Radiologische Universitätsklinik und Strahleninstitut
Abteilung für Nuklearmedizin
(Direktor: Prof. Dr. med. M. Clausen)
am Universitätsklinikum Eppendorf
der Universität Hamburg

LANGZEITSCHÄDEN VON SEROTONINTRANSPORTERN DURCH ECSTASYKONSUM

Dissertation
zur
Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin,
dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg
vorgelegt
von

ANNE MARIE BARROT
aus Husum

Hamburg, 2004

Angenommen vom Fachbereich Medizin
der Universität Hamburg am:
Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität Hamburg
Dekan:
Referent:
Koreferent:

Inhaltsverzeichnis

Seite

1 Arbeitshypothese und Fragestellung 1

2 Einleitung 3

2.1 Ecstasy und seine Wirkung 3

2.2 Ziel und Aufgabenstellung 4

3 Material und Methoden 6

3.1 Probanden 6

3.1.1 Rekrutierung und Screening 6

3.1.2 Aktuelle Ecstasy-Konsumenten 8

3.1.3 Ehemalige Ecstasy-Konsumenten 8

3.1.4 Drogennaive Kontrollprobanden 8

3.1.5 Polytoxikomane Kontrollprobanden 8

3.2 [^{11}C](+)McN5652 11

3.3 Positronen-Emissions-Tomographie 11

3.4 Preprocessing der Daten 12

3.4.1 Bewegungskorrektur 13

3.4.2 Normalisierung 14

3.4.3 Volumes of Interest (VOI) 16

3.5 Kinetic Modeling 17

3.6 Statistische Analyse 18

4 Ergebnisse 19

5 Diskussion 22

5.1 Ziel und Aufgabenstellung 23

5.2 Probanden 23

5.2.1 Aktuelle Ecstasy-Konsumenten 23

5.2.2 Ehemalige Ecstasy-Konsumenten 24

5.2.3 Polytoxikomane Kontrollprobanden 26

5.3 [^{11}C](+)McN5652 27

5.4 Injizierte Tracermenge 29

5.5 Bewegungskorrektur 30

5.6 Bestimmung des Distribution Volume Ratio 30

5.7 Schlussfolgerungen 33

6 Zusammenfassung 34

7 Literaturverzeichnis 37

Danksagung 43

Lebenslauf 43

Erklärung 45

1 Arbeitshypothese und Fragestellung

Ecstasy gehört seit den 90er Jahren gerade in der jungen Generation zu den beliebtesten Drogen in Deutschland. Durch die Welle der Technomusik mit tagelangen Raves und Goaparties wurde das synthetische Halluzinogen durch seine enthemmende und psychomotorisch aktivierende Wirkung zur Party- und Spaßdroge.

Die meisten Studien zum Thema befassten sich bisher ausführlich mit den akuten Effekten und Schädigungen durch Ecstasy im neuronalen System, insbesondere dem serotonergen System, welches sich als besonders anfällig für Ecstasywirkungen erwies. Unklar blieb jedoch, ob diese zahlreich nachgewiesenen Veränderungen und Schädigungen irreversibel seien oder sich nach Beendigung des Ecstasykonsums zurückbilden würden. Des Weiteren blieb in den bisher vorliegenden Untersuchungen oft der Beikonsum anderer Drogen unberücksichtigt, obwohl gerade Ecstasy-User in Studien häufig den Konsum verschiedener anderer Drogen angaben.

In der vorliegenden Arbeit sollten daher die Langzeitwirkungen von Ecstasy auf das serotonerge System unter Berücksichtigung des Beikonsums anderer Drogen untersucht werden. Als Maß für die Intaktheit des serotonergen Systems wurde die Dichte der Serotonintransporter (SERT) in SERT-reichen Regionen des Gehirns (Putamen, Nucleus caudatus, Thalamus und Mesencephalon) gemessen. Hierfür wurden folgende 4 Gruppen mit dem spezifischen SERT-Liganden [^{11}C](+)McN5652 mittels Positronen-emissionstomographie (PET) untersucht: aktuelle Ecstasykonsumenten, ehemalige Ecstasykonsumenten, eine polytoxikomane und eine drogennaive Kontrollgruppe (insgesamt 117 Probanden).

Durch den Vergleich der Gruppen der aktuellen und ehemaligen Konsumenten sollte die Frage nach der Reversibilität der Effekte geklärt werden. Hypothese dieser Untersuchung war die Irreversibilität der Schädigungen im serotonergen System, so dass ähnlich erniedrigte Werte für die SERT-Dichte bei den aktuellen und ehemaligen Ecstasykonsumenten im Gegensatz zur drogennaiven Kontrollgruppe zu erwarten waren. Durch den Einsatz einer

polytoxikomanen Kontrollgruppe, die verschiedenste Drogen, jedoch kein Ecstasy konsumierte, sollte untersucht werden, ob auch andere Drogen einen Effekt auf das serotonerge System haben. In dieser Frage wurde ein signifikanter Unterschied zwischen polytoxikomaner und drogennaiver Kontrollgruppe erwartet.

2 Einleitung

2.1 Ecstasy und seine Wirkung

Herkömmliche Halluzinogene bestehen aus zwei Klassen von Wirkstoffen. Substanzen der ersten Klasse (Indolalkylamine) ähneln Serotonin und umfassen die „klassischen“ Halluzinogene Psilocybin und d-Lysergsäure-diethylamid (LSD). Zu den Wirkstoffen der zweiten Substanzgruppe (Phenylalkylamine) gehören Mescalin oder 2,5-Dimethoxy-4-methylamphetamin (DOM). In den letzten Jahren verbreitete sich eine neue Klasse der Halluzinogene, die sogenannten Entaktogene. Das wohl bekannteste Mitglied dieser neuen Klasse ist das 3,4-Methylendioxymethamphetamin (MDMA).

Da MDMA heute der Hauptbestandteil von Ecstasy-Tabletten ist, werden diese Begriffe synonym verwandt. Der Wirkmechanismus von MDMA im ZNS ist ein komplexes Zusammenspiel verschiedener Neurotransmittersysteme, bei dem es im Wesentlichen zu einer verstärkten Ausschüttung und Wiederaufnahmehemmung von Serotonin, Dopamin und Noradrenalin kommt. Dies führt zu den für Ecstasy typischen Effekten wie z.B. Euphorie, Selbstakzeptanz, Angstfreiheit, erhöhte psychomotorische Aktivität und gesteigerte Kontaktfreudigkeit. Aufgrund dieser Effekte hat sich Ecstasy besonders unter Jugendlichen zu einer Modedroge entwickelt. Eine große epidemiologische Studie aus Schleswig-Holstein, die sich mit dem Ecstasy-Konsumverhalten schleswig-holsteinischer Schüler befasste, ergab, dass schon in der Gruppe der 14- und 15-jährigen 5,1% zumindest einmal Ecstasy probiert hatten. Für die Schüler über 18 Jahren lag der Anteil schon bei 7,1%. Diese Zahlen verdeutlichen die gesundheitspolitische Relevanz des Ecstasykonsums [1]. Abgesehen von den Akutwirkungen steht Ecstasy unter dem Verdacht, neurotoxische Langzeitschäden zu verursachen. Einen guten Überblick dazu bietet die Arbeit von Burgess et al. [2].

In diversen Tierexperimenten und Beobachtungen am Menschen wurde eine anhaltende Erniedrigung von Serotonin und seinen Metaboliten sowie eine verminderte Verfügbarkeit von Serotonintransportern (SERT, reuptake sites)

nach MDMA-Einnahme festgestellt. Histologische Untersuchungen an Ratten– und nichthumanen Primatenhirnen zeigten, dass diese Veränderungen mit einer Degeneration bzw. Zerstörung serotonerger Axonterminale im gesamten Gehirn einhergingen.

Mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET) zeigten Szabo et al. die hochspezifische Bindung von [^{11}C](+)McN5652 an Serotonintransporter (SERT) in vivo im menschlichen Gehirn [3] [4]. Zur Darstellung der unspezifischen Bindung des [^{11}C](+)McN5652-Tracers wurde ein zusätzlicher Scan mit dem physiologisch inaktiven Enantiomer [^{11}C](-)McN5652 durchgeführt. Dieses zeigt eine sehr geringe Affinität zum SERT. Durch diese Methode wird eine Quantifizierung der SERT-Dichte bzw. –Verfügbarkeit ermöglicht.

Erste Untersuchungen zur spezifischen Bindung von [^{11}C](+)McN5652 bei MDMA-Konsumenten wurden von McCann et al. mittels dieser 2-Tracer-Methode durchgeführt. Sie verglichen 14 ehemalige Ecstasy-Konsumenten mit 15 Probanden ohne Konsum illegaler Drogen und fanden eine verminderte globale und lokale Verfügbarkeit von Serotonintransportern in der Ecstasy-Gruppe [5].

2.2 Ziel und Aufgabenstellung

Insgesamt gibt es nur wenige Untersuchungen mit jeweils sehr kleinen Gruppen, die sich mit dem Nachweis von Schäden im serotonergen System durch Ecstasy mittels bildgebender Verfahren beschäftigen. Es ist zum Beispiel immer noch unklar, ob MDMA-Missbrauch zu irreversiblen Schädigungen der serotonergen Neurone führt oder ob die Veränderungen nach Beendigung des Ecstasy-Konsums reversibel sind. Darüber hinaus wurde in den veröffentlichten Studien nicht ausreichend berücksichtigt, ob die Probanden neben Ecstasy noch andere psychoaktive Substanzen einnahmen, die eventuell auch zu einer Reduktion der Serotonintransporterdichte führen könnten.

Aus diesen Gründen war es das Ziel dieser Studie bei möglichst großen Gruppengrößen sowohl aktuelle als auch ehemalige Ecstasy-Konsumenten

sowie Probanden, die andere psychoaktive Substanzen einnahmen, zu erfassen. Mittels [^{11}C](+)McN5652-PET sollten potentielle Langzeitschäden im serotonergen System durch MDMA-Konsum nachgewiesen werden. Die Auswertung sollte möglichst automatisiert und standardisiert erfolgen, um die Ergebnisse reproduzierbar und vor allem untersucherunabhängig zu machen.

3 Material und Methoden

3.1 Probanden

3.1.1 Rekrutierung und Screening

Die Rekrutierung der Probanden wurde von der Psychiatrischen Klinik des Universitätsklinikums Eppendorf durchgeführt. Geeignete Probanden wurden mittels Anzeigen in Hamburger Zeitungen und Szenemagazinen, sowie durch Handzettel, die auf Techno- und Goaveranstaltungen im Großraum Hamburg verteilt wurden, angeworben.

Die Freiwilligen wurden zunächst telefonisch auf Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Zu den Ausschlusskriterien gehörten Schwangerschaft, aktuelle internistische Erkrankungen, Epilepsie, Essstörungen, Schizophrenie, Depressionen sowie Alkohol- oder Opiatabhängigkeit. 180 Teilnehmer wurden zur Untersuchung eingeladen. 26 dieser Probanden erfüllten die Einschlusskriterien jedoch nicht, 30 brachen die Teilnahme vorzeitig ab und 4 Teilnehmer wurden wegen Falschangaben zum Drogenkonsum ausgeschlossen. Somit wurde an insgesamt 120 gesunden Probanden ohne psychiatrische Vorgeschichte eine Positronen-Emissions-Tomographie mit dem SERT-Liganden [^{11}C](+)McN5652 [6] [7] [8] [9] durchgeführt.

Es erfolgte eine Einteilung in vier Gruppen nach folgenden Kriterien: aktuelle Ecstasy-Konsumenten (A), ehemalige Ecstasy-Konsumenten (E), Probanden, bei denen in der Vorgeschichte kein Drogenabusus bekannt war (Drogennaive, N) und solche, bei denen ein Abusus von psychoaktiven Substanzen bekannt war, die jedoch kein Ecstasy konsumierten (Polytoxikomane, P). Alle Probanden wurden psychopathologisch durch die Psychiatrische Klinik des Universitätsklinikums Eppendorf mit Hilfe eines halbstrukturierten Interviews untersucht, welches auf dem Composite International Diagnostic Interview (CIDI) basiert [10]. Es wurden außerdem Intelligenz, Gedächtnis, Aufmerksamkeit und psychomotorische Geschwindigkeit mit geeigneten Tests untersucht.

Die Drogenanamnese wurde mit einem standardisierten Fragebogen erhoben. Eine Plausibilitätsprüfung der vom Probanden gemachten Angaben erfolgte durch Auswertung von Haarproben [11]. Die Probanden sollten wenigstens 3 Tage vor der Untersuchung drogenabstinent sein. Um dies zu überprüfen, wurden alle Probanden am Tag der PET-Untersuchung mittels Urinprobe auf Amphetamine, Babiturate, Benzodiazepine, Cannaboide, Kokainmetabolite und Opiate getestet.

Bei solchen Probanden, die auf eine der genannten Substanzen (außer Cannabis) positiv getestet wurden, erfolgte der Ausschluss aus der Studie. Bei einigen wenigen Probanden mit glaubhafter Drogenabstinenz wurde trotz positivem Urintest ein PET gemacht. Die Bestätigung des positiven Urintests durch Blutuntersuchungen führte nachträglich zum Ausschluss zweier Probanden. Die PET-Untersuchung eines weiteren Probanden konnte nicht ausgewertet werden, da dieser um vorzeitigen Abbruch der Aufnahme bat. Die demographischen Daten der verbliebenen 117 Probanden finden sich detailliert in Tabelle 1.

Tabelle 1: **Demographische Daten.**
Mittelwert ± eine Standardabweichung (Minimum-Maximum).

	Aktuelle Ecstasy-Konsumenten (A)	**Ehemalige Ecstasy-Konsumenten (E)**	**Drogennaive (N)**	**Polytoxikomane (P)**
n	**30**	**29**	**29**	**29**
Alter [Jahre]	**25 ± 4 (19-34)**	**24 ± 4 (19-36)**	**23 ± 4 (18-33)**	**24 ± 5 (18-35)**
Geschlecht: m/w	**15 / 15**	**14 / 15**	**15 / 14**	**14 / 15**

Die Studie wurde von der lokalen Ethikkommission und den für den Strahlenschutz zuständigen Institutionen genehmigt und überwacht. Alle Teilnehmer wurden ausführlich aufgeklärt und unterschrieben eine Einverständniserklärung.

3.1.2 Aktuelle Ecstasy-Konsumenten

Einschlusskriterium für diese Gruppe war die regelmäßige Einnahme (mindestens einmal pro Woche) von Ecstasy. Als minimale Menge pro Konsumeinheit wurden zwei Tabletten innerhalb von max. 48 h festgesetzt. Insgesamt wurden 30 Probanden (15 weiblich, 15 männlich) mit einem Durchschnittsalter von 24 ± 4 Jahren in diese Gruppe eingeschlossen. Die Daten zur Drogenanamnese finden sich detailliert in Tabelle 2 und 3.

3.1.3 Ehemalige Ecstasy-Konsumenten

In diese Gruppe konnten insgesamt 29 Probanden (14 weiblich, 15 männlich) eingeschlossen werden. Das Durchschnittsalter lag bei 24 ± 4 Jahren. Einschlusskriterium für diese Gruppe war eine kumulative Dosis von mindestens 250 Ecstasypillen bei Frauen und mindestens 400 bei Männern. Die Probanden sollten Ecstasy mindestens über einen Zeitraum von 3 Jahren genommen haben und seit wenigstens 20 Wochen vor der PET-Untersuchung abstinent sein. Eine genaue Übersicht bieten Tabelle 2 und 3.

3.1.4 Drogennaive Kontrollprobanden

29 Probanden (15 weiblich, 14 männlich) wurden in diese Gruppe eingeschlossen. Das Durchschnittsalter lag bei 23 ± 4 Jahren. Die Probanden durften in der gesamten Vorgeschichte keinerlei illegale Drogen konsumiert haben. Ein Probierkonsum von Cannabis war allerdings erlaubt. Nikotin- und Alkoholkonsum waren ebenfalls zugelassen.

3.1.5 Polytoxikomane Kontrollprobanden

Diese Gruppe umfasste 29 Probanden (14 weiblich, 15 männlich) mit einem Durchschnittsalter von 24 ± 5 Jahren. Sie diente als Kontrollgruppe, um Effekte anderer psychoaktiver Drogen von den durch Ecstasy hervorgerufenen unterscheiden zu können, da Ecstasy-Konsumenten tendenziell auch andere

Drogen konsumieren (Tabelle 3). Die Probanden dieser Gruppe durften daher kein Ecstasy nehmen. Die letzte Drogeneinnahme sollte mindestens 3 und maximal 14 Tage vor dem [^{11}C](+)McN5652-PET stattgefunden haben. Genaue Daten zu den eingenommenen illegalen Drogen finden sich in Tabelle 2 und 3.

Tabelle 2: **Anamnese des Ecstasygebrauchs.**

Mittelwert ± eine Standardabweichung (Minimum-Maximum).

	Aktuelle Ecstasy-Konsumenten (A)	**Ehemalige Ecstasy-Konsumenten (E)**
Kumulierte Ecstasy-Dosis [Tabletten]	**827 ± 1268 (13-6873)**	**793 ± 679 (78-3122)**
Dauer der Einnahme [Monate]	**54 ± 32 (5-120)**	**55 ± 27 (18-116)**
Dauer der Abstinenz am Tag der PET [Tage]	**24 ± 16 (4-60)**	**514 ± 472 (90-1500)**
Alter bei der ersten Einnahme [Jahre]	**20 ± 4 (14-30)**	**18 ± 3 (15-28)**

Tabelle 3: **Drogenanamnese.**
Mittelwert ± eine Standardabweichung. Neben den erwähnten illegalen Drogen, gab es in der polytoxikomanen Gruppe noch Probierkonsum von Heroin, GHB („Liquid Ecstasy“), Poppers und Lachgas, der aber wegen der geringen Anzahl der Konsumenten (n<8) nicht in die Tabelle aufgenommen wurde.

	Aktuelle Ecstasy-Konsumenten (A)	Ehemalige Ecstasy-Konsumenten (E)	Drogennaive (N)	Polytoxikomane (P)
n	**30**	**29**	**29**	**29**
Alkohol [g/Woche]	**94 ± 97**	**152 ± 198**	**71 ± 72**	**197 ± 195**
Nikotin [Zigaretten/Woche]	**53 ± 58**	**101 ± 71**	**66 ± 65**	**135 ± 80**
Cannabis [n]	**29**	**29**	**-**	**28**
Cannabis, kumulierte Dosis [g]	**567 ± 1188**	**2133 ± 2200**	**-**	**1232 ± 1303**
Kokain [n]	**28**	**28**	**-**	**22**
Kokain, kumulierte Dosis [g]	**38 ± 75**	**101 ± 219**	**-**	**255 ± 708**
LSD [n]	**22**	**25**	**-**	**11**
LSD, kumulierte Dosis [g]	**1,6 ± 5,2**	**2,4 ± 5,1**	**-**	**0,2 ± 0,4**
Amphetamin [n]	**27**	**25**	**-**	**12**
Amphetamin, kumulierte Dosis [g]	**68 ± 106**	**77 ± 115**	**-**	**4 ± 9**
Psilocybin [n]	**3**	**6**	**-**	**10**
Psilocybin, kumulierte Dosis [g]	**0,9 ± 3,2**	**5,1 ± 15,6**	**-**	**14,4 ± 32,5**

3.2 [^{11}C](+)McN5652

Der Tracer [^{11}C](+)McN5652 wurde von der Zyklotron/Radiochemie-Gruppe der Abteilung für Nuklearmedizin des UKE hergestellt. Die Herstellung erfolgte wie von Suehiro et al. beschrieben [7] [8]. Die Reinheit des Enantiomers, des Radionuklids und die radiochemische Reinheit lagen bei über 98%, 99,9% bzw. 90%. Die spezifische Aktivität am Ende der Synthese war in allen Fällen größer als 30 GBq/µmol (177 ± 108 (30-537)). Die applizierten Dosen finden sich in Tabelle 4.

Tabelle 4: **Injizierte Dosen des Tracers [^{11}C](+)McN5652.**
Mittelwert ± eine Standardabweichung (Minimum - Maximum).

	Aktuelle Ecstasy-Konsumenten (A)	Ehemalige Ecstasy-Konsumenten (E)	Drogennaive (N)	Polytoxikomane (P)
Radioaktivität [MBq]	**465 ± 87 (324-700)**	**451 ± 71 (251-549)**	**467 ± 84 (134-582)**	**480 ± 59 (360-555)**
Spez. Aktivität bei der Injektion [GBq/µmol]	**56,4 ± 50,0 (14,0-203,0)**	**66,5 ± 47,5 (14,6-204,0)**	**87,7 ± 44,0 (14,7-175,0)**	**120,0 ± 56,7 (47,4-302,0)**
Stoffmenge [nmol]	**14,9 ± 9,8 (1,6-35,3)**	**11,2 ± 8,6 (2,3-35,2)**	**8,0 ± 7,7 (2,2-36,7)**	**4,7 ± 1,7 (1,3-8,6)**

3.3 Positronen-Emissions-Tomographie

Für die PET-Bildgebung wurde das Vollring-Ganzkörper-System ECAT EXACT 921/47 (Siemens/CTI, Knoxville, TN, USA) eingesetzt [12]. Dieses System erstellt in einem axialen Gesichtsfeld von 16,2 cm 47 transversale Schnitte mit einer Schichtdicke von 3,4 mm.

Zur Minimierung der Kopfbewegungen während der Aufnahme, wurden die Probanden mit einer thermoplastischen Maske an einem speziellen Kopfhalter fixiert (Tru-Scan Imaging, Annapolis, MD, s. Abbildung 1).

Abb.1: **Thermoplastische Maske.** Zur Minimierung von Bewegungsartefakten wurde der Kopf des Probanden auf dem Untersuchungstisch mittels individueller thermoplastischer Maske fixiert.

Zur Schwächungskorrektur wurde vor der Tracerinjektion eine Transmissionsmessung mit 3 rotierenden ^{68}Ge-Stäben durchgeführt, die innerhalb des PET-Ringes um den Probanden kreisen. Ein Teil der γ-Strahlen wird bei PET-Untersuchungen des Gehirns auf ihrem Weg zum Detektor absorbiert (z.B. durch die Schädelknochen). Je nach Dichte des durchlaufenen Mediums ist die Schwächung bzw. Absorption der Strahlung unterschiedlich groß. Ein weiterer Teil der Strahlung ändert außerdem seine Richtung und gibt einen Teil seiner Energie ab, was dazu führt, dass die Photonen nicht oder im falschen Detektor registriert werden. Diese beiden Phänomene würden ohne Korrektur dazu führen, dass insbesondere zentrale Hirnstrukturen schwächer belegt und dadurch unschärfer erscheinen würden. Durch die Transmissionsmessung kann die Absorption für jede Koinzidenzlinie gemessen und bei der Bildrekonstruktion berücksichtigt werden.

Nach der Transmissionsmessung wurde die Injektion von [^{11}C](+)McN5652 (466±76 MBq) über einen peripher venösen Zugang im linken Arm gestartet. Der Tracer wurde in 40 ml 0,9%iger NaCl-Lösung gelöst und mittels Perfusor mit einer Flussrate von 600 ml/h infundiert. Zu Beginn der Tracerinjektion wurde ein dynamisches Aufnahmeprotokoll gestartet, welches 35 Frames umfasste (Frame = Zeitrahmen, in dem je ein einzelnes 3D-Bild aufsummiert wird). Die totale Aufnahmezeit betrug 90 Minuten (9 x 20, 6 x 30, 4 x 60, 5 x 120, 8 x 300 und 3 x 600 Sekunden, d.h. Frame 4 ergibt z.B. ein Bild, welches über 20 Sekunden summiert wurde, Frame 33 hingegen über 10 Minuten). Die Frames wurden anfangs sehr kurz gewählt, da der Tracer zunächst anflutet und sich eine große Veränderung in kurzer Zeit ergibt. Die späten Frames wurden länger definiert, da die Bindungskurve des Tracers eine Plateauphase erreicht und sich somit wenig Unterschiede in der Tracerbelegung ergeben. Außerdem wäre bei kurzen späten Frames auf Grund der kurzen Halbwertszeit von [^{11}C](+)McN5652 die Zählstatistik nicht mehr ausreichend. Die Probanden wurden angehalten, die Augen während der gesamten Aufnahmezeit geöffnet zu halten. Im Aufnahmeraum war das Licht abgedunkelt, und es herrschten normale Hintergrundgeräusche.

Die Sinogramme wurden hinsichtlich zufälliger Koinzidenzen, radioaktivem Zerfall, Totzeit und variierender Detektorempfindlichkeit korrigiert. Danach wurden die Sinogramme 3D-geglättet durch Anwendung eines 3 x 3 x 3 Binomialfilters (Smoother Software, J. van den Hoff, Medizinische Hochschule Hannover). Durch eine iterative Methode erfolgte die Rekonstruktion von 47 transaxialen Schnitten mit 64 x 64 Voxeln (Ira-1.25 Software, H. Fricke, Medizinische Hochschule Hannover) (OSEM: 24 subsets, 3 iterations). Die Voxelgröße betrug 3,4 x 3,4 x 3,4 mm³, die räumliche Auflösung in einer transversalen Schicht lag bei etwa 9 mm Halbwertsbreite (FWHM = Full Width at Half Maximum).

3.4 Preprocessing der Daten

Für das weitere Processing wurde das Format der rekonstruierten Bilder vom scannerspezifischen ECAT 6.5-Format in das ANALYZE-Format umgewandelt,

wofür das PMOD-Softwarepacket eingesetzt wurde (Version 2.25 für Windows NT, Medical Imaging Software, Zürich, Schweiz, [13]). Die Bilder wurden nach der Formatkonvertierung um 180° gedreht. Anschließend erfolgte die Zerschneidung des dynamischen 4D-Datensatzes in 35 3D-Datensätze (MRIcro 1.30 [14]). Somit enthielt jeder 3D-Datensatz ein einzelnes Frame (s.o.) des dynamischen Datensatzes.

3.4.1 Bewegungskorrektur

Aufgrund der langen Aufnahmezeit konnten Kopfbewegungen trotz Fixierung mit individueller thermoplastischer Maske nicht vermieden werden. In einigen Fällen traten sogar Bewegungen bis zu 1 cm auf. Da die Auswertung möglichst standardisiert erfolgen sollte und für jeden Probanden die gleichen VOIs (= Volume of Interest, s.u.) eingesetzt werden sollten, hätten besonders bei kleinen Strukturen wie dem Nucleus caudatus Probandenbewegungen in diesem Ausmaß zu inakzeptablen Abweichungen der Werte geführt. Um diese Kopfbewegungen nachträglich soweit wie möglich zu eliminieren, wurden die Frames 12 bis 35 (4. bis 90. min p.i.) mittels des Realign-Tool des Softwarepakets Statistical Parametric Mapping (SPM) coregistriert (Welcome Department of Cognitive Neurology, Institute of Neurology, University College, London, [15]) (Parameterwerte: Coregister only, Always mask image, Registration Quality 0.5, Don`t allow weighting of reference image). Als Referenz für die Coregistrierung diente Frame 27 (30. bis 35. min p.i.), da dieses Frame besonders viel anatomische Information enthielt. Da die Frames 1 bis 11 nicht genügend anatomische Information für die Anwendung des Realignment-Algorithmus boten, wurde die Transformationsmatrix des 12. Frame auch auf die vorangegangenen Frames angewandt, unter der Annahme, dass während der ersten 4 Minuten der Aufnahmezeit keine nennenswerte Bewegung stattfand. So konnten Bildsprünge zwischen dem 11. und 12. Frame weitestgehend vermieden werden. Abbildung 2 zeigt ein Beispiel für die Bewegungskorrektur.

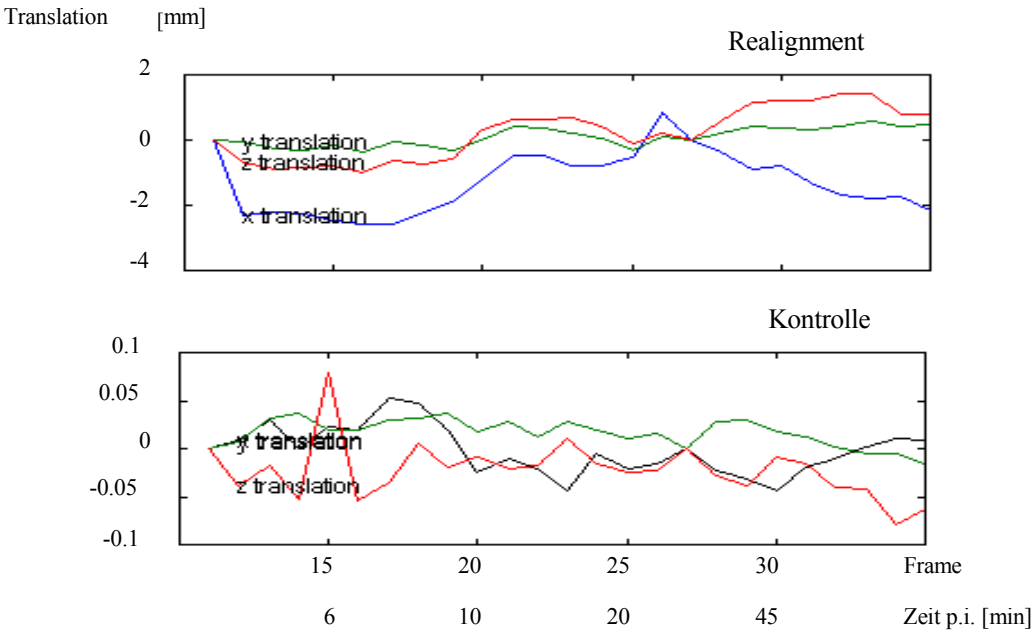


Abb. 2: **Beispiel für das Realignment.** Dargestellt sind Translationen in x-, y- und z-Richtung (keine Rotation). Die maximale Translation ist in diesem Beispiel in Frame 17 erforderlich und beträgt in x-Richtung etwa -2,6 mm (oben). Bei dem zur Kontrolle durchgeführten Realignment der bereits korrigierten Daten ergeben sich Translationen von maximal 0,1 mm.

3.4.2 Normalisierung

Um eine standardisierte Auswertung mit festgelegten VOIs (= Volume of Interest) zu ermöglichen, wurden die individuellen Bilder jedes Probanden stereotaktisch normalisiert. Hierfür wurde das Normalize-Tool von SPM99 genutzt (Parameterwerte für nichtlineare Deformation: 7 x 8 x 7 nonlinear basis functions, 12 nonlinear iterations, Medium nonlinear regularization, Default brain mask, Don`t mask object). Zur Bestimmung der Normalisierungsparameter wurde das aus den Frames 27 bis 35 gemittelte Bild (30. bis 90. min p.i., =

Mean) mit einem zuvor definierten Template (ein aus 9 [^{11}C](+)McN5652 PET-Aufnahmen mittels SPM erzeugtes „Referenz-Mean“ aus einer vorangegangen Findungsstudie) verglichen (s. Abbildung 3).

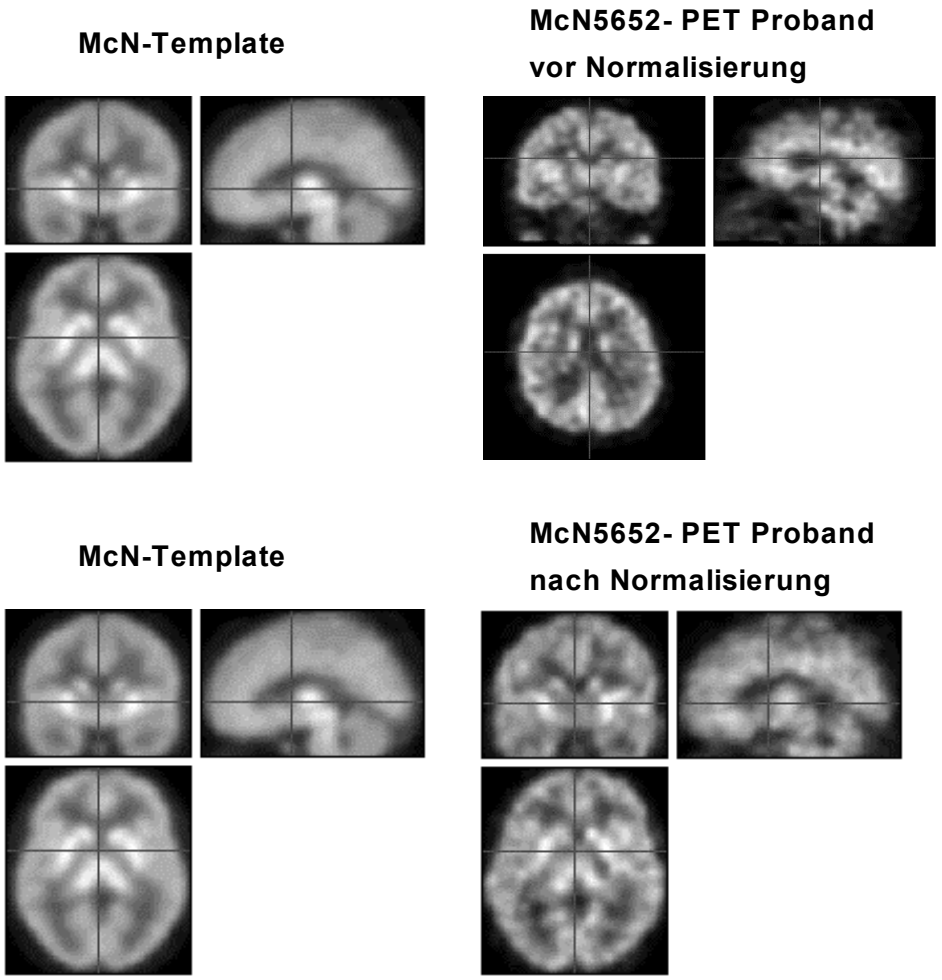


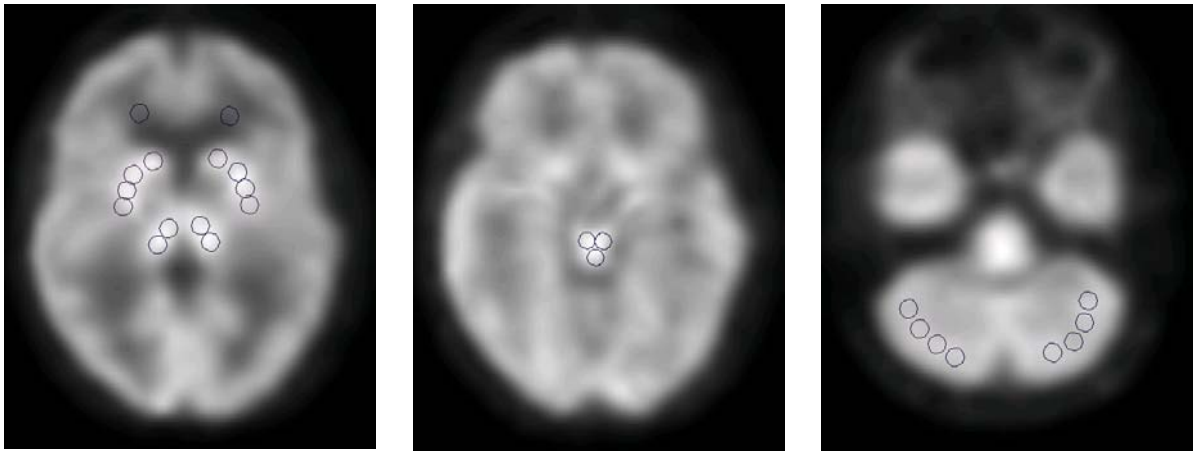
Abb. 3: **Stereotaktische Normalisierung** des individuellen McN5652-Probanden-Gehirns (rechts, hier Frame 27 (30–35 min p.i.)) auf das McN-Template (links).

Bewegungskorrektur und Normalisierung wurden kombiniert zu einer einzigen Transformation. Die transformierten Bilder wurden mittels sinc-Interpolation in einer Voxelgröße von 3 x 3 x 3 mm³ erstellt. Nach der Bewegungskorrektur und der stereotaktischen Normalisierung erfolgte die Rückumwandlung der 35 3D-Datensätze in einen 4D-Datensatz mittels MRIcro. Die erfolgreiche Durchführung der Preprocessing-Schritte wurde visuell überprüft (Vergleich der

normalisierten individuellen Bilder mit dem Template unter Zuhilfenahme von Fadenkreuzen). Abbildung 3 zeigt ein PET-Bild im Vergleich zum Template vor und nach der Normalisierung.

3.4.3 Volumes of interest (VOI)

Ausgehend von vorliegenden Veröffentlichungen [16] [17] [18] wurden die nachfolgenden Hirnstrukturen für die Überprüfung der Hypothese einer ecstasyinduzierten Veränderung der SERT-Verfügbarkeit untersucht: Mesencephalon, Putamen, Thalamus und Nucleus caudatus. Die weiße Hirnsubstanz diente als Kontrollregion, in der aufgrund des Fehlens von SERT keine ecstasyinduzierten Effekte zu erwarten waren. Die graue Substanz des Cerebellum wurde als Referenzregion für das Kinetik-Modeling gewählt (s.u.).



a **b** **c**

Abb. 4 a, b, c: **Volumes of Interest** für Thalamus, Putamen, Ncl. Caudatus, Weiße Substanz (a), Mesencephalon (b) und Cerebellum (c).

Im Template wurden VOIs für die zu untersuchenden Strukturen definiert. Jede VOI bestand aus Kreisen mit 4,1 mm Radius, wobei die Kreise in einer geeigneten Anzahl von Transversalschnitten unter Einsatz des VOI-Tool von PMOD gelegt wurden (s. Abbildung 4 a-c) [19] [20]. Es wurden keine individuellen Anpassungen vorgenommen, um die Reproduzierbarkeit zu gewährleisten. Bei drei Probanden war das Cerebellum teilweise außerhalb des

Gesichtsfeldes des PET-Scanners, so dass hier die Cerebellum-VOI manuell angepasst werden musste.

3.5 Kinetic Modeling

Das Modeling wurde auf Voxelbasis durchgeführt. Verhältnisse des Verteilungsraums (= Distribution volume ratio, DVR) wurden mittels der graphischen Referenzgewebemethode für reversible Bindung nach Ichise et al. ermittelt (Ichise noninvasive plot) [21] [22]. Bei dieser Methode wird zunächst die Zeitaktivitätskurve (= time activity curve, TAC) für die Referenzregion aus den Mittelwerten der entsprechenden VOI errechnet (s. Abbildung 5). Als rezeptorarme Referenzregion wurde in dieser Arbeit in Anlehnung an Parsey et al. [17] die graue Substanz des Cerebellum gewählt. Mit der Ichise-Methode kann dann für jedes einzelne Voxel das DVR berechnet werden. In das so erstellte parametrische Bild wurden die im Template definierten VOIs kopiert (s. Abb. 4 a-c) und das jeweilige DVR der Struktur aus den Voxeln der VOI gemittelt.

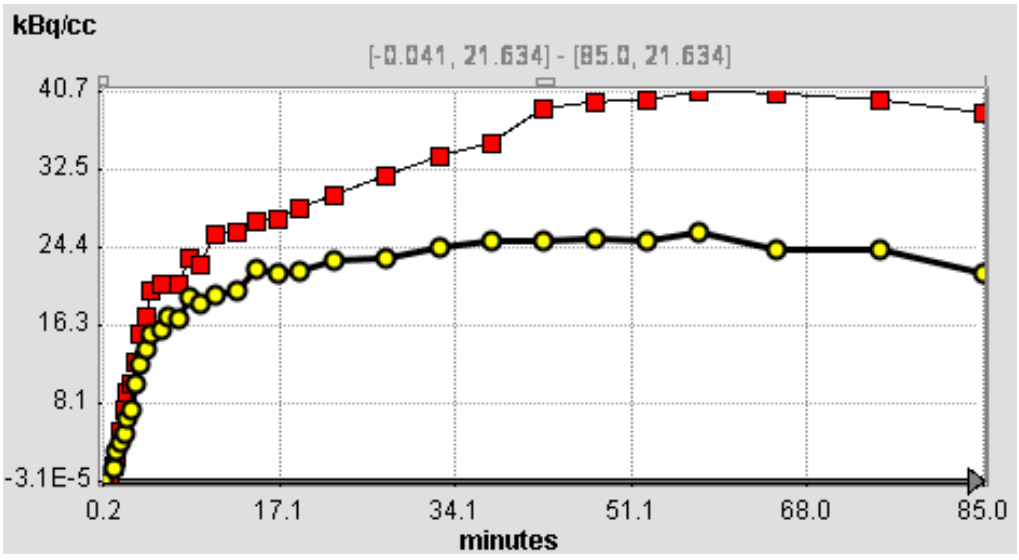


Abb. 5: **Beispiel einer Zeitaktivitätskurve (TAC).** Die rote Kurve (□) zeigt die Aktivität in der rezeptorreichen Region (hier: Putamen), die gelbe Kurve (○) zeigt die TAC für die graue Substanz des Cerebellum (= rezeptorarm).

3.6 Statistische Analyse

Folgende A-priori-Hypothesen wurden getroffen:

(H1) Ecstasygebrauch verursacht eine Langzeitreduktion der SERT-Verfügbarkeit. Dies führt zu reduzierten DVRs von [^{11}C](+)McN5652 in den SERT-reichen Regionen Mesencephalon, Putamen, Nucleus caudatus und Thalamus bei ehemaligen und aktuellen Ecstasy-Konsumenten verglichen mit der drogennaiven Kontrollgruppe.

(H2) Es bestehen keine Gruppenunterschiede hinsichtlich des DVR in der weißen Substanz, die frei von SERT ist.

(H3) Beikonsum anderer Drogen als Ecstasy sollte Beachtung finden, d.h. es gibt Unterschiede im DVR zwischen der polytoxikomanen und der drogennaiven Kontrollgruppe in SERT-reichen Regionen.

Zur Überprüfung dieser Hypothesen sollte zunächst eine Varianzanalyse (einfaktorielle ANOVA = ANalysis Of VAriance) durchgeführt werden. Diese ermöglicht ähnlich wie ein t-Test, jedoch für mehr als 2 Gruppen, den Vergleich von Mittelwerten. Die Nullhypothese besagt dabei, dass die Mittelwerte der betrachteten Gruppen identisch seien.

Mit Hilfe des Levene-Tests sollte überprüft werden, ob die Varianzen der Gruppen in der Grundgesamtheit gleich waren (= Varianzhomogenitätstest).

Je nach Ergebnis des Levene-Tests sollten dann folgende Post-hoc-Tests für Strukturen mit signifikanter ANOVA durchgeführt werden (paarweise Vergleiche): bei homogenen Varianzen Scheffés-Test, bei inhomogenen Varianzen Tamhanes-Post-hoc-Test.

Alle statistischen Berechnungen wurden mit SPSS 10 für Windows durchgeführt.

4 Ergebnisse

Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 und 6 zusammengestellt und in Abbildung 6 in Form eines Balkendiagramms gezeigt. In allen SERT-reichen Regionen (Mesencephalon, Thalamus, Putamen, Ncl. Caudatus) war das DVR in der Gruppe der aktuellen Ecstasy-Konsumenten am niedrigsten, in der Gruppe der Polytoxikomanen am höchsten. Die DVRs in den Gruppen der ehemaligen Ecstasy-Konsumenten und der drogennaiven Kontrollen waren sehr ähnlich und etwas niedriger als die der Polytoxikomanen.

ANOVA zeigte statistisch signifikante Unterschiede zwischen den vier Gruppen für das Mesencephalon (zweiseitig, p = 0,000), Nucleus caudatus (p = 0,032) und Thalamus (p = 0,022). Für das Putamen und die Weiße Substanz konnte keine Signifikanz festgestellt werden (p = 0,187 bzw. 0,732).

Der Levene-Test zeigte ähnlich große Varianzen für alle untersuchten Strukturen. Für paarweise Gruppenvergleiche in den Strukturen mit signifikanter ANOVA wurde daher der Scheffé-Test angewandt.

Im Mittelhirn war das DVR der Gruppe der aktuellen Ecstasy-Konsumenten statistisch signifikant kleiner als das aller anderen Gruppen (einseitig, p(A/E) = 0,008; p(A/N) = 0,004; p(A/P) = 0,000). Im Nucleus caudatus war das DVR der aktuellen Ecstasy-Konsumenten statistisch signifikant kleiner als das der Polytoxikomanen (p(A/P) = 0,022). Im Thalamus fand sich ein signifikant kleineres DVR der aktuellen Ecstasy-Konsumenten gegenüber den drogennaiven (p(A/N) = 0,044) und polytoxikomanen Kontrollgruppen (p(A/P) = 0,033).

Tabelle 5: **DVR der untersuchten Strukturen:** Mittelwert ± Standardabweichung;

	Aktuelle Ecstasy-Konsumenten (A)	Ehemalige Ecstasy-Konsumenten (E)	Drogennaive (N)	Polytoxikomane (P)
Mesencephalon	**1,163 ± 0,071**	**1,220 ± 0,074**	**1,224 ± 0,047**	**1,234 ± 0,069**
Putamen	**1,356 ± 0,100**	**1,386 ± 0,097**	**1,387 ± 0,066**	**1,407 ± 0,090**
Caudatus	**1,198 ± 0,085**	**1,239 ± 0,093**	**1,239 ± 0,049**	**1,258 ± 0,082**
Thalamus	**1,349 ± 0,088**	**1,402 ± 0,090**	**1,408 ± 0,073**	**1,411 ± 0,100**
Weiße Substanz	**0,561 ± 0,064**	**0,565 ± 0,047**	**0,577 ± 0,057**	**0,566 ± 0,062**

Tabelle 6: **Ergebnisse der statistischen Auswertung.**
(df = Anzahl der Freiheitsgrade, p = Wahrscheinlichkeit für einseitiges Testen). Signifikanzniveaus des Scheffé-Tests: *: $p \leq 0,05$; **: $p \leq 0,01$; ***: $p \leq 0,001$.

	ANOVA			Scheffé-Test
	df	F	p	
Mesencephalon	**116**	**6,858**	**0,000**	**A/F** A/N** A/P*****
Putamen	**116**	**1,628**	**0,187**	
Caudatus	**116**	**3,034**	**0,032**	**A/P***
Thalamus	**116**	**3,341**	**0,022**	**A/N* A/P***
Weiße Substanz	**116**	**0,430**	**0,732**	

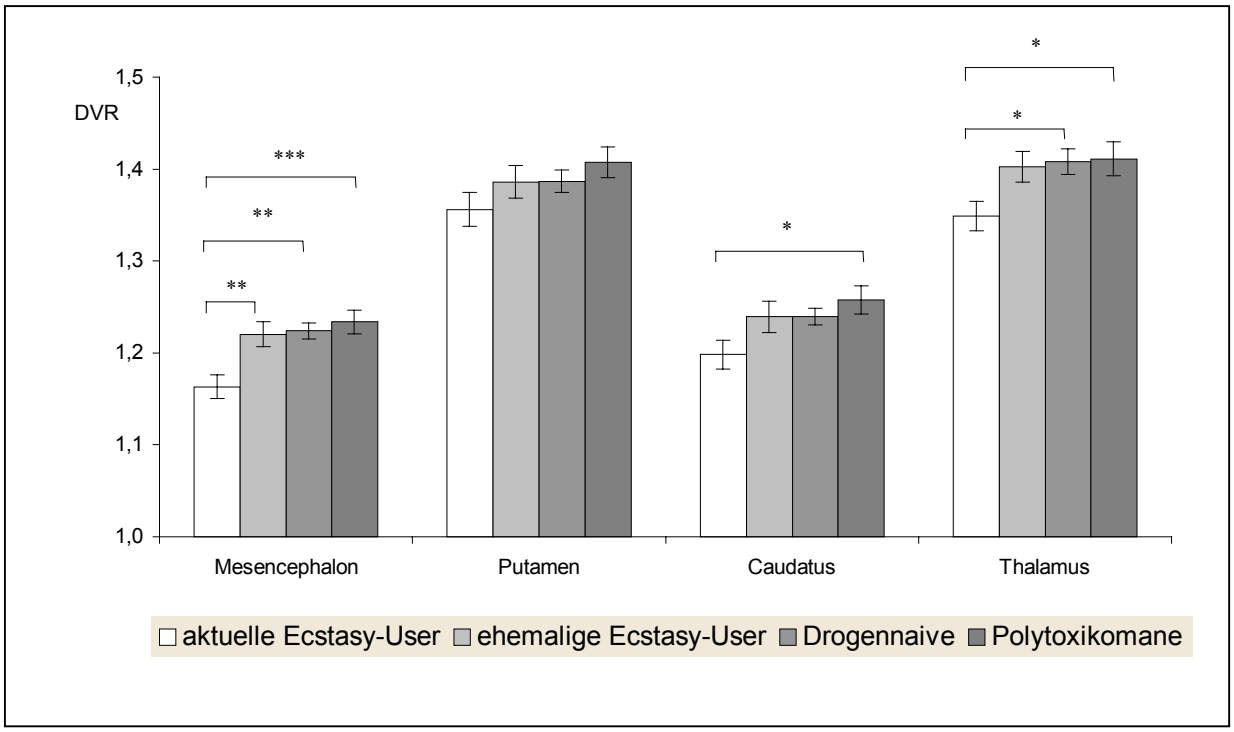


Abb.6: **DVR:** Wahrscheinlichkeiten aus Scheffé-Test: *: $p \leq 0{,}05$; **: $p \leq 0{,}01$; ***: $p \leq 0{,}001$

5 Diskussion

5.1 Ziel und Aufgabenstellung

Seit Ecstasy zu einer Modedroge besonders unter Jugendlichen geworden ist, steht die Untersuchung der neurotoxischen Langzeitwirkung von MDMA im Blickpunkt der Forschung. Ergebnisse aus Tierversuchen (Ratten und Primaten) ließen eine Schädigung serotonerger Neurone durch MDMA-Missbrauch vermuten [23] [24] [25] [26] [27] [28]. Die signifikant erniedrigte Konzentration von 5-Hydroxyindolacetat (= Endabbauprodukt des Serotonins) im Liquor von Ecstasy-Konsumenten gab Anlass für die Annahme, dass MDMA-Missbrauch zu einer Beeinträchtigung der serotonergen Neurone auch im menschlichen Gehirn führt [29] [30].

McCann et al. publizierten erste Ergebnisse aus funktioneller Gehirnbildgebung zu dieser Fragestellung [5]. Mittels PET fanden sie eine signifikant erniedrigte Bindung des SERT-Liganden [11C](+)McN5652 bei 14 ehemaligen Ecstasy-Konsumenten im Gegensatz zu 15 Kontrollpersonen, die niemals Ecstasy konsumiert hatten. Die Ecstasy-Konsumenten waren vor der Studie im Mittel 19 Wochen (3-147 Wochen) abstinent gewesen.

Semple et al. untersuchten mittels Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) mit dem Kokain-Analogon [^{123}I]β-CIT 10 männliche Langzeit-MDMA-Konsumenten und 10 MDMA-naive Kontrollen, die aber andere Drogen, wie z.B. Cannabis, Amphetamine, Alkohol und Zigaretten konsumierten [31]. Sie fanden eine erniedrigte kortikale Konzentration von Serotonintransportern bei den MDMA-Konsumenten verglichen mit den MDMA-naiven Probanden. Die Ecstasy-Konsumenten waren hier im Durchschnitt 2,6 ± 1,1 Wochen (0,9-4,0) vor der SPECT-Aufnahme abstinent.

Buchert et al. untersuchten die Langzeiteffekte von Ecstasykonsum auf den cerebralen Glukosemetabolismus mittels FDG-PET (= 2-[^{18}F]-Fluoro-2-Desoxy-d-Glucose) bei insgesamt 120 Probanden (93 Ecstasy-Konsumenten, 27 drogennaive Kontrollen). Die Ecstasy-Konsumenten waren 28 ± 62 (0,4-416) Wochen vor der PET-Aufnahme abstinent [32] [33]. Sie fanden eine

Erniedrigung der FDG-Aufnahme in der Ecstasy-Gruppe in Striatum, Gyrus cinguli, Hippocampus und Amygdala; statistisch signifikant war die Erniedrigung im Striatum und der Amygdala. Untersucht wurde außerdem, inwieweit die Dauer der Abstinenz vor der PET-Untersuchung und das Alter bei der ersten Ecstasyeinnahme mit dem Glukosemetabolismus korrelierten. Hier zeigte sich eine positive Korrelation zwischen FDG-Aufnahme im Gyrus cinguli und Dauer der Abstinenz. Des Weiteren war die FDG-Aufnahme bei Probanden, die schon vor ihrem 18. Lebensjahr anfingen Ecstasy zu konsumieren, signifikant stärker erniedrigt als bei solchen, bei denen der Ecstasy-Konsum erst später eingesetzt hatte.

Die Kritik an vorangegangenen Studien zur neurotoxischen Wirkung von MDMA auf serotonerge Neurone zielte vor allem auf die ungenügende Berücksichtigung anderer Drogen, die die Probanden eventuell einnahmen, so dass gefundene neurotoxische Schäden nicht einwandfrei dem Konsum von Ecstasy zugeschrieben werden konnten [34]. Unklar war außerdem, ob diese Schädigungen irreversibel oder bei längerer Ecstasyabstinenz wieder rückläufig waren.

Um diese Fragen zu beantworten, wurden PET-Untersuchungen mit dem SERT-Liganden [^{11}C](+)McN5652 an 4 Gruppen durchgeführt: aktuelle Ecstasy-Konsumenten, ehemalige Ecstasy-Konsumenten, drogennaive Kontrollen und polytoxikomane Kontrollen. Als Maß für die Dichte und Funktionsfähigkeit der Serotonintransporter wurde die In-vivo-Verfügbarkeit von SERT über das Verhältnis DVR der Verteilungsräume von SERT-reichen zu einer SERT-armen Referenzregionen (Cerebellum) ermittelt (mit Hilfe des Ichise noninvasive plot).

5.2 Probanden

5.2.1 Aktuelle Ecstasy-Konsumenten

Im Vergleich zum DVR der drogennaiven Kontrollgruppe war das DVR der Gruppe der aktuellen Ecstasy-Konsumenten in allen untersuchten Strukturen erniedrigt. Die Reduktion war für das Mesencephalon und den Thalamus

statistisch signifikant. Dieses Ergebnis beweist eine zumindest einige Wochen anhaltende Reduktion der SERT durch Ecstasykonsum (H1).

Für die Weiße Substanz gab es keine signifikanten Unterschiede des DVR zwischen den vier Gruppen (H2). Da die Weiße Substanz frei von SERT ist, unterstützt dieses Ergebnis die Hypothese, dass die beobachteten Effekte in den SERT-reichen Regionen tatsächlich durch eine veränderte SERT-Verfügbarkeit bedingt sind.

5.2.2 Ehemalige Ecstasy-Konsumenten

Eine wichtige Fragestellung dieser Arbeit war die Irreversibilität oder (teilweise) Reversibilität der durch Ecstasykonsum hervorgerufenen Schäden. Das DVR der Gruppe der ehemaligen Ecstasy-Konsumenten war dem der drogennaiven sehr ähnlich, es zeigten sich nicht einmal tendenziell signifikante Unterschiede (p (E/N) = 0,997 für das Mesencephalon). Hypothese H1 konnte somit für die Gruppe der ehemaligen Konsumenten nicht bestätigt werden.

Hierbei ist darauf hinzuweisen, dass wegen der schwierigen Rekrutierung die Einschlusskriterien bezüglich der kumulativen Ecstasy-Tablettendosis aufgeweicht werden mussten, so dass 5 Probanden weniger als die geforderten 250 Tabletten für Frauen bzw. 400 für Männer eingenommen hatten (s. Tabelle S. 9). In der Gruppe der ehemaligen Ecstasy-Konsumenten gab es somit eine große Streuung der Tablettendosis zwischen 79 und über 2000 Tabletten. Zum Ausschluss eines systematischen Fehlers wurde eine Korrelation zwischen DVR und kumulativer Tablettendosis durchgeführt, die keinen Zusammenhang erbrachte (r= -0,247). Es ist somit unwahrscheinlich, dass die teilweise geringer als geforderten Tablettendosen den nur kleinen Unterschied der DVR zwischen dieser Gruppe und der drogennaiven Kontrollgruppe bedingen.

Das Ergebnis der vorliegenden Arbeit entspricht in diesem Punkt dem von Reneman et al. [35]. Diese Arbeitsgruppe fand mittels [^{123}I]β-CIT-SPECT keine Unterschiede in der Verfügbarkeit von SERT zwischen einer Gruppe von 15 ehemaligen Ecstasy-Konsumenten und einer 16-köpfigen drogennaiven Kontrollgruppe. Die ehemaligen Ecstasy-Konsumenten hatten vor 29 $\pm$ 20 Monaten den MDMA-Konsum eingestellt.

Die potentielle Reversibilität der SERT-Verfügbarkeit wurde schon von Scheffel et al. beschrieben, die 2 Paviane mit [^{11}C](+)McN5652-PET untersuchten [36]. Ihre Studie zeigte 40 Tage nach MDMA-Gabe eine deutlich verminderte SERT-Bindung in den Affengehirnen. Ein Follow-up-PET nach 9 und 13 Monaten zeigte eine Erholung der SERT-Verfügbarkeit, wenn auch mit starken regionalen Unterschieden.

Dies wiederum stimmt überein mit den von Semple et al. im [^{123}I]β-CIT SPECT gemachten Beobachtungen hinsichtlich einer Erholung der serotonergen Neurone nach Beendigung der Ecstasyeinnahme [31]. Die Gruppe berichtete von einer positiven Korrelation zwischen der Traceraufnahme in vielen Hirnregionen und dem Intervall seit der letzten Tabletteneinnahme bei einer Gruppe von 10 männlichen Ecstasy-Konsumenten.

Gera et al. [37] zeigten, dass durch MDMA hervorgerufene neuroendokrine Veränderungen auf einem teilweise reversiblen Vorgang beruhen könnten. Bei 15 MDMA-Konsumenten, die keine Abhängigkeit von anderen Drogen zeigten, wurde nach 3 Wochen Ecstasyabstinenz eine reduzierte Prolactin- und Cortisolantwort auf den Serotoninagonisten d-Fenfluramin im Vergleich zur Kontrollgruppe gemessen. Nach 12 Monaten war die Prolactinantwort weiterhin vermindert, die des Cortisols hatte sich jedoch normalisiert.

Histologische Untersuchungen SERT-reicher Regionen MDMA-behandelter Affen (Nichtprimaten) durchgeführt von Hatzidimitriou et al. [38] zeigten eine reduzierte Dichte serotonerger Axone auch noch 7 Jahre nach der MDMA-Behandlung, obgleich die Defizite weniger schwerwiegend waren als 18 Monate nach der Behandlung. Es sollte angemerkt werden, dass diese histologischen Ergebnisse nicht notwendigerweise im Widerspruch zu den oben genannten Ergebnissen der funktionellen SPECT- oder PET-Bildgebung in-vivo stehen. Die Hirndarstellung mittels SPECT oder PET misst die „Verfügbarkeit“ von Rezeptoren für den benutzten Liganden. Diese Verfügbarkeit hängt nicht nur von der Rezeptordichte, sondern auch von der aktuellen Affinität des Rezeptors zum Liganden, der synaptischen Transmitterkonzentration und auch von der aktuellen Besetzung von Rezeptoren durch den Transmitter ab. So könnten in den Messergebnissen der funktionellen Hirndarstellung verminderte SERT-Dichten durchaus durch andere Effekte kompensiert werden. In diesem

Zusammenhang sei auf die Ergebnisse von Kish et al. hingewiesen, die zwischen 50% und 80% reduzierte striatale 5-HT-Spiegel im Rahmen einer Post-mortem-Studie bei einem einzelnen Ecstasy-Konsumenten fanden [40].

Reneman et al. führten eine SPECT-Studie mit dem Liganden [^{123}I]-5-I-R91150 für den postsynaptischen 5-HT_{2a}-Rezeptor durch. Sie zeigten, dass das Bindungsverhältnis von [^{123}I]-5-I-R91150 bei 5 abstinenten MDMA-Konsumenten im okzipitalen Kortex signifikant erhöht war gegenüber 9 gesunden Probanden in der Kontrollgruppe [41]. Dies könnte durch eine auf die Schädigung der serotonergen Afferenzen folgende Hochregulation der postsynaptischen 5-HT_{2a}-Rezeptoren verursacht sein. Im Rahmen einer zweiten [^{123}I]-5-I-R91150-SPECT-Studie fanden diese Autoren ferner, dass die mittleren kortikalen Bindungsverhältnisse bei aktuellen MDMA-Konsumenten signifikant geringer waren als bei ehemaligen Usern und einer Kontrollgruppe [42]. Zu den gleichen Ergebnissen kamen Reneman et al. in einer weiteren Studie [43], in der sie mittels [^{123}I]β-CIT die kortikale SERT-Dichte von 22 aktuellen und 16 ehemaligen Ecsatsy-Konsumenten mit 13 Kontrollen verglichen. Die mittlere SERT-Dichte in der Gruppe der Ehemaligen war zwar noch tendenziell niedriger als die der Kontrollgruppe, dieser Effekt war jedoch nicht statistisch signifikant. Schließlich soll angemerkt werden, dass die axonale Regeneration unter Umständen zu abnormer, dysfunktioneller Signaltransduktion führen kann [44].

So bleibt die Schlüsselfrage, ob MDMA zu einer (zumindest teilweise) reversiblen oder irreversiblen Schädigung serotonerger Neurone führt, kontrovers. Um diese Frage weitergehend zu untersuchen, werden momentan weitere Untersuchungen an MDMA-Konsumenten durchgeführt.

5.2.3 Polytoxikomane Kontrollprobanden

Viele Ecstasy-Konsumenten konsumieren neben Ecstasy noch andere psychoaktive Drogen. Das bedeutet, dass die gefundenen Effekte in der Bindung von [^{11}C](+)McN5652 zunächst nicht zweifelsfrei dem Ecstasykonsum zugeschrieben werden können. Starke Ecstasy-Konsumenten zeigen wohl außerdem eine andere Persönlichkeitsstruktur als Probanden, die nie Drogen genommen haben. Aus diesen Gründen gab es in der vorliegenden Studie

neben der drogennaiven noch eine polytoxikomane Kontrollgruppe. Der Drogenkonsum dieser Gruppe entsprach in grober Näherung dem Beikonsum der Ecstasy-Konsumenten, so dass die möglichen Effekte des Beikonsums der Ecstasy-Gruppe im direkten Vergleich keine Rolle spielen sollten. Das DVR der polytoxikomanen Gruppe war im Vergleich zu den drogennaiven Kontrollen für alle SERT-reichen Regionen leicht erhöht (H3). Dieser Unterschied war allerdings für keine Struktur statistisch signifikant. Während die Reduktion des DVR im Nucleus caudatus der aktuellen Ecstasy-Konsumenten gegenüber den drogennaiven Probanden nicht statistisch signifikant war, war sie gegenüber der polytoxikomanen Gruppe signifikant, obwohl in dieser Gruppe die Messwerte die größte Standardabweichung in allen Hirnstrukturen aufwiesen. Die leichte Erhöhung des DVR in der polytoxikomanen Kontrollgruppe lässt sich vielleicht durch langzeitigen Kokainmissbrauch einiger Probanden erklären. Jacobsen et al. [45] beschrieben eine akute serotonerge Dysfunktion während kurzzeitiger Abstinenz vom Kokainkonsum, wie sie in dieser Studie vorlag, da die Probanden mindestens 3 Tage abstinent waren. Diese Autoren fanden mittels [^{123}I]β-CIT SPECT eine erhöhte zentrale SERT-Verfügbarkeit bei 15 Kokainsüchtigen, die im Mittel 3,7 Tage abstinent gewesen waren, gegenüber 37 gesunden Kontrollprobanden.

5.3 [^{11}C](+)McN5652

In der Literatur ist belegt, dass [^{11}C](+)McN5652 ein geeigneter Tracer für die Quantifizierung der SERT-Verfügbarkeit in Regionen hoher SERT-Dichte (z.B. Mesencephalon, Basalganglien und Thalamus) ist [3] [16] [17] [46] [47]. Nachteile liegen in der relativ langsamen Kinetik und der recht hohen unspezifischen Bindung.

Die hohe unspezifische Bindung von [^{11}C](+)McN5652 macht die Untersuchung von Strukturen mit geringer SERT-Dichte, wie z.B. des Neocortex, sehr schwierig. Aus diesem Grund wurden solche Regionen in dieser Studie nicht untersucht.

Zusätzlich macht der hohe Grad an unspezifischer Bindung von [^{11}C](+)McN5652 eine sorgfältige Auswahl einer geeigneten Referenzregion

notwendig, um die unspezifische Bindung abschätzen zu können. In der vorliegenden Arbeit wurde in Anlehnung an Parsey et al. [17] die graue Substanz des Cerebellums als Referenzregion genutzt. Aufgrund seiner Größe und seiner relativ hohen Perfusionsrate erlaubt das Cerebellum die reproduzierbare Generierung von Zeit-Aktivitätskurven mit ausreichender Zählstatistik. Als Nachteil könnte der zwar kleine aber vorhandene Teil an spezifischer Bindung in dieser Region gesehen werden. Alternativ nutzten Buck et al. [18] die weiße Substanz als Referenzregion. Dies könnte zu einer erhöhten Varianz der Messwerte innerhalb der Gruppen und damit zu einer verminderten statistischen Power der Studie führen. Zur Abschätzung der unspezifischen Bindung kann das pharmakologisch inaktive Enantiomer [^{11}C](-) McN5652 eingesetzt werden [3] [4]. Dies wird in der aktuellen Literatur jedoch kontrovers diskutiert. Bei Experimenten mit Blockung der SERT zeigten sich signifikante Differenzen zwischen dem Verteilungsraum des (+)- und des (-)-Enantiomers.

Die relativ langsame Kinetik von [^{11}C](+)McN5652 erfordert lange Aufnahmezeiten. In der vorliegenden Studie wurde die Aufnahmezeit des dynamischen Emissionsscans begrenzt auf 90 Minuten. Eine längere Akquisition wäre für die meisten Probanden kaum akzeptabel und würde die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Bewegungsartefakten erhöhen, da im Sinogramm-Modus Bewegungen während eines Frames nicht korrigiert werden können (im Gegensatz zum List-Modus). Darüber hinaus ist bei 2d-Sampling die Zählstatistik in späten Frames nicht mehr ausreichend. Nach den Ergebnissen von Parsey et al. [17] ergibt sich kein signifikanter systematischer Fehler der kinetischen Parameter bei Aufnahmezeiten länger als 80 Minuten. Buck et al. [18] ermittelten sogar schon nach 60 Minuten konstante Werte für das DVR. In gewissem Maße scheint die statistische Aussagefähigkeit allerdings durch kurze Akquisitionsdauern begrenzt zu sein. Parsey et al. berichteten von einer statistischen Streuung von 20% bei 90 Minuten Akquisitionszeit [17] (Streuung = Standardabweichung der Verteilungsvolumina ausgedrückt im Prozentsatz des Referenzwertes erhalten bei 150 Minuten Aufnahmezeit, d.h. alle ermittelten DVRs lagen im Intervall 90% < DVR_{150} > 110%). Für Referenzgewebemethoden wird jedoch generell eine geringere

Empfindlichkeit gegenüber statistischem Rauschen angenommen als bei komplett invasiven Methoden (siehe auch: Bestimmung des DVR).

Die Problematik der schlechten Zählstatistik im 2d-Modus zu späten Zeiten könnte durch ^{18}F-markierte Fluormethylanaloga von (+)McN5652 aufgrund der erheblich längeren Halbwertszeit von ^{18}F verglichen mit ^{11}C (110 min vs. 20 min) gelöst werden [46]. Vielversprechender erscheint jedoch der Einsatz von kürzlich entwickelten SERT-Radioliganden, die sowohl eine schnelle Kinetik als auch eine geringe unspezifische Bindung aufweisen. Einige dieser neuen Tracer wurden von Huang et al. quantitativ miteinander verglichen [49]. Szabo et al. untersuchten kürzlich die Vor- und Nachteile von [^{11}C](+)McN5652 im Vergleich zu dem neuen SERT-Liganden [^{11}C]-DASB (= 3-^{11}C-amino-4-(2-dimethylaminomethylphenylsulfanyl)benzonitrit) [50]. Sie fanden keine Unterschiede der beiden Tracer in Bezug auf ihre Affinität zu dem SERT. Beide Tracer waren gleichermaßen geeignet, eine verringerte SERT-Dichte nach MDMA-Missbrauch nachzuweisen. Der Vorteil von [^{11}C]-DASB lag in seiner schnelleren Kinetik, die zu einem besseren Kontrast zwischen SERT-reichen (Thalamus, Mesencephalon) und SERT-armen Regionen (Cerebellum, Cortex) führte. Die Bestimmung der unspezifischen Bindung von [^{11}C]-DASB war jedoch problematisch und konnte nicht zufriedenstellend gelöst werden. Hier sind weitere Studien erforderlich.

5.4 Injizierte Tracermenge

Es gab deutliche Unterschiede in der in den einzelnen Gruppen applizierten Menge bzw. spezifischen Aktivität von (+)McN5652 (s. Tabelle 4, Seite 11), vor allem zwischen der drogennaiven und polytoxikomanen Probandengruppe gegenüber den aktuellen und ehemaligen Ecstasykonsumenten. Dies lässt sich durch die Reihenfolge erklären, in der die Gruppen untersucht wurden. Die aktuellen und ehemaligen Ecstasy-Konsumenten wurden zum größten Teil vor den drogennaiven und polytoxikomanen Kontrollen untersucht. Durch ständige Verbesserung der Tracersynthese kam es im Laufe der Zeit zu immer höheren spezifischen Aktivitäten der injizierten Menge. Auch der organisatorische Ablauf vom Transport des Tracers in das Universitätsklinikum bis zum Start der

Messung wurde durch die wachsende Routine (die Untersuchungen erfolgten über einen Zeitraum von fast 1 Jahr) verbessert, was ebenfalls zu einer höheren Aktivität zum Zeitpunkt der Injektion geführt haben mag. Um systematische Fehler bezüglich der injizierten (+)McN5652-Menge auszuschließen, wurde eine lineare Regressionsanalyse eines möglichen Zusammenhangs von DVR und injizierter Tracermenge in der drogennaiven Gruppe durchgeführt. Diese führte zu keiner signifikanten Korrelation (DVR (Mesencephalon) = 0,0004 $\times$ injizierte Menge [nmol] + 1,2207; p = 0,72).

5.5 Bewegungskorrektur

Um Kopfbewegungen während der Aufnahme zu minimieren, wurde eine thermoplastische Maske verwandt (s. Abbildung 1, Seite 12). Verbleibende Bewegungen wurden mit dem Realign-Tool von SPM korrigiert. Die durchschnittliche Bewegung aller Probanden lag bei 3,4 $\pm$ 2,0 mm in axialer und 2,6 $\pm$ 2,5 mm in transversaler Richtung. Die in dieser Studie verwendete computergestützte Bewegungskorrektur kann nicht auf Bewegungen zwischen der Transmissionsmessung zur Schwächungskorrektur und der eigentlichen Emissionsmessung angewendet werden. Andersson et al. zeigten, dass bei der [^{15}O]H_2O-PET eine horizontale Verschiebung von 5 mm zwischen Transmissions- und Emissionsmessung zu einem Fehler im Tracer-Uptake von bis zu 10% in kortikalen ROIs (= Region of interest) führt [52]. Hier liegt also eine mögliche Fehlerquelle, auch wenn die Effekte in den zentralen Strukturen, die in dieser Studie untersucht wurden, deutlich kleiner zu erwarten sind. Die DVRs wurden außerdem aus VOIs beider Hemisphären gemittelt, so dass eventuelle Effekte sich bis zu einem gewissen Grad aufheben.

5.6 Bestimmung des Distribution Volume Ratio

Es gibt verschiedene Methoden zur Berechnung des DVR von [^{11}C](+)McN5652 im menschlichen Gehirn aus der dynamischen PET-Akquisition. Diese Methoden lassen sich in zwei Klassen einteilen: invasive Methoden, die eine arterielle Input-Funktion erfordern und nicht-invasive Referenzgewebe-Methoden, bei denen die Zeitaktivitätskurve einer rezeptorarmen Referenzregion als Input-Funktion dient.

In der vorliegenden Studie wurde die nicht-invasive Methode nach Ichise zur Bestimmung des DVR von [^{11}C](+)McN5652 benutzt. Diese Methode liefert Messzahlen, die von regionaler Durchblutung und peripherer Clearance des Tracers unabhängig sind, wie in einer Studie gezeigt wurde [21]. Buck et al. fanden hohe Korrelationen zwischen dem DVR ermittelt mit dem Ichise Noninvasive Plot und dem mit einem invasiven 2-Kompartiment-Modell ermittelten Verteilungsvolumen [18].

Der Ichise Noninvasive Plot bietet gegenüber invasiven Methoden einige Vorteile. Von ihm wird zum Beispiel eine geringe Test-Retest-Variabilität erwartet. Acton et al., die kürzlich mit Hilfe des neuen SERT-SPECT-Liganden [^{123}I]ADAM die SERT in Pavianen quantifizierten, zeigten, dass die Test-Retest-Reliabilität für den Ichise Noninvasive Plot wesentlich besser war als für das volle Kinetik-Modeling (5,4% vs. 14,5%) [53]. Daher scheinen geringe Veränderungen in der Verfügbarkeit von SERT mittels Ichise Noninvasive Plot verlässlicher ermittelt werden zu können als durch invasive Methoden. Dies ist besonders wegen der begrenzten Sensitivität der In-vivo-Bildgebung zur Darstellung von SERT-Veränderungen von großer Bedeutung. Darüber hinaus kann der Ichise Noninvasive Plot leicht auf einer „Voxel für Voxel“-Basis zur Herstellung von parametrischen Bildern angewendet werden. Dies gestattet eine visuelle Qualitätskontrolle der Bilder sowie die Anwendung der voxelweisen statistischen Analyse durch SPM für die Auswertung über die hypothesengesteuerte VOI-Analyse hinaus, d.h. eine Auswertung ohne Vorauswahl der Regionen. Schließlich verbessern nicht-invasive Methoden die Compliance der Probanden. Einige Probanden lehnen einen arteriellen Zugang generell ab.

Der wichtigste Nachteil des Ichise Noninvasive Plot ist die Sensitivität bezüglich des „nicht-verfügbaren“ Anteils der Tracerverteilung, d.h. des freien oder unspezifisch gebundenen Tracers. Um die beschriebenen Gruppenunterschiede wirklich einer veränderten SERT-Verfügbarkeit zuschreiben zu können, muss man annehmen, dass es zwischen den Gruppen keine Unterschiede in der Verteilung des freien und unspezifisch gebundenen Tracers gab. Bis zu einem gewissen Grad wird diese Annahme durch die Tatsache gestützt, dass die DVRs für die Weiße Substanz, die frei von SERT ist, für alle Gruppen ähnlich waren.

Beim Vergleich der DVRs der vorliegenden Studie mit denen vorangegangener Arbeiten ist anzumerken, dass die Literaturangaben für „normale“ DVRs stark variieren. Die Anwendung eines 1-Kompartiment-3-Parametermodells führte bei Parsey et al. zu einem DVR (Thalamus zu Cerebellum) von 1,9 [17], wohingegen Buck et al. [18] 1,8 als Wert angaben. Szabo et al. nannten 4,3 als Normalwert[1] [47]. In der vorliegenden Studie lag bei Anwendung des Ichise Noninvasive Plot das mittlere DVR im Thalamus bei 1,4, was niedriger ist als alle bisher publizierten Werte. Dies ist im Wesentlichen durch die Sensitivität „graphischer“ Verfahren bezüglich statistischem Rauschen begründet, das zu einer systematischen Unterschätzung des DVR durch den Ichise noninvasive Plot führt [53].

Ein zweiter Faktor, der ein eher niedriges DVR bedingt, könnte der zur Rekonstruktion benutzte Algorithmus sein. Parsey et al. [17] führten die Rekonstruktion mittels gefilterter Rückprojektion (FBP) durch, während in der vorliegenden Studie die iterative OSEM-Rekonstruktion benutzt wurde. Belanger et al. untersuchten an 3 gesunden Probanden den Effekt von FBP vs. OSEM auf das Bindungspotential des 5-HT_{1a}-Rezeptorliganden [^{11}C]WAY-100635 in den dorsalen Raphekernen errechnet durch die Anwendung eines invasiven 3-Kompartiment-Modells [54]. Verglichen mit der FBP ergab die OSEM-Rekonstruktion ein um 28 $\pm$ 9% kleineres Bindungspotential.

Zusätzlich könnten die DVRs durch den Recovery-Effekt, der durch die begrenzte räumliche Auflösung der PET bedingt ist, verändert sein [55]. Parsey

[1] Das DVR wurde hier durch unkorrigierte Verteilungsvolumina errechnet.

et al. gaben die transversale Auflösung mit 6,0 mm FWHM im Mittelpunkt des Gesichtsfeldes an [17]. In der vorliegenden Studie lag die Auflösung bei etwa 9,0 mm FWHM. Daher sind hier größere Recovery-Effekte zu erwarten. Sie betreffen alle Regionen, die mindestens in einer linearen Dimension kleiner als 27 mm sind (3 mal FWHM).

Schließlich hängen DVRs von der VOI-Definition ab. Die VOIs wurden vorab im Template definiert, um das Vorgehen untersucherunabhängig und für jeden reproduzierbar zu machen. Dieser Anspruch geht aber zu Lasten der genauen Lage der VOIs im individuellen PET, da hier Bewegungskorrektur und Normalisierung an ihre Grenzen stoßen. So entstand eine möglicherweise nicht optimale Lage der VOIs bei einzelnen Probanden, was zu insgesamt niedrigeren Werten geführt haben könnte.

5.7 Schlussfolgerungen

Die zentrale Frage der vorliegenden Arbeit, ob Ecstasy-Konsum zu irreversiblen Langzeitschäden oder nur zu vorübergehenden Beeinträchtigungen des serotonergen System führt, konnte nicht eindeutig geklärt werden. Hierzu werden weiterführende Verlaufsuntersuchungen durchgeführt. Dass Ecstasy allerdings zumindest über einen Zeitraum von mehreren Wochen zu Veränderungen der SERT-Verfügbarkeit führt, konnte eindeutig gezeigt werden und deckt sich mit Ergebnissen aus Tierversuchen und anderen Studien. Viele Einflussfaktoren auf das serotonerge System, wie z.B. Jahreszeit oder Geschlecht, müssen noch genauer verstanden werden. Dann können Ecstasy-induzierte Veränderungen besser nachgewiesen werden.

Ein weiteres Interesse dieser Studie lag in der eindeutigen Zuordnung beobachteter Effekte zu MDMA, da die meisten Ecstasy-Konsumenten auch noch andere Drogen konsumieren (z.B. Haschisch). Da die polytoxikomane Kontrollgruppe für alle untersuchten Strukturen die höchsten und die Ecstasy-Gruppe die niedrigsten Werte erzielten, scheinen die beobachteten Effekte an den serotonergen Neuronen tatsächlich auf MDMA zurückzuführen zu sein.

6 Zusammenfassung

Durch die ständig zunehmende Beliebtheit von Ecstasy als Party- und Szenedroge ist die Erforschung möglicher schädigender Wirkungen von MDMA in den Blickpunkt der Wissenschaft gerückt. Da in vorangegangenen Studien vor allem akute Effekte im serotonergen System beobachtet wurden, sollten in der vorliegenden Studie besonders die Frage nach Reversibilität bzw. Irreversibilität dieser Effekte beleuchtet werden. Des Weiteren sollte die Rolle des Beikonsums anderer Drogen untersucht werden.

Es wurden insgesamt 4 Gruppen à 30 bzw. 29 Probanden (n = 117) untersucht: aktuelle Ecstasy-Konsumenten, ehemalige Ecstasy-Konsumenten, drogennaive Kontrollen und polytoxikomane Kontrollen. Durchgeführt wurde eine Hirn-Positronen-Emissions-Tomographie mit dem Serotonintransporterliganden [^{11}C](+)McN5652 zur Darstellung der Rezeptordichte und -funktion in ausgewählten Gehirnstrukturen (Ncl. Caudatus, Putamen, Thalamus und Mesencephalon). Als Maß für die Rezeptordichte wurde für jede Struktur mittels VOI-Technik (= Volume of Interest) das Verhältnis des lokalen Verteilungsraumes zum Verteilungsraum im Cerebellum ermittelt (= Distribution volume ratio, DVR). Um Untersucherunabhängigkeit der Auswertung zu erreichen, wurde die gesamte Auswertung standardisiert und weitgehend automatisiert.

Die gemittelten DVRs waren für alle SERT-reichen Regionen in der Gruppe der aktuellen Ecstasy-Konsumenten am niedrigsten, in der Gruppe der Polytoxikomanen am höchsten. Ehemalige Ecstasy-Konsumenten und drogennaive Kontrollgruppe hatten ähnliche Werte, die etwas niedriger waren als die der polytoxikomanen Gruppe. Statistisch signifikant kleiner war das DVR im Mesencephalon der aktuellen Ecstasy-Konsumenten gegenüber allen anderen Gruppen. Im Nucleus caudatus war das DVR der aktuellen Ecstasy-Konsumenten statistisch signifikant kleiner als das der Polytoxikomanen. Im Thalamus fand sich ein signifikant kleineres DVR der aktuellen Ecstasy-Konsumenten gegenüber den drogennaiven und polytoxikomanen Kontrollgruppen.

Die Frage nach der völligen Reversibilität der durch Ecstasy verursachten Schädigungen im serotonergen System konnte nicht eindeutig beantwortet werden. Verlaufsuntersuchungen werden sich weiterhin mit dieser Frage beschäftigen.

Dass Ecstasy zumindest über mehrere Wochen anhaltende Veränderungen im serotonergen System verursacht, konnte eindeutig nachgewiesen werden. Die polytoxikomanen Kontrollen wiesen in allen untersuchten Regionen die höchsten DVR-Werte auf. Die reduzierte SERT-Verfügbarkeit in der Gruppe der aktuellen Konsumenten beruht daher nicht auf Beikonsum anderer psychoaktiver Substanzen.

7 Literaturverzeichnis

1. Speck A, Reimers S (1999) *Forschungsinitiative zur zielgerichteten Ecstasy-Prävention – Repräsentativbefragung zum Drogenkonsum schleswig-holsteinischer Schüler.* Studie im Auftrag des Ministeriums für Arbeit, Gesundheit und Soziales des Landes Schleswig-Holstein, durchgeführt von der Landesstelle gegen die Suchtgefahren, zu beziehen über das Ministerium für Arbeit, Gesundheit und Soziales SH
2. Burgess C, O'Donohoe A, Gill M (2000) *Agony and ecstasy: a review of MDMA effects and toxicity.* European Psychiatry 15: 287-94
3. Szabo Z, Kao PF, Scheffel U (1995) *Positron emission tomography imaging of serotonin transporters in the human brain using [11C](+)McN5652.* Synapse 20: 37-43
4. Szabo Z et al. (1996) *Positron emission tomography of 5-HT reuptake sites in the human brain with C-11 McN5652 extraction of characteristic images by artificial neural network analysis.* Behavioural Brain Research 73: 221-4
5. McCann UD et al. (1998) *Positron emission tomographic evidence of toxic effect of MDMA ("ecstasy") on brain serotonin neurons in human beings.* Lancet 352: 1433-1437
6. Maryanoff BE, McComsey DF, Gardocki JF (1987) *Pyrroloisoquinoline antidepressants. 2. in-depth exploration of structure-activity relations.* Journal of Medicinal Chemistry 30: 1433-1454
7. Suehiro M et al. (1992) *Synthesis of a radiotracer for studying serotonin uptake sites with positron emission tomography: [11C]McN-5652-Z.* Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals 31: 841-848
8. Suehiro M et al. (1993) *[11C](+)McN5652 as a radiotracer for imaging serotonin uptake sites with PET.* Life Sciences 53: 883-892
9. Suehiro M et al. (1993) *A PET Radiotracer for Studying Serotonin Uptake Sites: Carbon-11-McN-5652Z.* Journal of Nuclear Medicine 34: 120-127
10. Wittchen HU, Semler G (1991) *Composite International Diagnostic Interview - CIDI-Interviewheft*. Weinheim: Beltz

11. Skopp G, Aderjan R, Koster J (1995) *Hair analysis in the diagnosis of toxic hepatitis after Ecstasy abuse.* Deutsche Medizinische Wochenschrift 120: 1165-1168

12. Wienhard K et al. (1992) *Performance evaluation of the positron scanner ECAT EXACT.* Journal of Computer Assisted Tomography 16: 804-813

13. Mikolajczyk K et al. (1998) *A JAVA environment for medical image data analysis: initial application for brain PET quantitation.* Medical Informatics (London) 23: 207-14

14. Rorden C, M. Brett (2001) *Stereotaxic display of brain lesions.* Behavioural Neurology 12: 191-200

15. Acton PD, Friston KJ (1998) *Statistical parametric mapping in functional neuroimaging: beyond PET and fMRI activation studies.* European Journal of Nuclear Medicine 25: 663-667.

16. Laruelle M, Vanisberg MA, Maloteaux JM (1988) *Regional and Subcellular Localization in Human Brain of [3H]Paroxetine Binding, a Marker of Serotonin Uptake Sites.* Biological Psychiatry 24: 299-309

17. Parsey RV et al. (2000) *In Vivo Quantification of Brain Serotonin Transporters in Humans Using [11C]McN5652.* Journal of Nuclear Medicine 41: 1465-1477

18. Buck A et al. (2000) *Evaluation of serotonergic transporters using PET and [11C](+)McN-5652: assessment of methods.* Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism 20: 253-62

19. Weeks RA et al. (1997) *11C-diprenorphine binding in Huntington's disease: a comparison of region of interest analysis with statistical parametric mapping.* Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism 17: 943-9.

20. Piccini P, Weeks RA, Brooks DJ (1997) *Alterations in opioid receptor binding in Parkinson's disease patients with levodopa-induced dyskinesias.* Annals of Neurology 42: 720-6

21. Ichise M et al. (1996) *Noninvasive quantification of dopamine D2 receptors with iodine-123-IBF SPECT.* Journal of Nuclear Medicine 37: 513-20

22. Ichise M, Meyer JH, Yonekura Y (2001) *An introduction to PET and SPECT neuroreceptor quantification models.* Journal of Nuclear Medicine 42: 755-63

23. Stone DM. et al. (1986) *The effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) and 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDA) on monoaminergic systems in the rat brain.* European Journal of Pharmacology 128: 41-8

24. Commins DL et al. (1987) *Biochemical and histological evidence that methylenedioxymethylamphetamine (MDMA) is toxic to neurons in the rat brain.* Journal of Pharmacology and Experimental Therapy 241: 338-45

25. Battaglia G et al. (1987) *3,4-Methylenedioxymethamphetamine and 3,4-methylenedioxyamphetamine destroy serotonin terminals in rat brain: quantification of neurodegeneration by measurement of [3H]paroxetine-labeled serotonin uptake sites.* Journal of Pharmacology and Experimental Therapy 242: 911-6

26. Mokler DJ, Robinson SE, Rosecrans JA (1987) *(+/-)3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA) produces long-term reductions in brain 5-hydroxytryptamine in rats.* European Journal of Pharmacology 138: 265-8

27. O'Hearn E et al. (1988) *Methylenedioxyamphetamine (MDA) and methylenedioxymethamphetamine (MDMA) cause selective ablation of serotonergic axon terminals in forebrain: immunocytochemical evidence for neurotoxicity.* Journal of Neuroscience 8(8): 2788-803

28. Colado MI, Murray TK, Green AR (1993) *5-HT loss in rat brain following 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA), p-chloroamphetamine and fenfluramine administration and effects of chlormethiazole and dizocilpine.* British Journal of Pharmacology 108: 583-9

29. Ricaurte GA et al. (1990) *Aminergic metabolites in cerebrospinal fluid of humans previosly exposed to MDMA: preliminary observations.* Annals of the New York Academy of Science 600: 699-710

30. McCann UD et al. (1994) *Serotonin neurotoxicity after (±)3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA; "Ecstasy"): a controlled study in humans.* Neuropsychopharmacology 10: 129-138

31. Semple DM et al. (1999) *Reduced in vivo binding to the serotonin transporter in the cerebral cortex of MDMA ('ecstasy') users.* British Journal of Psychiatry 175: 63-9

32. Buchert R et al. (2001) *Long-term effects of ecstasy abuse on the human brain studied by FDG PET.* Nuclear Medicine Communications 22: 889-897

33. Obrocki J et al. (1999) *Ecstasy - Long term effects on the human central nervous system revealed by positron emission tomography.* British Journal of Psychiatry 175: 186-188

34. Reed LJ et al. (1999) *Correspondence to McCann et al, Lancet 1998; 352: 1433-37.* Lancet 353: 1268

35. Reneman L et al. (2000) *No difference in 5-HT transporter densities in individuals who stopped using MDMA ("Ecstasy") as compared to controls.* Journal of Nuclear Medicine 41 (Supplement): 106P

36. Scheffel U et al. (1998) *In vivo detection of short- and long-term MDMA neurotoxicity - a positron emission tomography study in the living baboon brain.* Synapse 29: 183-192

37. Gerra G et al. (2000) *Long-lasting effects of (+/-)3,4-methylenedioxymethamphetamine (ecstasy) on serotonin system function in humans.* Biological Psychiatry 47: 127-36

38. Hatzidimitriou G, McCann UD, Ricaurte GA (1999) *Altered serotonin innervation patterns in the forebrain of monkeys treated with (±)3,4-methylenedioxymethamphetamine seven years previously: factors influencing abnormal recovery.* Journal of Neuroscience 19: 5096-107

39. Laruelle M (2000) *Imaging Synaptic Neurotransmission With in Vivo Binding Competition Techniques: A Critical Review.* Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism 20: 423-451

40. Kish SJ et al. (2000) *Striatal serotonin is depleted in brain of a human MDMA (Ecstasy) user.* Neurology 55: 294-6

41. Reneman L et al. (2000) *Memory disturbances in "Ecstasy" users are correlated with an altered brain serotonin neurotransmission.* Psychopharmacology (Berl) 148: 322-4

42. Reneman L et al. (2000) *MDMA ("Ecstasy") and its association with cerebrovascular accidents: preliminary findings.* American Journal of Neuroradiology 21: 1001-7

43. Reneman L et al. (2001) *Cortical Serotonin Transporter Density and Verbal Memory in Individuals Who Stopped Using 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA or «Ecstasy")*. Archives of General Psychiatry 58: 901-6

44. McCann UD, Ricaurte G, Molliver ME (2001) *"Ecstasy" and Serotonin Neurotoxicity.* Archives of General Psychiatry 58: 907-908

45. Jacobsen LK et al. (2000) *Elevated central serotonin transporter binding availability in acutely abstinent cocaine-dependent patients.* American Journal of Psychiatry 157: 1134-40

46. Szabo Z, Scheffel U, Suehiro M (1995) *Positron emission tomography of 5-HT transporter sites in the baboon brain with [11C]McN5652.* Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism 15: 798-805

47. Szabo Z et al. (1999) *Kinetic analysis of [11C]McN5652: a serotonin transporter radioligand.* Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism 19: 967-81

48. Zessin J et al. (2001) *Synthesis of S-([18F]fluoromethyl)-(+)-McN5652 as a potential PET radioligand for the serotonin transporter.* Nuclear Medicine and Biology 28: 857-863

49. Huang Y et al. (2001) *Derivation of 5-HT Transporter Parameters with 11C-DASB and 11C-ADAM in Baboons: Comparison with 11C-MCN5652.* Journal of Nuclear Medicine 42 Supplement: 105P

50. Szabo Z, McCann UD et al. (2002) *Comparison of (+)-^{11}C-McN5652 and ^{11}C-DASB as Serotonin Transporter Radioligands Under Various Experimental Conditions*. Journal of Nuclear Medicine 5: 678-692

51. Shank RP et al. (1988) *McN-5652: a highly potent inhibitor of serotonin uptake.* Journal of Pharmacology and Experimental Therapy 247: 1032-8

52. Andersson JL, Vagnhammar BE, Schneider H (1995) *Accurate attenuation correction despite movement during PET imaging.* Journal of Nuclear Medicine 36: 670-8

53. Acton PD et al. (2001) *Quantification of serotonin transporters in nonhuman primates using [(123)i]adam and spect.* Journal of Nuclear Medicine 42: 1556-62

54. Belanger MJ et al. (2001) *The effect of OS-EM versus FBP on the binding potential of the dorsal raphe nucleus in 3d-brain PET with 11C-WAY-100635.* Journal of Nuclear Medicine Abstract 2001

55. Kessler RM, Ellis JR, Eden M (1984) *Analysis of Emission Tomographic Scan Data: Limitations Imposed by Resolution and Background.* Journal of Computer Assisted Tomography 8: 514-522

56. Logan J et al. (1990) *Graphical analysis of reversible radioligand binding from time-activity measurements applied to [N-11C-methyl]-(-)-cocaine PET studies in human subjects*. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism 10: 740-7

Danksagung

Für die Überlassung des Themas und ihre Unterstützung danke ich dem Leiter der Klinik für Nuklearmedizin Herrn Prof. M. Clausen und meinem Doktorvater Herrn Prof. K. H. Bohuslavizki.

Ganz besonderer Dank gilt Herrn Dr. Ralph Buchert, der mir unermüdlich mit Rat und Tat zur Seite gestanden hat und für jedes Problem eine Lösung fand.

Danken möchte ich außerdem Herrn Florian Wilke für die Erstellung zahlreicher Hilfsprogramme, die die Arbeit am Computer sehr erleichtert haben, sowie allen Mitarbeitern der Abteilung für Nuklearmedizin, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Des Weiteren danke ich meiner Familie, insbesondere meinen Eltern und meiner Tante, die mich während des gesamten Studiums immer unterstützt haben.

Lebenslauf

Name:	Anne Marie Barrot	
Geburtsdatum:	18. April 1978	
Geburtsort:	Husum	
Eltern:	Peter Barrot, Diplom-Kaufmann	
	Karin Barrot, geb. Dröge, Lehrerin	
Schulausbildung:	1984-1988	Jens-Iwersen-Grundschule, Hattstedt
	1988-1997	Hermann-Tast-Schule, Husum
	Juni 1997	Abitur
Studium:	WS 1997/98	Studium der Anthropologie, Universität Hamburg
	ab SS 1998	Beginn des Medizinstudiums am Universitätsklinikum Eppendorf, Hamburg
	März 2000	Physikum
	März 2001	1.Staatsexamen
	Aug-Okt 2002	Studienaufenthalt in Maidstone, England
	März 2003	2. Staatsexamen
	05/2003-03/2004	Praktisches Jahr:
		Innere Medizin, Gynäkologie, Chirurgie
	Mai 2004	3. Staatsexamen
	01.10.2004	Vollapprobation

Hamburg, im Oktober 2004

Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite kenntlich gemacht habe. Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Anne Marie Barrot