin eine mäßiggradige Dopamin-D2-Rezeptorblockade bzw. eine höhere

mittlere striatale $^{123}\text{Jod-IBZM}$ -Bindung in der SPECT von 71 % des Kontrollkollektivs im Gegensatz zu einer deutlicheren Dopamin-D2-Rezeptorblockade bzw. niedrigeren mittleren striatalen $^{123}\text{Jod-IBZM}$ -Bindung in der SPECT von 67 % des Kontrollkollektivs unter Therapie mit 30 mg Olanzapin. Sicher kann mit größeren Untersuchungszahlen diesbezüglich eine statistisch relevante Aussage getroffen werden. Außerdem erfolgte in unserer Arbeit keine direkte Korrelationsanalyse zwischen Olanzapindosis/kg Körpergewicht einerseits und striataler $^{123}\text{Jod-IBZM}$ -Bindung in der SPECT bzw. Dopamin-D2-Rezeptorblockade andererseits, da die Olanzapindosen standardisiert und in gestaffelten, fixen Dosen und nicht kontinuierlich körperlgeichtsabhängig verordnet wurden.

Der jedoch hier dargelegte Trend einer dosisabhängigen Dopamin-D2-Rezeptorblockade durch die Olanzapin-Behandlung mit Hilfe der $^{123}\text{Jod-IBZM}$ -SPECT wurde von mehreren Autoren bestätigt. So berichteten Raedler et al. bei einer Applikation von 5 mg Olanzapin über eine mittlere Dopamin-D2-Rezeptorblockade von 59,8 % im Gegensatz zu 82,8 % bei 20 mg Olanzapingabe (60). Meisenzahl et al. untersuchten Patienten, die mit einer Höchstdosis von 40 mg behandelt worden und verzeichneten ebenfalls eine Abnahme des striatalen $^{123}\text{Jod-IBZM}$ -Quotienten mit steigender Olanzapindosis (41).

Im letzten Teil der Arbeit wurde untersucht, welche Nebenwirkungen hinsichtlich Leistungsfähigkeit und Motorik unter den verschiedenen Neuroleptikatherapien auftraten und ob insbesondere die striatofrontalen Quotienten der $^{123}\text{Jod-IBZM}$ -SPECT mit dem Grad der extrapyramidal-motorischen Störungen korrelierten.

Die Eigenschaft, extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen durch Blockade der Dopamin-D2-Rezeptoren zu induzieren, ist charakteristisch für die Klasse der typischen Neuroleptika. Im Kontrast hierzu zeigen atypische Neuroleptika am Menschen weniger oder keine extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen und produzieren im Tierversuch keine Katalepsie (74). Darüber hinaus gilt als gesichert, dass die Blockade der Dopamin-D2-Rezeptoren in hohem Maße für die antipsychotische Wirkung mit verantwortlich ist (18,22). Clozapin war das erste Neuroleptikum, das atypische Kriterien aufwies und eine hohe antipsychotische Potenz zeigte (28).

Im Ergebnis finden sich erstaunlicherweise in der vorliegenden Arbeit die deutlichsten extrapyramidal-motorischen Störungen bei Behandlung mit dem atypischen Neuroleptikum Risperidon, gefolgt von der Flupentixol-Therapie. Bekanntermaßen treten höhergradige extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen eher nach Applikation eines typischen bzw.

klassischen Neuroleptikums auf (33), so dass die motorischen Störungen unter der Risperidon-Therapie ein unerwartetes Ergebnis darstellen. In diesem Zusammenhang war jedoch die spezifische striatale ¹²³Jod-IBZM-Bindung in der SPECT der Patienten unter Risperidon- und Flupentixol-Therapie trotzdem nicht signifikant mit dem UPDRS III-Score (also dem Grad extrapyramidal-motorischer Nebenwirkungen) korreliert.

Unter Clozapin-Medikation traten keine extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen auf, bei Behandlung der Patienten mit Olanzapin und Amisulprid entstanden nur minimale extrapyramidal-motorische Störungen.

Die Mechanismen, die eine niedrigere Inzidenz extrapyramidal-motorischer Nebenwirkungen unter Therapie mit atypischen Neuroleptika im Vergleich zur Behandlung mit klassischen Neuroleptika bewirken, sind jedoch weiterhin unklar.

In Studien mit Einsatz klassischer Neuroleptika in der antipsychotischen Therapie konnte gezeigt werden, dass extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen direkt in Beziehung stehen zu dem Grad der Dopamin-D2-Rezeptorblockade in der nuklearmedizinischen Untersuchung (8,21,66).

Therapien mit neueren atypischen Neuroleptika induzieren wenige extrapyramidal-motorische, klinische Begleiterscheinungen.

Die hohe Affinität des atypischen Neuroleptikums Clozapin zu den Dopamin-Rezeptor-Subtypen D3, D4 und D5 (71,73,79), hauptsächlich in limbischen und kortikalen Arealen lokalisiert, und zu D1-Rezeptoren sowie zu 5 HT-2- und 5 HT-3-Serotoninrezeptoren (13,43) könnte die niedrigen extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen erklären. Die Lokalisation dieser Rezeptoren in extrastriatalen Arealen soll mit der niedrigen Prävalenz von extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen in Zusammenhang stehen, die ihrerseits durch nigrostriatale Neurone vermittelt werden.

Im Gegensatz zu klassischen Neuroleptika zeigen neuere atypische Neuroleptika, wie z.B. Risperidon, zusätzliche Affinitäten zu 5 HT-2-Rezeptoren. Diese Eigenschaft ist ähnlich der 5 HT-2-Affinität von Clozapin, wenn auch die Dopamin-D2-Rezeptoraffinität von Clozapin wesentlich geringer ist. Dennoch könnte für Risperidon der entscheidende Faktor zur Vermeidung signifikanter extrapyramidal-motorischer Nebenwirkungen unter hoher Dosierung tatsächlich die hohe 5 HT-2-Blockade sein, berichten Janssen et al. (30). Es wurde mehrfach diskutiert, dass eine begleitende 5 HT-2-Blockade einen protektiven Effekt gegen die Induktion von extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen bei Therapien mit Neuroleptika als Dopamin-D2-Rezeptorantagonisten haben könnte (39,44).

Die von uns untersuchten, mit Amisulprid behandelten Patienten beschrieben in den psychiatrischen Fragebögen nur geringe extrapyramidal-motorische Störungen. Eine Signifikanz ist angesichts der geringen Anzahl von Patienten, die mit Amisulprid behandelt wurden, nicht möglich. Es ist aber bekannt, dass Amisulprid mit einer hohen Affinität an Dopamin-D2- und D3-Rezeptorsubtypen bindet, nicht jedoch an D1-, D4- und D5-Rezeptorsubtypen. Es zeigt keine Affinität zu Serotonin-, alpha-adrenergen, H1- und cholinergen Rezeptoren.

Bei höheren Dosierungen ist für Amisulprid eine ausgeprägte Präferenz zur Antagonisierung postsynaptischer Dopamin-D2-Rezeptoren im limbischen System im Vergleich zu einer geringen Blockade der Dopamin-D2-Rezeptoren im Striatum typisch. Im Gegensatz zu klassischen Neuroleptika führt Amisulprid nicht zu einer Katalepsie oder zu einer Hypersensibilisierung von Dopamin-D2-Rezeptoren nach wiederholter Anwendung.

In niedriger Dosierung blockiert Amisulprid primär präsynaptische Dopamin-D2-/D3-Rezeptoren. Dieser Antagonismus führt zu einer vermehrten Dopaminausschüttung, die verantwortlich ist für die desinhibierenden, protektiven Effekte.

Dieses atypische pharmakologische Profil erklärt möglicherweise die klinische Wirksamkeit von Amisulprid zur Behandlung der Positiv- und Negativsymptomatik schizophrener Störungen bei gleichzeitig geringem Auftreten extrapyramidal-motorischer Störungen (19).

In einer Untersuchung, durchgeführt durch La Fougere et al., von 28 schizophrenen Patienten unter hoch- und niedrigdosierter Amisulpridtherapie wurden die Effekte auf den striatalen Dopamintransporter und die Dopamin-D2-Rezeptoren beurteilt. Die szintigraphischen SPECT-Untersuchungen erfolgten dementsprechend mit ^{99m}Tc -TRODAT-1 und ^{123}Jod -IBZM. Die spezifische striatale ^{99m}Tc -TRODAT- und ^{123}Jod -IBZM-Bindung in der SPECT war unter Amisulprid-Medikation im Vergleich zu den Kontrollpatienten ohne Therapie signifikant erniedrigt. Es konnte jedoch kein signifikanter Unterschied der spezifischen striatalen ^{123}Jod -IBZM-Bindung in der SPECT in Abhängigkeit von einer hohen oder niedrigeren Amisulpriddosis gezeigt werden. Die Hochdosistherapie wurde mit 400–1300 mg Amisulprid vorgenommen. In der eigenen Arbeit wurden die Patienten mit vergleichbaren Amisulpriddosen von 400 – 1200 mg behandelt (37).

Die in den eigenen Ergebnissen nachgewiesenen minimalen extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen unter Therapie mit Olanzapin wurden in der Literatur wiedergefunden. So beschreibt eine Arbeit von Tran et al. eine konstant niedrigere Inzidenz extrapyramidal-motorischer Nebenwirkungen bei Behandlung mit Olanzapin im Vergleich zu Therapien mit

typischen Neuroleptika (77). Auch in anderen Arbeiten wurde in Übereinstimmung mit der vorliegenden Untersuchung gezeigt, dass extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen unter Therapie mit Olanzapin sehr selten auftreten (42,55).

Raedler et al. gelangten in einer Studie zu dem Schluß, dass extrapyramidal-motorische Symptome selbst bei hoher Olanzapindosis in geringem Maße auftreten. Es gab keine signifikante Auswirkung auf psychische Begleitsymptome oder extrapyramidal-motorische Störungen in Abhängigkeit von der Dosismenge des Olanzapins, obwohl verschiedene Olanzapindosierungen durchaus eine unterschiedliche Dopamin-D2-Rezeptorblockade in der ¹²³Jod-IBZM-SPECT hervorriefen (60).

Eine andere Arbeitsgruppe um Meisenzahl et al. beschrieb bei einem mit 40 mg Olanzapin behandelten Patienten das Auftreten schwerer extrapyramidal-motorischer Störungen, die mit Biperidon kupiert werden konnten. Ansonsten unterschieden sich die Ergebnisse der Olanzapinstudie nicht von denen anderer (41).

Auch wenn die Affinität zum Dopamin-D2-Rezeptor für Olanzapin niedriger ist als die für Risperidon, so kann dennoch die im Vergleich zu Risperidon geringere Inzidenz von extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen unter Olanzapin-Therapie wahrscheinlich nicht nur durch eine einzelne Eigenschaft, sondern durch eine Anzahl von Interaktionen an unterschiedlichen Neurotransmitterrezeptoren begründet werden.

Rezeptorstudien haben gezeigt, dass Olanzapin eine hohe Affinität nicht nur für Dopamin- (D1, D2, D3, D4), Serotonin- (5 HT-2, 5 HT-3, 5 HT-6), sondern auch zu muscarinergen, adrenergen und Histaminrezeptoren zeigt (10). Darüber hinaus kann auch für Olanzapin auf Grund der hohen Blockade von 5 HT-2-Rezeptoren der gleiche protektive Effekt im Hinblick auf die niedrige Inzidenz von extrapyramidal-motorischen Störungen diskutiert werden wie für Risperidon.

Dresel et al. untersuchten in einer Arbeit 20 Patienten mit Schizophrenie mittels ¹²³Jod-IBZM-SPECT und verglichen die Olanzapin- und Risperidon-Therapie in Hinblick auf mögliche extrapyramidal-motorische Störungen. Eine Olanzapin-Behandlung war auch hier nebenwirkungsärmer als die Risperidon-Therapie und hatte zudem noch den Vorteil einer niedrigeren Knochenmarksdepression, auch im Vergleich mit Clozapin, das bekanntlich ein ähnliches pharmakologisches Wirkprofil wie Olanzapin aufweist. Der Grund des protektiven Effektes bezüglich extrapyramidal-motorischer Störungen wurde in anderen intrinsischen Effekten des Medikamentes und in der Kombination des Dopamin-D2-/D3- und 5 HT2-Rezeptorantagonismus gesehen (16).

Die Bedeutung des Auftretens extrapyramidal-motorischer Störungen in Abhängigkeit von der striatalen Dopamin-D2-Blockade in der $^{123}\text{Jod-IBZM-SPECT}$ insbesondere für verschiedene typische Neuroleptika stellten Broich et al. in einer Arbeit heraus (6). Hierbei wurden Patienten mit Schizophrenien und schizoaffektiven Erkrankungen mit verschiedenen typischen Neuroleptika sowie dem atypischen Neuroleptikum Clozapin behandelt und mit Hilfe der $^{123}\text{Jod-IBZM-SPECT}$ untersucht. Die striatofrontalen Quotienten der $^{123}\text{Jod-IBZM-SPECT}$ wurden mit den Daten einer neuroleptikafreien Kontrollgruppe verglichen und in Beziehung zu möglichen extrapyramidal-motorischen Störungen gesetzt. Das Resultat war der Nachweis einer signifikanten, linearen Beziehung zwischen den striatofrontalen Quotienten der $^{123}\text{Jod-IBZM-SPECT}$ und dem Ausmaß aufgetretener extrapyramidal-motorischer Störungen nach der Simpson-Angus-Scala. Der striatofrontale Quotient in der $^{123}\text{Jod-IBZM-SPECT}$ der Patienten unter Therapie mit typischen Neuroleptika war signifikant niedriger als jener der Clozapingruppe. Patienten mit zu verzeichnenden extrapyramidal-motorischen Störungen wiesen niedrigere striatofrontale Quotienten der $^{123}\text{Jod-IBZM-SPECT}$ auf als solche, bei denen extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen fehlten.

Die gewonnenen Ergebnisse zeigten eine deutlich niedrigere Tendenz der atypischen Neuroleptika, extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen bei therapeutischen Dosen auszulösen als das klassische Neuroleptikum Flupentixol. Eine Ausnahme bildete überraschenderweise das atypische Neuroleptikum Risperidon. Die eigene Arbeit lässt den Schluß zu, dass diese Tatsache nicht ausschließlich durch eine verringerte Blockade striataler Dopamin-D2-Rezeptoren durch atypische Neuroleptika in der $^{123}\text{Jod-IBZM-SPECT}$ erklärt werden kann. So bedeutend die Dopamin-D2-Rezeptoren hinsichtlich der antipsychotischen Wirkung der Neuroleptika einerseits sind, führen andererseits die Affinitäten atypischer Neuroleptika zu extrastriatalen Neurotransmittersystemen und deren komplexe Interaktionen vermutlich zu einer niedrigeren Nebenwirkungsrate bezüglich Leistungsfähigkeit und Motorik der Patienten.

In Hinblick auf die niedrigeren extrapyramidal-motorischen Störungen unter Therapie mit atypischen Neuroleptika wurde das Augenmerk auf mögliche funktionelle Unterschiede von Nucleus caudatus und Putamen innerhalb des Striatums gelegt. Von der Annahme ausgehend, dass das Putamen primär für motorische Funktionen verantwortlich ist und der Nucleus caudatus vornehmlich in kognitive Funktionsabläufe involviert ist, erfolgten in einer Studie bei acht Amisulprid-behandelten Patienten und sechs Risperidon-therapierten Patienten

dynamische SPECT-Untersuchungen mit ^{123}J -Epidepride und sowohl ROI- als auch voxelbasierter Analyse. Im Ergebnis war bei beiden Analyseverfahren die striatale ^{123}J -IBZM-Bindung in der SPECT im Nucleus caudatus tendenziell höher als im Putamen mit Bindungswerten bei Amisulprid von $57\pm 6\%$ im Nucleus caudatus und $38\pm 8\%$ im Putamen, für Risperidon von $50\pm 4\%$ im Caudatus und $24\pm 9\%$ im Putamen. Aus diesen Resultaten folgt eine höhere Dopamin-D2-Rezeptorblockade im motorisch verantwortlichen Putamen als Ausdruck einer intrastriatalen Selektivität der Wirkung atypischer Neuroleptika am Dopamin-D2-Rezeptor. Dass trotzdem unter atypischen Neuroleptika weniger extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen auftreten, stützt die Hypothese komplexer Interaktionen innerhalb der cerebralen Neurotransmittersysteme (72).

Schlussfolgernd kann ebenfalls durch diese Arbeit resümiert werden, dass die ^{123}J -IBZM-SPECT ein geeignetes hirnszintigraphisches Instrument ist, im Einzelfall die cerebrale Dopamin-D2-Rezeptorblockade unter Therapie mit Neuroleptika zu überprüfen. Wie auch in anderen Arbeiten festgestellt wurde, kann bei schizophrenen Patienten unter Neuroleptikatherapie die Blockade postsynaptischer Dopamin-D2-Rezeptoren als wesentlicher Aspekt der antipsychotischen Wirksamkeit der Neuroleptika mit Hilfe der ^{123}J -IBZM-Szintigraphie einfach und reproduzierbar dargestellt werden (69).

6. ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Arbeit belegt, dass die $^{123}\text{Jod-IBZM-SPECT}$ mit semiquantitativer Auswertung zur differenzierten in-vivo-Beurteilung der Dopamin-D2-Rezeptorblockade unter Therapie mit Neuroleptika geeignet ist. Dieser Schluß stimmt überein mit in der Literatur angegebenen Ergebnissen.

Obwohl $^{123}\text{Jod-IBZM-Single-Photonen-Emissions-Computertomographie}$ prinzipiell nicht die absolute Konzentration der Dopamin-D2-Rezeptoren quantifizieren kann (im Unterschied zur Positronenemissionstomographie), hat sich dieses Verfahren in der klinischen Routine durchgesetzt, auch auf der Basis einer unkomplizierten praktischen Durchführbarkeit und allgemeiner Verfügbarkeit. Die semiquantitative Auswertungsmöglichkeit der Dopamin-D2-Rezeptorbindung bei gesunden Probanden, bei Patienten mit schizophrenen Erkrankungen und bei Patienten unter Therapie mit Neuroleptika verschiedenster Art ist erwiesen (55,66,57,65,67) und kann auch durch die Ergebnisse dieser Arbeit bestätigt werden.

Die Resultate mehrerer Arbeiten ergeben, dass $^{123}\text{Jod-IBZM-Szintigraphie}$ geeignet ist, zwischen Patienten unter Therapie mit Neuroleptika, sowohl typischen als auch atypischen, und neuroleptikafreien Probanden zu differenzieren.

Im Ergebnis der SPECT-Befunde konnte festgestellt werden, dass Amisulprid und Clozapin mit geringer Affinität zu Dopamin-D2-Rezeptoren und letzteres mit hoher Affinität zu Serotonin-5HT-2-Rezeptoren mit der höchsten striatalen $^{123}\text{Jod-IBZM-Bindung}$ in der SPECT assoziiert war, signifikant unterschiedlich zur Flupentixol-Blockade.

Hirnszintigraphisch wurde auch ermittelt, dass Olanzapin mit einem dem Clozapin vergleichbarem pharmakologischen Wirkprofil eine ausgeprägte Dopamin-D2-Blockade bewirkte, signifikant stärker als Clozapin, nicht signifikant geringer als Flupentixol.

Es konnte in dieser Arbeit nuklearmedizinisch kein Nachweis von signifikanten Gruppenunterschieden der striatalen $^{123}\text{Jod-IBZM-Bindung}$ in der SPECT unter veränderter Olanzapin-Dosis mit 10, 15, 20 und 30 mg Olanzapin erbracht werden. Trends einer Dosisabhängigkeit waren jedoch erkennbar.

Der Nachweis geringer oder fehlender extrapyramidal-motorischer Störungen konnte unter Behandlung mit Amisulprid, Olanzapin und Clozapin erbracht werden. Es traten extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen erwartungsgemäß unter dem typischen Flupentixol und überraschenderweise am stärksten ausgeprägt unter Medikation mit dem atypischen Risperidon auf, obwohl bei letzterem ein protektiver Effekt gegen extrapyramidal-motorische Störungen durch 5-HT₂-Blockade angenommen wird.

Der Grad der extrapyramidal-motorischen Störungen (UPDRS III) unter Risperidon- und Flupentixoltherapie korrelierte nicht signifikant mit der Dopamin-D₂-Blockade in der ¹²³Jod-IBZM-SPECT.

Die ausgeprägte Dopamin-D₂-Rezeptorblockade durch ein atypisches Neuroleptikum wie Olanzapin ist nicht streng mit dem niedrigen Grad der extrapyramidal-motorischen Störungen korreliert, wahrscheinlich ist sie jedoch Ausdruck der antipsychotischen Wirksamkeit dieses Neuroleptikums.

Abschließend kann festgestellt werden, dass die Wirkungsweise typischer und atypischer Neuroleptika an den postsynaptischen Dopamin-D₂-Rezeptoren mittels Single-Photonen-Emissions-Computertomographie (SPECT) unter Verwendung des Radiopharmakons ¹²³Jod-IBZM untersucht werden kann. Hierbei überwindet ¹²³Jod-IBZM die Blut-Hirn-Schranke und bindet selektiv an die postsynaptischen Dopamin-D₂-Rezeptoren, wodurch die Blockade der Rezeptoren durch Neuroleptika semiquantitativ untersucht wird. Nach in dieser Arbeit vorliegenden Ergebnissen führt die Verwendung standardisierter „regions of interest“ zu intra- und interindividuellen Reproduzierbarkeiten der kalkulierten spezifischen Bindungsindizes. Somit eignet sich die ¹²³Jod-IBZM-SPECT hirszintigraphisch zur Verlaufsbeurteilung hinsichtlich Krankheitsprogression sowie zum Therapiemonitoring von Erkrankungen des schizophrenen Formenkreises bzw. zur Bewertung von mit Neuroleptika behandelten Patienten.

7. LITERATURVERZEICHNIS

- 1 American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 3rd edition 1987. American Association Press, Washington DC
- 2 Bernado M, Parellada E, Lomena F, Catafau AM, Font M, Gomez JC, Lopez-Carrero C, Gutierrez F, Pavia J, Salamero M. Double-blind olanzapine vs. haloperidol D2 dopamine receptor blockade in schizophrenic patients: a baseline endpoint, Department of Psychiatry, Hospital Clinic, Institute d'Investigacions Biomediques August Pi I Sunyer, Universitat de Barcelona, Psychiatry Res 2001 Aug 25; 107(2):87-97
- 3 Borison RL, Pathiraja AP, Diamond BI, Meibach RC. Risperidone: clinical safety and efficacy in schizophrenia. *Psychopharmacol Bull* 1992; 28: 213-218
- 4 Bressan RA, Costa DC, Jones HM, Ell PJ, Pilowsky LS. Institute of Psychiatry, De Crespigny Park, Denmark Hill, London, UK, Typical antipsychotic drugs – D(2) receptor occupancy and depressive symptoms in schizophrenia (In process citation), *Schizophr Res* 2002 Jul 1; 56(1-2):31-36
- 5 Broich K, Decker C, Korchounov A, Mende T, Marneros A. Dept. of Psychiatry and Psychotherapy and Dept. of Nuclear Medicine, Martin-Luther-University Halle-Wittenberg, Germany, Dopamine D2 receptor occupancy after treatment with atypical antipsychotics using IBZM-SPECT. 21. AGNP-Symposium, Nürnberg, 06.-09. Oktober 1999
- 6 Broich K, Grunwald F, Kasper S, Klemm E, Biersack HJ, Moller HJ. D2-dopamine receptor occupancy measured by IBZM-SPECT in relation to extrapyramidal side effects. *Pharmacopsychiatry* 1998 Sep;31(5): 159-162
- 7 Brücke T, Podreka I, Angelberger P, Wenger S, Topitz A, Kufferle B, Müller C, Deecke L. Dopamin D2 receptor imaging with SPECT: studies indifferent neuropsychiatric disorders. *J Cereb Blood Flow Metab* 1991; 11: 220-228
- 8 Brücke T, Roth J, Podreka I, Strobl R, Wenger S, Asenbaum. Striatal dopamine D2 receptor blockade by typical and atypical neuroleptics. *Lancet* 1992; 339:497
- 9 Brücke T, Wenger S, Asenbaum S, Fertl E, Pfafflmeyer N, Muller C, Podreka I, Angelberger P. Neurological University Clinic, Vienna, Austria, Dopamine D2 receptor imaging and measurement with SPECT, *Adv Neurol* 1993; 60: 494-500
- 10 Bymaster FP, Calligaro DO, Falcone JF, Marsh RD, Moore NA, Tye NC, Seemann P, Wong DT. Radioreceptor binding profile of the atypical antipsychotic olanzapine. *Neuropsychopharmacology* 1996; 14: 87-96
- 11 Cambon H, Baron JC, Boulenger JP, Loch C, Zarifian E, Maziere B. In vivo assay for neuroleptic receptor binding in the striatum: positron tomography in humans. *Br J Psychiatry* 1987; 151: 824-830
- 12 Camps M, Cortes R, Gueye B, Probst A, Palacios JM. Preclinical research, Sandoz Ltd., Basle, Switzerland, Dopamine receptors in human brain: autoradiographic distribution of D2 sites, *Neuroscience* 1989; 28(2): 275-290
- 13 Coward DM, Imperato A, Urwyler S. Biochemical and behavioural properties of clozapine. *Psychopharmacology* 1989; 99: 6-12

- 14 DaSilva JN, Carey JE, Sherman PS, Pisani T, Kilboern MR. Characterization of (11C) Tetrabenzin as an in vivo radioligand for the vesicular monoamine transporter. *Nucl Med Biol* 1994; 21: 151-156
- 15 DaSilva JN, Kilbourn MR. In vivo binding of (11C) Tetrabenzine to vesicular monoamine transporters in mouse brain. *Life Sciences* 1992; 51: 593-600
- 16 Dresel S, Mager T, Rossmuller B, Meisenzahl E, Hahn K, Moller HJ, Tatsch K. In vivo effects of olanzapine on striatal dopamine D2/D3 receptor binding in schizophrenic patients: an iodine-123 iodobenzamide single-photon emission tomography study. *Eur J Nucl Med* 1999 Aug;26(8): 862-868
- 17 Ehrin E, Farde L, de Paulis T, Eriksson L, Greitz T, Johnston P, Litton JE, Nilson JL, Sedvall G. Stone-Elander S et al. Preparation of 11 C-labelled Raclopride, a new potent dopamine receptor antagonist: preliminary PET studies of cerebral dopamine in the monkey. *Int J Appl Radiat Isot* 1985; 36: 269-273
- 18 Ellenbroek BA, Arzt MT, Cools AR. The involvement of dopamine D1 und D2 receptors in the effects of classical neuroleptic haloperidol and the atypical neuroleptic clozapine. *Eur J Pharmacol* 1991; 196: 103-108
- 19 Fachinformation Sanofi-Synthelabo, Solian, Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie, Fachinfo-Service, Postfach 1255, 88322 Aulendorf
- 20 Farde L, Ehrin E, Eriksson L, Greitz T, Hall H, Hedstrom CG, Litton JE, Sedvall G. Substituted benzamides as ligands for visualization of dopamine receptor binding in the human brain by positron emission tomography. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82: 3863-3867
- 21 Farde L, Nordström AL, Wiesel FA, Pauli S, Halldin C, Sedvall G. Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine: relation to extrapyramidal side effects. *Arch Gen Psychiat* 1992; 49: 538-544
- 22 Farde L, Wiesel F-A, Halldin C, Sedvall G. Central D2-dopamine receptor occupancy in schizophrenic patients treated with antipsychotic drugs. *Arch Gen Psychiat* 1988; 45: 71-76
- 23 Garnett ES, Firnau G, Nahmias C. Dopamine visualized in the basal ganglia of living man. *Nature* 1983; 305: 137-138
- 24 Gildehaus FJ. Rezeptorliganden für die Bildgebung der Neurotransmission mit SPECT und PET, Thieme Verlag Stuttgart-New York, *Der Nuklearmediziner* 2002; 25: 150-156
- 25 Gunther I, Hall H, Halldin C, Swahn CG, Farde L, Sedvall G. (125I)-β-CIT-FE and (125I)-β-CIT-FP are superior to (125I)-β-CIT for dopamine transporter visualization: autoradiographic evaluation in the human brain. *Nucl Med Biol* 1997; 24: 629-634
- 26 Hartig PR, Lever J. Serotonin receptors. In: Frost JL, Wagner HN (Hrsg). *Quantitative Imaging: Neuroreceptors, Neurotransmitters and Enzymes*; New York, Raven Press 1990: 1553-1165

- 27 Heiss WD, Kracht L, Grond M, Rudolf J, Bauer B, Wienhard K et al. Early (11C) flumazenil/H(2)O positron emission tomography predicts irreversible ischemic cortical damage in stroke patients receiving acute thrombolytic therapy. *Stroke* 2000; 31: 366-369
- 28 Hippus H. The history of clozapine. *Psychopharmacology* 1988; 99: 3-5
- 29 Innis R, Baldwin R, Sybirska E, Zea Y, Laruelle M, Al-Tikriti M, Charney D, Zoghbi S, Smith E, Wisniewski G et al. Single photon emission computed tomography imaging of monoamine reuptake sites in primate brain with (123I)CIT. *Eur J Pharmacol* 1991; 200: 369-370
- 30 Janssen PAJ, Niemeegers CJE, Awouters F, Schellekens KH, Megens AA, Meert TF. Risperidone (R64.766), a new antipsychotic with serotonin S2 and dopamine D2 antagonistic properties. *J Pharmacol Exp Ther* 1988; 244: 685-693
- 31 Juengling FD, Schäfer M, Heinz A. Der GABA-A-Benzodiazepinrezeptorkomplex: Rolle von PET und SPECT in Neurologie und Psychiatrie, *Der Nuklearmediziner* 2002; 25: 157-164
- 32 Juhasz C, Chugani DC, Muzik O, Watson C, Shaj J, Shah A et al. Electroclinical correlates of flumazenil and fluorodeoxyglucose PET abnormalities in lesional epilepsy. *Neurology* 2000; 55: 825-835
- 33 Kapur S, Remington G, Zipursky RB, Wilson AA, Houle S. The dopamine receptor occupancy of risperidone and its relationship to extrapyramidal symptoms: a PET study. *Life Sci* 1995; 57: 103-107
- 34 Kerwin RW, Busatto GF, Pilowsky LS, Ell PJ, Costa DC, Verhoeff NPLG. Dopamine D2 receptor occupancy in vivo and response to the new antipsychotic risperidone. *Br J Psychiatry* 1993; 163: 833-834
- 35 Kufferle B, Tauscher J, Asenbaum S, Vesely C, Podreka I, Brucker T, Kasper S. Department of General Psychiatry, University Hospital for Psychiatry, Vienna, Austria, IBZM-SPECT imaging of striatal dopamine-2 receptors in psychotic patients treated with the novel antipsychotic substance quetiapine in comparison to clozapine and haloperidol, *Psychopharmacology (Berl)* 1997 Oct; 133(4): 323-328
- 36 Kugaya A, Fujita M, Innis RB. Applications of SPECT imaging of dopaminergic neurotransmission in neuropsychiatric disorders, Department of Psychiatry, Yale University School of Medicine, USA, *Ann Nucl Med* 2000 Feb; 14(1): 1-9
- 37 La Fougere C, Meisenzahl E, Schmitt G, Frodl T, Hahn K, Tatsch K, Dresel S. High- vs. low dose therapy with the atypical antipsychotic amisulpride: Effects on the striatal dopamine transporter and dopamine D2 receptors, Department of Nuclear Medicine, Ludwig-Maximilians-University, Munich, GERMANY, Department of Psychiatry, Ludwig-Maximilians-University, Munich, GERMANY, *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2003, 30-Suppl. 2: 214-215
- 38 Lavalaye J, Linszen DH, Booij J, Reneman L, Gersons BP, van Royen EA. Dopamine D2 receptor occupancy by olanzapine or risperidone in young patients with schizophrenia, Department of Psychiatry, Academic Medical Centre, Amsterdam, The Netherlands, *Psychiatry Res* 1999 Nov; 92(1): 33-44

- 39 Leysen JE, Janssen PM, Schotte A, Luyteen WH, Megens AA. Interaction of antipsychotic drugs with neurotransmitter receptor sites in vitro and in vivo in relation to pharmacological and clinical effects: role of 5HT-2 receptors. *Psychopharmacology* 1993; 112: 40-54
- 40 Meier G-J. Abteilung Nuklearmedizin und spezifische Biophysik, Medizinische Hochschule Hannover, *Der Nuklearmediziner*, Nr. 2, 16(1993), 83-94
- 41 Meisenzahl EM, Dresel S, Frodl T, Schmitt GJ, Preuss UW, Rossmuller B, Tatsch K, Mager T, Hahn K, Moller HJ. D2 receptor occupancy under recommended and high doses of olanzapine: an iodine-123-iodobenzamide SPECT study. *J Psychopharmacol* 2000; 14(4): 364-370
- 42 Meltzer HY, Fibiger HC. Olanzapine: a new typical antipsychotic drug. *Neuropsychopharmacology* 1996; 14: 83-85
- 43 Meltzer HY, Matsubara S, Lee JC. The ratios of serotonin 2 and dopamine 2 affinities differentiate atypical and typical antipsychotic drugs. *Psychopharmacol Bull* 1989; 25: 390-392
- 44 Meltzer HY. New drugs for the treatment of schizophrenia. *Psychiatr Clin N Am* 1993; 16: 365-385
- 45 Menzel C, Grunwald F, Klemm E, Broich K, Kasper S, Reichmann K, Hotze AL, Biersack HJ. Klinik für Nuklearmedizin, Universität Bonn, FRG, Hirn-SPECT mit ¹²³J-markiertem Iodobenzamid (IBZM): Aspekte der semiquantitativen Auswertung, *Nuklearmedizin* 1993 Oct;32(5): 227-230
- 46 Mukherjee J, Yang Z-Y, Brown T, Roemer J, Cooper M. 18F-Desmethoxyfallypride: a fluorine-18 labeled radiotracer with properties similar to carbon-11 Raclopride for PET imaging studies of dopamine D2 receptors. *Life Sciences* 1996; 59: 669-678
- 47 Neumeyer JL, Wang S, Gao Y, Milius RA, Kula NS, Campbell A, Baldessarini RJ, Zea-Ponce Y, Baldwin RM, Innis RB. N-w-fluoroalkyl analogs of (1R)-2β-carbomethoxy-3β-(4-iodophenyl)-tropane (β-CIT): radiotracers for positron emission tomography and single photon emission computed tomography imaging of dopamine transporters. *J Med Chem* 1994; 37: 1558-1561
- 48 Neumeyer JL, Wang SY, Milius RA, Baldwin RM, Zea-Ponce Y, Hoffer PB, Sybiraska E, Al-Tikrity M, Charney D, Malison RT et al. (123I)-2β-carbomethoxy-3β-(4-iodophenyl)tropane: high-affinity SPECT radiotracer of monoamine reuptake sites in brain. *J Med Chem* 1991; 34: 3144-3146
- 49 Nitz DW, Hahn K, Tatsch K. *Der Nuklearmediziner*, Heft 1, März 1997, 20
- 50 Nyberg S, Farde L, Eriksson L, Halldin C, Eriksson B. 5HT-2 and D2 dopamine receptor occupancy in the living human brain. A PET study with risperidone. *Psychopharmacology* 1993; 110:265-272
- 51 Nyberg S, Farde L, Halldin C. A PET study of 5HT-2 and D2 dopamine receptor occupancy induced by olanzapine in healthy subjects. *Neuropsychopharmacology* 1997; 16: 1-7

- 52 Odana I, Miyashita K, Minoshima S, Nakajima T, Fujita M, Takahashi N et al. A potential use of a ¹²³I-labelled benzodiazepine receptor antagonist as a predictor of neuronal cell viability: comparisons with ¹⁴C-labelled 2-deoxyglucose autoradiography and histopathological examination. *Nucl Med Commun* 1995; 16: 443-446
- 53 Oya S, Choi S-R, Hou C, Mu M, Kung M-P, Acton PD, Siciliano M, Kung HF. 2-((2-((Dimethylamino)methyl)phenyl)thio)-5-iodophenylamine (ADAM): An improved Serotonin Transporters Ligand. *Nucl Med Biol* 2000; 27: 249-254
- 54 Pauli S, Liljequist S, Farde L, Swahn CG, Halldin C, Litton JE et al. PET analysis of alcohol interaction with the brain disposition of (¹¹C) flumazenil. *Psychopharmacology (Berl)* 1992; 107: 180-185
- 55 Pilowsky LS, Busatto GF, Taylor M, Costa DC, Sharma T, Sigmundsson T, Ell PJ, Nohria V, Kerwin RW. Dopamine D2 receptor occupancy in vivo by the novel atypical antipsychotic olanzapine – a J-123-IBZM single photon emission tomography (SPET) study. *Psychopharmacology* 1996; 124: 148-153
- 56 Pilowsky LS, Costa DC, Ell PJ, Murray RM, Verhoeff NPLG, Kerwin RW. Clozapine, single photon emission tomography and the D2 dopamine receptor blockade hypothesis of schizophrenia. *Lancet* 1992; 340: 199-202
- 57 Pilowsky LS, Oconell P, Davies N, Busatto GF, Costa DC, Murray RM, Ell PJ, Kerwin RW. Institute of Psychiatry, London, UK, In vivo effects on striatal dopamine D2 receptor binding by the novel atypical antipsychotic drug sertindole – a ¹²³J IBZM single photon emission tomography (SPET) study, *Psychopharmacology (Berl)* 1997 Mar; 130(2): 152-158
- 58 Pinborg LH, Videbaek C, Knudson GM, Swahn CG, Halldin C, Friberg L, Paulson OB, Lassen NA. Dopamine D2 receptor quantification in extrastriatal brain regions using ¹²³J epidepride with bolus/infusion, Neurobiology Research Unit, University Hospital Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark, *Synapse* 2000 Jun 15; 36(4): 322-329
- 59 Produktinformation der Fa. Amersham Buchler, GmbH & Buchler Co.Kg
- 60 Raedler TJ, Knable MB, Lafargue T, Urbina RA, Egan MF, Pickar D, Weinberger DR. Clinical Brain Disorders Branch, National Institute of Mental Health, Bethesda, MD 20 892, USA, In vivo determination of striatal D2 receptor occupancy in patients treated with olanzapine, *Psychiatry Res* 1999, Apr 26; 90(2): 81-90
- 61 Reinbold H. *Psychogenicum: Biochemie der Psychopharmaka, Differenzierter Umgang mit Neuroleptika*, Psychogen Verlag Dortmund 1995: 6-8, 12-13, 14-15, 50, 51, 67-69
- 62 Robertson HA, Martin IL, Candy JM. Differences in benzodiazepine receptor binding in Maudsley reactive and Maudsley non-reactive rats. *Eur J Pharmacol* 1978; 455-457
- 63 Sachs L. *Angewandte Statistik*, 1992, 7. Auflage, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York

- 64 Saji H, Jida Y, Magata Y et al. Preparation of ^{123}I -labelled 2-iodospiperone and imaging of D2 dopamine receptors in the human brain using SPECT. *Int J Rad Appl Instrum B* 1992; 19: 523-529
- 65 Scherer J, Tatsch K, Albus M, Schwarz J, Mager T, Oertel WH. D2 Dopamine receptor occupancy during treatment with haloperidol decanoate. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1997; 247: 104-106
- 66 Scherer J, Tatsch K, Schwarz J, Oertel W, Kirsch C-M, Albus M. Striatal D2 dopamine receptor occupancy during treatment with typical and atypical neuroleptics. *Biol. Psychiatry* 1994; 627-629
- 67 Scherer J, Tatsch K, Schwarz J, Oertel WH, Konjarczyk M, Albus M. D2- dopamine receptor occupancy differs between patients with and without extrapyramidal side effects. *Acta-Psychiatr. Scand* 1994; 90: 266-268
- 68 Schicha H. *Nuklearmedizin: Compactlehrbuch*, Stuttgart: Schottauer, 1993
- 69 Schröder J, Bubeck B, Sauer H. D2-Dopaminrezeptorhochregulation und Behandlungserfolg unter neuroleptischer Therapie. Eine Verlaufsuntersuchung erstbehandelter Patienten mit schizophrenen Psychosen, Psychiatrische Universitätsklinik Heidelberg, *Fortschr Neurol Psychiatr* 2000 Apr; 68 Suppl 1: 42-45
- 70 Schwarz J, Antonini A, Tatsch K, Kirsch CM, Oertel WH, Leenders KL. Departments of Neurology and Nuclear Medicine, Klinikum Grosshadern, Ludwig-Maximilian-University, Munich, Germany and PET Department, Paul Scherer Institute, Villigen, Switzerland, Comparison of ^{123}J -IBZM SPECT and ^{11}C -raclopride PET findings in patients with parkinsonism, *NuclMedCommun* 1994 Oct;15(10): 806-813
- 71 Sokoloff P, Giros B, Martres M-P, Bouthenet M-L, Schwartz J-C. Molecular cloning and characterization of a novel dopamine receptor (D3) as a target of neuroleptics. *Nature* 1990; 347: 146-151
- 72 Stone JM, Bressan RA, Erlandsson K, Davies G, Ell PJ, Pilowsky LS. Atypical antipsychotic drugs preferentially occupy caudate D2-/D3- receptors – a voxel based analysis, Institute of Psychiatry, Kings College London, UNITED KINGDOM, Institute of Nuclear Medicine, University College London, UNITED KINGDOM, *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2003, 30-Suppl.-2:215
- 73 Sunahara RK, Guan H-C, Odowd BF, Seeman P, Laurier LG, Ng G, George SR, Torchia J, Van Tol HHM, Niznik HB. Cloning of the gene for the human dopamine D5 receptor with higher affinity for dopamine than D1. *Nature* 1991; 350: 614-619
- 74 Tamminga CA, Lathi AC. The new generation of antipsychotic drugs. *Int Clin Psychopharmacol* 1996; 11: 73-76
- 75 Tatsch K. *Der Nuklearmediziner* 1997, 20: 45
- 76 Tatsch K. SPECT-Untersuchungen bei Patienten mit Parkinson-Syndromen, *Der Nuklearmediziner* 11/2002; 25: 186-192

- 77 Tran PV, Dellva MA, Tollefson GD, Beasley CM Jr, Potvin JH, Kiesler GM. Extrapyramidal symptoms and tolerability of olanzapine versus haloperidol in the acute treatment of schizophrenia. Published erratum appears in *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 205-211
- 78 Udalrich Büll und Gustav. *Klinische Nuklearmedizin*, Hör-Weinheim: Ed. Medizin VCH, 1990, 105
- 79 Van Tol HHM, Bunzow JR, Guan HC, Sunahara RK, Seeman P, Niznik HB, Civelli O. Cloning of the gene for the human D4 receptor with high affinity for the antipsychotic clozapine. *Nature* 1991; 350: 610-614
- 80 Videbaek C, Toska K, Friberg L, Holm S, Angelo HR, Knudson GM. In vivo measurement of haloperidol affinity to dopamine D2/D3 receptors by ¹²³J IBZM and single photon emission computed tomography, Neurobiology Research Unit, University Hospital, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark, *J Cereb Blood Metab* 2001 Jan; 21(1):92-97
- 81 Videbaek C, Toska K, Scheideler MA, Paulson OB, Moos Knudson G. SPECT tracer ¹²³J IBZM has similar affinity to dopamine D2 and D3 receptors, Neurobiology Research Unit 9201, Copenhagen University Hospital, Rigshospitalet, Copenhagen O, Denmark, *Synapse* 2000 Dec 1; 38 (3): 338-342
- 82 Wielepp JP, Schlote K, Broich K, Lüscher D, Hinz E, Mende T, Kinser JA. Abteilung für Nuklearmedizin, Universität Bern Inselspital, Schweiz, Kliniken für Nuklearmedizin und Psychiatrie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, BRD, Beurteilung der Benzodiazepinrezeptorbindung bei Panikstörung mit ¹²³J-Iomazenil SPECT, *Nuklearmedizin*, März 1998; 37: 43-82

8. ANLAGE

Patientenfragebogen zur Beurteilung der Leistungsfähigkeit unter Neuroleptikatherapie
(UPDRS II-Score)

on / off

Sprache

___ / ___

0 = normal

1 = leicht beeinträchtigt, ohne Schwierigkeiten verständlich

2 = mäßig beeinträchtigt, wird manchmal gebeten, Gesagtes zu
wiederholen

3 = Schwer beeinträchtigt, wird häufig gebeten, gesagtes zu wiederholen

4 = Meist unverständlich

Speichelfluß

___ / ___

0 = normal

1 = geringer, aber eindeutiger Überschuß an Speichel im Mund.
nächtlicher Speichelfluß möglich

2 = mäßiger Speichelüberschuß, beträchtlicher Speichelausfluß

3 = deutlicher Speichelüberschuß, beträchtlicher Speichelausfluß

4 = ausgeprägter Speichelausfluß, Taschentuch o. Serviette werden
ständig benötigt

Schlucken

___ / ___

0 = normal

1 = seltenes Verschlucken

2 = gelegentliches Verschlucken

3 = benötigt weiche Kost

4 = benötigt Magensonde oder Gastrostomie

Handschrift

___ / ___

0 = normal

1 = ein wenig verlangsamt oder klein

2 = mäßig verlangsamt oder klein, alle Wörter leserlich

3 = schwer beeinträchtigt, nicht alle Wörter leserlich

4 = die meisten Wörter sind unleserlich

Umgang mit Essbesteck

___ / ___

0 = normal

1 = etwas verlangsamt und ungeschickt, keine Hilfe erforderlich

2 = kann die meisten Speisen schneiden, allerdings langsam und ungeschickt, benötigt etwas Hilfe

3 = Speisen müssen von jemandem zerkleinert werden, kann aber noch selbst langsam essen

4 = muß gefüttert werden

An- und Auskleiden

___ / ___

0 = normal

1 = etwas langsam, aber keine Hilfe erforderlich

2 = benötigt gelegentlich Hilfe beim Knöpfen oder um in die Ärmel zu schlüpfen

3 = beträchtliche Hilfe erforderlich, kann aber einige Dinge allein tun

4 = hilflos

Körperpflege

___ / ___

0 = normal

1 = etwas langsam, aber keine Hilfe erforderlich

2 = benötigt Hilfe zum Duschen oder Baden, oder sehr verlangsamt bei Körperpflege

3 = benötigt Hilfe beim Waschen, Zähneputzen, Kämmen und zur Toilette gehen

4 = benötigt Dauerkatheter oder andere mechanische Hilfen

Umdrehen im Bett

___ / ___

0 = normal

1 = etwas langsam und ungeschickt, aber keine Hilfe nötig

2 = kann sich mit großen Schwierigkeiten allein und die Bettdecke ohne Hilfe zurecht legen

3 = kann sich nicht alleine umdrehen oder die Decke richten, kann aber einen Ansatz dazu machen

4 = hilflos

Stürze

__ / __

0 = nicht vorhanden

1 = seltene Stürze

2 = gelegentliche Stürze, seltener als einmal pro Tag

3 = durchschnittlich ein Sturz pro Tag

4 = stürzt öfter als einmal täglich

Freezing (plötzliches Erstarren)

__ / __

0 = nicht vorhanden

1 = seltenes „Freezing“ beim Gehen, Starthemmung möglich

2 = gelegentliches „Freezing“ beim Gehen

3 = häufiges „Freezing“, dadurch gelegentlich Stürze

4 = häufige Stürze wegen „Freezing“

Gehen

__ / __

0 = normal

1 = leichte Beeinträchtigung, vermindertes Mitschwingen der Arme oder
Nachziehen eines Beines möglich2 = mäßige Beeinträchtigung, Gehen aber ohne Hilfe oder mit nur
geringer Hilfe möglich

3 = schwere Gangstörung, Gehen nur mit Hilfe möglich

4 = gehunfähig, auch mit Hilfe

Tremor

__ / __

0 = nicht vorhanden

1 = leichter oder seltener Tremor

2 = mäßiger Tremor, unangenehm bei den Patienten

3 = deutlicher Tremor, bei vielen Tätigkeiten hindernd

4 = schwerer Tremor, bei den meisten Tätigkeiten hindernd

Sensorische Beschwerden

__ / __

0 = nicht vorhanden

1 = gelegentlich Taubheitsgefühl, Kribbeln oder leichte Schmerzen

2 = häufig Taubheitsgefühl, Kribbeln oder leichte Schmerzen, nicht sehr
belastend

3 = häufig schmerzhafte Empfindungen

4 = quälende Schmerzen

Patientenfragebogen zur Einschätzung extrapyramidal-motorischer Störungen (UPDRS III-Score)

off / on / off

Sprache

___ / ___ / ___

0 = normal

1 = leichter Verlust an Ausdruck, Deutlichkeit und /oder Lautstärke

2 = monoton, verwaschen aber verständlich, mäßig beeinträchtigt

3 = deutlich beeinträchtigt, schwer verständlich

4 = unverständlich

Gesichtsausdruck

___ / ___ / ___

0 = normal

1 = minimale Hypomimie, könnte als „Poker Face“ noch normal sein

2 = leichte aber sichere Verminderung des Gesichtsausdrucks

3 = mäßige Hypomimie, der Mund ist zeitweise leicht geöffnet

4 = maskenhaftes oder erstarrtes Gesicht, der Mund steht mindestens ½ cm offen

Ruhetremor

OE: re: ___ / ___ / ___ li: ___ / ___ / ___

UE: re: ___ / ___ / ___ li: ___ / ___ / ___

Kopf: ___ / ___ / ___

0 = nicht vorhanden

1 = leicht und selten vorhanden

2 = geringe Amplitude und ständig vorhanden, oder mäßige Amplitude aber nur zeitweise vorhanden

3 = mäßige Amplitude und meist vorhanden

4 = große Amplitude und meist vorhanden

Halte- und Aktionstremor

OE: re: __ / __ / __ li: __ / __ / __

UE: re: __ / __ / __ li: __ / __ / __

Kopf: __ / __ / __

0 = nicht vorhanden

1 = leicht, nur bei Willkürbewegungen vorhanden

2 = mäßige Amplitude, nur bei Willkürbewegungen vorhanden

3 = mäßige Amplitude, bei Willkürbewegungen und bei Halteinnervation vorhanden

4 = große Amplitude, behindert beim Essen

Rigor

OE: re: __ / __ / __ li: __ / __ / __

UE: re: __ / __ / __ li: __ / __ / __

Kopf: __ / __ / __

(Beurteilt auf Grund passiver Bewegung der großen Gelenke, während der Patient entspannt sitzt. Das „Zahnradphänomen“ wird vernachlässigt)

0 = nicht vorhanden

1 = leicht oder nur feststellbar, wenn durch spiegelbildliche oder andere Bewegungen provoziert

2 = leichter bis mäßiger Rigor

3 = starker Rigor, aber die Endstellung der Gelenke wird ohne Schwierigkeiten erreicht

4 = schwerer Rigor, die Endstellung der Gelenke kann nur mit Schwierigkeiten erreicht werden

Finger-Tapping

re: __ / __ / __ li: __ / __ / __

Frequenz (15“) re: __ / __ / __ li: __ / __ / __

(Der Patient tippt Zeigefinger und Daumen einer Hand möglichst rasch und mit möglichst großer Amplitude aufeinander. Jede Hand wird einzeln geprüft)

0 = normal

1 = leicht verlangsamt und /oder von verminderter Amplitude

2 = mäßig beeinträchtigt, eindeutig vorzeitige Ermüdung, gelegentlich Unterbrechung der Bewegung möglich

3 = schwer beeinträchtigt, häufiges Zögern beim Beginn oder Unterbrechung einer

durchgeführten Bewegung

4 = die Bewegung kann kaum durchgeführt werden

Handbewegungen

re: ___ / ___ / ___ li: ___ / ___ / ___

(Der Patient öffnet und schließt die Hand möglichst rasch und mit möglichst großer Amplitude. Jede Hand wird einzeln geprüft.)

0 = normal

1 = leicht verlangsamt und/oder von verminderter Amplitude

2 = mäßig beeinträchtigt, eindeutig vorzeitige Ermüdung, gelegentlich Unterbrechung der Bewegung möglich

3 = schwer beeinträchtigt, häufiges Zögern beim Beginn oder Unterbrechung einer durchgeführten Bewegung

4 = die Bewegung kann kaum durchgeführt werden

Rasche Wendebewegung der Hände

re: ___ / ___ / ___ li: ___ / ___ / ___

(Gleichzeitige Pronations-/Supinationsbewegung beider Hände, waagrecht oder senkrecht, mit größtmöglicher Amplitude)

0 = normal

1 = leicht verlangsamt und/oder von verminderter Amplitude

2 = mäßig beeinträchtigt, eindeutig vorzeitige Ermüdung, gelegentlich Unterbrechung der Bewegung möglich

3 = schwer beeinträchtigt, häufiges Zögern beim Beginn oder Unterbrechung einer durchgeführten Bewegung

4 = die Bewegung kann kaum durchgeführt werden

Foot Tapping

re: ___ / ___ / ___ li: ___ / ___ / ___

Frequenz (15'') re: ___ / ___ / ___ li: ___ / ___ / ___

(Der Patient tippt mit den Fersen rasch auf den Boden, wobei das ganze Bein angehoben wird.

Die Amplitude der Bewegung sollte mindestens 10 cm betragen.)

0 = normal

1 = leicht verlangsamt und /oder von verminderter Amplitude

2 = mäßig beeinträchtigt, eindeutig vorzeitige Ermüdung, gelegentlich Unterbrechung der Bewegung möglich

3 = schwer beeinträchtigt, häufiges Zögern beim Beginn oder Unterbrechung einer durchgeführten Bewegung

4 = die Bewegung kann kaum durchgeführt werden

Vom Stuhl aufstehen

___ / . ___ / ___

(Der Patient versucht, sich von einem Holz- oder Metallstuhl mit gerader Lehne zu erheben, wobei die Arme auf der Brust verschränkt gehalten werden)

0 = normal

1 = langsam, benötigt evtl. mehr als einen Versuch

2 = stützt sich an den Armlehnen ab

3 = fällt leicht zurück, braucht möglicherweise mehr als einen Versuch, kann aber ohne Hilfe aufstehen

4 = kann ohne Hilfe nicht aufstehen

Haltung

___ / ___ / ___

0 = normal

1 = nicht ganz aufrecht, leicht gebeugt, könnte bei einem Älteren normal sein

2 = mäßig gebeugte Haltung, eindeutig pathologisch, evtl. leicht zur Seite geneigt

3 = stark gebeugte Haltung mit Kyphose, evtl. mäßig zu einer Seite geneigt

4 = ausgeprägte Flexion mit extrem abnormer Haltung

Gang

___ / ___ / ___

0 = normal

1 = geht langsam, schlurft evtl. kleinschrittig, aber keine Starthemmung oder Propulsionstendenz

2 = Gang erschwert, aber keine oder nur geringe Hilfe nötig

3 = schwere Gangstörung, Hilfe erforderlich

4 = Gehen auch mit Hilfe unmöglich

Haltungsstabilität

___ / ___ / ___

(Reaktion auf ein plötzliches Rückwärtsziehen an den Schultern, während er mit offenen Augen und leicht gespreizten Beinen aufrecht steht. Der Patient ist

darauf vorbereitet.)

0 = normal

1 = Retropulsion, fängt sich aber ohne Hilfe

2 = keine Ausgleichsbewegung, würde fallen, wenn nicht vom Untersucher aufgefangen

3 = sehr unsicher, verliert leicht spontan das Gleichgewicht

4 = kann ohne Hilfe nicht stehen

Bradykinese

__ / __ / __

(Gesamteindruck aus Langsamkeit, Zögern, vermindertem Mitschwingen der Arme, geringer Bewegungsamplitude und allgemeiner Bewegungsverarmung.)

0 = nicht vorhanden

1 = minimale Verlangsamung, die Bewegungen erhalten dadurch einen überlegten Charakter, könnte bei manchen älteren Menschen normal sein, reduzierte Bewegungsamplitude ist möglich

2 = leichte Verlangsamung und Verarmung der Bewegung, die eindeutig pathologisch ist, alternativ etwas verminderte Bewegungsamplitude

3 = mäßige Verlangsamung, Verarmung oder Amplitudenverminderung der Bewegung

4 = ausgeprägte Verlangsamung, Verarmung oder Amplitudenverminderung der Bewegung

Summe:

__ / __ / __

9. THESEN

zur Dissertation „Beurteilung der striatalen Dopamin-D2-Rezeptorblockade durch Neuroleptika mit Hilfe der $^{123}\text{Jod-IBZM-SPECT}$, vorgelegt von Stefan Pelz.

1. In der vorliegenden Arbeit wurde geprüft, ob die hirnszintigraphische Untersuchungsmethode $^{123}\text{Jod-IBZM-SPECT}$ mit semiquantitativer Auswertung zur differenzierten in-vivo-Beurteilung der Dopamin-D2-Rezeptorblockade unter Therapie mit verschiedenen Neuroleptika als nuklearmedizinisches Untersuchungsverfahren geeignet ist.
2. Psychotische Krankheitsbilder korrelieren mit einer exzessiven Freisetzung der Transmittersubstanz Dopamin und einer Überstimulation postsynaptischer Dopaminrezeptoren, insbesondere im limbischen System.
3. Zur Behandlung von Psychosen werden Neuroleptika eingesetzt. Als Hauptangriffspunkt für ihre antipsychotische Wirksamkeit gilt das mesolimbisch-mesokortikale System durch eine Dopamin-D2-Rezeptorblockade. Mit Hilfe der SPECT gelingt die Abbildung dieses dopaminergen Neurotransmittersystems und die semiquantitative Beurteilung der postsynaptischen Dopamin-D2-Rezeptoren. Als spezifischer Radioligand wurde hierbei $^{123}\text{Jod-IBZM}$, ein lipidlösliches Benzamidderivat, verwendet. Zur Bildakquisition diente eine CERASPECT-Kamera, eine hochauflösende Ringkamera.
4. Kriterien für die Einstufung eines Neuroleptikums als „atypisch“ sind: eine gute antipsychotische Wirksamkeit, die günstige Beeinflussung der schizophrenen Minussymptomatik sowie geringe extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen.
5. Gegenstand der Untersuchung war die in-vivo-Beurteilung der striatalen Dopamin-D2-Rezeptorblockade unter Therapie mit atypischen Neuroleptika wie Olanzapin, Clozapin, Risperidon und Amisulprid im Vergleich zum klassischen Flupentixol mit Hilfe der $^{123}\text{Jod-IBZM-Szintigraphie}$. Es sollte außerdem die Affinität von Olanzapin zu Dopamin-D2-Rezeptoren und eine eventuelle Dosisabhängigkeit der striatalen Dopamin-D2-Rezeptorblockade in der $^{123}\text{Jod-IBZM-SPECT}$ eingeschätzt werden.
6. Das Auftreten von extrapyramidal-motorischen Störungen und die Leistungsfähigkeit der Patienten unter Neuroleptikatherapie in Verbindung mit den $^{123}\text{Jod-IBZM-SPECT}$ -Befunden wurde berücksichtigt.

7. In der Arbeit sind 37 Patienten untersucht worden: 9 weibliche und 28 männliche, im mittleren Alter von 30 Jahren, im Zeitraum März 1998 bis April 2000. In die Untersuchung des altersentsprechenden Kontrollkollektives ohne Neuroleptikatherapie sind 8 Patienten, 5 weibliche und 3 männliche, im mittleren Alter von 35 Jahren einbezogen worden.
8. Zur Beurteilung von Nebenwirkungen wurde die „Unified Parkinson’s Disease Rating Scale“, abgekürzt „UPDRS“ herangezogen; UPDRS II zur klinischen Bewertung der derzeitigen Leistungsfähigkeit und vor allem UPDRS III zur Einschätzung extrapyramidal-motorischer Störungen.
9. Es wurden 185 MBq $^{123}\text{Jod-IBZM}$ intravenös injiziert und 90 min. p.i. ein Hirn-SPECT mit einer CERASPECT-Kamera mit 360^0 Ringdetektor über 30 min. durchgeführt. Nach semiquantitativer Auswertung erfolgte die Errechnung der Basalganglien/Frontalcortex-Quotienten. Die mittlere spezifische striatale $^{123}\text{Jod-IBZM}$ -Bindung in der SPECT der neuroleptisch behandelten Patienten wurde als Prozentwert der erhobenen mittleren striatalen $^{123}\text{Jod-IBZM}$ -Bindung des neuroleptikafreien Kontrollkollektivs errechnet.
10. Es war eine signifikant erniedrigte striatale $^{123}\text{Jod-IBZM}$ -Bindung in der SPECT jeder neuroleptisch behandelten Patientenuntergruppe im Vergleich zum Kontrollkollektiv nachweisbar. Die höchste $^{123}\text{Jod-IBZM}$ -Bindung in der SPECT fand sich unter Amisulpridtherapie mit 77 %, gefolgt von Clozapin mit 76 %, die geringste unter Flupentixol mit 69 %, eine deutliche Rezeptorblockade zeigt sich auch unter Olanzapin mit 70 % und unter Risperidon mit 72 %.
11. Der globale Gruppenvergleich mit Kruskal-Wallis aller Patientenuntergruppen ergab signifikante Unterschiede der striatalen $^{123}\text{Jod-IBZM}$ -Bindung in der SPECT, aufgeschlüsselt durch den Einzelgruppenvergleich. Hervorzuheben sind hierbei signifikant unterschiedliche striatofrontale Quotienten in der $^{123}\text{Jod-IBZM}$ -Szintigraphie unter Olanzapin versus Clozapin und unter Clozapin versus Flupentixol. Olanzapin als atypisches Neuroleptikum blockiert demnach den Dopamin-D2-Rezeptor fast so intensiv wie das typische Flupentixol. Auch Risperidon verursacht eine deutliche Dopamin-D2-Rezeptorblockade in der $^{123}\text{Jod-IBZM}$ -SPECT. Lediglich Amisulprid und Clozapin zeigen eine signifikant geringere Dopamin-D2-Rezeptorblockade.
12. Signifikante Gruppenunterschiede der striatalen $^{123}\text{Jod-IBZM}$ -Bindungen in der SPECT unter veränderter Olanzapindosierung mit 10, 15, 20 und 30 mg konnten nicht

- erhoben werden. Allerdings nehmen im Trend die mittleren striatalen $^{123}\text{Jod-IBZM}$ -Quotienten mit steigender Olanzapindosis ab.
- 13.** Nach Auswertung der Nebenwirkungen hinsichtlich Leistungsfähigkeit und Motorik unter den diversen Neuroleptikatherapien finden sich erstaunlicherweise in der Arbeit die deutlichsten extrapyramidal-motorischen Störungen unter dem atypischen Neuroleptikum Risperidon, gefolgt vom typischen Flupentixol. Unter Clozapin traten keine extrapyramidal-motorischen Störungen auf, unter Olanzapin und Amisulprid nur minimal. Bei Behandlung mit Flupentixol und Risperidon war jedoch die spezifische striatale $^{123}\text{Jod-IBZM}$ -Bindung in der SPECT nicht signifikant mit dem UPDRS III-Score, also dem EPS-Grad, korreliert.
- 14.** Schlussfolgernd kann festgestellt werden, dass $^{123}\text{Jod-IBZM}$ -SPECT mit semiquantitativer Auswertung zur differenzierten in-vivo-Beurteilung der Dopamin-D2-Rezeptorblockade unter Therapie mit atypischen und klassischen Neuroleptika geeignet ist.

10. LEBENS LAUF

Name:	Pelz
Vorname:	Stefan
Geburtsdatum:	04.05.1961
Geburtsort:	Aschersleben
Wohnort:	Johanne-Kippenberg-Weg 4 28213 Bremen
Familienstand:	Geschieden
Kinder:	Sohn Christoph, 18 Jahre, Schüler
Vater:	Pelz, Wilfried, Architekt
Mutter:	Pelz, Barbara, Kaufmännische Angestellte

Schul Ausbildung

1967 – 1975	Polytechnische Oberschule
1975 – 1979	Erweiterte Oberschule „August-Hermann-Francke“ Halle
1979	Abitur
1979 – 1982	Wehrdienst in der NVA

Studium

1982 – 1988	Medizinstudium an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
1984	Physikum
1987	Staatsexamen
1987 – 1988	„Praktisches Jahr“ an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
1988	Interdisziplinäres Kolloquium

1988 Akademischer Grad des Diplommediziners,
„Beitrag zur Prognose der Weichteilsarkome“
Prof.Dr.med.habil.Gläser, Chirurgische
Universitätsklinik der Martin-Luther-
Universität

1988 Approbation als Arzt

Facharztausbildung

1988 – 1989 Weiterbildungsassistent an der Urologischen
Universitätsklinik , Martin-Luther-Universität
Halle-Wittenberg

1990 Weiterbildungsassistent an der Klinik für
Urologie, Medizinische Hochschule
Hannover

1991 – 1992 Weiterbildungsassistent in der Abteilung für
Urologie, Städtische Kliniken Salzgitter

1993 Weiterbildungsassistent in der Chirurgischen
Abteilung, Krankenhaus Wilhelmstr. Hameln

1994 – 1995 Weiterbildungsassistent in der Abteilung für
Urologie, Städtische Kliniken Salzgitter

02/1995 Facharzt für Urologie

Berufliche Biographie als Facharzt

1996 – 07/1997 Tätigkeit als Facharzt für Urologie in der
Abteilung für Urologie, Südstadt Krankenhaus
Rostock

Seit 08/1997 Oberarzt in der Abteilung für Urologie,
Städtische Kliniken Delmenhorst

11. ERKLÄRUNG

Ich erkläre, dass ich diese der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation in der Universitätsklinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

unter Betreuung der Direktorin Frau Professor Dr. med.habil. T. Mende

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch diese oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Halle, den 10.12.2004

12. DANKSAGUNG

Ich möchte mich bei Frau Professor Dr. med. habil. T. Mende, Direktorin der Universitätsklinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, für die Bereitstellung des Themas und die Betreuung der Arbeit bedanken.

Danken möchte ich auch Frau Dr. med. C. Decker, Fachärztin für Nuklearmedizin, für die erwiesenen Ratschläge bei der Auswertung der ¹²³Jod-IBZM-SPECT-Untersuchungen.

Desweiteren spreche ich meinen Dank Herrn Oberarzt Dr. med. K. Broich und Herrn Dr. med. A. Korchounov, Universitätsklinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Direktor: Prof. Dr. med. Dr. hc. A. Marneros, für die zur Verfügung gestellten Publikationen und für die Bereitstellung der Patientenfragebögen bezüglich aufgetretener Nebenwirkungen der untersuchten Patienten, die mit Neuroleptika behandelt wurden, aus.

Bedanken möchte ich mich ebenfalls bei allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Universitätsklinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, die mich bei der praktischen Durchführung der Arbeit unterstützten.

Mein Dank gilt ebenfalls Herrn J. Nixdorf, Leiter der EDV-Abteilung der Städtischen Kliniken Delmenhorst, für die erfolgte Hilfe bei der Formatierung der Arbeit.