

Klinik für Nuklearmedizin
(Direktor: Prof. Dr. med. M. Clausen)
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

LÄNGSSCHNITT-UNTERSUCHUNG DER NEUROTOXIZITÄT VON MDMA

Dissertation

zur

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

von

JOHANN-ULRICH GECK
aus Göttingen

Hamburg, 2004

Angenommen vom Fachbereich Medizin

der Universität Hamburg am:

Veröffentlicht mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin

der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende:

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter/in:

Prüfungsausschuss: 3. Gutachter/in:

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Ecstasy	1
1.2	Ziel und Aufgabenstellung	2
2	Material und Methoden	3
2.1	Probanden	3
2.1.1	Rekrutierung und Screening	3
2.1.2	Aktuelle Ecstasykonsumenten	6
2.1.3	Ehemalige Ecstasykonsumenten	6
2.2	[¹¹ C](+)McN5652	8
2.3	Positronen-Emissions-Tomographie	8
2.4	Preprocessing der Daten	9
2.4.1	Bewegungskorrektur	9
2.4.2	Normalisierung	10
2.4.3	Volumes of interest (VOI)	11
2.5	Kinetic Modeling	12
2.6	Statistische Analyse	12
3	Ergebnisse	14
3.1	Aktuelle Ecstasykonsumenten	14
3.2	Ehemalige Ecstasykonsumenten	17
4	Diskussion.....	19
4.1	Ziel und Aufgabenstellung	19
4.2	Ergebnisse	20
4.2.1	Aktuelle Ecstasy-Konsumenten	20
4.2.2	Ehemalige Ecstasykonsumenten	23
4.3	[¹¹ C](+)McN5652	23
4.4	Modeling (DVR)	24
4.5	Schlussfolgerungen	26
5	Zusammenfassung	28
6	Literaturverzeichnis	30
	Danksagung.....	36
	Lebenslauf	37
	Erklärung	38

1 Einleitung

1.1 Ecstasy

In den letzten Jahren erlangte die synthetische Modedroge 3,4-Methylenedioxyamphetamin (MDMA), bekannt unter dem Namen Ecstasy, in den westlichen Industriestaaten eine hohe Bedeutung, besonders im Kreis der Techno- und Raver-Szene. Heute geht man von mehreren Millionen Usern aus, die regelmäßig Ecstasy konsumieren¹. Durch diese Tatsache gewinnt Ecstasy gesundheitspolitische Bedeutung und wurde zunehmend zum Gegenstand wissenschaftlicher Arbeiten.

MDMA ist ein Methamphetaminderivat und wurde zuerst 1914 in Deutschland synthetisiert und als Appetit-Zügler eingesetzt². Die Wirkung von Ecstasy beruht auf einer Serotonin-Freisetzung und Wiederaufnahmehemmung³. Subjektiv werden u.a. Wahrnehmungen wie Euphorie, Nähe zu anderen Menschen und Antriebssteigerung^{4,5} jedoch auch negative Empfindungen wie Konzentrationsstörungen, Angst und Depression beschrieben⁶. Die durchschnittliche orale Dosis besteht aus 1-2 Tabletten (jede Tablette enthält 60-120mg MDMA; Standard-Dosis von 0,75-4,00 mg pro KG bei Personen von 60-80kg)⁷, jedoch benötigen Konsumenten mit regelmäßigem Mißbrauch höhere Dosen, was zu einer Zunahme der unerwünschten Nebenwirkungen führt⁸.

Wie in zahlreichen Tierversuchen nachgewiesen wurde, scheinen Amphetaminanaloge neurotoxische Wirkungen zu haben. In Versuchen mit Nagetieren beeinflusste MDMA selektiv serotonerge (5-HT) Neurone nach Einfach- oder Mehrfachdosen^{9,10,11,12}. Die Neurotoxizität schien hierbei auf die Axonendigungen beschränkt zu sein^{13,14}.

Studien mit Affen zeigten anhaltende Reduktion von 5-HT, 5-Hydroxyindolessigsäure und der Serotonin-Transporter 2 Wochen und 18 Monate nach Verabreichung von MDMA¹⁰.

Moderne bildgebende Verfahren wie die Positronen Emissions Tomographie (PET) bieten die Möglichkeit, mit Hilfe von selektiven Tracern den Funktionsstatus bestimmter Neuronengruppen, wie z.B. serotonerge Neurone, bildlich darzustellen. Das mit dem radioaktiven Kohlenstoffisotop ¹¹C markierte Molekül [¹¹C](+)McN5652, welches selektiv an den Serotonin-Rücktransporter (SERT) bindet^{15,16,17,18}, erlaubt eine quantitative Beurteilung des Status des serotonergen Systems am Gehirn des lebenden Menschen. Die Bindung des [¹¹C](+)McN5652 wird komplett durch einen Serotonin Wiederaufnahmehemmer blockiert¹⁸.

1.2 Ziel und Aufgabenstellung

Über die Auswirkungen von langfristigem MDMA-Abusus auf das serotonerge System im menschlichen Gehirn liegen zur Zeit wenig Forschungsergebnisse vor. Gegenstand der vorliegenden Arbeit war daher, zwei Probandengruppen – 9 ehemalige und 15 aktuelle Ecstasy-Konsumenten – auf Langzeitveränderungen und deren Reversibilität im serotonergen System mit Hilfe von drei aufeinanderfolgenden PET-Aufnahmen mit dem Ligand [^{11}C](+)-McN5652 zu untersuchen.

2 Material und Methoden

2.1 Probanden

2.1.1 Rekrutierung und Screening

Die Rekrutierung der Probanden wurde von der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie 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 dann 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^{19,20,21,16} durchgeführt. In dieser Erstuntersuchung erfolgte eine Einteilung in vier Gruppen nach folgenden Kriterien: aktuelle Ecstasykonsumenten (A), ehemalige Ecstasykonsumenten (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). Aus diesen vier Gruppen wurden lediglich die Gruppe der ehemaligen und der aktuellen Ecstasykonsumenten den Verlaufsuntersuchungen unterzogen und sind Gegenstand der vorliegenden Arbeit. 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) basiert²². 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 Haarproben²³. Die Haarproben wurden mittels Gaschromatographie oder Massenspektrometer auf Amphetamine, Metamphetamine und die folgenden Methylenedioxyamphetamine untersucht: Methylenedioxyamphetamin (MDMA), Methylenedioxyamphetamin (MDA),

Methylendioxy-N-ethylamphetamin (MDEA) und Methylbenzodioxolyl-butamin (MBDB). Daten aus den Haarproben sind in Tabelle 2.2 angegeben. Die Ecstasykonsumdaten der letzten 6 Monate vor Untersuchung, welche von den Probanden angegeben wurden, stimmten mit den Ergebnissen der Haaranalyse überein. Des weiteren konnte anhand der Haaranalyse bewiesen werden, daß die Aktuellen Ecstasykonsumenten Ecstasy konsumierten. In der Gruppe der Ehemaligen Ecstasykonsumenten konnte bei lediglich 2 Probanden MDMA im Haar nachgewiesen werden. Im Mittel lag die Länge der untersuchten Haarproben bei den Ehemaligen Ecstasykonsumenten bei 5,0 cm (Tabelle 2.2) so daß der Nachweis des Drogenkonsum auf die letzten 6 Monate vor PET-Untersuchung beschränkt war. Die Zunahme der Haarlänge variiert je nach Person zwischen 0,6 bis 3,4 cm/Monat⁶¹. In der Erstuntersuchung gaben die Probanden im Interview die Zeit seit letzter Ecstasyeinnahme mit einem Mittelwert von 11 Monaten an (Tabelle 2.3). Aus diesem Grund steht die Tatsache, daß bei Erstuntersuchung nur bei 2 ehemaligen Ecstasykonsumenten im Haar Ecstasy nachgewiesen werden konnte, nicht im Widerspruch zu der Aussage der Probanden in dieser Gruppe, vorher chronischen Ecstasykonsum betrieben zu haben. Auf der anderen Seite konnten so die Daten aus der Haaranalyse früheren chronischen Ecstasykonsum nicht eindeutig beweisen. Der Nachweis, daß in der Gruppe der Ehemaligen Ecstasykonsumenten zwischen den PET-Untersuchungen kein chronischer Mißbrauch von Ecstasy stattfand, konnte jedoch erbracht werden. Nur in einer Probe bei der Verlaufsuntersuchung 2 war MDMA nachweisbar, und zwar in einer Menge, die dem Konsum einer Ecstasytablette in den letzten 6 Monaten entsprach. Der Proband wurde folglich nicht von der Untersuchung ausgeschlossen.

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, Barbiturate, 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. Bei der Erstuntersuchung führte die Bestätigung des positiven Urintests durch Blutuntersuchungen nachträglich zum Ausschluss zweier Probanden. Die PET-Untersuchung eines weiteren Probanden konnte nicht ausgewertet werden, da dieser um vorzeitigen Abbruch der Aufnahme bat. Die aktuellen- und ehemaligen Ecstasy-Konsumenten wurden zu zwei weiteren Verlaufsuntersuchungen einbestellt. Zu beiden Untersuchungen kamen 16

aktuelle Konsumenten und 13 ehemalige Konsumenten. Ein aktueller Konsument wurde nachträglich ausgeschlossen, da die Angaben zum Drogenkonsum nicht mit dem Untersuchungsergebnis der Haarprobe übereinstimmten. Vier der ehemaligen Konsumenten wurden ausgeschlossen, da nach der Erstuntersuchung (U1) wieder Ecstasy eingenommen wurde (mehr als 1 Tablette in den letzten 6 Monaten vor der jeweiligen Verlaufsuntersuchung). Die Zeit zwischen Erstuntersuchung (U1) und erster Verlaufsuntersuchung 1 (U2) betrug $14,1 \pm 2,5$ Monate bei den aktuellen Konsumenten und $13,2 \pm 1,7$ Monate bei den ehemaligen Konsumenten, das Intervall zwischen Verlaufsuntersuchung 1 und Verlaufsuntersuchung 2 (U3) betrug bei den aktuellen Konsumenten $10,8 \pm 1,4$, bei den ehemaligen Konsumenten $11,3 \pm 2,8$ Monate (Mittelwert ± 1 Standardabweichung). Die demographischen Daten sind in Tabelle 2.1 zusammengestellt.

	Erstuntersuchung (U1)		Verlaufsuntersuchung 1 (U2)		Verlaufsuntersuchung 2 (U3)	
	AK	EK	AK	EK	AK	EK
n	15	9	15	9	15	9
Alter [Jahre]	$23,8 \pm 3,8$ (19-31)	$25,5 \pm 5,4$ (19-36)	$25,2 \pm 3,78$ (20-32)	$26,6 \pm 5,32$ (20-37)	$26,07 \pm 3,79$ (21-33)	$27,6 \pm 5,17$ (21-38)
Geschlecht: m/w	10 / 5	6 / 3	10 / 5	6 / 3	10 / 5	6 / 3

Tabelle 2.1: Demographische Daten. Mittelwert $\pm$ eine Standardabweichung, (Minimum-Maximum). AK: aktuelle Konsumenten; EK: ehemalige Konsumenten

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.

	Erstuntersuchung (U1)		Verlaufsuntersuchung 1 (U2)		Verlaufsuntersuchung 2 (U3)	
	AK	EK	AK	EK	AK	EK
Haarlänge [cm]	4,7 ± 2,4 (1,0-10,0)	5,3 ± 2,9 (2,0-12,0)	7,8 ± 7,4 (1,5-25,0)	11,1 ± 15,0 (2,0-42,0)	8,0 ± 8,2 (1,5-25,0)	8,8 ± 11,4 (1,0-32,0)
Haarmenge [mg]	41,9 ± 22,5 (6,0-73,0)	56,4 ± 9,7 (41,0-71,0)	43,3 ± 23,1 (15,0-84,0)	55,3 ± 19,9 (17,0-71,0)	45,9 ± 16,5 (13,0-66,0)	38,8 ± 17,4 (8,0-53,0)
Amphetamine [µg/g Haar]	0,44 ± 1,45 (0,00-5,25)	0,00 ± 0,00 (0,00-0,00)	0,55 ± 1,75 (0,00-6,75)	0,00 ± 0,00 (0,00-0,00)	0,68 ± 2,49 (0,00-9,65)	0,00 ± 0,00 (0,00-0,00)
MDMA [µg/g Haar]	7,51 ± 13,5 (0,00-50,10)	0,06 ± 0,14 (0,00-0,43)	3,20 ± 6,83 (0,00-22,20)	0,00 ± 0,00 (0,00-0,00)	3,27 ± 6,77 (0,00-26,76)	0,13 ± 0,39 (0,00-1,16)
MDA [µg/g Haar]	0,33 ± 0,49 (0,00-1,54)	0,00 ± 0,00 (0,00-0,00)	0,07 ± 0,22 (0,00-0,86)	0,00 ± 0,00 (0,00-0,00)	0,07 ± 0,22 (0,00-0,87)	0,00 ± 0,00 (0,00-0,00)
MDEA [µg/g Haar]	0,71 ± 1,01 (0,00-2,92)	0,00 ± 0,00 (0,00-0,00)	0,00 ± 0,00 (0,00-0,00)	0,00 ± 0,00 (0,00-0,00)	0,00 ± 0,00 (0,00-0,00)	0,00 ± 0,00 (0,00-0,00)

Tabelle 2.2: Daten aus der Haaranalyse: Mittelwert ± eine Standardabweichung, (Minimum-Maximum). AK: aktuelle Konsumenten; EK: ehemalige Konsumenten; Metamphetamine waren in nur einer Haarprobe (0,20µg/g bei einem aktuellen Konsumenten, Verlaufsuntersuchung 2), MBDB waren in keiner Haarprobe nachweisbar.

2.1.2 Aktuelle Ecstasykonsumenten

Einschlusskriterium für diese Gruppe bei Erstuntersuchung 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 15 Probanden (5 weiblich, 10 männlich) mit einem Durchschnittsalter von $23,8 \pm 3,8$ Jahren bei der Erstuntersuchung in diese Gruppe eingeschlossen. Die Daten zur Drogenanamnese finden sich detailliert in Tabelle 2.3 und 2.4.

2.1.3 Ehemalige Ecstasykonsumenten

In diese Gruppe konnten insgesamt 9 Probanden (3 weiblich, 6 männlich) eingeschlossen werden. Das Durchschnittsalter lag bei $25,5 \pm 5,4$ Jahren bei der Erstuntersuchung. Einschlusskriterium für diese Gruppe bei Erstuntersuchung 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. Genaue Übersicht siehe Tabelle 2.3 und 2.4.

	Erstuntersuchung (U1)		Verlaufsuntersuchung 1 (U2)		Verlaufsuntersuchung 2 (U3)	
	AK	EK	AK	EK	AK	EK
Kumulierte Ecstasy-Dosis [Tabletten]	618 ± 590 (13-1776)	1131 ± 1018 (78-3122)	683 ± 630 (13-1834)	1133 ± 1019 (80-3122)	733 ± 652 (14-1869)	1134 ± 1020 (81-3124)
Dauer der Einnahme [Monate]	45,5 ± 30,1 (10-120)	57,3 ± 24,9 (24-98)	55,7 ± 26,7 (18-115)	60,1 ± 27,7 (18-98)	66,5 ± 31,1 (27-140)	70,5 ± 30,2 (18-121)
Dauer der Abstinenz am Tag der PET [Tage]	24 ± 14 (4-50)	340 ± 400 (90-1232)	73 ± 97 (4-253)	550 ± 359 (170-1370)	130 ± 173 (5-486)	760 ± 455 (84-2352)
Alter bei der ersten Einnahme [Jahre]	19,9 ± 3,9 (14-27)	19,2 ± 4,3 (15-28)				

Tabelle 2.3: Anamnese des Ecstasygebrauchs. Mittelwert ± eine Standardabweichung, (Minimum-Maximum) AK: aktuelle Konsumenten; EK: ehemalige Konsumenten

	Erstuntersuchung (U1)		Verlaufsuntersuchung 1 (U2)		Verlaufsuntersuchung 2 (U3)	
	AK	EK	AK	EK	AK	EK
Ecstasydosis in den letzten 6 Monaten [Tabletten]	38,7 ± 37,3	1,5 ± 3,3	24,3 ± 42,5	0,1 ± 0,3	22,2 ± 31,9	0,1 ± 0,3
Cannabisdosis in den letzten 6 Monaten [g]	27,5 ± 63,3	148 ± 235	17,6 ± 35,0	86 ± 146	22,8 ± 61,1	83 ± 151
Kokaindosis in den letzten 6 Monaten [g]	2,1 ± 5,2	0,7 ± 1,3	1,9 ± 4,9	2,8 ± 5,5	2,6 ± 5,6	3,4 ± 9,8
Typische Alkoholdosis in den letzten 6 Monaten [g/Woche]	85,1 ± 77,2	163,6 ± 150,5	122,4 ± 180,4	125,7 ± 151,9	122,4 ± 113,9	80,1 ± 92,9
Typische Nikotindosis in den letzten 6 Monaten [Zigaretten/Woche]	62,3 ± 68,2	135 ± 82	56,5 ± 70,7	126 ± 65	66,4 ± 68,1	111 ± 80

Tabelle 2.4: Drogenanamnese, Mittelwert ± eine Standardabweichung, AK: aktuelle Konsumenten; EK: ehemalige Konsumenten

2.2 [¹¹C](+)McN5652

Der Tracer [¹¹C](+)McN5652 wurde von der Zyklotron/Radiochemie-Gruppe der Klinik für Nuklearmedizin des UKE hergestellt. Die Herstellung erfolgte wie von Suehiro et al, beschrieben^{20,21}. 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 (176 ± 97 (31-561)). Die applizierten Dosen finden sich in Tabelle 2.5.

	Erstuntersuchung (U1)		Verlaufsuntersuchung 1 (U2)		Verlaufsuntersuchung 2 (U3)	
	AK	EK	AK	EK	AK	EK
Radioaktivität [MBq]	468,6 ± 106,8 (324-700)	438,9 ± 58,1 (294-459)	460,5 ± 64,3 (330-533)	519,9 ± 54,5 (420-602)	491,6 ± 50,3 (389-581)	444,3 ± 72,9 (355-540)
Spez. Aktivität bei der Injektion [GBq/μmol]	57,0 ± 56,3 (14-203)	48,4 ± 23,4 (18-82)	122,6 ± 58,4 (69-293)	103,3 ± 31,9 (48-153)	73,2 ± 33,0 (34,5-140)	62,5 ± 27,4 (31-122)
Stoffmenge [nmol]	15,5 ± 10,27 (1,6-35,3)	12,2 ± 8,3 (5,4-27,5)	4,3 ± 1,6 (1,5-7,4)	5,6 ± 2,7 (3,5-12,5)	8,1 ± 3,7 (3,3-14,4)	8,1 ± 2,8 (2,9-11,8)

Tabelle 2.5: Injizierte Dosen. Mittelwert ± eine Standardabweichung, AK: aktuelle Konsumenten; EK: ehemalige Konsumenten

2.3 Positronen-Emissions-Tomographie

Für die PET-Bildgebung wurde das Vollring-Ganzkörper-System ECAT EXACT 921/47 (Siemens/CTI, Knoxville, TN, USA) eingesetzt²⁴. Dieses System erstellt in einem axialen Bildfeld von 16,2 cm 47 transversale Schnitte mit einer Schichtdicke von 3,4 mm.

Um die Kopfbewegungen während der Aufnahme zu minimieren, wurden die Probanden mit einer thermoplastischen Maske an einem speziellen Kopfhalter fixiert (Tru-Scan Imaging, Annapolis, MD). Zur Schwächungskorrektur wurde vor der Tracerinjektion eine Transmissionsmessung mit 3 rotierenden ⁶⁸Ge – Stäben durchgeführt, die jeder eine Aktivität von 70 MBq hatten. Nach der Transmissionsmessung wurde die Injektion von [¹¹C](+)McN5652 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 und eine totale Aufnahmezeit von 90 Minuten umfasste (9 x 20, 6 x 30, 4 x 60, 5 x 120, 8 x 300 und 3 x 600 Sekunden). 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 und variierender Detektorempfindlichkeit korrigiert. Danach wurden die Sinogramme 3D-geglättet durch Anwendung eines 3 x 3 x 3 Binomialkerns (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 der rekonstruierten Schicht lag bei etwa 9 mm voller Breite bei halbem Maximum (FWHM). Es wurde keine Streukorrektur durchgeführt.

2.4 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-Softwarepaket eingesetzt wurde (Version 2.25 für Windows NT, Medical Imaging Software, Zürich, Schweiz, ²⁵). Im Anschluß an die Formatkonvertierung erfolgte die Drehung der Bilder um 180° sowie die Zerschneidung des dynamischen 4D-Datensatzes in 35 3D-Datensätze (MRIcro 1,30 ²⁶). Jeder 3D-Datensatz enthielt einen einzelnen Frame des dynamischen Datensatzes.

2.4.1 Bewegungskorrektur

Trotz der Fixierung mit individueller thermoplastischer Maske konnten Kopfbewegungen nicht vermieden werden. In einigen Fällen traten sogar Bewegungen bis zu 1 cm auf. Um die verbleibende Kopfbewegung zu korrigieren, wurden die Frames 12 bis 35 (4. bis 90. min p.i.) mittels des Realign-Tool des SPM-Softwarepackets bearbeitet (Welcome Department of Cognitive Neurology, Institute of Neurology, University College, London, ²⁷) (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 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 genannten vorangegangenen angewendet, unter der Annahme, dass während der ersten 4 Minuten der Aufnahmezeit keine nennenswerte Bewegung stattfand.

Bild 2.1 Probandin mit thermoplastischer Maske zur Vermeidung von Bewegungsartefakten



2.4.2 Normalisierung

Um eine standardisierte Auswertung mit festgelegten VOIs (= Volume of Interest) zu ermöglichen, wurden die individuellen Bilder jedes Probanden stereotaktisch normalisiert mittels des Normalize-Tools von SPM99 (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.) mit einem zuvor definierten Template (ein aus 9 [^{11}C](+) McN5652 PET-Aufnahmen erzeugtes Mean aus einer vorangegangenen Findungsstudie) verglichen. 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 mm 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 mittels visueller Kontrolle überprüft (Vergleich der normalisierten individuellen Bilder mit dem Template unter Zuhilfenahme von Fadenkreuzen).

2.4.3 Volumes of interest (VOI)

Ausgehend von vorliegenden Veröffentlichungen wurden bei der Erstuntersuchung die nachfolgenden Hirnstrukturen für die Überprüfung der Hypothese einer ecstasyinduzierten Veränderung der SERT-Verfügbarkeit herangezogen^{28,29,30}: 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 Kinetic-Modeling gewählt. In der Erstuntersuchung konnte nur im Mesencephalon eine statistisch signifikante Reduktion der SERT-Verfügbarkeit bei den aktuellen Konsumenten im Vergleich zu allen anderen Gruppen festgestellt werden³¹. Daher konzentrierte sich die Auswertung der Längsschnittuntersuchung nur auf diese Region. 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. Bild 2.2 a+b)^{32,33}.

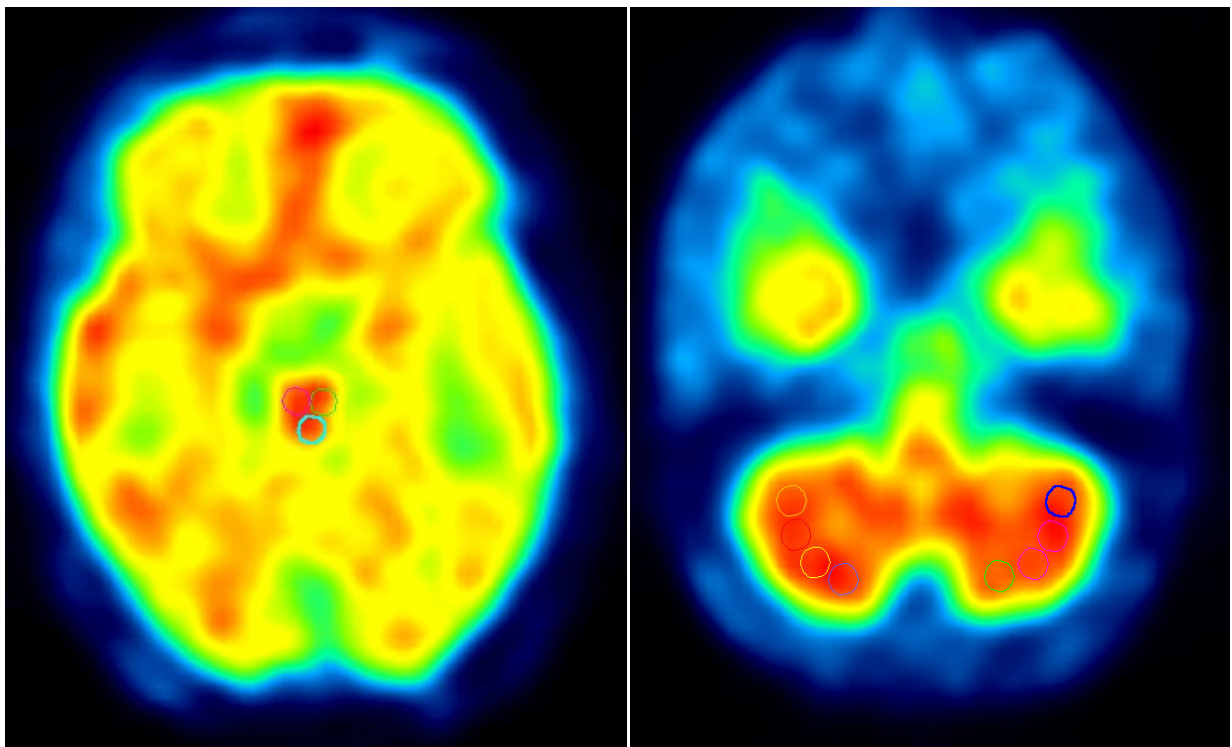


Bild 2.2 a + b Volumes of Interest für Mesencephalon (links) und Cerebellum (rechts)

Es wurden keine individuellen Anpassungen vorgenommen. Reproduzierbarkeit war daher gewährleistet. In einigen Fällen mußte die Cerebellum-VOI manuell angepasst werden, da das Cerebellum teilweise außerhalb des Gesichtsfeldes des PET-Scanners lag.

2.5 Kinetic Modeling

Das Modeling wurde auf Voxelbasis durchgeführt. Verhältnisse des Verteilungsraumes (=Distribution volume ratio, DVR) wurden mittels der graphischen Referenzgewebemethode für reversible Bindung nach Ichise et al. ermittelt (Ichise noninvasive plot)^{34,35}. Bei dieser Methode wird zunächst die Zeitaktivitätskurve (= time activity curve, TAC) für die Referenzregion aus den Mittelwerten der entsprechenden VOI errechnet. Mit der Ichise-Methode kann dann für jedes einzelne Voxel das DVR berechnet und graphisch als sogenanntes parametrisches Bild dargestellt werden. In dieses individuelle Bild wurden die im Template definierten VOIs kopiert (s. Bild 2.2) und das jeweilige DVR der Struktur aus den Voxeln der VOI gemittelt.

2.6 Statistische Analyse

Folgende a-priori-Vorhersagen wurden getroffen:

(H1) Die Serotonin-Transporterverfügbarkeit nähert sich bei Ecstasyabstinenz normalen Werten, bei anhaltendem Ecstasykonsum nimmt die Verfügbarkeit weiter ab oder bleibt auf niedrigem Niveau konstant..

Die Analyse der SERT-Verfügbarkeit (DVR) im Verlauf beschränkte sich auf die Region des Mesencephalon, da sich in der Erstuntersuchung nur in diesem Bereich statistisch signifikante Gruppenunterschiede zeigten³¹.

In beiden Probandengruppen, aktuelle und ehemalige Konsumenten, wurden die Messdaten des DVR und des Drogenkonsums der jeweiligen Untersuchungszeitpunkte zunächst mit nicht-parametrischer, 2seitiger Rangvarianzanalyse (Friedmantest) separat verglichen. Konnte mit dem Friedmantest ein signifikanter Unterschied ($p \leq 0,05$) zwischen den 3 Zeitpunkten gezeigt werden, wurden Post-hoc-Tests für paarweise Vergleiche durchgeführt (U2 vs. U1, U3 vs. U2, and U3 vs. U1). In diesem Falle wurde der Vorzeichenrangtest von Wilcoxon für verbundene Stichproben angewendet. Wenn der Test das Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ erreicht hatte, wurde ein Effekt als statistisch signifikant angesehen.

Der Verlauf der SERT-Verfügbarkeit im Mesencephalon bei aktuellen Ecstasykonsumenten wurde weiterhin mit parametrischer, univariater Varianzanalyse bei wiederholten Messungen ausgewertet. Die Signifikanz von Innersubjekteffekten wurde berechnet, indem, abhängig vom Ergebnis des Mauchly-Sphärizität-Tests, entweder Sphärizität angenommen oder die Greenhouse-Geisser F-Korrektur verwendet wurde. Normalverteilung der SERT-Verfügbarkeit zu den verschiedenen Zeitpunkten U1, U2 und U3 wurde mit der Kolmogorov-Smirnov-Methode geprüft.

Um mutmaßliche Interaktionen zwischen der SERT-Verfügbarkeit und der Ecstasy-Konsumintensität im Verlauf der unterschiedlichen Messungen in der Gruppe der aktuellen Konsumenten ermitteln zu können, wurde eine Variable ΔI zur Klassifizierung von Veränderungen der Konsumintensität nach dem folgenden Schema gebildet: $\Delta I = -1$ („verminderte Intensität“), wenn die Anzahl der konsumierten Ecstasy-Tabletten in den letzten 6 Monaten vor der PET-Untersuchung kleiner bei der zweiten Verlaufsuntersuchung als bei der Erstuntersuchung war ($n=11$), im umgekehrten Falle galt $\Delta I = 1$ („gleiche oder erhöhte Intensität“) ($n=4$). Dann wurde die univariate Varianzanalyse mit ΔI als fixem Zwischensubjekt-Faktor wiederholt.

Um anhand der erfaßten Daten eine Aussage über den Verlauf der SERT-Verfügbarkeit bei unterschiedlichem Ecstasy-Konsum und die hier mutmaßlich vorhandene Korrelation machen und deren Ausmaß quantifizieren zu können, benötigten wir vergleichbare Variablen für jede Untersuchung. In der Annahme, daß Unterschiede in der Dosis pro Zeiteinheit Unterschiede im DVR hervorrufen, war die Konsumintensität ein geeignetes Maß, in diesem Falle die konsumierten Tabletten in den letzten 6 Monaten vor der jeweiligen Untersuchung (XTCD6). Die Untersuchungspunkte wurden mit einer Geraden gefittet: $\{x,y\} = \{1, XTCD6(U1)\}$, $\{2, XTCD6(U2)\}$, und $\{3, XTCD6(U3)\}$. Die Steigung der Geraden ($dXTCD6$) stand als Maß für die Veränderung der Konsumintensität. Die Daten der 3 Untersuchungszeitpunkte $\{x,y\} = \{1, DVR(U1)\}$, $\{2, DVR(U2)\}$, und $\{3, DVR(U3)\}$ der SERT-Verfügbarkeit des Mesencephalon wurden in gleicher Weise linear gefittet. Die Steigung der Geraden ($dDVR$) wurde als Maß für die Veränderung der SERT-Verfügbarkeit genommen. Anhand des Spearman-Rho-Tests wurde die Korrelation von $dDVR$ und $dXTCD6$ in der Gruppe aller aktueller Konsumenten ausgewertet.

Alle statistischen Berechnungen wurden mit SPSS 10.0.7 für MS Windows durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Aktuelle Ecstasykonsumenten

Im Verlauf zeigte das DVR im Mesencephalon bei den aktuellen Ecstasykonsumenten eine stetige Zunahme (Diagramm 3.1). Die Differenz zwischen den DVR-Mittelwerten zu den 3 Untersuchungszeitpunkten war nach dem Friedmantest statistisch signifikant ($p=0,010$). Post hoc tests zeigten, daß die Differenz zwischen U3 und U2 signifikant war ($p=0,011$). Die Änderung des DVR zwischen U1 und U2 hingegen war nicht signifikant ($p=0,147$).

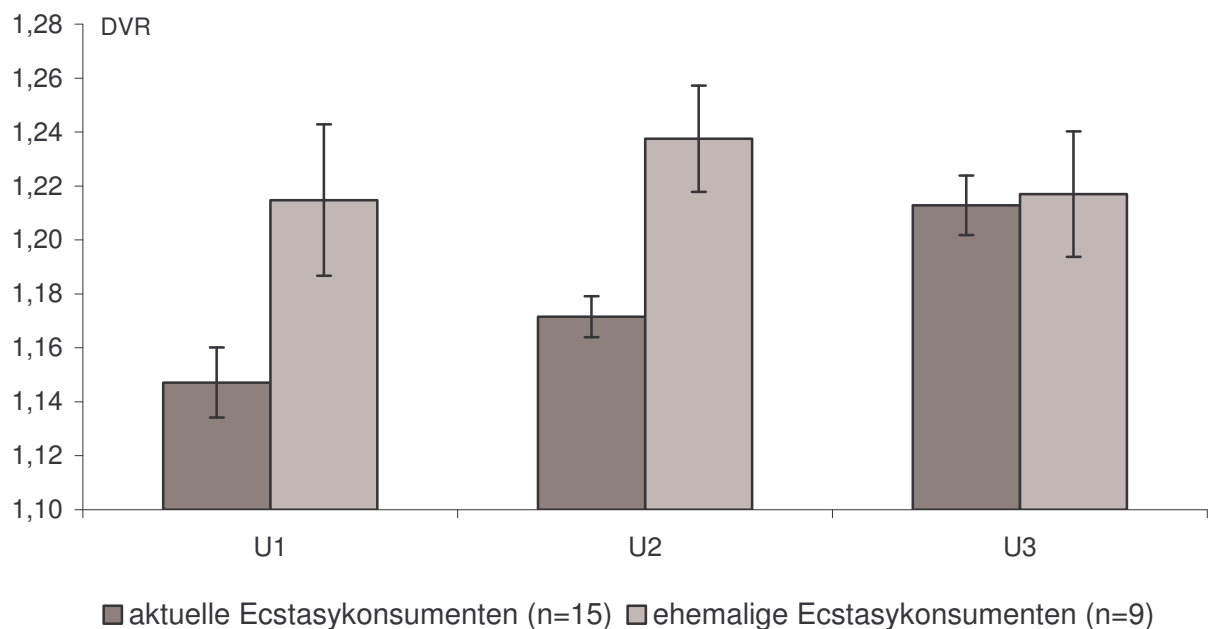


Diagramm 3.1: DVR im Verlauf; bei Erstuntersuchung (U1), Verlaufsuntersuchung 1 und 2 (U2 und U3)

Diese Ergebnisse konnten mit der univariaten Varianzanalyse bestätigt werden: der Innersubjekteffekt der Zeit (im Untersuchungsverlauf) war signifikant ($F=8,483$, $df=2$, $p=0,001$), genau wie der Unterschied der Untersuchung U3 zu U2 ($F=8,666$, $df=1$, $p=0,011$), während der Unterschied zwischen U2 und U1 auch hier keine Signifikanz zeigte ($F=2,299$, $df=1$, $p=0,152$). In Ergänzung zu den Ergebnissen der nicht-parametrischen Tests, konnte ein signifikanter linearer Innersubjektunterschied mit der univariaten Varianzanalyse gezeigt werden ($F=13,299$, $df=1$, $p=0,003$). Das DVR war zu allen 3 Untersuchungszeitpunkten normalverteilt (Kolmogorov-Smirnov-Tests überprüft U1: $Z=0,711$, $n=15$, $p=0,693$, U2:

Z=0.653, n=15, p=0,788, U3: Z=0.491, n=15, p=0,969), Sphärizität konnte nach dem Ergebnis des Mauchly-Tests angenommen werden ($\chi^2=1.088$, df=2, p=0,580).

In der Verlaufsuntersuchung bezüglich des Konsums von Ecstasy und anderer illegaler Drogen oder Alkohol- und Nikotinkonsum in der Gruppe der aktuellen Ecstasykonsumenten zeigte unter den verschiedenen Variablen nur die Ecstasy-Dosis in den letzten 6 Monaten vor dem jeweiligen PET-Termin einen statistisch signifikanten Effekt (Tabelle 3.1). Die Ecstasy-Dosis nahm beständig ab, statistisch signifikant zwischen Erstuntersuchung und Verlaufsuntersuchung 1 (Diagramm 3.2).

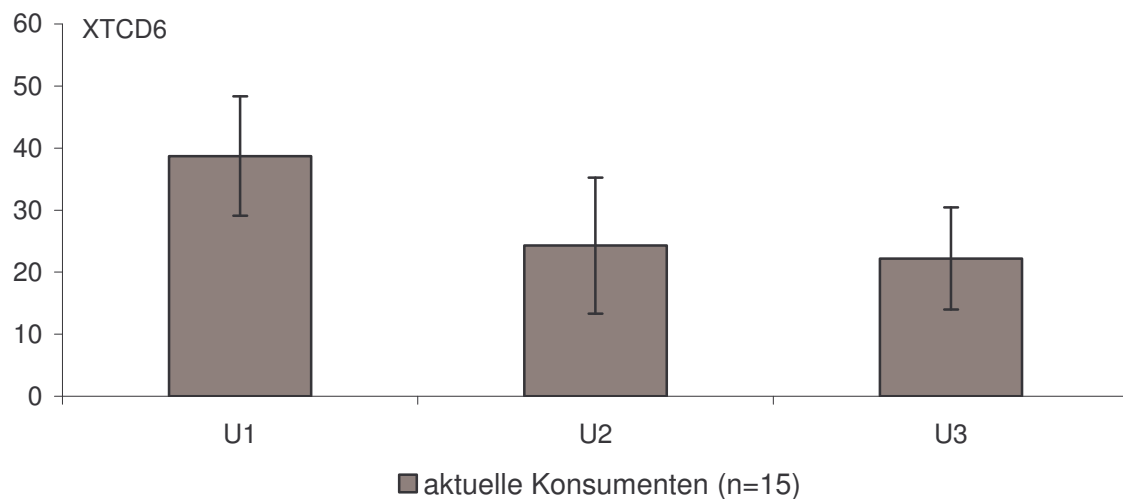


Diagramm 3.2: Ecstasykonsum im Verlauf; XTCD6: konsumierte Ecstasytabletten in den letzten 6 Monaten vor PET-Termin

Die univariate Varianzanalyse mit der Variablen ΔI als Zwischensubjekt-Faktor in der Gruppe der aktuellen Ecstasykonsumenten zeigte eine signifikante Innersubjekt-Interaktion im Verlauf von DVR und ΔI ($F=7.708$, df=1, p=0.016). Bei Probanden mit einer Ecstasykonsumintensitätsabnahme im Studienverlauf nahm die SERT-Verfügbarkeit tendenziell zu ($\Delta I=-1$), während bei Probanden mit gleichbleibender oder zunehmender Konsumintensität keine Veränderung zu beobachten war ($\Delta I=1$) (Diagramm 3.3 a+b). Dieser Zusammenhang konnte mit der Korrelationsanalyse bestätigt werden.

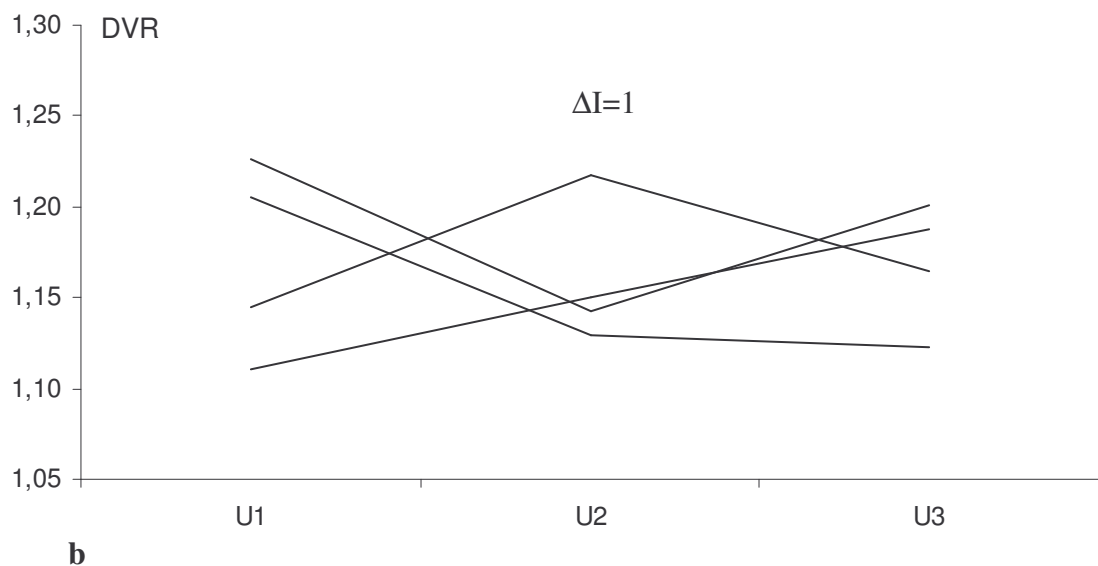
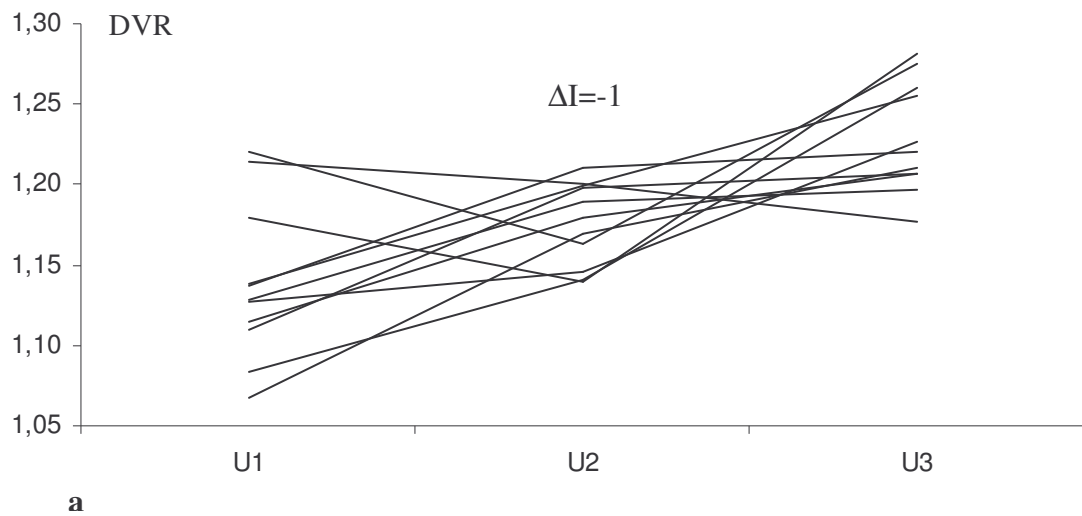


Diagramm 3.3: a) Entwicklung des DVR im Untersuchungsverlauf bei Probanden mit verminderter Ecstasykonsumintensität
b) Entwicklung des DVR im Untersuchungsverlauf bei Probanden mit gleichbleibender oder erhöhter Konsumintensität

Zwischen der Änderungsrate dDVR der SERT-Verfügbarkeit und der Änderungsrate dXTCD6 der Ecstasykonsumintensität (U3 vs. U1) bestand eine starke, hoch signifikante negative Korrelation (Spearman Korrelationskoeffizient = -0.725, $n=15$, $p = 0.002$), d.h., je geringer die Ecstasykonsumintensität war, desto deutlicher war die Zunahme der SERT-Verfügbarkeit (Diagramm 3.4).

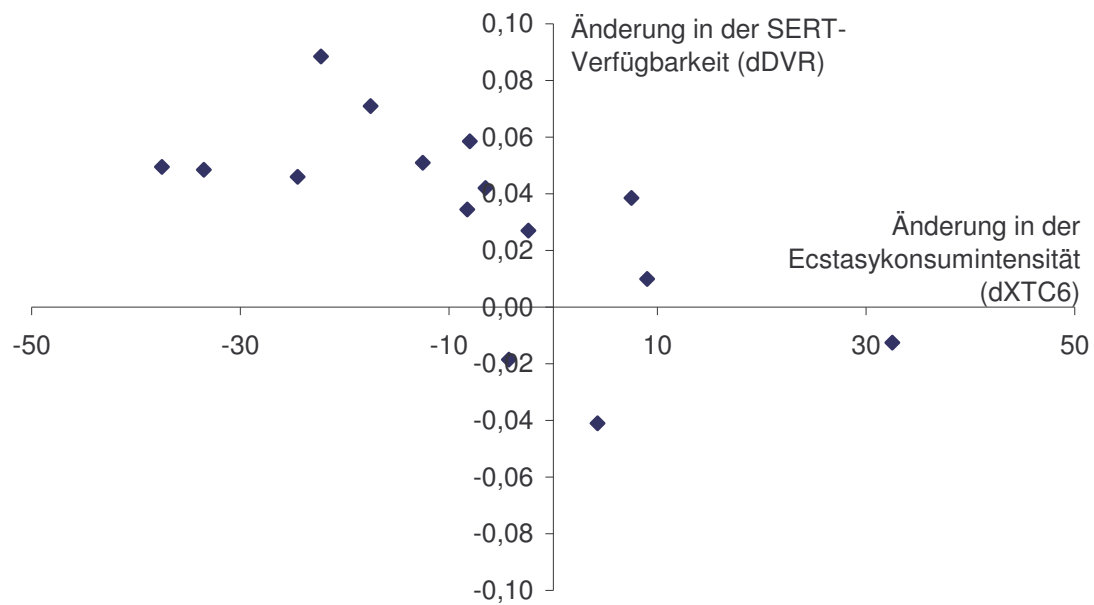


Diagramm 3.4: Korrelation von Änderung in der SERT-Verfügbarkeit und Änderung in der Ecstasykonsumintensität

3.2 Ehemalige Ecstasykonsumenten

Im Mittel zeigten die DVR im Mesencephalon in den ehemaligen Ecstasykonsumenten keine signifikanten Veränderungen in den Verlaufsuntersuchungen (Diagramm 3.1/Tabelle 3.1).

		Erstuntersuchung (U1)		Verlaufsuntersuchung 1 (U2)		Verlaufsuntersuchung 2 (U3)			
		AK	EK	AK		EK		AK	EK
DVR		1,147 ± 0,050 1,137	1,215 ± 0,084 1,196	1,172 ± 0,029 1,169	1,238 ± 0,059 1,220	1,213 ± 0,043 1,207	1,217 ± 0,070 1,231		
		Friedman-Test		Wilcoxon-Test					
		df=2		U2-U1		U3-U2		U3-U1	
		χ ²	p	Z	p	Z	p	Z	p
DVR	AK	8,933	0,010	-1,449	0,147	-2,556	0,011	-2,726	0,006
	EK	2,000	0,398						
Ecstasydosis in den letzten 6 Monaten	AK	6,933	0,030	-2,556	0,011	-0,739	0,460	-1,789	0,074
	EK	4,625	0,123						
Dauer der Abstinenz am Tag der PET	AK	2,136	0,358						
	EK	9,556	0,006	-2,429	0,015	-2,192	0,028	-2,547	0,011
Cannabisdosis in den letzten 6 Monaten	AK	2,390	0,330						
	EK	9,152	0,007	-1,955	0,051	-0,524	0,600	-1,955	0,051
Kokaindosis in den letzten 6 Monaten	AK	3,962	0,143						
	EK	0,353	0,907						
Typische Alkoholdosis in den letzten 6 Monaten	AK	0,255	0,925						
	EK	2,387	0,352						
Typische Nikotindosis in den letzten 6 Monaten	AK	1,378	0,525						
	EK	0,897	0,686						

Tabelle 3.1: Entwicklung des DVR für die Region Mesencephalon im Verlauf (Mittelwert ± Standardabweichung, Median) und Varianzanalyse der Meßergebnisse

4 Diskussion

4.1 Ziel und Aufgabenstellung

In den letzten Jahren erlangte die Modedroge Ecstasy in den westlichen Industriestaaten eine zunehmende Bedeutung, allerdings ist bisher wenig über die neurotoxischen Langzeiteffekte und deren Reversibilität bekannt. In der Vergangenheit gab es zunächst mehrere Studien in welchen eine neurotoxische Wirkung von Ecstasy bei Tieren beschrieben wurde, die in erster Linie das serotonerge System betrifft^{9,10,11,12}. Im Liquor von Ecstasykonsumenten konnte eine signifikant erniedrigte Konzentration von 5-Hydroxyindolacetat nachgewiesen werden, so daß der Verdacht bestand, daß MDMA auch in Menschen zu Schädigungen im serotonergen System führt^{36,37}.

McCann et al. fanden in einer PET-Studie signifikant erniedrigte globale und regionale Bindung des SERT-Liganden [¹¹C](+)-McN5652 bei 14 ehemaligen Ecstasy-Usern im Gegensatz zu 15 Kontrollpersonen, die niemals Ecstasy konsumiert hatten. Die Ecstasy-User waren vor der Studie im Mittel 19 Wochen (3-147 Wochen) abstinent gewesen³⁸.

Semple et al. fanden mittels [¹²³I] β-CIT SPECT eine erniedrigte cortikale Konzentration von Serotonintransportern bei Langzeit-MDMA-Usern verglichen mit MDMA-naiven Probanden, die aber andere Drogen konsumierten³⁹. Die Ecstasy-User waren hier im Durchschnitt 2,6 ± 1,1 Wochen (0,9-4,0) vor der SPECT-Aufnahme abstinent.

Weitere Studien lieferten Hinweise darauf, daß es sich bei der Verminderung der SERT-Verfügbarkeit möglicherweise um einen reversiblen Vorgang handelt. Dies wurde von Scheffel et al.⁴⁰ bei PET-Verlaufsuntersuchungen mit [¹¹C](+)-McN5652 an Pavianen gezeigt. Bei einer 40 Tage nach Ecstasyverabreichung aufgefallenen Reduktion der SERT-Verfügbarkeit war nach 9 und 13 Monaten eine Zunahme derselbigen festgestellt worden. Reneman et al. konnten in einer Studie mit [¹²³I]β-CIT SPECT keine Unterschiede der SERT-Verfügbarkeit bei Ex-MDMA-Konsumenten und einer Kontrollgruppe feststellen^{41,42}. In einer SPECT-Untersuchung mit [¹²³I]-5-I-R91150 fand Reneman et al. eine signifikante Verminderung der mittleren Verfügbarkeit postsynaptischer 5-HT_{2A}-Rezeptoren bei aktuellen Ecstasykonsumenten im Vergleich zu ehemaligen Ecstasykonsumenten und einer Kontrollgruppe⁴³. Ein eher indirekter Hinweis für eine zumindest partielle Reversibilität der neurotoxischen Wirkung von Ecstasy wurde durch Gerra et al. gegeben⁴⁴. Die bei Ecstasykonsumenten nach 3 Wochen Abstinenzzeit signifikant verminderte Cortisol-Anwort

auf den Serotonin-Agonisten D-Fenfluramin war zwölf Monate später wieder auf normale Werte zurückgegangen, die Prolaktin-Antwort blieb jedoch vermindert. Es ist jedoch bekannt, daß endokrinologische Fehlfunktionen eng mit dem Gebrauch von Cannabis zusammenhängen⁴⁵.

In der Erstuntersuchung der vorliegenden Arbeit konnte eine signifikant verminderte SERT-Verfügbarkeit bei den aktuellen Ecstasykonsumenten sowohl im Vergleich zu polytoxikomanen- und drogennaiven Kontrollen als auch im Vergleich zu ehemaligen Ecstasykonsumenten gezeigt werden. Dieses Ergebnis gab einen weiteren Hinweis darauf, daß die Ecstasy-induzierte Verminderung der SERT-Verfügbarkeit innerhalb mehrerer Monate reversibel zu sein scheint. Einflüsse durch die Probandenauswahl oder vorbestehende Unterschiede, welche die beobachteten Ergebnisse zwischen den aktuellen- und den ehemaligen Ecstasykonsumenten bewirkt haben können, konnten jedoch nicht ausgeschlossen werden. Um weitere Aussagen über die Entwicklung der SERT-Verfügbarkeit über die Zeit treffen zu können wurde diese Arbeit als Längsschnittuntersuchung angelegt und die aktuellen- und ehemaligen Ecstasykonsumenten zwei weiteren PET-Untersuchungen unterzogen.

4.2 Ergebnisse

4.2.1 Aktuelle Ecstasy-Konsumenten

In dieser Gruppe zeigte die DVR im Studienverlauf ansteigende Werte. Die Ergebnisse dieser Studie unterstützen die Hypothese, daß die Reduktion der SERT-Verfügbarkeit konsumabhängig ist, da bei Probanden mit einer Konsumintensitätsabnahme die SERT im Mesencephalon in höherem Maße verfügbar waren als zuvor. Am Ende der Studie wurden nahezu normale Werte erreicht (DVR in drogennaiven Kontrollen $1,224 \pm 0,047$ ³¹). Gestützt wird diese Vermutung durch die Tatsache, daß unter den Drogenkonsumparametern die Anzahl der konsumierten Tabletten in den letzten 6 Monaten vor dem PET-Termin als einzige eine signifikante Änderung, in diesem Fall eine Abnahme, zeigte. Zudem gab es eine signifikante Korrelation zwischen dem Anstieg der SERT-Verfügbarkeit und der Ecstasykonsumintensitätsabnahme. Ein Einfluß auf das Ergebnis durch Beikonsum von Cannabis scheint eher unwahrscheinlich, da die SERT-Verfügbarkeit in der Gruppe der ehemaligen Ecstasykonsumenten trotz signifikant abnehmender Cannabiskonsumintensität im

Verlauf der Studie unverändert blieb. Eine hohe Varianz der Drogenkonsumdaten ist durch die Tatsache gegeben, daß die Angaben von den Probanden in einem Interview gemacht wurden.

Unsere Ergebnisse erklären womöglich die Ergebnisse einer SPECT-Untersuchung, in welcher reversible, ecstasyinduzierte Veränderungen in der regionalen cerebralen Durchblutung (rCBF) beobachtet wurden, da das serotonerge System in gewissem Maße an der Regulierung der cerebralen Durchblutung beteiligt ist⁴⁶. Innerhalb von 3 Wochen nach Ecstasygabe war die rCBF in allen Hirnbereichen reduziert; statistisch signifikant erniedrigt im visuellen Cortex, Nucleus Caudatus und in superioren parietalen sowie dorsolateralen Bereichen des Frontalcortex. 2 Monate nach Ecstasygabe zeigte sich bei zwei nachuntersuchten Probanden eine erhöhte rCBF. Die initiale Abnahme der regionalen cerebralen Durchblutung mag durch eine auf einige Wochen protrahierte Vasokonstriktion in den betroffenen Hirnregionen erklärbar sein, ausgelöst durch den Ecstasykonsum. Die Normalisierung der rCBF nach mehreren Monaten folgt auf die zurückgehenden Veränderungen im serotonergen System. Nicht-serotonerge Mechanismen, die für die Regulation der rCBF als Reaktion auf Schädigungen im serotonergen System zum Tragen kommen, konnten hier nicht ausgeschlossen werden.

In die gleiche Richtung wie in der vorliegenden Arbeit gehen die Beobachtungen von Volkow et al. In einer PET-Untersuchung mit Metamphetamin-Konsumenten mit dem Dopamin-Transporter (DAT) Liganden [¹¹C]d-threo-methylphenidate wurde nach längerer Abstinenzzeit eine Erholung des zunächst vermindert verfügbaren Transporters beschrieben⁴⁷. Die DAT-Verfügbarkeit bei 5 Metamphetaminkonsumenten im Striatum nahm signifikant zu und erreichte nach 3-14 Monaten Abstinenzzeit nahezu normale Werte. Das Ausmaß der Änderung der DAT im Putamen war negativ korreliert mit den mittleren Metamphetamindosen pro Tag, eingenommen in der Zeit vor der PET-Untersuchung. Bei neuropsychologischen Tests war jedoch nicht in gleichem Umfang eine Verbesserung zu verzeichnen. Als mögliche Erklärung führten die Autoren an, daß durch eine Neu-Verzweigung von funktionstüchtigen Axon-Endigungen zwar die Transporterdichte wieder ansteigt, die dopaminabhängigen cerebralen Funktionsmechanismen sich jedoch nicht in gleichem Ausmaß erholen, da axonale Regeneration auch zu anormalen, funktionsgestörten Schaltkreisen führen kann. In der vorliegenden Arbeit sind die neuropsychologischen Tests noch nicht abschließend analysiert, so daß noch keine endgültige Aussage über die Entwicklung kognitiver Fähigkeiten im Verlauf getroffen werden kann. Erste Ergebnisse

deuten darauf hin, daß Ecstasykonsumenten bei anhaltender Abstinenz keine Verbesserung von Defiziten bei Verbal-recall-tests zeigen ⁴⁸.

Histologische Untersuchungen des cerebralen Serotonininnervationsmusters an Totenkopffaffen zeigten eine verminderte Serotoninaxondichte sogar noch 7 Jahre nach Gabe von Ecstasy, jedoch weniger stark ausgeprägt als 18 Monate nach Verabreichung ⁴⁹. Dies ist nur ein scheinbarer Widerspruch zu den Ergebnissen der funktionellen Bildgebung. Die funktionelle Bildgebung des Gehirns mißt die Verfügbarkeit der Rezeptoren für den jeweiligen Liganden, welche nicht nur eine Funktion der Rezeptordichte, sondern auch der aktuellen Affinität des Rezeptors für den Liganden, der Konzentration des Transmitters an der Synapse und der Rezeptorbelegung durch den Transmitter ist. So kann eine in der funktionellen Bildgebung vermindert gemessene SERT-Verfügbarkeit also auch durch andere Effekte als durch Verminderung der SERT-Dichte verursacht sein. In diesem Zusammenhang können die Ergebnisse von Kish et al. von Bedeutung sein, welcher in einer post-mortem Studie an einem Ecstasykonsument 50-80% reduzierte Serotoninkonzentrationen im Striatum fand ⁵⁰. Reneman et al. fanden in einer SPECT-Studie mit [¹²³I]-5-I-R91150 signifikant erhöhte 5-HT_{2A}-Verfügbarkeit im Okzipitalcortex an 5 Ecstasykonsumenten, welche im Durchschnitt 4,6 Monate abstinent waren ⁵¹. Dies wäre als ein möglicher Hinweis auf eine kompensatorische Hochregulierung der postsynaptischen 5-HT_{2A}-Rezeptoren als Folge einer Schädigung serotonerger Afferenzen zu werten. Kürzlich beobachteten Curran und Verheyden signifikant höhere Gesamtplasma-Tryptophan Konzentrationen als Antwort auf die Gabe von Tryptophan bei ehemaligen Ecstasykonsumenten im Vergleich zu aktuellen Ecstasykonsumenten und polytoxikomanen Kontrollen ohne Ecstasykonsum ⁵². Im weiteren korrelierten die Änderungen der Tryptophankonzentrationen im freien Plasma ehemaliger Ecstasykonsumenten in hohem Maße mit deren Leistungen bei sofortigen und verzögerten Prosa-Erinnerungsvermögenstests zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung. Die ehemaligen Ecstasykonsumenten in dieser Studie hatten wenigstens ein Jahr kein Ecstasy zu sich genommen (mittlere Abstinenzzeit 2,3 ± 1,7 Jahre). Bei aktuellen Ecstasykonsumenten und polytoxikomanen Kontrollen war kein signifikanter Unterschied in der Antwort auf Tryptophangabe feststellbar. Nach den Autoren lassen diese Ergebnisse die Vermutung zu, daß sich nach Beendigung des Ecstasykonsums der Tryptophanstoffwechsel ändert und über mehrere Jahre verändert bleibt. Auch in dieser Studie können zufällige Einflüsse durch die Probandenauswahl nicht ausgeschlossen werden. Es sind daher weitere Folgeuntersuchungen

an Ecstasykonsumenten vonnöten, um die Frage einer Umkehrbarkeit von ecstasyinduzierten, neurotoxischen Auswirkungen weiter zu klären.

4.2.2 Ehemalige Ecstasykonsumenten

In dieser Gruppe konnten im Verlauf der Untersuchungen keine signifikanten Veränderungen der SERT-Verfügbarkeit festgestellt werden. Das DVR blieb auf dem Niveau drogennaiver Kontrollen zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung.

In welcher Weise sich neuropsychologische Defizite verändern, muß in weiteren Studien geklärt werden.

4.3 [¹¹C](+)McN5652

In der Literatur wurde mehrfach gezeigt, daß der Tracer [¹¹C](+)McN5652 ein geeigneter SERT-Ligand ist, um MDMA induzierte Schäden im serotonergen System zu detektieren^{17,18,29,30,53} dies konnte erneut durch Szabo et al bestätigt werden⁵⁴. Nachteile des Tracers sind die langsame Kinetik und die hohe unspezifische Bindung.

Da die hohe unspezifische Bindung von [¹¹C](+)McN5652 die Untersuchung von Strukturen mit geringer SERT-Dichte, wie z.B. des Neocortex, nicht erlaubt, wurden solche Regionen in dieser Studie nicht berücksichtigt.

Zusätzlich macht der hohe Grad an unspezifischer Bindung von [¹¹C](+)McN5652 eine sorgfältige Auswahl einer angemessenen Referenzregion notwendig, um die spezifische Bindung abschätzen zu können. In der vorliegenden Studie wurde in Anlehnung an Parsey et al.²⁹ die graue Substanz des Cerebellums als Referenzregion genutzt. Aufgrund seiner Größe 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.³⁰ 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 alternativ das pharmakologisch inaktive Enantiomer [¹¹C](-)McN5652 eingesetzt werden^{18,55}. Dies wird in der aktuellen Literatur jedoch kontrovers diskutiert. Bei Experimenten mit Blockierung der SERT zeigten sich signifikante Differenzen zwischen den totalen Verteilungsvolumina beider Enantiomere.

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 Bewegung während eines Frames nicht korrigiert werden kann (im Gegensatz zum List-Modus). Zusätzlich ist bei 2d-Sampling die Zählstatistik in späten Frames nicht mehr ausreichend. Nach den Ergebnissen von Parsey et al.²⁹ und Buck et al.³⁰ ergibt sich kein signifikanter systematischer Fehler der kinetischen Parameter bei Aufnahmezeiten länger als 80 Minuten. Die statistische Aussagefähigkeit wird jedoch durch kurze Aquisitionsdauern begrenzt. Parsey et al. berichteten von einer statistischen Streuung der „invasiven“ Auswertung von 20% bei 90 Minuten Akquisitionszeit²⁹ (Streuung = Standardabweichung der Verteilungsvolumina ausgedrückt im Prozentsatz des Referenzwertes erhalten bei 150 Minuten Aufnahmezeit). Für Referenzgewebemethoden wird jedoch generell eine geringere Sensitivität für statistische Fehler angenommen als bei komplett invasiven Methoden (siehe auch: Bestimmung des DVR).

Die Probleme der Zählstatistik im 2d-Modus zu späten Zeitpunkten können durch ^{18}F -markierte Fluormethylanaloge von (+)McN5652 aufgrund der erheblich längeren Halbwertszeit von ^{18}F verglichen mit ^{11}C (110 min vs. 20 min) gelöst werden⁵⁶. Angemessener erscheint die Verwendung 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 verglichen⁵⁷.

4.4 Modeling (DVR)

Außer an die spezifischen Bindungsstellen gebunden liegt der Tracer [^{11}C](+)McN5652 auch frei und unspezifisch gebunden im Gewebe vor. Führt man jetzt eine Voi-basierte Auswertung in den interessierenden Bereichen durch, erhielte man Werte für das Bindungspotential, die um diese Untergrundaktivität verfälscht wären. Aus diesem Grund gibt es die Möglichkeit, diesen Untergrund herauszurechnen. Verschiedene Verfahren hierzu wurden z.B. von Ichise et al und Logan et al beschrieben. Allgemein lassen sich die Verfahren in zwei Klassen einteilen, in invasive Verfahren, mit arterieller Input-Funktion, und in noninvasive Referenzgewebe-Verfahren³⁵.

In dieser Studie wurde die noninvasive Methode mit Cerebellum als Referenzgewebe verwendet. In einer Studie konnte gezeigt werden, daß diese Methode Ergebnisse liefert, die

von der regionalen Durchblutung und peripheren Clearance des Tracers unabhängig sind³⁴. Buck et al. fanden hohe Korrelationen zwischen dem DVR ermittelt mit dem Ichise Noninvasive Plot und dem mit einem invasiven 2-Kompartiment-Modell ermittelten Verteilungsvolumen³⁰.

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 mit Hilfe des neuen SERT-SPECT-Liganden [¹²³I]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%)⁵⁸. 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 wichtig aufgrund der begrenzten Sensitivität der In-Vivo-Bildgebung zur Darstellung von SERT-Veränderungen. Zusätzlich kann der Ichise Noninvasive Plot leicht auf einer „Voxel für Voxel“-Basis zur Herstellung von parametrischen Bildern angewandt werden. Dies gestattet eine visuelle Qualitätskontrolle der Bilder sowie die Anwendung der voxelweisen statistischen Analyse mittels der Software Statistical Parametric Mapping (SPM) für die Untersuchungsbewertung über die hypothesengesteuerte VOI-Auswertung hinaus, d.h. eine Auswertung ohne Vorauswahl der Regionen. Schließlich verbessern nichtinvasive Methoden die Compliance der Probanden, da ein arterieller Zugang für den Probanden unangenehm ist.

Der wichtigste Nachteil des Ichise Noninvasive Plot ist die Sensitivität bezüglich des „non-displaceable“ Anteils der Tracerverteilung, d.h. des freien oder unspezifisch gebundenen Tracers. Um die von uns beschriebenen Unterschiede des DVR zu den jeweiligen Untersuchungen wirklich einer veränderten SERT-Verfügbarkeit zuschreiben zu können, muss man davon ausgehen, dass es zwischen den Untersuchungen und zwischen den Probanden 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 keine statistisch signifikanten Unterschiede aufwiesen.

Beim Vergleich der DVRs der vorliegenden Studie mit denen vorangegangener Arbeiten ist anzumerken, dass es in der Literatur keine einheitlichen Werte für „normale“ DVRs gibt. Die Anwendung eines 1-Kompartiment-3-Parametermodells führte bei Parsey et al. zu einem DVR (Thalamus zu Cerebellum) von 1,9²⁹, wohingegen Buck et al.³⁰ 1,8 als Wert angaben. Szabo et al. nannten 4,3 als Normalwert⁵³.

In der vorliegenden Studie lag bei Anwendung des Ichise Noninvasive Plot das mittlere DVR im Thalamus bei 1,4 (Drogennaive Kontrollen in der Erstuntersuchung), 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 führt⁵⁸.

Ein zweiter Faktor, der ein eher niedriges DVR bedingt, könnte der zur Rekonstruktion benutzte Algorithmus sein. Parsey et al.²⁹ 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 Freiwilligen den Effekt von FBP vs. OSEM auf das Bindungspotential des 5-HT_{1A}-Rezeptorliganden [¹¹C]WAY-100635 in den dorsalen Raphekernen, errechnet durch die Anwendung eines invasiven 3-Kompartiment-Modells⁵⁹. Verglichen mit der FBP ergab die OSEM-Rekonstruktion ein um 28±9% kleineres Bindungspotential.

Zusätzlich könnten die DVRs durch den Recovery-Effekt, der durch die begrenzte räumliche Auflösung der PET-Bilder entsteht, verändert sein⁶⁰. Parsey et al. spezifizierten die transversale Auflösung zu 6,0mm FWHM im Zentrum des Gesichtsfeldes²⁹. In der vorliegenden Studie lag die Auflösung bei etwa 9mm FWHM. Daher werden größere Recovery-Effekte für unsere Studie erwartet. Sie betreffen alle Regionen, die mindestens in einer linearen Dimension kleiner als 27 mm sind (3 mal FWHM).

Schließlich sind die DVRs durch die VOI-Definition beeinflusst. Wir definierten unsere VOIs vorab in dem Template, 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 und so eine möglicherweise nicht optimale Lage der VOIs bei einzelnen Probanden entstand, was zu insgesamt niedrigeren Werten geführt haben könnte.

4.5 Schlussfolgerungen

Die Ergebnisse der vorliegenden PET-Untersuchung deuten darauf hin, daß durch Ecstasykonsum verminderte SERT-Verfügbarkeit reversibel ist, womit die eingangs formulierte Hypothese bestätigt wird. Diese Beobachtungen können jedoch offensichtlich nicht mit einer Erholung serotonerger cerebraler Funktionsprozesse in Einklang gebracht

werden, da psychische Defizite nicht in gleichem Maße reversibel zu sein scheinen. Daher stellt sich die Frage, ob die mit der PET gemessene höhere Transporterdichte bei Ecstasyabstinenz auf kompensatorische Mechanismen des Organismus im Sinne einer z.B. erhöhten, unregelmäßigen Expression von Transportern zurückzuführen sind. Bei dem Serotonin-Transportersystem handelt es sich zusätzlich um ein dynamisches System welches vielen Einflüssen unterliegt. Um weitere Aussagen über die Entwicklung neurotoxischer Effekte bei Ecstasykonsumenten machen zu können, sind weitere Nachuntersuchungen erforderlich.

5 Zusammenfassung

In den Industriestaaten besitzt Ecstasy (3,4 Methylendioxyamphetamin, MDMA) unter den Partydrogen seit mehreren Jahren in der jungen Bevölkerung einen hohen Stellenwert. Aus diesem Grund sind in der Vergangenheit mehrfach Untersuchungen durchgeführt worden, in welchen zunächst an Versuchstieren und später an Menschen gezeigt wurde, daß Ecstasykonsum zu protrahierten Veränderungen des serotonergen Systems führt. Nun stellte sich die Frage, ob es sich bei diesen Veränderungen um reversible oder irreversible Prozesse handelt. Ergebnisse einiger Studien mit aktuellen und ehemaligen Ecstasykonsumenten, in welchen funktionelle, bildgebende Verfahren angewendet wurden, wiesen darauf hin, daß es sich bei den ecstasyinduzierten Beeinträchtigungen um reversible Prozesse handeln könnte. Die hierzu veröffentlichten Studien waren bisher als Einmalerhebung angelegt, so daß Effekte der Probandenselektion nicht ausgeschlossen werden konnten.

Zur Klärung der Frage nach der Entwicklung von Veränderungen im serotonergen System durch Ecstasy wurde die vorliegende Arbeit als Längsschnittstudie angelegt. Fünfzehn aktuelle und neun ehemalige Ecstasykonsumenten aus einer Vorstudie wurden 2 zusätzlichen PET-Verlaufsuntersuchungen mit dem Serotonin-Transporter (SERT)-Liganden [^{11}C](+)-McN5652 im Abstand von jeweils ca. einem Jahr unterzogen. Die zu überprüfende Hypothese war: Bei Ecstasyabstinenz nähert sich die Serotonin-Transporterverfügbarkeit normalen Werten, bei weiterem Konsum nimmt die Verfügbarkeit weiter ab oder bleibt auf niedrigem Niveau konstant. Es wurden jeweils PET-Aufnahmen von 90 Minuten Dauer durchgeführt, die Bilder wurden rekonstruiert, bewegungskorrigiert, normalisiert und anhand von vorher definierten Volume of interests (VOI) und der Referenzgewebemethode nach Ichise et al. analysiert. Gemessen wurde das distribution volume ratio (DVR, „Verteilungsraumverhältnis“) als Maß für die SERT-Verfügbarkeit. Die Auswertung wurde auf das Mesencephalon beschränkt, da dieser Bereich in der Literatur als serotoninreich beschrieben wurde und zudem in der Erstuntersuchung lediglich im Mesencephalon eine signifikante Reduktion der SERT-Verfügbarkeit bei aktuellen Ecstasykonsumenten im Vergleich mit Kontrollgruppen feststellbar war. Als Referenzgewebe diente das Cerebellum. Intensität des Ecstasykonsums, Tage der Abstinenz vor PET-Untersuchung, Beikonsum anderer Drogen wie Alkohol, Nikotin, Cannabis, Amphetamine und Kokain wurden in der Studie als Kovariaten berücksichtigt.

Die Ergebnisse zeigten bei den aktuellen Ecstasykonsumenten eine Zunahme der SERT-Verfügbarkeit im Verlauf der Untersuchungen, verbunden mit einer Abnahme der Ecstasykonsumintensität. Ein Einfluß des Konsums anderer Drogen auf die SERT-Verfügbarkeit konnte nicht festgestellt werden. Bei ehemaligen Ecstasykonsumenten war im Verlauf der Untersuchungen keine Änderung der SERT-Verfügbarkeit feststellbar, sie blieb auf normalen Werten (im Vergleich mit drogennaiven Kontrollen bei Erstuntersuchung) konstant. Die Ergebnisse lassen den Schluß zu, daß die Verfügbarkeit der Serotonin-Transporter zeitnah mit dem Ecstasykonsum verknüpft ist. Ecstasykonsum kann zu einer Verminderung der Verfügbarkeit der SERT führen, die bei nachlassender Konsumintensität im Verlauf von mehreren Monaten rückläufig ist. Diese Beobachtungen beziehen sich lediglich auf das hier angewendete funktionell-bildgebende Verfahren.

6 Literaturverzeichnis

- 1 EMCDDA: Jahresbericht über den Stand der Drogenproblematik in der Europäischen Union 2001.
- 2 Ellenhorn M. Ellenhorn's Medical Toxicology. Second Edition. United States of America. 1997. Edit. William and Wilkins. Page 346-349.
- 3 Gamma A, Buck A, Berthold T, Vollenweider FX. No difference in brain activation during cognitive performance between ecstasy (3,4-methylenedioxy-methamphetamine) users and control subjects: a [^2H -(15)O]-positron emission tomography study. J Clin Psychopharmacol. 2001 Feb;21(1):66-71.
- 4 Cohen RS. The love drug: marching to the beat of ecstasy. New York: Haworth Medical Press, 1998.
- 5 Saunders N, Doblin R. Ecstasy: dance, trance and transformation. San Francisco: Quick American Archives, 1996.
- 6 Thomasius R, Obrocki J, Andresen B, Schmoldt A. Anhaltende neurotoxische Schäden durch Ecstasy. Deutsches Ärzteblatt 98, Ausgabe 47 vom 23.11.2001, Seite A-3132 / B-2656 / C-2462.
- 7 Boot BP, McGregor IS, Hall W. MDMA (Ecstasy) neurotoxicity: assessing and communicating the risks. Lancet. 2000 May 20;355(9217):1818-21.
- 8 Solowij N, Hall W, Lee N. Recreational MDMA use in Sydney: a profile of „Ecstasy“ users and their experiences with the drug. Br J Addict. 1992 Aug;87(8):1161-72.
- 9 Battaglia et al. MDMA-induced neurotoxicity: parameters of degeneration and recovery of brain serotonin neurons. Pharmacol Biochem Behav. 1988 Feb;29(2):269-74; 10; 11.
- 10 Ricaurte et al. (+/-)3,4-Methylenedioxymethamphetamine selectively damages central serotonergic neurons in nonhuman primates. JAMA 1988 Jul 1;260(1):51-5.
- 11 Lew et al. 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 Feb;276(2):855-65.

-
- 12 Sabol et al., 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 Feb;276(2):846-854.
 - 13 Battaglia G, Yeh SY, O'Hearn E, Molliver ME, Kuhar MJ, De Souza EB. 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 Sep;242(3):911-6.
 - 14 O' Hearn E, Battaglia G, De Souza EB, Kuhar MJ, Molliver ME. Methylenedioxyamphetamine (MDA) and methylenedioxymetamphetamine (MDMA) cause selective ablation of serotonergic axon terminals in forebrain: immunocytochemical evidence for neurotoxicity. *J Neurosci.* 1988;8:2788-803.
 - 15 Scheffel U, Dannals RF, Suehiro M, Ricaurte GA, Carroll FI, Kuhar MJ, Wagner HN Jr. Development of PET/SPECT ligands for the serotonin transporter. *NIDA Res Monogr.* 1994;138:111-30.
 - 16 Suehiro M, Scheffel U, Dannals RF, Ricaurte GA, Ravert HT, Wagner HN. A PET Radiotracer for Studying Serotonin Uptake Sites: Carbon-11-McN-5652Z. *J Nucl Med.* 1993. 34: 120-127.
 - 17 Szabo Z, Scheffel U, Suehiro M, et al. Positron emission tomography of 5-HT transporter sites in baboon brain with [¹¹C]McN5652. *J Cereb Blood Flow Metab* 1995; 15: 798–805.
 - 18 Szabo Z, Kao P, Scheffel U, et al. Positron emission tomography of serotonin transporter sites in human brain using [¹¹C]McN5652. *Synapse* 1995; 20: 37–43.
 - 19 Maryanoff BE, McComsey DF, Gardocki JF. Pyrroloisoquinoline antidepressants. 2. in-depth exploration of structure-activity relationships. *J. Med. Chem.* 1987. 30: p. 1433-1454.
 - 20 Suehiro M, et al. Synthesis of a radiotracer for studying serotonin uptake sites with positron emission tomography: [¹¹C]McN-5652-Z. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals* 1992. 31: p.841-848.
 - 21 Suehiro M, et al. [¹¹C](+)McN5652 as a radiotracer for imaging serotonin uptake sites with PET. *Life Sciences*, 1993. 53: p. 883-892.

-
- 22 Wittchen H.U. and G. Semler, Composite International Diagnostic Interview - CIDI-Interviewheft. 1991, Weinheim: Beltz.
 - 23 Skopp G, Aderjan R, Koster J. Hair analysis in the diagnosis of toxic hepatitis after Ecstasy abuse. *Dtsch Med Wochenschr*, 1995. 120: p. 1165-1168.
 - 24 Wienhard K, et al. Performance evaluation of the positron scanner ECAT EXACT, *J. Comput. Assist. Tomogr.* 1992, 16(5): p. 804-813.
 - 25 Mikolajczyk K, et al. A JAVA environment for medical image data analysis: initial application for brain PET quantitation, *Med Inform (Lond)*, 1998, 23(3): p. 207-14.
 - 26 Rorden C, Brett M. Stereotaxic display of brain lesions. *Behavioural Neurology*, 2001, 12: p. 191-200.
 - 27 Acton PD, Friston KJ. Statistical parametric mapping in functional neuroimaging: beyond PET and fMRI activation studies. *Eur J Nucl Med*, 1998, 25: p. 663-667.
 - 28 Laruelle M, Vanisberg MA, Maloteaux JM. Regional and Subcellular Localization in Human Brain of [³H]Paroxetine Binding, a Marker of Serotonin Uptake Sites. *Biol Psychiatry*, 1988, 24: p. 299-309.
 - 29 Parsey RV, et al. In Vivo Quantification of Brain Serotonin Transporters in Humans Using [¹¹C]McN5652, *Journal of Nuclear Medicine*, 2000, 41: p. 1465-1477.
 - 30 Buck A, et al. Evaluation of serotonergic transporters using PET and [¹¹C](+)McN-5652: assessment of methods. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2000, 20(2): p. 253-62.
 - 31 Buchert R, Thomasius R, Nebeling B, Petersen K, Obrocki J, Jenicke L, Wilke F, Wartberg L, Zapletalova P, Clausen M, Long-Term Effects of "Ecstasy" Use on Serotonin Transporters of the Brain Investigated by PET. *J Nucl Med* 2003; 44: 375-384.
 - 32 Weeks RA, et al. ¹¹C-diprenorphine binding in Huntington's disease: a comparison of region of interest analysis with statistical parametric mapping. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1997, 17(9): p. 943-9.
 - 33 Piccini P, Weeks RA, Brooks DJ. Alterations in opioid receptor binding in Parkinson's disease patients with levodopa-induced dyskinesias, *Ann Neurol*, 1997, 42(5): p.720-6.
 - 34 Ichise M, et al. Noninvasive quantification of dopamine D2 receptors with iodine-¹²³IBF SPECT. *J Nucl Med*, 1996, 37(3): p. 513-20.

-
- 35 Ichise M, Meyer JH, Yonekura Y. An introduction to PET and SPECT neuroreceptor quantification models. *J Nucl Med*, 2001, 42(5): p. 755-763.
- 36 Ricaurte GA, et al. Aminergic metabolites in cerebrospinal fluid of humans previously exposed to MDMA: preliminary observations. *Ann. NY Acad. Sci.*, 1990. 600: p. 699-710.
- 37 McCann UD, et al. Serotonin neurotoxicity after ($\pm$)3,4-Methylenedioxy-methamphetamine (MDMA; "Ecstasy"): a controlled study in humans. *Neuropsychopharmacology*, 1994. 10: p. 129-138.
- 38 McCann UD, et al. Positron emission tomographic evidence of toxic effect of MDMA ("ecstasy") on brain serotonin neurons in human beings. *Lancet*, 1998. 352: p. 1433-1437.
- 39 Semple DM, et al. Reduced in vivo binding to the serotonin transporter in the cerebral cortex of MDMA ('ecstasy') users. *Br J Psychiatry*, 1999. 175: p. 63-9.
- 40 Scheffel U, Szabo Z, Mathews WB, Finley PA, Dannals RF, Ravert HT, Szabo K, Yuan J, Ricaurte GA. In vivo detection of short- and long-term MDMA neurotoxicity-a positron emission tomography study in the living baboon brain. *Synapse* 1998; 29: 183-192.
- 41 Reneman L, Booij J, de Bruin K, Reitsma JB, de Wolff FA, Gunning WB, den Heeten GJ, 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* 2001; 358: 1864-9.
- 42 Reneman L, Lavalaye J, Schmand B, de Wolff FA, van den Brink W, den Heeten GJ, Booij J. Cortical serotonin transporter density and verbal memory in individuals who stopped using 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA or "ecstasy"): preliminary findings. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 901-6.
- 43 Reneman L, Habraken JB, Majoie CB, Booij J, den Heeten GJ. MDMA ("Ecstasy") and its association with cerebrovascular accidents: preliminary findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21: 1001-7.
- 44 Gerra G, Zaimovic A, Ferri M, Zambelli U, Timpano M, Neri E, Marzocchi GF, Delsignore R, Brambilla F. Long-lasting effects of (+/-)3,4-methylenedioxymethamphetamine (ecstasy) on serotonin system function in humans. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 127-136.

-
- 45 Gouzoulis-Mayfrank E, Becker S, Pelz S, Tuchtenhagen F, Daumann J. Neuroendocrine abnormalities in recreational ecstasy (MDMA) users: is it ecstasy or cannabis? *Biol Psychiatry* 2002; 51: 766-9.
- 46 Chang L, Grob CS, Ernst T, Itti L, Mishkin FS, Jose-Melchor R, Poland RE. Effect of ecstasy [3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)] on cerebral blood flow: a co-registered SPECT and MRI study. *Psychiatry Res* 2000; 98: 15-28.
- 47 Volkow ND, Chang L, Wang G-J, Fowler JS, Franceschi D, Sedler M, Gatley SJ, Miller E, Hitzemann R, Ding Y-S, Logan J. Loss of Dopamine Transporters in Methamphetamine Abusers Recovers with Protracted Abstinence. *J. Neurosci.* 2001; 21: 9414-8.
- 48 Thomasius R, Petersen K, Buchert R, Andresen B, Zapletalova P, Wartberg L, Nebeling B, Schmoldt A. Mood, cognition and serotonin transporter availability in current and former ecstasy (MDMA) users. *Psychopharmacology (Berl)* 2003; 167: 85-96.
- 49 Hatzidimitriou G, McCann UD, Ricaurte GA. Altered serotonin innervation patterns in the forebrain of monkeys treated with ($\pm$)3,4-methylenedioxymethamphetamine seven years previously: factors influencing abnormal recovery. *J Neurosci* 1999; 19: 5096-107.
- 50 Kish SJ, Furukawa Y, Ang L, Vorce SP, Kalasinsky KS. Striatal serotonin is depleted in brain of a human MDMA (Ecstasy) user. *Neurology* 2000; 55: 294-6.
- 51 Reneman L, Booij J, Schmand B, van den Brink W, Gunning B. Memory disturbances in "Ecstasy" users are correlated with an altered brain serotonin neurotransmission. *Psychopharmacology (Berl)* 2000; 148: 322-4.
- 52 Curran HV, Verheyden SL. Altered response to tryptophan supplementation after long-term abstention from MDMA (ecstasy) is highly correlated with human memory function. *Psychopharmacology (Berl)* 2003; 169(1):91-103.
- 53 Szabo Z, et al. Kinetic analysis of [^{11}C]McN5652: a serotonin transporter radioligand. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1999. 19(9): p. 967-81.
- 54 Szabo Z, McCann UD, Wilson AA, Scheffel U, Owonikoko T, Mathews WB, Ravert HT, Hilton J, Dannals RF, Ricaurte GA. Comparison of (+)-(^{11}C)-McN5652 and (^{11}C)-

-
- DASB as serotonin transporter radioligands under various experimental conditions. *J Nucl Med*, 2002; 43:678–692.
- 55 Szabo Z, et al. 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. *Behav Brain Res*, 1996. 73(1-2): p. 221-4.
- 56 Zessin J, et al. Synthesis of S-([¹⁸F]fluoromethyl)-(+)-McN5652 as a potential PET radioligand for the serotonin transporter. *Nuclear Medicine and Biology*, 2001. 28(7): p. 857-863.
- 57 Huang Y, Hwang DR, Sudo Y, Lombardo I, Kegeles L, Chatterjee R, Ali M, Bae SA, Kung H, Wilson AA, Laruelle M: Derivation of 5-HT transporter parameters with [¹¹C]DASB and [¹¹C]ADAM in baboons: comparison with [¹¹C]McN5652. *Journal of Nuclear Medicine*, 2001, 42:105P.
- 58 Acton PD, et al. Quantification of serotonin transporters in nonhuman primates using [¹²³I]ADAM and SPECT. *J Nucl Med*, 2001. 42(10): p. 1556-62.
- 59 Belanger MJ, et al. The effect of OSEM versus FBP on the binding potential of the dorsal raphe nucleus in 3d-brain PET with ¹¹C-WAY-100635. *J Nucl Med*, 2001. Abstract 2001.
- 60 Kessler RM, Ellis JR, Eden M. Analysis of Emission Tomographic Scan Data: Limitations Imposed by Resolution and Background. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 1984. 8(3): p. 514-522.
- 61 Harkey MR. Anatomy and physiology of hair. *Forensic Sci Int*. 1993;63:9-18.

Danksagung

Für die Überlassung des Themas möchte ich Herrn Prof. M. Clausen danken.

Mein ganz besonderer Dank gilt Dr. R. Buchert, der mir zu jeder Zeit zur Seite stand, für verschiedenste Probleme Lösungen fand und geduldig schwierige Sachverhalte erklärte.

Vielen Dank auch an Florian Wilke, welcher durch seine Programmentwicklungen die Auswertung sehr erleichterte, außerdem an die Mitarbeiter des „PET-Teams“, welche mir ihre Räume zur Verfügung stellten und Arbeit in freundlicher Atmosphäre ermöglichten.

Lebenslauf

Ich wurde am 11. Mai 1977 als Sohn von Anna-Barbara Geck, geb. Simmenroth, und Claus-Carsten Geck in Göttingen geboren. Von 1983 bis 1996 besuchte ich die Freie Waldorfschule in Göttingen, wo ich im Juni 1996 mein Abitur ablegte. Von 1996 bis 1997 war ich Zivildienstleistender in der individuellen Schwerstbehindertenbetreuung. Zum Wintersemester 1997/98 immatrikulierte ich mich an der Universität Hamburg für den Studiengang Humanmedizin, im März 2000 bestand ich das Physikum, im März 2001 absolvierte ich das erste Staatsexamen, im Herbst 2003 folgte das zweite Staatsexamen, im Herbst 2004 ist das dritte Staatsexamen geplant.

Hamburg, August 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.

Johann-Ulrich Geck