

UNTERSUCHUNG DER LANGZEITWIRKUNGEN DES
KONSUMS VON ECSTASY AUF DAS ZENTRALE
NERVENSYSTEM DES MENSCHEN MITTELS
POSITRONEN-EMISSIONS-TOMOGRAPHIE MIT
2-[¹⁸F]-FLUORO-2-DEOXY-D-GLUKOSE UNTER
VERWENDUNG EINES COMPUTER-BASIERTEN
HIRNATLASSES

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und
Psychotherapie (Direktor: Prof. Naber)

dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg
vorgelegt von

Ole Väterlein
aus Hamburg

Hamburg, 2003

Angenommen von dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg am:
27. Februar 2004

Veröffentlicht mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität Hamburg

Prüfungsausschuß, Vorsitzender	Prof. Dr. R. Thomasius
Prüfungsausschuß, 2. Gutachter	Prof. Dr. M. Clausen
Prüfungsausschuß, 3. Gutachter	Prof. Dr. H. Zeumer

INHALTSVERZEICHNIS

1 EINLEITUNG	1
1.1 DIE SUBSTANZ MDMA	1
1.2 WIRKUNGSMECHANISMUS VON MDMA.....	1
1.2.1 Zentralnervöser Wirkungsmechanismus.....	1
1.2.2 Periphere Wirkungsmechanismen auf Blutgerinnung und kardiovaskuläres System.....	3
1.3 MDMA - ERWÜNSCHTE WIRKUNGEN.....	3
1.4 EPIDEMIOLOGIE DER DROGE.....	4
1.5 MDMA - UNERWÜNSCHTE WIRKUNGEN UND HINWEISE AUF TOXIZITÄT.....	5
1.5.1 Negative Akuteffekte	5
Negative Akuteffekte auf Vegetativum und subjektives Erleben der Konsumenten.....	5
Todesfälle zeitnah zum Ecstasy-Konsum.....	6
1.5.2 Subakute Gesundheitsrisiken und Neurotoxizität	7
Nachweis einer Neurotoxizität im Tierversuch	7
Meßparameter einer Neurotoxizität am Menschen	8
Funktionelle Hinweise auf eine Neurotoxizität am Menschen: Psychiatrische und kognitive Effekte	8
Apparative Meßparameter einer Neurotoxizität am Menschen.....	9
Nichtbildgebende apparative Meßparameter	9
Bildgebende apparative Meßparameter	10
1.6 MÖGLICHE MECHANISMEN DER ZELLSCHÄDIGUNG	12
1.7 ZIEL DER ARBEIT	13
2 MATERIAL UND METHODEN.....	14
2.1 PROBANDEN	14
2.2 FDG-PET-BILDGEBUNG	15
2.3 ROI-GESTÜTZTE AUSWERTUNG UNTER VERWENDUNG EINES COMPUTER-BASIERTEN HIRNATLASSES	16
2.4 STATISTISCHE AUSWERTUNG.....	17
3 ERGEBNISSE	18
4 DISKUSSION	22
4.1 LIMITATIONEN	22
4.1.1 Prinzipielle Limitationen der Methode FDG-PET.....	22
4.1.2 Limitationen bzgl. der untersuchten Ecstasy-Konsumenten	22
4.1.3 Limitationen bzgl. des Kontrollkollektives.....	23
4.1.4 Limitationen der CBA-basierten ROI-Auswertung	25
4.1.5 Limitationen der statistischen Auswertung	26
4.2 DISKUSSION DER ERGEBNISSE	26
5 ZUSAMMENFASSUNG.....	28

6 BILDANHANG	29
7 LITERATURVERZEICHNIS.....	30
8 DANKSAGUNGEN.....	42
9 TABELLARISCHER LEBENSLAUF	43
10 ERKLÄRUNG	44

1 Einleitung

1.1 Die Substanz MDMA

‘Ecstasy’ bezeichnet eine Droge mit dem Hauptbestandteil 3,4-Methylendioxyamphetamin (MDMA). Die psychotrope Substanz MDMA ist ein Amphetaminderivat, das chemisch mit der Gruppe der Halluzinogene und Psychostimulantien verwandt ist.

Die Substanz wurde Ende des 19. Jahrhunderts erstmals synthetisiert und durch die Firma Merck 1912 mit unklarem Ziel patentiert. Im 20. Jahrhundert wurde MDMA nach zunehmendem Bekanntwerden seiner berauschenden, aber auch empathiesteigernden Wirkung wiederentdeckt (MDMA als „Entaktogen“): seine Nutzung begann dann zunächst in Fachkreisen als versuchsweises Psychotherapeutikum (Adamson and Metzner 1988; Bravo and Grob 1989), weitete sich aus auf Studentenkreise (Saunders 1994) und zeigt vor allem in der jüngsten Zeit eine dynamisch wachsende Popularität (siehe 1.4).

Sie teilte mit den sog. „Designerdrogen“ lange die Eigenschaft, trotz der konventionellen, illegalen Drogen sehr ähnlichen Rauschwirkung durch die künstliche Synthese gesetzliche Verbote zu umgehen. Seit 1986 ist auch MDMA in das Betäubungsmittelgesetz (BtmG) aufgenommen worden.

1.2 Wirkungsmechanismus von MDMA

Nach der oralen Aufnahme und Resorption über den Gastrointestinaltrakt gelangt der Wirkstoff MDMA in die Blutbahn, um von hier nach Passieren der Blut-Hirn-Schranke im Zentralen Nervensystem (ZNS) seine Wirkung zu entfalten. Zudem wirkt MDMA auch systemisch direkt und indirekt serotonerg.

1.2.1 Zentralnervöser Wirkungsmechanismus

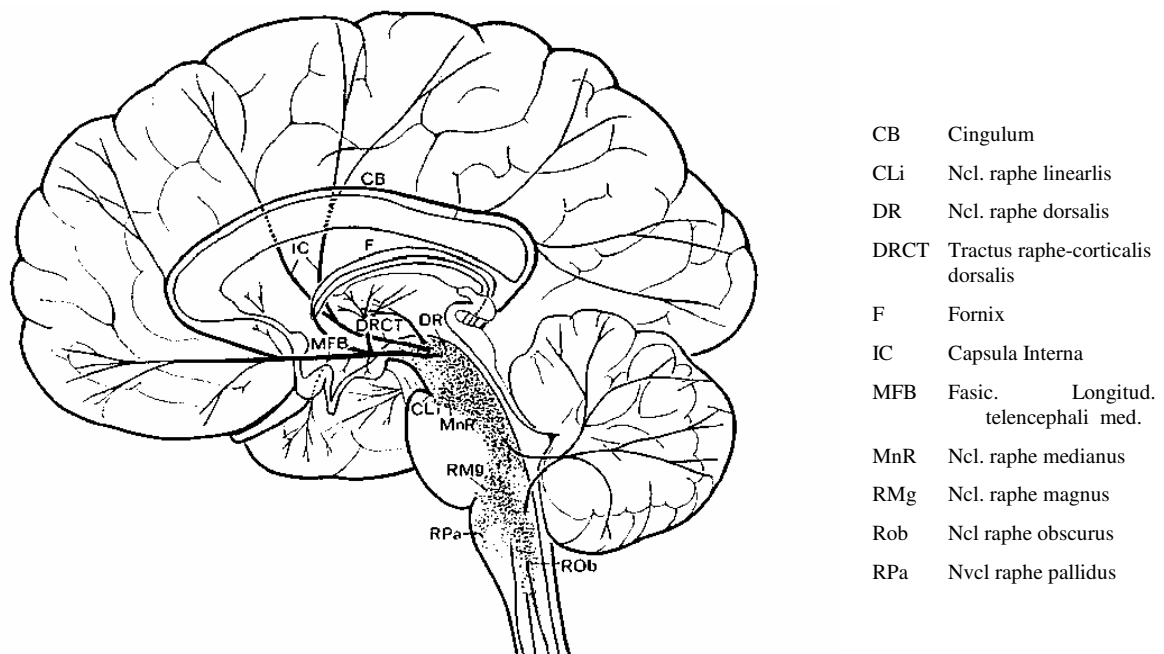
MDMA beeinflusst im ZNS die Freisetzung von Neurotransmittern im synaptischen Spalt. Dabei wirkt es hier in der Akutphase in absteigender Reihenfolge jeweils indirekt serotonerg, dopaminerg und noradrenerg. Die Substanz verursacht einerseits eine Freisetzungsverstärkung und andererseits eine Wiederaufnahme-Hemmung dieser Neurotransmitter (Battaglia et al. 1988a; Johnson et al. 1988; Johnson et al. 1986; Steele et

al. 1987). Zudem ist ein direkter Agonismus an serotonergen und, geringer ausgeprägt, an dopaminergen Rezeptoren beschrieben worden (Battaglia et al. 1988a).

Das serotonerge System als wichtigster beeinflusster Bestandteil des ZNS hat seinerseits vielfache, modulierende Wechselwirkungen auf andere neuronale Netzwerke (Hüther and Rüter 2000; Jacobs and Azmitia 1992). Schäden am serotonergen System sind nicht durch einzelne, pathognomonische Funktionsstörungen wie beispielsweise der Parkinsonismus als umschriebene Störung des dopaminergen Systems erkennbar.

Ihre funktionellen Folgen sind eher indirekterer, komplexerer Art und somit klinisch erst nach gezielter Untersuchung der entsprechenden kognitiven und psychiatrischen Manifestationen erkennbar (siehe 0).

Die Perikarya des zentralen serotonergen Systems liegen vorwiegend in den Raphe-Kernen des Mesencephalon. Ihre Axone projizieren jedoch in alle Areale des ZNS. Besonders viele serotonerge Afferenzen besitzen Strukturen wie der Hippocampus, der Thalamus, die Basalganglien, die Substantia nigra, die Mandelkerne sowie frontale und postzentral somatosensorische Rindenbereiche (Baumgarten and Aghajanian 1997; Jacobs and Azmitia 1992). (Siehe Abb. 1)



**Abb. 1: PROJEKTIONEN DES SEROTONERGEN SYSTEMS
nach Baumgarten and Aghajanian 1997**

Die direkte wie indirekte Aktivierung des dopaminergen mesocorticolimbischen Systems erklärt die stimmungsaufhellende, euphorisierende Wirkung nach MDMA („Belohnungssystem“).

Durch die durch MDMA vermittelte, vermehrte Freisetzung von Noradrenalin und Dopamin wird die Vigilanz, Leistungsbereitschaft und der Bewegungsdrang erhöht (siehe auch 1.3) (Di Chiara and Imperato 1988; Di Chiara and North 1992).

1.2.2 Periphere Wirkungsmechanismen auf Blutgerinnung und kardiovaskuläres System

Serotonin wirkt nicht nur zentralnervös als Neurotransmitter, sondern wirkt nach oraler Aufnahme und Übertritt in die Blutbahn als biogenes Amin wie Histamin auch als Mediatorsubstanz peripher systemisch. MDMA verursacht durch vermehrte zentralnervöse Ausschüttung einerseits, aber auch durch vermehrte Freisetzung und gehemmte Wiederaufnahme von Serotonin aus Thrombozyten in die Blutbahn somit auch periphere, serotonerge Effekte.

So bewirkt Serotonin u.a. eine Vasokonstriktion von Gefäßen wie den Koronarien und Meningealgefäßen sowie eine Tonuserhöhung der Skelettmuskulatur. Es begünstigt außerdem die Blutgerinnung und Thrombozytenaggregation (Li et al. 1997; Schmoldt 1999).

1.3 MDMA - erwünschte Wirkungen

Die erwünschten Akutwirkungen von MDMA sind vielfältige psychotrope Effekte, die akut innerhalb einer Stunde einsetzen und 3 - 6 Stunden andauern (Thomasius 1999; Verebey et al. 1988).

Seine Bezeichnung als „Entaktogen“ verdankt es der vielfach beschriebenen Wirkung, die Kontaktfreudigkeit zu steigern, kommunikative Hemmungen und Ängste zu mindern, die Introspektionsfähigkeit zu verbessern und ein Gefühl der Selbstakzeptanz und der Zufriedenheit zu verursachen. Diese Effekte führten zur Evaluation von MDMA für einen Einsatz in der Psychotherapie (Greer and Tolbert 1986; Nichols 1986). In anonymen Befragungen der Konsumenten wird das angenehme Gefühl der zwischenmenschlichen

Nähe, des Friedens, der Einheit und Liebe herausgestellt (Cohen 1995; Peroutka et al. 1988).

Selbstversuche und Untersuchungen an Probanden ohne bisherige Ecstasy-Erfahrungen bestätigen diese Schilderungen unter kontrollierten, standardisierten Bedingungen. (Downing 1986; Gouzoulis et al. 1993; Greer and Tolbert 1986; Hermle et al. 1993)

Von dieser angestrebten emotionalen Wirkkomponente lassen sich erwünschte amphetaminartige, stimulierende und antriebssteigernde Eigenschaften abgrenzen. Ein verstärktes Gefühl der Vigilanz, der Reaktions- und Leistungsfähigkeit und ein erhöhter Bewegungsdrang werden als häufige Wirkung angegeben. (Greer and Tolbert 1986; Peroutka et al. 1988).

Jedoch gab es schon in den vergleichsweise kleinen Gruppen der Probanden in den genannten klinischen Untersuchungen durchaus Einzelfälle mit negativen Akutwirkungen, von milden Symptomen wie Unkonzentriertheit über Dysphorie bis zu Halluzinationen und psychotischen Episoden (siehe 1.5).

1.4 Epidemiologie der Droge

Der Konsum von Ecstasy hat in den letzten Jahren unter Jugendlichen und jungen Erwachsenen in westlichen Industrieländern sehr an Popularität gewonnen (Elk 1996; Schuster et al. 1998).

Im Überblick zeigen die epidemiologischen Daten eine grundlegende Verlagerung der Drogenszene in Deutschland weg von betäubenden -, hin zu aktivierenden Drogen wie Ecstasy. Dabei scheinen die Konsumenten vor allem aus der Altersgruppe der 15-25-jährigen zu kommen. Nach Daten des Bundeskriminalamtes vervielfachte sich die Anzahl sichergestellter Ecstasy-Tabletten in den Jahren 1992 bis '94 (Bundeskriminalamt 1996). Gleichzeitig nahm die Zahl der polizeilich erstaußälligen Ecstasy-Konsumenten um beinahe die Hälfte zu.

Dieser Trend hält bis in die jüngste Zeit an: Sowohl die registrierten Todesfälle in Zusammenhang mit Ecstasy als auch die Menge der polizeilich sichergestellten Substanz in Deutschland haben ihren höchsten Stand im gesamten Erhebungszeitraum erreicht. Das

Durchschnittsalter der Ecstasy-Konsumenten beträgt 17,4 Jahre. (Bundeskriminalamt 1996; Bundeskriminalamt 2002)

In einer epidemiologischen Studie aus Schleswig-Holstein gaben 7% der Schülerinnen und Schüler im Alter von 18 und älter an, schon einmal Ecstasy probiert zu haben. Im Raum München ergab eine Stichprobe bei männlichen 14-24-jährigen eine Konsumprävalenz von 4%. Mittlerweile ist Ecstasy die verbreitetste Jugenddroge nach Cannabis. (Gouzoulis-Mayfrank et al. 2002b; Schuster et al. 1998; Speck A 1999).

Die Droge hat bei den Konsumenten fälschlicherweise den Ruf, kein Risiko für die Gesundheit darzustellen (siehe dazu u.a. (Downing 1986)). Zudem wird den Konsumenten durch die von Medikamenten bekannte Tablettenform pharmazeutische Qualität suggeriert (Schmoldt 1999).

1.5 MDMA - Unerwünschte Wirkungen und Hinweise auf Toxizität

Die Folgen der Einnahme von Ecstasy auf den menschlichen Organismus und insbesondere seines Zentralen Nervensystems waren im Vergleich mit kulturell etablierten Drogen wie Alkohol und Nikotin lange weitgehend unerforscht. Es existiert heute jedoch eine zunehmende Anzahl an Hinweisen auf eine schädliche Wirkung der Substanz.

1.5.1 Negative Akuteffekte

Negative Akuteffekte auf Vegetativum und subjektives Erleben der Konsumenten

Neben den erwünschten, positiv erlebten, psychotropen Effekten zeigt die Substanz MDMA auch bereits zeitnah zur Einnahme einige negative Wirkungen.

Auch wenn die halluzinogenen Effekte gegenüber anderen chemisch verwandten Designerdrogen weniger ausgeprägt sind, kommt es auch nach Ecstasy-Einnahme vereinzelt zu visuellen und auditorischen Wahrnehmungsstörungen (Hayner and McKinney 1986; Liester et al. 1992).

Andere negativ erlebte Akutwirkungen von MDMA sind dysphorische Verstimmungen und Angst, Unruhe, depressive Verstimmung, herabgesetzte Libido, Schlaf- und Konzentrationsstörungen (Liester et al. 1992; Whitaker-Azmitia and Aronson 1989).

Dazu kommen somatisch-vegetative Effekte wie Tachykardie, Tremor, trockener Mund sowie Kieferklemme (Trismus) und Zähneknirschen (Bruxismus) (Liester et al. 1992; Peroutka et al. 1988). Häufig tritt auch eine Neigung zur Hyperthermie auf, die auch Todesfolge haben kann (siehe unten).

Todesfälle zeitnah zum Ecstasy-Konsum

Mehrfach wurde von Todesfällen in zeitnaher Verbindung zu Ecstasy-Konsum berichtet:

Zunächst ist die angestrebte psychotrope Wirkung, die auch zu leichtsinnigem Verhalten und Selbstüberschätzung führt, indirekt mitverantwortlich für tödliche Traumata und Verkehrsunfälle (Dowling et al. 1987; Henry et al. 1992).

Vielfach sind Todesfälle mit den auch kombiniert auftretenden Prodromi Hyperthermie, Rhabdomyolyse und disseminierter intravasaler Koagulation (DIC) beschrieben (Campkin and Davies 1992; Chadwick et al. 1991; Hayner and McKinney 1986; Henry et al. 1992). Dabei wird die auch im Tierversuch beobachtete Beeinträchtigung der zentralen Thermoregulation durch MDMA im Sinne einer Hyperthermie (Gordon et al. 1991; Schmidt et al. 1990) verschärft durch die während des Konsums vorherrschenden Bedingungen, u.a. der Aufenthalt in schwül-heißen Umgebung bei körperlicher Überanstrengung durch Tanzen (siehe auch Epidemiologie, 1.4).

Es wird angenommen, daß die häufig auftretende DIC als Folge mehrerer, sich addierender Teilwirkungen von MDMA entsteht: verkürzt gesagt kommt es durch die künstlich erzeugte Hyperthermie, den erhöhten Bewegungsdrang zusätzlich zum übersteigerten Gefühl der Leistungsfähigkeit zur fortgeschrittenen Dehydrierung. Dazu addiert sich die unter 1.2.2 beschriebene, blutgerinnungsbegünstigende periphere Wirkung.

Wiederholt sind cerebrovaskuläre Ereignisse auch mit Todesfolge beschrieben worden: insbesondere tödliche Hirnblutungen, aber auch -infarkte spielen eine Rolle (Henry et al. 1992; Reneman et al. 2000).

Auch Einzelfälle einer direkten Intoxikation durch Überdosierung mit Todesfolge sind beschrieben worden (Forrest et al. 1994; Rohrig and Prouty 1992).

1.5.2 Subakute Gesundheitsrisiken und Neurotoxizität

Neben den oben genannten Akutwirkungen wird auch über schädliche mittel- und langfristige Effekte berichtet. Sowohl im Tierversuch als auch in Untersuchungen am Menschen gibt es bereits Hinweise auf eine bleibende Schädigung des ZNS durch MDMA.

Nachweis einer Neurotoxizität im Tierversuch

Im Tierversuch gibt es Anzeichen für dauerhafte Folgewirkungen insbesondere auf die Axonterminale serotonerger Neuronen.

Als Marker gelten hier - neben der Beschreibung des histologischen Aspektes - biochemische Parameter wie die Verarmung des Hirngewebes an Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5-HT), seinem Hauptmetaboliten 5-Hydroxyindolessigsäure (5-hydroxyindoleacetic acid, 5-HIAA), dem präsynaptischen Serotonintransporter (serotonin reuptake transporter, SERT) und einer Aktivitätsminderung des Schrittmacherenzymes der Serotoninsynthese, Tryptophanhydroxylase (TPH).

In Ratten wurde vielfach gezeigt, daß wenige Wochen nach mehrmaliger MDMA-Gabe sämtliche der oben genannten Parameter deutlich reduziert sind, und zwar weniger in den serotonergen Kerngebieten als in ihren axonalen Projektionsarealen (Battaglia et al. 1987; Commins et al. 1987; O'Loinsigh et al. 2001; Slikker et al. 1988) besonders betroffen sind demnach unter anderem Basalganglien wie das Striatum, aber auch der Hippocampus.

Durch nicht-quantitative, morphologisch-mikrostrukturelle Untersuchungen mit immunocytochemischen Methoden in vitro wurde an Rattenhirnen gezeigt, daß gezielt die serotonergen Axonterminale u.a. des Striatums und der Amygdala geschädigt werden. Nach bis zu einem Jahr kehren die biochemischen Parameter bei Ratten jedoch in den Normalbereich zurück (Battaglia et al. 1988b; Lew et al. 1996; Sabol et al. 1996; Seiden and Sabol 1996).

In Affen hingegen sprechen die korrespondierenden Parameter auch bei geringerer, dem realen, menschlichen Konsumverhalten ähnlicherer Dosierung von MDMA für teils langfristig anhaltende Schädigung (Kleven et al. 1989; Ricaurte et al. 1988a; Ricaurte et al. 1988b; Ricaurte et al. 1992; Scheffel et al. 1998; Slikker et al. 1988). Dies ist insofern nicht überraschend, als auch andere neurotoxische, psychotrope Substanzen im Vergleich von Kleintieren zu nichtmenschlichen Primaten und schließlich dem Menschen eine spezieabhängige Vervielfachung ihrer Schädlichkeit gezeigt haben (Ricaurte et al. 1988a).

Bei Totenkopffäffchen und am Pavian zeigten sich Hinweise auf eine Neurotoxizität der Substanz MDMA auf deren ZNS (Ricaurte et al. 1988b; Ricaurte et al. 1992; Scheffel et al. 1998).

Meßparameter einer Neurotoxizität am Menschen

Funktionelle Hinweise auf eine Neurotoxizität am Menschen: Psychiatrische und kognitive Effekte

Depressionen werden sehr häufig in Folge von Ecstasy-Konsum genannt. Dabei ist einerseits die wenige Tage nach Konsum einsetzende Dysphorie zu nennen, die sich mit der reversiblen Erschöpfung des Serotoninhaushaltes erklären läßt (Curran and Travill 1997; McGuire et al. 1994). Darüber hinaus werden Fallbeispiele genannt, bei denen depressive und ängstliche Verstimmungen nach Ecstasy-Konsum erheblich länger anhalten (McCann et al. 1994; Morgan 2000; Morgan et al. 2002; Vaiva et al. 2001).

Mit serotonergen Schädigungen kann auch eine Beeinträchtigung von Gedächtnis und höheren kognitiven Leistungen einhergehen. Der Bereich des Hippocampus ist besonders dicht mit 5-HT-Afferenzen versorgt, die möglicherweise besonders empfindlich sind für die selektive, serotonerge Neurotoxizität von MDMA (Hatzidimitriou et al. 1999).

Es gibt Hinweise, daß beim Menschen das Kurzzeitgedächtnis zeitnah nach MDMA-Einnahme beeinträchtigt ist. Sowohl das verbale (Parrott and Lasky 1998; Parrott et al. 1998) wie das visuelle (Bolla et al. 1998) Gedächtnis sind in langjährigen, zum Zeitpunkt der Untersuchung abstinenten Konsumenten meßbar gemindert. Diese Beeinträchtigung des Gedächtnisses und kognitiver Prozesse lassen sich auch nach 6 Monate bis 2 Jahre zurückliegendem Konsum noch nachweisen (Morgan 2000; Morgan et al. 2002). Dabei ist besonders bemerkenswert, daß diesbezüglich Ecstasy-Konsumenten auch gegenüber polytoxikomanen Konsumenten ohne Ecstasy-Erfahrungen schlechter abschneiden (Morgan 1999).

Bleibende Defizite wurden auch in der Testung logischen Denkens und einfacher serieller mathematischer Additionen erkannt (Bolla et al. 1998; McCann et al. 1999; Morgan 1999; Parrott and Lasky 1998; Parrott et al. 1998).

Apparative Meßparameter einer Neurotoxizität am Menschen

Die apparative Untersuchbarkeit bleibender Schäden durch Ecstasy am Menschen bleibt aus ethischen Gründen auf wenig invasive in-vivo-Verfahren mit vertretbarem Gesundheitsrisiko beschränkt. Direkte gewebliche Untersuchungen einer möglichen Neurotoxizität scheiden damit am menschlichen Probanden weitgehend aus. Es ist bisher lediglich ein Fall bekannt, in dem das Gehirn eines verstorbenen Ecstasy-Konsumenten kurz nach seinem Tode direkt untersucht werden konnte. In diesem einen Fall fanden sich wie im oben erwähnten Tiermodell im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ein deutlich erniedrigter 5-HT- und 5-HIAA-Gehalt in den untersuchten Basalganglien (Kish et al. 2000).

Aber auch mit sonst eher indirekter Untersuchungstechniken am lebenden Menschen ergeben sich Hinweise auf eine mögliche schädliche Wirkung von Ecstasy.

Nichtbildgebende apparative Meßparameter

So zeigte sich nach intravenöser Gabe von L-tryptophan (TRP), einer Ausgangssubstanz für die Biosynthese von 5-HT, bei versuchsweisen Messungen der Serumprolaktinspiegel bei Ecstasy-Konsumenten ein nur schwacher Anstieg im Vergleich zu einer Kontrollgruppe. Serumprolaktin wird normalerweise nach TRP-Supplementierung innerhalb der folgenden Stunden erhöht gemessen. Man nimmt an, daß dies über vermehrte 5-HT-Synthese und infolgedessen verstärkte 5-HT-Ausschüttung aus hypothalamischen Neuronen bedingt ist (Charney et al. 1982). Eine derart veränderte Antwort bei Konsumenten kann also ein weiterer Hinweis auf eine Störung des serotonergen Systems sein (Price et al. 1989).

Diese abgeschwächte, neuroendokrine Antwort ließ sich auch mit anderen Stimulantien des serotonergen Systems nachvollziehen: nach Gabe von d-Fenfluramin, einem serotonergen Agonisten, fand sich ebenfalls eine derart abgeschwächte Reaktion des Prolaktinspiegels, und zwar auch noch nach 7 Tagen (Gouzoulis-Mayfrank et al. 2002a), 21 Tagen (Gerra et al. 1998) und selbst nach einem Jahr (Gerra et al. 2000).

In einer stationären, kontrollierten Studie der biochemischen Parameter und Verhaltensmerkmale von Konsumenten beobachteten McCann et al. signifikant verringerte Liquorkonzentrationen des Hauptmetaboliten von Serotonin, 5-HIAA (McCann et al. 1994).

Mittels akustisch evozierter Potentiale läßt sich durch die Elektroenzephalographie (EEG) die modulierende Funktion des serotonergen Systems prüfen. Auf eine Folge akustischer Stimuli zunehmender Lautstärke lassen sich die abgeleiteten Reizantworten von Probanden mit einer vermuteten Störung des serotonergen Systems von einer Kontrollgruppe unterscheiden (Hegerl and Juckel 1993). Solch ein Gruppenunterschied findet sich auch dann, wenn man langjährige Ecstasy-Konsumenten mit Cannabis-konsumenten vergleicht. Zudem korreliert die Ausprägung des pathologischen Signals mit der kumulativen konsumierten MDMA-Dosis (Croft et al. 2001).

Bildgebende apparative Meßparameter

Die nuklearmedizinischen Methoden „Single Photon Emission Computed Tomography“ (SPECT) und Positronemissionstomographie (PET) wurde mittels Liganden des Serotonin-Transporters (SERT) zu einer direkteren Bestimmung möglicher Veränderungen an den zentralen, serotonergen Neuronen verwandt.

Unter Verwendung des Liganden [^{123}I] β -CIT kann mittels SPECT neben der dopaminergen Rezeptordichte aufgrund der zeitverschobenen Bindungskinetik auch die serotonerge Rezeptordichte bestimmt werden. Dies wurde durch an die SPECT anschließende autoradiographische ex-vivo-Messung mit erprobten Markern im Tierversuch validiert (Fujita et al. 1996; Reneman et al. 2002a).

Bei Verwendung dieses Liganden im Menschen wurde eine verminderte kortikale Bindung an den Serotonin-Transporter in langjährigen Ecstasy-Konsumenten im Vergleich zu Drogenkonsumenten ohne Ecstasy-Konsum festgestellt. Dabei wurde von verschiedenen Gruppen übereinstimmend der frontale Cortex als Ort einer großen Rezeptordichteminderung durch Ecstasy gefunden (Reneman et al. 2001a; Semple et al. 1999). Beide Untersuchungen ließen offen, ob diese Minderung reversibel ist.

Mit der PET ließ sich mittels des Liganden [^{11}C]McN5652 (Suehiro et al. 1993) in Probanden eine insgesamt herabgesetzte und regional betont verringerte Ligandenbindung nachweisen (McCann et al. 1998). Diese kam u.a. in den Regionen Nuc. caudatus, Putamen, Gyrus cinguli und frontaler Cortex besonders zum Tragen.

Auch die Magnetresonanztomographie (MR) kann zur Untersuchung des serotonergen Systems am Menschen beitragen. In der Magnetresonanz-Spektroskopie (magnetic resonance spectroscopic imaging, MRSI) finden sich Hinweise auf reduzierten

N-Acetylapartat (NAA)-Gehalt der Grauen Substanz des frontalen Cortex von MDMA-Konsumenten (Reneman et al. 2002b; Reneman et al. 2001c). NAA findet sich beinahe ausschließlich in Perikaryon und Axon von Neuronen, reduzierter NAA-Gehalt laut MRS gilt als Marker für Neuronenverlust oder -dysfunktion (Howe et al. 1993). In den genannten Studien fand sich eine Korrelation sowohl mit der eingenommenen kumulativen Ecstasy-Dosis als auch mit dem Grad der gemessenen Gedächtnisleistung.

Eine ähnliche Korrelation der kumulativen Ecstasy-Dosis mit einem in der MRSI bestimmten, biochemischen Parameter fand sich außerdem für Myoinositol (MI), einem Marker für Astroglia, der im Rahmen von gliöser Narbenbildung nach Hirnschädigung vermehrt nachgewiesen wird (Chang et al. 1999). Eine derartige Anhebung des Signals für MI fand sich in parietaler Weißer Substanz und in Occipitalem Cortex. Bei dieser Untersuchung konnte allerdings die vorbeschriebene, cerebrale NAA-Minderung nicht nachvollzogen werden.

Neben den oben genannten biochemischen Parametern lassen sich mittels der kernspintomographischen Techniken des „perfusion weighted imaging“ (PWI) und „diffusion weighted imaging“ (DWI) auch Aussagen über Merkmale der Durchblutung respektive der Binnenstruktur von Hirngewebe machen. Mittels des PWI ließ sich so zeigen, daß im Bereich des Globus pallidus von abstinenten Konsumenten eine erhöhte Durchblutungsrate (relative Cerebral Blood Volume, rCBV) im Vergleich zu umgebenden Hirngewebe herrscht (Reneman et al. 2001b). Diese korrelierte zudem positiv mit der 5-HT-Rezeptordichte, bestimmt mittels SPECT nach Injektion eines hier spezifisch bindenden Liganden, [¹²³I]R91150. Dies wurde als reaktive Zunahme der 5-HT-Rezeptordichte nach fortbestehenden, MDMA-vermittelten 5-HT-Mangel gedeutet. Dieser relative Mangel an vasokonstriktorischem Serotonin führe gleichzeitig lokal bei abstinenten Konsumenten zur mikrovaskulären Gefäßdilatation (siehe 1.2.2). Die kurzfristige Durchblutungsminde­rung mit anschließender mittelfristiger Durchblutungsvermehrung wird auch in einer anderen Arbeit nachgewiesen: So zeigt sich hier 2 bis 3 Wochen nach MDMA-Konsum ein verminderter „relativer cerebraler Blutfluß“ (relative cerebral blood flow, rCBF) im Bereich des frontalen, visuellen Cortex und Nuc. caudatus, um nach 2 bis 3 Monaten dann einen vermehrten rCBF nachzuweisen (Chang et al. 2000).

Eine Untersuchung des rCBFs in abstinenten Konsumenten mit einer anderen Methode, der H_2^{15}O -PET während kognitiver Belastung, konnte derlei Veränderungen nicht zeigen (Gamma et al. 2001).

1.6 Mögliche Mechanismen der Zellschädigung

Über den Mechanismus einer Neurotoxizität von MDMA existieren bisher nur Vermutungen. So konkurrieren mehrere Theorien um eine Erklärung der Ursache für die oben beschriebenen Hinweise auf eine Schädigung des ZNS mit den serotonergen Axonterminalen als Hauptangriffspunkt (Übersichten in (Seiden et al. 1988; Sprague et al. 1998)).

Vereinfachend sind drei Ursachen für selektive neuronale Zellschädigung denkbar (Baumgarten und Zimmermann in (Aktories and Herken 1992)): 1. relativer Mangel an Glukose und/oder Sauerstoff, 2. Versagen der Ionenpumpen und Zusammenbruch des Membranpotentials bei pathologisch gesteigerter Folge von De-/Repolarisierung und 3. gezielte Affinität des Toxins zu neurotransmitterspezifischen membranständigen Transportern.

Bei direkter Injektion von MDMA in das Gehirn kommt es zwar zu den bekannten biochemischen und Akuteffekten, nicht jedoch zu den oben beschriebenen subakuten Wirkungen. Damit ist eine direkte Toxizität durch MDMA oder einen cerebral gebildeten Metaboliten ausgeschlossen (Paris and Cunningham 1992; Schmidt and Taylor 1988). Auch die direkte Injektion anderer denkbarer Metaboliten von MDMA brachte keinen Nachweis einer Toxizität (Seiden and Sabol 1996).

Jedoch ist vorstellbar, daß durch die anfallenden, ungewöhnlich hohen Mengen an Neurotransmittern im synaptischen Spalt nach MDMA die normalen Wege des Abbaus überfordert sind, so daß hier über alternative Wege ein sonst nicht auftretendes, toxisches Stoffwechselprodukt entsteht. Dies mag den Abbau von 5-HT, aber auch von einem anderen Neurotransmitter betreffen, nämlich denjenigen der den serotonergen Neuronen nachgeschalteten Nervenzelle. Für das durch MDMA ebenfalls beeinflusste, dopaminerge System wurde dies bereits gezeigt: Bei erhöhtem Anfall von Dopamin (DA) entsteht daraus vermehrt ein DA-verwandtes Radikal mit erhaltener Affinität zum DA-Transporter, das dann nach Wiederaufnahme in eine dopaminerge Zelle so seine selektive Neurotoxizität entfalten kann (Seiden et al. 1988). Für diese Theorie spricht unter anderem, daß die

Neurotoxizität von MDMA nach Gabe von selektiven 5-HT-Wiederaufnahmehemmern (selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI) vermindert ist (Sanchez et al. 2001).

Schließlich ist Schädigung der Nervenzelle durch Überstimulation und konsekutiven Zusammenbruch des Energiehaushaltes denkbar, der schließlich den Verlust der strukturellen Integrität der Zelle zur Folge hat („Exzitotoxizität“) (Seiden et al. 1988; Sprague et al. 1998).

1.7 Ziel der Arbeit

Mit der 2-[¹⁸F]-Fluoro-2-Deoxy-D-Glukose (FDG) -PET steht eine Untersuchungstechnik zur Verfügung, mit der man den cerebralen Glukose-Stoffwechsel verschiedener Individuen untersuchen und quantitativ vergleichen kann.

Es ist in Tierversuchen wie auch am Menschen bereits gezeigt worden, daß MDMA auch den Glukose-Stoffwechsel des Gehirns beeinflusst:

Bei einer der im Rahmen der vorliegenden Studie eingesetzten FDG-PET-Technik ähnlichen Methode, der Autoradiographie mit [¹⁴C]Deoxyglukose, zeigten sich signifikant meßbare Unterschiede der Glukose-Utilisation an Ratten im Bereich des limbischen Systems wenige Minuten nach Gabe von MDMA: diese war u.a. in Gyrus cinguli und Hippocampus signifikant erniedrigt und in den Amygdala signifikant erhöht (Wilkerson and London 1989).

Auch 2 Wochen nach Injektion von MDMA sind mit gleicher Methode meßbare Veränderungen an Ratten zu erkennen: anders als bei der o.g. Voruntersuchung zeigte sich nun eine erhöhter Glukose-Umsatz im Bereich des Hippocampus (Sharkey et al. 1991).

Am Menschen ist der Einfluß von MDMA auf den cerebralen Glukose-Stoffwechsel lediglich in der Akutphase untersucht. Es wurden unmittelbar nach Ecstasy-Gebrauch Hirnregionen sowohl mit vermehrtem als auch mit vermindertem Glukose-Uptake gefunden. So findet sich u.a. eine akute Zunahme des Glukose-Umsatzes im rechten Putamen und eine Abnahme im beidseitigen frontalen Cortex. Zudem besteht eine Korrelationen verschiedener Teilleistungsdefizite, die in einem mit der Injektion des Tracers beginnendem Aufgabenparadigma gemessen wurden, mit dem geminderten Glukose-Umsatz in einigen der untersuchten ROIs (Schreckenberger et al. 1999).

Ein permanenter geweblicher Schaden, wie er in 1.5.2 anhand von Untersuchungen an Tieren und Menschen wahrscheinlich erscheint, müßte ebenfalls in der FDG-PET bei Konsumenten nachweisbar sein. Bei einer Schädigung vorwiegend serotonerger Nervenzellen im Rahmen einer Neurotoxizität von MDMA und damit bleibend veränderten entsprechenden Afferenzen muß von dauerhaft unterschiedlicher Aktivierung ausgegangen werden. Durch die Schädigung der zentralen, serotonergen Neuronen ist eine lokale Veränderung des Energiestoffwechsels in den betroffenen kortikalen wie subkortikalen Strukturen zu vermuten. Diese Veränderungen ließen sich gegebenenfalls mit der FDG-PET nachweisen.

Eine Suche nach derartigen, permanenten Veränderungen des Glukose-Umsatzes mehrere Monate nach dem Konsum von Ecstasy wurde zum Zeitpunkt dieser Untersuchung am lebenden Menschen noch nicht durchgeführt.

Das Ziel dieser Untersuchung war also, eventuelle bleibende Veränderungen des zerebralen Glukose-Stoffwechsels nach wiederholtem Ecstasy-Gebrauch, aber ohne aktuellen Drogeneinfluß, als weiteren Hinweis auf anhaltende Schädigung durch die vermeintlich „sichere“ Droge nachzuweisen.

Es war zu zeigen, daß die FDG-PET in Kombination mit der kommerziellen Software „Computerized Brain Atlas“ (CBA, siehe „Material und Methoden“) eine valide Methode darstellt, etwaige Unterschiede der beiden Gruppen zu erkennen. Diese Arbeit stellte somit eine Findungsstudie für umfangreichere Folgeprojekte dar.

2 Material und Methoden

2.1 Probanden

PET-Untersuchungen wurden an 7 Probanden mit Ecstasy-Konsum durchgeführt (5 männlich, 2 weiblich). Diese Probanden wurden über die Drogenambulanz der Psychiatrischen Klinik des Universitätsklinikums Eppendorf rekrutiert. Das Alter der Probanden lag zwischen 19 und 29 Jahren (Mittelwert 21 ± 4). Die Konsumdauer lag zwischen einem und 39 Monaten (Mittelwert 16 ± 13) mit geschätzten kumulativen Dosen zwischen 12 und 840 (Mittelwert 372 ± 274) Ecstasy-Tabletten . Die PET-Untersuchung erfolgte 2 bis 9 Monate (Mittelwert 7 ± 6) nach der letzten Einnahme. Die untersuchten

Probanden dieser Gruppe hatten am Tag der Untersuchung keine nachweisbaren Drogenspuren im Urin, weder von Ecstasy, noch anderen Amphetaminen, Barbituraten, Benzodiazepinen, Cannabinoiden, Kokain oder Opiaten.

Als Kontrolle dienten 6 männliche und ein weiblicher Patient im Alter von 16 bis 31 Jahren ($\bar{x}=26\pm5$), bei denen im Rahmen einer Ganzkörper-PET-Untersuchung bei einer onkologischen Fragestellung eine Aufnahme des Gehirns angefertigt worden war. Diese stellte sich bei den ausgewählten Patienten nach standardisierter Suche durch den befundenden Arzt (Bleckmann et al. 1999) ohne visuell erkennbare Auffälligkeiten dar. Weiterhin waren bei ihnen keine psychiatrischen oder neurologischen Befunde bekannt.

2.2 FDG-PET-Bildgebung

Mit der FDG-PET existiert ein anerkanntes Bildgebungsverfahren, mit dem unter nicht-invasiven Bedingungen der cerebralen Glukose-Stoffwechsel dargestellt werden kann (Kuwert et al. 1998). Die FDG-PET wird in der klinischen Diagnostik vieler neuromedizinischer Erkrankungen erfolgreich angewandt. Dazu wird das positronen-emittierende Radiopharmakon FDG in geringer Dosierung verabreicht. Es passiert die Blut-Hirnschranke, gelangt über einen Glukose-Transporter in die Zelle und wird hier Hexokinase-vermittelt phosphoryliert. Im Gegensatz zu Glukose-Phosphat wird FDG-Phosphat nicht weiter verstoffwechselt und akkumuliert in der Zelle. Diese Anreicherung kann anschließend bildhaft dargestellt werden.

Für die PET-Bildgebung wurde das Ganzkörper-System ECAT EXACT (921) 47 (CTI/Siemens) eingesetzt (Wienhard et al. 1992). Bei zweidimensionaler Aufnahmetechnik akquiriert dieses System gleichzeitig 47 transaxiale Schichten mit einer Schichtdicke von 3,4 mm.

Bei den Ecstasy-Konsumenten wurde 45 Minuten nach intravenöser Injektion von 180-250 MBq FDG eine 20-minütige Emissionsaufnahme des Gehirns erstellt. Dabei war der Kopf in einer Halbschale gelagert. Darüber hinausgehende Fixierungen, z.B. thermoplastische Masken, wurden nicht eingesetzt. Direkt im Anschluß erfolgte eine 10-minütige Transmissionsmessung mit ^{68}Ge -Stabquellen (200-400 MBq). Vom Zeitpunkt der Injektion bis zum Ende der PET-Untersuchung lagen die Probanden sämtlich bei normaler Beleuchtung und normalen Hintergrundgeräuschen mit geöffneten Augen entspannt auf dem Rücken, um ähnliche Untersuchungsbedingungen bezüglich der Sinneswahrnehmung

und motorischen Aktivität und ihres jeweiligen Einflusses auf die Aktivierung corticaler Regionen und der Basalganglien zu schaffen.

Bei den Kontrollen erfolgte im Rahmen eines Routineprotokolls für onkologische Ganzkörper-PET-Untersuchungen eine 8-minütige Aufnahme des Gehirns 40-60 Minuten nach Gabe von 300-400 MBq FDG. Eine Transmissionsmessung wurde bei den Kontrollen nicht durchgeführt.

Folgende Korrekturen der Rohdaten wurden berücksichtigt: Subtraktion von Zufallskoinzidenzen, Totzeitkorrektur, Homogenitätskorrektur, Zerfallskorrektur und Schwächungskorrektur. Die Schwächungskorrektur wurde unter vereinfachenden Annahmen aus den Emissionsdaten berechnet („auto for brain“ der Systemsoftware ECAT 6.5B: Kalotte gleichmäßiger Dicke (0,45 cm) und gleichmäßiger Absorption (1,151/cm) sowie Hirngewebe gleichmäßiger Absorption (0,095/cm). Eine Streukorrektur wurde nicht durchgeführt.

Durch gefilterte Rückprojektion unter Verwendung eines Hanning-Filters mit Cut-off 1,0 in Einheiten der Nyquist-Frequenz wurden 47 transaxiale Schnittbilder mit 128 x 128 Pixeln rekonstruiert. Die Auflösung (full width at half maximum, FWHM) im rekonstruierten Bild lag bei etwa 9 mm, die Pixelgröße bei etwa 2 mm.

2.3 ROI-gestützte Auswertung unter Verwendung eines Computer-basierten Hirnatlasses

Die Auswertung der PET-Aufnahmen erfolgte anhand von „regions of interest“ (ROIs). Dabei wurden sowohl anatomische wie zytoarchitektonisch-physiologisch definierte Strukturen mittels eines rechnergestützten Hirnatlasses untersucht.

Die Auswahl der Strukturen erfolgte gemäß ihrer Relevanz bezüglich des serotonergen Systems innerhalb des ZNS. Anhand der vorliegenden Literatur sind weniger die serotonergen Kerngebiete, sondern die Hauptziele ihrer Projektion von Interesse, da hier eine Veränderung des Glukose-Umsatzes nach Untergang serotonerger Axone postulierbar ist. In der o.g. Literatur werden einige Strukturen des ZNS als durch die neurotoxische Wirkung von MDMA besonders gefährdet angesehen. Sowohl die genannten theoretischen Erwägungen bezüglich ihrer Rolle im serotonergen System, als

auch die im Tierversuch bereits gesicherten Veränderungen kommen in Frage. (Ricaurte et al. 1992; Sabol et al. 1996)

Diese Erwägungen führten schließlich zur Vorauswahl folgender ROIs: Hippocampus, Gyrus cinguli, Amygdala, Striatum bestehend aus Nucleus caudatus und Putamen, sowie rostrale Anteile des frontalen Cortex, die hier durch die Brodman-Areale 10 und 11 definiert sind. Jede der ausgewählten Strukturen wurde für beide Hemisphären getrennt untersucht.

Unter Verwendung der kommerziellen Software „Computerized Brain Atlas“ (CBA) (Andersson and Thurfjell 1997; Thurfjell et al. 1995) wurden die ausgewählten ROIs markiert. Die Anpassung der rekonstruierten PET-Volumenbilder an den FDG-PET-Gehirnatlas erfolgt dabei automatisch mittels Anpassung individueller Transformationsparameter. Die Parameter umfassen eine Anpassung des Patientengehirns an den Gehirnatlas bezüglich der Größe (3 Parameter), der räumlichen Orientierung im Sinne von Rotation (3) und Translation (3) sowie geeigneter Formveränderungen (7). Die angestrebte, bestmögliche Angleichung erfolgt dabei anhand der Optimierung eines Ähnlichkeitsmaßes, das die maximale Korrelation der einzelnen Voxel anstrebt (siehe Bildanhang, Abb. 2-4).

Nach erfolgter räumlicher Transformation wurden die PET-Aufnahmen durch einheitliche Normierung weitergehend vergleichbar gebracht: Die PET-Aufnahmen, die zunächst die absolute Verteilung der FDG-Konzentration über den Raum beschreiben, wurden dafür auf ein gemitteltes, individuelles Maximum normiert. CBA ermittelt dazu diejenigen 15 % Voxel mit der höchsten FDG-Konzentration und setzt deren Mittelwert gleich 100, alle Voxelwerte und resultierenden ROI-Werte sind relativ zu diesem Wert.

2.4 Statistische Auswertung

Der Vergleich der Gruppen-Mittelwerte des maximalen FDG-Uptakes der jeweiligen ROI erfolgte mittels zweiseitigem t-Test unter der Annahme ungleicher (heteroskedastischer) Varianzen. P-Werte und Konfidenzintervalle wurden berechnet. Eine Bonferroni-Korrektur wurde nicht durchgeführt.

Des Weiteren wurde die lineare Korrelation zwischen FDG-Uptake und der geschätzten Anzahl der konsumierten Tabletten sowie zwischen FDG-Uptake und der Zeitspanne seit der letzten Einnahme bis zur PET-Untersuchung geprüft.

3 Ergebnisse

Bei keinem der untersuchten Ecstasy-Konsumenten waren bei der vorangegangenen Begutachtung durch einen erfahrenen Betrachter bildmorphologische Auffälligkeiten in der FDG-PET erkennbar: Die Untersuchungen waren frei von mit dem bloßen Auge ersichtlichen Signalintensitätsminderungen oder -vermehrungen.

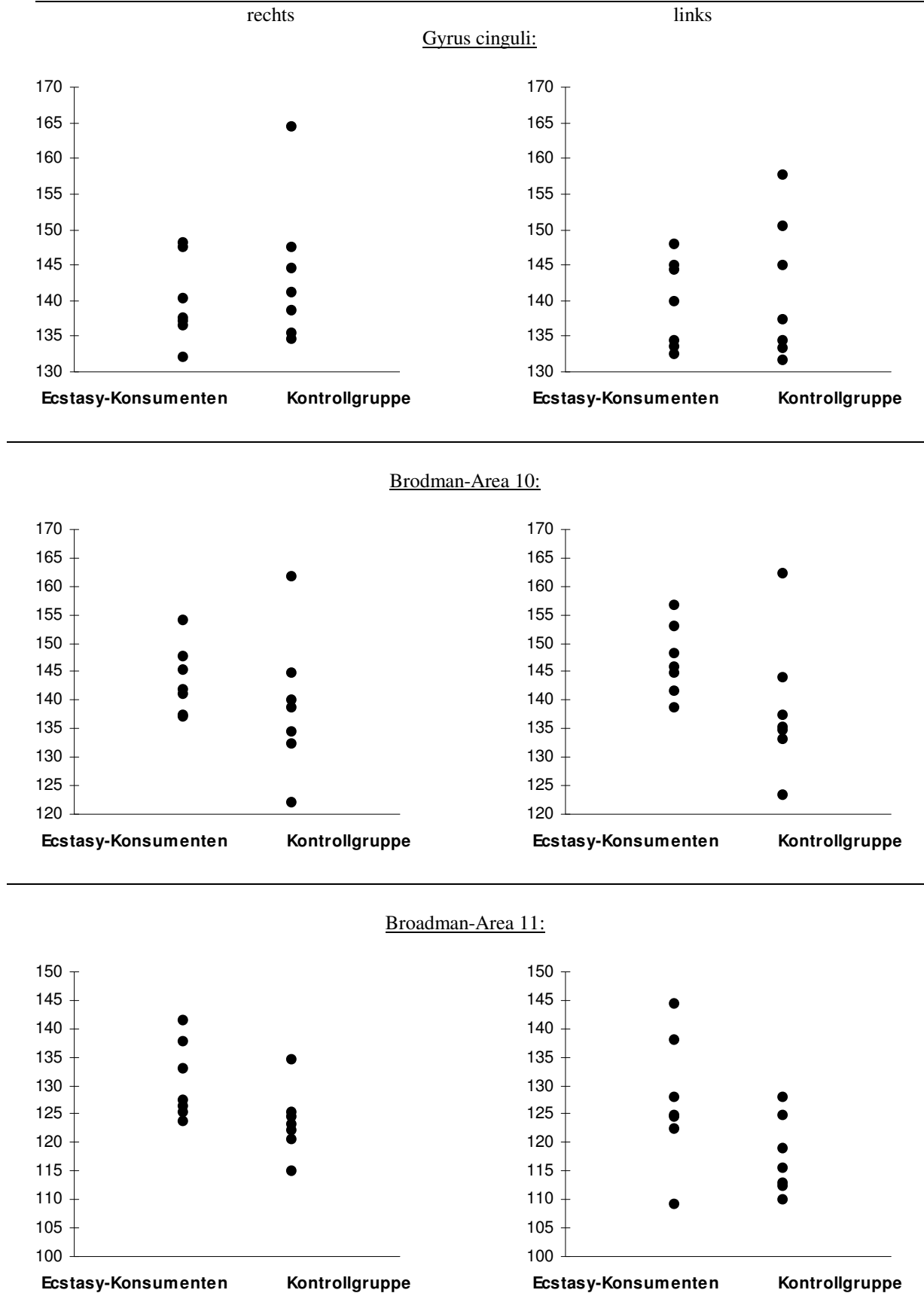
Die Ergebnisse der quantitativen Analyse sind in Tabelle 1 zusammengefaßt. Die Glukose-Aufnahme war innerhalb der Gruppe der Ecstasy-Konsumenten im Mittel beidseits vermindert im Hippocampus, Amygdala und Gyrus cinguli. Erhöhte Werte waren beiderseits in den Brodman-Arealen 10 und 11, dem Putamen sowie dem Nucleus caudatus zu finden.

Die höchste Signifikanz wird dabei im Hippocampus und der Brodman-Area 11 erreicht. Dabei fand sich der deutlichste Unterschied der Mittelwerte im linken Hippocampus. Hier enthielt das Konfidenzintervall der Mittelwertdifferenz nicht die Null. Dennoch gab es keine Struktur, bei der alle Ecstasy-Konsumenten eine niedrigere oder höhere FDG-Aufnahme zeigten (**Abb. 2-8**).

Eine Korrelation der PET-Befunde mit der Anzahl der konsumierten Ecstasy-Tabletten oder der Dauer seit der letzten Einnahme war für keine der untersuchten Regionen nachweisbar.

Die Ergebnisse dieser Findungsstudie und ihrer Folgeprojekte wurden bereits publiziert (Buchert et al. 2000; Buchert et al. 2001; Obrocki et al. 1999).

Abbildungen 1-3: Scatter-Plots der normalisierten ROI-Mittelwerte nach Regionen:



Abbildungen 4-6: Scatter-Plots der normalisierten ROI-Mittelwerte nach Regionen:

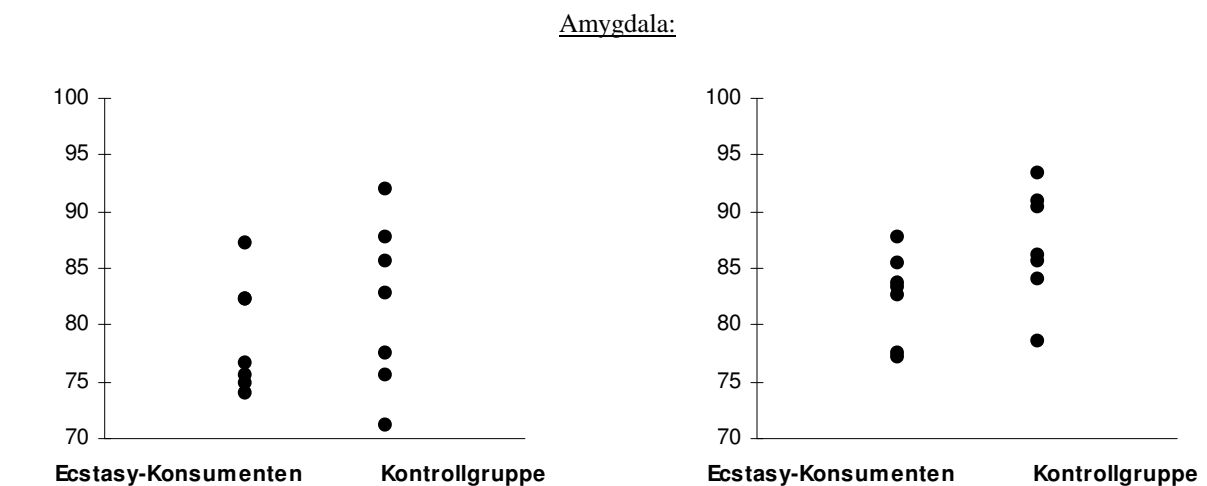
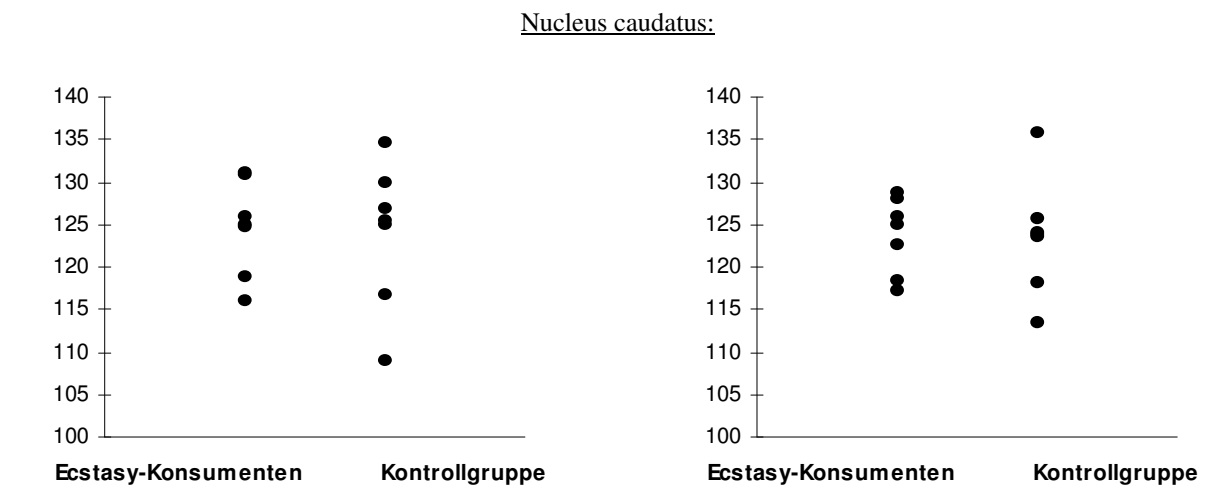
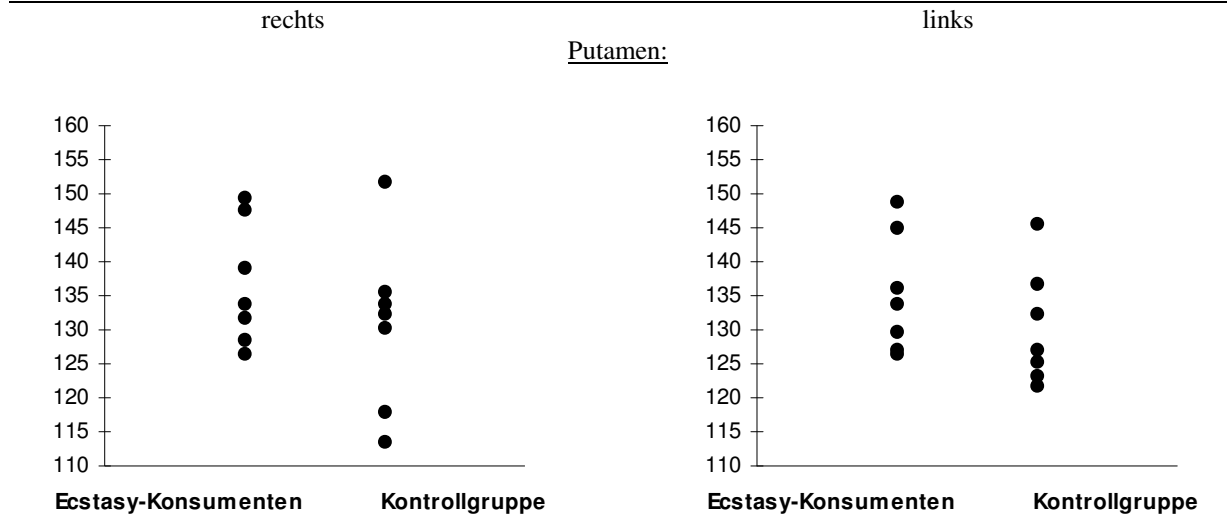


Abbildung 7: Scatter-Plot der normalisierten ROI-Mittelwerte nach Regionen:

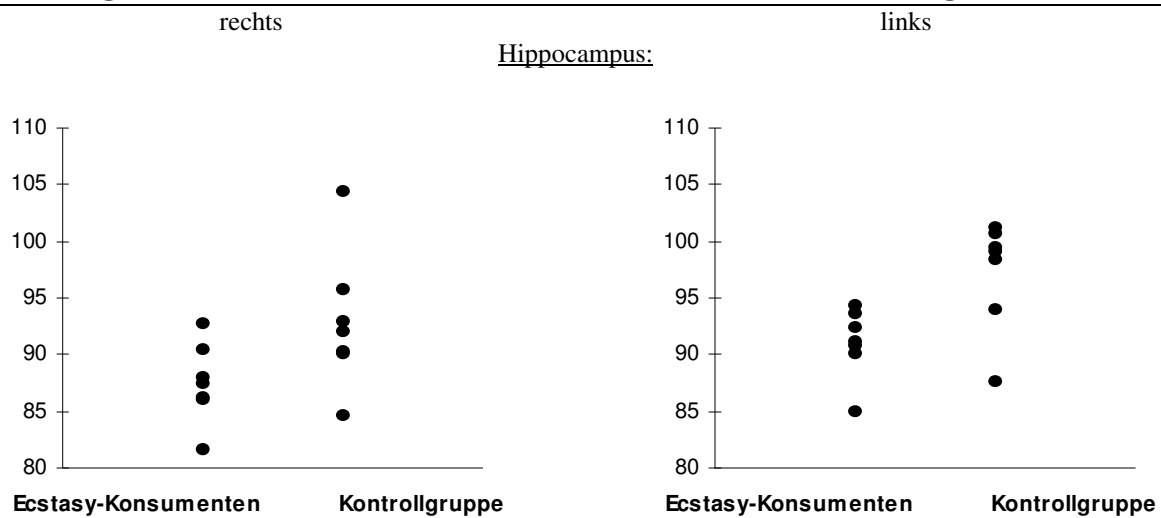


Tabelle 1: Vergleich der normalisierten ROI-Mittelwerte der FDG-Aufnahme zwischen Konsumenten und Kontrolle

Struktur	Ecstasy-Konsumenten		Kontrolle		Differenz ²	Konfidenzintervall der Differenz		Signifikanz ³
	<i>Mittelwert</i>	<i>(Std)¹</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>(Std)</i>		<i>Untere Grenze</i>	<i>Obere Grenze</i>	
Gyrus cinguli dexter	139,93	5,96	143,79	10,20	-3,86	-13,85	6,13	0,40
Gyrus cinguli sinister	139,68	6,31	141,46	9,89	-1,78	-11,63	8,07	0,70
rechte Brodman Area 10	143,58	6,08	139,25	12,32	4,33	-7,47	16,13	0,42
linke Brodman Area 10	147,03	6,26	138,70	12,06	8,33	-3,28	19,94	0,13
rechte Brodman Area 11	130,76	6,80	123,66	5,89	7,10	-0,32	14,53	0,06
linke Brodman Area 11	127,45	11,37	117,59	6,74	9,86	-1,32	21,03	0,07
Putamen rechts	136,73	9,03	130,83	12,56	5,90	-6,98	18,79	0,33
Putamen links	135,24	8,73	130,29	8,52	4,95	-5,09	15,00	0,30
Nucleus caudatus rechts	124,65	5,62	123,90	8,55	0,75	-7,82	9,33	0,85
Nucleus caudatus links	123,66	4,53	123,44	6,88	0,22	-6,68	7,12	0,95
Amygdala rechts	79,04	4,99	81,85	7,34	-2,81	-10,23	4,61	0,42
Amygdala links	82,58	3,87	87,07	5,01	-4,49	-9,74	0,76	0,09
Hippocampus rechts	87,46	3,53	92,85	6,13	-5,39	-11,38	0,61	0,07
Hippocampus links	91,03	3,08	97,16	4,85	-6,13	-10,96	-1,30	0,02

1. Standardabweichung der Stichprobe

2. Differenz der Mittelwerte als $\text{Mittelwert}_{\text{Ecstasy-Konsumenten}} - \text{Mittelwert}_{\text{Kontrolle}}$

3. P-Wert, zweiseitig, ungleiche Varianz

4 Diskussion

4.1 Limitationen

4.1.1 Prinzipielle Limitationen der Methode FDG-PET

Die Untersuchungstechnik der FDG-PET stellt den cerebralen Glukose-Stoffwechsel bildhaft dar. Mit ihr lassen sich indirekt Rückschlüsse auf die lokale Neuronenaktivität ziehen (Phelps et al. 1979; Phelps and Mazziotta 1985; Reivich et al. 1979).

Sie stellt jedoch keine selektive Untersuchung des serotonergen Systems dar. Prinzipiell können sowohl funktionelle wie pathophysiologische Ursachen jeder beobachteten Signalveränderungen zugrunde liegen. Spezifische Aussagen über die Entstehung sind nicht möglich.

Die Bilddaten aller untersuchten Probanden wurden im Rahmen der standardisierten Nachverarbeitungsroutine schwächungskorrigiert. Dabei wurde versucht, die ortsabhängig unterschiedliche Schwächung des emittierten Signals durch Hirngewebe und Schädel unter der Annahme vergleichbarer Anatomie mittels eines vereinfachten Modells zu berechnen. Gerade die Umgebung der untersuchten limbischen Strukturen aber, insbesondere die knöcherne Schädelbasis, weist große interindividuelle Variationen auf. Daher ist in diesen Strukturen mit einer erhöhten Varianz zu rechnen, die das Erkennen signifikanter Gruppenunterschiede zusätzlich erschwert.

4.1.2 Limitationen bzgl. der untersuchten Ecstasy-Konsumenten

Einschlußkriterium der Konsumenten war der angegebene Ecstasy-Konsum. Eine objektive Beschreibung des Konsumverhaltens ist in vieler Hinsicht limitiert:

Die tatsächliche chemische Zusammensetzung der illegal hergestellten, als „Ecstasy“ verkauften Tabletten läßt sich nachträglich nicht ermitteln. Schon bei weitestgehend fachgerechter Erzeugung des Wirkstoffes entstehen vielerlei toxikologisch relevante Nebenprodukte, die dem Endprodukt beigemischt sind. Nicht zu unterschätzen ist auch die Zahl der Konsumeinheiten, die zwar als „Ecstasy-Tabletten verkauft werden, aber keinen Wirkstoff oder aber gänzlich andere Drogen enthalten (Bundeskriminalamt 1998; Bundeskriminalamt 1999; Schmoldt 1999; Wolff et al. 1995).

Die Einschätzung des Konsumverhaltens der Probanden basiert zudem auf ihren eigenen Angaben. Es sind einerseits juristische und psychologische Motive denkbar, das Ausmaß des Konsums von Ecstasy und anderer, harter Drogen zu verschleiern. Außerdem stellen oben genannte Hinweise v.a. auf die mnestischen Defizite nach Ecstasy-Konsum die gemachten Angaben in Frage.

Gerade Ecstasy-Konsumenten weisen nach bisherigen Untersuchungen ein polytoxikomanes Gebrauchsmuster auf, das zusätzlich zu den möglichen verschiedenen Beimengungen in Ecstasy-Tabletten toxikologisch relevant ist. Cannabis-Konsum ist bei dem bei weitem überwiegendem Teil dieser Gruppe verbreitet (Bolla et al. 1998; McCann et al. 1999; Morgan 1999; Thomasius 2000).

Eine Untersuchung von Ecstasy-Konsumenten gegen eine Kontrollgruppe von Menschen, die mit Ausnahme von Ecstasy einen ähnlich vielseitigen Drogenkonsum aufweisen, ist in einer zukünftigen Studie geplant.

4.1.3 Limitationen bzgl. des Kontrollkollektives

Die Kontrollgruppe rekrutierte sich aus Patienten, die bei bekanntem Krebsleiden eine PET-Untersuchung des Gehirns zum Ausschluß einer cerebralen Mitbeteiligung erhielten. In diesen Untersuchungen waren im Falle der ausgewählten Patienten keine bildmorphologisch erkennbaren, fokalen Hinweise auf ein pathologisches Korrelat für einen geschulten Betrachter ersichtlich.

Neben offensichtlich anderen Lebensumständen und Umwelteinflüssen sind bei dieser Patientengruppe auch konkrete Einflüsse denkbar, die sie unter Umständen als Kontrollkollektiv ungeeignet erscheinen lassen. Die häufigen seelischen Begleiterscheinungen einer Krebserkrankung im Sinne eines depressiven Leidens sind vor anderen systemischen Begleiterscheinungen der Grunderkrankung und ihrer pharmakologischen Behandlung als wichtiger Einfluß zu nennen. Bei Patienten mit depressiver Symptomatik im allgemeinen, aber auch bei depressiven Krebspatienten fallen insbesondere die limbischen Strukturen und der frontale Cortex durch eine Minderung der Glukose-Umsatzrate (Cerebral Metabolic Rate of Glucose, CMRGlu) auf (Biver et al. 1994; Buchsbaum et al. 1986; Newberg et al. 2002; Tashiro et al. 2000). Sollte das hier verwandte onkologische Kontrollkollektiv aufgrund dieser Umstände ebenfalls eine

derartig reduzierte Glukokoseaufnahme in diesen Strukturen zeigen, bliebe zumindest jede negative Abweichungen zu diesem also diskussionswürdig. Ein verminderter Glukose-Uptake der Probanden im Vergleich zu dieser Kontrollgruppe würde den tatsächlichen Effekt also noch unterschätzen.

Vorbereitung und Durchführung der PET-Untersuchung unterscheiden sich in einigen Parametern zwischen Kontrollgruppe und Konsumenten:

Die cerebrale Bildgebung der Kontrollgruppe wurde als Teil eines Ganzkörperscans im Rahmen der onkologischen Diagnostik durchgeführt. Dabei wurde etwa 60 Minuten nach Injektion von etwa 370 MBq FDG eine 8 Minuten dauernde Messung durchgeführt. Bei der Konsumentengruppe hingegen fand genau 45 Minuten nach Injektion von etwa 230 MBq eine 20-minütige Messung statt.

Während man argumentieren kann, daß sich die Bildqualität durch das jeweils umgekehrte Größenverhältnis von Scandauer und FDG-Dosis hinsichtlich der zerfallsbedingten Statistik nicht stark unterscheiden kann, mag es aufgrund dem zwischen den Gruppen verschiedenen Zeitabstand zwischen Injektion und Bildakquisition zu einem artifiziellen Gruppenunterschied kommen. Da FDG im Gehirn nach 45 Minuten weiterhin akkumuliert wird (Phelps et al. 1979), also kein Plateau erreicht ist, sollte bei den Kontrollen die in absoluten Einheiten, z.B. $\mu\text{mol/ml}$, gemessene FDG-Konzentration im Gehirn im Mittel etwas höher sein als bei den Ecstasy-Konsumenten. Unter Annahme eines parallelen Verlaufs der FDG-Kinetik in allen Arealen der grauen Hirnsubstanz (Huang et al. 1980) hat dies bei der hier verwendeten individuellen Normierung (siehe 2.3) der PET-Aufnahmen allerdings keinen Einfluß auf die Ergebnisse.

Auch die Vorbereitung der Probanden in der Zeit zwischen Injektion und Bildakquisition unterschied sich zwischen den Gruppen: während die onkologischen Patienten diese Zeit sitzend in einem Wartezimmer verbrachten, lagen die Konsumenten in einem teilweise abgedunkelten Raum auf einer Liege. Es wurde gezeigt, daß der cerebrale Glukose-Stoffwechsel direkt beeinflußt wird von der Neuronenaktivität, die wiederum bedingt ist z.B. durch sensorische Stimulation und motorische Betätigung (Gjedde 1987; Phelps et al. 1979; Phelps and Mazziotta 1985; Reivich et al. 1979). Keine der gewählten

ROIs zählt zu den primären oder sekundären Sinneszentren, so daß auf unterschiedliche sensorische Reize hier nicht weiter eingegangen werden soll.

Von unterschiedlicher motorischer Aktivität der Gruppen könnten in erster Linie die untersuchten Regionen des extrapyramidalen motorischen Systems, nämlich Putamen und Nucleus caudatus, betroffen sein. So wäre zuerst durch die vermutlich verminderte Bewegungsaktivität der Konsumenten in entspannter, liegender Position während der Vorbereitungszeit hier eine entsprechende Minderbelegung anzunehmen. Dies ist nicht der Fall, tatsächlich zeigt sich kein signifikanter Unterschied.

4.1.4 Limitationen der CBA-basierten ROI-Auswertung

Die Vorteile der Verwendung eines computerbasierten Hirnatlasses sind die hohe Reproduzierbarkeit der Meßwerte durch das eindeutige Regelwerk des Programmalgorithmus. Der dieser Arbeit vorausgegangene Versuch einer manuellen und damit wesentlich arbeitsaufwändigeren Auswertung des Datenmaterials scheiterte an mangelnder Reproduzierbarkeit der ROI-Definitionen: Bei der wiederholten Markierung gleicher anatomischer Regionen von Hand nach einem eigens erstellten Regelwerk kam es bei identischem Beobachter zu sehr unterschiedlichen Meßwerten.

Die verwendete CBA-Software war zudem attraktiv durch die Eigenschaft, lediglich anhand der PET-Modalität anatomische Strukturen hinreichend genau zu segmentieren (Andersson and Thurfjell 1997; Thurfjell et al. 1995). Mit erheblichem Mehraufwand verbunden ist die Koregistrierung verschiedener Modalitäten, bei der z.B. der Informationsgewinn einer craniellen MRT (cMRT) hinsichtlich der anatomischen Verhältnisse durch Abbildung auf das FDG-PET-Bild mit seiner metabolisch-physiologischen Komponente genutzt werden kann.

Die erfolgreiche Anwendung des Atlasprogrammes setzt dabei voraus, daß das FDG-PET-Referenzhirn des Atlases dementsprechend repräsentativ für die Bilddaten der individuellen Probanden ist. Der eingesetzten Version des Programmes liegt ein einzelnes individuelles Referenzhirn zu Grunde, das die anatomische Information eines manuell in ROIs segmentierten und anschließend mit der FDG-PET-Untersuchung koregistrierten cMRTs enthält. Dementsprechend wäre eine Erweiterung dieser Datenbasis um weitere Beispielhirne für zukünftige Programmversionen erstrebenswert, um individuelle Einflüsse auf die ROI-Definitionen des Atlasses gering zu halten.

4.1.5 Limitationen der statistischen Auswertung

Es wurden nicht absolute, sondern individuell normalisierte, also relative Maximalwerte der Gruppen verglichen. Um Gruppenunterschiede trotz Normalisierung erkennen zu können, muß sichergestellt sein, daß der Bezugswert nicht selbst pathologisch verändert ist. Im

Bei dieser Art der Auswertung wäre beispielsweise eine globale Signalabweichung einer Gruppe nicht zu differenzieren. Angesichts der Tatsache aber, daß immer wieder Hinweise für eine spezifische, regionale Schädigung des ZNS durch MDMA gefunden wurden, und zudem die ausgewählten ROIs nur einem Bruchteil des vorwiegend corticalen Bereichs maximalen Uptakes entsprechen, ist dieser Umstand vermutlich nicht limitierend.

Auch ist die ausschließliche Betrachtung des Maximalwertes einer ROI („hottest voxel analysis“) für statistische Ausreißer anfällig. (Duarte P 1999). Vorausgesetzt, die „hottest voxel analysis“ wird wie im diesem Fall bei ausreichend geglätteten Bildern angewandt, stellt sie eine anerkannte Methode dar, Gruppenunterschiede des Glukose-Uptakes mittels FDG-PET in kleinen Hirnstrukturen zu erfassen (Kuwert et al. 1992).

Eine Bonferroni-Korrektur für die Testung mehrerer Hypothesen im selben Datenraum, nämlich der Gruppenunterschiede in den verschiedenen ROIs, wurde nicht durchgeführt. Angenommen, ein Fehler 1. Art (falsch positiv) läßt die getesteten Hypothesen zufällig signifikant erscheinen, so überrascht dann die Tatsache, daß die seitensymmetrischen ROIs jeweils rechts wie links den Trend zum gleichen Gruppenunterschied zeigten.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

Zu den ausgeprägtesten und statistisch signifikantesten Ergebnissen zählt die FDG-Minderbelegung der Ecstasy-Konsumenten in der beidseitigen Hippocampus-Region. Hier betrug der relative Gruppenunterschied für den rechten Hippocampus -5,39 ($p=0,07$) und für den linken Hippocampus -6,13 ($p=0,02$). Für den linken Hippocampus enthält das 95%-Konfidenzintervall nicht die Null.

Zudem waren auch eine entsprechende Reduktion gegenüber der Kontrollgruppe für Amygdala (rechts: -2,81; links: -4,49) und Gyrus cinguli (rechts: -3,86; links: -1,78) erkennbar, ohne daß diese das Signifikanzniveau von $p<0,05$ erreichte.

Die Minderbelegung des limbischen Systems, insbesondere der Hippocampus-Region, ist angesichts der starken serotonergen Afferenzen dieser Region und der angenommenen selektiven Toxizität gut in Einklang zu bringen mit den genannten Hinweisen anderer Untersuchungen und den subtilen funktionellen Defiziten der Konsumenten, insbesondere der Einschränkung des Gedächtnisses (siehe „Subakute Gesundheitsrisiken und Neurotoxizität“).

Bemerkenswert ist die FDG-Mehrbelegung der Konsumenten in den Broadman-Arealen 10 und 11, die für die rechte Broadman-Area 11 das Signifikanzniveau nur knapp verfehlte ($p=0,06$). Diese Mehrbelegung steht im Widerspruch zu den meisten Voruntersuchungen, die im frontalen Cortex eine eher degenerative Schädigung vermuten lassen (Commins et al. 1987; McCann et al. 1998; Reneman et al. 2001a; Semple et al. 1999).

Es muß festgestellt werden, daß die angewandte Methode, nämlich die FDG-PET in Verbindung mit der Auswertung mittels der Software CBA, tatsächlich in der Lage ist, statistisch relevante Gruppenunterschiede zu erkennen. Der Effekt von Ecstasy auf den Glukose-Stoffwechsel des humanen Gehirns ist offenbar auch in der kleinen Stichprobe beträchtlich genug, um mit o.g. Mitteln meßbar zu sein. Die Zielsetzung, das heißt die Validierung der Methode, ist also erreicht.

Es ist nicht ausgeschlossen, daß sich anhand größer gewählter Stichproben weitere statistisch signifikante Gruppenunterschiede in den restlichen ROIs erkennen lassen.

5 Zusammenfassung

Hinsichtlich der wachsenden Popularität der Droge Ecstasy bei ihren jungen Konsumenten scheint eine Untersuchung der Langzeitwirkungen von Ecstasy-Konsum auf den Menschen dringlich. Tierversuche und Untersuchungen am Menschen deuten hier auf möglicherweise erhebliche Risiken durch das von seinen Abnehmern als weitgehend harmlos aufgefaßte Rauschmittel. Insbesondere der serotonerge Anteil des ZNS scheint gefährdet zu sein.

Mit der FDG-PET steht eine wenig invasive Methode zur funktionellen Untersuchung des menschlichen Gehirnes zur Verfügung. Diese Arbeit untersuchte als erste ihrer Art mit der Methode der FDG-PET am lebenden Menschen mögliche langfristigen Folgen des Gebrauchs von Ecstasy auf den Glukose-Stoffwechsel des Gehirns.

Die gefundene Reduktion der Glukose-Aufnahme im Bereich des Hippocampus innerhalb der Ecstasy-Gruppe steht im Einklang mit Ergebnissen vorangegangener Experimente am Tiermodell (Kleven et al. 1989; Lew et al. 1996; Ricaurte et al. 1992; Sabol et al. 1996) und erster Bildgebung des serotonergen Systems am Menschen (McCann et al. 1998).

Diese Findungsstudie zeigte trotz der diskutierten Einschränkungen erfolgreich die prinzipielle Anwendbarkeit der gewählten Methode und gibt erste Hinweise auf untersuchenswerte Befunde. Anhand der kleinen Fallzahl läßt sich jedoch auch bei den gefundenen, signifikanten Gruppenunterschieden der genannten Strukturen vorerst allenfalls ein Trend abschätzen. Eine größere Stichprobe und eine geeignetere Kontrollgruppe von polytoxikomanen, aber Ecstasy-naiven Drogenkonsumenten scheinen die naheliegendsten Maßnahmen, um im Rahmen von resultierenden Folgeuntersuchungen die vorliegenden Ergebnisse zu validieren.

Die FDG-PET verspricht mit ihrer funktionellen Aussage über den Energiestoffwechsel des Hirnes die Abschätzung der cerebralen Veränderungen durch Ecstasy um einen weiteren Gesichtspunkt zu erweitern und so die bisher verwandten Untersuchungstechniken zu ergänzen.

6 Bildanhang

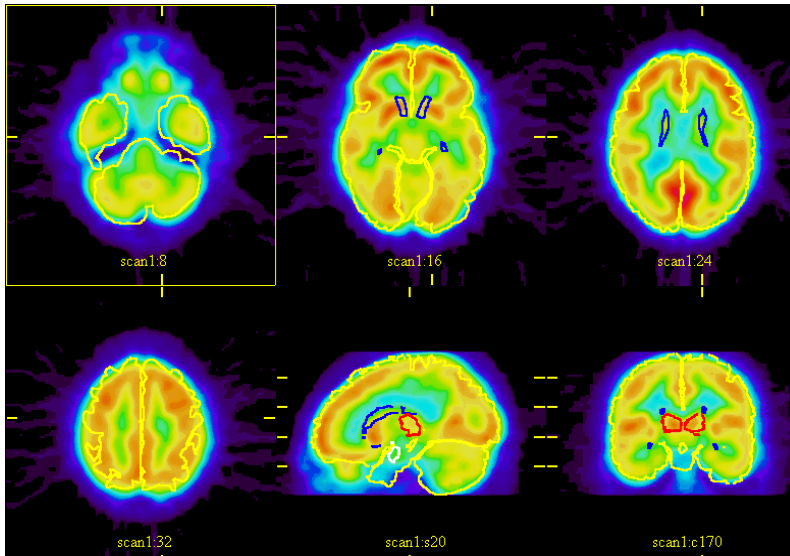


Abbildung 2:

Bildschirmabbild des Atlas-Programmes: sichtbar sind die berechneten ROI-Grenzen für einen ausgewählten FDG-Datensatz:

gelb: Hirnoberfläche
blau: Nuc. Caudatus
rot: Putamen

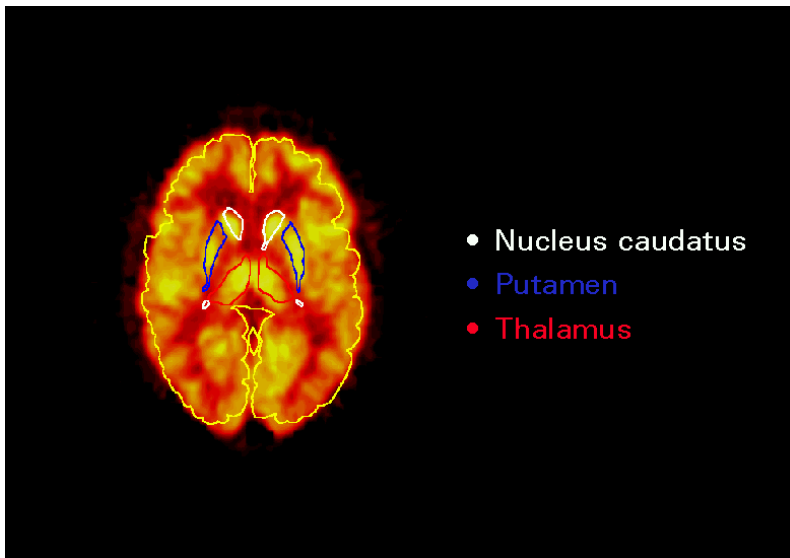


Abbildung 3:

Ausgewählte Einzelschicht auf Höhe der Basalganglien

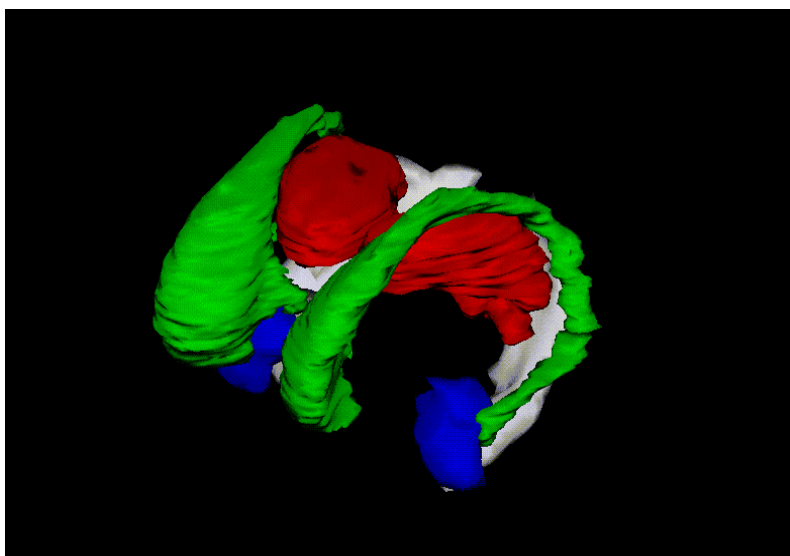


Abbildung 4:

Volumen-3D-Ansicht ausgewählter Strukturen:

grün: Nuc. Caudatus
rot: Putamen
weiß: Hippocampus
blau: Amygdala

7 Literaturverzeichnis

- Adamson, S., and Metzner, R. The nature of MDMA experience and its role in healing, psychotherapy and spiritual practice., *ReVision*, Vol. 10, 1988.
- Aktories, K., and Herken, H. *Selective neurotoxicity*. Springer, 1992.
- Andersson, J. L., and Thurfjell, L. Implementation and validation of a fully automatic system for intra- and interindividual registration of PET brain scans. *J Comput Assist Tomogr* (1997) 21(1):136-44.
- Battaglia, G., Brooks, B. P., Kulsakdinun, C., and De Souza, E. B. Pharmacologic profile of MDMA (3,4-methylenedioxymethamphetamine) at various brain recognition sites. *Eur J Pharmacol* (1988a) 149(1-2):159-63.
- Battaglia, G., Yeh, S. Y., and De Souza, E. B. MDMA-induced neurotoxicity: parameters of degeneration and recovery of brain serotonin neurons. *Pharmacol Biochem Behav* (1988b) 29(2):269-74.
- Battaglia, G., Yeh, S. Y., O'Hearn, E., Molliver, M. E., Kuhar, M. J., and De Souza, E. B. 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. *J Pharmacol Exp Ther* (1987) 242(3):911-6.
- Baumgarten, H.-G., and Aghajanian, G. K. *Serotonergic neurons and 5-HT receptors in the CNS : [with 35 tables]*. Springer, 1997.
- Biver, F., Goldman, S., Delvenne, V., Luxen, A., De Maertelaer, V., Hubain, P., Mendlewicz, J., and Lotstra, F. Frontal and parietal metabolic disturbances in unipolar depression. *Biol Psychiatry* (1994) 36(6):381-8.
- Bleckmann, C., Buchert, R., Schulte, U., Lorenzen, J., Bohuslavizki, K. H., Mester, J., and Clausen, M. [Onco-PET: lesion detection by monitor versus standardized film documentation]. *Nuklearmedizin* (1999) 38(2):56-60.
- Bolla, K. I., McCann, U. D., and Ricaurte, G. A. Memory impairment in abstinent MDMA ('Ecstasy') users. *Neurology* (1998) 51(6):1532-7.

- Bravo, G., and Grob, C. Shamans, sacraments and psychiatrists. *J Psychoactive Drugs* (1989) 21:123-128.
- Buchert, R., Obrocki, J., Thomasius, R., Vaterlein, O., Petersen, K., Jenicke, L., Bohuslavizki, K. H., and Clausen, M. Investigation of long-term effects of ecstasy consumption on the human central nervous system by FDG-PET. *Journal of Nuclear Medicine* (2000) 41(5):921.
- Buchert, R., Obrocki, J., Thomasius, R., Vaterlein, O., Petersen, K., Jenicke, L., Bohuslavizki, K. H., and Clausen, M. Long-term effects of 'ecstasy' abuse on the human brain studied by FDG PET. *Nucl Med Commun* (2001) 22(8):889-97.
- Buchsbaum, M. S., Wu, J., DeLisi, L. E., Holcomb, H., Kessler, R., Johnson, J., King, A. C., Hazlett, E., Langston, K., and Post, R. M. Frontal cortex and basal ganglia metabolic rates assessed by positron emission tomography with [18F]2-deoxyglucose in affective illness. *J Affect Disord* (1986) 10(2):137-52.
- Bundeskriminalamt. Rauschgiftjahresbericht 1994. (1996) .
- Bundeskriminalamt. Rauschgiftjahresbericht 1997. (1998) .
- Bundeskriminalamt. Rauschgiftjahresbericht 1998. (1999) .
- Bundeskriminalamt. Rauschgiftjahresbericht 2001. (2002) .
- Campkin, N. T., and Davies, U. M. Another death from Ecstasy. *J R Soc Med* (1992) 85(1):61.
- Chadwick, I. S., Curry, P. D., Linsley, A., Freemont, A. J., and Doran, B. Ecstasy, 3-4 methylenedioxymethamphetamine (MDMA), a fatality associated with coagulopathy and hyperthermia. *J R Soc Med* (1991) 84(6):371.
- Chang, L., Ernst, T., Grob, C. S., and Poland, R. E. Cerebral (1)H MRS alterations in recreational 3, 4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, 'ecstasy') users. *J Magn Reson Imaging* (1999) 10(4):521-6.
- Chang, L., Grob, C. S., Ernst, T., Itti, L., Mishkin, F. S., Jose-Melchor, R., and Poland, R. E. Effect of ecstasy [3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)] on cerebral blood flow: a co-registered SPECT and MRI study. *Psychiatry Res* (2000) 98(1):15-28.

- Charney, D. S., Heninger, G. R., Reinhard, J. F., Jr., Sternberg, D. E., and Hafstead, K. M. The effect of IV L-tryptophan on prolactin, growth hormone, and mood in healthy subjects. *Psychopharmacology* (1982) 78(1):38-43.
- Cohen, R. S. Subjective reports on the effects of the MDMA ('ecstasy') experience in humans. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* (1995) 19(7):1137-45.
- Commins, D. L., Vosmer, G., Virus, R. M., Woolverton, W. L., Schuster, C. R., and Seiden, L. S. Biochemical and histological evidence that methylenedioxymethylamphetamine (MDMA) is toxic to neurons in the rat brain. *J Pharmacol Exp Ther* (1987) 241(1):338-45.
- Croft, R. J., Klugman, A., Baldeweg, T., and Gruzeliier, J. H. Electrophysiological evidence of serotonergic impairment in long-term MDMA ('ecstasy') users. *Am J Psychiatry* (2001) 158(10):1687-92.
- Curran, H. V., and Travill, R. A. Mood and cognitive effects of +/-3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, 'ecstasy'): week-end 'high' followed by mid-week low. *Addiction* (1997) 92(7):821-31.
- Di Chiara, G., and Imperato, A. Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proc Natl Acad Sci U S A* (1988) 85(14):5274-8.
- Di Chiara, G., and North, R. A. Neurobiology of opiate abuse. *Trends Pharmacol Sci* (1992) 13(5):185-93.
- Dowling, G. P., McDonough, E. T., 3rd, and Bost, R. O. 'Eve' and 'Ecstasy'. A report of five deaths associated with the use of MDEA and MDMA. *Jama* (1987) 257(12):1615-7.
- Downing, J. The psychological and physiological effects of MDMA on normal volunteers. *J Psychoactive Drugs* (1986) 18(4):335-40.
- Duarte P, S. R., Hustinx R, Couturier O, Alavi A. Hottest pixel analysis: useful value or statistical artifact? *Nuclear Medicine* (1999) 40 (Supplement):292.
- Elk, C. MDMA (Ecstasy): useful information for health professionals involved in drug education programs. *J Drug Educ* (1996) 26(4):349-56.

- Forrest, A. R., Galloway, J. H., Marsh, I. D., Strachan, G. A., and Clark, J. C. A fatal overdose with 3,4-methylenedioxymphetamine derivatives. *Forensic Sci Int* (1994) 64(1):57-9.
- Fujita, M., Takatoku, K., Matoba, Y., Nishiura, M., Kobayashi, K., Inoue, O., and Nishimura, T. Differential kinetics of [¹²³I]beta-CIT binding to dopamine and serotonin transporters. *Eur J Nucl Med* (1996) 23(4):431-6.
- Gamma, A., Buck, A., Berthold, T., and Vollenweider, F. X. No difference in brain activation during cognitive performance between ecstasy (3,4-methylenedioxymphetamine) users and control subjects: a [¹⁵O]-positron emission tomography study. *J Clin Psychopharmacol* (2001) 21(1):66-71.
- Gerra, G., Zaimovic, A., Ferri, M., Zambelli, U., Timpano, M., Neri, E., Marzocchi, G. F., Delsignore, R., and Brambilla, F. Long-lasting effects of (+/-)3,4-methylenedioxymphetamine (ecstasy) on serotonin system function in humans. *Biol Psychiatry* (2000) 47(2):127-36.
- Gerra, G., Zaimovic, A., Giucastro, G., Maestri, D., Monica, C., Sartori, R., Caccavari, R., and Delsignore, R. Serotonergic function after (+/-)3,4-methylenedioxymphetamine ('Ecstasy') in humans. *Int Clin Psychopharmacol* (1998) 13(1):1-9.
- Gjedde, A. Does deoxyglucose uptake in the brain reflect energy metabolism? *Biochem Pharmacol* (1987) 36(12):1853-61.
- Gordon, C. J., Watkinson, W. P., O'Callaghan, J. P., and Miller, D. B. Effects of 3,4-methylenedioxymphetamine on autonomic thermoregulatory responses of the rat. *Pharmacol Biochem Behav* (1991) 38(2):339-44.
- Gouzoulis, E., von Bardeleben, U., Rupp, A., Kovar, K. A., and Hermle, L. Neuroendocrine and cardiovascular effects of MDE in healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology* (1993) 8(3):187-93.
- Gouzoulis-Mayfrank, E., Becker, S., Pelz, S., Tuchtenhagen, F., and Daumann, J. Neuroendocrine abnormalities in recreational ecstasy (MDMA) users: is it ecstasy or cannabis? *Biol Psychiatry* (2002a) 51(9):766-9.

- Gouzoulis-Mayfrank, E., Daumann, J., and Sass, H. [Chronic neurotoxic damage in ecstasy (MDMA) users. Review of the current state of research]. *Nervenarzt* (2002b) 73(5):405-21.
- Greer, G., and Tolbert, R. Subjective reports of the effects of MDMA in a clinical setting. *J Psychoactive Drugs* (1986) 18(4):319-27.
- Hatzidimitriou, G., McCann, U. D., and Ricaurte, G. A. Altered serotonin innervation patterns in the forebrain of monkeys treated with (+/-)3,4-methylenedioxymethamphetamine seven years previously: factors influencing abnormal recovery. *J Neurosci* (1999) 19(12):5096-107.
- Hayner, G. N., and McKinney, H. MDMA. The dark side of ecstasy. *J Psychoactive Drugs* (1986) 18(4):341-7.
- Hegerl, U., and Juckel, G. Intensity dependence of auditory evoked potentials as an indicator of central serotonergic neurotransmission: a new hypothesis. *Biol Psychiatry* (1993) 33(3):173-87.
- Henry, J. A., Jeffreys, K. J., and Dawling, S. Toxicity and deaths from 3,4-methylenedioxymethamphetamine ('ecstasy'). *Lancet* (1992) 340(8816):384-7.
- Hermle, L., Spitzer, M., Borchardt, D., Kovar, K. A., and Gouzoulis, E. Psychological effects of MDE in normal subjects. Are entactogens a new class of psychoactive agents? *Neuropsychopharmacology* (1993) 8(2):171-6.
- Howe, F. A., Maxwell, R. J., Saunders, D. E., Brown, M. M., and Griffiths, J. R. Proton spectroscopy in vivo. *Magn Reson Q* (1993) 9(1):31-59.
- Huang, S. C., Phelps, M. E., Hoffman, E. J., Sideris, K., Selin, C. J., and Kuhl, D. E. Noninvasive determination of local cerebral metabolic rate of glucose in man. *Am J Physiol* (1980) 238(1):E69-82.
- Hüther, G., and Rüter, E. *Das serotonerge System*. Uni-Med, 2000.
- Jacobs, B. L., and Azmitia, E. C. Structure and function of the brain serotonin system. *Physiol Rev* (1992) 72(1):165-229.
- Johnson, M., Letter, A. A., Merchant, K., Hanson, G. R., and Gibb, J. W. Effects of 3,4-methylenedioxyamphetamine and 3,4-methylenedioxymethamphetamine

- isomers on central serotonergic, dopaminergic and nigral neurotensin systems of the rat. *J Pharmacol Exp Ther* (1988) 244(3):977-82.
- Johnson, M. P., Hoffman, A. J., and Nichols, D. E. Effects of the enantiomers of MDA, MDMA and related analogues on [3H]serotonin and [3H]dopamine release from superfused rat brain slices. *Eur J Pharmacol* (1986) 132(2-3):269-76.
- Kish, S. J., Furukawa, Y., Ang, L., Vorce, S. P., and Kalasinsky, K. S. Striatal serotonin is depleted in brain of a human MDMA (Ecstasy) user. *Neurology* (2000) 55(2):294-6.
- Kleven, M. S., Woolverton, W. L., and Seiden, L. S. Evidence that both intragastric and subcutaneous administration of methylenedioxymethylamphetamine (MDMA) produce serotonin neurotoxicity in rhesus monkeys. *Brain Res* (1989) 488(1-2):121-5.
- Kuwert, T., Bartenstein, P., Grunwald, F., Herholz, K., Larisch, R., Sabri, O., Biersack, H. J., Moser, E., Muller-Gartner, H. W., Schober, O., et al. [Clinical value of positron emission tomography in neuromedicine. Position paper on results of an interdisciplinary consensus conference]. *Nervenarzt* (1998) 69(12):1045-60.
- Kuwert, T., Ganslandt, T., Jansen, P., Julicher, F., Lange, H., Herzog, H., Scholz, D., Aulich, A., and Feinendegen, L. E. Influence of size of regions of interest on PET evaluation of caudate glucose consumption. *J Comput Assist Tomogr* (1992) 16(5):789-94.
- Lew, R., Sabol, K. E., Chou, C., Vosmer, G. L., Richards, J., and Seiden, L. S. Methylenedioxymethamphetamine-induced serotonin deficits are followed by partial recovery over a 52-week period. Part II: Radioligand binding and autoradiography studies. *J Pharmacol Exp Ther* (1996) 276(2):855-65.
- Li, N., Wallen, N. H., Ladjevardi, M., and Hjendahl, P. Effects of serotonin on platelet activation in whole blood. *Blood Coagul Fibrinolysis* (1997) 8(8):517-23.
- Liester, M. B., Grob, C. S., Bravo, G. L., and Walsh, R. N. Phenomenology and sequelae of 3,4-methylenedioxymethamphetamine use. *J Nerv Ment Dis* (1992) 180(6):345-52; discussion 353-4.

- McCann, U. D., Mertl, M., Eligulashvili, V., and Ricaurte, G. A. Cognitive performance in (+/-) 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "ecstasy") users: a controlled study. *Psychopharmacology (Berl)* (1999) 143(4):417-25.
- McCann, U. D., Ridenour, A., Shaham, Y., and Ricaurte, G. A. Serotonin neurotoxicity after (+/-)3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA; "Ecstasy"): a controlled study in humans. *Neuropsychopharmacology* (1994) 10(2):129-38.
- McCann, U. D., Szabo, Z., Scheffel, U., Dannals, R. F., and Ricaurte, G. A. Positron emission tomographic evidence of toxic effect of MDMA ("Ecstasy") on brain serotonin neurons in human beings. *Lancet* (1998) 352(9138):1433-7.
- McGuire, P. K., Cope, H., and Fahy, T. A. Diversity of psychopathology associated with use of 3,4-methylenedioxymethamphetamine ('Ecstasy'). *Br J Psychiatry* (1994) 165(3):391-5.
- Morgan, M. J. Memory deficits associated with recreational use of "ecstasy" (MDMA). *Psychopharmacology (Berl)* (1999) 141(1):30-6.
- Morgan, M. J. Ecstasy (MDMA): a review of its possible persistent psychological effects. *Psychopharmacology (Berl)* (2000) 152(3):230-48.
- Morgan, M. J., McFie, L., Fleetwood, H., and Robinson, J. A. Ecstasy (MDMA): are the psychological problems associated with its use reversed by prolonged abstinence? *Psychopharmacology (Berl)* (2002) 159(3):294-303.
- Newberg, A., Alavi, A., and Reivich, M. Determination of regional cerebral function with FDG-PET imaging in neuropsychiatric disorders. *Semin Nucl Med* (2002) 32(1):13-34.
- Nichols, D. E. Differences between the mechanism of action of MDMA, MBDB, and the classic hallucinogens. Identification of a new therapeutic class: entactogens. *J Psychoactive Drugs* (1986) 18(4):305-13.
- Obrocki, J., Buchert, R., Vaterlein, O., Thomasius, R., Beyer, W., and Schiemann, T. Ecstasy--long-term effects on the human central nervous system revealed by positron emission tomography. *Br J Psychiatry* (1999) 175:186-8.
- O'Loinsigh, E. D., Boland, G., Kelly, J. P., and O'Boyle, K. M. Behavioural, hyperthermic and neurotoxic effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine

- analogues in the Wistar rat. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* (2001) 25(3):621-38.
- Paris, J. M., and Cunningham, K. A. Lack of serotonin neurotoxicity after intraraphe microinjection of (+)-3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA). *Brain Res Bull* (1992) 28(1):115-9.
- Parrott, A. C., and Lasky, J. Ecstasy (MDMA) effects upon mood and cognition: before, during and after a Saturday night dance. *Psychopharmacology (Berl)* (1998) 139(3):261-8.
- Parrott, A. C., Lees, A., Garnham, N. J., Jones, M., and Wesnes, K. Cognitive performance in recreational users of MDMA of 'ecstasy': evidence for memory deficits. *J Psychopharmacol* (1998) 12(1):79-83.
- Peroutka, S. J., Newman, H., and Harris, H. Subjective effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine in recreational users. *Neuropsychopharmacology* (1988) 1(4):273-7.
- Phelps, M. E., Huang, S. C., Hoffman, E. J., Selin, C., Sokoloff, L., and Kuhl, D. E. Tomographic measurement of local cerebral glucose metabolic rate in humans with (F-18)2-fluoro-2-deoxy-D-glucose: validation of method. *Ann Neurol* (1979) 6(5):371-88.
- Phelps, M. E., and Mazziotta, J. C. Positron emission tomography: human brain function and biochemistry. *Science* (1985) 228(4701):799-809.
- Price, L. H., Ricaurte, G. A., Krystal, J. H., and Heninger, G. R. Neuroendocrine and mood responses to intravenous L-tryptophan in 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) users. Preliminary observations. *Arch Gen Psychiatry* (1989) 46(1):20-2.
- Reivich, M., Kuhl, D., Wolf, A., Greenberg, J., Phelps, M., Ido, T., Casella, V., Fowler, J., Hoffman, E., Alavi, A., et al. The [18F]fluorodeoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization in man. *Circ Res* (1979) 44(1):127-37.
- Reneman, L., Booij, J., de Bruin, K., Reitsma, J. B., de Wolff, F. A., Gunning, W. B., den Heeten, G. J., and van den Brink, W. Effects of dose, sex, and long-term

- abstention from use on toxic effects of MDMA (ecstasy) on brain serotonin neurons. *Lancet* (2001a) 358(9296):1864-9.
- Reneman, L., Booij, J., Habraken, J. B., De Bruin, K., Hatzidimitriou, G., Den Heeten, G. J., and Ricaurte, G. A. Validity of [¹²³I]beta-CIT SPECT in detecting MDMA-induced serotonergic neurotoxicity. *Synapse* (2002a) 46(3):199-205.
- Reneman, L., Habraken, J. B., Majoie, C. B., Booij, J., and den Heeten, G. J. MDMA ('Ecstasy') and its association with cerebrovascular accidents: preliminary findings. *AJNR Am J Neuroradiol* (2000) 21(6):1001-7.
- Reneman, L., Majoie, C. B., Flick, H., and den Heeten, G. J. Reduced N-acetylaspartate levels in the frontal cortex of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (Ecstasy) users: preliminary results. *AJNR Am J Neuroradiol* (2002b) 23(2):231-7.
- Reneman, L., Majoie, C. B., Habraken, J. B., and den Heeten, G. J. Effects of ecstasy (MDMA) on the brain in abstinent users: initial observations with diffusion and perfusion MR imaging. *Radiology* (2001b) 220(3):611-7.
- Reneman, L., Majoie, C. B., Schmand, B., van den Brink, W., and den Heeten, G. J. Prefrontal N-acetylaspartate is strongly associated with memory performance in (abstinent) ecstasy users: preliminary report. *Biol Psychiatry* (2001c) 50(7):550-4.
- Ricaurte, G. A., DeLanney, L. E., Irwin, I., and Langston, J. W. Toxic effects of MDMA on central serotonergic neurons in the primate: importance of route and frequency of drug administration. *Brain Res* (1988a) 446(1):165-8.
- Ricaurte, G. A., Forno, L. S., Wilson, M. A., DeLanney, L. E., Irwin, I., Molliver, M. E., and Langston, J. W. (+/-)3,4-Methylenedioxymethamphetamine selectively damages central serotonergic neurons in nonhuman primates. *Jama* (1988b) 260(1):51-5.
- Ricaurte, G. A., Martello, A. L., Katz, J. L., and Martello, M. B. Lasting effects of (+/-)-3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) on central serotonergic neurons in nonhuman primates: neurochemical observations. *J Pharmacol Exp Ther* (1992) 261(2):616-22.
- Rohrig, T. P., and Prouty, R. W. Tissue distribution of methylenedioxymethamphetamine. *J Anal Toxicol* (1992) 16(1):52-3.

- Sabol, K. E., Lew, R., Richards, J. B., Vosmer, G. L., and Seiden, L. S.
Methylenedioxymethamphetamine-induced serotonin deficits are followed by partial recovery over a 52-week period. Part I: Synaptosomal uptake and tissue concentrations. *J Pharmacol Exp Ther* (1996) 276(2):846-54.
- Sanchez, V., Camarero, J., Esteban, B., Peter, M. J., Green, A. R., and Colado, M. I.
The mechanisms involved in the long-lasting neuroprotective effect of fluoxetine against MDMA ('ecstasy')-induced degeneration of 5-HT nerve endings in rat brain. *Br J Pharmacol* (2001) 134(1):46-57.
- Saunders, N. Ecstasy. In P. Walder, ed., *Ecstasy*. Bilger, 1994.
- Scheffel, U., Szabo, Z., Mathews, W. B., Finley, P. A., Dannals, R. F., Ravert, H. T., Szabo, K., Yuan, J., and Ricaurte, G. A. In vivo detection of short- and long-term MDMA neurotoxicity--a positron emission tomography study in the living baboon brain. *Synapse* (1998) 29(2):183-92.
- Schmidt, C. J., Black, C. K., Abbate, G. M., and Taylor, V. L.
Methylenedioxymethamphetamine-induced hyperthermia and neurotoxicity are independently mediated by 5-HT₂ receptors. *Brain Res* (1990) 529(1-2):85-90.
- Schmidt, C. J., and Taylor, V. L. Direct central effects of acute methylenedioxymethamphetamine on serotonergic neurons. *Eur J Pharmacol* (1988) 156(1):121-31.
- Schmoldt, A. Pharmakologische und toxikologische Aspekte. In: Thomasius R, ed. *Ecstasy - Wirkungen, Risiken, Interventionen*. Stuttgart: Ferdinand Enke Verlag, 1999: 23-38. (1999) .
- Schreckenberger, M., Gouzoulis-Mayfrank, E., Sabri, O., Arning, C., Zimny, M., Zeggel, T., Wagenknecht, G., Kaiser, H. J., Sass, H., and Buell, U. 'Ecstasy'-induced changes of cerebral glucose metabolism and their correlation to acute psychopathology. An 18-FDG PET study. *Eur J Nucl Med* (1999) 26(12):1572-9.
- Schuster, P., Lieb, R., Lamertz, C., and Wittchen, H. U. Is the use of ecstasy and hallucinogens increasing? Results from a community study. *Eur Addict Res* (1998) 4(1-2):75-82.

- Seiden, L. S., Commins, D. L., Vosmer, G., Axt, K., and Marek, G. Neurotoxicity in dopamine and 5-hydroxytryptamine terminal fields: a regional analysis in nigrostriatal and mesolimbic projections. *Ann N Y Acad Sci* (1988) 537:161-72.
- Seiden, L. S., and Sabol, K. E. Methamphetamine and methylenedioxymethamphetamine neurotoxicity: possible mechanisms of cell destruction. *NIDA Res Monogr* (1996) 163:251-76.
- Semple, D. M., Ebmeier, K. P., Glabus, M. F., O'Carroll, R. E., and Johnstone, E. C. Reduced in vivo binding to the serotonin transporter in the cerebral cortex of MDMA ('ecstasy') users. *Br J Psychiatry* (1999) 175:63-9.
- Sharkey, J., McBean, D. E., and Kelly, P. A. Alterations in hippocampal function following repeated exposure to the amphetamine derivative methylenedioxymethamphetamine ("Ecstasy"). *Psychopharmacology (Berl)* (1991) 105(1):113-8.
- Slikker, W., Jr., Ali, S. F., Scallet, A. C., Frith, C. H., Newport, G. D., and Bailey, J. R. Neurochemical and neurohistological alterations in the rat and monkey produced by orally administered methylenedioxymethamphetamine (MDMA). *Toxicol Appl Pharmacol* (1988) 94(3):448-57.
- Speck A, R. S. Forschungsinitiative zur zielgerichteten Ecstasy-Prävention - Repräsentativbefragung zum Drogenkonsum schleswig-holsteinischer SchülerInnen. Studie im Auftrag des Ministeriums für Arbeit, Gesundheit und Soziales des Landes Schleswig-Holstein. (1999) .
- Sprague, J. E., Everman, S. L., and Nichols, D. E. An integrated hypothesis for the serotonergic axonal loss induced by 3,4-methylenedioxymethamphetamine. *Neurotoxicology* (1998) 19(3):427-41.
- Steele, T. D., Nichols, D. E., and Yim, G. K. Stereochemical effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) and related amphetamine derivatives on inhibition of uptake of [3H]monoamines into synaptosomes from different regions of rat brain. *Biochem Pharmacol* (1987) 36(14):2297-303.
- Suehiro, M., Scheffel, U., Ravert, H. T., Dannals, R. F., and Wagner, H. N., Jr. [11C](+)McN5652 as a radiotracer for imaging serotonin uptake sites with PET. *Life Sci* (1993) 53(11):883-92.

- Tashiro, M., Juengling, F. D., Reinhardt, M. J., Brink, I., Hoegerle, S., Mix, M., Kubota, K., Yamaguchi, K., Itoh, M., Sasaki, H., et al. Reproducibility of PET brain mapping of cancer patients. *Psychooncology* (2000) 9(2):157-63.
- Thomasius, R. *Ecstasy - Wirkungen, Risiken, Interventionen : ein Leitfaden für die Praxis*. Enke, 1999.
- Thomasius, R. *Ecstasy : eine Studie zu gesundheitlichen und psychosozialen Folgen des Missbrauchs ; mit 90 Tabellen*. Wiss. Verl.-Ges., 2000.
- Thurfjell, L., Bohm, C., and Bengtsson, E. CBA--an atlas-based software tool used to facilitate the interpretation of neuroimaging data. *Comput Methods Programs Biomed* (1995) 47(1):51-71.
- Vaiva, G., Boss, V., Bailly, D., Thomas, P., Lestavel, P., and Goudemand, M. An 'accidental' acute psychosis with ecstasy use. *J Psychoactive Drugs* (2001) 33(1):95-8.
- Verebey, K., Alrazi, J., and Jaffe, J. H. The complications of 'ecstasy' (MDMA). *Jama* (1988) 259(11):1649-50.
- Whitaker-Azmitia, P. M., and Aronson, T. A. 'Ecstasy' (MDMA)-induced panic. *Am J Psychiatry* (1989) 146(1):119.
- Wienhard, K., Eriksson, L., Grooten, S., Casey, M., Pietrzyk, U., and Heiss, W. D. Performance evaluation of the positron scanner ECAT EXACT. *J Comput Assist Tomogr* (1992) 16(5):804-13.
- Wilkerson, G., and London, E. D. Effects of methylenedioxymethamphetamine on local cerebral glucose utilization in the rat. *Neuropharmacology* (1989) 28(10):1129-38.
- Wolff, K., Hay, A. W., Sherlock, K., and Conner, M. Contents of "ecstasy". *Lancet* (1995) 346(8982):1100-1.

8 DANKSAGUNGEN

Bei meinem Doktorvater Prof. Dr. med. R. Thomasius möchte ich mich aufrichtig für die freundliche Überlassung des Themas bedanken.

Dr. Ralph Buchert möchte ich herzlich für seine bereitwillige Hilfe und geduldige Betreuung bei der Durchführung dieser Arbeit danken. Ohne seine stets freundliche Unterstützung, seinen persönlichen Einsatz und sein manchmal grenzenlos scheinende Fachkenntnis wäre mir vieles weitaus schwerer gefallen!

Stellvertretend für die gesamte Klinik für Nuklearmedizin möchte ich Prof. Dr. M. Clausen, Prof. Dr. J. Mester und Frau U. Schulte nachdrücklich Dank aussprechen. Alle Mitarbeiter haben mich dort sehr entgegenkommend bei meiner Arbeit unterstützt.

Dr. med. J. Obrocki möchte ich für viele anregende Diskussionen und Hilfestellungen besonderen Dank sagen.

Nicht zuletzt danke ich meinen Eltern und meiner Familie für ihre Unterstützung und ihren Beistand, die mir das Studium und diese Arbeit erst ermöglicht haben.

9 TABELLARISCHER LEBENSLAUF

Name:	Ole Väterlein
Geboren am:	4.2.1975 in Hamburg
Anschrift:	Lehmweg 56, 20251 Hamburg
Schulbesuche:	1981-1985 Grundschule Klosterbergen in Reinbek 1985-1994 Sachsenwald-Gymnasium in Reinbek 1990 Bedford Road Collegiate in Saskatoon, Canada
Studium:	1994 Immatrikulation für Humanmedizin an der Humboldt-Universität zu Berlin 1996 Physikum und Studienortswechsel an die Universität Hamburg 1998 1. Staatsexamen 1999 Forschungsaufenthalt an der Johns Hopkins University, Baltimore, USA 8/2000 2. Staatsexamen 2000/01 Praktisches Jahr: Wahlfach Neuroradiologie am UKE, Chirurgisches Tertial in Haverfordwest, Wales, UK 11/2001 3. Staatsexamen 1/2002-6/'03 AiP Neuroradiologie UKE

Ausgewählte Publikationen:

Obrocki, J., Buchert, R., Vaterlein, O., et al.:
Ecstasy - long-term effects on the human central nervous system revealed by
positron emission tomography. Br J Psychiatry (1999) 175:186-8.

Poster-Präsentation auf dem Annual Neuroscience Meeting in Miami Beach, USA:
„Factor Analysis of Dynamic PET Studies..." 25.10.1999

Buchert, R., Obrocki, J., Thomasius, R., et al.:
Long-term effects of 'ecstasy' abuse on the human brain studied by FDG PET.
Nucl Med Commun (2001) 22(8):889-97.

Kucinski, T., Vaterlein, O., Glauche, V., et al.:
Correlation of apparent diffusion coefficient and computed tomography density in
acute ischemic stroke. Stroke (2002) 33(7):1786-91.

10 ERKLÄRUNG

Ich versichere ausdrücklich, daß ich die Arbeit selbständig 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 des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe, und daß ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.