

Aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Altersabhängigkeit der postsynaptischen Dopamin-D2-Rezeptorverfügbarkeit subkortikaler
Strukturen bei gesunden Probanden

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Amalia Christel Thiede
aus San Francisco de Macorís

Mainz, 2024

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. Hansjörg Schild

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 10. Oktober 2024

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	I
Abbildungsverzeichnis.....	III
Tabellenverzeichnis.....	VI
1 Einleitung.....	1
1.1 Übersicht/Einführung.....	1
1.2 Ziel der Dissertation.....	2
2 Literaturdiskussion.....	3
2.1 Post-mortem Studien.....	3
2.2 In-vivo Studien.....	4
2.3 Übersichtsdarstellung ausgewählter Studienergebnisse.....	13
2.3.1 In-vivo Studien mittels PET.....	13
2.3.2 Post-mortem Studie.....	13
3 Dopaminerges System.....	14
3.1 Dopamin.....	15
3.2 Dopaminsynthese, Freisetzung und Wiederaufnahme.....	15
3.3 Abbau.....	17
3.4 Pharmakologische Eingriffsmöglichkeiten.....	17
3.5 Dopamin-Rezeptoren und Gruppeneinteilung.....	18
4 Positronen-Emissions-Tomographie.....	20
4.1 Grundlagen der PET.....	20
4.1.1 Physik der Positronen und Positronenzerfall.....	20
4.2 Radionuklide und Radiopharmaka.....	21
4.3 Aufbau eines PET.....	23
4.3.1 Allgemeines.....	23
4.3.2 Aufbau und Funktionsprinzip.....	23
4.3.3 PET-Detektoren.....	25
4.3.4 2D- und 3D-Modus.....	26
4.3.5 Time-of-Flight.....	27
4.4 PET-Performance.....	29
4.4.1 Räumliche Auflösung.....	29
4.4.2 Sensitivität und noise equivalent count rate.....	30
4.4.3 Korrektur der Rohdaten.....	30
5 Kompartiment-Modell und Referenz-Region-Modell.....	33
5.1 Übersicht der Nomenklatur in der in-vivo Bildgebung.....	38
5.2 Logan-Plot.....	40
6 Material und Methoden.....	42
6.1 Personenstichprobe und Studiendesign.....	42
6.2 Radiopharmakon.....	42
6.2.1 Eigenschaften und Synthese.....	43
6.3 PET-Scanner.....	45

6.4	Datenaquisition	46
6.4.1	Bildtransformation	47
6.4.2	Statistische Auswertung.....	49
7	Ergebnisse.....	50
8	Diskussion	65
8.1	Diskussion der Ergebnisse	65
8.2	Generelle Limitationen der Studie	68
8.3	Ausblick	68
9	Zusammenfassung	69
10	Literaturverzeichnis.....	70
11	Danksagung.....	77
12	Tabellarischer Lebenslauf.....	78

Abkürzungsverzeichnis

^{11}C -CFT	^{11}C -methyl-N-2 β -carbomethoxy-3 β -(4-fluorophenyl)-tropanel
^{11}C -FLB 457	(S)-(-)-5-Bromo-N-[(1-ethyl-2-pyrrolidiny)-methyl]-2,3-dimethoxybenzamid hydrobromid
^{18}F	^{18}F Fluor
^{18}F -FDG	^{18}F -2Fluor-2-desoxy-D-glucose
^{18}F -Fallyprid	((N-[(1-allyl)-2-pyrrolidiny) methyl]-5-(3- ^{18}F -fluoropropyl)-2,3-dimethoxy-benzamide)
^{18}F -FP	^{18}F -Fallyprid
^{68}Ge	$^{68}\text{Germanium}$
3-OMD	3-O-Methyldopa
5-HT	5-Hydroxytryptamin
5-HTP	5-Hydroxytryptophan
AC	Adenylatcyclase
AADC	aromatische L-Aminosäure-Decarboxylase
Adr.	Adrenalin
ATP	Adenosintriphosphat
BGO	Bismutgermanat
BHS	Blut-Hirn-Schranke
Bi	Bismut
BP	Bindungspotential
BP _{nd}	nicht verdrängbares Bindungspotential (non-displacable binding potential)
bzw.	beziehungsweise
C	Kohlenstoff
Ca ²⁺	Calciumion
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
CT	Computertomographie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
FOV	Field of View
FWHM	full width at half maximum
GABA	γ -Aminobuttersäure
GSO	Gadolinium-Oxyorthosilikat

H ⁺	Wasserstoff
HWZ	Halbwertszeit
K ⁺	Kalium
LSO	Lutetium-Oxyorthosilikat
LYSO	Lutetium-Yttrium-Oxyorthosilikat
MRT	Magnetresonanztomographie
N	Stickstoff
Na ⁺	Natrium
NaI	Natriumiodid
O	Sauerstoff
PET	Positronenemissionstomographie
PLC	Phospholipase C
PVC	Partial Volume Correction
LOR	Line of response
ROI	Region of interest
SPECT	Single-Photon-Emissions-Computertomographie
TOF	Time-of-Flight
Trp	Tryptophan
Tyr	Tyrosin
u.a.	unter anderem
VLA	Vanillinlaktat
VMA	Vanillinmandelsäure
VOI	Volume-of-interest
z.B.	zum Beispiel
ZNS	zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: D2-Kontroll-Striata (m + w) mit 2,2% Abnahme pro Dekade ($p < 0,002$)	3
Abbildung 2: 5-Jahres Vergleich mit signifikanten Veränderungen der D2-Dopamin-Rezeptoren (DRD2)	4
Abbildung 3: Scatter-plots zeigen die Korrelation zwischen Alter und ^{11}C -Racloprid DVR im post-commissuralem Putamen (A) und im ventralen Striatum (B)	5
Abbildung 4: Streudiagramm des Index für den spezifischen Uptake des Radiotracers vs. Alter im Putamen (A) und Nucleus caudatus (B)	6
Abbildung 5: Altersabhängige Unterschiede des BP_{nd} der D2/D3-Rezeptoren pro Dekade ..	7
Abbildung 6: D2-Rezeptor BP_{nd} und Alter	8
Abbildung 7: Korrelation zw. Alter und Uptake-Index	8
Abbildung 8: Abfall der D2/D3-Rezeptorkonzentration mit steigendem Alter	9
Abbildung 9: Darstellung der transaxialen PET-Bilder (^{11}C -FLB 457) eines jungen und eines alten Probanden	10
Abbildung 10: D2-Dopamin-Rezeptor Bindungspotentiale (B_{max}/K_D)	10
Abbildung 11: Korrelation zw. Alter und B_{max}/K_D ($\text{DV}_{\text{STR}}/\text{DV}_{\text{CBL}}$) ($p < 0,0001$)	11
Abbildung 12: D2-Dopamin-Rezeptorverfügbarkeit im Erwachsenenalter und negativer Korrelation des Alters mit dem BP_{nd}	11
Abbildung 13: Alter und körperliche Aktivität	12
Abbildung 14: PET-Bilder der Basalganglien der beiden Gruppen	12
Abbildung 15: A+B Mesocorticolimbische dopaminerge Verarbeitungspfade und ihre Hauptkerne am Modell eines Mäusehirns	14
Abbildung 16: Dopamin	15
Abbildung 17: Synthese der Katecholamine	15
Abbildung 18: Darstellung der Synthese und Freisetzung von Dopamin (und Serotonin) im präsynaptischen Spalt, der Wirkung der Neurotransmitter auf jeweilige Rezeptorfamilien sowie die Umwandlung in Adrenalin und Noradrenalin	16
Abbildung 19: EM-Aufnahme Prä- und Postsynapse	16
Abbildung 20: Abbau von Dopamin über die Enzyme MAO und COMT	17
Abbildung 21: medikamentöse Ansatzpunkte im Dopamin-Stoffwechsel	17
Abbildung 22: Formel Positronenzerfall	20
Abbildung 23: schematische Darstellung des Positronenzerfalls mit anschließender Annihilation von Positron und Elektron.	21
Abbildung 24: schematische Darstellung und Funktionsprinzip eines Zyklotrons	21
Abbildung 25: Mittlere Zeit-Aktivitätskurven bei Frauen mit unbehandeltem Brustkrebs.	22
Abbildung 26: schematischer Aufbau eines PET/CT	23

Abbildung 27: Koinzidenzschaltung	24
Abbildung 28: Übersicht der Ereignisse, welche die Koinzidenzschaltung aktivieren können	25
Abbildung 29: Schema eines Detektorsystems eines PET-Scanners (ECAT Exact HR+) ..	26
Abbildung 30: 2D- und 3D-PET Datenaquisitionsschemata mit korrespondierenden axialen Sensitivitätsprofilen.	27
Abbildung 31: Darstellung der Berechnung des Ortes der Annihilation mit einer gewissen Toleranz entlang der LOR im Vergleich zur konventionellen PET	28
Abbildung 32: Formel zur Berechnung des Ortes der Annihilation	28
Abbildung 33: Vergleich der Bildqualität transaxialer Schnitte (Phantom) zw. Siemens Biograph mCT PET/CT (a) non-TOF (b) mit TOF und Siemens Biograph Vision (c) non-TOF (d) mit TOF (Conti and Bendriem 2019).....	29
Abbildung 34: NECR	30
Abbildung 35: schematische Darstellung einer LOR und Übertragung in ein Sinogramm... 31	
Abbildung 36: Ganzkörperuntersuchung mit a) PET und b) PET/CT (Rausch and Beyer 2016)	31
Abbildung 37: Klassisches Drei-Kompartiment-Modell	33
Abbildung 38: Zwei-Tissue-Kompartiment-Modell	39
Abbildung 39: Fallyprid.....	42
Abbildung 40: Plot der striatalen und cerebellären TACs für ¹⁸ F-DMFP, ¹¹ C-RAC und ¹⁸ F-FP	43
Abbildung 41: Parametrische Darstellung des BP von ¹⁸ F-DMFP, ¹¹ C-RAC und ¹⁸ F-FP.....	44
Abbildung 42: Positronen-Emissions-Tomograph zum Zeitpunkt der Studie in der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin Mainz (Siemens ECAT EXACT 47).....	45
Abbildung 43: Vakuummatratze, Blue-Bag und Kopf-/Armshalterung	47
Abbildung 44: Darstellung der VOI-Templates.....	48
Abbildung 45: Lage der VOIs vor und nach manueller Anpassung	48
Abbildung 46: Vergleich der striatalen BP _{nd}	50
Abbildung 47: Vergleich der extrastriatalen BP _{nd} (Temporallappen).....	51
Abbildung 48: Vergleich zw. den Methoden (automatische VOIs und manuell angepasste VOIs) und daraus resultierender Veränderung des BP _{nd} für die jeweiligen Hirnregionen für das gesamte Probandenkollektiv	53
Abbildung 49: Darstellung der Ergebnisse für beide Gruppen getrennt, unterteilt nach Methode	53
Abbildung 50: Darstellung der Veränderung des BP _{nd} am Beispiel des Caudatus links.....	54
Abbildung 51: Nucleus Caudatus links automatische VOI	55
Abbildung 52: Nucleus caudatus links manuell angepasste VOI	55

Abbildung 53: Nucleus caudatus rechts automatische VOI	56
Abbildung 54: Nucleus caudatus rechts manuell angepasste VOI	56
Abbildung 55: Putamen links automatische VOI	57
Abbildung 56: Putamen links manuell angepasste VOI	57
Abbildung 57: Putamen rechts automatische VOI	58
Abbildung 58: Putamen rechts manuell angepasste VOI.....	58
Abbildung 59: Thalamus links automatische VOI.....	59
Abbildung 60: Thalamus links manuell angepasste VOI.....	59
Abbildung 61: Thalamus rechts automatische VOI	60
Abbildung 62: Thalamus rechts manuell angepasste VOI	60
Abbildung 63: anteriorer Temporallappen links automatische VOI.....	61
Abbildung 64: anteriorer Temporallappen manuell angepasste VOI	61
Abbildung 65: anteriorer Temporallappen rechts automatische VOI	62
Abbildung 66: anteriorer Temporallappen rechts manuell angepasste VOI.....	62
Abbildung 67: VOI: Ncl. Caudatus links	63
Abbildung 68: VOI: Ncl. Caudatus rechts.....	63
Abbildung 69: VOI: Putamen links	64
Abbildung 70: VOI: Putamen rechts.....	64

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: In-vivo Studien	13
Tabelle 2: Post-mortem Studie	13
Tabelle 3: physikalische Eigenschaften häufig verwendeter Positronenstrahler (Mix 2018).	22
Tabelle 4: Eigenschaften im klinisch Einsatz befindlicher Kristalle (Zanzonico 2004)	26
Tabelle 5: Kompartiment Modell mit Parametern, Definition und Einheiten (modifiziert nach (Laruelle, Slifstein et al. 2002))	35
Tabelle 6: Übersicht verschiedener Referenz-Region-Modelle	38
Tabelle 7: Definition der 3 in-vivo Bindungspotentiale (modifiziert nach (Innis, Cunningham et al. 2007))	39
Tabelle 8: Technische Spezifikationen ECAT EXACT 47 PET-Scanner (Müller 2008)	46
Tabelle 9: BP _{nd} -Werte der beiden Altersgruppen (automatisch und manuell angepasste Hammers-VOI)	50
Tabelle 10: p-Werte des einseitigen t-Tests (Gruppenvergleich der BP _{nd} -Werte mit automatisch gelegten und manuell angepassten Hammers-VOI)	51
Tabelle 11: Korrelation des BP _{nd} mit dem Alter für striatale und extrastriatale Regionen im Vergleich automatische VOIs und manuelle VOIs und Abnahme des BP _{nd} in % pro Dekade.	52
Tabelle 12: Testung der gepaarten Regionen aller Probanden nach manueller Anpassung der VOIs	54

1 Einleitung

1.1 Übersicht/Einführung

Die D2-ähnlichen Dopamin-Rezeptoren, insbesondere D2-/D3-Subtypen, finden sich in vielen Hirnregionen (Joyce and Murray 1994). Dies wurde anhand von post-mortem Studien und auch non-invasiven in vivo Studien mittels Positronen-Emissionstomographie (PET) und Single-Photon-Emissions-Tomographie (SPECT) mehrfach belegt (Verhoeff 1999). Die für die PET häufig genutzten Tracer sind das mit ^{11}C (oder ^{76}Br) markierte FLB 457, ^{11}C -Racloprid sowie ^{18}F -Fallyprid und wurden im Laufe der Zeit immer besser auf ihre Affinität und Bindungseigenschaften sowie Anwendbarkeit von Referenz- und graphischen Modellen untersucht. Problematisch war dabei, dass die Tracer meist entweder gute Bindungseigenschaften für striatale oder für extrastriatale Regionen aufwiesen, nicht aber beide Regionen ausreichend gut darstellten. So lassen sich mit dem sehr aufwändig herzustellendem (und dadurch nur eingeschränkt verfügbarem) ^{11}C -FLB 457 zwar extrastriatale Regionen darstellen, jedoch ist es nahezu unmöglich, Regionen mit einer hohen Rezeptordichte wie das Striatum zu quantifizieren, da unzumutbar lange Scan-Zeiten zur Messung nötig wären (Halldin, Farde et al. 1995, Stark, Smith et al. 2018, Freiburghaus, Svensson et al. 2021). Mit der Einführung von ^{18}F -Fallyprid fand sich dann jedoch ein Tracer, der zwar auch relativ lange Scan-Zeiten für das Striatum erfordert (mehrere Stunden), jedoch insgesamt für die Untersuchung von striatalen als auch extrastriatalen Regionen geeignet ist. Es besitzt eine hohe Affinität für D2- und D3-Dopamin-Rezeptoren und eine geringe D4-Dopamin-Rezeptoraffinität (Mukherjee 1999). Mukherjee et al. beschreiben in ihrer Studie mit ^{18}F -Fallyprid die Verteilung der D2-Dopamin-Rezeptoren in verschiedenen Hirnregionen (Mukherjee, Christian et al. 2002): Die höchste Dichte findet sich im Putamen und Nucleus caudatus (Spanne des Bindungspotentials von 19-37 bzw. 16-32). In Absteigender Rangfolge folgen ventrales Striatum, Substantia nigra, Hypophyse, Thalamus, Colliculi, Amygdala, temporaler Cortex und zuletzt der frontale Kortex (BP bis zu 0,4). All diese Hirnregionen spielen eine Rolle bei verschiedenen Krankheitsbildern und sind daher ein wichtiger Gegenstand medizinischer Forschung, um die jeweiligen Entstehungsprozesse der Pathologien besser zu verstehen und schließlich Behandlungs-/Therapiekonzepte zu ermöglichen. So haben die D2-Dopamin-Rezeptoren dieser Regionen eine wichtige Funktion z.B. bei der Wirkung von Neuroleptika, Belohnungsmechanismen, Kontrolle von Aufmerksamkeit/Emotionen, Kognition oder auch bei der Entstehung von Krankheitsbildern wie z.B. M. Parkinson (Verlust dopaminerge Neurone in der Substantia nigra) (Nieoullon and Coquerel 2003). Nucleus accumbens, Amygdala und andere limbische Signalwege sind bei Belohnungsmechanismen sowie bei Suchtverhalten bzw. ihrer Entstehung involviert. Diesbezüglich haben sich bereits mehrere Studien mit neurologisch erkrankten Patienten* (auch unter medikamentöser Behandlung) sowie Suchterkrankungen beschäftigt. So wurden in einer Studie unserer Arbeitsgruppe beispielsweise der Zusammenhang verminderter D2-Dopamin-Rezeptorverfügbarkeit bei Nikotinabhängigkeit untersucht (Fehr, Yakushev et al. 2008). Bekanntermaßen induziert der Substanzmissbrauch eine Dopaminausschüttung im Striatum welche keinen Gewöhnungseffekt zeigt. Die These war eine daraus resultierende Down-Regulation der Rezeptoren insbesondere bei schwer Nikotin- bzw. Drogen-/Alkoholabhängigen. Ob oder inwieweit diese Down-Regulation wirklich Folge der vermehrten Aktivierung des Belohnungssystems ist oder es bei einigen Menschen bereits ein Grundzustand ist und dadurch eine erhöhte Vulnerabilität für Suchterkrankungen besteht ist bisher nicht abschließend geklärt. Im Nucleus accumbens beispielsweise wirken afferente dopaminerge Fasern aus der Area tegmentalis euphorisierend, Efferenzen ziehen von hier aus in das limbische System und den Hypothalamus und werden dort zu einer vegetativen Antwort auf das Glücksgefühl verarbeitet. Da viele Drogen (Amphetamine, Kokain, THC oder Opioide) diese Signalwege auslösen können, erklärt sich der Einfluss auf die Suchtentstehung oder bei

*Aufgrund der besseren Lesbarkeit wird in dieser Arbeit das generische Maskulinum verwendet. Die verwendeten Bezeichnungen beziehen sich - sofern nicht anders kenntlich gemacht - jedoch immer auf alle Geschlechter.

der klassischen Konditionierung (Lewis, Florio et al. 2021). Mittlerweile kennt man zahlreiche pharmakologische Substanzen, die je nach Krankheitsbild an den unterschiedlichen beteiligten Rezeptoren wirken. Nicht alle sind jedoch in der Lage, die Blut-Hirn-Schranke (BHS) zu passieren. Dennoch kann an einigen Stellen eine zentrale Wirkung erzielt werden, da es Bereiche wie z.B. die Area postrema gibt, an denen die BHS unterbrochen ist oder indem man sogenannte Prodrugs verwendet, die am Zielort in das wirksame Medikament umgewandelt werden (Seifert 2018). Die Anfänge der Erforschung der Rezeptorverfügbarkeit begannen mit post-mortem Studien und im Verlauf konnte dann nach Einführung der Positronen-Emissions-Tomographie die Quantifizierung in vivo mit den entsprechenden Tracern durchgeführt werden. Eine in-vivo Messung/Erforschung der Verteilung innerhalb des Gehirns und der Verfügbarkeit über alle Altersgruppen hinweg wurde damit ermöglicht. Dennoch zeigten sich auch weiterhin heterogene Ergebnisse bei häufig geringer Stichprobenzahl, Verwendung von Tracern mit unterschiedlicher Affinität und unterschiedlichen Auswertemethoden.

1.2 Ziel der Dissertation

Ziel der Arbeit ist die Evaluation des Alterseffekts auf das BP_{nd} bei teils uneinheitlicher Datenlage insbesondere über die Höhe der Änderung pro Dekade. In dieser Studie sollte getestet werden, ob es einen signifikanten Abfall des BP_{nd} mit zunehmendem Alter im vorliegenden Probandenkollektiv gibt. Striatale und extrastriatale Regionen wurden dafür untersucht. Zusätzlich wird der Effekt einer manuellen Nachkorrektur automatisch platzierter VOIs betrachtet. Hiermit soll überprüft werden, ob die Durchführung einer manuellen Anpassung der VOIs (Volumes-of-interest) eine signifikante Veränderung der BP_{nd} -Werte erzielen kann und ob danach ein Alterseffekt in Bezug auf das BP_{nd} vorliegt.

Die Nullhypothese wurde folgendermaßen festgelegt: Postuliert wird, es gebe keinen Unterschied der D2-Rezeptorverfügbarkeit zwischen Jung (repräsentiert durch Gruppe 1) und Alt (repräsentiert durch Gruppe 2), so dass das Alter hier keinen Effekt ausübt. Die Alternativhypothese nimmt somit an, dass das Alter sehr wohl einen Einfluss auf das BP_{nd} hat, genauer gesagt wird davon ausgegangen, dass mit steigendem Alter die D2-Rezeptorverfügbarkeit abnimmt (also eine negative Korrelation). Dies wird so auch überwiegend in der bereits vorhandenen Literatur beschrieben.

2 Literaturdiskussion

2.1 Post-mortem Studien

Schon in früheren Jahren (vor Entwicklung der PET-Technologie) wurden Untersuchungen der Dopamin-Rezeptordichte mittels post-mortem Studien durchgeführt. Aufgrund der in den 80 Jahren sehr widersprüchlichen Datenlage von post-mortem Studien bezüglich des Alterseffekts auf die D2-Dopamin-Rezeptordichte mit sowohl Abnahme der Rezeptordichte als auch fehlendem Nachweis einer signifikanten Korrelation von Alter und D2-Rezeptoren (Severson and Finch 1980a, Severson and Finch 1980b, Severson, Marcusson et al. 1982, Morgan, Marcusson et al. 1984, Mann, Petito et al. 1985) führten Seeman et al. eine weitere post-mortem Studie mit 247 Striata durch (Seeman, Bzowej et al. 1987). Hierbei wurden sowohl D1- als auch D2-Rezeptoren untersucht, es fand sich ein Abfall der D2-Rezeptordichte mit 2,2 % pro Dekade, die D1-Rezeptoren zeigten ebenfalls eine Abnahme, die mit 3,2 % pro Dekade etwas über der Rate der D2-Rezeptoren lag. Dabei fiel auf, dass die recht langsame Abnahme der Rezeptoren in Kombination mit der Stichprobenzahl eine wichtige Rolle zu spielen schien, was eine Erklärung für die teils widersprüchlichen Ergebnisse in vorangegangenen Studien sein könnte. Da zwar sowohl männliche als auch weibliche Striata eine Abnahme zeigten, war diese lediglich bei den Männern signifikant ($p < 0,003$, 135 Striata), die weiblichen Striata (81, $p < 0,076$) hingegen nicht. Kombinierte man beide Geschlechter ($n = 216$), verbesserte sich die Signifikanz auf $p < 0,002$ (Abb. 1).

D2-Rezeptordichte in pmol/g

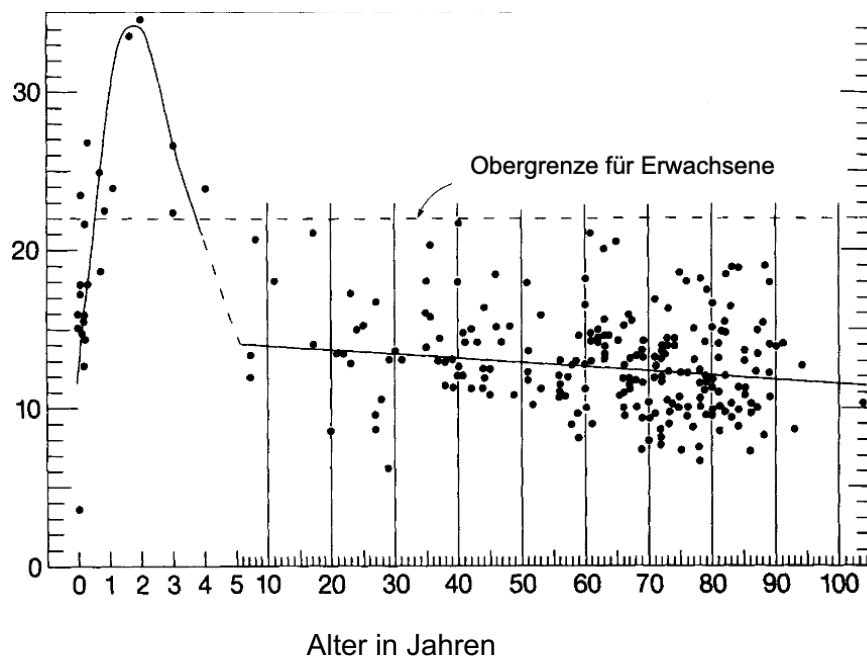


Abbildung 1: D2-Kontroll-Striata (m + w) mit 2,2% Abnahme pro Dekade ($p < 0,002$)

(modifiziert nach (Seeman, Bzowej et al. 1987))

2.2 In-vivo Studien

Bezüglich des Alterseffekts auf die Verteilung und Veränderung von striatalen und extrastriatalen D2-Dopamin-Rezeptoren gibt es eine teils uneinheitliche Datenlage. Es wurden diverse Studien mit Mäusen und Ratten (Severson and Randall 1985, Han, Kuyatt et al. 1989), Hasen (Thal, Horowitz et al. 1980), Affen (Lai, Bowden et al. 1987) durchgeführt, um die Konzentration der Dopamin-Rezeptoren zu untersuchen. Um die Frage des Alterseffekts auf die Dopamin-Rezeptoren im menschlichen Gehirn zu beantworten, wurden häufig radioaktiv markierte Tracer in vivo mittels einer Positronen-Emissionstomographie (PET) des Gehirns gemessen oder auch einige post-mortem Studien durchgeführt. Auf die Datenlage der Studien an gesunden Menschen soll im Folgenden näher eingegangen werden. Mehrere Autoren beschreiben einen signifikanten Abfall der striatalen D2-Dopamin-Rezeptoren mit steigendem Alter, dessen Mechanismus und Ursache bisher noch nicht vollständig geklärt werden konnte. Einige Annahmen für den Verlust von D2-Dopamin-Rezeptoren sind neben der Degeneration von Neuronen aufgrund freier Radikale oder Proteinverlust durch ineffizientes Recycling bzw. Zelltod (Semsei 2000) auch eine Abnahme der Transkription vom D2-Dopamin-Rezeptor-Gen in der mRNA (Tohgi, Utsugisawa et al. 1998). Auch wurde in einigen Studien ein Geschlechterunterschied erwähnt (Pohjalainen, Rinne et al. 1998, Kaasinen, Kempainen et al. 2002).

Karalija et al. führten eine erstmals eine Längsschnittstudie mit ^{11}C -Racloprid durch, bei welcher die Veränderungen der D2-Dopamin-Rezeptoren auch im Hinblick auf strukturelle und vaskuläre Aspekte nach 5 Jahren erneut überprüft wurde (Karalija, Johansson et al. 2022). Es wurden initial 181 Probanden (100 Männer, 81 Frauen) im Alter von 64-68 Jahren untersucht; im 5-Jahres Follow-up insgesamt 129 Probanden (69 Männer, 60 Frauen). Hier zeigte sich ein striataler und extrastriataler Verlust der D2-Rezeptoren. Die Werte der striatalen Ergebnisse betragen allerdings nur 50% der in zuvor durchgeführten Querschnittsstudien ermittelten Werte, was wiederum auf eine Überschätzung der damals erhobenen Werte hindeutet. Signifikante Unterschiede wurden ebenfalls in extrastriatalen Arealen beobachtet, wie z.B. im Hippocampus, im orbitofrontalen Cortex oder im anterioren cingulären Cortex. Insgesamt konnten laut *Karalija et al.* so Daten im Längsschnitt erheben, bei denen gezeigt wurde, dass es individuelle und Region-spezifische Unterschiede gibt, die auf der Hypothese einer Beteiligung von cerebrovaskulären Faktoren für den Verlust von D2-Rezeptoren im Alter hindeuten. Die Daten für die D2-Dopamin-Rezeptor-Verfügbarkeit wurden mittels dynamischem PET-Scan akquiriert, zusätzlich wurden noch MRT Aufnahmen erstellt.

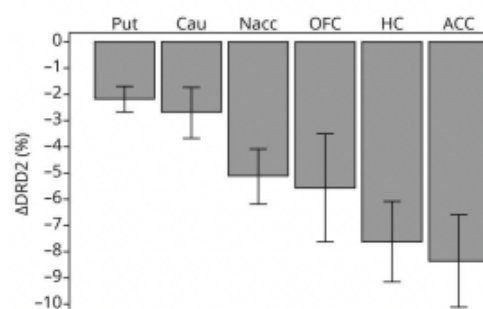


Abbildung 2: 5-Jahres Vergleich mit signifikanten Veränderungen der D2-Dopamin-Rezeptoren (DRD2)

(Karalija, Johansson et al. 2022)

Seaman et al. untersuchten in ihrer Doppel-Studie mit ^{18}F -Fallyprid den Alterseffekt (linear und nicht – linear) auf das D2-Rezeptor Bindungspotential in kortikalen und subkortikalen Regionen bei 132 gesunden Erwachsenen (Seaman, Smith et al. 2019). Ein Teil der Datensätze aus der Studie 1 waren Teil von vorhergehenden Studien. Die Studien 1 und 2

zeigten ein heterogenes Bild des Abfalls des BP pro Dekade, dieser war am stärksten in frontalen und temporalen kortikalen Regionen (6-16%), moderat z.B. im parahippocampalen Gyrus, Caudatus oder Putamen (3-5%) und am schwächsten im subcallosalen frontalen Kortex, ventralen Striatum und Hippocampus (0-2%). Die Effekte waren teils linear, teils zeigten sich ein gemischtes Bild aus einer Abnahme des BP bis ins mittlere Erwachsenenalter und dann konstanten Werten bis ins hohe Alter.

Kim et al. zeigten in ihrer Studie an jungen Erwachsenen und Erwachsenen mittleren Alters (Altersspanne 24-54 Jahre) mit ^{11}C -Racloprid eine signifikante negative Korrelation des Alters mit der Dichte von D2-Dopamin-Rezeptoren im post-commissuralen Putamen; zusätzlich fand man regionale Unterschiede des Bindungspotentials mit einer geringeren Abnahme im ventralen Striatum im Vergleich zum post-commissuralen Putamen (Abb. 3) (Kim, Son et al. 2011).

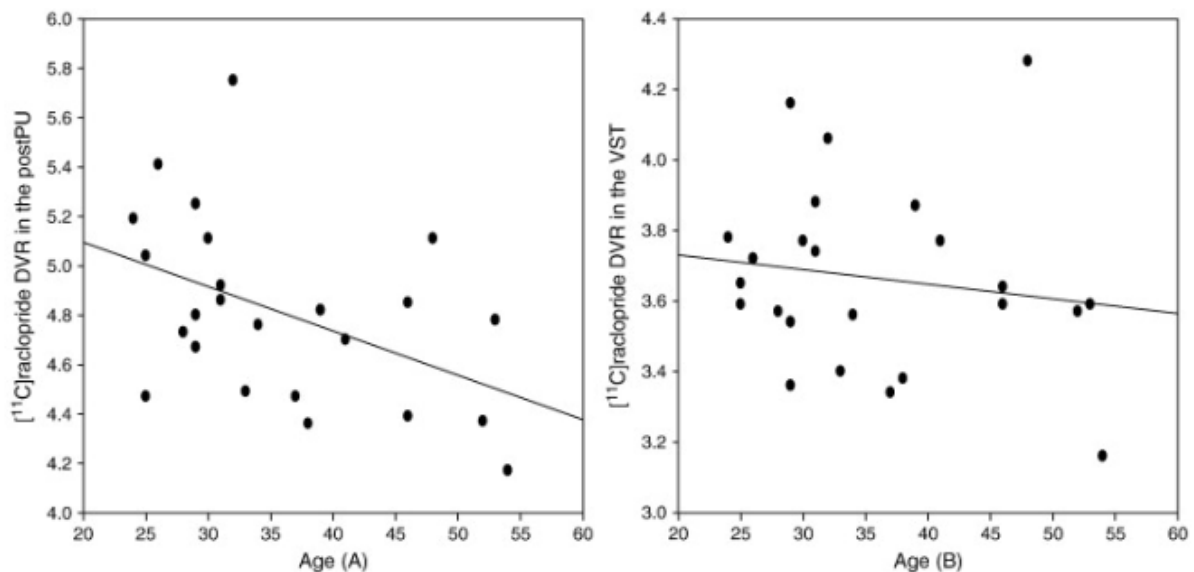


Abbildung 3: Scatter-plots zeigen die Korrelation zwischen Alter und ^{11}C -Racloprid DVR im post-commissuralem Putamen (A) und im ventralen Striatum (B)

(Kim, Son et al. 2011)

Rinne et al. untersuchten mit ^{11}C -Racloprid den Effekt des Alters auf striatale D2-Dopamin-Rezeptoren an gesunden Probanden zwischen 20 und 81 Jahren (Rinne, Hietala et al. 1993). Ergebnis dieser Studie war eine signifikante Reduktion des B_{max} der D2-Dopamin-Rezeptoren mit steigendem Alter (4,6% pro Dekade). Bei unveränderter Dissoziations-Konstante K_D spricht dieser Befund dafür, dass eine absolut verminderte Anzahl an Rezeptoren vorliegt. Die durchschnittliche Reduktion pro Dekade zeigte eine ähnliche Größenordnung wie in einer zuvor durchgeführten Studie mit ^{76}Br -Bromospiperone von *Baron et al.* (Striatum/Cerebellum-Verhältnis mit 4 %) (Baron, Maziere et al. 1986).

Antonini et al. untersuchten in ihrer Arbeit die striatalen D2-Dopamin-Rezeptoren mittels ^{11}C -Racloprid eine Gruppe gesunder Probanden im Alter von 21 bis 68 Jahren (Antonini, Leenders et al. 1993). Hier konnte für das Putamen und den Nucleus caudatus eine signifikante Verminderung des Traceruptakes gezeigt werden (Abb. 4). Dieser war bis zum Alter von 30 Jahren deutlicher steiler und flachte dann ab, für das Putamen auf einen Wert 0,6 % pro Jahr.

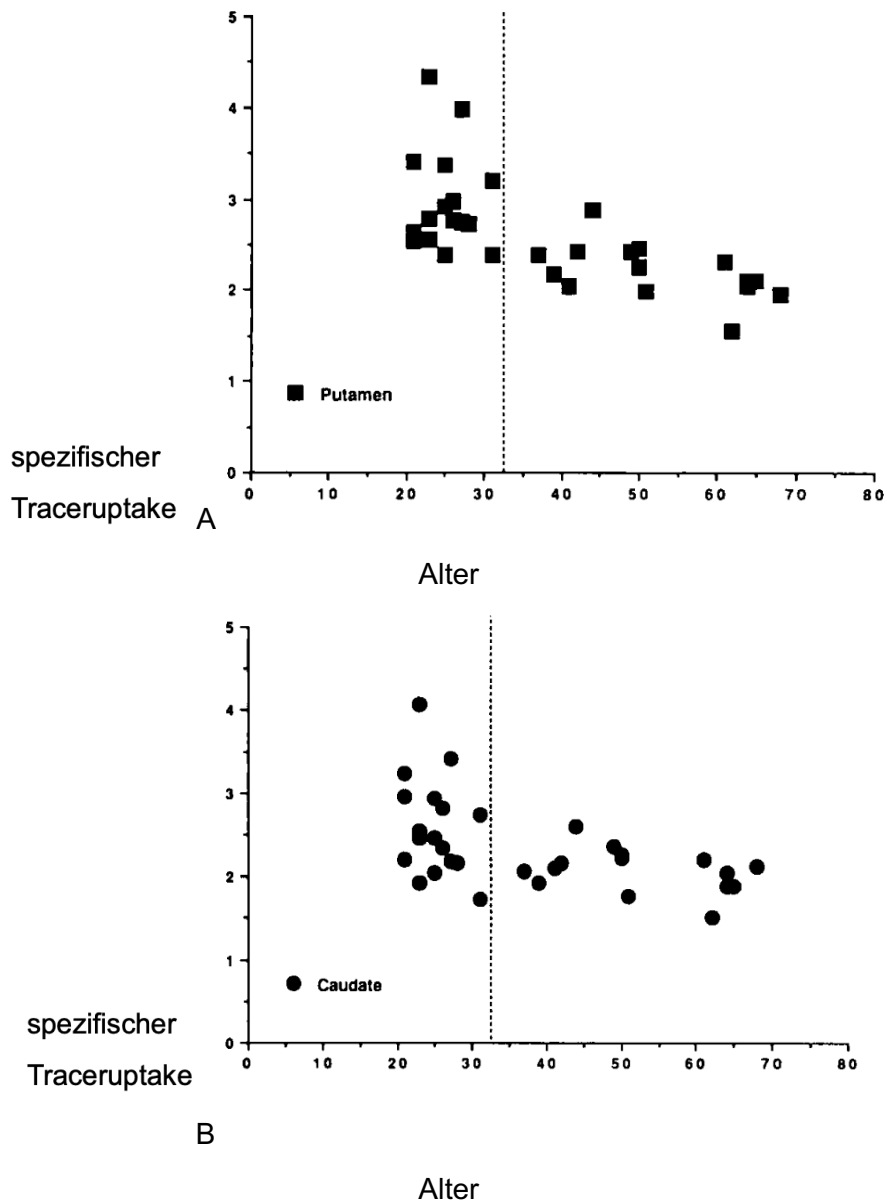


Abbildung 4: Streudiagramm des Index für den spezifischen Uptake des Radiotracers vs. Alter im Putamen (A) und Nucleus caudatus (B)

die gestrichelte Linie zeigt den Altersmedian von 31 Jahren (modifiziert nach (Antonini and Leenders 1993))

Smith *et al.* betrachteten den Effekt der Partial-Volumen-Korrektur (partial volume correction, PVC) auf die Berechnung der Verfügbarkeit der D2-ähnlichen Dopamin-Rezeptoren (Smith, Crawford *et al.* 2019). Da im Erwachsenenalter zunehmende Verluste in der grauen Substanz im Sinne einer Atrophie eintreten und die entsprechende PVC bei den wenigsten zuvor durchgeführten Studien angewendet wurde, könnte dies zu einem Unterschätzen der Rezeptorverfügbarkeit gerade bei älteren Probanden führen. Es wurden zwei Studien mit unterschiedlichen Tracern (^{18}F -Fallyprid: 64 Probanden im Alter von 26-83 Jahren und ^{11}C -FLB 457: 37 Probanden im Alter von 26-79 Jahren). Die beiden Tracer wurden mit PET-Geräten unterschiedlicher Auflösung untersucht, die Fallyprid Daten wurden mittels GE DSTE erhoben bzw. die FLB 457 Messungen mittels Siemens HRRT durchgeführt. Die Ergebnisse eliminierten den Alterseffekt auf das BP_{nd} zwar nicht, reduzierten ihn aber signifikant (alle Regionen in der ^{18}F -Fallyprid Studie sowie in einigen Regionen in der ^{11}C -FLB 457 Studie), insbesondere bei der Verwendung von Standard-auflösenden Kameras.

Region		Fallypride DSTE (%)	FLB HRRT (%)
Thalamus	unc	-4.62	-2.54
	PVC	-3.33	-2.28
ACC	unc	-8.77	-8.91
	PVC	-4.29	-8.40
MTL	unc	-3.64	-4.76
	PVC	-1.33	-4.83
Temporal cortex	unc	-7.14	-9.63
	PVC	-4.42	-8.33
Striatum	unc	-5.34	
	PVC	-4.57	
Frontal cortex	unc		-10.39
	PVC		-7.53
Parietal Cortex	unc		-10.84
	PVC		-10.20

Abbildung 5: Altersabhängige Unterschiede des BP_{nd} der D2/D3-Rezeptoren pro Dekade

(DSTE: GE discovery STE: PET-System mit ~5 mm FWHM, Siemens HRRT: high resolution research tomograph mit ~ 2,5 mm FWHM, unc: unkorrigiert, PVC: Partial Volumen Korrektur) (modifiziert nach (Smith, Crawford et al. 2019))

Inoue et al. untersuchten den Alterseffekt auf extrastriale D2-Dopamin-Rezeptoren mittels ^{11}C -FLB 457 (Inoue, Sahara et al. 2001). 27 Probanden im Alter von 27 – 82 Jahren nahmen an dieser PET-Studie teil, es konnte eine Abnahme der Rezeptoren in allen extrastriale Regionen gezeigt werden, die Werte betragen maximal 13,8 % pro Dekade im frontalen Kortex, 12,4 bzw. 12,0 und 13,4 % pro Dekade im occipitalen bzw. temporalen und parietalen Kortex, 12,2 % im Hippocampus und 4 % im Thalamus.

Malén et al. führten eine Querschnittsstudie mit einer großen Zahl vorhandener Datensätze ($n = 156$, 120 männlich und 36 weiblich) aus Studien mit ^{11}C -Racloprid zwischen den Jahren 2004 bis 2018 durch (Malén, Karjalainen et al. 2021). Es wurde die striatale D2-Dopamin-Rezeptorverfügbarkeit und die Einflüsse von Alter, Geschlecht, BMI sowie Unterschiede in den Hemisphären und regionales Volumen untersucht. Auch hier konnte eine Abnahme striataler D2-Dopamin-Rezeptoren mit zunehmendem Alter für beide Geschlechter gezeigt werden. Zusätzlich zeigte sich ein Unterschied zwischen den Geschlechtern mit einer etwas höheren generellen D2-Rezeptorverfügbarkeit bei den Frauen, was möglicherweise im Zusammenhang mit einer Prädisposition für Erkrankungen mit einer erhöhten D2-Rezeptorzahl steht (z.B. neuropsychiatrische Erkrankungen) wohingegen Männer daraus resultierend eher eine Tendenz zu Krankheit mit einem D2-Rezeptormangel neigen, wie z.B. M. Parkinson. Im Putamen und im Nucleus caudatus zeigte sich ein Abfall des BP_{nd} von ca. 5% pro Dekade. Im Thalamus hingegen zeigte die Regressionsgerade einen Wert von 0, so dass man hier keine sichere Aussage bezüglich des Effekts treffen konnte.

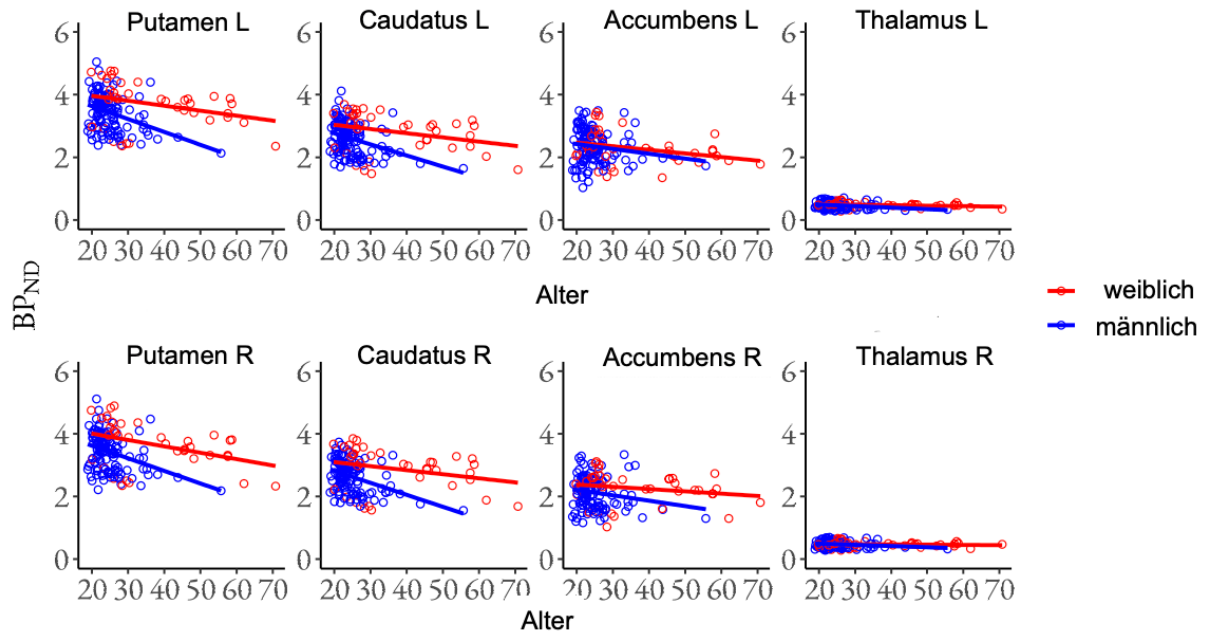


Abbildung 6: D2-Rezeptor BP_{nd} und Alter

(modifiziert nach (Malén, Karjalainen et al. 2021))

Ishibashi et al. untersuchten die altersbedingte Abnahme der präsynaptischen Dopamin-Transporterdichte (DAT) und postsynaptischen D2-Dopamin-Rezeptordichte im menschlichen striatum (Ishibashi, Ishii et al. 2009). Es wurden ^{11}C -Racloprid und ^{11}C -CFT zur Untersuchung von 16 gesunden Probanden zwischen 21 und 74 Jahren mittels PET eingesetzt. Die Ergebnisse lagen für die D2-Dopamin-Rezeptoren im Nucleus caudatus, anteriorem und posteriorem Putamen bei respektive 5,8% bzw. 4,9 % und 4,8 % pro Dekade. Die schnellste Abnahme fand dabei im Nucleus caudatus statt (sowohl für DAT als auch für D2-Rezeptoren). Auch kam man zu der Annahme, dass ein Zusammenhang des neuronalen Zellverlusts in der substantia nigra mit dem Verlust von DAT bestehen könnte, dem wiederum ein Verlust von D2-Dopamin-Rezeptoren zugrunde liegt.

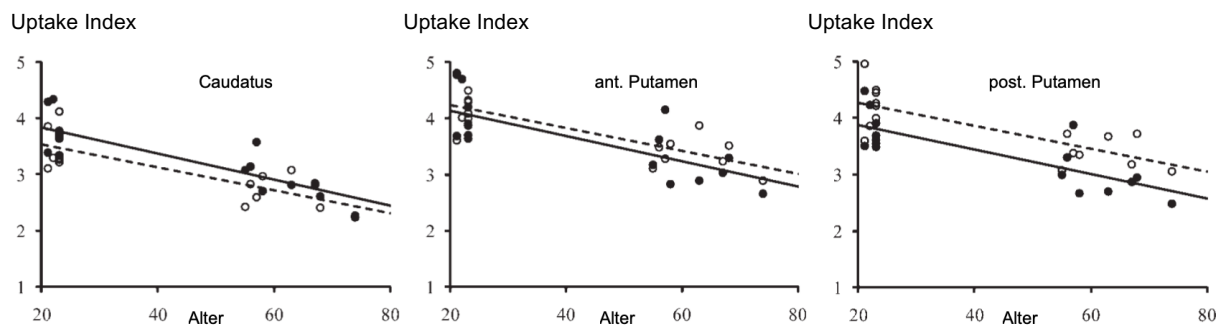


Abbildung 7: Korrelation zw. Alter und Uptake-Index

für ^{11}C -CFT (schwarze Punkte) und ^{11}C -Racloprid (weiße Punkte) im Caudatus, ant. Putamen und post. Putamen mit Regressionsgeraden (schwarz für ^{11}C -CFT und gestrichelt für ^{11}C -Racloprid). Die lineare Korrelation war signifikant mit p-Werten von $<0,001$ für alle o.g. Regions für beide Tracer (modifiziert nach (Ishibashi, Ishii et al. 2009))

Mukherjee et al. führten eine Studie mit ^{18}F -Fallyprid durch, um die Verteilung von striatalen und extrastriatalen D2-Dopamin-Rezeptoren zu untersuchen (Mukherjee, Christian et al. 2002). Dabei wurden zusätzlich Metabolite im Plasma und graphische Analysemethoden für die D2-/D3-Dopamin-Rezeptoren evaluiert sowie PET Bildgebungsprotokolle für den damals neuen Radiotracer etabliert. Es nahmen 6 Probanden (3 männlich, 3 weiblich im Alter zwischen 21-63 Jahren) teil. Die Rezeptorverteilung von ^{18}F -Fallyprid war in Absteigender Reihenfolge: Putamen > N. caudatus > Thalamus = Hypophyse > Amygdala > Colliculi > Substantia nigra > Hippocampus = temporaler Cortex > parietaler Cortex = occipitaler Cortex = orbitofrontaler Cortex. Zusammenfassend konnte für N. caudatus und Putamen eine Abnahme von 12% pro Dekade und für extrastriatale Bereiche 10-20% pro Dekade beobachtet werden. In den extrastriatalen Bereichen zeigte der temporale Cortex im Vergleich zum frontalen, parietalen und okzipitalen Cortex jedoch eine etwas geringere Abnahme von 10% pro Dekade oder weniger. Zusätzlich konnte mit dieser Studie gezeigt werden, dass ^{18}F -Fallyprid ein geeigneter Tracer zur Untersuchung von D2-Dopamin-Rezeptoren ist. Bei jedoch nur sehr geringer Anzahl von Probanden ist die Aussagekraft limitiert, da pro Dekade allenfalls nur 1-2 Probandenwerte abgebildet werden.

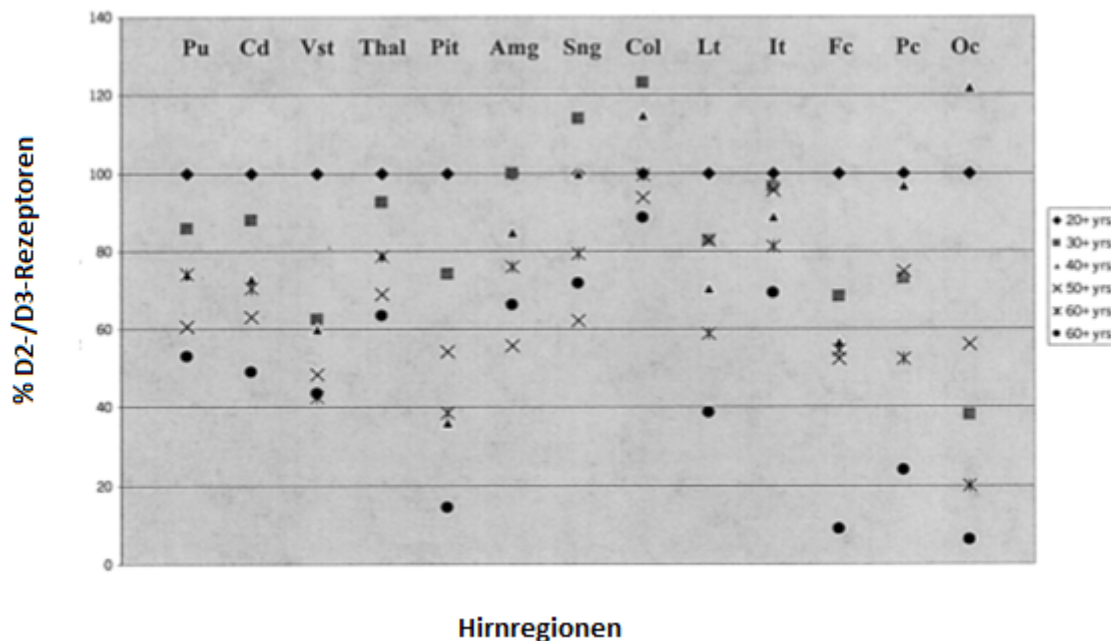


Abbildung 8: Abfall der D2/D3-Rezeptorkonzentration mit steigendem Alter
(modifiziert nach (Mukherjee, Christian et al. 2002))

Pohjalainen et al. untersuchten mittels ^{11}C -Racloprid 54 gesunde Probanden (33 Männer, 21 Frauen) den Geschlechterunterschied der striatalen D2-Dopamin-Rezeptoren und deren Bindungseigenschaften (Pohjalainen, Rinne et al. 1998). Zusätzlich wurde auch der Effekt des Alters berücksichtigt. Hier zeigte sich im rechten und linken Striatum bei beiden Geschlechtern ein Abfall der Rezeptordichte B_{\max} von 5 % bzw. 4 % pro Dekade sowie eine Abnahme des Bindungspotenzials B_{\max}/K_d 5,3 % bzw. 5,9 % respektive.

Kaasinen et al. konnten in einer Studie mit ^{11}C -FLB 457 an 24 gesunden männlichen Teilnehmern (Alter zwischen 19-74 Jahren) zeigen, dass mit steigendem Alter die extrastriatalen D2-Dopamin-Rezeptoren um bis zu 13% (ant. Cingulärer Kortex) pro Dekade abnahmen. (Kaasinen, Vilkmann et al. 2000).

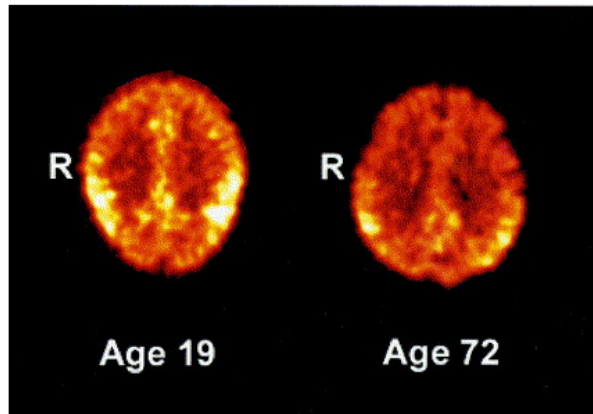


Abbildung 9: Darstellung der transaxialen PET-Bilder (^{11}C -FLB 457) eines jungen und eines alten Probanden.

R= rechts (Kaasinen, Vilkmann et al. 2000)

Ebenso wurde aufgrund des häufig beobachteten Geschlechterunterschiedes (26 % höhere D2-Dopamin-Rezeptorverfügbarkeit bei Frauen im frontalen Cortex, möglicherweise aufgrund hormoneller Rezeptormodulation und/oder Einfluss der Menopause (Kaasinen, Nägren et al. 2001)) in einer weiteren Studie von Kaasinen et al. der altersbezogene Verlust von Dopamin-Rezeptoren nur an weiblichen Probanden untersucht (Kaasinen, Kemppainen et al. 2002). 37 gesunde Frauen im Alter zwischen 22 und 78 Jahren wurden mittels ^{11}C -FLB 457 und PET untersucht und es ergab sich eine negative Korrelation von Alter und extrastriärer D2-Dopamin-Rezeptorverfügbarkeit: im frontalen Cortex wurden 12 % pro Dekade, im temporalen Cortex 9 % bzw. im Thalamus 6 % pro Dekade ermittelt. Abb. 10 zeigt den Verlauf des D2-Rezeptorbindungspotentials (B_{max}/K_D) für den frontalen Cortex, den temporalen Cortex und den Thalamus. Dabei zeigte sich der schnellste Verlust im frontalen Cortex sowie mit einer Plateauphase perimenopausal, während die Abnahme der Rezeptoren in den anderen Regionen linear verlief. Jedoch gab es keinen Zusammenhang zwischen Serum Oestradiol oder Progesteron und der corticalen bzw. thalamischen D2-Dopamin-Rezeptorverfügbarkeit.

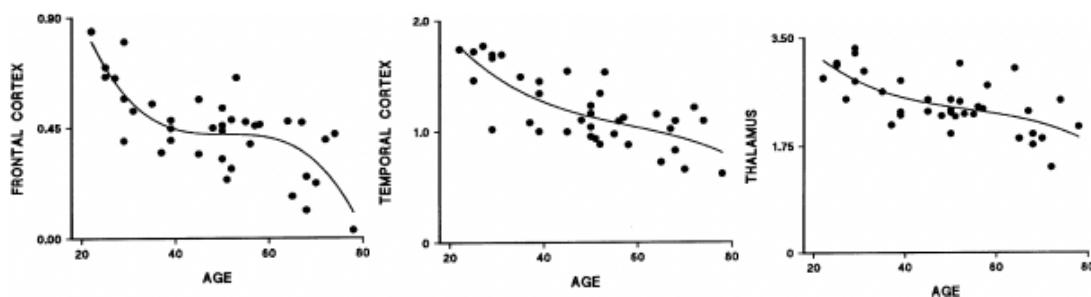


Abbildung 10: D2-Dopamin-Rezeptor Bindungspotentiale (B_{max}/K_D)

mit signifikantem linearem Abfall der Rezeptorverfügbarkeit aller 3 Regionen ($p < 0,0001$) (Kaasinen, Kemppainen et al. 2002)

Volkow et al. konnten in einer PET-Studie mit ^{11}C -Racloprid an 24 Probanden (24-73 Jahre) einen Abfall der D2-Dopamin-Rezeptoren von 7,9% zeigen (Volkow, Wang et al. 1996b). Hier wurde das Verhältnis des Verteilungsvolumens des Striatums zum Cerebellum ($B_{\text{max}}/K_d + 1$) zur Berechnung angewendet.

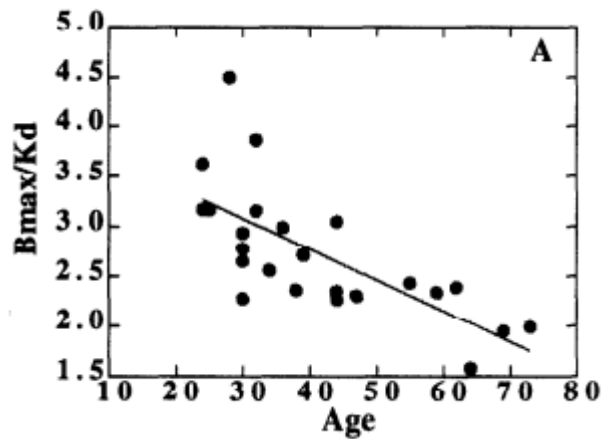


Abbildung 11: Korrelation zw. Alter und B_{max}/K_D (DV_{STR}/DV_{CBL}) ($p < 0,0001$)

(Volkow, Wang et al. 1996b)

In einer weiteren PET-Studie mit ^{11}C -d-threo-methylphenidate (D-TMP) an 23 Probanden zwischen 20-74 Jahren konnte ein Abfall an präsynaptischen Dopamin-Transportern um 6,6% pro Dekade gezeigt werden. (Volkow, Ding et al. 1996a).

Dang et al. untersuchten den Effekt des Alters auf die D2-Dopamin-Rezeptorverfügbarkeit bei körperlich aktiven Erwachsenen (44 gesunde Probanden zwischen 23 und 80 Jahren) mittels ^{18}F -Fallyprid und PET (Dang, Castellon et al. 2017). Die Probanden wurden zusätzlich in zwei Gruppen unterteilt, in eine aktivere Gruppe mit > 5600 Schritte pro Tag vs. eine weniger aktive Gruppe mit < 5600 Schritte pro Tag. Insgesamt zeigte sich eine negative Korrelation des Alters und des BP_{nd} in den untersuchten Regionen (Abb. 12), es wurde ein altersbedingter Verlust der D2-Dopamin-Rezeptoren pro Dekade mit 10,5 % im N. caudatus, 5,9 % im Putamen und 4,9 % im ventralen Striatum ermittelt. Zusätzlich zeigte sich eine signifikante Verminderung des alterskorrelierten D2-Dopamin-Rezeptorverlusts bei der körperlich aktiveren Gruppe (Abb. 13).

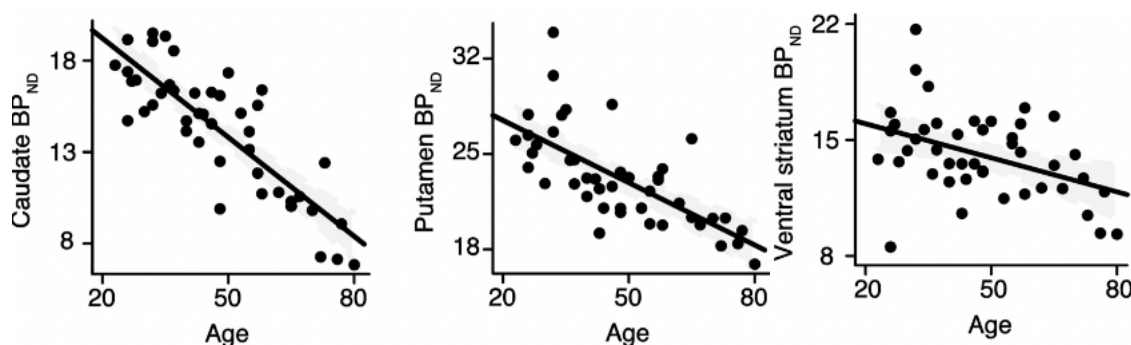


Abbildung 12: D2-Dopamin-Rezeptorverfügbarkeit im Erwachsenenalter und negativer Korrelation des Alters mit dem BP_{nd}

im N. Caudatus ($-0,839$, $p < 0,0001$), Putamen ($-0,695$, $p < 0,0001$) und im ventralen Striatum ($-0,422$, $p = 0,004$)
(modifiziert nach (Dang, Castellon et al. 2017))

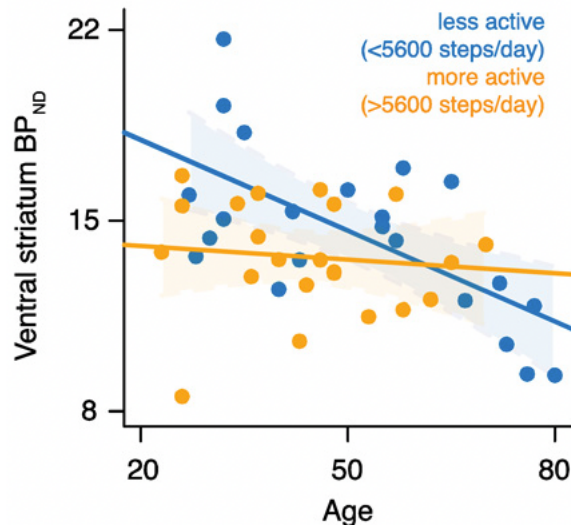
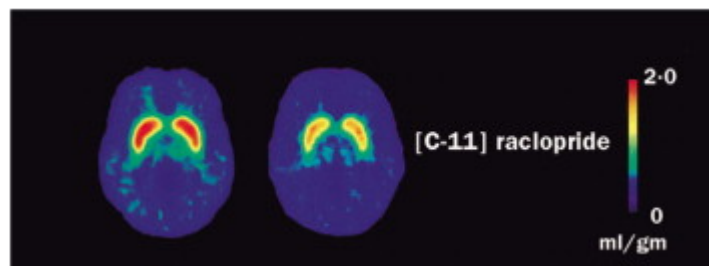


Abbildung 13: Alter und körperliche Aktivität

hier zeigte sich eine signifikante Verminderung des BP_{nd} im ventralen Striatum in der weniger aktiven Gruppe, jedoch nicht in der aktiveren Gruppe (Dang, Castellon et al. 2017)

Eine weitere Studie von Wang et al. untersuchte den Effekt von Übergewicht auf die Dopamin-Rezeptorverfügbarkeit (Wang, Volkow et al. 2001). In ihrer PET-Studie (¹¹C-Racloprid) an 10 adipösen Probanden (26-64 Jahre, BMI 42-60) mit pathologisch gesteigerter Nahrungsaufnahme („overeating“) und 10 Kontroll-Probanden (25-45 Jahre, BMI 21-28)) zeigte sich eine verminderte Rezeptorverfügbarkeit bei den Übergewichtigen Probanden und somit ein Zusammenhang des BMI. Somit könnte das gesteigerte Essverhalten als Kompensationsmechanismus für die geringeren Dopamin-Level zur Aktivierung des Belohnungssystems dienen, wie es in der Studie postuliert wird.



Normalgewichtige Übergewichtige

Abbildung 14: PET-Bilder der Basalganglien der beiden Gruppen

(modifiziert nach (Wang, Volkow et al. 2001))

2.3 Übersichtsdarstellung ausgewählter Studienergebnisse

2.3.1 In-vivo Studien mittels PET

Tabelle 1: In-vivo Studien

Name	Jahr	Tracer	n	Alter	Abnahme pro Dekade	Region
Malén et al.*	2021	¹¹ C-Racloprid	156	19-71	ca. 5%	Putamen und Caudatus
Seaman et al.	2019	¹⁸ F-Fallyprid	132	20-83	5,22 % 3,62 % 1,43 % bis 16,37 %	Caudatus Putamen vent.Striatum extrastriatal
Smith et al.	2019	¹⁸ F-Fallyprid	64	26-83	5,34 % bzw. 4,57 % (mit PVC) bis 8,77 % bzw. 4,29 % (mit PVC)	Striatum extrastriatal
		¹¹ C-FLB 457	37	26-79	bis 10,84 % bzw. 10,20 % (mit PVC)	extrastriatal
Dang et al.	2017	¹⁸ F-Fallyprid	44	23-80	10,5 % 5,9 % 4,9 %	Caudatus Putamen vent.Striatum
Ichibashi et al.	2009	¹¹ C-Racloprid (+ ¹¹ C-CFT**)	16	21-74	5,8 % 4,9 % 4,8%	Caudatus ant.Putamen post.Putamen
Mukherjee et al.	2002	¹⁸ F-Fallyprid	6	21-63	12 % 10-20 %	Caudatus & Putamen extrastriatal
Inoue et al.	2001	¹¹ C-FLB 457	27	27-82	12-13,8% 12,2 % 4%	Kortex Hippocampus Thalamus
Kaasinen et al.	2000	¹¹ C-FLB 457			6-13%	extrastriatal
Kaasinen et al.	2002	¹¹ C-FLB 457	37	22-78	12 % 9 % 6 %	front.Cortex temp.Cortex Thalamus
Pohjalainen et al.	1998	¹¹ C-Racloprid	54	19-82	5 % 4 %	Striatum re. Striatum li.
Volkow et al.	1996b	¹¹ C-Racloprid	21	24-73	7,9 %	Striatum
Volkow et al.**	1996a	¹¹ C-D-TMP	23	20-74	6,6 %	Striatum
Rinne et al.	1993	¹¹ C-Racloprid	21	20-81	4,6%	Striatum
Antonini et al.	1993	¹¹ C-Racloprid	32	21-68	4 % *** 6 % ***	Caudatus Putamen

* Längsschnittstudie

** Studie untersuchte zusätzlich den Dopamin-Transporter

*** ursprünglich 0,4 bzw. 0,6 % pro Jahr im Altersbereich von 37 – 68 Jahren

2.3.2 Post-mortem Studie

Tabelle 2: Post-mortem Studie

Name	Jahr	Ligand	n	Alter	Abnahme	Region
Seaman et al.	1987	³ H-Spiroperon	247	0-104 Jahre	2,2 % pro Dekade	Striatum

3 Dopaminerges System

Das dopaminerge System wird bereits seit vielen Jahrzehnten auf seine Funktionsweise untersucht. Es ist ein komplexes System, welches mit vielen Krankheitsbildern einhergeht, so dass nach wie vor ein großes Interesse an der Erforschung dieses Systems, insbesondere der Rezeptoren, besteht. Dopamin reguliert verschiedene Abläufe in der Körperperipherie, gleichzeitig ist es auch eines der wichtigsten Funktionssysteme im ZNS. Hier gibt es mehrere dopaminerge Verarbeitungspfade; im Rahmen der Fragestellung sind folgende Systeme relevant:

1. Nigro-striatales (auch mesostriatales) System

→ Ursprung im Mittelhirn zu den Basalganglien projizierend, bei hypokinetischen Symptomen/Krankheiten (wie z.B. M. Parkinson) sowie bei extrapyramidalen Störungen beteiligt (Wise 2004)

2. Mesolimbisches System („Belohnungssystem“)

→ mit Ursprung in der Area tegmentalis ventralis und zum Striatum, präfrontalen Cortex und limbischen System projizierend, trägt mutmaßlich zu positiv-Symptomatik bei Schizophrenien bei und ist Angriffspunkt für Drogen wie Amphetamine und Kokain. Zudem spielt es bei der homöostatischen Regulation/Nahrungsaufnahme eine entscheidende Rolle (Lewis, Florio et al. 2021).

3. Mesocorticales System

→ mit Ursprung im ventralen Tegmentum (Mittelhirn) in den Frontallappen verlaufend, bedeutsam für Motivation/spontane Ausführungsfunktionen und Schizophrenien (hier jedoch durch eine Hypoaktivität des Systems) (Lewis, Florio et al. 2021)

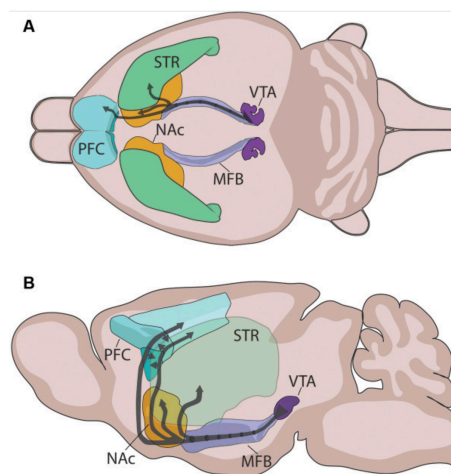


Abbildung 15: A+B Mesocorticolimbische dopaminerge Verarbeitungspfade und ihre Hauptkerne am Modell eines Mäusehirns

(VTA= ventrales Tegmentum; NAc= N. accumbens, STR=dorsales Striatum, PFC=präfrontaler Cortex, MFB=mediales Vorderhinbündel) (Wang, Ding et al. 2020, Reynolds and Flores 2021)

3.1 Dopamin

Dopamin zählt zu den Katecholaminen und ist ein biogenes Amin. Es hat die Summenformel $C_8H_{11}NO_2$ und eine molare Masse von 153,18 g/mol. Es ist ein vielseitiger Modulator im menschlichen Organismus und spielt als Neurotransmitter an sowohl an Adrenorezeptoren als auch spezifischen Dopamin-Rezeptoren eine Rolle bei der Regulation verschiedener Körperfunktionen wie z.B. im Magen-Darm-Trakt, der Nierenfunktion, Katecholaminausschüttung, Hormonsekretion sowie kardiovaskulärer Funktionen. Auch wird es im Hypothalamus produziert, seine Freisetzung hemmt die Ausschüttung von Prolaktin. Dopamin selbst kann die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren, jedoch sein Precursor-Molekül DOPA. Abb. 16 zeigt die Strukturformel von Dopamin, es besteht aus zwei Hydroxylgruppen sowie einer Aminogruppe.

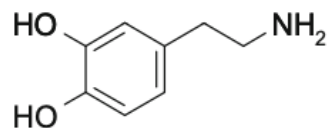


Abbildung 16: Dopamin

(Böhm, Klebe et al. 2002)

3.2 Dopaminsynthese, Freisetzung und Wiederaufnahme

Der Ausgangsstoff zur Biosynthese von Dopamin bildet die Aminosäure Phenylalanin als auch Tyrosin, es entsteht als Zwischenprodukt der Syntheseriehe von Adrenalin und Noradrenalin. Über die Phenylalaninhydroxylase bzw. die Tyrosinhydroxylase wird mittels Hydroxylierung die Vorstufe Dopa synthetisiert. Anschließend wird Dopa durch das Enzym Aminosäure-Decarboxylase zu Dopamin umgewandelt. Die Syntheseschritte finden unter anderem in den chromaffinen Zellen von Hypothalamus, Substantia nigra, Nebennierenmark sowie weiteren Teilen des Nervensystems statt. Abb. 17 veranschaulicht den chemischen Ablauf der Katecholamin-Synthese bis hin zu Adrenalin (Hubl 2019).

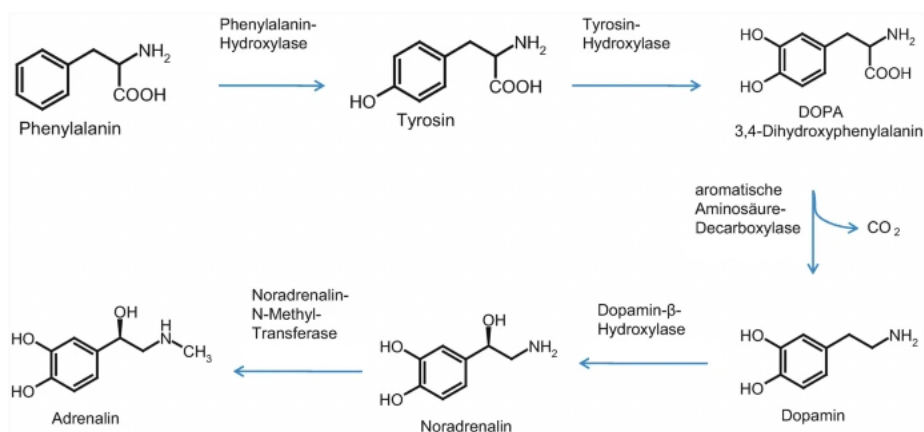


Abbildung 17: Synthese der Katecholamine

(modifiziert nach (Hubl 2019))

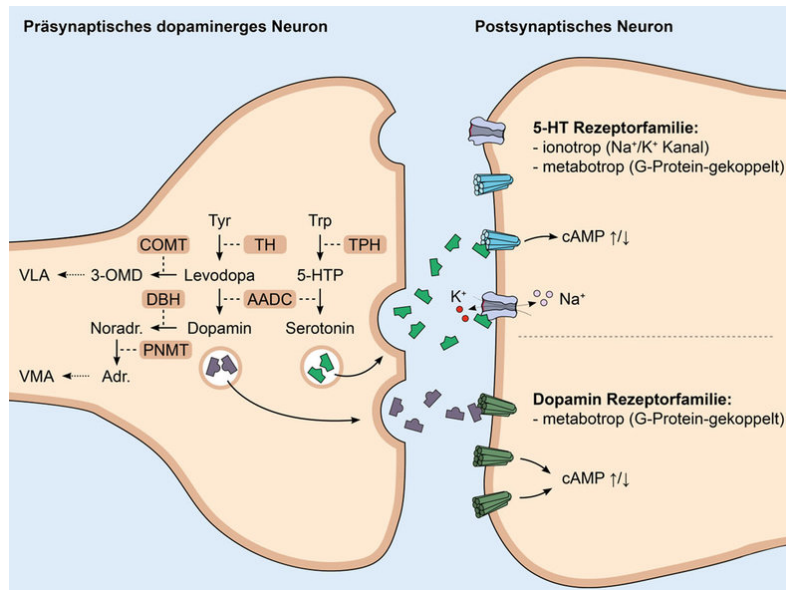


Abbildung 18: Darstellung der Synthese und Freisetzung von Dopamin (und Serotonin) im präsynaptischen Spalt, der Wirkung der Neurotransmitter auf jeweilige Rezeptorfamilien sowie die Umwandlung in Adrenalin und Noradrenalin

(Opladen, Brennenstuhl et al. 2021)

Das synthetisierte Dopamin wird dann in Vesikeln gespeichert und durch Ca²⁺ abhängige Kanäle bei Depolarisation in den synaptischen Spalt ausgeschüttet. Es bindet dort an postsynaptische Dopamin-Rezeptoren (ebenfalls in Abb. 18 dargestellt). Abb. 19 zeigt die elektronenmikroskopische Aufnahme einer Prä- und Postsynapse, auch die Vesikel lassen sich hier gut erkennen. Das Signal wird beendet, indem eine Wiederaufnahme in die Präsynapse oder der Abbau erfolgt.

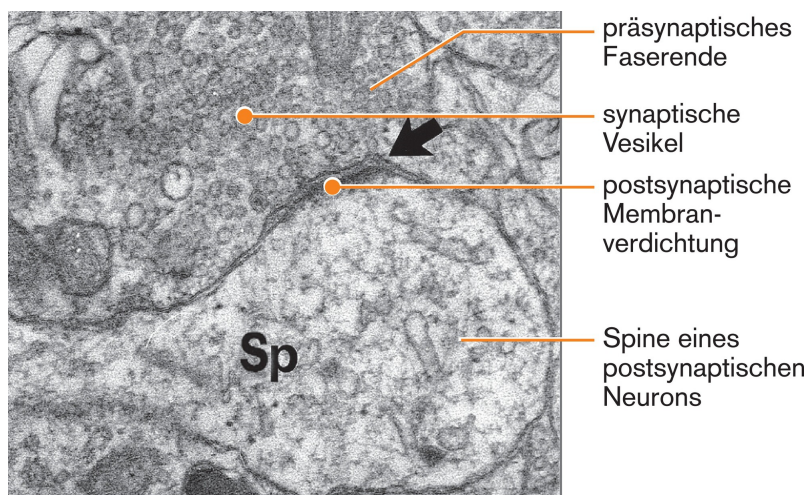


Abbildung 19: EM-Aufnahme Prä- und Postsynapse

(Pape, Kurtz et al. 2023)

3.3 Abbau

Neben der Wiederaufnahme in die Präsynapse kann Dopamin nach der Freisetzung in den synaptischen Spalt auch enzymatisch inaktiviert und somit abgebaut werden. Hierbei sind zwei Enzyme beteiligt:

1. Catechol-O-Methyltransferase (COMT): O-Methylierung
2. Monoaminoxidase (vor allem MAO-B): Desaminierung

→ Endprodukt beider Strecken ist die Homovanillinsäure

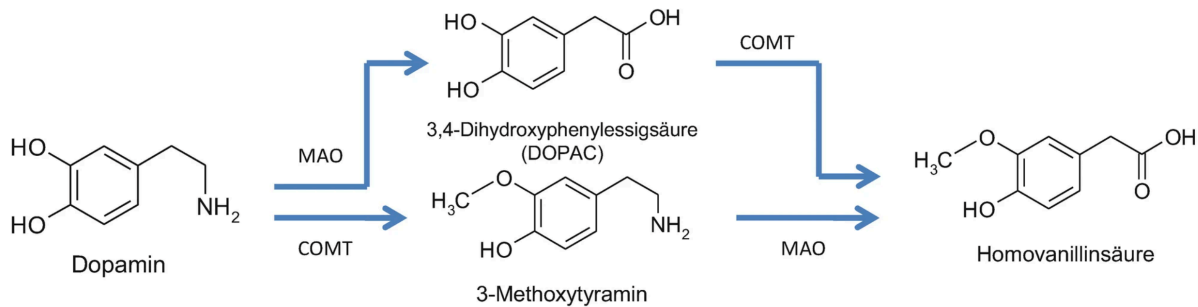


Abbildung 20: Abbau von Dopamin über die Enzyme MAO und COMT

(Hubl 2019)

3.4 Pharmakologische Eingriffsmöglichkeiten

Es gibt diverse Medikamente, die einen Einfluss auf die verfügbare Dopaminmenge im synaptischen Spalt haben. Die Hemmung der o.g. Enzyme beispielsweise und somit Hemmung des Abbaus führt zu einer Erhöhung des Dopamins im synaptischen Spalt. Darüber hinaus gibt es weitere medikamentöse Ansatzpunkte, um Einfluss auf die Dopaminwirkung zu nehmen, wie z.B. typische/atypische Antipsychotika (antagonisieren den D2- bzw. den D4-Dopamin-Rezeptor) und weitere Substanzen. Abb. 21 zeigt eine Übersicht der verschiedenen Ansatzpunkte mit Beispielsubstanzen.

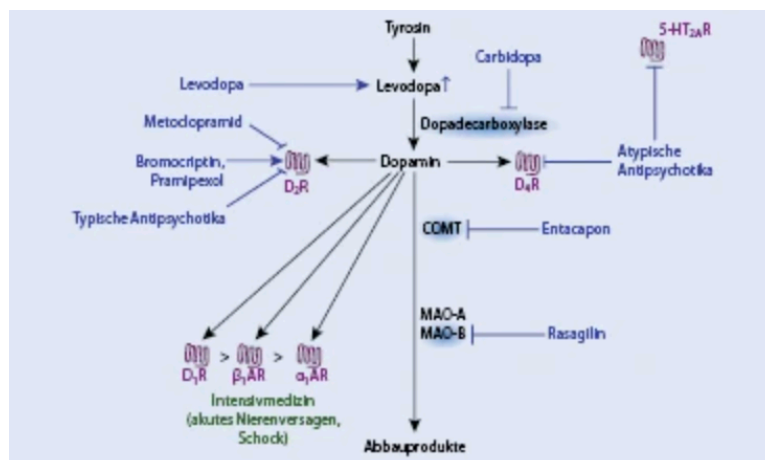


Abbildung 21: medikamentöse Ansatzpunkte im Dopamin-Stoffwechsel

(Seifert 2018)

Dopamin aktiviert bei Infusion insbesondere D1-Rezeptoren von Nieren- und Mesenterialgefäßen und fördert die Durchblutung, zusätzlich hat es eine Wirkung an den Adrenorezeptoren. Metoclopramid blockiert u.a. den D2-Rezeptor in der Area postrema und wird als Antiemetikum eingesetzt. Domperidon hemmt den D2-Rezeptor und fördert die Magenbewegung in Richtung Duodenum, es fungiert somit als Prokinetikum. Bromocriptin wirkt agonistisch an zentralen D2-Rezeptoren und kommt, wenn auch nur noch selten, bei M. Parkinson zum Einsatz.

3.5 Dopamin-Rezeptoren und Gruppeneinteilung

Die ersten Erforschungen der Dopamin-Rezeptoren fanden im Jahre 1972 statt (Kebabian and Calne 1979). Dopamin-Rezeptoren sind zellmembranständige, G-Protein gekoppelte Rezeptoren, welche sowohl im zentralen als auch im peripheren Nervensystem zu finden sind. Der natürliche Ligand, welcher an ihnen bindet, ist Dopamin. Es sind bisher 5 humane Isoformen identifiziert worden: D1, D2, D3, D4 und D5/D1b. Diese werden jeweils durch 5 verschiedenen Gene codiert, DRD1 bis DRD5.

Anhand der unterschiedlichen intrazellulären Signalwege (second messenger) und daraus resultierender voneinander abweichender pharmakologischer Beeinflussbarkeit werden die Dopamin-Rezeptoren in zwei Gruppen eingeteilt. Zum einen gibt es die D1-Gruppe, welche sich aus den Subtypen D1 und D5/D1b zusammensetzt und zum anderen die D2-Gruppe, welche sich wiederum aus den Subtypen D2, D3 und D4 zusammensetzt. Der Beweis über die Existenz der einzelnen Rezeptoren konnte mittels pharmakologischer Studien gezeigt werden, wobei die D1- und D2-Rezeptoren die ersten waren, die man entdeckte (Bunzow, Van Tol et al. 1988, Deary, Gingrich et al. 1990, Zhou, Grandy et al. 1990, Gingrich and Caron 1993). Im Verlauf des nächsten Jahrzehnts wurden dann D3 (Sokoloff, Giros et al. 1990), D4 (Van Tol, Bunzow et al. 1991) und D5/D1b-Rezeptoren (Sunahara, Guan et al. 1991) entdeckt.

Die Unterformen D1 sind im menschlichen Körper an einer Vielzahl von Strukturen zu finden, sie kommen an der glatten Muskulatur, Gehirn (Basalganglien, Thalamus, Nucleus accumbens, Cortex) sowie an Gefäßen vor.

D2-Subtypen kommen überwiegend im Gehirn vor, hier insbesondere im Striatum, Area postrema und der Adenohypophyse. Hierbei unterscheidet man zwei molekulare Isoformen: D2S (= short, präsynaptisch) und D2L (= long, postsynaptisch) (Khan, Mrzljak et al. 1998, Usiello, Baik et al. 2000, Lee, Pei et al. 2007).

D3-Rezeptoren finden sich im Kleinhirn, D4-Rezeptoren im Frontallappen und zusätzlich, wie auch die hochaffinen D5-Rezeptoren in Amygdala und Hippocampus. Zusammenfassend lassen sich grob folgende Häufigkeiten der Verteilung von Dopamin-Rezeptor Subtypen nennen (Meador-Woodruff, Damask et al. 1996):

1. Striatum: D1-, D2- und D3-Rezeptoren, nur wenig D4- und D5-Rezeptoren
2. Nucleus caudatus: D1- und D2-Rezeptoren
3. Nucleus accumbens: D1-, D2- und insbesondere D3-Rezeptoren
4. Ventrales Putamen: D3-Rezeptoren
5. präfrontalen Kortex: häufig D1- und D4-, sowie wenig D2-, D3- und D5-Rezeptoren.
6. Cerebellum: D3-Rezeptoren

Jeder der einzelnen Rezeptoren fällt aufgrund seiner Eigenschaften entweder in die D1- oder die D2-Gruppe, so dass die initiale Einteilung der Rezeptoren weiterhin ihre Gültigkeit behalten konnte. (MISSALE, NASH et al. 1998)

Bei der D1-Gruppe kommt es bei Stimulation zu einer Aktivierung eines G-Proteins, welches das Enzym Adenylatcyclase aktiviert. Hierbei wird ATP in cAMP umgewandelt, welches wiederum eine weitere Reaktionskette folgen lässt. Es kommt schlussendlich zu einer Aktivierung der Zelle durch konsekutive Signalverstärkung.

Bei der D2-Gruppe folgt auf die Stimulation ein inhibierendes G-Protein. Hier wird durch die Hemmung der Adenylatcyclase weniger ATP in cAMP umgewandelt, so dass es statt zu einer Aktivierung zu einer Hemmung der Zelle kommt (MISSALE, NASH et al. 1998). Wie bereits in Kapitel 3.4 beschrieben, wirkt nicht nur Dopamin als Ligand an den Dopamin-Rezeptoren, sondern auch andere Substanzen können an ihn binden und unterschiedliche Wirkungen zeigen. Ein weiterer Punkt, der zu der unterschiedlichen Erregbarkeit der Rezeptoren führt, ist die Blut-Hirn-Schranke. Diese verhindert, dass einige Substanzen an zentralen Dopamin-Rezeptoren ihre Wirkung entfalten können. Auch die bereits erwähnten second-messenger Systeme führen zu unterschiedlichen Auswirkungen auf die Zelle.

4 Positronen-Emissions-Tomographie

Die PET ist eine Variante der Emissions-Computertomographie, bei der Schnittbilder des Organismus mittels einer schwach radioaktiv markierten Substanz, auch Radiopharmakon genannt, generiert werden und so die biochemischen Stoffwechselprozesse darstellen kann. Dieses Prinzip basiert auf der Emission von Positronen. Das Positron (Formelzeichen e^+) war das erste bekannte Antiteilchen und gehört als Elementarteilchen zu der Gruppe der Leptonen. Den Grundstein zur Entwicklung der nuklearmedizinischen Untersuchungen legte Henri Becquerel im Jahre 1896 mit der Entdeckung der Radioaktivität von Uran. In den anschließenden Jahrzehnten folgte die Entdeckung einer Reihe weiterer kernphysikalischer Grundlagen. Mit der Vorhersage der Existenz von Positronen Ende der zwanziger Jahre durch Paul A.M. Dirac (Dirac 1928) und kurze Zeit später dessen Nachweis (2. August 1932) durch Carl David Anderson (Anderson 1933) eröffnete diese Entdeckung die Tore zum Einsatz von Positronen in der medizinischen Diagnostik. (Newiger, Oehr et al. 1998). Es dauerte allerdings noch einige weitere Jahrzehnte, bis auf die Anfänge der Emissionstomographie der erste Einsatz eines PET folgte: als Erfinder der PET gelten Michael E. Phelps und Michel Ter-Pogossian, welche mit ihren Publikationen die Anfänge der PET einleiteten. (Phelps, Hoffman et al. 1975, Ter-Pogossian, Phelps et al. 1975, Hoffman and Phelps 1979). Bis dato sind hierdurch nicht nur die Darstellung von Stoffwechselprozessen, sondern unter anderem auch die Rezeptorverfügbarkeit/-verteilung möglich geworden. Im folgenden Kapitel sollen die Grundlagen und Zusammenhänge der PET vertieft werden.

4.1 Grundlagen der PET

4.1.1 Physik der Positronen und Positronenzerfall

Das Positron ist das Antiteilchen des Elektrons. Bis auf ihre elektrische Ladung und das magnetische Moment besitzen sie ansonsten identische Eigenschaften. Treffen ein Positron e^+ und Elektron e^- aufeinander, kommt es zur Annihilation oder auch Vernichtungsstrahlung. Positronen können beim β^+ -Zerfall entstehen. Hierbei gehen instabile, neutronenarme Atomkerne in einen stabileren Energiezustand über, indem aus einem Proton unter Freisetzung eines Positrons (β^+) und eines Neutrinos (ν) ein Neutron entsteht. Die Ordnungszahl wird hierbei erniedrigt. Dies zeigt sich am Beispiel von ^{18}F zu ^{18}O :

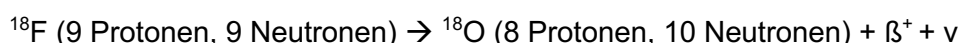


Abbildung 22: Formel Positronenzerfall

(Mix 2018)

Die hieraus entstandene Energie verteilt sich zum einen auf das Positron und zum anderen auf das Neutrino, welches als masseloses Teilchen ungehindert entweichen kann, während das Positron bereits nach kürzester Zeit durch Wechselwirkungen mit der umgebenden Materie abgebremst wird. Es vereinigt sich dann mit einem Elektron, wodurch es zur o.g. Annihilation kommt, bei der zum Teil über einen Zwischenzustand für ca. 10^{-10} Sekunden ein Positronium entsteht, welches augenblicklich wieder zerfällt. Da sich beide Teilchen während dieses Prozesses fast im Ruhezustand befinden, stammt die entstandene Energie hauptsächlich aus der Masse der beiden Teilchen. Entsprechend kann die Energie nach dem Energie-Massenäquivalents-Gesetz von A. Einstein berechnet werden. Es gilt:

$$E = mc^2 = m_e c^2 + m_p c^2$$

(m_e = Masse des Elektrons; m_p = Masse des Protons; c = Lichtgeschwindigkeit $3 \times 10^8 \text{ m/s}$)

Somit wandeln sich die Massen in elektromagnetische Strahlung um und werden in Form von 2 Photonen in einem Winkel von 180° mit jeweils 511 keV voneinander emittiert (Impulserhaltungsgesetz). Die Umwandlung eines Protons in ein Neutron erfordert somit 1,022 MeV (Wienhard, Wagner et al. 1989)

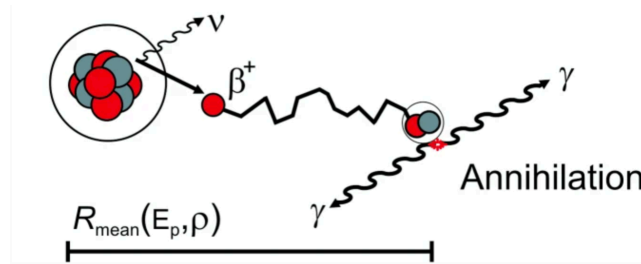


Abbildung 23: schematische Darstellung des Positronenzerfalls mit anschließender Annihilation von Positron und Elektron.

Die mittlere Reichweite R ist abhängig von der Zerfallsenergie E_p und dem umgebenden Material mit der Dichte ρ . (modifiziert nach (Mix 2018))

4.2 Radionuklide und Radiopharmaka

Bedeutende Radionuklide für die PET sind solche, die hauptsächlich über Positronen Emission zerfallen. Das am meisten verwendete Nuklid ist hierbei das radioaktive Isotop ^{18}F des Fluors. Die Herstellung erfolgt überwiegend im Zyklotron (Zyklotronnuklide, durch Kernreaktionen mit geladenen Teilchen in Teilchenbeschleunigern), was eine gute Infrastruktur und kurze bzw. automatisierte Markierungsprozesse voraussetzt, da in den meisten Institutionen kein Zyklotron (Abb. 24) vor Ort verfügbar ist. Dennoch bietet die relative lange Halbwertszeit von ^{18}F mit 109,73 Minuten genügend Zeit, um eine ausreichende Menge zum Zielort zu transportieren.

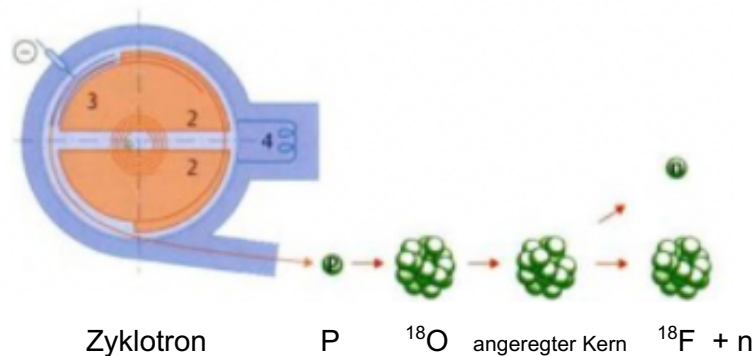


Abbildung 24: schematische Darstellung und Funktionsprinzip eines Zyklotrons

aus einer Ionenquelle austretende Protonen, Deuteronen oder Heliumkerne werden in einem senkrecht zum Schaubild stehenden Magnetfeld durch hochfrequente, an „Dees“ (2) oszillierenden elektrischen Wechselfeldern (4) beschleunigt und dann an dem unter Spannung stehenden Deflektor (3) aus dem Magnetfeld extrahiert. Das hier dargestellte Proton trifft auf einen ^{18}O -Atomkern und erzeugt einen angeregten Kern, der unter Abgabe eines Neutrons in einen ^{18}F -Kern zerfällt (Kuwert and Bockisch 2008)

Daneben ist es z.B. auch möglich, Positronenstrahler als Generator-Produkt zu erhalten (Generatorkern, Herstellung aus Mutter-Tochter-Nuklidsystem), wie es z.B. für ^{68}Ga der Fall ist.

Je nach Untersuchungsziel/Fragestellung wird dann der entsprechende Tracer radiochemisch angehängt. Die Grundlage hierzu lieferte Georg Charles von Hevesy (auch als Vater der Nuklearmedizin bekannt) im Jahre 1923 mit der erstmaligen radioaktiven Markierung zum

Zwecke biologischer Untersuchungen der Bleiaufnahme einer Pflanze sowie 1935 mit der Untersuchung des Phosphor-Metabolismus in Ratten (Hevesy 1923, Chiewitz and Hevesy 1935, Myers 1975, Ice 1995). Das Arbeitstier der PET/CT (Tumor-)Diagnostik ist die 2-Fluor-2-desoxy-D-glucose (FDG). Der bereits in den späten zwanziger Jahren von Otto Warburg entdeckte und nach ihm benannte „Warburg-Effekt“ zeigte, dass bei Tumorzellen der Glucosebedarf stark gesteigert ist und sie ihre Energie auch bei ausreichender Sauerstoffversorgung hauptsächlich aus anaerober Glykolyse mit Laktat als Endprodukt gewinnen (Warburg, Negelein et al. 1923, Warburg 1924, Warburg, Wind et al. 1927, Warburg 1930). Die Zellen nehmen auch den radioaktiv markierten Tracer im Vergleich zu gesunden Zellen deutlich stärker auf. Eine weitere Verstoffwechslung findet aber anschließend nicht statt, so dass sich die Radiopharmaka in der Zelle anreichern, was wiederum als „metabolic trapping“ bezeichnet wird. Abb. 25 zeigt die Zeit-Aktivitätskurven von FDG in verschiedenen Organen und in Tumorzellen (Zasadny and Wahl 1993).

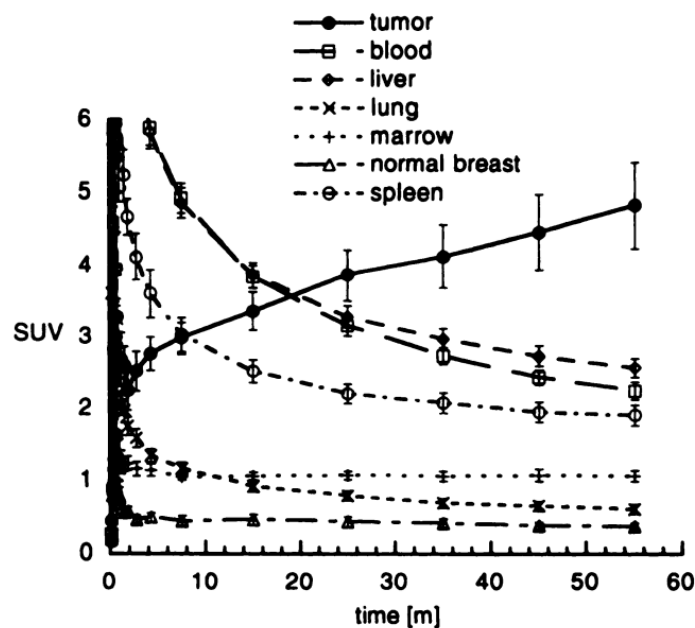


Abbildung 25: Mittlere Zeit-Aktivitätskurven bei Frauen mit unbehandeltem Brustkrebs.

Die Tumorzellen zeigten erhöhte SUV-Werte im zeitlichen Verlauf bis 60 min (Zasadny and Wahl 1993)

Für andere Radiopharmaka lässt sich dieses Prinzip grundsätzlich übernehmen, da letztlich immer funktionelle Prozesse abgebildet werden. Dabei dürfen alle Radiopharmaka, um in vivo eingesetzt werden zu können, neben der Emission von Gamma-Strahlung nach der Markierung keine veränderten biochemischen Eigenschaften besitzen. Zusätzlich müssen sie in so geringen Maßen verabreicht werden können, dass auch hier keine Veränderung des physiologischen Stoffwechsels im Organismus erfolgt. Tabelle 3 zeigt eine Übersicht der gängigsten Positronenstrahler.

Tabelle 3: physikalische Eigenschaften häufig verwendeter Positronenstrahler (Mix 2018)

Nuklid	β^+ -Anteil [%]	HWZ [min]	E_{max} [MeV]	E_{mean} [MeV]	R_{max} [mm]	R_{mean} [mm]	R_{FW20M} [mm]
^{15}O	99,9	2,04	1,735	0,737	7,3	2,5	1,87
^{13}N	99,8	9,97	1,198	0,493	5,1	1,5	1,26
^{11}C	99,8	20,37	0,961	0,386	4,1	1,1	0,96
^{68}Ga	88,9	67,83	1,899	0,783	8,2	2,9	2,12
^{18}F	96,7	109,73	0,633	0,249	2,4	0,6	0,54

HWZ = Halbwertszeit des Isotops, E_{max} = maximal auftretende Zerfallsenergie, E_{mean} = mittlere Zerfallsenergie, R_{mean} und R_{max} = mittlere und maximale Reichweite, R_{FW20M} = Auflösung bestimmende Breite bei 20% des Häufigkeitsmaximums der Reichweiteverteilung, Verschmierung in wasseräquivalentem Normalgewebe

4.3 Aufbau eines PET

4.3.1 Allgemeines

Um die entstandenen 511-keV Photonen zu detektieren und in Bildinformation umzuwandeln, erfordert es den Einsatz eines PET-Scanners, dessen Aufbau hier beschrieben werden soll. Der erste PET/CT Prototyp kam im Jahre 1998 zum Einsatz, seitdem folgten eine Reihe technischer Entwicklungen und Verbesserungen. Der kommerzielle Einsatz der PET/CT begann im Jahre 2001, die alleinstehenden PET-Geräte wurden in der Folge schnell abgelöst. (Townsend, Carney et al. 2004). Studien bestätigten die verbesserte Erkennung mit der Fusion beider Modalitäten. Hier wurde eine Genauigkeit von 84% bei der PET/CT gegenüber 76% bei einer PET-CT (im side-by-side Vergleich) ermittelt. Alleinstehend erzielten PET bzw. CT Detektionsraten von 64% bzw. 63%. (Antoch, Saudi et al. 2004).

4.3.2 Aufbau und Funktionsprinzip

Grundsätzlich bestehen moderne PET/CT Geräte aus einer PET-Einheit, einer CT-Einheit, dem Patientenbett und einer Einheit für die Hard- und Softwareverarbeitung (Abb. 26).

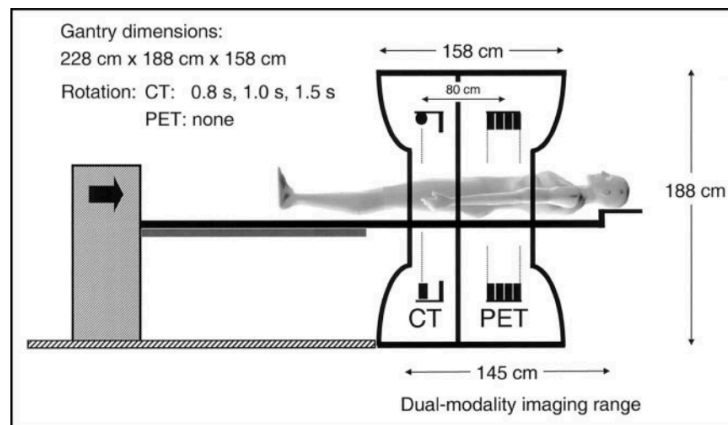


Abbildung 26: schematischer Aufbau eines PET/CT

(Townsend, Carney et al. 2004)

Das Funktionsprinzip der PET besteht auf der Detektion von Annihilations-Koinzidenzen von zwei 511 keV gamma-Photonen, die einzeln jeweils als „Singles“ bezeichnet werden. Da die beiden Singles in einem Winkel von 180° ($\pm 0,25^\circ$) emittiert werden, müssen sie von gegenüberliegenden Szintillationsdetektoren gleichzeitig innerhalb eines limitierten Zeitfensters τ von 6 – 12 ns registriert werden, um als wahre Koinzidenz (auch „True“ genannt) erkannt zu werden. Verbindet man die aktivierten Detektoren mit einer Linie, so entsteht die Line of response (kurz: LOR), auf welcher der Ort der Annihilation liegt und somit berechnet werden kann (Abb. 27).

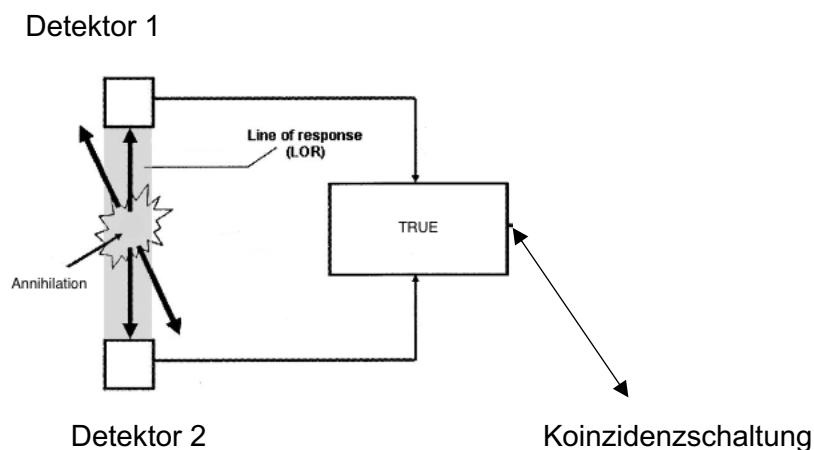


Abbildung 27: Koinzidenzschaltung

ein True wird immer dann registriert, wenn gegenüberliegende Detektoren gleichzeitig ein Single registrieren;
Toleranz: ca. 10 ns (modifiziert nach (Zanzonico 2004))

Neben den „Trues“ gibt es weitere, jedoch unerwünschte Phänomene, die sich auf die Bildqualität auswirken und korrigiert werden müssen. Dies sind gestreute, innerhalb des Koinzidenz-Zeitfensters auftreffende Photonen, auch „Scatter“ genannt. Sie entstehen durch Compton-Streuung und werden hierdurch von ihrem ursprünglichen Weg abgelenkt und in ihrer Energie abgeschwächt. Folgende Formel zeigt die Beziehung zwischen der Energie des ursprünglichen Photons (E), die Energie des gestreuten Photons (E_{sc}) und dem Streuwinkel (θ), wobei m_e die Masse des Elektrons und c der Lichtgeschwindigkeit entspricht:

$$E_{sc} = \frac{m_e c^2}{\frac{m_e c^2}{E} + 1 - \cos\theta}$$

Hinzu kommen zufällige Ereignisse (als „Randoms“ bezeichnet), welche aufgrund von gleichzeitig (im definierten Zeitfenster τ) auftreffenden Photonen von jeweils unterschiedlichen Annihilationsorten zu einer Aktivierung der Detektoren führt. Sie tragen keine echte räumliche Information und führen somit zu einer Erhöhung der Hintergrundaktivität. Auch multiple Koinzidenzen („multiples“) erhöhen die Hintergrundaktivität, dies sind drei oder mehr Photonen, die gleichzeitig auf verschiedenen Detektoren auftreffen. Da keine genaue Zuordnung des Ursprungsorts möglich ist, werden diese Ereignisse zurückgewiesen. Abb. 28 gibt eine Übersicht der verschiedenen Ereignisse. Ein weiterer Faktor wird als Schwächung („Attenuation“) bezeichnet. Hierbei verliert ein Photon auf seinem Weg zum Detektor durch Wechselwirkung mit der umliegenden Materie entweder zu viel Energie oder wird vollständig absorbiert. Man spricht dann ebenfalls von „Singles“, da nur ein gamma-Quant registriert wird. So setzen sich aus diesen genannten Effekten, in ihrer Summe als „Prompts“ bezeichnet, die Rohdaten zusammen. Um diese räumlichen und quantitativen Störungen zu minimieren, sind Kalibrationen und Korrekturalgorithmen erforderlich. Im Kapitel Korrekturen wird darauf weiter Bezug genommen.

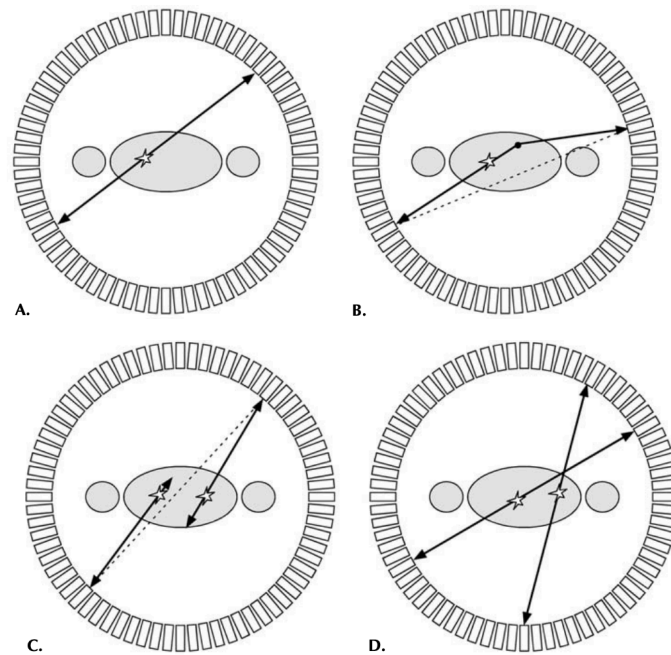


Abbildung 28: Übersicht der Ereignisse, welche die Koinzidenzschaltung aktivieren können

a: True b: Scatter c: Random d: Multiples (Cherry and Dahlbom 2006)

4.3.3 PET-Detektoren

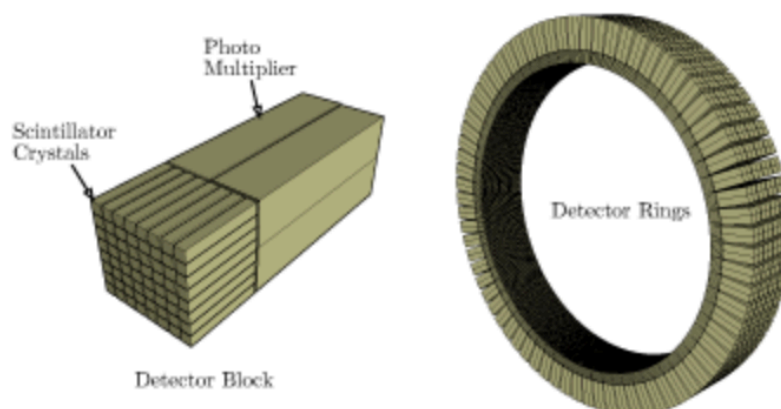
Das Herzstück der PET-Einheit bilden die Szintillationsdetektoren (Abb. 29). Diese wiederum werden aus sehr dichtem, anorganischem kristallinem Material hergestellt, welches die ankommenden Photonen in Lichtblitze mit 2 eV, also im sichtbaren Spektrum, umwandelt. Hierbei ist es wichtig, dass die Kristallmaterialien gewisse Voraussetzungen erfüllen, um sich als Szintillator zu eignen: eine hohe Dichte und hohe Ordnungszahl führen dazu, dass möglichst viel Energie durch den Photoeffekt im Material umgewandelt wird, ebenso eine Dotierung des Kristalls, welche durch Zuführung zusätzlicher Energieniveaus mehr Lichtphotonen generiert. Des Weiteren sind bei optischen Eigenschaften z.B. eine hohe Lichtausbeute für eine gute Signalqualität und ein kurzer Glüheffekt für eine geringe Totzeit wichtige Parameter. Nicht zuletzt spielen auch Produktionskosten (höher bei sehr seltenen Erden) und eine gute Stabilität des Materials eine Rolle. Die ersten Detektorsysteme bestanden aus Teilringen oder Doppelkopf-kameras mit Thallium dotierten Natriumiodid NaI(Tl) Szintillationskristallen. Im Verlauf etablierten sich weitere Materialien für den Einsatz als Szintillatoren: aufgrund ihrer günstigen Eigenschaften werden heutzutage Cerium-dotierte Lutetium-Oxyorthosilikat (LSO) Kristalle für den Einsatz in Detektoren favorisiert, daneben gibt es weitere Kristallmaterialien wie Bismut-Germanat (BGO), Natrium-Iodid (NaI), Gadolinium-Orthosilikat (GSO) und dem LSO sehr ähnlichen Lutetium-Yttrium-Oxyorthosilikat (LYSO). Tab. 4 gibt einen Überblick über die Eigenschaften der vier Hauptkristallmaterialien.

Tabelle 4: Eigenschaften im klinisch Einsatz befindlicher Kristalle (Zanzonico 2004)

Material	Composition	Density, ρ (gm/cm^3)	Effective Atomic Number, Z_{eff}	Linear Attenuation Coefficient, μ , for 511-keV γ -rays (1/cm)	Relative Probability of Photoelectric Interaction (%)	Light Output (photons per MeV)	Scintillation Decay Time (nsec)	Scintillation wavelength, λ (nm)	Energy Resolution at 511 keV (% FWHM)	Hygroscopic (Y/N)?	Refractive Index, n
Bismuth Germanate BGO	$\text{Bi}_4\text{Ge}_3\text{O}_{12}$	7.1	75	0.95 e^2 (2 cm) = 0.72*	40	9,000	300	480	12	N	2.15
Gadolinium Oxyorthosilicate GSO	Gd_2SiO_5 : Ce	6.7	59	0.70 e^2 (2 cm) = 0.57*	25	8,000	60	440	9	N	1.85
Lutetium Oxyorthosilicate LSO	Lu_2SiO_5 :Ce	7.4	66	0.88 e^2 (2 cm) = 0.69*	32	30,000	40	420	10	N	1.82
Sodium Iodide NaI(Tl)	NaI:Tl	3.7	51	0.34 e^2 (2 cm) = 0.24*	17	41,000	230	410	8	Y	1.85

*The intrinsic efficiency of 2-cm thick coincidence detectors for 511-keV annihilation γ -rays.

In modernen PET-Scannern kommen mittlerweile Vollring-Detektoren zum Einsatz, welche sich aus 3 – 4 Ringen mit 100 – 200 Blockdetektoren zusammensetzen. Die Anordnung ist variabel, z.B. 6 x 6 bis 8 x 8 Elementen a 4 x 4 bis 6 x 6 mm. In der Summe ergeben sich so etwa 10.000 - 20.000 ringförmig angeordnete Kristalle, welche mit Photomultipliern oder Halbleiter-Detektoren verbunden sind (Abb. 29).


Abbildung 29: Schema eines Detektorsystems eines PET-Scanners (ECAT Exact HR+)

(Langner 2003)

Der Durchmesser der Detektorringe variiert je nach Gerät, meist liegt er um die 70 - 80 cm. Das Sichtfeld der Detektoren wird als Field of View (FOV) bezeichnet. Im Laufe der Zeit verbesserten sich die technischen Daten der PET-Scanner insgesamt, bei den aktuellen Geräten beträgt das FOV bis zu 106 cm (Siemens Biograph Vision Quadra). In diesem Bereich werden gleichzeitig alle auftretenden Gamma-Quanten detektiert und auf Koinzidenz überprüft.

4.3.4 2D- und 3D-Modus

Zusätzlich unterscheidet man zwischen 2D- und 3D-Modus: Beim 2D-Modus (Septen zwischen den Detektorringen im FOV) werden LORs nur innerhalb einer transaxialen Ebene betrachtet, wohingegen beim 3D-Modus (keine Septen) LORs zwischen zwei axialen FOVs voneinander entfernten Ebenen ausgewertet werden. Der 3D-Modus ist derzeit State-of-the-Art in modernen PET-Scannern und hat bei ca. 10.000 Detektorelementen ca. 100 Millionen LORs. Die Sensitivität wird hierdurch deutlich erhöht und ermöglicht die Applikation geringerer Mengen Radioaktivität bei gleicher Zählhausbeute. Gleichzeitig erhöht sich beim 3D-Modus

natürlich auch die Zählrate der Random- und Scatter-Ereignisse. Bei Hirn- bzw. Ganzkörperuntersuchungen steigt das Verhältnis von 0,2 (2D) auf 0,5 (3D) bzw. von 0,4 (2D) auf 2 (3D). (Zanzonico 2004) Hierfür sind zur Korrektur und zum Ausgleich weiterer unerwünschter Effekte (wie z.B. verlängerte Totzeit) schnellere Detektoren (aus GSO und LSO) und akkurate Korrekturalgorithmen notwendig. Abb. 30 zeigt die unterschiedliche Sensitivität bei 2D-Modus Varianten sowie im 3D-Modus (Zanzonico 2004, Mix 2018)

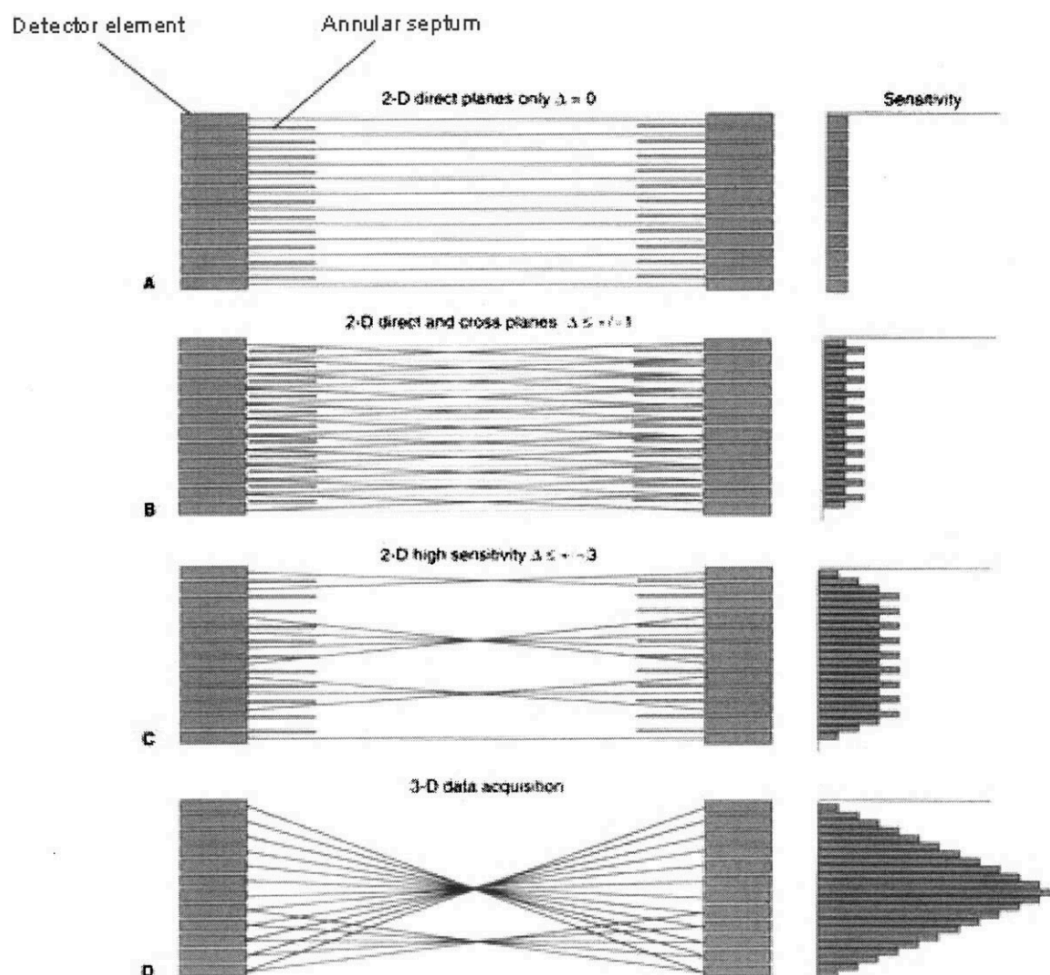


Abbildung 30: 2D- und 3D-PET Datenaquisitionsschemata mit korrespondierenden axialen Sensitivitätsprofilen.

Die Sensitivitätsprofile zeigen eine nicht einheitliche Signalantwort, diese ist abhängig von der Position entlang des axialen FOV (Zanzonico 2004, Cherry, Sorenson et al. 2012)

4.3.5 Time-of-Flight

Eine weitere Entwicklung zur Verbesserung der Bildqualität durch Reduktion von Hintergrundrauschen ist die Time-of-Flight PET. Hier kann der Ort der Annihilation auf der LOR über die Zeitdifferenz des Eintreffens des Signals der beiden Photonen auf den Detektoren errechnet werden. Mittlerweile besitzen die TOF Systeme ein zeitliches Auflösungsvermögen von ca. 200 - 250 ps (Bestimmungsgenauigkeit des Ortes von ca. 3,2 cm), was eine deutliche Steigerung zu den Anfängen zeigt. Hier lag die zeitliche Auflösung noch bei 600 ps mit einer Bestimmungsgenauigkeit des Annihilationsortes mit einer FWHM von 9 cm.

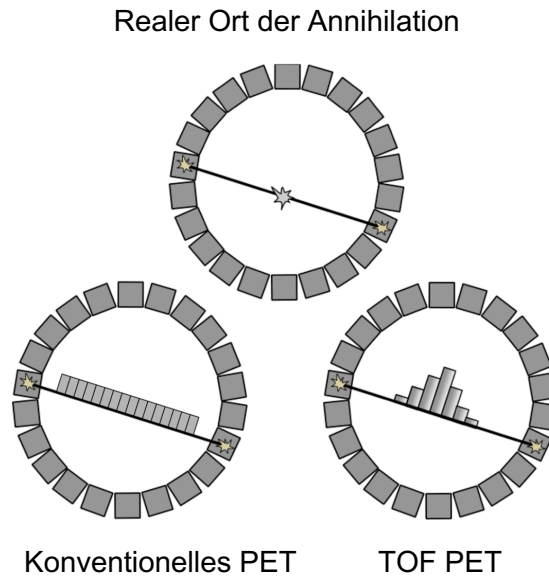


Abbildung 31: Darstellung der Berechnung des Ortes der Annihilation mit einer gewissen Toleranz entlang der LOR im Vergleich zur konventionellen PET

(Vandenbergh, Mikhaylova et al. 2016)

Hierbei gilt die in Abb. 32 dargestellte folgende Formel:

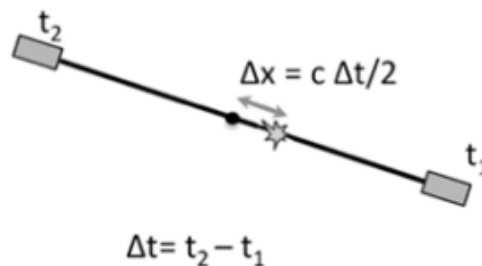


Abbildung 32: Formel zur Berechnung des Ortes der Annihilation

c = Lichtgeschwindigkeit, t_1 = Strecke bis Detektor 1; t_2 = Strecke bis Detektor 2; Δx = Annihilationsort
(Vandenbergh, Mikhaylova et al. 2016)

Somit ist ein großer Vorteil der Verwendung von TOF ein besseres Signal-zu-Rausch Verhältnis in Abhängigkeit von der Objektgröße:

$$SNR_{TOF} \sim SNR_{nonTOF} \times \sqrt{\frac{D}{\Delta d}}$$

(D = Patientendurchmesser; Δd = örtliche Wahrscheinlichkeit der Annihilation)

Im klinischen Alltag profitieren insbesondere schwere Patienten hiervon, da durch die TOF Anwendung der größere Patientendurchmesser und die damit verbundene Verschlechterung der Bildqualität ausgeglichen wird. Alternativ kann hierdurch bei Normalgewichtigen Patienten auch die Scan-Zeit verkürzt oder die applizierte Radioaktivitätsmenge reduziert werden.

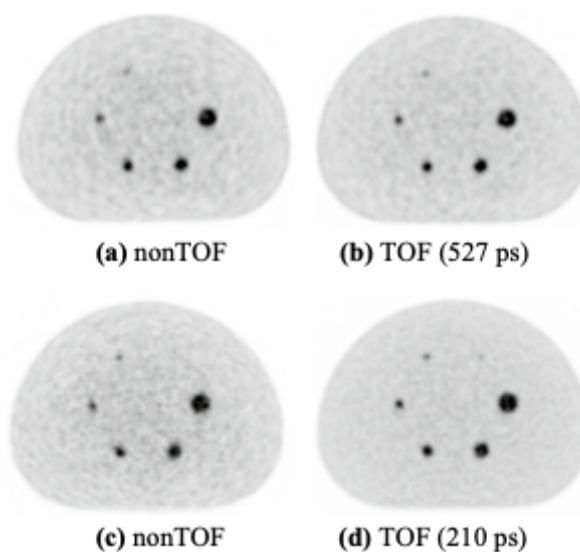


Abbildung 33: Vergleich der Bildqualität transaxialer Schnitte (Phantom) zw. Siemens Biograph mCT PET/CT (a) non-TOF (b) mit TOF und Siemens Biograph Vision (c) non-TOF (d) mit TOF (Conti and Bendriem 2019)

4.4 PET-Performance

4.4.1 Räumliche Auflösung

Bei PET-Systemen wird die erzielbare räumliche Auflösung als Halbwertsbreite FWHM (full width at half maximum) bezeichnet. Es beschreibt die Fähigkeit, eine punktförmige Quelle auf einen Punkt zu konzentrieren und scharf abzubilden. Die FWHM (Breite der Bildfunktion auf halber Höhe des Maximums) sowie die EW (equivalent width, Breite des flächengleichen Rechtecks gleicher Maximalamplitude) sind aus einer Linienbildfunktion abgeleitete Parameter. Die Linienbildfunktion erhält man durch Anlegen eines Profils durch das Bild der Linienquelle. Idealerweise erhält man eine Gauß-Glockenkurve. Unter dieser Voraussetzung gibt es zwischen FWHM und EW eine Differenz von 7% und $EW = 1,07 \times FWHM$. Bei erhöhten Streuantteilen z.B. weicht die Linienbildfunktion von ihrer Idealform ab und somit wird die EW im Gegensatz zur FWHM deutlich schlechter. (Kuwert and Bockisch 2008)

Die räumliche Auflösung wird von folgenden Faktoren beeinflusst:

- Größe der Kristalle: Die Auflösung steigt mit abnehmender Kristallgröße. Jedoch verringert sich hierdurch die Sensitivität, was durch eine größere Anzahl ausgeglichen werden kann, wodurch wiederum die Materialkosten ansteigen.
- Positronenreichweite: Positronen legen nach ihrer Entsendung eine kurze Strecke bis zum Ort der Annihilation zurück, somit führt dies ebenfalls zu einer geringen Ungenauigkeit. Die Reichweite der Positronen ist abhängig vom Radionuklid und der Dichte des umgebenden Materials.
- Kollinearitätsfaktor: Dieser entsteht, da der Winkel der Emission der beiden Annihilationsphotonen nicht exakt 180° beträgt, sondern um ca. $\pm 0,25^\circ$ variieren kann. Die Verteilung der emittierten Winkel folgt einer Gauß'schen Verteilungskurve. Dies führt zu einem Fehler im Bereich einiger mm.
- Durchmesser der Gantry: Je größer der Durchmesser D , desto größer der Kollinearitätseffekt Δ_{nc} , da:

$$\Delta_{nc} = 0,0022 \times D$$

- Glättungsfilter: Durch die Anwendung wird die Ortsauflösung um ca. 2-5 mm verringert.
- Lokalisationsungenauigkeit der Szintillationskristalle

g. Patientenbewegung: physiologische Bewegung durch den Atmungsvorgang

Die Effekte auf die räumliche Auflösung der o.g. Faktoren können näherungsweise berechnet werden (Formel nach Moses *et al.* (Moses, Virador *et al.* 1998)). Für aktuelle PET-Systeme ergibt sich beispielsweise bei einer Kristallgröße von $4 \times 4 \times 20 \text{ mm}^3$ mit einem Ringdurchmesser von 90 cm und der Verwendung von ^{18}F eine mögliche Auflösung mit einer FWHM von 4,4 – 5,3 mm.

4.4.2 Sensitivität und noise equivalent count rate

Die Sensitivität ist definiert als die Zähleffizienz eines Scanners und wird mit Messungen einer Quelle mit bekannter Aktivitätsmenge und -verteilung ermittelt. Ein weiteres wichtiges Maß der PET-Performance ist die noise equivalent count rate (NECR). Sie ermöglicht eine globale Darstellung des Signal-zu-Rausch Verhältnis bei bestimmten Aktivitätskonzentrationen und lässt darüber hinaus einen Vergleich zwischen unterschiedlichen PET-Scannern zu. Sie ist als Funktion aus trues (T), scatter (S) und randoms (R) definiert:

$$NECR = \frac{T^2}{T + S + R}$$

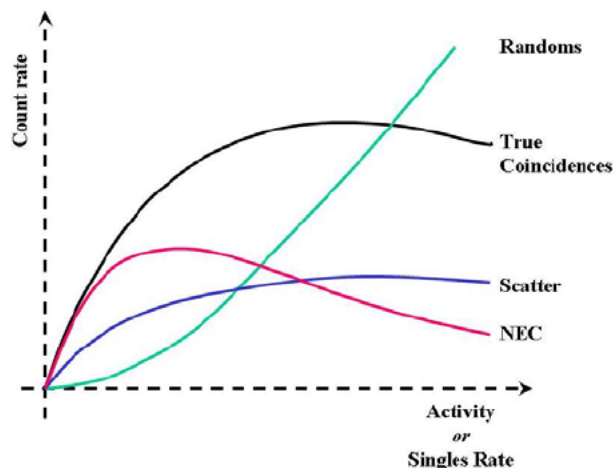


Abbildung 34: NECR

bei niedrigen Aktivitätskonzentrationen steigt die NECR mit der Aktivität an, bei höheren Aktivitäten fällt sie hingegen durch weitere Faktoren wie Totzeit und starken Anstieg der randoms wieder ab (Rahmim and Wahl 2006)

4.4.3 Korrektur der Rohdaten

Die Summe aller Koinzidenzmechanismus auslösenden Ereignisse wird als „prompts“ bezeichnet. Sie alle werden in Sinogrammen festgehalten bzw. als Einzelereignisse im Listmode (mit Messzeitpunkt) gespeichert. Dies ist für die spätere Rekonstruktion wichtig. Ein Sinogramm entspricht im Prinzip einem Polarkoordinatensystem, in dem die Abszisse die Entfernung r im Bezug zum Zentrum des FOV und die Ordinate die Winkelinformation ϕ zur vertikalen Achse im FOV einer bestimmten LOR darstellt. Zusätzlich kann mittels TOF und Erweiterung um eine weitere Dimension der Zerfallsort über die unterschiedlichen Flugzeiten der γ -Quanten kodiert werden (Abb. 35)

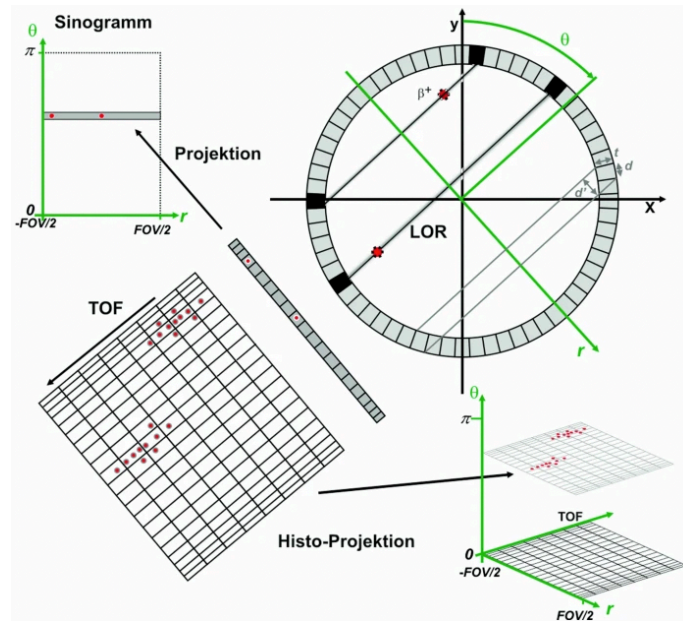


Abbildung 35: schematische Darstellung einer LOR und Übertragung in ein Sinogramm

(Kramme 2016, Mix 2018)

Für quantitative PET-Bilder werden dann die Sinogramme mit den Schwächungskorrekturfaktoren multipliziert. Um eine Schwächungskorrektur zu ermöglichen, wird zusätzlich eine Transmissionsmessung durchgeführt. Bei einer CT-Transmissionsmessung kann so für jeden Photonenpfad durch den Körper eine Korrelation erstellt und mittels der invertierten CT-Projektionswerte die entsprechende Schwächung der Photonen durch die unterschiedlichen Gewebe errechnet werden. Abb. 36 zeigt einen Vergleich zwischen PET und PET/CT Transmissionsmessungen.

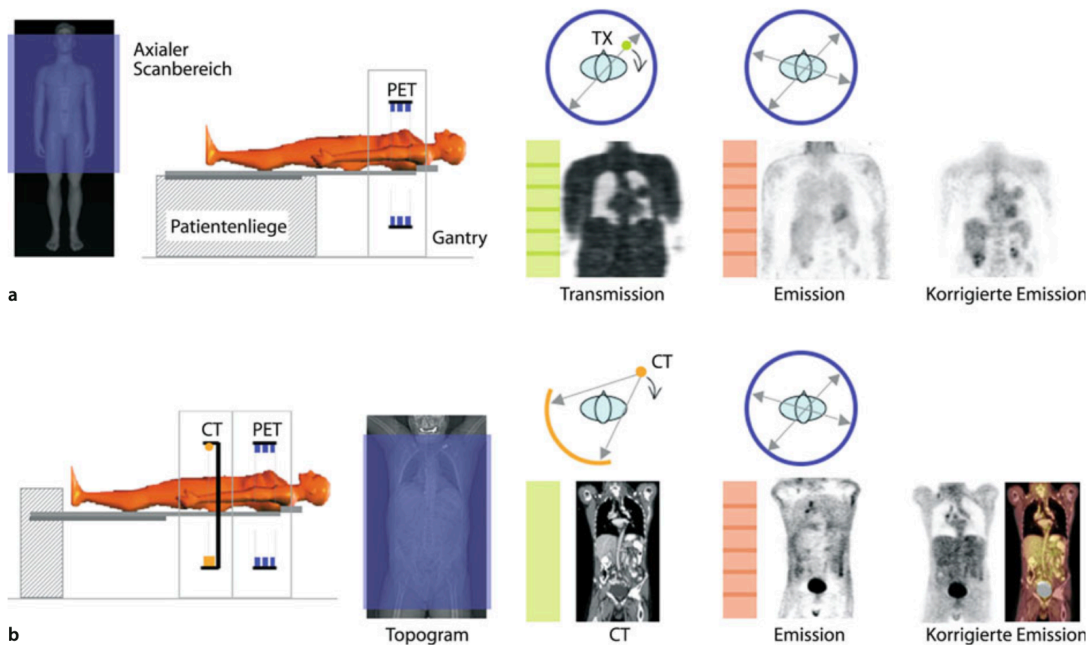


Abbildung 36: Ganzkörperuntersuchung mit a) PET und b) PET/CT (Rausch and Beyer 2016)

Bezugnehmend auf Abb. 36a durchläuft der Patient in der PET eine Transmissions- (TX) und eine Emissionsmessung mit überlappendem Tischvorschub. Die TX erfolgt mit ^{68}Ge -Stab- oder ^{137}Cs -Punktquellen. Die Untersuchungszeit für den axialen Scanbereich (blau hinterlegt) beträgt ca. 1 h. In der PET/CT wird das Untersuchungsfeld nach Akquisition eines Topogramms (blau hinterlegt) definiert. Anstelle der TX erfolgt eine CT mit kontinuierlichem Tischvorschub (Spiral-CT) und anschließender Emissionsmessung. Vorteile sind eine deutlich kürzere Untersuchungszeit (<30 min.) und intrinsisch korrelierte CT-Bilder zur Befundung. (Rausch and Beyer 2016)

Des Weiteren tragen außer den echten Koinzidenzen („trues“) alle anderen in Kapitel 4.3.2. genannten Ereignisse, also zufällige („randoms“) und gestreute („scatter“), zu einer Verfälschung der Tracerverteilung bei. Deswegen muss diesbezüglich eine Korrektur für eine verlässliche Quantifizierung erfolgen. PET-Systeme sind was randoms und scatter angeht bereits von Werk mit einem Korrekturverfahren ausgestattet. Für beide Ereignisse gibt es eigene Korrekturen.

Randoms R werden bei den meisten Systemen über ein versetztes Zeitfenster geschätzt und von der Zählrate der prompts abgezogen. Die direkte Messung von Ereignissen $G_{\Delta t}$ erfolgt innerhalb des um $\Delta t \gg \Delta T$ verschobenes Fenster. Bei einer homogenen Verteilung der randoms werden so im zweiten Zeitfenster nur zufällige Ereignisse registriert, also $G_{\Delta t} \approx R$. Das Prinzip dahinter ist, dass so herausgefiltert werden kann, welche Ereignisse zeitlich nicht zusammenpassen und somit keine wahren Koinzidenzen sind. Die Koinzidenzzeitfenster sind vom Detektormaterial abhängig. Je kürzer das Zeitfenster, desto besser kann die Rate der Randoms minimiert werden.

Scatter Ereignisse sind durch die Streuung bzw. den Compton-Effekt in ihrer Energie abgeschwächt. Folglich ist hier Wahl eines geeigneten Energiefensters bei der Koinzidenzdetektion für die Rate der registrierten Ereignisse maßgeblich. Um den Scatter Anteil zu reduzieren, kann eine höhere Energieschwelle für die Auslösung gewählt werden. Allerdings führt ein zu schmales Energiefenster gleichzeitig zu einer verminderten Ausbeute der Trues, daher muss hier stets ein Kompromiss zwischen Ausbeute und erhöhtem Streuanteil erfolgen.

Nicht zuletzt müssen Totzeitverluste durch eine Totzeitkorrektur ausgeglichen werden. Die Totzeit ist die Zeit, die notwendig ist, um ein Ereignis vollständig zu registrieren und zu verarbeiten. In diesem Zeitraum kann kein neues Ereignis detektiert werden. Hierdurch verringert sich folglich die Ausbeute, insbesondere bei hohen Zählraten, z.B. bei hohen Aktivitätsapplikationen. Die Korrektur erfolgt in der Regel durch experimentell ermittelte Korrekturfaktoren, da es andernfalls zu einer Abweichung vom linearen Zusammenhang zwischen der eingebrachten und der gemessenen Aktivität kommt.

5 Kompartiment-Modell und Referenz-Region-Modell

Bei den PET-Daten der vorliegenden Studie erfolgte die Auswertung mit dem Kompartiment-Modell basierend auf dem Logan-Plot in Kombination mit dem Reference Region Modell. Diese Modelle sollen im folgenden Kapitel näher erläutert werden.

Insbesondere bei PET-Untersuchungen des Gehirns spielt die Rezeptor-vermittelte Anreicherung des Radiopharmakons eine große Rolle. So wird die Verteilung von Rezeptoren im Gehirn mit geeigneten Liganden untersucht und mittels mathematischer Modelle die Beziehung zwischen Plasma- und Rezeptorkonzentration berechnet. Dabei stellt man sich die Verteilung des Radiopharmakons im Körper in verschiedenen fiktiven Räumen, den Kompartimenten, vor. Voraussetzung ist, dass der betrachtete Stoff, in diesem Fall das Radiopharmakon, in diesem Verteilungsraum homogen verteilt ist. In der Regel sind sie charakterisiert durch abgegrenzte Volumina, bestimmte Wirkstoffkonzentrationen, Gleichgewichtsprozesse, eine Kinetik 1. Ordnung und der Beschreibung durch Differentialgleichungen. Für jedes Gewebe steht ein eigenes Kompartiment, es beschreibt also einen möglichen Zustand des Tracers, also seine Lokalisation (z.B. intravaskulär, intrazellulär oder an der Synapse) sowie seinen chemischen Zustand (z.B. metabolisiert oder Bindung an verschiedene Rezeptoren oder Proteine). Häufig fasst ein Kompartiment auch mehrere dieser Zustände zusammen. Kompartimente werden darüber hinaus üblicherweise nummeriert und eine mathematische Berechnung zu ermöglichen (Bailey, Maisey et al. 2005) (Abb. 37).

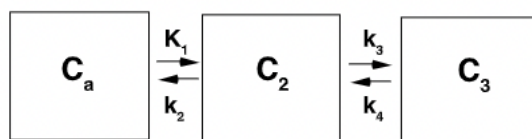


Abbildung 37: Klassisches Drei-Kompartiment-Modell

(Laruelle, Slifstein et al. 2002)

Hierbei ist C_a = Blutkonzentration, C_2 = Gehirn Kompartiment abzüglich des spezifisch gebundenen Tracers in Kompartiment C_3 , K_1 = Transport des Tracers von Blut über die BHS in das Gehirn sowie k_2 = Rücktransport ins Blut. k_3 und k_4 stellen die Assoziations- und Dissoziationskonstanten mit einer Kinetik 1. Ordnung dar. Konzentrationsänderung und Tracerkonzentration verhalten sich somit zueinander proportional, wobei k der Geschwindigkeitskonstante entspricht:

$$d[C_{Tracer}] = k \times C_{Tracer} \quad (1)$$

Zur Veranschaulichung soll anhand des in Abb. 37 gezeigten Modells die Verteilung des Tracers nach (Laruelle, Slifstein et al. 2002) erklärt werden. Hierfür sind alle genutzten Parameter in Tabelle 5 zusammengefasst.

Das Kompartiment $C_a(t)$ beinhaltet die Konzentration des Tracers im arteriellen Plasma zum Zeitpunkt (t). Nur der frei gelöste, nicht metabolisierte Radioligand kann die BHS überqueren. In Wirklichkeit beinhalten Plasmamessungen jedoch auch zusätzlich radioaktive Metabolite und proteingebundene Radioliganden: die Metabolite können durch Zusatzmessungen ermittelt und näherungsweise korrigiert werden, bei den unmetabolisierten Komponenten (f_1) allerdings ist keine zuverlässige Kalkulation möglich. Somit ist der wahre Input ins Gehirn gleichzusetzen mit $f_1 C_a(t)$, aber dennoch proportional zu $C_a(t)$ und die Proportionalitätskonstante in den Hirnregionen des Probanden überall gleich.

Die Pfeile zwischen den Kompartimenten $C_a(t)$ und $C_2(t)$ beschreiben den Einstrom K_1 bzw. den Ausstrom k_2 über die BHS in das Gehirn bzw. aus dem Gehirn zurück ins Blut. Hierbei ist

K_1 die Funktion aus Blutfluss und Kapillarpermeabilität. Sobald der Radioligand im Gehirn angekommen ist, wird er erneut unspezifisch an Proteine gebunden.

$C_2(t)$ entspricht insgesamt dem nicht-verdrängbaren Radioliganden, alternativ auch C_{nd} bezeichnet, wobei $C_{nd} = C_f + C_{ns}$ (f : frei und ns : unspezifisch gebunden). Der Ligand ist also entweder frei, an den Rezeptor gebunden oder eine nicht-spezifische Bindung eingegangen (d.h. nicht an den gewünschten Rezeptor gebunden aber auch nicht mehr frei).

Beim Transportmechanismus über die BHS geht man von einer passiven Diffusion aus, was bedeutet, dass hier keine richtungsabhängigen Unterschiede zwischen den Transportraten vorliegen. Da nur der frei gelöste Ligand die BHS überqueren kann (sowohl in das Gehirn als auch aus dem Gehirn zurück ins Blut), ist nur $f_2 C_2(t)$ in der Lage, zurück ins Blut zu gelangen. Somit entspricht der Parameter $k_2 = K_1 f_2 / f_1$.

Die Interaktion zwischen den Kompartimenten $C_2(t)$ und $C_3(t)$ ist die spezifische Bindungsreaktion zwischen Radioligand und dem entsprechenden Rezeptor, wobei $C_3(t)$ den Rezeptor-Liganden-Komplex zum Zeitpunkt (t) darstellt. Es handelt sich dabei um eine reversible Reaktion mit bimolekularer Assoziation und unimolekularer Dissoziation des Rezeptor-Liganden-Komplex. Gemäß Massenwirkungsgesetz ist die Austauschrate proportional zur Konzentration der Reaktionspartner:

$$\frac{d([LR])}{dt} = k_{on} [L] [R] - k_{off} [LR] \quad (2)$$

$[L]$, $[R]$ und $[LR]$ entsprechen jeweils dem Liganden, der Rezeptorverfügbarkeit und dem Rezeptor-Liganden-Komplex mit den Proportionalitätskonstanten k_{on} und k_{off} .

Zu einer definierten Zeit (t) wird die Konzentration der freien Rezeptoren der Konzentration der maximal verfügbaren Rezeptoren (B_{max}) gleichen, abzüglich der an Radioliganden und endogene Liganden gebundene Rezeptoren.

Vereinfachend kann bei der Applikation einer sehr geringen Dosis des Radioliganden der Parameter $[R]$ als (B_{max}) angenommen werden. Im Vergleich der Parameter des Kompartiments mit den pharmakologischen Parametern gilt $k_3 = k_{on} f_2 B_{max}$ und $k_4 = k_{off}$.

Die mathematische Formulierung hierfür ist folgende Differentialgleichung:

$$\frac{dC_2}{dt} = K_1 C_a - (k_2 + k_3) C_2 + k_4 C_3, \quad (3)$$

$$\frac{dC_3}{dt} = k_3 C_2 - k_4 C_3.$$

Die im Gehirn betrachtete Aktivität ist die gesamte Konzentration $C_T = C_2 + C_3$, es ist dabei nicht möglich C_2 und C_3 getrennt voneinander zu betrachten. Eine Trennung der ermittelten PET-Daten in spezifisch und unspezifisch gebundene Ligandenaktivität wird am folgenden Modell vorgestellt.

Im Gleichgewichtszustand beträgt die linke Seite der Gleichung (3) 0. Das Verhältnis zwischen freiem und gebundenem Radioliganden, auch als Bindungspotential (BP , binding potential) bezeichnet, ist dann

$$\frac{C_3}{f_2 C_2} = \frac{k_3}{f_2 k_4} = \frac{f_2 k_{on} B_{max}}{f_2 k_{off}} = \frac{B_{max}}{K_D} \quad (4)$$

wobei $K_D = k_{off} / k_{on}$ die Gleichgewichts-Dissoziationskonstante des Rezeptor-Liganden-Komplexes darstellt. BP ist daher proportional zu B_{max} und somit ein gut geeigneter Messparameter für die Bestimmung der cerebralen Rezeptorverfügbarkeit. Um BP zu berechnen, werden nun die Raten der Diffusion geschätzt: k_3 und k_4 lassen sich direkt vom

Modell ableiten, f_2 jedoch nicht, da es nur im Produkt $k_3 = k_{on} f_2 B_{max}$ erscheint. Daher nutzt man die Tatsache, dass der Tracer die BHS mittels passiver Diffusion überquert und somit sobald das Konzentrationsgleichgewicht eingetreten ist, die Konzentration des freien Tracers auf beiden Seiten gleich hoch ist, also dementsprechend $f_1 C_a = f_2 C_2$. Setzt man nun $f_1 C_a$ für $f_2 C_2$ in Gleichung (4) und die Gleichgewichtsgleichung (3) ein, kann BP berechnet werden:

$$BP = \frac{C_3}{f_1 C_a} = \frac{k_1 k_3}{f_1 k_2 k_4} \quad (5)$$

Da f_1 häufig schwer zu bestimmen ist, nutzt man statt BP den Parameter $BP' = f_1 BP$

Tabelle 5: Kompartiment Modell mit Parametern, Definition und Einheiten (modifiziert nach (Laruelle, Slifstein et al. 2002))

Parameter	Definition	Einheit
K_1	Fluss mal Extraktion	$ml\ g^{-1}\ min^{-1}$
k_2	$K_1 f_2 / f_1$	min^{-1}
k_3	$f_2 k_{on} B_{max}$	min^{-1}
k_4	k_{off}	min^{-1}
$C_a(t)$	arterielle Radioligandenkonzentration	$\mu Ci/ml^*$
$C_2(t)$	freies und unspezifisch gebundenes Kompartiment	$\mu Ci/ml^*$
$C_3(t)$	spezifisch gebundenes Kompartiment	$\mu Ci/ml^*$
$C_T(t)$	$C_2(t) + C_3(t)$	$\mu Ci/ml^*$
$C_{REF}(t)$	Konzentration in einer rezeptorfremen Region	$\mu Ci/ml^*$
B_{max}	maximal verfügbare Rezeptorkonzentration	nM
k_{on}	Liganden – Rezeptor – Assoziationsrate	$min^{-1}\ nM^{-1}$
k_{off}	Liganden – Rezeptor – Komplex Dissoziationsrate	min^{-1}
K_D	k_{on}/k_{off} (Gleichgewichtsdissoziationskonstante)	nM
BP	B_{max}/K_D (Verteilungsvolumen von C_3)	$ml\ g^{-1}$
BP'	$f_1 BP$	$ml\ g^{-1}$
V_2	$1/f_2$ (Verteilungsvolumen von C_2 und C_{REF})	$ml\ g^{-1}$
V_T	$V_2 + BP$ (Verteilungsvolumen von C_T)	$ml\ g^{-1}$
f_1	freie Plasmafraktion	keine Einheit
f_2	freie Fraktion im Gehirn	keine Einheit

*Konzentrationen werden als Radioaktivität gemessen. μCi lassen sich durch Multiplikation mit der reziproken spezifischen Aktivität in nM überführen.

Um aus den generierten PET-Daten C_T zu erhalten, kann die Gleichung (6) als Konvolutionsintegral mit der Funktion $h(t)$ verwendet werden:

$$\begin{aligned}
 C_T &= h(t) \otimes C_a(t) \\
 &= \int_0^t h(t-\tau) C_a(\tau) d\tau \\
 &= \int_0^t A_1 e^{-\alpha_+(t-\tau)} + A_2 e^{-\alpha_-(t-\tau)} \} C_a(\tau) d\tau, \\
 \alpha_{\pm} &= \frac{1}{2} \left\{ k_2 + k_3 + k_4 \pm \sqrt{(k_2 + k_3 + k_4)^2 - 4k_2 k_4} \right\}, \\
 A_1 &= K_1 \frac{k_3 + k_4 - \alpha_+}{\alpha_- - \alpha_+}, \\
 A_2 &= -K_1 \frac{k_3 + k_4 - \alpha_-}{\alpha_- - \alpha_+}.
 \end{aligned} \tag{6}$$

Die Gleichung demonstriert die absolute Abhängigkeit der beobachteten Zeit-Aktivitäts-Kurve sowohl von der Plasmaaktivität als auch von den Parametern im Gehirn selbst (K_1 bis k_4). Die Parameter k_3 und k_4 sind ausschließlich von der Funktion des Hirngewebes und des Rezeptor-Liganden-Komplexes abhängig, K_1 und k_2 werden vom Blutfluss und der Kapillarpermeabilität beeinflusst.

Ein PET-Datensatz setzt sich aus der Zeit-Aktivitätskurve der PET-Bilder, der metabolitenkorrigierten Plasmakonzentration sowie der anschließenden einzelnen Bolus-Injektion des Tracers zusammen. Sobald ein solcher Datensatz erstellt wurde, wird im klassischen Ansatz die Bestimmung der Parameter mittels eines Computeralgorithmus durchgeführt. Dieser sucht unter allen möglichen Werten, die die Parameter K_1 bis k_4 annehmen können die Werte aus, die die quadrierte Differenz zwischen Datensatz und Modell minimieren:

$$\min[K_1, k_2, k_3, k_4] \sum_{j=1}^{\text{total no. of frames}} (h(t_j) \otimes C_a(t_j) - PET(t_j))^2 \tag{7}$$

Für die Anwendung dieses Modells ist eine exakte Bestimmung der Plasmaaktivität sowie ein kinetisches Verhalten des Radioliganden erforderlich, um die sichere Unterscheidung der beiden Kompartimente innerhalb des Gehirns zu unterscheiden. Dazu muss k_4 im Vergleich zu den anderen Geschwindigkeitskonstanten relativ klein sein, der Tracer eine hohe Rezeptoraffinität und -spezifität haben. Die Affinität wird am besten durch den IC50 Wert charakterisiert: er gibt an, bei welcher Konzentration 50 % der Rezeptoren durch den Liganden belegt sind. Des Weiteren darf die verwendete Substanz im Gehirn nicht metabolisiert werden und sollte auch außerhalb des Gehirns keine Metaboliten bilden, welche die BHS überwinden können (Müller 2008). Oftmals ist eines der Kriterien jedoch nicht erfüllt und so wurden alternative Herangehensweisen entwickelt.

Die arterielle Zeit-Aktivitätskurve dient als Eingangsfunktion für das Kompartiment Modell um die einzelnen Parameter bestimmen zu können. Hierbei wird die Konzentration im Plasma $P(t)$ mit der Konstante K_1 multipliziert und repräsentiert so den Übertritt des Radioliganden aus dem Blut in das Gewebe. Daher war es nötig, eine arterielle Blutprobe zur Bestimmung der Konzentration während der Untersuchung zu gewinnen. Dieses Verfahren war mit einigen

Umständen verbunden, dazu zählten beispielsweise ein erhöhter Personalbedarf zur Entnahme und Messung der Probe oder eine zusätzliche Belastung des Patienten durch die Entnahme selbst. Aus diesen Gründen kam es zu der Entwicklung einer Methode, die ohne eine arterielle Blutprobe auskommt: das Referenz-Region-Modell (Blomqvist, Pauli et al. 1989, Cunningham, Hume et al. 1991). Bei diesem Modell wird eine Region zu Berechnung hinzugezogen, die nur eine sehr geringe Rezeptorbindung für den untersuchten Liganden aufweist (= Referenz-Region). Wie bereits oben gezeigt, wird die Bewegung des Tracers in und aus dem Hirngewebe durch K_1 und k_2 beschrieben. K_1/k_2 entspricht dem Verteilungsvolumen DV . Mit der Annahme, DV sei in allen Bereichen des Gehirns konstant, kann so eine entsprechende Vereinfachung der Differentialgleichungen erfolgen.

Dabei muss folgende Gleichung für die Anwendung eines Referenz-Region-Modells erfüllt werden (die Striche symbolisieren den Bezug des Parameters auf die Referenz-Region):

$$\frac{dC_{REF}}{dt} = K'_1 C_a - k'_2 C_{REF} \quad (8)$$

Hierbei wird das Kompartiment-Modell so vereinfacht, indem $C_2(t)$ und $C_3(t)$ zusammengefasst werden und somit das Hirngewebe als einzelnes Kompartiment repräsentieren, sofern der Austausch zwischen dem $f + ns$ Kompartiment und dem spezifisch gebundenen Kompartiment schnell genug verläuft. Mittels Verwendung von C_{REF} kann so die Kinetik der spezifischen Bindung in der „region of interest“ errechnet werden, vorausgesetzt, die unspezifische Bindung sei in beiden Regionen gleich (Lammertsma, Bench et al. 1996):

$$C_T = R_1 C_{REF} + [B_1 e^{-\alpha_+ t} + B_2 e^{-\alpha_- t}] \otimes C_{REF}$$

$$B_1 = \left(\frac{k_3 + k_4 - \alpha_+}{\alpha_- - \alpha_+} \right) \left(\frac{k_2}{R_1} - \alpha_+ \right),$$

$$B_2 = \left(\frac{\alpha_- - k_3 - k_4}{\alpha_- - \alpha_+} \right) \left(\frac{k_2}{R_1} - \alpha_- \right),$$

$$R_1 = \frac{K_1}{K'_1},$$

α^+, α^- wie zuvor.

(9)

Im Laufe der Zeit entstanden einige Methoden und Weiterentwicklungen zur Bestimmung der Hirnparameter, eine Übersicht der verschiedenen Modelle und ihrer Autoren zeigt folgende Tabelle (Tab. 6) (modifiziert nach (Morris, Endres et al. 2004):

Tabelle 6: Übersicht verschiedener Referenz-Region-Modelle

Methode/Autor	Abhängigkeit des Modells*
(Cunningham, Hume et al. 1991)	Annahme eines Zwei-Tissue-Kompartiments für die Zielregion und ein Ein- oder Zwei-Kompartiment Modell für die Referenzregion
(Logan, Fowler et al. 1990, Logan, Fowler et al. 1996)	Nicht von einer bestimmten Modell Struktur abhängig
(Ichise, Ballinger et al. 1996)	Nicht von einer bestimmten Modell Struktur abhängig
(Lammertsma, Bench et al. 1996, Gunn, Lammertsma et al. 1997)	Annahme, dass die Zielregion adäquat in ein Ein-Tissue-Kompartiment umgewandelt werden kann

* alle Modelle gehen davon aus, dass eine Region mit vernachlässigbar geringer spezifischer Rezeptorbindung existiert.

Mit der Weiterentwicklung des Referenz-Region Modells nach *Lammertsma et al. 1996* in ein vereinfachtes Referenz-Region Modell („simplified reference region model“) war nur neben der Auswertung bestimmter Hirnareale auch ein voxelweiser Vergleich von PET-Daten möglich.

5.1 Übersicht der Nomenklatur in der in-vivo Bildgebung

Da es in der Vergangenheit eine teils uneinheitliche Verwendung der einzelnen Abkürzung der Parameter bei der Rezeptorvermittelten Bildgebung gab, soll im Folgenden nochmals auf die unterschiedlichen Begriffe eingegangen werden, um einen besseren Überblick auch in Bezug auf die in dieser Arbeit verwendeten Begriffe zu bekommen. *Innis, Cunningham et al. 2007* beschreiben diese Parameter in einem Konsensus über die Nomenklatur der in vivo Bildgebung für reversibel bindende Radioliganden:

Die Anfänge hierfür wurden mittels in vitro Experimenten durchgeführt, basierend auf der Gleichgewichtsbindungsreaktion zwischen freiem Liganden F und Rezeptor R . $F + R$ formen den Rezeptor-Liganden-Komplex B mit der Reaktionskonstanten k_{on} und k_{off} .

Der Terminus Bindungspotential wurde erstmals von *Mintun et al. 1984* für die PET-Bildgebung eingeführt. BP wurde insbesondere definiert als das Verhältnis von B_{max} (receptor density) zu K_D (Gleichgewichts-Dissoziationskonstante). Ein Äquivalent hierfür ist $B_{max} \times$ Affinität, da die Affinität aus dem Kehrwert von K_D abgeleitet wird.

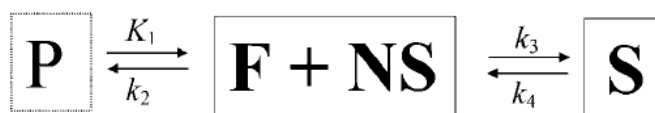
Die Gründe für den uneinheitlichen Gebrauch der Nomenklatur für das BP ist bedingt durch unterschiedliche Referenzkonzentrationen des Radioliganden (Tab. 7).

Tabelle 7: Definition der 3 in-vivo Bindungspotentiale (modifiziert nach (Innis, Cunningham et al. 2007))

Binding potential	In vitro analog	Volume of distribution	Rate constants	Specific compared to:	Units	Plasma sample?	f_p ?
BP_F	B_{avail}/K_D	$(V_T - V_{ND})/f_p$	$= \frac{K_1 k_3}{f_p k_2 k_4}$	Free plasma concentration	$\text{mL} \cdot \text{cm}^{-3}$	Yes	Yes
BP_P	$f_p B_{avail}/K_D$	$V_T - V_{ND}$	$= \frac{K_1 k_3}{k_2 k_4}$	Total plasma concentration	$\text{mL} \cdot \text{cm}^{-3}$	Yes	No
BP_{ND}	$f_{ND} B_{avail}/K_D$	$(V_T - V_{ND})/V_{ND}$	$= \frac{k_3}{k_4}$	Nondisplaceable uptake	Unitless	No	No

Hiermit soll nochmals verdeutlicht werden, welche Faktoren beim jeweiligen BP präsent sind. Das hier in dieser Arbeit gemessene BP_{nd} bezieht sich auf das Verhältnis zwischen spezifisch gebundenem und nicht-verdrängbarem Radioliganden. Es ist nicht um die freie Fraktion des Radioliganden im nicht-verdrängbarem Gewebe Kompartiment ($f_{nd} = f + ns$) korrigiert. Es ist das typische Maß für Referenz-Region-Modelle, da es die Konzentration des Liganden in Rezeptor-reichen mit Rezeptor-freien Regionen vergleicht. Daher ist bei der Verwendung des BP_{nd} keine arterielle Blutprobe notwendig und es ist einfach zu implementieren.

Abb. 38 zeigt das Zwei-Tissue-Kompartiment Modell, welches die Bezeichnung in der Radioliganden Bildgebung ist, in der klinischen Pharmakologie wird es jedoch üblicherweise als „Drei-Kompartiment-Modell“ bezeichnet.


Abbildung 38: Zwei-Tissue-Kompartiment-Modell

Hierbei sind zwei Kompartimente („Boxen“) innerhalb des Gewebes lokalisiert: $F + NS$ (frei und nicht spezifisch gebunden) bildet die erste Box und S (= spezifisch gebunden) die zweite Box. Der Input in das Gewebe erfolgt aus dem Plasma P (Innis, Cunningham et al. 2007)

Ein wichtiges Konzept der Pharmakokinetik ist die Tatsache, dass das Verhältnis der Kompartiment-Konstanten dem Verteilungsvolumen entspricht. Die Herleitung dieser Beziehungen lässt sich in vielen Publikationen finden (z.B. (Koeppel, Holthoff et al. 1991, Lassen 1992). Unter Berücksichtigung der aktuellen Nomenklatur findet sich in Tab. 7 die resultierende Gleichung für BP im Bezug auf das Verteilungsvolumen VT . Für das Zwei-Tissue-Kompartiment gilt:

$$VT = \frac{K_1}{k_2} \left(1 + \frac{k_3}{k_4} \right)$$

$$V_{ND} = \frac{K_1}{k_2} = \frac{f_p}{f_{ND}}$$

(10)

5.2 Logan-Plot

Der Logan-Plot ist eine von *Logan et al. 1990* entwickelte, graphische Methode zur Bestimmung des Verteilungsvolumens des Tracers. Er basiert auf der Überführung der PET-Daten in neue Variablen, die eine asymptotische, lineare Beziehung zueinander haben.

Da wie bereits in Tab. 7 beschrieben, die Formel unabhängig vom gewählten Kompartiment-Modell ist, ist keine a priori Bestimmung des Modells notwendig. Die resultierende Beziehung stellt sich folgendermaßen dar:

$$\frac{\int_0^t C_T(\tau) d\tau}{C_T(t)} = V_T \frac{\int_0^t C_a(\tau) d\tau}{C_T(t)} + b,$$

$$b = \begin{cases} -\frac{1}{k_2}, \\ \frac{-1}{k_2 k_4} \frac{-(k_3 + k_4)C_T(t) - k_2 C_3(t)}{C_T(t)}. \end{cases}$$
(11)

Der zweite Teil des Interzepts b nähert sich einer Konstanten, wenn beispielsweise das Signal eines Hirnkompartmentes überwiegt oder sich der Traceraustausch beider Kompartimente im Gleichgewichtszustand befindet. Dieser Zeitpunkt wird meist als t^* bezeichnet ($t^* = 0$ für Regionen ohne entsprechende Rezeptoren). Wenn $t > t^*$, ergibt sich das gesamte Verteilungsvolumen als Steigung der linearen Regression von $\int C_T dt / C_T$ auf $\int C_a dt / C_T$.

Aufgrund dessen bezieht sich diese Methode auf das Verhalten von Systemen nach Erreichen des Gleichgewichtszustands, was bedeutet, dass die Anwendbarkeit bei reversibel bindenden Tracern durch zu lange Untersuchungszeit oder zu kurzer HWZ der Radionuklide nicht gegeben ist. Landvogt et al. konnten jedoch zeigen, dass auch vor Erreichen des Gleichgewichtszustands akzeptable Ergebnisse erzielt werden können (Landvogt 2003).

Da diese Methode auf einer nichtlinearen Transformation der Daten basiert, führt dies zu einer Verfälschung der Ergebnisse bei Bildern mit großem statistischem Rauschen (noise-dependent-bias) (Slifstein and Laruelle 2000), wobei daraus resultierend V_T unterschätzt wird. Der Größe des Fehlers hängt somit von der Größe des Rauschens ab. Auch sind besonders kleine Regionen mit geringer Aktivität anfällig für diesen Fehler (Parsey, Slifstein et al. 2000). In der Folge entstanden hierfür mehrere Korrekturverfahren (Logan 2000, Logan, Fowler et al. 2001, Sossi, de La Fuente-Fernández et al. 2002, Varga and Szabo 2002).

Diese Methode lässt sich außerdem einfach auf das Referenz-Region-Modell anwenden. Stellt man die Gleichung nach der Referenz-Region um, kann so das Integral der arteriellen Plasmakonzentration des Tracers ausgedrückt werden. Dieser Ausdruck kann dann wiederum in die Gleichung der betrachteten Region („region of interest“), auf ähnliche Weise wie beim klassischen Referenz-Region-Modell, eingesetzt werden (Laruelle, Slifstein et al. 2002):

$$\frac{\int_0^t C_T(\tau) d\tau}{C_T(t)} = DVR \frac{\int_0^t C_{REF}(\tau) d\tau}{C_T(t)} + b'$$
(12)

wobei DVR dem Verhältnis des Verteilungsvolumens V_T/V_2 und b' einem neuen Interzept entsprechen.

Zusammenfassend gibt es letztlich keine Universal-Methode, die optimal auf sämtliche Bilddatensätze anwendbar ist. Eher ist es eine große Auswahl der verschiedenen Methoden

mit ihren jeweiligen Vor- und Nachteilen, welche im Einzelfall bei der Auswahl der geeigneten Methode berücksichtigt werden sollten. So sind Modell-basierte Methoden aufgrund ihrer Komplexität zwar nicht im routinemäßigen klinischen Betrieb anwendbar, jedoch sind sie essenziell zur Evaluation der empirischen Techniken, deren Outcome das Verhältnis zwischen der interessierenden Region und C_{REF} nach einer Bolus Injektion des Tracers ist.

6 Material und Methoden

6.1 Personenstichprobe und Studiendesign

Die verwendeten Daten wurden aus einer bereits im Jahre 2011 durchgeführten Studie bezogen. Dabei handelte es sich um die Studie „Neuronale Plastizität im gesunden Alterungsprozess“ (Studienleiter Herr PD Dr. med. Fellgiebel, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie). Als Untersuchungsmethode wurden die Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) sowie die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) mit ^{18}F -Fallyprid als Radiopharmakon eingesetzt. Das Ziel der Studie war es, einen Zusammenhang zwischen der neuronalen Plastizität und den sichtbaren neurophysiologischen Veränderungen zu überprüfen, um mögliche schützende Faktoren bezüglich der möglichen Abnahme der neuronalen Plastizität im Alter zu erforschen. Die insgesamt 39 Probanden zur Ermittlung eines Normkollektivs setzten sich aus dieser Studie sowie aus zusätzlich rekrutierten gesunden Universitätsmitarbeitern zusammen. Das Untersuchungskollektiv bestand somit aus zwei normalverteilten Altersgruppen im Alter von 23-41,5 Jahren (Gruppe 1 mit 23 Teilnehmern; Durchschnittsalter 30 Jahre; davon 0 weiblich und 23 männlich) und 61-85 Jahren (Gruppe 2 mit 16 Teilnehmern; Durchschnittsalter 71,7 Jahre; davon 9 weiblich und 7 männlich). Die Probanden wurden so gewählt, dass es sich um gesunde Studienteilnehmer bzw. zusätzliche Teilnehmer ohne schwerwiegende Vorerkrankungen, Drogenkonsum oder psychiatrische/neurologische Auffälligkeiten handelte. Weitere Ausschlusskriterien waren Klaustrophobie, chirurgische Clips, Schrittmacher, Metallimplantate oder ähnliches sowie eine bestehende Schwangerschaft oder Kinderwunschplanung. Die Daten der Studie wurden über einen Zeitraum von 6 Monaten erhoben, in diesem Rahmen fanden auch die routinemäßigen körperlichen und weiteren notwendigen Voruntersuchungen (z.B. Beantwortung eines persönlichen Fragebogens, kognitives Training).

Am Tag der PET-Untersuchung wurde dem jeweiligen Probanden ein peripherer Venenverweilkatheter (obere Extremitäten) gelegt. Es folgte eine sorgfältige Überprüfung der Durchgängigkeit und somit korrekten Lage (mittels Anspülens mit 0,9%iger Kochsalzlösung) für die spätere Applikation des Tracers. Der Kopf wurde positioniert und fixiert, um Bewegungsartefakte zu minimieren. Ebenso sorgte die Verwendung von Polsterungen für eine dauerhaft angenehme Liegeposition, um aus z.B. Druckschmerz resultierende zusätzliche Quellen für Bewegungsartefakte zu vermeiden.

6.2 Radiopharmakon

Bei dem zur Untersuchung der Probanden im PET eingesetzten Radiopharmakon handelte es sich um ^{18}F -Fallyprid. Die PET-Untersuchungen der Studie wurden in der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz (jetzt Unimedizin Mainz) durchgeführt. Die ebenfalls zur Aging-Studie gehörenden MRT-Untersuchungen wurden in Mainz, die übrigen Probanden MRTs zum Teil extern in Mannheim durchgeführt. Abb. 39 zeigt die Haworth-Projektion von ^{18}F -Fallyprid.

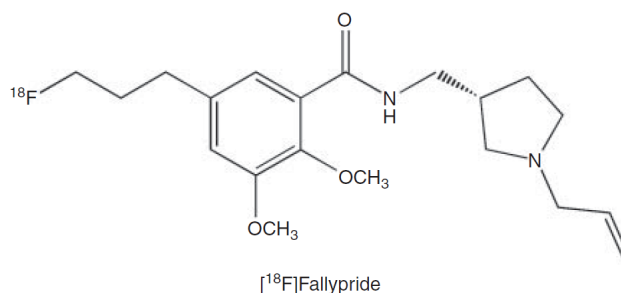


Abbildung 39: Fallyprid

(Scott and Hockley 2012)

6.2.1 Eigenschaften und Synthese

(S) – N – [(1 – allyl – 2 – pyrrolidiny)l)methyl] – 5 – (3 – [18F]fouropropyl) – 2,3 – dimethoxybenzamide bzw. ^{18}F -Fallyprid ist ein hochaffiner D2-/D3-Rezeptor-Ligand, welcher zur Darstellung des striatalen und extrastriatalen nichtverdrängbarem Bindungspotenzials (BP_{nd}) eben dieser Rezeptoren eingesetzt wird. Bereits in vielen weiteren Studien wurde es als ^{18}F -Positronen Emissions-Tomographie Radiotracer eingesetzt und zeigt dort zuverlässige Ergebnisse, die erste Studie wurde im Jahr 2002 durchgeführt und beschreibt die D2/D3-Rezeptorkonzentration in den verschiedenen Arealen des menschlichen Gehirns (Mukherjee, Christian et al. 2002). Im Vergleich zu in Affinität und Selektivität ähnlichen Vertretern der D2-/D3-Rezeptor-Liganden wie z.B. dem schon länger etabliertem ^{11}C -Racloprid bzw. ^{11}C -FLB besteht bei ^{18}F -Fallyprid der Vorteil in seiner längeren Halbwertszeit von 109 Minuten. Als Zyklotron-Produkt ist durch diese im Vergleich zu ^{11}C -Racloprid/ ^{11}C -FLB mit 20 Minuten deutlich längere HWZ die Herstellung mittels auswärts produziertem ^{18}F möglich. Die Kombination der längeren HWZ mit der relativ langen Bindungszeit von ^{18}F -FP am D2-/D3-Rezeptor vereinfacht die Anwendung insbesondere im Rahmen von Studienuntersuchungen. Siessmeier et al. (Siessmeier, Zhou et al. 2005) untersuchten in einer Studie diese Tracer, also ^{11}C -RAC und ^{18}F -FP sowie einen weiteren D2-/D3-Rezeptor-Liganden (^{18}F -DMFP), im Hinblick auf ihre pharmakologischen Eigenschaften. ^{11}C -RAC und ^{18}F -DMFP zeigten hier ein washout aus dem Striatum während der 90 bis 120-minütigen Aufnahmen, wohingegen ^{18}F -FP ein Plateau bis 180 Minuten zeigte (Abb. 40). Zusammenfassend konnte ein höheres BP_{nd} für ^{18}F -FP im Vergleich zu den beiden anderen Tracern im Striatum gezeigt werden, wie in Abb. 41 dargestellt. Zudem ließ sich belegen, dass sich die gewählten Quantifizierungsmethoden (SRTM, Logan-Plot) auch bei Untersuchungen mit ^{18}F -Fallyprid eignen.

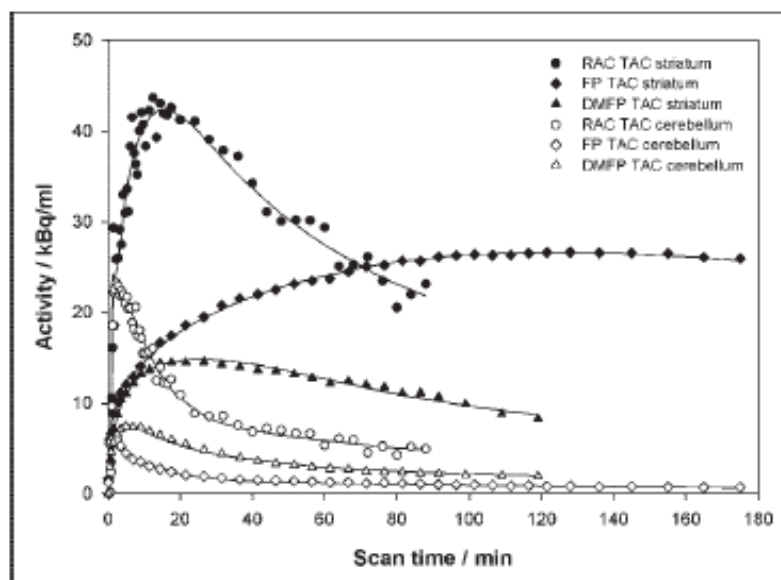


Abbildung 40: Plot der striatalen und cerebellären TACs für ^{18}F -DMFP, ^{11}C -RAC und ^{18}F -FP

(Siessmeier, Zhou et al. 2005)

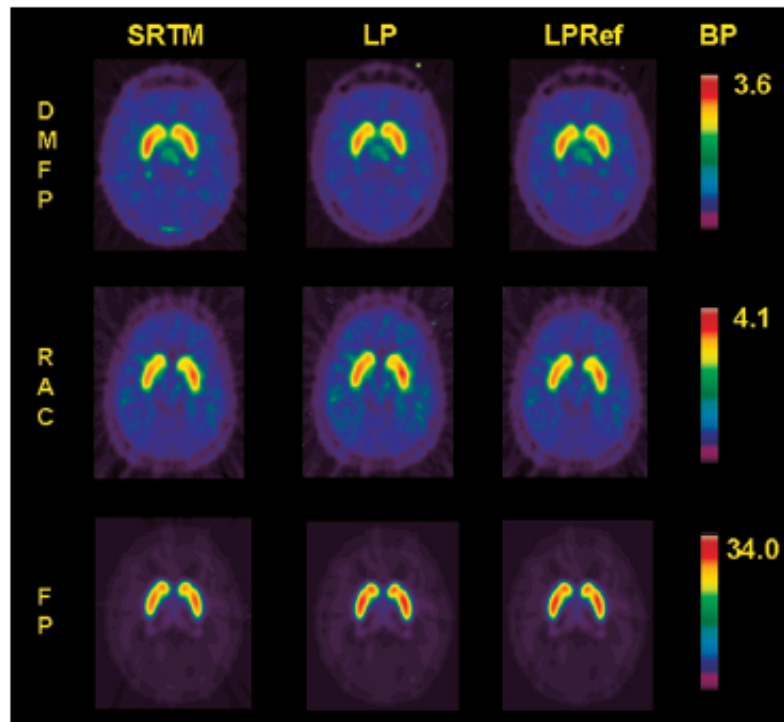


Abbildung 41: Parametrische Darstellung des BP von ^{18}F -DMFP, ^{11}C -RAC und ^{18}F -FP

mittels SRTM (links), Logan-Plot mit art. Input (Mitte) und Logan-Plot mit Referenz-Region (rechts) berechnet (Siessmeier, Zhou et al. 2005)

^{18}F -Fallyprid wurde mit einer modifizierten Methode der Synthese für ^{18}F -DMFP (Gründer, Siessmeier et al. 2003) hergestellt. Zusammengefasst wurde hier der tosylierte Vorläufer ((S) – N – [(1 – allyl) – 2 – pyrrolidiny]methyl) – 5 – (3 – toluenesulfonyloxy – propyl) – 2 – methoxybenzamide (5 mg, 10 μmol) in 1 mL Acetonitril aufgelöst, 5 min. bei 65° C mit Kaliumcarbonat (5 mg, 36 μmol) behandelt und dann in ein 5 ml Vial mit ^{18}F -Fluorid transferiert, gemäß der Methode nach Hamacher et al. (Hamacher, Coenen et al. 1986). Das ^{18}F -Fluorid wurde zuvor im Zyklotron hergestellt und per Kurier in die Kernchemie angeliefert. Dort wurde die Synthese dann wie folgt durchgeführt: das Reaktionsgemisch wurde für 20 min. bei 85° C erwärmt, mit 1 ml Phosphorsäure (10%) verdünnt und anschließend mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) aufgetrennt (250 x 10 mm, RP8; CH_3CN : 0,25 mol/l Ammoniumacetat Puffer + 5 ml Essigsäure/l, 30:70; 5 ml/min.). Die Fraktion, welche das ^{18}F -FP beinhaltete wurde isoliert, mit 0,15 mol/l Dinatriumhydrogenphosphat-Puffer verdünnt und auf einer C_{18} Kartusche adsorbiert, um das HPLC Lösungsmittel zu entfernen. Die Säule wurde mit 2 ml Wasser gespült und das Produkt mit 1 ml Ethanol eluiert. Das Eluat wurde mit 9 ml isotonomischer Kochsalzlösung verdünnt und mittels Filtration (0,22 μm) sterilisiert. Die Qualitätskontrolle vor der Injektion beinhalteten die Prüfung der chemischen und radiochemischen Reinheit, der spezifischen Aktivität, des pH-Werts und der Abwesenheit von Pyrogenen.

6.3 PET-Scanner



Abbildung 42: Positronen-Emissions-Tomograph zum Zeitpunkt der Studie in der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin Mainz (Siemens ECAT EXACT 47)

Die Datenakquisition erfolgte mit dem ECAT EXACT 47 PET-Scanner der Firma Siemens/CTI, Knoxville, USA (siehe Abb. 42). Bei diesem Gerät handelte es sich um einen Ringpositronentomograph mit 3 Blockdetektorringen. Diese wiederum setzen sich aus jeweils 48 Blockdetektoren aus Bismutgermanat ($\text{Bi}_4\text{Ge}_3\text{O}_{12}$)-Kristallen mit einer Stirnfläche von $6,75 \times 6,75 \text{ mm}^2$ pro Kristall zusammen. Für die Studie wurde der Scanner im 3D Modus mit einem axialen Gesichtsfeld von 162 mm betrieben und somit das gesamte Hirn in einer Tischposition dargestellt werden. Eine rotierende Germanium-68-Linienquelle ermöglichte die Transmissionsmessung. Tab. 8 gibt einige Informationen über spezifische technische Daten des Scanners.

Tabelle 8: Technische Spezifikationen ECAT EXACT 47 PET-Scanner (Müller 2008)

Technisches Merkmal	Wert
Detektorringdurchmesser	825 mm
Blockdetektorringe	3
Blockdetektoren pro Ring	48
Einzeldetektoren pro Ring	384
Gesamtzahl der Detektoren	9216
Anzahl der Detektorschichten	24
Detektormaße	6,75 x 6,75 x 20 mm ³
Photomultiplier pro Detektorblock	4
Anzahl transversaler Schnitte	47
Abstand der Schnittbilder	3,375 mm
Transversales Gesichtsfeld	567 mm
Axiales Gesichtsfeld	162 mm
Auflösung zentral transaxial FWHM*	5,8 mm
Auflösung zentral axial FWHM*	5,0 mm
Bleisepten	65 x 3 mm
Maximale Scanlänge	195 cm

*FWHM: Halbwertsbreite (full width at half maximum)

6.4 Datenaquisition

Die PET-Scans wurden unter Ruhebedingungen mit Lagerung der Probanden auf einer Vakuummatratze inkl. Blue-Bag System für den Kopf bei gedimmten Lichtverhältnissen in einem vor störenden Geräuschen geschützten Raum mittels des ECAT EXAKT 47 PET-Scanners durchgeführt. Es durften keine neurologischen Medikamente oder psychotropen Substanzen eingenommen werden, die Probanden mussten nicht nüchtern sein. Für die Applikation des Radiopharmakons wurde eine Venenverweilkanüle Vasofix® der Firma Braun, 22 G in eine geeignete Vene gelegt (z.B. Armbeuge) und zur Überprüfung der korrekten Lagen mit einigen Millilitern Natriumchlorid (NaCl, physiologische Kochsalzlösung) gespült. Vor der Durchführung der Untersuchung erfolgte die adäquate Positionierung des Probanden auf dem Gerät, hierfür wurde der Kopf im integrierten Lasersystem des Geräts positioniert; Medianlinie, Schädelkalotte und äußere Gehörgänge mussten dazu entsprechend im Laserfeld eingestellt werden. Eine Transmissionsmessung mit 3 eingebauten Germanium-68-Linienquellen diente zur Schwächungskorrektur und betrug ca. 10 Minuten. Im Anschluss erfolgte die Applikation des Tracers, es wurden zwischen 160 – 200 MBq ¹⁸F-Fallyprid intravenös im Bolus injiziert. Um möglichst die gesamte Tracermenge mit einer schnelleren Anflutungsgeschwindigkeit zu applizieren, wurde mit 10-20 ml NaCl nachgespült. Anschließend erfolgte die Rückmessung der Spritze, um die verabreichte Netto-Aktivität zu ermitteln. Die Dauer der PET-Aufnahmen betrug ca. 3 Stunden, die Patienten wurden darauf hingewiesen, dass sie möglichst ruhig liegen sollten, um keine Bewegungsartefakte im Kopfbereich zu generieren. Insgesamt ergaben sich Strahlungsdosen von ca. 4-5 mSv pro Person und PET-Messung. Diese lagen somit im Hinblick auf die damals als auch aktuell gültige Strahlenschutzverordnung unter dem gesetzlich festgelegten Grenzwert von 20 mSv/Person für medizinische Studien (§ 137 Abschnitt 9 StrlSchV 2018).



Abbildung 43: Vakuummatratze, Blue-Bag und Kopf-/Armhalterung

Die Bildrekonstruktion wurde mittels gefilterter Rückprojektion in einer 128 Matrix (Pixelgröße $X, Y = 2,06 \times 2,06 \text{ mm}^2$) mit der in der ECAT-Software enthaltener Berechnungsvorschrift durchgeführt. Zusätzlich wurde ein Gauß-Filter mit Filterweite 6 mm verwendet. Es entstanden 47 transversale Schnitte mit einer Schichtdicke von 3,4 mm.

6.4.1 Bildtransformation

Das Bindungspotential für ^{18}F -Fallyprid wurde in der vorliegenden Studie mittels nicht invasivem Logan-Plot und Referenz-Region Modell berechnet (Logan, Fowler et al. 1996). Als Referenzregion diente das Cerebellum bei bekanntermaßen nur sehr gering vorhandener Dopamin-Rezeptordichte. Zur Bestimmung der Zeit-Aktivitätskurven (TAC, Time-Activity-Curve) wurden die aus Hammers Atlas (www.brain-development.org, Copyright Imperial College of Science, Technology and Medicine 2007) implementierten VOIs (Volume of Interest) automatisch als auch manuell in die entsprechenden Schichten in PMOD 4.1 eingezeichnet (Hammers, Allom et al. 2003, Gousias, Rueckert et al. 2008, Faillet, Heckemann et al. 2017).

Die voxelweise Berechnung der parametrischen BP_{nd} -Bilder erhielten wir über das Modul PXMOD unter Anwendung des nicht invasivem Logan-Plots, wobei die Input-Funktion aus der cerebellären Zeit-Aktivitätskurve bestand. Die stereotaktische Normalisierung der BP_{nd} -Bilder wurde unter Verwendung der frühen, perfusionsabhängigen Bilddaten und mittels einem Haus-eigenem D2-Template in SPM8 durchgeführt. Bei der automatischen Methode

wurden die Hammers-VOIs direkt ohne weitere Anpassung auf den BP_{nd} -Bildern platziert und die VOI-Statistik exportiert. Bei der manuellen Methode wurden für jeden Probanden der Studie die Lage der automatisch positionierten VOIs überprüft und händisch nachjustiert, ohne dabei die Größe der entsprechenden VOI zu ändern.

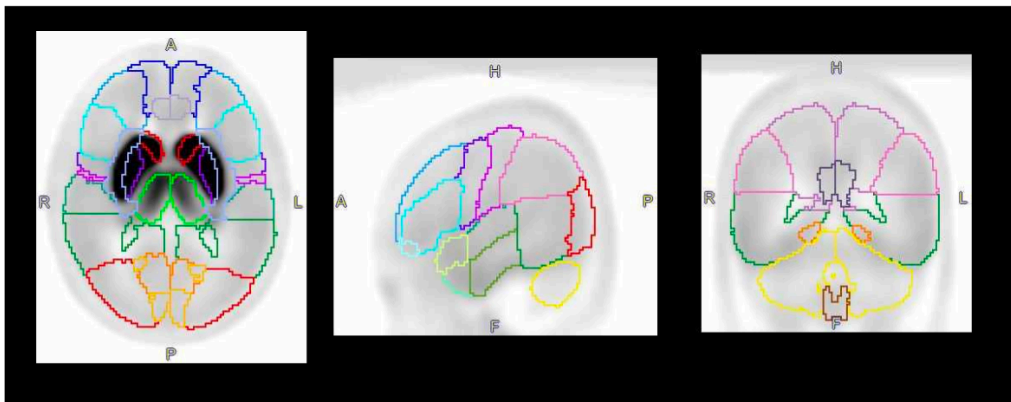


Abbildung 44: Darstellung der VOI-Templates

(Hammers-N30R83 aus PMOD 4.1)

Zur Veranschaulichung zeigt Abb. 45 die Lage der striatalen VOIs, links automatische vs. rechts manuell nachjustierte VOI eines Probanden.

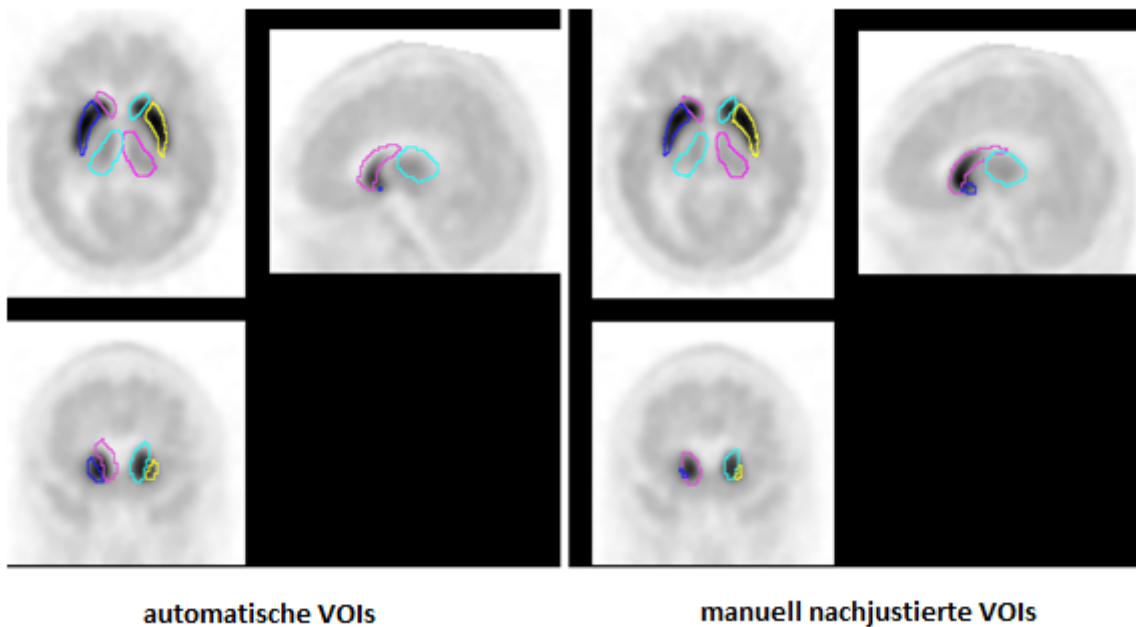


Abbildung 45: Lage der VOIs vor und nach manueller Anpassung

6.4.2 Statistische Auswertung

Die erhobenen Daten wurden mittels der Analysesoftware SPSS 23 für Windows (SPSS Inc., Chicago, Illinois, Vereinigte Staaten von Amerika) ausgewertet. Eine deskriptive Darstellung der Ergebnisse erfolgte durch die Bestimmung der Variablen Mittelwert, Median, Maximalwert und Standardabweichung sowie Box- und Whiskers Plots (Boxplots) zur besseren Veranschaulichung der Häufigkeitsverteilung der Parameter. Letztendlich wurde zum Vergleich der ausschließlich der Mittelwert des BP_{nd} verwendet.

Die statistische Gruppenauswertung der normalverteilten Daten wurde mittels einseitigen ungepaarten t-Test in SPSS durchgeführt. Die Bestimmung der Abhängigkeit der regionalen BP_{nd} -Werte mit dem Alter der Probanden erfolgte durch lineare Regression (prozentuelle Abnahme des BP_{nd} pro Dekade) und Berechnung des Korrelationskoeffizienten. Darüber hinaus erfolgte zusätzlich die Auswertung der Daten der automatisch platzierten VOIs im Vergleich zu den manuell angepassten VOIs aller Probanden mittels einseitig gepaarten t-Test.

7 Ergebnisse

Die Quantifizierung mit automatisch platzierten Hammers-VOI Templates sowie die manuell nachjustierte Quantifizierung der einzelnen Hammers-VOI sind in Tab. 9 aufgelistet.

Tabelle 9: BP_{nd} -Werte der beiden Altersgruppen (automatisch und manuell angepasste Hammers-VOI)

BP_{nd}	Ncl. Caud. links	Ncl. Caud. rechts	Put. links	Put. rechts	Thal. links	Thal. rechts	Ant. TL links	Ant. TL rechts
automatische Hammers-VOI Gruppe 1	10,6	7,2	15,0	15,9	1,3	1,46	0,73	0,74
manuelle Hammers-VOI Gruppe 1	11,8	11,1	15,6	16,2	1,50	1,59	0,86	0,81
automatische Hammers-VOI Gruppe 2	8,6	5,9	12,3	13,2	1,4	1,47	0,72	0,73
manuelle Hammers-VOI Gruppe 2	10,8	9,6	13,9	14,5	1,66	1,61	0,86	0,82

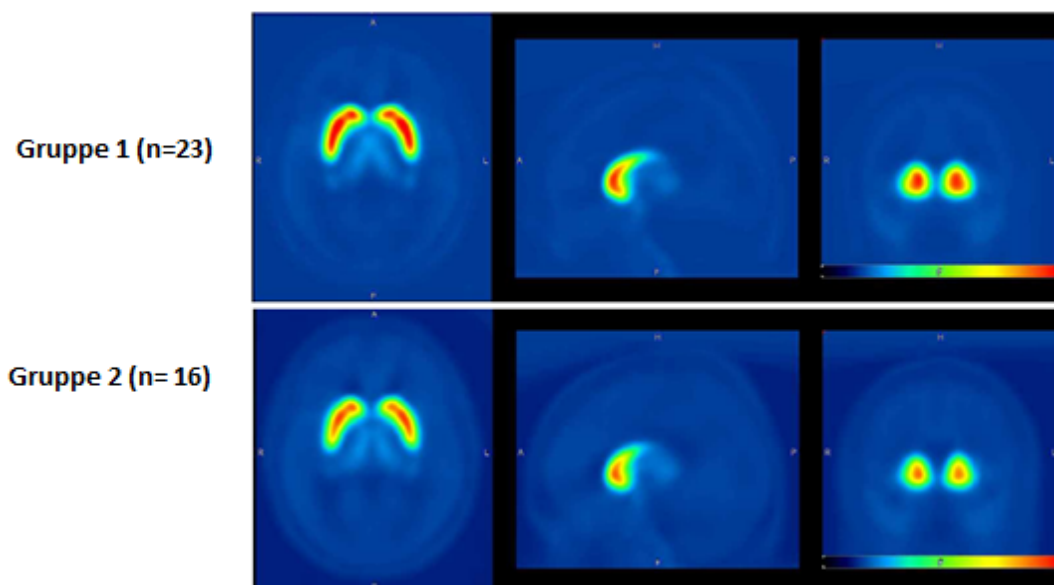


Abbildung 46: Vergleich der striatalen BP_{nd}

Dargestellt sind die gemittelten BP_{nd} -Bilder in den beiden Altersgruppen in identischer Skalierung

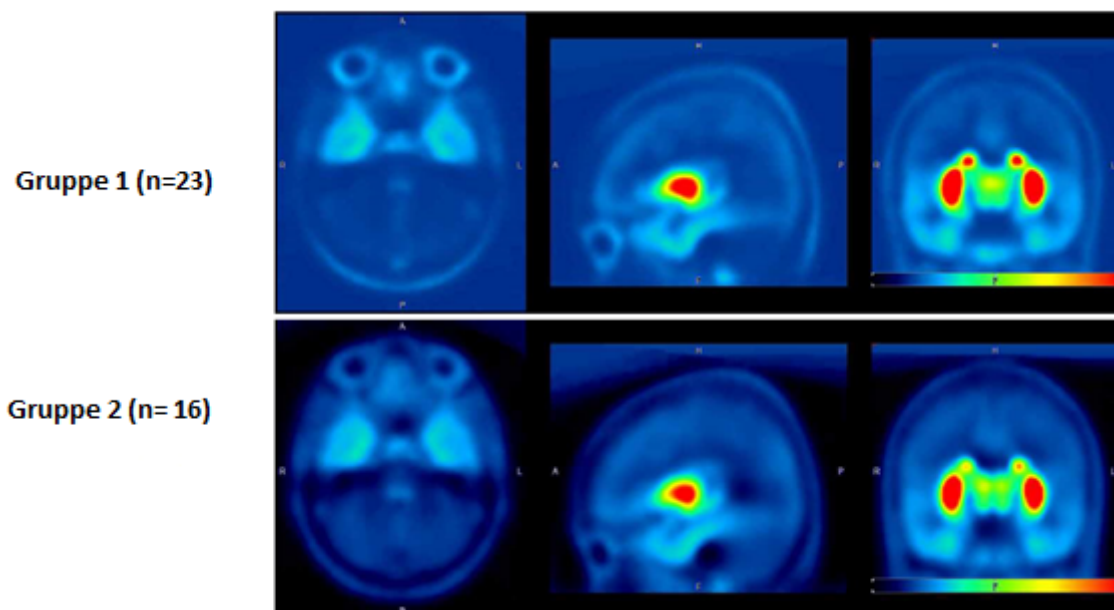


Abbildung 47: Vergleich der extrastriatalen BP_{nd} (Temporallappen)

Dargestellt sind die gemittelten BP_{nd} -Bilder in den beiden Altersgruppen in identischer Skalierung

Im Vergleich beider Untersuchungskollektive zeigten sich altersabhängige signifikante Unterschiede des BP_{nd} . Die untersuchten Hirnregionen waren Nucleus caudatus, Putamen, Thalamus und der anteriore Temporallappen. Im Striatum fanden sich sowohl nach der automatischen Hammers-VOIs Template Anwendung als auch nach der manuellen Anpassung der Hammers-VOIs (MRT-gestützt) im 1-seitigen t-Test signifikante Unterschiede der Mittelwerte des BP_{nd} zwischen der Gruppe 1 (Alter bis 40 Jahre) und Gruppe 2 (Alter ab 60 Jahre). In den übrigen untersuchten Hirnregionen (Thalamus und anteriorer Temporallappen) zeigte sich kein signifikanter Unterschied (siehe Tabelle 10).

Die BP_{nd} -Werte aller Regionen des Gesamtkollektivs (bis auf die Region des Putamen links in der automatischen Auswertung) waren im Test nach Shapiro-Wilk normalverteilt.

Folgende Tabelle veranschaulicht die ermittelten Ergebnisse:

Tabelle 10: p-Werte des einseitigen t-Tests (Gruppenvergleich der BP_{nd} -Werte mit automatisch gelegten und manuell angepassten Hammers-VOI.

p-Werte aus T-Test (einseitig)	Ncl. Caud. links	Ncl. Caud. rechts	Put. links	Put. rechts	Thal. links	Thal. rechts	Ant. TL links	Ant. TL rechts
automatische Hammers-VOI	0,001	0,007	<0,001*	<0,001	0,324	0,281	0,470	0,431
manuelle Hammers-VOI	0,047	0,004	0,005	0,006	0,099	0,433	0,471	0,476

*Mann-Whitney-U Test, da nicht normalverteilt

Bemerkenswerterweise fielen die Unterschiede nach der manuellen Anpassung der Hammers-VOIs Templates der jeweiligen Hirnregionen im Sinne einer „Atrophie-Korrektur“ nicht mehr so stark aus. Dies zeigte sich z.B. durch eine Veränderung des p-Werts, dieser stieg in fast allen striatalen Regionen bei den manuell angepassten Hammers-VOIs an (siehe Tab. 10), somit wurde der Unterschied zwischen den beiden Altersgruppen geringer. Beispielsweise für das Putamen rechts ergaben sich BP_{nd} -Werte von 15,9 (Gruppe 1) und 13,2 (Gruppe 2) bzw. 16,2 (Gruppe 1) und 14,5 (Gruppe 2) nach manueller Anpassung.

Dazu passend zeigte auch der Korrelationskoeffizient nach manueller Anpassung der Hammers VOIs eine abflachende Tendenz des Zusammenhangs zwischen Alter und BP_{nd} (z.B. $r = -0,59$ auf $r = -0,45$ für das rechte Putamen). Tab. 11 zeigt die ermittelten Werte aller Regionen vor und nach manueller Anpassung.

Tabelle 11: Korrelation des BP_{nd} mit dem Alter für striatale und extrastriatale Regionen im Vergleich automatische VOIs und manuelle VOIs und Abnahme des BP_{nd} in % pro Dekade.

	Ncl. Caud. links	Ncl. Caud. rechts	Put. links	Put. rechts	Thal. links	Thal. rechts	Ant. TL links	Ant. TL rechts
Korrelationskoeffizient (automatische VOIs)	-0,58	-0,54	-0,62	-0,59	+ 0,03	-0,11	-0,10	-0,13
Korrelationskoeffizient (manuelle VOIs)	- 0,33	- 0,50	- 0,45	-0,43	+ 0,10	-0,09	-0,09	-0,11
Änderung BP_{nd} pro Dekade (%) (automatische VOIs)	-5,47	-5,36	-5,17	-4,94	+ 1,45	-0,14	-0,16	-0,35
Änderung BP_{nd} pro Dekade (%) (manuelle VOIs)	-2,22	-3,74	- 3,05	- 2,92	+ 2,32	+ 0,31	+0,14	+0,11

Zusätzlich erfolgte die Betrachtung der beiden Auswerte-Methoden im Hinblick auf eine signifikante Veränderung der Ergebnisse der beiden Altersgruppen getrennt als auch für das gesamte Kollektiv (Abb. 48 + 49).

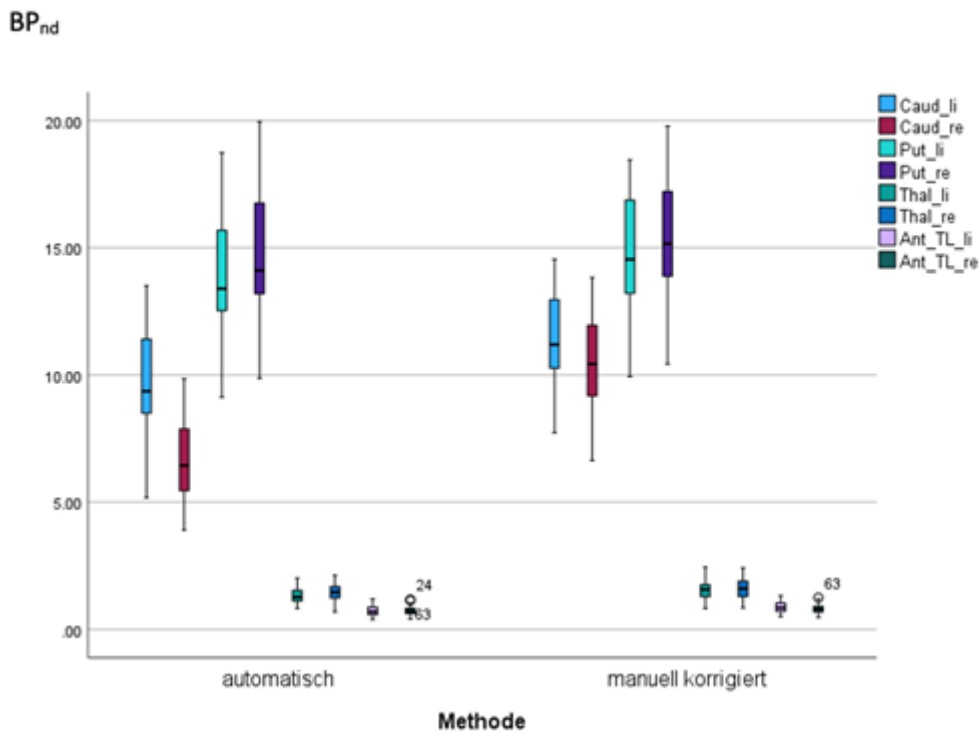


Abbildung 48: Vergleich zw. den Methoden (automatische VOIs und manuell angepasste VOIs) und daraus resultierender Veränderung des BP_{nd} für die jeweiligen Hirnregionen für das gesamte Probandenkollektiv

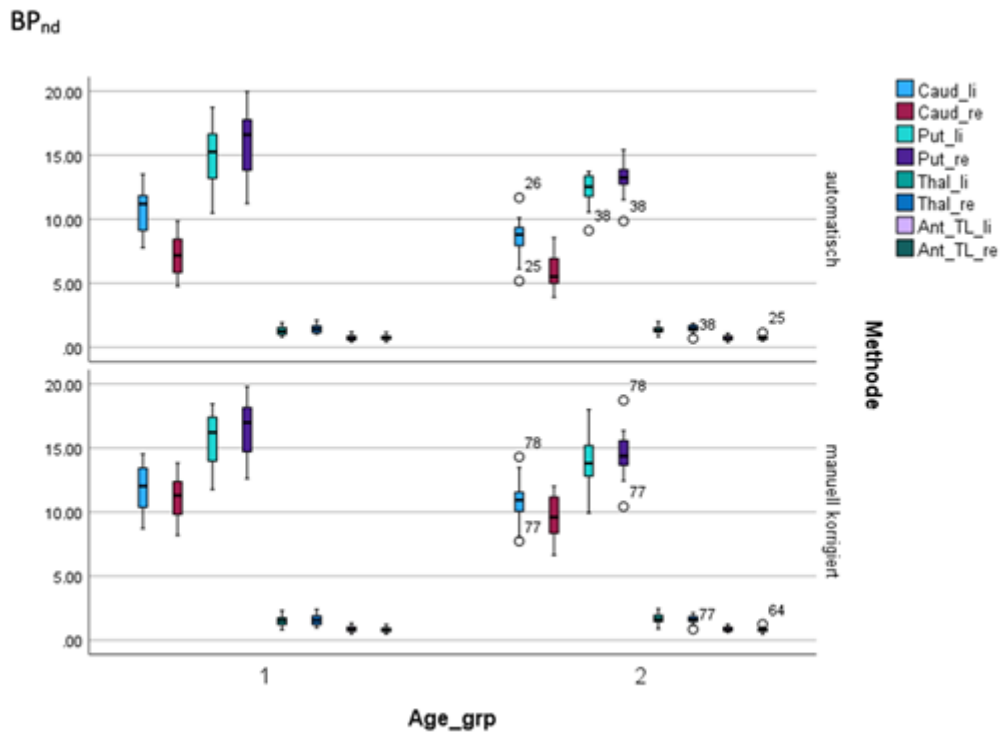


Abbildung 49: Darstellung der Ergebnisse für beide Gruppen getrennt, unterteilt nach Methode

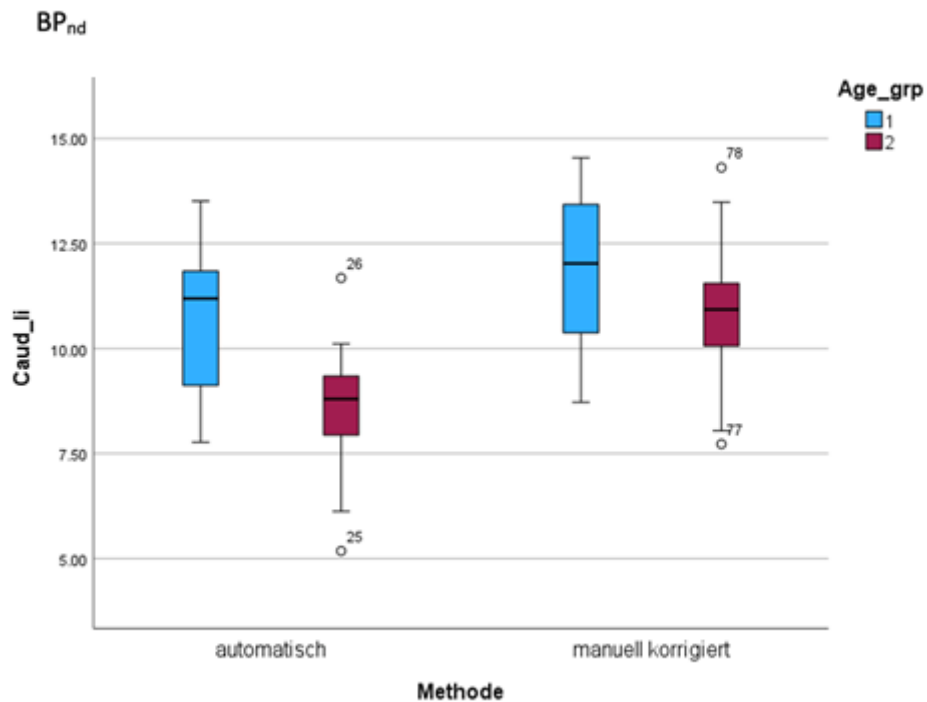


Abbildung 50: Darstellung der Veränderung des BP_{nd} am Beispiel des Caudatus links
(beide Altersgruppen; vor bzw. nach manueller Anpassung der VOIs)

Tabelle 12: Testung der gepaarten Regionen aller Probanden nach manueller Anpassung der VOIs

Hirnregion	T	einseitiges p
Ant. TL links	-5,51	<0,001
Ant. TL rechts	-3,48	0,001
Caudatus links	-6,16	<0,001
Caudatus rechts	-15,54	<0,001
Putamen links	-4,07	<0,001
Putamen rechts	-2,88	0,003
Thalamus links	-6,16	<0,001
Thalamus rechts	-3,51	0,001

Streudiagramme (BP_{nd} Mittelwerte) mit Alterskorrelation zw. den beiden Gruppen sowohl mit automatischen und manuell angepassten VOIs der Regionen Nucleus Caudatus, Putamen, Thalamus und ant. Temporallappen.

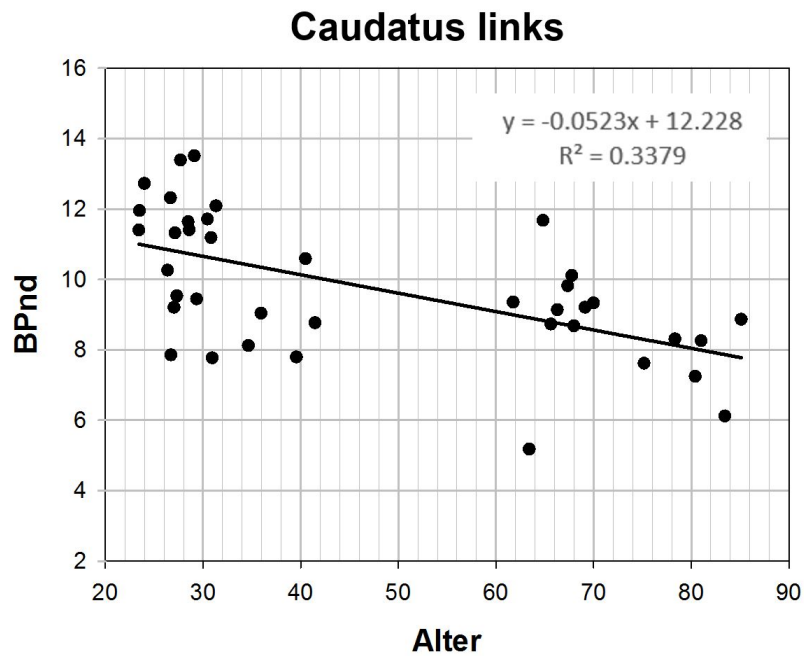


Abbildung 51: Nucleus Caudatus links automatische VOI

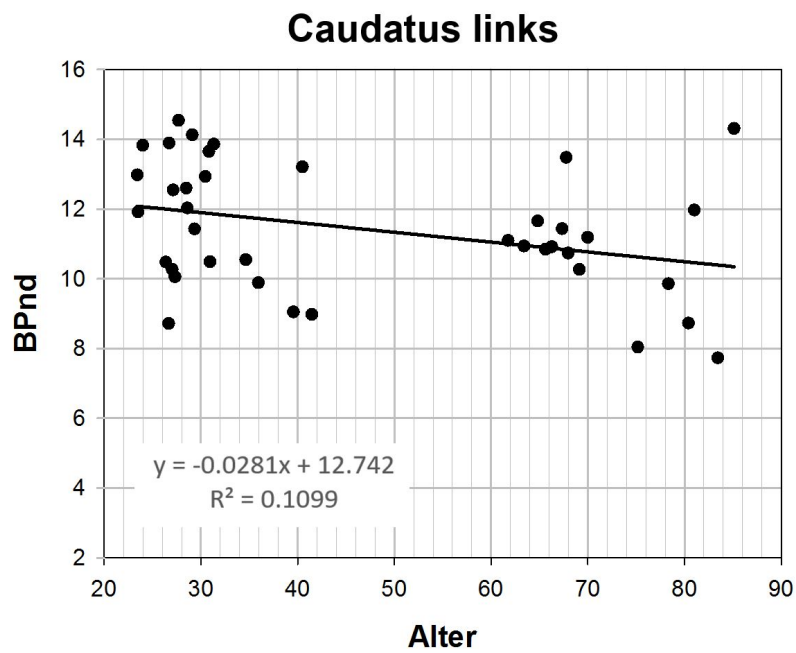


Abbildung 52: Nucleus caudatus links manuell angepasste VOI

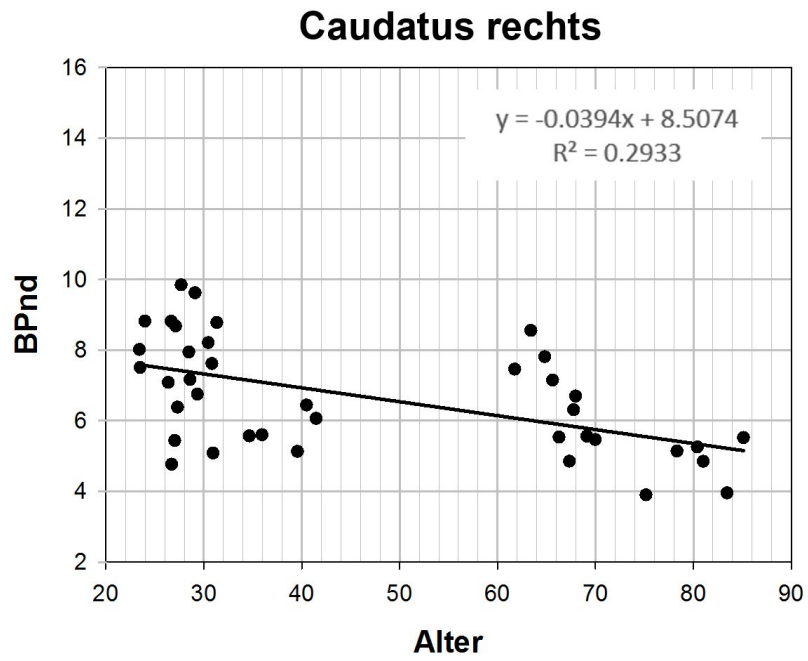


Abbildung 53: Nucleus caudatus rechts automatische VOI

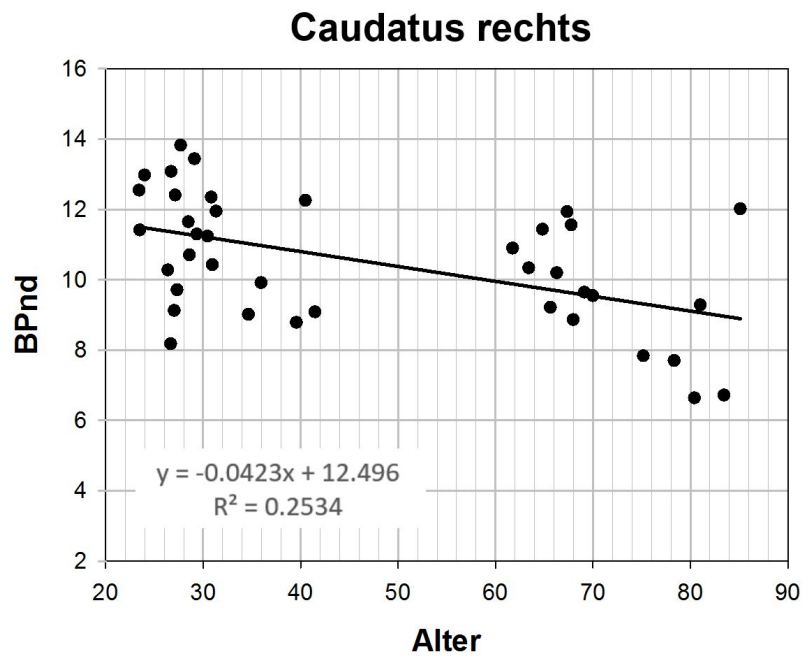


Abbildung 54: Nucleus caudatus rechts manuell angepasste VOI

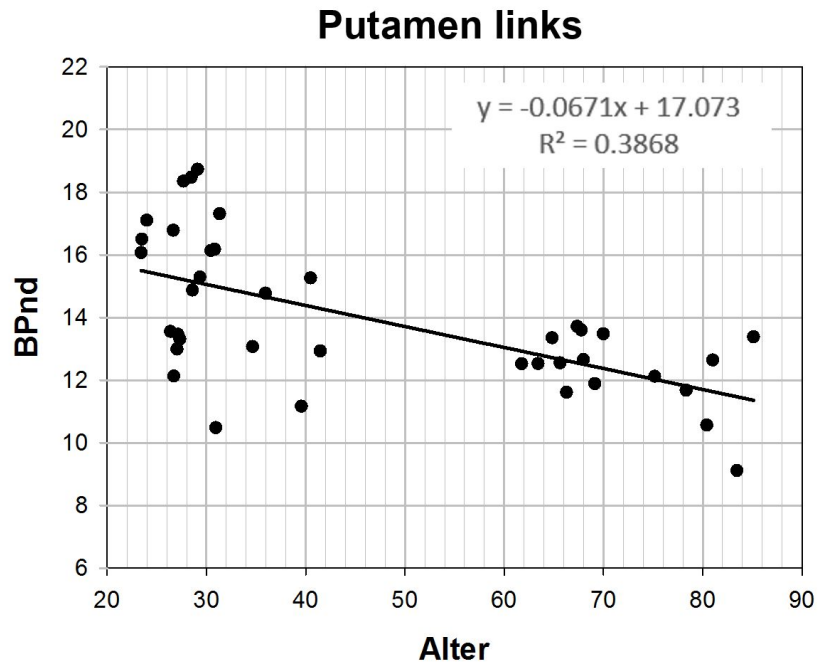


Abbildung 55: Putamen links automatische VOI

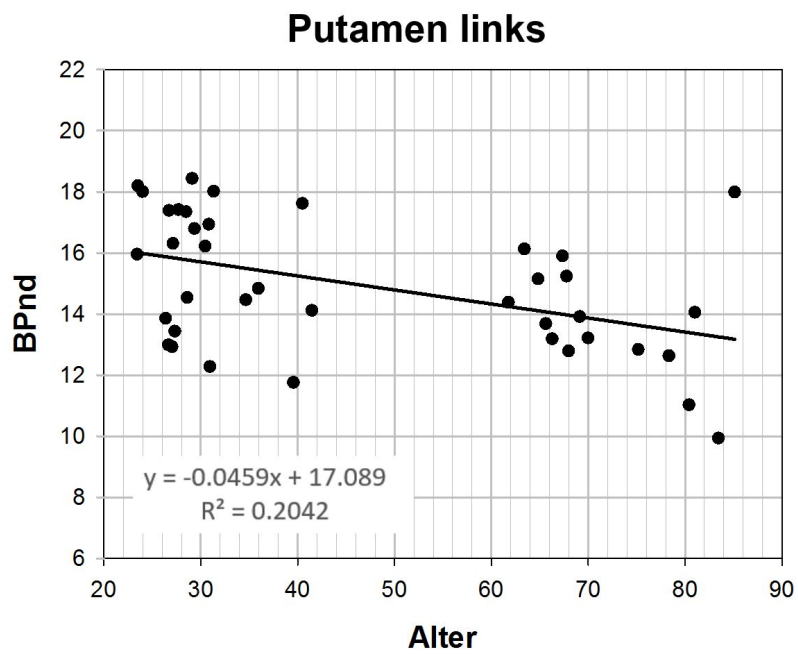


Abbildung 56: Putamen links manuell angepasste VOI

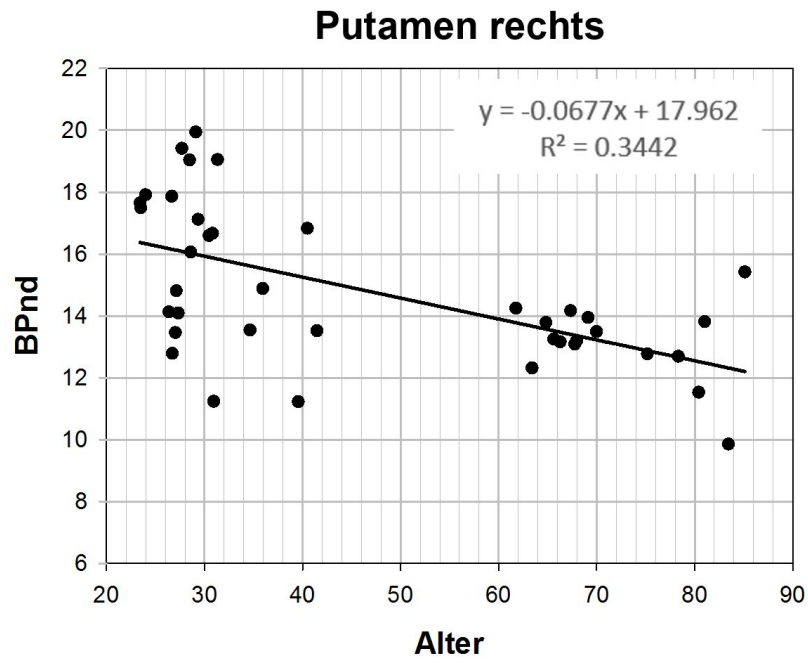


Abbildung 57: Putamen rechts automatische VOI

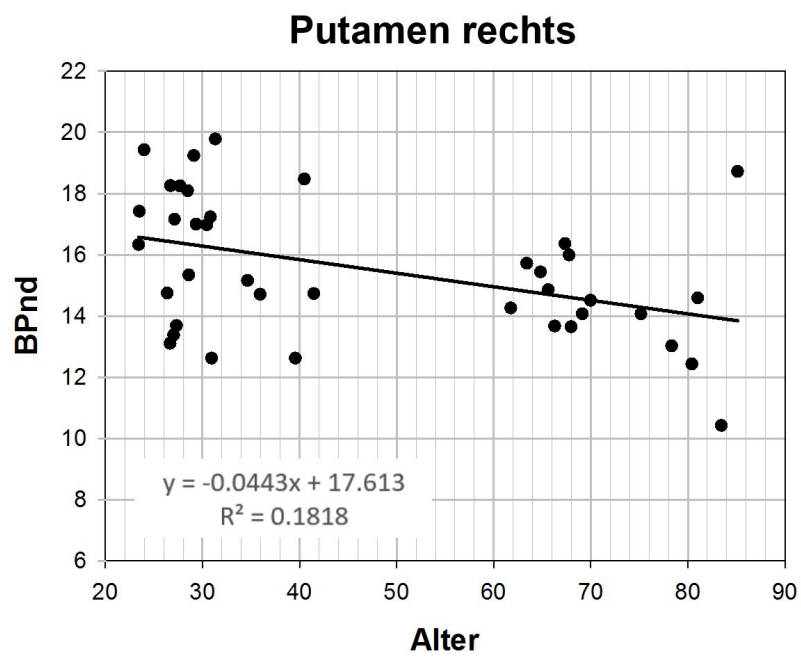


Abbildung 58: Putamen rechts manuell angepasste VOI

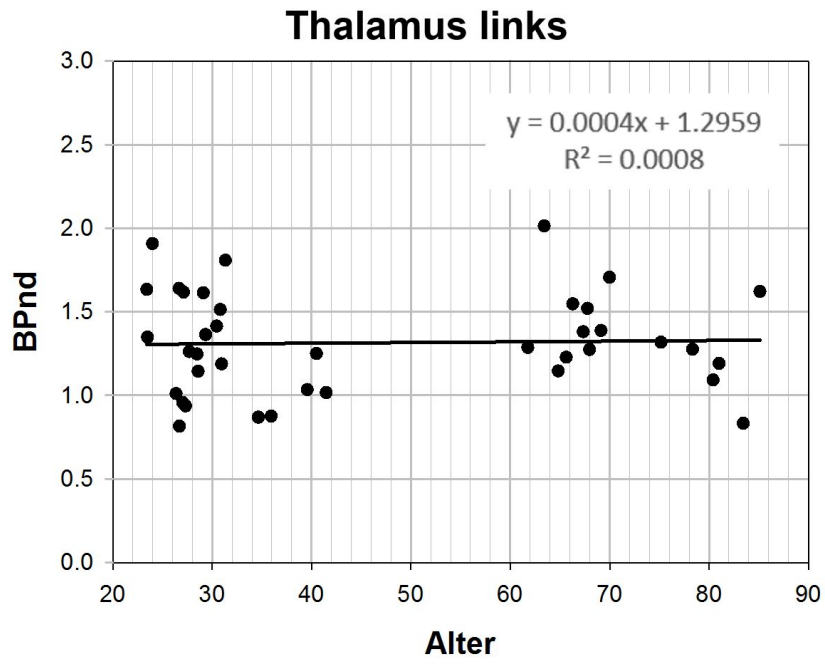


Abbildung 59: Thalamus links automatische VOI

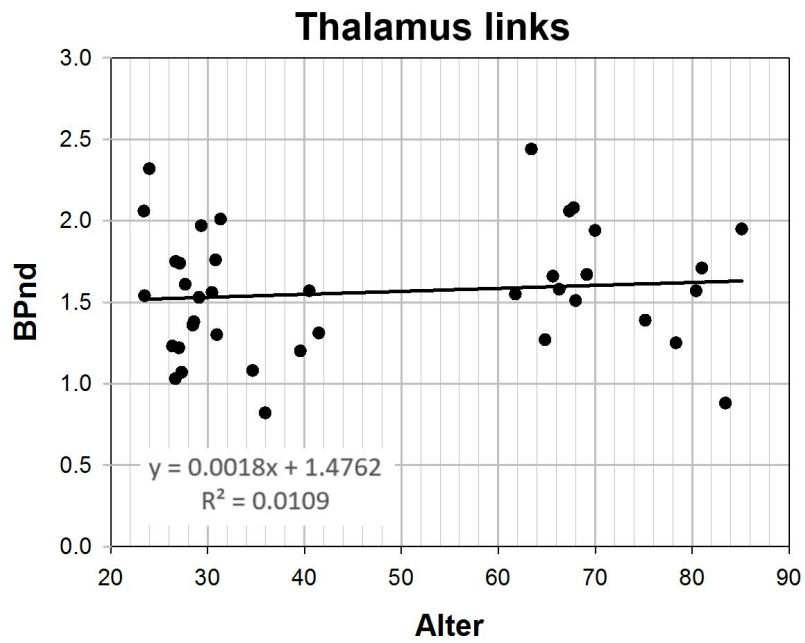


Abbildung 60: Thalamus links manuell angepasste VOI

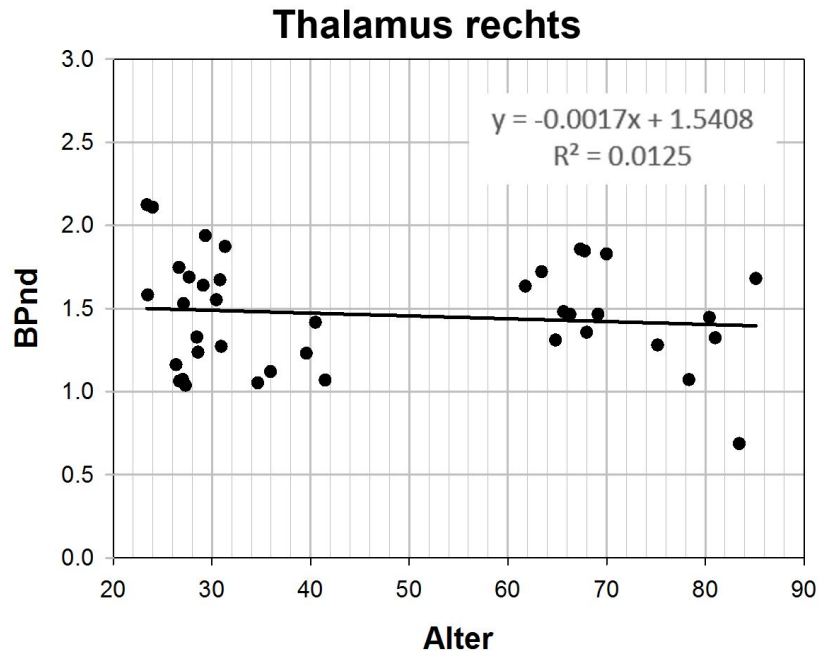


Abbildung 61: Thalamus rechts automatische VOI

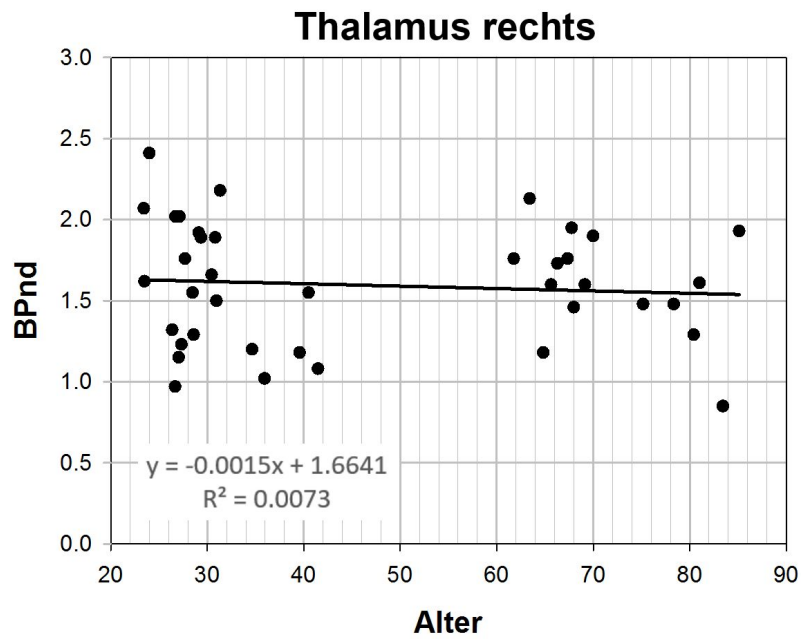


Abbildung 62: Thalamus rechts manuell angepasste VOI

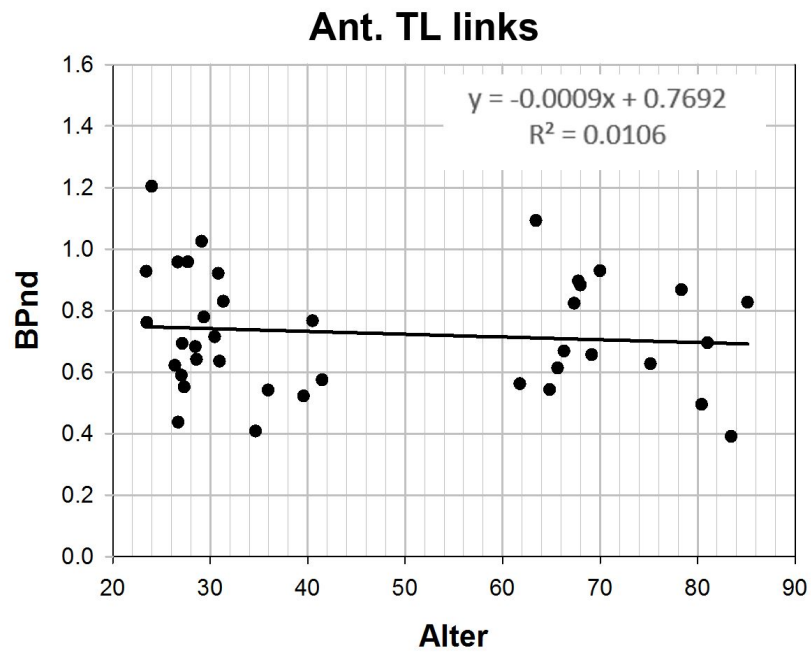


Abbildung 63: anteriorer Temporallappen links automatische VOI

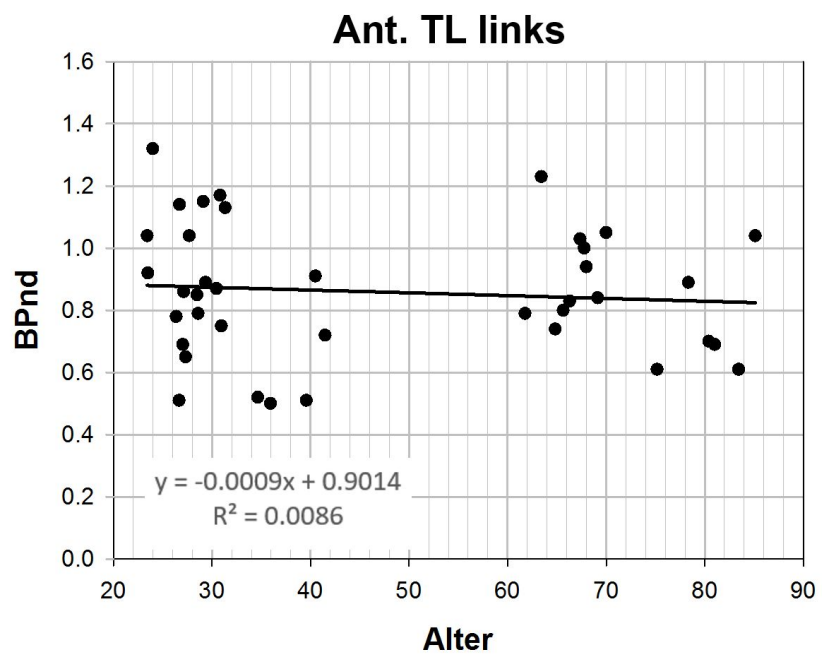


Abbildung 64: anteriorer Temporallappen manuell angepasste VOI

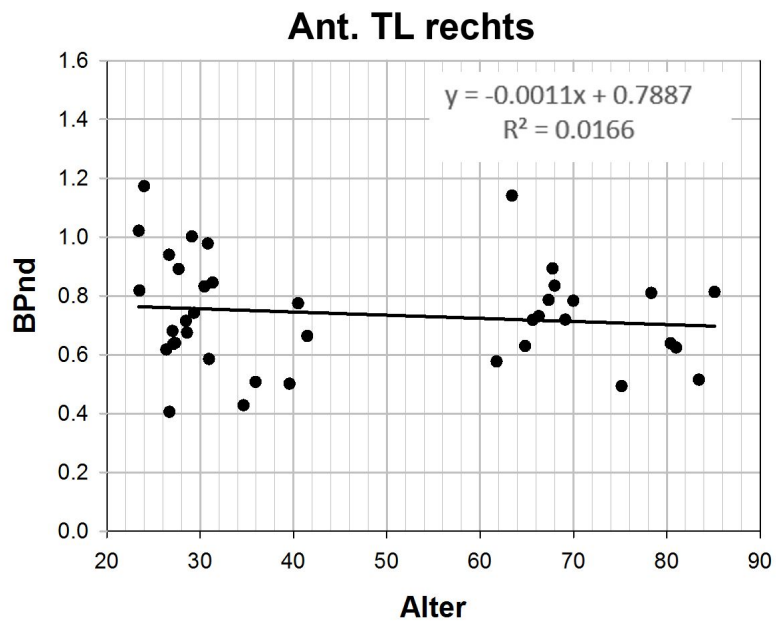


Abbildung 65: anteriorer Temporallappen rechts automatische VOI

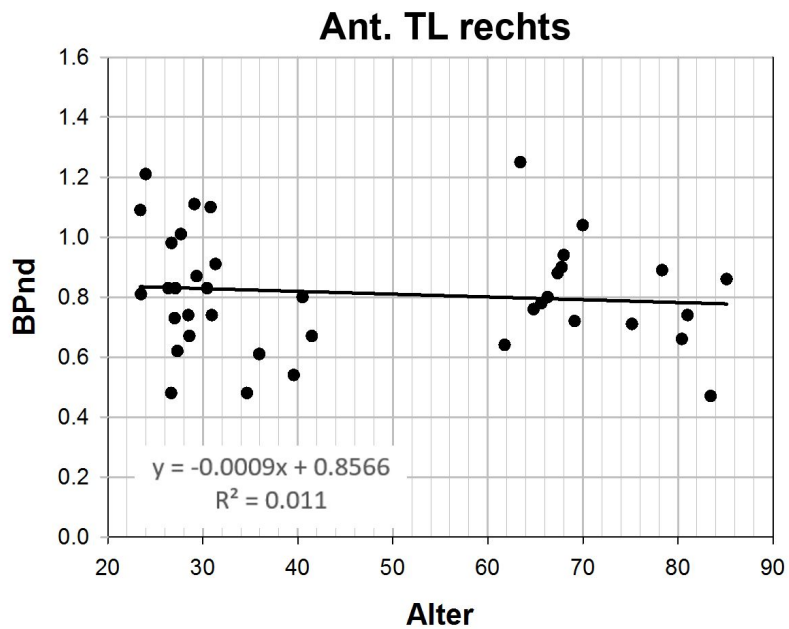


Abbildung 66: anteriorer Temporallappen rechts manuell angepasste VOI

Die Abb. 67-70 zeigen Boxplots der BP_{nd} der untersuchten Hirnregionen nach Altersgruppe getrennt, hier sind nur die Ergebnisse der manuell angepassten VOIs mit signifikanten Unterschieden (Veränderung des BP_{nd} mit zunehmendem Alter) dargestellt:

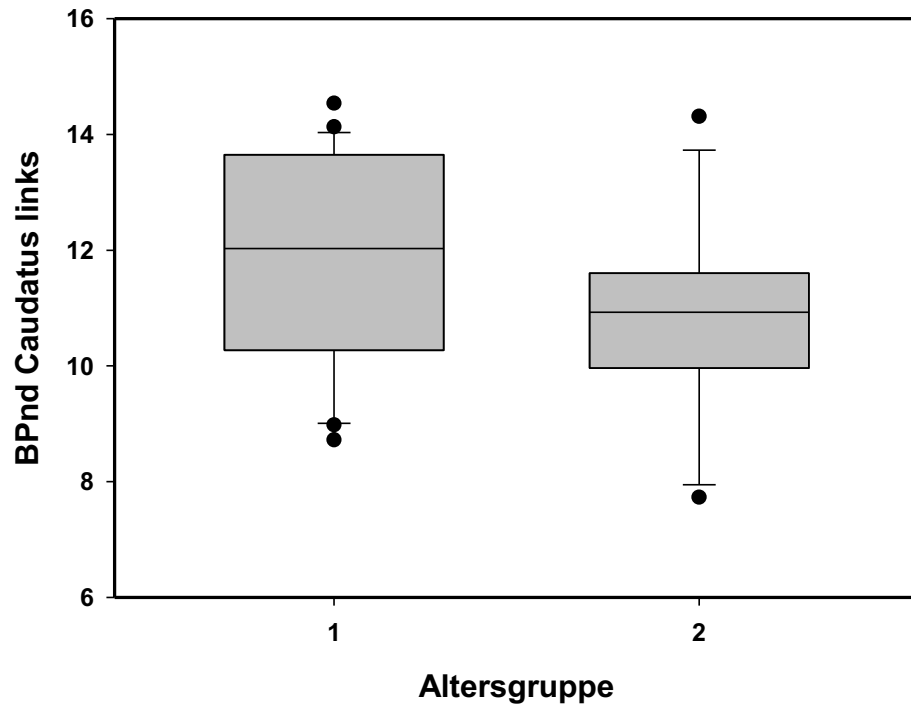


Abbildung 67: VOI: Ncl. Caudatus links

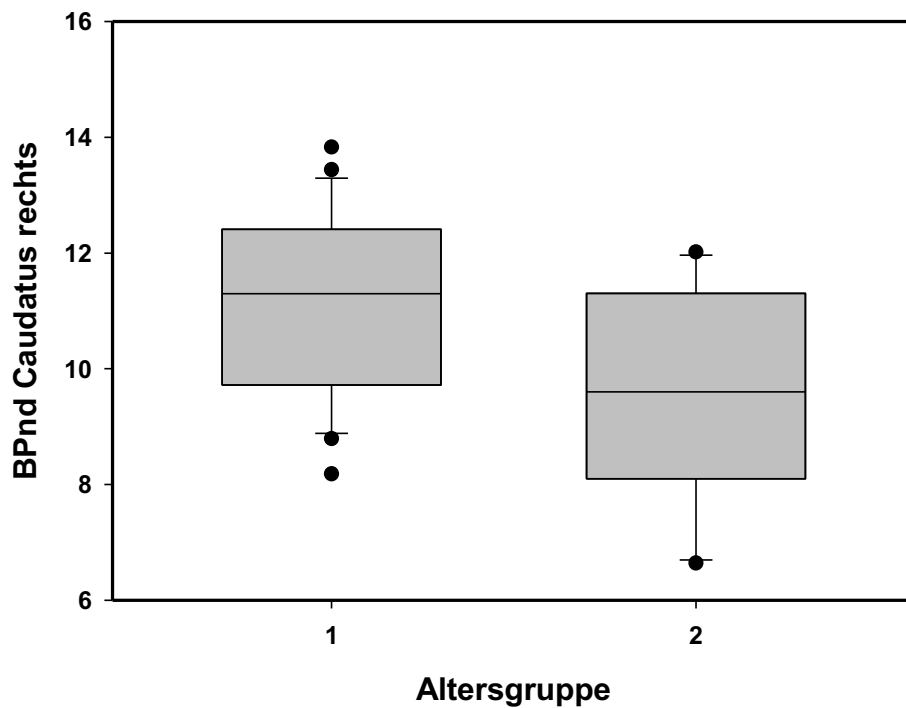


Abbildung 68: VOI: Ncl. Caudatus rechts

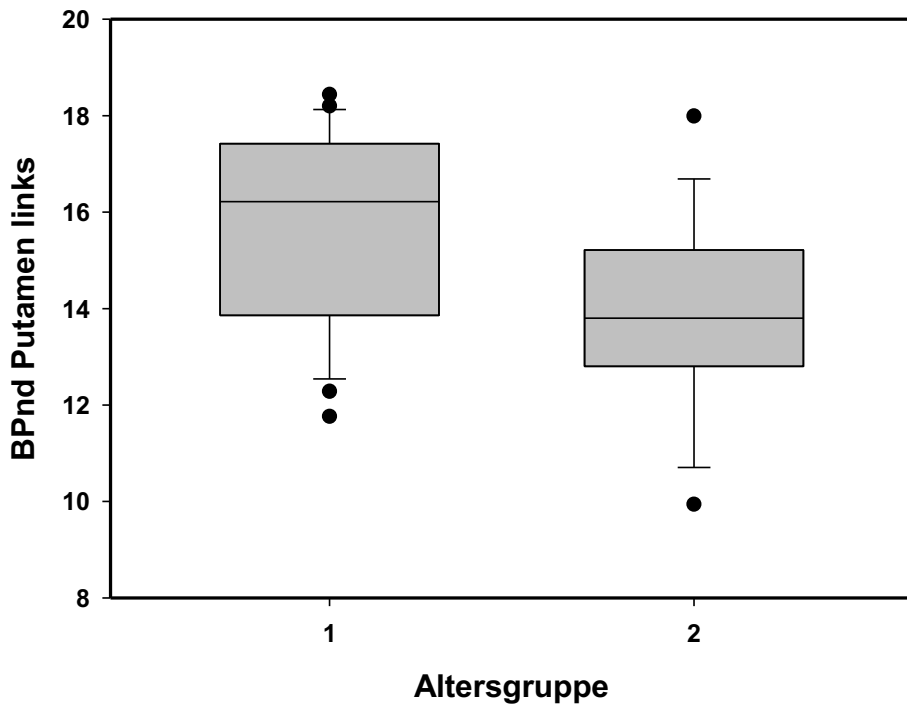


Abbildung 69: VOI: Putamen links

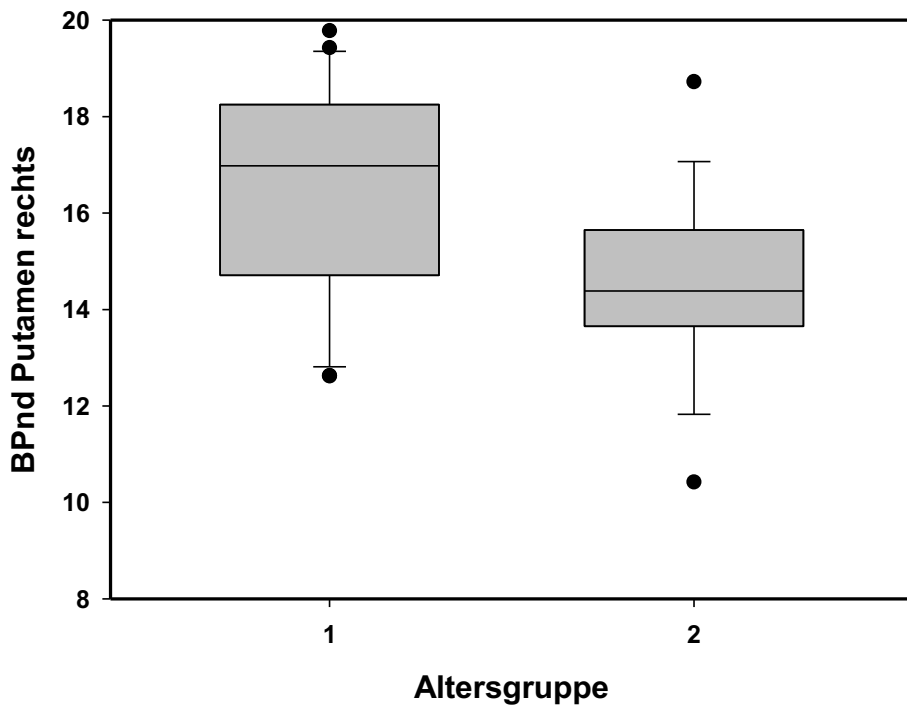


Abbildung 70: VOI: Putamen rechts

8 Diskussion

8.1 Diskussion der Ergebnisse

Die bereits in Kapitel 2 vorgestellten Literaturergebnisse einer altersbedingten Abnahme des BP_{nd} in den striatalen Regionen konnten in dieser Studie ebenfalls gezeigt werden. Die Ergebnisse der automatischen Platzierung der Hammers-VOI bewegen sich dabei auch in etwa in der Größenordnung, wie sie in Tab. 1 (Kapitel 2.3.1) bereits beschrieben wurden. Bemerkenswerterweise verringerten sich die ermittelten Werte der Abnahme des BP_{nd} pro Dekade jedoch deutlich nach der manuellen Anpassung der Hammers-VOI auf die striatalen Regionen Nucleus caudatus und Putamen um teilweise mehr als die Hälfte. Für den Nucleus caudatus links zeigte sich hier die größte Veränderung der Abnahmewerte pro Dekade mit knapp 60% (59,41%), für den Nucleus caudatus rechts hingegen kam es nur zu einer Verringerung der Abnahmewerte pro Dekade um 30,22%. Im Putamen verringerte sich der Wert beidseits jeweils um 41% (links) und 40,9% (rechts). Wie in Abb. 44 und 45 gezeigt ergeben sich durch die Hirnanatomie insbesondere bei den älteren Probanden ungünstigere Voraussetzungen durch Atrophie im Vergleich zum Standardhirn (i.d.R. ist bei jüngeren Menschen weniger Atrophie zu finden). Hierdurch ist die Lage der automatisierten VOIs bei diesem Probandenkollektiv häufig nicht optimal bzw. strukturüberschreitend. Dies ist zwar bis zu einem gewissen Punkt durch manuelle Anpassung korrigierbar, unterliegt jedoch auch immer interindividuellen und auch intraindividuellen Schwankungen bei subjektiver Wahrnehmung der optimalen Lage der VOIs in Bezug auf die Grenzen der jeweiligen Hirnstruktur. Je nach Größe der Region ist dabei auch eine größere Schwankung möglich, da gerade kleine Regionen bei Atrophie schnell aus dem Template herausrutschen können. Hier scheint der Nucleus caudatus links zumindest in dieser Studie besonders prädestiniert zu sein, da man teilweise auch eine asymmetrisch gute bzw. schlechte Lage (im Vergleich) der automatischen VOIs zwischen links und rechts beobachten konnte. Dies zeigte sich am deutlichsten bei den älteren Probanden. Eine weitere Ursache hierfür ist möglicherweise die enge Lagebeziehung zu den Seitenventrikeln und dem Interhemisphärenspalt, wodurch bei automatischen VOIs quasi Areale ohne Hirnmasse mitberücksichtigt werden und dafür relevante Areale möglicherweise vom Template abgeschnitten werden. Dies fällt auch auf, wenn man die Werte des Thalamus betrachtet. Eine signifikante Abnahme des BP_{nd} konnte hier nicht gezeigt werden, jedoch kam es sogar zu einer Verbesserung der Werte mit einer (scheinbaren) Zunahme des BP_{nd} pro Dekade bei der älteren Probandengruppe durch die manuelle Korrektur der Lage VOIs. Auch hier zeigte sich der linke Thalamus wieder stärker betroffen, wie in Tab. 11 dargestellt. Dabei handelt es sich primär nicht um eine reelle Zunahme des BP_{nd} , sondern vielmehr um eine Korrektur der falsch niedrig erscheinenden BP_{nd} -Werte (bei automatisierten VOIs) und dadurch Ermittlung der tatsächlichen BP_{nd} -Werte. Daraus resultierend kommt es zu einer Anhebung der Regressionsgerade in einen positiven Bereich mit scheinbarer Zunahme des BP_{nd} . Warum gerade einzelne Regionen der linken Hemisphäre in der älteren Gruppe hier stärker von der suboptimalen Lage der Templates betroffen scheint, ist letztlich unklar und wurde in dieser Studie nicht weiter untersucht. Möglicherweise gibt es Faktoren im Alterungsprozess die eine lagebedingte Hemisphärenbetonung (z.B. Nähe zum Interhemisphärenspalt/Kortex) zur Folge haben könnten (wie z.B. dominante vs. nicht dominante Hemisphäre, Händigkeit).

Insgesamt zeigte sich zusätzlich zur Verringerung der Abnahme des BP_{nd} in den o.g. striatalen Regionen als auch angedeutet in den übrigen Regionen zwar keine Verringerung der absoluten Streuung der Werte (siehe Abb. 51-66 im Vergleich) jedoch konnte mit der manuellen Anpassung der VOIs der Mittelwert des BP_{nd} angehoben werden. Daraus ergab sich eine Verringerung des Variationskoeffizienten (relative Streuung in Bezug auf den MW), z.B. im Ncl. Caudatus rechts von 7,2 und 5,9 auf 11,1 und 9,6 der Gruppe 1 bzw. Gruppe 2 (siehe Tab. 9 sowie Abb. 48 – 50). Beim durchgeführten einseitig gepaarten t-Test (für alle Regionen außer Putamen links der Gruppe 2 mit automatischen VOIs, hier Wilcoxon-Rank-Test), konnte eine signifikante Verbesserung der Quantifizierung durch manuelles Anpassen der VOI-Templates auf die Regionen erreicht werden. Dieser Effekt lag nicht nur bei der

Gruppe 2 mit den älteren Probanden vor, sondern konnte auch für die Gruppe 1 mit den jungen Probanden gezeigt werden ($p < 0,001$).

Testet man alle Regionen der 39 Probanden (unabhängig von der Altersgruppe) auf eine signifikante Verbesserung, zeigten sich p -Werte $< 0,001$ und im Putamen rechts 0,003 (siehe Tab.12). In der Region Nucleus caudatus rechts zeigte sich das größte Verbesserungspotenzial bei manueller Anpassung der VOIs ($T = 15,5$) (siehe Tab. 12 bzw. Abb. 48)

Daraus lässt sich schließen, dass der bereits in der Literatur diskutierte Effekt der Partialvolumenkorrektur (PVC) zur Rezeptorverfügbarkeit berücksichtigt werden sollte, wenn bereits eine manuelle Anpassung standardisierter VOIs eine deutliche Veränderung der ermittelten Werte zeigt im Sinne einer Verringerung der altersbedingten Abnahme des BP_{nd} . Der Grund hierfür wäre mutmaßlich wie bei der manuellen Platzierung der VOIs ebenfalls die bessere Kompensation der strukturellen Veränderungen im Rahmen der Altersatrophie. In diesem Fall würde hiervon insbesondere die Auswertungsgenauigkeit der älteren Probandengruppen profitieren. Eine PVC wurde in dieser Studie nicht zusätzlich durchgeführt, da die MRTs nicht von allen Studienteilnehmern verfügbar waren und sich so die Stichprobenzahl deutlich verringert hätte. Nichts destotrotz zeigt die alternativ durchgeführte manuelle Platzierung der VOIs, dass die Anwendung einer individuelleren Auswertung, und damit mutmaßlich auch die PVC wie bereits von Smith et al. (Smith, Crawford et al. 2019) beschrieben, eine Möglichkeit bietet, die teils sehr heterogenen Angaben in der Literatur zu homogenisieren.

Bei der gewählten Auswertungsmethode mittels stereotaktischer Normalisierung und VOI Template kommt es zusätzlich durch eben diese Anpassung der zu einer „Verzerrung“ der Hirnstrukturen mit auseinanderrutschen der Hemisphären. Daher kam es ursprünglich zu der Idee, die manuelle Anpassung der üblicherweise automatisch gesetzten VOI-Templates um diese Ungenauigkeit zu kompensieren, da Standard-VOIs aus diesem Grund nicht optimal bzw. passend für alle Strukturen (vor allem subcortical) und Patienten jeden Alters sind.

Die Ergebnisse lassen anhand der großen Streuung der Werte (siehe Abb. 51-66) vermuten, dass es eine tatsächlich große interindividuelle Bandbreite der Dopamin-Rezeptorverfügbarkeit gibt. Hierfür sind weitere Untersuchungen an großen Probandenkollektiven notwendig, um dies zu belegen.

Ein weiterer Faktor, der bei der exakten Auswertung eine Rolle spielen könnte, ist die Standardgröße/VOI-Definition der automatischen VOI-Templates. Sind sie zu groß, überschreiten sie trotz manueller Anpassung die entsprechende Region und der Mittelwert innerhalb dieser definierten Region würde kleiner ausfallen. Zusätzlich könnten unter Umständen BP_{nd} Werte angrenzender Regionen berücksichtigt werden (z.B. Trennung von Caudatus und Putamen schwieriger).

Insgesamt lässt sich mit den erhobenen Daten trotz all dieser Faktoren weiterhin die bereits oben erwähnte altersbedingte Abnahme des BP_{nd} und damit der D2-Dopamin-Rezeptorverfügbarkeit bei gesunden Probanden reproduzieren. Inwieweit jedoch ein Cut-off Wert besteht, bei dem es von der physiologischen zu einer pathologischen Abnahme mit begleitender klinischer Relevanz übergeht, lässt sich mit diesen Daten nicht erheben. Auch in der verfügbaren Literatur gibt es hierzu keine Datenlage und es bleibt somit Gegenstand der Forschung.

Bisher wurden in kleineren PET-Studien neben dem Alter auch der Einfluss des Geschlechts und des BMI bzw. von Übergewicht untersucht (Wang, Volkow et al. 2001, Malén, Karjalainen et al. 2021). Auch hier scheint es insbesondere bei den Geschlechtern einen Zusammenhang zu geben, wobei bei Männern ein um den Faktor 1,5-fach höherer Verlust beschrieben wird, was eine höhere Vulnerabilität für M. Parkinson sprechen könnte. Darüber hinaus werden auch die Neigung zu Alkohol- und Drogenabhängigkeit mit einem geringerem Vorhandensein von D2-Dopamin-Rezeptoren und daraus resultierender erhöhter Prädisposition für Suchterkrankungen diskutiert (Volkow, Wang et al. 1996, Volkow, Fowler et al. 2009).

Auch wurden bereits Erkenntnisse über einen möglichen Zusammenhang von cerebrovaskulären Faktoren und altersabhängigem D2-Dopamin-Rezeptorverlust (striatal und extrastriatal) gewonnen (Karalija, Johansson et al. 2022). Die im Hinblick auf die Fragestellung dieser Arbeit interessante Aspekt ist, dass auch hier im Follow-up die ermittelten striatalen Werte um 50% von den bisherigen Ergebnissen der Literatur abwichen. Es bleibt allerdings zu erwähnen, dass für die PET-Untersuchung ^{11}C -Racloprid (statt ^{18}F -Fallyprid) genutzt wurde.

Ein weiterer Gesichtspunkt könnte hier auch der Einfluss genetischer Faktoren sein. Ein naheliegenderes Beispiel wäre der COMT-Polymorphismus, auch wenn dieser primär zu einer Erhöhung bzw. Erniedrigung des Dopaminspiegels führt und mit einer Reihe von psychischen Veränderungen einher geht, wie z.B. Angst-/Panikstörungen, Depression und Schizophrenie aber auch Essstörungen und Übergewicht (Fallgatter Lesch 2006, Boot). Bei dieser Genvariante die kommt es an der 158. Base des Gens zu einer Mutation der organischen Basen (Grundbausteine der DNA und RNA). Das Gen selbst codiert das Enzym Catechol-O-Methyltransferase oder COMT, welche eine Schlüsselrolle im Katecholamin-Metabolismus spielt und diese inaktiviert (siehe Kapitel 3.3). Es besteht aus einer Kette von 271 Aminosäuren und liegt auf dem q-Arm des 22. Chromosoms. Genauer gesagt mutiert Guanin zu Adenin und statt der Aminosäure Valin wird somit Methionin codiert. Bei Personen, die homozygot das Allel 158met aufweisen, findet sich über 3- bis 4-fach erhöhte Mengen an Dopamin, da es bei dieser Mutation zu einem verminderten Abbau von Dopamin durch eine verminderte Aktivität der COMT kommt. Untersuchungen zeigten, dass hiervon betroffene Menschen am besten auf eine Placebo Behandlung ansprachen. Im Gegensatz hierzu sprachen Menschen mit einer Depression (insbesondere Frauen) und homozygotem COMT-158val sehr schlecht auf eine pharmakologische Therapie an (Baune, Hohoff et al. 2008). In der Literatur gibt es auch hier sehr unterschiedliche Aussagen bezüglich des Einflusses des COMT-Polymorphismus auf das Striatum. So wird teils kein Effekt (Hirvonen, Nägren et al. 2010), teils aber auch das Gegenteil (z.B. in Studien an Ratten) beschrieben (Brannan, Martínez-Tica et al. 1992). In einer Studie von Boot et al. konnte beispielsweise an 15 gesunden Probanden ein niedrigeres striatales D2-/D3 Bindungspotenzial bei den Met-homozygoten Probanden festgestellt werden, unter der Hypothese dass durch die erhöhte COMT-Aktivität bei hemizygoten Probanden es zu einem daraus resultierenden niedrigerem D2/D3-Bindungspotenzials als bei Val-hemizygoten Probanden kommt (Boot, Booij et al. 2011).

Dieser Aspekt wurde allerdings in der vorliegenden Studie nicht berücksichtigt bzw. die Probanden nicht auf einen COMT-Polymorphismus getestet, so dass hier keine Aussage bezüglich eines möglichen Zusammenhangs erfolgen kann. Darüber hinaus ist, wie bereits oben erwähnt, ein tatsächlicher Einfluss noch nicht ausreichend geklärt.

Ein generelles Problem der meisten bisher erfolgten Studien ist die Reproduzierbarkeit durch eine oftmals geringe statistische Power sowie auch unterschiedliche Ansätze, um die Daten auszuwerten und zu analysieren. Allerdings gibt es mittlerweile auch Querschnitts-/Längsschnittstudien mit größeren Stichproben (z.B. *Malén et al. 2021* oder *Karalija et al. 2022*) bzw. Zusammenschlüsse mehrerer Einzelstudien sowie Datenpooling, die zumindest die Größe der Stichprobe erhöht.

Ob es (neben körperlicher Aktivität) auch weitere mögliche protektive Faktoren gibt, die vor einer übermäßigen Abnahme der D2-Dopamin-Rezeptorverfügbarkeit schützen könnten, sei es bei gesunden Menschen als auch bei Menschen mit erniedrigtem D2-Dopamin-Rezeptorstatus, ist ebenfalls noch nicht genauer geklärt. Beispielsweise könnte aus den negativ auswirkenden Faktoren der Umkehrschluss erfolgen, dass das jeweilige Gegenteil (Übergewicht vs. Normalgewicht, Raucher vs. Nichtraucher, hoher vs. niedriger sozialer Status/Bildungsstatus) einen positiven Einfluss auf die Abnahme der D2-Rezeptoren hat und diese im Rahmen des normalen Alterungsprozesses verlangsamen könnten.

Eine Regeneration von D2-Dopamin-Rezeptoren scheint bisher ebenfalls unwahrscheinlich, da die meisten Erkrankungen, die mit einer übermäßigen Abnahme der Rezeptoren einhergehen, wie z.B. M. Parkinson, progrediente Erkrankungen sind, deren Verlauf sich auch mit mittlerweile unterschiedlichsten Medikamenten nicht heilen, allenfalls verzögern lässt.

Längsschnittstudien die dies untersuchen sind bisher nicht erfolgt, wären aber ein interessanter Ansatz, um die Effektivität von Medikamenten zu untersuchen. Ob es in diesem Zusammenhang auch eine Art Plastizität der Rezeptoren gibt, bei der es zu einer Hoch-Regulation unter bestimmten Voraussetzungen kommt, ist bisher ebenfalls nicht bewiesen.

8.2 Generelle Limitationen der Studie

Eine Limitation der Arbeit ist neben der Stichprobengröße mit nur 39 Probanden das Fehlen von Daten in der mittleren Altersklasse 40-60 Jahre, um andere nicht-lineare Modelle zu berechnen. Dadurch lässt sich nicht genau ermitteln, ob ein echter linearer Zusammenhang vorliegt, oder ob ab einem bestimmten Alter eine langsamere Abnahme des BP_{nd} pro Dekade eintritt, wie z.B. in der Studie von *Antonini et al. 1993* beschrieben.

Zudem kommt die Zusammensetzung des Kollektivs, bei dem es sich um eher akademisch ausgebildete Probanden mit hohem Bildungsstand handelte, welcher ebenfalls Einfluss aber die Rezeptorverfügbarkeit und -abnahme haben könnte. Mit diesem könnten auch ein gesünderer Lebensstil mit zusätzlich viel Bewegung einhergehen, wie schon häufiger in Studien gezeigt wurde. Auch im Bereich der Dopamin-Rezeptorverfügbarkeit wurde der Einfluss körperlicher Aktivität bereits untersucht und es konnte ein protektiver Effekt gezeigt werden (Dang et al. 2017).

Die unbalancierte Geschlechterverteilung ohne junge weibliche Probanden resultierte aus genehmigungstechnischen Gründen der Studie, welche durch den Strahlenschutz bedingt waren.

Auch die Messungen der Probanden im PET sind beeinflussbar durch Patientenbewegung. Hier ist in der Regel das ältere Probandenkollektiv etwas stärker betroffen, hinzu kommt hier die sehr lange Untersuchungsdauer mit über 180 Minuten. Diese Bewegungsartefakte sind je nach Ausprägung nur schwer kompensierbar. Insgesamt gibt es jedoch keine Möglichkeit dieses Problem zu umgehen, da bei Fallyprid grundsätzlich sehr lange Messzeiten erforderlich sind und diese somit nicht verkürzt werden können.

8.3 Ausblick

Mögliche Perspektiven zur exakteren Evaluation der D2-Rezeptorabnahme bieten die seit Durchführung der meisten Studien (i.d.R. eher ältere Datenlage, inkl. Daten dieser Studie) mittlerweile erhebliche Weiterentwicklung der PET, sowohl PET/CT als auch die mittlerweile insbesondere für diese Fragestellung interessante Verfügbarkeit von PET/MRT-Geräten welche durch die Kombination/Integration der beiden Modalitäten in einem Gerät bessere Möglichkeiten der Datenakquisition und Auswertung bieten könnten. Hier ließen sich durch die derzeitige Auflösung und verbesserte Auswertemöglichkeiten sicherlich genauere Ergebnisse erzielen. Auch die bereits erwähnte Berücksichtigung der PVC und manueller Platzierung von VOI-Templates bis hin zur individuellen VOI-Zeichnung könnte hierdurch vereinfacht und angewendet werden. Ob es in Zukunft auch neue Tracer geben wird, die bei vergleichbarer Affinität deutlich kürzere Messzeiten ermöglichen, ist noch offen. Daher bliebe es zumindest aktuell noch bei einer weiterhin sehr langen Untersuchungsdauer, wodurch o.g. Einschränkungen wie Bewegungsartefakte durch kürzere Messungen zumindest nicht reduziert werden können. Generell sollten kommende Studien eine deutlich größere Stichprobenzahl beinhalten, so dass auch hier ein Ansatz zur besseren Beurteilung der Datenlage gefunden werden kann, da es auch in dieser Studie eine große Streuung der Werte innerhalb beider Gruppen gab.

9 Zusammenfassung

Entgegen der Nullhypothese (Alter habe keinen Einfluss auf die D2-Dopamin-Rezeptorverfügbarkeit) konnte gezeigt werden, dass hier die Alternativhypothese zutrifft. Zusammenfassend geht somit aus den Daten dieser Studie ein Alterseffekt bei gesunden Menschen mit signifikanter Abnahme des striatalen BP_{nd} und zunehmendem Alter hervor. Dieser Effekt lässt sich auch nach manueller Anpassung/Korrektur der Lage der VOI-Templates immer noch nachweisen, fällt jedoch in den striatalen Regionen geringer aus, so dass die Daten der Standard-Auswerte Methode überschätzt scheinen. Folglich sollte in zukünftigen Studien (idealerweise mit großer Stichprobe) eine individualisierte Auswertung der Daten (manuelle Platzierung der VOI-Templates, wenn möglich sogar ggf. händisches Einzeichnen) erfolgen, wenn gleich insbesondere das händische Einzeichnen einen sehr großen Aufwand zur Folge hat. Ergänzend sollte zur weiteren Optimierung eine Partialvolumenkorrektur (auch wenn diese in der vorliegenden Studie nicht angewendet wurde) durchgeführt werden, so dass hierdurch eine einheitlichere Datenlage erzielt wird. Dies wird durch den Effekt untermauert, dass die Ergebnisse sich signifikant verbesserten, nachdem die manuelle Anpassung der VOI-Templates erfolgte und sowohl in Gruppe 2 (älteres Kollektiv) als auch überraschenderweise in Gruppe 1 (junges Kollektiv) die BP_{nd} -Werte angehoben wurden.

10 Literaturverzeichnis

- Anderson, C. D. (1933). "The Positive Electron." Physical Review **43**(6): 491-494.
- Antoch, G., N. Saoudi, H. Kuehl, G. Dahmen, S. P. Mueller, T. Beyer, A. Bockisch, J. F. Debatin and L. S. Freudenberg (2004). "Accuracy of Whole-Body Dual-Modality Fluorine-18–2-Fluoro-2-Deoxy-d-Glucose Positron Emission Tomography and Computed Tomography (FDG-PET/CT) for Tumor Staging in Solid Tumors: Comparison With CT and PET." Journal of Clinical Oncology **22**(21): 4357-4368.
- Antonini, A. and K. L. Leenders (1993). "Dopamine D2 Receptors in Normal Human Brain: Effect of Age Measured by Positron Emission Tomography (PET) and [11C]-Raclopride a." Annals of the New York Academy of Sciences **695**(1): 81-85.
- Antonini, A., K. L. Leenders, H. Reist, R. Thomann, H. F. Beer and J. Locher (1993). "Effect of age on D2 dopamine receptors in normal human brain measured by positron emission tomography and 11C-raclopride." Arch Neurol **50**(5): 474-480.
- Bailey, D. L., M. N. Maisey, D. W. Townsend and P. E. Valk (2005). Positron emission tomography, Springer.
- Baron, J., B. Maziere, C. Loc'h, H. Cambon, P. Sgouropoulos, A. Bonnet and Y. Agid (1986). "Loss of striatal [76Br] bromospiperone binding sites demonstrated by positron tomography in progressive supranuclear palsy." Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism **6**(2): 131-136.
- Baune, B. T., C. Hohoff, K. Berger, A. Neumann, S. Mortensen, T. Roehrs, J. Deckert, V. Arolt and K. Domschke (2008). "Association of the COMT val158met variant with antidepressant treatment response in major depression." Neuropsychopharmacology **33**(4): 924-932.
- Blomqvist, G., S. Pauli, S. Farde, L. Eriksson, A. Person and C. Halldin (1989). Dynamic models for reversible ligand binding. Netherlands, Kluwer.
- Böhm, H. J., G. Klebe and H. Kubinyi (2002). Wirkstoffdesign: der Weg zum Arzneimittel, Spektrum Akademischer Verlag.
- Boot, E., J. Booij, J. R. Zinkstok, F. Baas, A. Swillen, M. J. Owen, D. G. Murphy, K. C. Murphy, D. H. Linszen and T. A. Van Amelsvoort (2011). "COMT Val158met genotype and striatal D2/3 receptor binding in adults with 22q11 deletion syndrome." Synapse **65**(9): 967-970.
- Brannan, T., J. Martínez-Tica and M. D. Yahr (1992). "Catechol-O-methyltransferase inhibition increases striatal L-dopa and dopamine: An in vivo study in rats." Neurology **42**(3): 683-683.
- Bunzow, J. R., H. H. Van Tol, D. K. Grandy, P. Albert, J. Salon, M. Christie, C. A. Machida, K. A. Neve and O. Civelli (1988). "Cloning and expression of a rat D2 dopamine receptor cDNA." Nature **336**(6201): 783-787.
- Cherry, S. R. and M. Dahlbom (2006). PET: Physics, Instrumentation, and Scanners. PET: Physics, Instrumentation, and Scanners. M. E. Phelps. New York, NY, Springer New York: 1-117.
- Cherry, S. R., J. A. Sorenson and M. E. Phelps (2012). Physics in nuclear medicine e-Book, Elsevier Health Sciences.
- Chiewitz, O. and G. d. Hevesy (1935). "Radioactive indicators in the study of phosphorus metabolism in rats." Nature **136**(3445): 754-755.
- Conti, M. and B. Bendriem (2019). "The new opportunities for high time resolution clinical TOF PET." Clinical and Translational Imaging **7**(2): 139-147.
- Cunningham, V. J., S. P. Hume, G. R. Price, R. G. Ahier, J. E. Cremer and A. K. Jones (1991). "Compartmental analysis of diprenorphine binding to opiate receptors in the rat in vivo and its comparison with equilibrium data in vitro." Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism **11**(1): 1-9.
- Dang, L. C., J. J. Castellon, S. F. Perkins, N. T. Le, R. L. Cowan, D. H. Zald and G. R. Samanez-Larkin (2017). "Reduced effects of age on dopamine D2 receptor levels in physically active adults." Neuroimage **148**: 123-129.
- Dearry, A., J. A. Gingrich, P. Falardeau, R. T. Fremeau, Jr., M. D. Bates and M. G. Caron (1990). "Molecular cloning and expression of the gene for a human D1 dopamine receptor." Nature **347**(6288): 72-76.
- Dirac, P. A. M. (1928). "The quantum theory of the electron." Proceedings of the Royal Society of London. Series A, Containing Papers of a Mathematical and Physical Character **117**(778): 610-624.

- Faillenot, I., R. A. Heckemann, M. Frot and A. Hammers (2017). "Macroanatomy and 3D probabilistic atlas of the human insula." NeuroImage **150**: 88-98.
- Fehr, C., I. Yakushev, N. Hohmann, H.-G. Buchholz, C. Landvogt, H. Deckers, A. Eberhardt, M. Kläger, M. N. Smolka and A. Scheurich (2008). "Association of low striatal dopamine D2 receptor availability with nicotine dependence similar to that seen with other drugs of abuse." American Journal of Psychiatry **165**(4): 507-514.
- Freiburghaus, T., J. E. Svensson, G. J. Matheson, P. Plavén-Sigray, J. Lundberg, L. Farde and S. Cervenka (2021). "Low convergent validity of [¹¹C]raclopride binding in extrastriatal brain regions: A PET study of within-subject correlations with [¹¹C]FLB 457." NeuroImage **226**: 117523.
- Gingrich, J. A. and M. G. Caron (1993). "Recent advances in the molecular biology of dopamine receptors." Annu Rev Neurosci **16**: 299-321.
- Gousias, I. S., D. Rueckert, R. A. Heckemann, L. E. Dyet, J. P. Boardman, A. D. Edwards and A. Hammers (2008). "Automatic segmentation of brain MRIs of 2-year-olds into 83 regions of interest." Neuroimage **40**(2): 672-684.
- Gründer, G., T. Siessmeier, M. Piel, I. Vernaleken, H.-G. Buchholz, Y. Zhou, C. Hiemke, D. F. Wong, F. Rösch and P. Bartenstein (2003). "Quantification of D2-like dopamine receptors in the human brain with 18F-desmethoxyfallypride." Journal of Nuclear Medicine **44**(1): 109-116.
- Gunn, R. N., A. A. Lammertsma, S. P. Hume and V. J. Cunningham (1997). "Parametric imaging of ligand-receptor binding in PET using a simplified reference region model." Neuroimage **6**(4): 279-287.
- Hallidin, C., L. Farde, T. Högberg, N. Mohell, H. Hall, T. Suhara, P. Karlsson, Y. Nakashima and C.-G. Swahn (1995). "Carbon-11-FLB 457: a radioligand for extrastriatal D2 dopamine receptors." Journal of nuclear medicine **36**(7): 1275-1281.
- Hamacher, K., H. H. Coenen and G. Stöcklin (1986). "Efficient stereospecific synthesis of no-carrier-added 2-[¹⁸F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose using aminopolyether supported nucleophilic substitution." Journal of nuclear medicine **27**(2): 235-238.
- Hammers, A., R. Allom, M. J. Koepp, S. L. Free, R. Myers, L. Lemieux, T. N. Mitchell, D. J. Brooks and J. S. Duncan (2003). "Three-dimensional maximum probability atlas of the human brain, with particular reference to the temporal lobe." Human brain mapping **19**(4): 224-247.
- Han, Z., B. L. Kuyatt, K. A. Kochman, E. B. DeSouza and G. S. Roth (1989). "Effect of aging on concentrations of D2-receptor-containing neurons in the rat striatum." Brain research **498**(2): 299-307.
- Hevesy, G. (1923). "The Absorption and Translocation of Lead by Plants: A Contribution to the Application of the Method of Radioactive Indicators in the Investigation of the Change of Substance in Plants." Biochem J **17**(4-5): 439-445.
- Hirvonen, M. M., K. Någren, J. O. Rinne, U. Pesonen, T. Vahlberg, N. Hagelberg and J. Hietala (2010). "COMT Val158Met genotype does not alter cortical or striatal dopamine D2 receptor availability in vivo." Molecular imaging and biology **12**: 192-197.
- Hoffman, E. J. and M. E. Phelps (1979). "Positron emission tomography." Med Instrum **13**(3): 147-151.
- Hubl, W. (2019). Katecholamine. Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik. A. M. Gressner and T. Arndt. Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg: 1318-1325.
- Ice, R. D. (1995). "History of Medical Radionuclide Production." Health Physics **69**(5): 721-727.
- Ichise, M., J. R. Ballinger, H. Golan, D. Vines, A. Luong, S. Tsai and H. F. Kung (1996). "Noninvasive quantification of dopamine D2 receptors with iodine-123-IBF SPECT." Journal of Nuclear Medicine **37**(3): 513-520.
- Innis, R. B., V. J. Cunningham, J. Delforge, M. Fujita, A. Gjedde, R. N. Gunn, J. Holden, S. Houle, S.-C. Huang and M. Ichise (2007). "Consensus nomenclature for in vivo imaging of reversibly binding radioligands." Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism **27**(9): 1533-1539.
- Inoue, M., T. Suhara, Y. Sudo, Y. Okubo, F. Yasuno, T. Kishimoto, K. Yoshikawa and S. Tanada (2001). "Age-related reduction of extrastriatal dopamine D2 receptor measured by PET." Life sciences **69**(9): 1079-1084.

- Ishibashi, K., K. Ishii, K. Oda, K. Kawasaki, H. Mizusawa and K. Ishiwata (2009). "Regional analysis of age-related decline in dopamine transporters and dopamine D2-like receptors in human striatum." Synapse **63**(4): 282-290.
- Joyce, J. and A. Murray (1994). "Distribution of D1-and D2-like dopamine receptors in human brain." Dopamine Receptors and Transporters: 345-382.
- Kaasinen, V., N. Kemppainen, K. Någren, H. Helenius, T. Kurki and J. O. Rinne (2002). "Age-related loss of extrastriatal dopamine D2-like receptors in women." Journal of neurochemistry **81**(5): 1005-1010.
- Kaasinen, V., K. Någren, J. Hietala, L. Farde and J. O. Rinne (2001). "Sex differences in extrastriatal dopamine D2-like receptors in the human brain." American Journal of Psychiatry **158**(2): 308-311.
- Kaasinen, V., H. Viikman, J. Hietala, K. Någren, H. Helenius, H. Olsson, L. Farde and J. O. Rinne (2000). "Age-related dopamine D2/D3 receptor loss in extrastriatal regions of the human brain." Neurobiology of aging **21**(5): 683-688.
- Karalija, N., J. Johansson, G. Papenberg, A. Wåhlin, A. Salami, Y. Köhncke, A. M. Brandmaier, M. Andersson, J. Axelsson and K. Riklund (2022). "Longitudinal dopamine D2 receptor changes and cerebrovascular health in aging." Neurology **99**(12): e1278-e1289.
- Kebabian, J. W. and D. B. Calne (1979). "Multiple receptors for dopamine." Nature **277**(5692): 93-96.
- Khan, Z. U., L. Mrzljak, A. Gutierrez, A. De La Calle and P. S. Goldman-Rakic (1998). "Prominence of the dopamine D2 short isoform in dopaminergic pathways." Proceedings of the national academy of sciences **95**(13): 7731-7736.
- Kim, J. H., Y. D. Son, H. K. Kim, S. Y. Lee, S. E. Cho, Y. B. Kim and Z. H. Cho (2011). "Effects of age on dopamine D2 receptor availability in striatal subdivisions: a high-resolution positron emission tomography study." Eur Neuropsychopharmacol **21**(12): 885-891.
- Koeppel, R., V. Holthoff, K. Frey, M. Kilbourn and D. Kuhl (1991). "Compartmental analysis of [11C] flumazenil kinetics for the estimation of ligand transport rate and receptor distribution using positron emission tomography." Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism **11**(5): 735-744.
- Kramme, R. (2016). Medizintechnik: Verfahren-Systeme-Informationsverarbeitung, Springer-Verlag.
- Kuwert, T. and A. Bockisch (2008). Nuklearmedizin, Thieme.
- Lai, H., D. M. Bowden and A. Horita (1987). "Age-related decreases in dopamine receptors in the caudate nucleus and putamen of the rhesus monkey (*Macaca mulatta*)." Neurobiology of aging **8**(1): 45-49.
- Lammertsma, A., C. Bench, S. Hume, S. Osman, K. Gunn, D. Brooks and R. Frackowiak (1996). "Comparison of methods for analysis of clinical [11C] raclopride studies." Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism **16**(1): 42-52.
- Landvogt, C. (2003). In-vivo-Quantifizierung der Dopamin-D 2-Rezeptorbindung: Vergleich parametrischer Bilder mit ROI-basierten Quantifizierungsverfahren bei Rezeptorliganden verschiedener Affinität.
- Langner, J. (2003). "Development of a parallel computing optimized head movement correction method in positron emission tomography." Master of computer science thesis, university of Applied sciences Dresden and research center Dresden-rossendorf.
- Laruelle, M., M. Slifstein and Y. Huang (2002). "Positron emission tomography: imaging and quantification of neurotransmitter availability." Methods **27**(3): 287-299.
- Lassen, N. A. (1992). "Neuroreceptor quantitation in vivo by the steady-state principle using constant infusion or bolus injection of radioactive tracers." Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism **12**(5): 709-716.
- Lee, F. J., L. Pei, A. Moszczynska, B. Vukusic, P. J. Fletcher and F. Liu (2007). "Dopamine transporter cell surface localization facilitated by a direct interaction with the dopamine D2 receptor." Embo j **26**(8): 2127-2136.
- Lewis, R. G., E. Florio, D. Punzo and E. Borrelli (2021). "The Brain's Reward System in Health and Disease." Adv Exp Med Biol **1344**: 57-69.
- Logan, J. (2000). "Graphical analysis of PET data applied to reversible and irreversible tracers." Nuclear medicine and biology **27**(7): 661-670.

- Logan, J., J. S. Fowler, N. D. Volkow, Y. S. Ding, G.-J. Wang and D. L. Alexoff (2001). "A strategy for removing the bias in the graphical analysis method." Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism **21**(3): 307-320.
- Logan, J., J. S. Fowler, N. D. Volkow, G.-J. Wang, Y.-S. Ding and D. L. Alexoff (1996). "Distribution volume ratios without blood sampling from graphical analysis of PET data." Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism **16**(5): 834-840.
- Logan, J., J. S. Fowler, N. D. Volkow, A. P. Wolf, S. L. Dewey, D. J. Schlyer, R. R. MacGregor, R. Hitzemann, B. Bendriem and S. J. Gatley (1990). "Graphical analysis of reversible radioligand binding from time—activity measurements applied to [N-11C-methyl]-(-)-cocaine PET studies in human subjects." Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism **10**(5): 740-747.
- Malén, T., T. Karjalainen, J. Isojärvi, A. Vehtari, P.-C. Bürkner, V. Putkinen, V. Kaasinen, J. Hietala, P. Nuutila and J. Rinne (2021). "Age and sex dependent variability of type 2 dopamine receptors in the human brain: A large-scale PET cohort." bioRxiv.
- Mann, J., C. Petito, M. Stanley, P. McBride, J. Chin and A. Philgene (1985). "Amine receptor binding and monoamine oxidase activity in postmortem human brain tissue: effect of age, gender and postmortem delay." Clinical and pharmacological studies in psychiatric disorders: 37-39.
- Meador-Woodruff, J. H., S. P. Damask, J. Wang, V. Haroutunian, K. L. Davis and S. J. Watson (1996). "Dopamine receptor mRNA expression in human striatum and neocortex." Neuropsychopharmacology **15**(1): 17-29.
- MISSALE, C., S. R. NASH, S. W. ROBINSON, M. JABER and M. G. CARON (1998). "Dopamine Receptors: From Structure to Function." Physiological Reviews **78**(1): 189-225.
- Mix, M. (2018). Positronen-Emissions-Tomographie. Medizinische Physik: Grundlagen – Bildgebung – Therapie – Technik. W. Schlegel, C. P. Karger and O. Jäkel. Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg: 349-364.
- Morgan, D., J. Marcusson, B. Winblad and C. Finch (1984). Reciprocal changes in D-1 and D-2 dopamine binding sites in human caudate nucleus and putamen during normal aging [3H] fluphenazine as a dopamine receptor ligand. Soc. Neurosci. Abstr.
- Morris, E. D., C. J. Endres, K. C. Schmidt, B. T. Christian, R. F. Muzic and R. E. Fisher (2004). "Kinetic modeling in positron emission tomography." Emission tomography **46**: 499-540.
- Moses, W., P. Virador, S. Derenzo, R. Huesman and T. Budinger (1998). Design of a high-resolution, high-sensitivity PET camera for human brains and small animals. Quantitative Functional Brain Imaging with Positron Emission Tomography, Elsevier: 11-17.
- Mukherjee, J., B. T. Christian, K. A. Dunigan, B. Shi, T. K. Narayanan, M. Satter and J. Mantil (2002). "Brain imaging of 18F-fallypride in normal volunteers: blood analysis, distribution, test-retest studies, and preliminary assessment of sensitivity to aging effects on dopamine D-2/D-3 receptors." Synapse **46**(3): 170-188.
- Mukherjee, J., B. T. Christian, K. A. Dunigan, B. Shi, T. K. Narayanan, M. Satter and J. Mantil (2002). "Brain imaging of 18F-fallypride in normal volunteers: Blood analysis, distribution, test-retest studies, and preliminary assessment of sensitivity to aging effects on dopamine D-2/D-3 receptors." Synapse **46**(3): 170-188.
- Müller, C. (2008). Neurobiologie und Sensorik : Untersuchungen zum opioidergen Korrelat von quantitativ-sensorischen Testungen mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET).
- Myers, W. G. (1975). "The first radioindicator study in the life sciences with a man-made radionuclide: "Radioactive indicators in the study of phosphorus metabolism in rats, by O. Chievitz and G. Hevesy, reprinted from Nature 136: 754-755, Nov. 9, 1935."." J Nucl Med **16**(12): 1106-1108.
- Newiger, H., P. Oehr, J. Ruhlmann, B. Vollet and S. Ziegler (1998). Physikalische Grundlagen. PET in der Onkologie: Grundlagen und klinische Anwendung. J. Rühlmann, P. Oehr and H. J. Biersack. Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg: 3-21.
- Nieoullon, A. and A. Coquerel (2003). "Dopamine: a key regulator to adapt action, emotion, motivation and cognition." Curr Opin Neurol **16 Suppl 2**: S3-9.
- Opladen, T., H. Brennenstuhl, O. Hübschmann, D. Call, K. Green, U. Schara, W. Rascher, A. Hövel, B. Assmann, S. Kölker, J. Westhoff, M. Walter, A. Ziegler, G. Hoffmann and K. Kiening (2021). "Die intrazerebrale Gentherapie des Aromatischen-L-Aminosäure-Decarboxylase-Mangels mit Eladocagene exuparvovec." Monatsschrift Kinderheilkunde: 1-10.

- Pape, H. C., A. Kurtz and S. Silbernagl (2023). Physiologie, Thieme.
- Parsey, R. V., M. Slifstein, D.-R. Hwang, A. Abi-Dargham, N. Simpson, O. Mawlawi, N.-N. Guo, R. Van Heertum, J. J. Mann and M. Laruelle (2000). "Validation and reproducibility of measurement of 5-HT_{1A} receptor parameters with [carbonyl-¹¹C] WAY-100635 in humans: comparison of arterial and reference tissue input functions." Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism **20**(7): 1111-1133.
- Phelps, M. E., E. J. Hoffman, N. A. Mullani and M. M. Ter-Pogossian (1975). "Application of Annihilation Coincidence Detection to Transaxial Reconstruction Tomography." Journal of Nuclear Medicine **16**(3): 210-224.
- Pohjalainen, T., J. O. Rinne, K. Någren, E. Syvälahti and J. Hietala (1998). "Sex differences in the striatal dopamine D₂ receptor binding characteristics in vivo." American Journal of Psychiatry **155**(6): 768-773.
- Rahmim, A. and R. L. Wahl (2006). "An overview of clinical PET/CT." Iranian Journal of Nuclear Medicine **14**(26): 1-14.
- Rausch, I. and T. Beyer (2016). Physikalisch-technische Grundlagen. PET/CT-Atlas: Interdisziplinäre PET/CT- und PET/MR-Diagnostik und Therapie. W. Mohnike, G. Hör, A. Hertel and H. Schelbert. Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg: 5-34.
- Reynolds, L. M. and C. Flores (2021). "Mesocorticolimbic Dopamine Pathways Across Adolescence: Diversity in Development." Front Neural Circuits **15**: 735625.
- Rinne, J. O., J. Hietala, U. Ruotsalainen, E. Säkö, A. Laihin, K. Någren, P. Lehtikoinen, V. Oikonen and E. Syvälahti (1993). "Decrease in human striatal dopamine D₂ receptor density with age: a PET study with [¹¹C]raclopride." J Cereb Blood Flow Metab **13**(2): 310-314.
- Scott, P. J. H. and B. G. Hockley (2012). Radiochemical synthesis. Volume I, Radiopharmaceuticals for positron emission tomography / edited by Peter J.H. Scott, Brian G. Hockley. Hoboken, N.J, Wiley.
- Seaman, K. L., C. T. Smith, E. J. Juarez, L. C. Dang, J. J. Castellon, L. L. Burgess, M. D. San Juan, P. M. Kundzicz, R. L. Cowan and D. H. Zald (2019). "Differential regional decline in dopamine receptor availability across adulthood: Linear and nonlinear effects of age." Human brain mapping **40**(10): 3125-3138.
- Seeman, P., N. H. Bzowej, H. C. Guan, C. Bergeron, L. E. Becker, G. P. Reynolds, E. D. Bird, P. Riederer, K. Jellinger, S. Watanabe and et al. (1987). "Human brain dopamine receptors in children and aging adults." Synapse **1**(5): 399-404.
- Seifert, R. (2018). Dopaminerges System. Basiswissen Pharmakologie. Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg: 91-100.
- Semsei, I. (2000). "On the nature of aging." Mechanisms of ageing and development **117**(1-3): 93-108.
- Severson, J. and C. Finch (1980a). AGE-CHANGES IN HUMAN BASAL GANGLION DOPAMINE-RECEPTORS. Federation Proceedings, FEDERATION AMER SOC EXP BIOL 9650 ROCKVILLE PIKE, BETHESDA, MD 20814-3998 USA.
- Severson, J. and C. Finch (1980b). "Reduced dopaminergic binding during aging in the rodent striatum." Brain research **192**(1): 147-162.
- Severson, J., J. Marcusson, B. Winblad and C. Finch (1982). "Age-correlated loss of dopaminergic binding sites in human basal ganglia." Journal of neurochemistry **39**(6): 1623-1631.
- Severson, J. A. and P. K. Randall (1985). "D-2 dopamine receptors in aging mouse striatum: determination of high-and low-affinity agonist binding sites." Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics **233**(2): 361-368.
- Siessmeier, T., Y. Zhou, H. G. Buchholz, C. Landvogt, I. Vernaleken, M. Piel, R. Schirmacher, F. Rösch, M. Schreckenberger, D. F. Wong, P. Cumming, G. Gründer and P. Bartenstein (2005). "Parametric mapping of binding in human brain of D₂ receptor ligands of different affinities." J Nucl Med **46**(6): 964-972.
- Slifstein, M. and M. Laruelle (2000). "Effects of statistical noise on graphic analysis of PET neuroreceptor studies." Journal of Nuclear Medicine **41**(12): 2083-2088.
- Smith, C. T., J. L. Crawford, L. C. Dang, K. L. Seaman, M. D. San Juan, A. Vijay, D. T. Katz, D. Matuskey, R. L. Cowan, E. D. Morris, D. H. Zald and G. R. Samanez-Larkin (2019). "Partial-

- volume correction increases estimated dopamine D2-like receptor binding potential and reduces adult age differences." J Cereb Blood Flow Metab **39**(5): 822-833.
- Sokoloff, P., B. Giros, M. P. Martres, M. L. Bouthenet and J. C. Schwartz (1990). "Molecular cloning and characterization of a novel dopamine receptor (D3) as a target for neuroleptics." Nature **347**(6289): 146-151.
- Sossi, V., R. de La Fuente-Fernández, J. E. Holden, D. J. Doudet, J. McKenzie, A. Stoessl and T. Ruth (2002). "Increase in dopamine turnover occurs early in Parkinson's disease: evidence from a new modeling approach to PET 18F-fluorodopa data." Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism **22**(2): 232-239.
- Stark, A. J., C. T. Smith, K. J. Petersen, P. Trujillo, N. C. van Wouwe, M. J. Donahue, R. M. Kessler, A. Y. Deutch, D. H. Zald and D. O. Claassen (2018). "[18F] fallypride characterization of striatal and extrastriatal D2/3 receptors in Parkinson's disease." NeuroImage: Clinical **18**: 433-442.
- Sunahara, R. K., H. C. Guan, B. F. O'Dowd, P. Seeman, L. G. Laurier, G. Ng, S. R. George, J. Torchia, H. H. Van Tol and H. B. Niznik (1991). "Cloning of the gene for a human dopamine D5 receptor with higher affinity for dopamine than D1." Nature **350**(6319): 614-619.
- Ter-Pogossian, M. M., M. E. Phelps, E. J. Hoffman and N. A. Mullani (1975). "A Positron-Emission Transaxial Tomograph for Nuclear Imaging (PETT)." Radiology **114**(1): 89-98.
- Thal, L. J., S. G. Horowitz, B. Dvorkin and M. H. Makman (1980). "Evidence for loss of brain [3H] spiroperidol and [3H] ADTN binding sites in rabbit brain with aging." Brain Research **192**(1): 185-194.
- Tohgi, H., K. Utsugisawa, M. Yoshimura, Y. Nagane and M. Mihara (1998). "Age-related changes in D1 and D2 receptor mRNA expression in postmortem human putamen with and without multiple small infarcts." Neuroscience letters **243**(1-3): 37-40.
- Townsend, D. W., J. P. J. Carney, J. T. Yap and N. C. Hall (2004). "PET/CT Today and Tomorrow." Journal of Nuclear Medicine **45**(1 suppl): 4S-14S.
- Usiello, A., J.-H. Baik, F. Rougé-Pont, R. Picetti, A. Dierich, M. LeMeur, P. V. Piazza and E. Borrelli (2000). "Distinct functions of the two isoforms of dopamine D2 receptors." Nature **408**(6809): 199-203.
- Van Tol, H. H., J. R. Bunzow, H. C. Guan, R. K. Sunahara, P. Seeman, H. B. Niznik and O. Civelli (1991). "Cloning of the gene for a human dopamine D4 receptor with high affinity for the antipsychotic clozapine." Nature **350**(6319): 610-614.
- Vandenberghe, S., E. Mikhaylova, E. D'Hoe, P. Mollet and J. Karp (2016). "Recent developments in time-of-flight PET." EJNMMI Physics **3**.
- Varga, J. and Z. Szabo (2002). "Modified regression model for the Logan plot." Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism **22**(2): 240-244.
- Verhoeff, N. P. L. (1999). "Radiotracer imaging of dopaminergic transmission in neuropsychiatric disorders." Psychopharmacology **147**(3): 217-249.
- Volkow, N. D., Y.-S. Ding, J. S. Fowler, G.-J. Wang, J. Logan, S. J. Gatley, R. Hitzemann, G. Smith, S. D. Fields and R. Gur (1996a). "Dopamine transporters decrease with age." Journal of Nuclear Medicine **37**(4): 554-559.
- Volkow, N. D., J. S. Fowler, G.-J. Wang, R. Baler and F. Telang (2009). "Imaging dopamine's role in drug abuse and addiction." Neuropharmacology **56**: 3-8.
- Volkow, N. D., G.-J. Wang, J. S. Fowler, J. Logan, S. J. Gatley, R. R. MacGregor, D. J. Schlyer, R. Hitzemann and A. P. Wolf (1996b). "Measuring age-related changes in dopamine D2 receptors with 11C-raclopride and 18F-N-methylspiroperidol." Psychiatry Research: Neuroimaging **67**(1): 11-16.
- Volkow, N. D., G. J. Wang, J. S. Fowler, J. Logan, R. Hitzemann, Y. S. Ding, N. Pappas, C. Shea and K. Piscani (1996). "Decreases in dopamine receptors but not in dopamine transporters in alcoholics." Alcoholism: Clinical and Experimental Research **20**(9): 1594-1598.
- Wang, G.-J., N. D. Volkow, J. Logan, N. R. Pappas, C. T. Wong, W. Zhu, N. Netusil and J. S. Fowler (2001). "Brain dopamine and obesity." The Lancet **357**(9253): 354-357.
- Wang, Q., S. L. Ding, Y. Li, J. Royall, D. Feng, P. Lesnar, N. Graddis, M. Naeemi, B. Facer, A. Ho, T. Dolbeare, B. Blanchard, N. Dee, W. Wakeman, K. E. Hirokawa, A. Szafer, S. M. Sunkin, S. W. Oh, A. Bernard, J. W. Phillips, M. Hawrylycz, C. Koch, H. Zeng, J. A. Harris and L. Ng

- (2020). "The Allen Mouse Brain Common Coordinate Framework: A 3D Reference Atlas." Cell **181**(4): 936-953.e920.
- Warburg, O. (1924). "Über den stoffwechsel der karzinomezellen." Biochem Z **152**: 309-344.
- Warburg, O. (1930). "Notiz über den Stoffwechsel der Tumoren." Biochem Zeitschr **228**(1/3): 257-258.
- Warburg, O., E. Negelein and K. Posener (1923). "Versuche an überlebendem Krebsgewebe." Klin. Wochenschr. **2**: 776.
- Warburg, O., F. Wind and E. Negelein (1927). "The metabolism of tumors in the body." The Journal of general physiology **8**(6): 519.
- Wienhard, K., R. Wagner and W.-D. Heiss (1989). Physikalische Grundlagen. PET: Grundlagen und Anwendungen der Positronen-Emissions-Tomographie. Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg: 1-29.
- Wise, R. A. (2004). "Dopamine, learning and motivation." Nature Reviews Neuroscience **5**(6): 483-494.
- Zanzonico, P. (2004). Positron emission tomography: a review of basic principles, scanner design and performance, and current systems. Seminars in nuclear medicine, WB Saunders.
- Zasadny, K. R. and R. L. Wahl (1993). "Standardized uptake values of normal tissues at PET with 2-[fluorine-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose: variations with body weight and a method for correction." Radiology **189**(3): 847-850.
- Zhou, Q. Y., D. K. Grandy, L. Thambi, J. A. Kushner, H. H. Van Tol, R. Cone, D. Pribnow, J. Salon, J. R. Bunzow and O. Civelli (1990). "Cloning and expression of human and rat D1 dopamine receptors." Nature **347**(6288): 76-80.

11 Danksagung

Zuerst möchte ich meinem Doktorvater für die Bereitstellung des Themas sowie die ausgezeichnete fachliche, motivierende und stets optimistische Betreuung danken.

Weiterer besonderer Dank gebührt für die statistische Beratung in allen Stadien der Arbeit und die ebenfalls ausgezeichnete Betreuung, die ich jederzeit in Anspruch nehmen konnte.

Ohne die Probanden, die sich für die Gewinnung der Daten untersuchen ließen, wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Auch meinen Kollegen, die immer wieder motivierende Worte und hilfreiche Tipps für mich hatten, möchte ich recht herzlich danken.

Nicht zu vergessen meine Familie und mein Ehemann, die mir Freiraum schufen um meine Doktorarbeit zu vollenden.

12 Tabellarischer Lebenslauf

