

## Welche Eigenschaften machen Clozapin „atypisch“?: Eine PET-Studie mit <sup>18</sup>F-Fallyprid

Ch. Landvogt<sup>1</sup>, I. Vernaleken<sup>2</sup>, Th. Siessmeier<sup>1</sup>, H.-G. Buchholz<sup>1</sup>,  
F. Rösch<sup>3</sup>, G. Gründer<sup>2</sup>, P. Bartenstein<sup>1</sup>

Klinik für Nuklearmedizin<sup>1</sup> - Universität Mainz  
Psychiatrische Klinik<sup>2</sup> - Universität Mainz  
Institut für Kernchemie<sup>3</sup> - Universität Mainz

### Hintergrund:

Neben serotonin-antagonistischen Eigenschaften und der raschen Dissoziation vom D2-artigen Dopaminrezeptor wird auch die präferentiell mesolimbische Bindung für die „atypischen“ Eigenschaften von Antipsychotika verantwortlich gemacht. Um diese Hypothese zu überprüfen, verglichen wir die striatale Besetzung von D2/D3-Dopaminrezeptoren durch das prototypische „atypische“ Antipsychotikum Clozapin mit dessen extrastriärer Bindung.

### Methodik:

9 Patienten mit einer schizophrenen Psychose (DSM-IV) wurden einer PET-Untersuchung mit dem D2/D3-selektiven, hochaffinen Liganden <sup>18</sup>F-Fallyprid unterzogen. Alle Patienten erhielten eine stabile Clozapin-Dauermedikation (n=9). Als Kontrollen dienten 6 gesunde Probanden. Nach Injektion von 212-279 MBq FP wurde über 180min dynamisch gemessen (ECAT EXACT). Alle Scans wurden mit einem anatomischen T1-gewichteten MRT koregistriert, stereotaktisch normalisiert und mit dem Simplified reference tissue model parametrisiert (Binding-potential (BP) images). Die Rezeptorbesetzung wurde errechnet nach: Besetzung [D2/3] =  $(1 - (BP[Pat.] / BP[Kontr.])) \times 100$ .

Plasma-Spiegel von Clozapin wurden jeweils am Morgen vor der Untersuchung und während der PET-Untersuchung bestimmt. Plasmakonzentrationen und BPs wurden durch ein Emax-Modell nichtlinear zueinander in Beziehung gesetzt.

### Ergebnisse:

Ein striatales BP von 12,8(+/-2,2) für die Patienten (unter Clozapin) und von 26,3(+/-4,0) für die Probanden (ohne Clozapin) wurde errechnet. Dies entspricht einer striatalen D2/D3-Besetzung von 43-65% unter Clozapin. Die theoretische Emax liegt bei 66%. Temporal (niedrige Rezeptordichte) finden sich dagegen BP Werte für die Patienten von 0,27(+/-0,11) und für die Probanden von 0,88(+/-0,49) entsprechend Rezeptorbesetzungen unter Clozapin von 71-83%. Es zeigte sich eine nichtlineare Korrelation zwischen Clozapin-Plasmaspiegel und BP bzw. Rezeptorbesatz (jeweils p<0.01). Die ED50 im temporalen Kortex wurde mit etwa 350 ng/ml bestimmt, was der Plasmakonzentration entspricht, die als Schwelle für die antipsychotische Wirkung von Clozapin gilt.

### Schlussfolgerungen:

Das <sup>18</sup>F-markierte Benzamid FP bietet ausgezeichnete Möglichkeiten für die nicht-invasive Quantifizierung des striatalen und extrastriatalen D2/D3-Rezeptorstatus mittels PET. Die vorläufige Auswertung der Daten bestätigt für Clozapin die Annahme einer präferentiell extrastriatalen Bindung.

Die enge Beziehung von klinisch wirksamen Plasmakonzentrationen und kortikaler D2-Rezeptorbesetzung legt nahe, dass die kortikale (und nicht die striatale) Bindung von Clozapin die entscheidende Größe für die antipsychotischen Wirkungen der Substanz ist.