

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

Rezeptorszintigraphie in der Neurologie

Asenbaum S

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2009; 10 (2), 48-54

Homepage:

www.kup.at/

JNeurolNeurochirPsychiatr

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

77. Jahrestagung

Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie



2026
7.–10. Juni
AACHEN

Personalisierte Neurochirurgie – digital, kompetent, vernetzt

dgnc-kongress.de

Joint Meeting with the Belgian Society and the Dutch
Society of Neurosurgery and Neurosurgeons of Luxembourg

*Werfen Sie einen
Blick ins Programm!*



*Registrieren
Sie sich jetzt!*



Rezeptorszintigraphie in der Neurologie

S. Asenbaum

Kurzfassung: Die Untersuchung zerebraler Rezeptoren ist sowohl von klinischem als auch wissenschaftlichem Interesse. Praxisrelevante Ergebnisse erzielen vor allem die Darstellung der Dopamintransporter (DAT) sowie der Dopamin D2-Rezeptoren mittels geeigneter SPECT-Liganden. Die Markierung der DAT mit [123I] β -CIT oder [123I] FP-CIT SPECT ermöglicht den Nachweis einer Degeneration der dopaminergen nigrostriatalen Neurone und ist damit zusammen mit dem Dopamin D2-Rezeptorliganden IBZM zu einem wichtigen Instrument in der Differentialdiagnose der Parkinsonsyndrome geworden. Die Möglichkeiten der Nuklearmedizin erstrecken sich aber über eine Vielzahl von

Transmittersystemen. Vor allem mit PET können neben dem serotonergen System u. a. auch das GABAerge oder cholinerge System untersucht werden. Studien aus dem Bereich der Rezeptorszintigraphie, die sowohl klinische als auch wissenschaftliche Fragen betreffen, sollen in dieser Übersichtsarbeit besprochen werden.

Abstract: Receptor Imaging in Neurology.

One of the most interesting fields of nuclear medicine is the investigation of brain receptors, for daily routine as well as for scientific questions. Most relevant results have been obtained by investigating dopamine transporters (DAT) or

dopamine D2 receptors using specific SPECT ligands. DAT Binding of [123I] β -CIT or [123I] FP-CIT reflects the integrity of dopaminergic nigrostriatal neurons. Together with IBZM SPECT, a dopamine D2 receptor ligand, DAT SPECT offers an important tool for the differential diagnosis of extrapyramidal symptoms. Using nuclear medicine methods several other transmitter systems can be evaluated as well. Especially with PET the serotonergic, GABAergic or cholinergic system can be investigated. The aim of this overview is to present brain receptor imaging studies with clinical impact as well as scientific content. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2009; 10 (2): 48–54.**

■ Einleitung

Die Markierung verschiedener zerebraler Rezeptoren ist eine klassische Anwendung der Nuklearmedizin, und damit ein Hauptziel bzw. Einsatzgebiet der funktionellen Bildgebung. Rezeptoren sind auf Zellmembranen lokalisierte Strukturen, meist Proteine, die sowohl prä- als auch postsynaptisch sowie an Zellkörpern lokalisiert sein können und vorrangig in die Erregungsübertragung involviert sind. Bei postsynaptischer Lage kommt es nach dem Kontakt des spezifischen Transmitters mit dem jeweiligen Rezeptor zu einer De- oder Hyperpolarisation der postsynaptischen Membran, bei präsynaptischer Lage zu einem regulatorischen negativen Feedback oder einer Wiederaufnahme des Transmitters in das Ursprungsneuron. Der Rezeptor wird dann als Transporter oder Wiederaufnahmestelle bezeichnet. Die Untersuchung verschiedener Rezeptoren und Transmittersysteme erlaubt einen Einblick in funktionelle Netzwerke des Zerebrums.

Eine Vielzahl von Transmittersystemen kann untersucht werden (Tab. 1). Den klinisch größten Bekanntheitsgrad erlangte die Darstellung der Dopamintransporter (DAT) und der Dopamin D2-Rezeptoren, allerdings geht sowohl der klinische als auch der wissenschaftliche Einsatz der Rezeptorszintigraphie weit über das dopaminerge System hinaus. So können unter Einsatz vor allem der Positronenemissionstomographie (PET) unter anderem auch cholinerge, serotonerge, GABAerge oder Opioidrezeptoren nicht nur visualisiert, sondern auch deren Dichte gemessen werden.

Im Folgenden sollen einerseits bedeutsame Untersuchungsmethoden in der Neuronuklearmedizin und deren klinischer Einsatz, andererseits vielversprechende neue Methoden mit

Anwendung in der Wissenschaft beschrieben werden. Während die meisten Routineuntersuchungen mittels der (gut verfügbaren und billigeren) Single Photon Emission Tomography (SPECT) vorgenommen werden, werden neue Erkenntnisse meist mit der (aufwendigen und teuren) PET erzielt. Ein grundlegender Unterschied sind die zur Verfügung stehenden und eingesetzten Nuklide mit folgender unterschiedlicher Art der Detektion und Datenverarbeitung. PET bietet eine bessere räumliche Auflösung und erlaubt eine Quantifizierung der (Stoffwechsel- oder Bindungs-) Vorgänge. So kann mit PET, oft unter Verwendung von arteriellen Blutproben, mittels entsprechender Modelle die Rezeptordichte ($B_{\max}$) und die Affinität des (radioaktiv markierten) Liganden für den speziellen Rezeptor bestimmt werden. Bei der SPECT-Technik versucht man zum Zeitpunkt des Bindungsäquilibrium durch Bestimmung einer Ratio (spezifische Bindung + Hintergrund)/(Hintergrund) das Bindungspotential ($= B_{\max} \times \text{Affinität}$) zu bestimmen.

■ Rezeptorszintigraphie in der klinischen Routine

Der Dopamintransporter (DAT)

Das dopaminerge System ist in einer Reihe von neurologischen bzw. neurodegenerativen Erkrankungen involviert, allen voran beim idiopathischen Parkinsonsyndrom (IPS). Aber durch seine Funktion in der Bewegungskoordination und -steuerung spielt es nicht nur bei extrapyramidalen Symptomen (EPS) eine Rolle, sondern ist z. B. auch im Belohnungssystem von besonderer Bedeutung.

Die Bedeutung der DAT SPECT liegt in der Tatsache, dass es möglich ist, hoch selektiv den präsynaptisch am dopaminergen Neuron gelegenen DAT zu markieren und damit die Integrität des dopaminergen Systems in vivo zu untersuchen. Dopaminerge Neurone befinden sich vorrangig in der Substantia nigra Pars compacta (A9) sowie im ventralen Tegmentumareal (A10). Mit der DAT SPECT ist es möglich, die mesostriatalen Bahnen darzustellen, die für motorische Funktionen und deren Kontrolle von Bedeutung sind. Eine Dege-

Aus den Universitätskliniken für Neurologie und Nuklearmedizin, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. phil. Susanne Asenbaum, MSc, Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: susanne.asenbaum@meduniwien.ac.at

Tabelle 1: Liganden zur Markierung zerebraler Rezeptoren – eine Auswahl (nach [1])

	PET	SPECT
Dopaminerges System		
Dopamintransporter	[11C] CFT, CIT[18F] CFT	[123I] β-CIT, FP-CIT[99mTc] TRODAT
Dopaminrezeptor D1	[11C] SCH-23390	
Dopaminrezeptor D2	[11C] Racloprid, FLB 457, PE2I[18F] Fallyprid	[123I] IBZM, Epideprid
VMAT2	[11C] DTBZ	
Serotonerges System		
Serotonintransporter	[11C] DASB, MADAM, McN 5652	[123I] β-CIT, ADAM
Serotoninrezeptor 1A	[11C] WAY-100635	
Serotoninrezeptor 2A	[18F] Altanserin	
Cholinerges System		
Alpha4beta2 nikotinerger Rezeptor	[11C] Nicotin	
Muskarinerge Rezeptoren	[18F] FLuoro-A 85380	[123I] 5IA-85380
AChE	[11C] NMPB[18F] FP-TZTP	
	[11C] MP4P	
GABAerges System		
GABA _A /zentrale Benzodiazepin-Rezeptoren	[11C] Flumazenil	[123I] Iomazenil
Periphere BZ-Rezeptoren	[11C] PK-11195	
Opioid-System		
Opioid Mu-Rezeptor	[11C] Carfentanyl	
Opioid-Rezeptoren mehrere	[11C] Diprenorphin[18F] Cyclofoxy	
Adenosin		
Adenosin A1-Rezeptor	[18F] CPFPX[11C] MPDX	
Adenosin A2A-Rezeptor	[11C] TMSX	

Tabelle 2: CIT- und IBZM-SPECT bei Erkrankungen mit extrapyramidalen Symptomen

Indikation	CIT SPECT (präsynaptisch, DAT)	IBZM SPECT (postsynaptisch, D ₂ -Rezeptor)
Idiopathisches Parkinson-Syndrom	Pathologisch: asymmetrisch, Putamen > Caudatus betroffen	Hyperexpression am Beginn, später weitgehend normal
Multisystematrophie	Pathologisch	Meist pathologisch
Progressive supranukleäre Paralyse	Pathologisch	Meist pathologisch
Kortikobasale Degeneration	Pathologisch	Oft normal
Essentieller Tremor	Normal	Normal
Sekundäres Parkinson-Syndrom	Normal, aber auch pathologische Befunde möglich	Normal, aber auch pathologische Befunde möglich
Medikamentös bedingtes Parkinson-Syndrom	Normal	Pathologisch
Demenz mit Lewy-Körperchen	Pathologisch	Normal

neration dieser nigralen Neurone ist die (eine der) pathologische(n) Grundlage(n) einer Vielzahl von Bewegungsstörungen. Der klinische Nutzen einer solchen diagnostischen Hilfestellung ist enorm. Dazu kommt, dass diese Untersuchungstechnik nur wenig relevante Interaktionen mit gängigen Medikamenten aufweist [2].

Zur Anwendung gelangen vor allem die Kokainderivate β-CIT und das als DaTSCAN® am Markt zugelassene FP-CIT (beide mit [123I] markiert), die sich vor allem in dem Zeitpunkt der Bindungsmaxima voneinander unterscheiden. So wird dies bei β-CIT 20–24 Stunden nach Tracerapplikation erreicht, bei FP-CIT schon nach 3–6 Stunden. Die Aussagekraft beider Radiopharmaka ist vergleichbar (Abb. 1). Offizielle Indikationen für FP-CIT sind die Differenzierung eines Morbus Parkinson von einem essentiellen Tremor sowie die Unterscheidung zwischen Demenz mit Lewy-Körperchen (DLK) und der Alzheimer-Demenz (AD) (Tab. 2). Für den Kliniker von Bedeutung ist aber auch die Möglichkeit einer sicheren, apparativ gestützten Differentialdiagnose zwischen idiopathischem/atypischem Parkinsonsyndrom und medikamentös oder sekundär bedingten Parkinsonsyndromen.

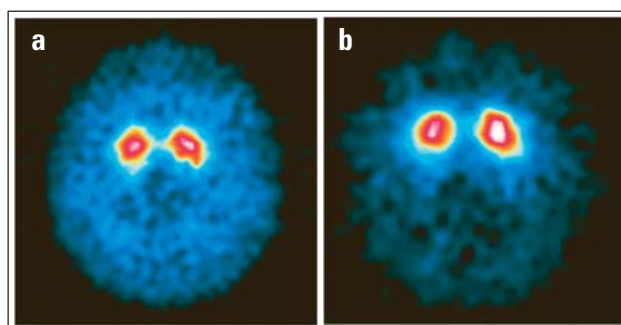


Abbildung 1: Dopamin-Transporter. [123I] FP-CIT (a) und [123I] β-CIT SPECT (b) bei einem Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom. Vergleichbare pathologische Minderspeicherung mit putaminaler Betonung und andeutsender Asymmetrie, hohe unspezifische Bindung bei FP-CIT im Vergleich zu β-CIT.

In einer direkten Gegenüberstellung beider Liganden, FP-CIT und β-CIT, konnten Seibyl et al. [3] keine prinzipiellen Unterschiede aufzeigen, auch wenn bei FP-CIT die unspezifische Bindung höher und die Auswaschrage schneller ist als bei β-CIT. Für beide Radiopharmaka wurden Korrelationen zwischen dem Ausmaß der spezifischen Bindung im Striatum und der Dauer der Erkrankung, der Lateralisierung der Klinik, der

Ausprägung der extrapyramidalen Symptome mit Ausnahme des Tremors und der Krankheitsprogression aufgezeigt, sowie eine physiologische Abnahme mit zunehmendem Lebensalter [4–9]. Auch konnten bereits präklinisch, also bei klinisch gesunden Personen, pathologische β -CIT SPECT-Befunde als Zeichen einer Degeneration nigrostriataler Neurone nachgewiesen werden [10]. Mit der DAT SPECT existiert somit ein Instrument, um potenziell neuroprotektive Therapien zu evaluieren.

So wurde 2002 in der CALM-PD-CIT-Studie β -CIT SPECT zum Therapiemonitoring eingesetzt; mit dieser Methode wurde eine Reduktion der Abnahme der striatalen CIT-Bindung unter Therapie mit Pramipexol im Vergleich zu L-DOPA während einer 46-monatigen Periode aufgezeigt [11].

FP-CIT erwies sich in klinisch unklaren Fällen mit extrapyramidalen Symptomen als eindeutige Hilfe; Catafau et al. [12] konnten in einer Multicenterstudie aufzeigen, dass in 36 % der klinisch initial als „präsynaptisch“ klassifizierten Parkinsonsyndrome (wie z. B. das IPS) und in 54 % der als „nicht-präsynaptisch“ beurteilten extrapyramidalen Symptomatik (z. B. vaskulär bedingte Symptome) keine Übereinstimmung mit dem Ergebnis der FP-CIT SPECT bestand und daher in 52 % der Patienten die Diagnose revidiert werden musste. Das klinische Management wurde in Folge bei 72 % der Patienten geändert.

Ähnliche Ergebnisse erbrachte eine Studie von Jennings et al. [13] mit dem verwandten Radiotracer β -CIT: Patienten mit unklaren Parkinsonsyndromen bzw. Tremor (unter anderem essentieller Tremor, psychogener Parkinsonismus, medikamenteninduziertes Parkinsonsyndrom oder unspezifische Gangstörung) wurden klinisch und nuklearmedizinisch untersucht und klinisch von einem Spezialisten nachbegutachtet. Zwischen Zuweisungsdiagnosen und SPECT-Befunden fand sich eine Übereinstimmung in nur 74 %, mit der Kontrolle durch den Spezialisten – als Goldstandard – in 91 %. Dies ergab für die SPECT eine Sensitivität von 92 % bei einer Spezifität von 100 %. Die Schlussfolgerung lautet, dass insbesondere für Allgemeinmediziner die CIT-SPECT-Untersuchung eine wertvolle diagnostische Hilfe bei extrapyramidalen Symptomen bietet.

In den letzten Jahren sind auch vermehrt Untersuchungen veröffentlicht worden, die als DAT-Liganden das mit ^{99m}Tc markierte TRODAT einsetzen. Dieses hat den Vorteil der Verwendung des gut verfügbaren Technetiums, allerdings ist die spezifische Bindung im Vergleich zur unspezifischen relativ niedrig [14].

2007 wurde von Vlaar et al. [15] eine Metaanalyse veröffentlicht, die die Wertigkeit der „präsynaptischen SPECT“ (durchwegs FP- und β -CIT SPECT) beurteilte: So wurde u. a. für die Unterscheidung zwischen frühem Mb. Parkinson und Gesunden eine Odds Ratio von 60 bzw. für die Differenzierung von IPS und vaskulärem Parkinsonsyndrom eine Odds Ratio von 105 berechnet.

Eine Unterscheidung zwischen idiopathischem und atypischem Parkinsonsyndrom (APS) mit der DAT-SPECT ist in

den meisten Fällen nicht möglich, hier ist eine Kombination mit einem Dopamin D2-Rezeptor mit SPECT angezeigt [6, 16]. 2005 wurde von Plotkin et al. [17] eine Untersuchung veröffentlicht, in der die Ergebnisse einer FP-CIT SPECT bei verschiedenen EPS verglichen wurden. Bei hoher Sensitivität (93 %) und Spezifität (100 %) gegenüber essentiellem Tremor war auf Grund der SPECT-Ergebnisse eine Unterscheidung zwischen IPS, Multisystematrophie (MSA), progressiver supranukleärer Paralyse (PSP), kortikobasaler Degeneration (CBD) und DLK nicht möglich. Ähnliche Ergebnisse waren schon 1997 mit β -CIT publiziert worden [6].

Die DAT-SPECT ermöglicht auch die Unterscheidung zwischen einer DLK und einer AD [18]. In einer großen Multicenterstudie von McKeith et al. [19] ergab sich bei abnormer SPECT eine Sensitivität von 78 % bei einer Spezifität von 90 % für die Diagnose einer wahrscheinlichen DLK im Vergleich zu „non“-DLK (weitgehend ident mit AD). Walker et al. [20] verglichen die Sensitivität der klinischen Diagnosen und der Resultate einer FP-CIT SPECT mit einer histopathologisch verifizierten Diagnose: die Sensitivität und Spezifität der semiquantitativ ausgewerteten FP-CIT SPECT betrugen 88 % bzw. 100 %.

Der Dopamin D2-Rezeptor

Es können zwei Haupttypen an Dopaminrezeptoren (D1- und D2-ähnliche) bzw. 5 Subtypen unterschieden werden, wobei die Untersuchung der Dopamin D2-Rezeptoren Bedeutung in der Klinik erlangt hat. Die Dopamin D2-Rezeptoren sind vorrangig und in relativ hoher Quantität postsynaptisch an den GABAergen Neuronen im Striatum lokalisiert. Eine Markierung erfolgt mit dem Benzamid $[^{123}\text{I}]$ IBZM oder in seltenen Fällen mit $[^{123}\text{I}]$ Epidepid, zwei Dopaminantagonisten. Die Hauptindikation aus klinischer Sicht ist die Frage nach idiopathischem oder atypischem Parkinsonsyndrom, die bereits 1992 von Schwarz et al. [21] positiv bestätigt worden war. Plotkin et al. [17] berichteten in der bereits zitierten Arbeit an einem relativ großen Kollektiv von Patienten mit EPS auch über Ergebnisse der IBZM SPECT: eine pathologische IBZM-SPECT war zwar hoch suspekt auf Vorliegen eines atypischen PS, jedoch schloss ein unauffälliger Befund eine solche Diagnose nicht aus. Insbesondere für die Bestätigung einer MSA oder PSP wurde die IBZM SPECT als wichtig eingeschätzt, jedoch nur eingeschränkt für die Diagnose einer CBD. Die Gegenüberstellung IPS (+DLK) versus MSA/PSP erbrachte eine Sensitivität und Spezifität für die IBZM SPECT von 62 % bzw. 100 %. Da in dieser Studie bei normaler IBZM SPECT immer eine unauffällige DAT SPECT gefunden wurde, sollte laut Plotkin et al. [17] eine IBZM SPECT nur nach Vorliegen einer pathologischen DAT SPECT vorgenommen werden.

Zusammenfassend zeigen Patienten mit einem APS zu einem relativ hohen Prozentsatz eine verminderte striatale IBZM-Bindung als Hinweis auf eine Degeneration striataler Neurone; eine Unterscheidung zwischen den einzelnen Erkrankungsbildern (MSA, PSP oder auch CBD) gelingt allerdings nicht. In der bereits zitierten Metaanalyse von Vlaar et al. [15] fand sich für die „postsynaptische SPECT“ (= IBZM SPECT) bei der Differenzierung von idiopathischem gegen atypischem PS eine Odds-Ratio von 19.

Da es den Umfang der vorliegenden Arbeit übersteigt, soll nur der Vollständigkeit halber darauf hingewiesen werden, dass eine Vielzahl von Veröffentlichungen Bindungseigenschaften verschiedener Medikamente am Dopamin-D2-Rezeptor zum Inhalt hat, auch mit der Fragestellung nach zu erwartenden extrapyramidalen Nebenwirkungen [22]. Eine solche Medikamenteninteraktion und damit verursachte Rezeptorokkupanz bedingt eine Reduktion der Tracerbindung. Bei der Beurteilung einer IBZM SPECT muss daher die rezente Therapie und die Möglichkeit einer Rezeptorokkupanz beachtet werden; für die klinische Routine von Bedeutung sind in diesem Zusammenhang Neuroleptika, Kalziumantagonisten, Dopaminagonisten oder Metoclopramid. Für eine eindeutige Beurteilbarkeit der IBZM SPECT sind daher auch (je nach Medikament bis zu mehrwöchigen) Therapiepausen notwendig.

Weitere Indikationen für eine IBZM SPECT wären die Frage nach Vorliegen einer Chorea Huntington, die Untersuchung von Hypophysenadenomen oder ergänzend bei Mb. Wilson.

Bezüglich der Ergebnisse und des klinischen Einsatzes der prä- und postsynaptischen SPECT-Untersuchungen sei auf eine Übersichtsarbeit von Pirker [8] verwiesen. Abschließend soll auf Tabelle 2 hingewiesen werden, in der die bei den einzelnen Diagnosen zu erwartenden Ergebnisse der SPECT angeführt sind.

■ Rezeptorszintigraphie in der Wissenschaft

Der Einsatz der Rezeptorszintigraphie in der Wissenschaft ist vielfältig und umfasst im Prinzip sämtliche bekannte Transmittersysteme. Doch die Anwendung in der klinischen Routine wird durch verschiedene Faktoren beeinflusst, so z. B. Selektivität der Bindung, Nebenwirkungen und Verfügbarkeit des Liganden, ungünstige Kinetik des Liganden oder unterschiedliche Affinität zum Rezeptor bei Primaten und Menschen.

Das dopaminerge System

Neben den zuvor beschriebenen Methoden besteht für die SPECT- und vor allem für die PET-Technik eine Reihe von weiteren Untersuchungsmöglichkeiten, insbesondere liegt eine Vielzahl von am DAT bindenden Liganden vor, ein Großteil davon Kokainderivate [23, 24]. Indikationen und Ergebnisse entsprechen den bei SPECT-Untersuchungen angeführten bzw. erhobenen Daten.

Vesikuläre Monoamintransporter Typ 2 (VMAT) sind für die Dopaminaufnahme in die (präsynaptisch gelegenen) Speichervesikel zuständig. Der VMAT Typ 2 kann mit [11C] Dihydrotribenazin (DTBZ) markiert werden. Die Aussagekraft entspricht der DAT SPECT-Untersuchung [25], hat aber den Vorteil, dass die VMAT bei dopaminergem Degeneration nicht wie die DAT regulativ verändert werden.

In den letzten Jahren war es bei verbesserter Aufnahme- und Auswertetechnik möglich, vor allem den Dopamin-D2-Rezeptorliganden [11C] Racloprid für PET in Stimulationsstudien (mittels Pharmaka oder bestimmter Handlungsauf-

gaben) einzusetzen und aus der Verdrängung des Liganden vom Rezeptor indirekt auf das Ausmaß des freigesetzten Dopamins zu schließen. Voxelbasierte Auswertungen erlauben die Beurteilung des Dopaminstoffwechsels auch im Hirnstamm und präfrontalen bzw. orbitofrontalen Kortex [26]. Auch mit [123I] IBZM und SPECT konnten ähnliche Studien durchgeführt werden (siehe [24]).

Auch extrastriale Dopamin-D2-Rezeptoren konnten in erster Linie mittels PET dargestellt werden [26]; neben [11C] Racloprid wurde dazu ein weiterer Dopamin-D2-Rezeptorligand, [18F] Fallyprid, eingesetzt [27].

Verhältnismäßig wenige, meist psychiatrisch orientierte Veröffentlichungen verwendeten [11C] SCH 23390 zur Darstellung der Dopamin-D1-Rezeptoren, z. B. [28].

Das serotonerge System

Serotonin (5-HT) ist in eine Vielzahl von Funktionen wie Schlaf, Tag/Nachtrhythmus, Sexual- und Essverhalten, Appetit oder Impulskontrolle involviert, ebenso in die Kontrolle neuroendokriner Funktionen über Bahnen zum Hypothalamus. Dieses Transmittersystem mit Ursprung in den Raphé-Kernen und weitgestreuten Projektionen weist bei verschiedenen psychiatrischen, aber auch neurologischen Erkrankungen Veränderungen auf.

Der Serotonintransporter (SERT)

Der (präsynaptisch gelegene) SERT ist Angriffspunkt verschiedener Psychopharmaka, wobei über eine medikamentöse Blockade des SERT die Konzentration des Serotonins im synaptischen Spalt erhöht wird. Zur Untersuchung des SERT eignen sich für SPECT unter anderem das bereits angeführte β -CIT, das nicht nur am DAT, sondern (im Hirnstamm/Raphé-Kerne) auch am SERT mit hoher Affinität bindet, sowie speziell entwickelte PET-Liganden wie [11C] DASB (Abb. 2).

Nuklearmedizinisch nachweisbare Veränderungen des SERT wurden bei verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen beschrieben, ebenso konnte mit der β -CIT SPECT erstmals in vivo die Blockade der SERT durch einen Serotonin-Wiederaufnahmehemmer nachvollzogen werden [29]. Bei neurodegenerativen Erkrankungen wurde bis jetzt jedoch keine signifikante Alteration der SERT nachgewiesen. So fanden

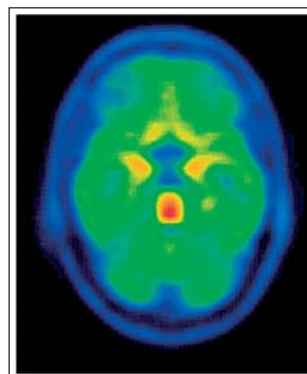
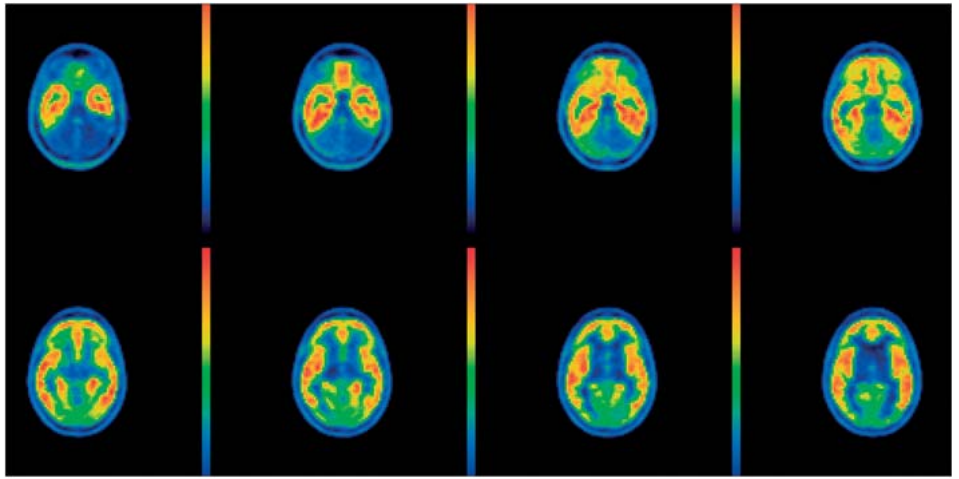


Abbildung 2: Serotonin-Transporter. [11C] DASB PET bei einer Normalperson. Höchste Bindung im Bereich des Mittelhirns/Raphékerne und temporal/Amygdala. (Zur Verfügung gestellt von Dr. R. Lanzenberger, Univ.-Klinik für Psychiatrie, MedUni Wien)

Abbildung 3: Serotonin 5-HT_{1A}-Rezeptoren. [11C] WAY 100635 PET bei einer Normalperson. Höchste Traceraufnahme im Temporallappen. Fehlende spezifische Bindung in Zerebellum und Basalganglien.



Kim et al. [30] keine veränderte β -CIT-Bindung im Hirnstamm bei Parkinsonpatienten mit und ohne Depression.

Der Serotonin 5-HT_{1A}- und -_{2A}-Rezeptor

Die Hauptprojektionsgebiete der serotonergen Neurone sind der Kortex und der Hippokampus.

Es können 7 Hauptklassen und mehr als 16 Subtypen an 5-HT-Rezeptoren unterschieden werden. Bedeutung erlangten die 5-HT_{1A}- und -_{2A}-Rezeptoren, da für diese geeignete Liganden vorliegen. Im Kortex, limbischen System und Hippokampus ist der 5-HT_{1A}-Rezeptor postsynaptisch, in den Raphékernen präsynaptisch lokalisiert. Dort liegt dieser Rezeptor als somatodendritischer Autorezeptor vor, der die Aktivität des Systems durch Hyperpolarisation moduliert. Ein selektiver 5-HT_{1A}-Rezeptorantagonist ist mit [11C] markiertes WAY-100635 (Abb. 3). Eine hohe Bindung besteht im Bereich von Hippokampus, Amygdala, Hypothalamus oder im menschlichen Neokortex. Eine reduzierte Bindung im Bereich der Raphé-Kerne konnte bei Depression von Drevets et al. [31] aufgezeigt werden.

Doder et al. [32] beschrieben bei IPS nicht nur eine Reduktion der WAY-Bindung in den Raphékernen im Mittelhirn, sondern auch eine Korrelation der Bindung mit der Ausprägung des Tremors.

[18F] Altanserin bindet am 5-HT_{2A}-Rezeptor mit hoher Aktivität kortikal, postsynaptisch an den Schichten III und V der Pyramidenzellen und an Astrozyten. Insbesondere bei affektiven Störungen wurden reduzierte Bindungen beschrieben. Bei Patienten mit einem amnestischen „Mild Cognitive Impairment“ konnten Hasselbalch et al. [33] eine global kortikal und im Basalganglienbereich reduzierte Altanserin-Bindung als Zeichen einer serotonergen Dysfunktion aufzeigen.

Das cholinerge System

Innerhalb der beiden Hauptklassen der cholinergen Rezeptoren – den nikotinergen und muskarinergen – kann eine Vielzahl von Subtypen unterschieden werden. Eine Involvierung nikotinergen Rezeptoren wird für verschiedene psychiatrische

und neurologische Erkrankungen wie Alzheimer-Demenz und Parkinson-Erkrankung angenommen. Diese Rezeptoren sind in hoher Dichte kortikal. Bei der Verwendung eines SPECT-Liganden, [123I] 5IA-85380, am α 4 β 2-nikotinergen Rezeptor bindend, konnten signifikante Reduktionen kortikal (vor allem frontal) und striatal bei Patienten mit AD gefunden werden, jedoch ohne Korrelation zur klinischen Symptomatik [34]. Die bedeutendsten Ergebnisse wurden jedoch durch Aktivitätsmessung der Acetylcholinesterase mit [11C] MP4A erzielt; so konnten Herholz et al. [35] eine verminderte Aktivität kortikal bei AD nachweisen.

Für die in erster Linie postsynaptisch und kortikal gelegenen muskarinergen Rezeptoren ist eine Vielzahl von Liganden für SPECT und PET entwickelt worden. Für die Alzheimer-Demenz konnten keine signifikanten regionalen Auffälligkeiten bestimmt werden bzw. sind noch entsprechende Untersuchungen ausständig.

Zentrale und periphere Benzodiazepinrezeptoren

Zentrale Benzodiazepin- (BZ-) Rezeptoren sind Teil des Gamma-Aminobuttersäure Typ A- (GABA_A-) Rezeptorkomplexes; da GABA-Rezeptoren eine ausgedehnte kortikale Verteilung aufweisen, ist die Darstellung der BZ-Rezeptoren hinweisend auf die neuronale Integrität. Der meistverwendete Ligand ist mit [11C] markiertes Flumazenil für PET, ein Antagonist, bzw. [123I] Iomazenil für SPECT.

Ein klinisches Einsatzgebiet ist die präoperative Epilepsiediagnostik. Eine Reduktion der zentralen BZ-Rezeptoren als Hinweis auf den epileptischen Fokus erwies sich oft sensitiver als regionale Verminderungen des Glukosestoffwechsels, unabhängig ob temporale oder extratemporale, läsionelle oder nicht-läsionelle Epilepsien untersucht wurden (z. B. [36, 37]) (Abb. 4). Änderungen der Rezeptordichte, sowohl Erhöhungen als auch Verminderungen wurden von Hammers et al. [38] bei Malformationen kortikaler Entwicklung gefunden.

Wenige Untersuchungen bei neurodegenerativen Erkrankungen zeigten Verminderungen der Flumazenil-Bindung auf. Meyer et al. [39] fanden bei Alzheimer-Demenz keine Ände-

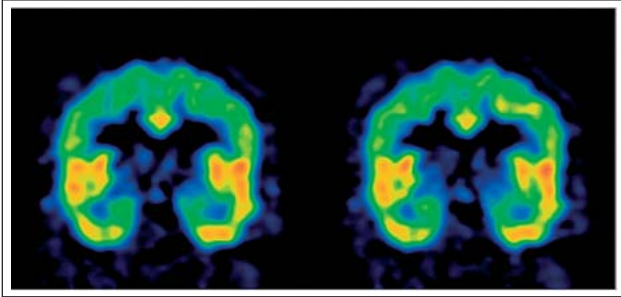


Abbildung 4: GABA_A/zentrale BZ-Rezeptoren. [11C] Flumazenil PET bei einem Patienten mit mesialer Temporallappenepilepsie links. Umschriebene Minderspeicherung links mesiotemporal/Hippokampus. Fehlende Traceraufnahme im Stammganglienbereich.

rungen der Flumazenil-Bindung bei jedoch regional vermindertem Glukosemetabolismus als Zeichen einer Funktionsstörung bei erhaltener neuronaler Dichte.

Bei akuter Ischämie weist eine verminderte Flumazenil-Bindung auf irreversibel geschädigtes Gewebe hin [40].

Der periphere BZ-Rezeptor, lokalisiert auf Mitochondrien und Zellkern, wird auf aktivierten Makrophagen/Mikroglia exprimiert und kann mit [11C] PK-11195 markiert werden. Es gelang der Nachweis entzündlicher Komponenten bei ischämischen Prozessen [41]. Nicht nur bei verschiedenen akut und chronisch entzündlichen Erkrankungen, sondern auch bei verschiedenen neurodegenerativen Erkrankungen konnten aktivierte Mikroglia/Makrophagen nachgewiesen werden, wie von Groom et al. [42] bei Alzheimer-Demenz aufgezeigt. Dies bestätigt die Rolle der Inflammation bei der Progression solcher Erkrankungen und empfiehlt diese Methode zum Monitoring anti-inflammatorischer Therapien.

Das glutamaterge System

Wenige Tracer wie [11C] MK 801, das verhältnismäßig unspezifisch am NMDA-Rezeptor bindet, wurden experimentell eingesetzt; der klinische Einsatz ist ausstehend.

Das Opioid-System

Bereits seit vielen Jahren sind Radiopharmaka bekannt, die an Opioid-Rezeptoren binden, wie z. B. [11C] Carfentanyl, ein am Mu-Rezeptor bindender Opiat-Antagonist, oder [11C] Diprenorphin, das an allen Opiat-Rezeptoren bindet. Es konnte gezeigt werden, dass bei Temporallappenepilepsie die Bindung von Carfentanyl im temporalen Kortex und in der Amygdala erhöht ist, bedingt durch eine Aufregulation oder mangelnde Transmitter-Okkupanz der Opioid-Rezeptoren [43].

Veränderungen bei verschiedenen neurodegenerativen Erkrankungen oder bei Schmerz konnten nachgewiesen werden [44, 45].

Die Adenosin-Rezeptoren

Adenosin A1-Rezeptoren zeigen höchste Dichte im Putamen und Thalamus und spielen auf synaptischer Basis eine Rolle in der Neuromodulation. Eine Markierung gelang u. a. mit

[11C] MPDX [46]. Ein Einsatz bei verschiedenen Krankheitsbildern steht noch aus.

Zuletzt wurden mehrere Studien veröffentlicht, die sich mit der Darstellung der zerebralen Adenosin A2A-Rezeptoren beschäftigten. Als Ligand wurde [11C] TMSX verwendet. Mishina et al. [47] beschrieben bei Probanden höchste Bindungen im Striatum, vor allem im Putamen.

Zusammenfassung

Die Rezeptorszintigraphie in der Neurologie bietet bei verschiedenen Indikationen die unterschiedlichsten Untersuchungsmöglichkeiten, die einerseits in der Klinik einen hohen Stellenwert besitzen und insbesondere bei unklaren extrapyramidalen Symptomen eine diagnostische Zuordnung und damit eine bessere Patientenbetreuung ermöglichen. Andererseits eröffnen sich durch das Rezeptorimaging unzählige wissenschaftliche Fragestellungen, auch bedingt durch ständig verbesserte und neu entwickelte Liganden für die verschiedensten Transmittersysteme; dies bedeutet Fortschritte sowohl bei der Untersuchung physiologischer Vorgänge bzw. zerebraler Netzwerke als auch bei der Aufdeckung pathologischer Grundlagen verschiedener neurologischer Krankheitsbilder.

Relevanz für die Praxis

Die Rezeptorszintigraphie bietet mehrere Untersuchungsmethoden an, die in der Basisbetreuung neurologisch erkrankter Patienten insbesondere bei Bewegungsstörungen wertvolle diagnostische Hilfe bieten. Eine exakte Fragestellung und eine morphologische Abklärung sind für die Interpretation der nuklearmedizinischen Untersuchung unerlässlich.

Literatur:

1. Prellwitz W, Hafner G, Rupprecht HJ, Meyer J. Diagnostische und differentialdiagnostische Wertigkeit der Troponine. Med Klin 1996; 91: 336–42.
2. Heiss WD, Herholz K. Brain receptor imaging. J Nucl Med 2006; 47: 302–12.
3. Booij J, Kemp P. Dopamine transporter imaging with [(123)I]FP-CIT SPECT: potential effects of drugs. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008; 35: 424–38.
4. Seibyl JP, Marek K, Sheff K, Zoghbi S, Baldwin RM, Charney DS, van Dyck CH, Innis RB. Iodine-123-beta-CIT and iodine-123-FPCIT SPECT measurement of dopamine transporters in healthy subjects and Parkinson's patients. J Nucl Med 1998; 39: 1500–8.
5. Asenbaum S, Brücke T, Pirker W, Podreka I, Angelberger P, Wenger S, Wöber C, Müller C, Deicke L. Imaging of dopamine transporters with iodine-123-beta-CIT and SPECT in Parkinson's disease. J Nucl Med 1997; 38: 1–6.
6. Piccini PP. Dopamine transporter: basic aspects and neuroimaging. Mov Disord 2003; 18 (Suppl 7): S3–S8.
7. Brücke T, Asenbaum S, Pirker W, Djamschid S, Wenger S, Wöber C, Müller C, Podreka I. Measurement of the dopaminergic degeneration in Parkinson's disease with [123I] beta-CIT and SPECT. Correlation with clinical findings and comparison with multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. J Neural Transm Suppl 1997; 50: 9–24.
8. Pirker W, Djamschid S, Asenbaum S, Gerschlag W, Tribl G, Hoffmann M, Brücke T. Progression of dopaminergic degeneration in Parkinson's disease and atypical parkinsonism: a longitudinal beta-CIT SPECT study. Mov Disord 2002; 17: 45–53.
9. Pirker W, Brücke T. SPECT in der Diagnostik von Parkinson-Syndromen. J Neurol Neurochir Psychiatr 2004; 5: 9–20.
10. Scherfler C, Schwarz J, Antonini A, Grosset D, Valdeoriola F, Marek K, Oertel W, Tolosa E, Lees AJ, Poewe W. Role of DAT-SPECT in the diagnostic work up of Parkinsonism. Mov Disord 2007; 22: 1229–38.
11. Berendse HW, Booij J, Francot CM, Bergmans PL, Hijman R, Stoof JC, Wolters EC. Subclinical dopaminergic dysfunction in asymptomatic Parkinson's disease patients' relatives with a decreased sense of smell. Ann Neurol 2001; 50: 34–41.
12. Parkinson Study Group. Dopamine transporter brain imaging to assess the effects of pramipexole vs levodopa on Parkinson disease progression. JAMA 2002; 287: 1653–61.
13. Catafau AM, Tolosa E; DaTSCAN Clinically Uncertain Parkinsonian Syndromes Study Group. Impact of dopamine transporter SPECT using 123I-lobeflupane on diagnosis and management of patients with clinically uncertain

- Parkinsonian syndromes. *Mov Disord* 2004; 19: 1175–82.
13. Jennings DL, Seibyl JP, Oakes D, Eberly S, Murphy J, Marek K. (123I) beta-CIT and single-photon emission computed tomographic imaging vs clinical evaluation in Parkinsonian syndrome: unmasking an early diagnosis. *Arch Neurol* 2004; 61: 1224–9.
14. Van Laere K, De Ceuninck L, Dom R, Van den Eynden J, Vanbilloen H, Cleynhens J, Dupont P, Bormans G, Verbruggen A, Mortelmans L. Dopamine transporter SPECT using fast kinetic ligands: 123I-FP-beta-CIT versus 99mTc-TRODAT-1. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31: 1119–27.
15. Vlaar AM, van Kroonenburgh MJ, Kessels AG, Weber WE. Meta-analysis of the literature on diagnostic accuracy of SPECT in parkinsonian syndromes. *BMC Neurol* 2007; 7: 27.
16. Koch W, Hamann C, Radau PE, Tatsch K. Does combined imaging of the pre- and post-synaptic dopaminergic system increase the diagnostic accuracy in the differential diagnosis of parkinsonism? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34: 1265–73.
17. Plotkin M, Amthauer H, Klaffke S, Kühn A, Lüdemann L, Arnold G, Wernecke KD, Kupsch A, Felix R, Venz S. Combined 123I-FP-CIT and 123I-IBZM SPECT for the diagnosis of parkinsonian syndromes: study on 72 patients. *J Neural Transm* 2005; 112: 677–92.
18. Donnemiller E, Heilmann J, Wenning GK, Berger W, Decristoforo C, Moncayo R, Poewe W, Ransmayr G. Brain perfusion scintigraphy with 99mTc-HMPAO or 99mTc-ECD and 123I-beta-CIT single-photon emission tomography in dementia of the Alzheimer-type and diffuse Lewy body disease. *Eur J Nucl Med* 1997; 24: 320–5.
19. McKeith I, O'Brien J, Walker Z, Tatsch K, Boij J, Darcourt J, Padovani A, Giubbini R, Bonuccelli U, Volterrai D, Holmes C, Kemp P, Tabet N, Meyer I, Reiningner C, DLB Study Group. Sensitivity and specificity of dopamine transporter imaging with 123I-FP-CIT SPECT in dementia with Lewy bodies: a phase III, multicentre study. *Lancet Neurol* 2007; 6: 305–13.
20. Walker Z, Jaros E, Walker RW, Lee L, Costa DC, Livingston G, Ince PG, Perry R, McKeith I, Katona CL. Dementia with Lewy bodies: a comparison of clinical diagnosis, FP-CIT single photon emission computed tomography imaging and autopsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 1176–81.
21. Schwarz J, Tatsch K, Arnold G, Gasser T, Trenkwalder C, Kirsch CM, Oertel WH. 123I-iodobenzamide-SPECT predicts dopaminergic responsiveness in patients with de novo parkinsonism. *Neurology* 1992; 42 (Pt 1): 556–61.
22. Tauscher J, Küfferle B, Asenbaum S, Tauscher-Wisniewski S, Kasper S. Striatal dopamine-2 receptor occupancy as measured with [123I]iodobenzamide and SPECT predicted the occurrence of EPS in patients treated with atypical antipsychotics and haloperidol. *Psychopharmacology (Berl)* 2002; 162: 42–9.
23. Piccini P. Neurodegenerative movement disorders: the contribution of functional imaging. *Curr Opin Neurol* 2004; 17: 459–66.
24. Brooks DJ, Piccini P. Imaging in Parkinson's disease: the role of monoamines in behavior. *Biol Psychiatry* 2006; 59: 908–18.
25. Bohnen NI, Albin RL, Koeppe RA, Wernette KA, Kilbourn MR, Minoshima S, Frey KA. Positron emission tomography of monoaminergic vesicular binding in aging and Parkinson disease. *J Cereb Blood Flow Metab* 2006; 26: 1198–212.
26. Piccini P, Pavese N, Brooks DJ. Endogenous dopamine release after pharmacological challenges in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2003; 53: 647–53.
27. Riccardi P, Baldwin R, Salomon R, Anderson S, Ansari MS, Li R, Dawant B, Bauernfeind A, Schmidt D, Kessler R. Estimation of baseline dopamine D2 receptor occupancy in striatum and extrastriatal regions in humans with positron emission tomography with [18F] fallypride. *Biol Psychiatry* 2008; 63: 241–4.
28. Reimold M, Solbach C, Noda S, Schaefer JE, Bartels M, Benke M, Machulla HJ, Bares R, Glaser T, Wormstall H. Occupancy of dopamine D (1), D (2) and serotonin (2A) receptors in schizophrenic patients treated with flupentixol in comparison with risperidone and haloperidol. *Psychopharmacology (Berl)* 2007; 190: 241–9.
29. Pirker W, Asenbaum S, Kasper S, Walter H, Angelberger P, Koch G, Pozzera A, Deecke L, Podreka I, Brücke T. beta-CIT SPECT demonstrates blockade of 5HT-uptake sites by citalopram in the human brain in vivo. *J Neural Transm Gen Sect* 1995; 100: 247–56.
30. Kim SE, Choi JY, Choe YS, Choi Y, Lee WY. Serotonin transporters in the midbrain of Parkinson's disease patients: a study with 123I-beta-CIT SPECT. *J Nucl Med* 2003; 44: 870–6.
31. Drevets WC, Frank E, Price JC, Kupfer DJ, Holt D, Greer PJ, Huang Y, Gautier C, Mathis C. PET imaging of serotonin 1A receptor binding in depression. *Biol Psychiatry* 1999; 46: 1375–87.
32. Doder M, Rabiner EA, Turjanski N, Lees AJ, Brooks DJ. Tremor in Parkinson's disease and serotonergic dysfunction: an 11C-WAY 100635 PET study. *Neurology* 2003; 60: 601–5.
33. Hasselbalch SG, Madsen K, Svarer C, Pinborg LH, Holm S, Paulsen OB, Waldemar G, Knudsen GM. Reduced 5-HT(2A) receptor binding in patients with mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging* 2008; 29: 1830–8.
34. O'Brien JT, Colloby SJ, Pakrasi S, Perry EK, Pimlott SL, Wyper DJ, McKeith IG, Williams ED. Alpha4beta2 nicotinic receptor status in Alzheimer's disease using 123I-5IA-85380 single-photon-emission computed tomography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 356–62.
35. Herholz K, Weisenbach S, Zündorf G, Lenz O, Schröder H, Bauer B, Kalbe E, Heiss WD. In vivo study of acetylcholine esterase in basal forebrain, amygdala, and cortex in mild to moderate Alzheimer disease. *Neuroimage* 2004; 21: 136–43.
36. Hammers A, Koeppe MJ, Richardson MP, Hurlmann R, Brooks DJ, Duncan JS. Grey and white matter flumazenil binding in neocortical epilepsy with normal MRI. A PET study of 44 patients. *Brain* 2003; 126: 1300–18.
37. Debets RM, Sadzot B, van Iselt JW, Brekelmans GJ, Meiners LC, van Huffelen AO, Franck G, van Veelen CW. Is 11C-flumazenil PET superior to 18FDG PET and 123I-iodamazenil SPECT in presurgical evaluation of temporal lobe epilepsy? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62: 141–50.
38. Hammers A, Koeppe MJ, Richardson MP, Labbé C, Brooks DJ, Cunningham VJ, Duncan JS. Central benzodiazepine receptors in malformations of cortical development: A quantitative study. *Brain* 2001; 124: 1555–65.
39. Meyer M, Koeppe RA, Frey KA, Foster NL, Kuhl DE. Positron emission tomography measures of benzodiazepine binding in Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1995; 52: 314–7.
40. Heiss WD, Grond M, Thiel A, Ghaemi M, Sobesky J, Rudolf J, Bauer B, Wienhard K. Permanent cortical damage detected by flumazenil positron emission tomography in acute stroke. *Stroke* 1998; 29: 454–61.
41. Pappata S, Levasseur M, Gunn RN, Myers R, Crouzel C, Syrota A, Jones T, Kreutzberg GW, Banati RB. Thalamic microglial activation in ischemic stroke detected in vivo by PET and [11C]PK1195. *Neurology* 2000; 55: 1052–4.
42. Groom GN, Junck L, Foster NL, Frey KA, Kuhl DE. PET of peripheral benzodiazepine binding sites in the microglia of Alzheimer's disease. *J Nucl Med* 1995; 36: 2207–10.
43. Mayberg HS, Sadzot B, Meltzer CC, Fisher RS, Lesser RP, Dannals RF, Lever JR, Wilson AA, Ravert HT, Wagner HN Jr, Bryan NB, Cromwell CC, Frost JJ. Quantification of mu and non-mu opiate receptors in temporal lobe epilepsy using positron emission tomography. *Ann Neurol* 1991; 30: 3–11.
44. Burn DJ, Rinne JO, Quinn NP, Lees AJ, Marsden CD, Brooks DJ. Striatal opioid receptor binding in Parkinson's disease, striatonigral degeneration and Steele-Richardson-Olszewski syndrome. A [11C]diprenorphine PET study. *Brain* 1995; 118: 951–8.
45. Sprenger T, Berthele A, Platzter S, Boecker H, Tölle TR. What to learn from in vivo opioidergic brain imaging? *Eur J Pain* 2005; 9: 117–21.
46. Fukumitsu N, Ishii K, Kimura Y, Oda K, Sasaki T, Mori Y, Ishiwata K. Imaging of adenosine A1 receptors in the human brain by positron emission tomography with [11C]MPDX. *Ann Nucl Med* 2003; 17: 511–5.
47. Mishina M, Ishiwata K, Kimura Y, Naganawa M, Oda K, Kobayashi S, Katayama Y, Ishii K. Evaluation of distribution of adenosine A2A receptors in normal human brain measured with [11C]TMX PET. *Synapse* 2007; 61: 778–84.

Univ.-Prof. Dr. med. Dr. phil. Susanne Asenbaum, MSc

Promotion Dr. med. 1984, seit 1988 an der Univ.-Klinik für Neurologie, Wien; Promotion „sub auspiciis praesidentis“. Dr. phil 1994, Habilitation für Neurologie mit „Einsatz der β -CIT SPECT in der Neurologie“ 1999, MSc für Gesundheitsmanagement an der Donau-Universität Krems 2007. Mitarbeit an der Univ.-Klinik für Nuklearmedizin Wien seit 1992. Mitglied der internationalen Arbeitsgruppen für Neuroimaging der EANM und der EFNS.



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)