

Dopaminereceptorbezetting door antipsychotica: een overzicht van SPECT- en PET-onderzoek

J. LAVALAYE, L. DE HAAN, D.H. LINSZEN

SAMENVATTING Met behulp van literatuuronderzoek wordt een overzicht gegeven van beeldvormend onderzoek naar dopamine-D₂-receptorbezetting door antipsychotica. Met behulp van *single photon emission computed tomography* (SPECT)- en *positron emission tomography* (PET)-onderzoek kan de binding van antipsychotica aan de dopaminereceptoren in de hersenen *in vivo* bepaald worden. Clozapine en mogelijk quetiapine lijken een lage D₂-receptorbezetting te veroorzaken en zijn toch effectief. Deze technieken hebben een beter inzicht gegeven in de relatie tussen dosering van antipsychotica, therapeutisch effect en het optreden van extrapiramidale bijwerkingen.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 44(2002)1, 39-44]

TREFWOORDEN antipsychotica, dopamine, PET, SPECT

Hoewel de effectiviteit van antipsychotica bewezen is, is er nog geen sluitende verklaring voor de farmacologische werking. Bezetting van dopaminereceptoren treedt in meer of mindere mate bij alle antipsychotica op en wordt verondersteld het primaire werkingsmechanisme te zijn.

Single photon emission computed tomography (SPECT) en *positron emission tomography* (PET) zijn onderzoeksmethoden uit de nucleaire geneeskunde, waarbij (patho)fysiologische processen met behulp van radioactief gemerkte stoffen (radioliganden) kunnen worden afgebeeld. Bepaalde radioliganden binden specifiek aan receptoren. De toegediende dosis is zo gering dat er geen klinisch effect optreedt. De gammacamera of PET-camera detecteert gammastraling en deze wordt omgezet in een afbeelding. De stralenbelasting die een persoon krijgt bij een dergelijk onderzoek, is vergelijkbaar met die van een röntgen-CT-scan.

PET biedt grotere resolutie dan SPECT en een mogelijkheid tot absolute kwantificering, maar is kostbaar en beperkt beschikbaar. Een helder overzicht van de verschillen tussen SPECT en PET is eerder gepubliceerd in dit tijdschrift (Louwerens & Korf 1994).

Dopaminereceptoren worden onderverdeeld in subgroepen. De meest voorkomende en meest onderzochte subgroep is de D₂-receptor-groep, waaraan antipsychotica ook het meest binden. Voor een overzicht van onderzoeken naar andere dopaminereceptoren wordt verwezen naar Verhoeff (1999).

In dit artikel willen we een beknopt overzicht geven van beeldvormend onderzoek naar de D₂-dopaminereceptorbezetting door antipsychotica.

METHODE

Literatuur over de periode van 1966 tot 2000 van SPECT- en PET-onderzoek van dopaminereceptorbezetting door antipsychotica is verzameld met behulp van Medline. Er is gezocht met de trefwoorden antipsychotics, SPECT, PET, dopamine en namen van antipsychotica en er is gebruikgemaakt van de referenties bij artikelen.

RESULTATEN

De D_2 -receptorbezetting zoals gevonden in SPECT- en PET-onderzoeken staat in tabel 1.

Dosering en D_2 -receptorbezetting De relatie tussen de dosering en de D_2 -receptorbezetting door zowel klassieke als atypische antipsychotica wordt beschreven met een saturatiehyperbool.

TABEL 1 Overzicht SPECT- en PET-onderzoek naar dopamine- D_2 -receptorbezetting door antipsychotica

Antipsychoticum	Dosering	Dopamine- D_2 -receptorbezetting	Referentie
Klassiek	variabel	85 tot 90%	Farde e.a. (1986)
	variabel	minstens 65%	diverse onderzoeken (1988-1999)
Clozapine	300-600 mg	40-65%	Farde e.a. (1989)
	300-600 mg	38-63%	Farde e.a. (1992)
	125-600 mg	20-67%	Nordström e.a. (1995)
	175-900 mg	18-80%	Pickar e.a. (1996)
	75-900 mg	16-68%	Kapur e.a. (1999)
	300-600 mg	20-49%	Tauscher e.a. (1999)
	Olanzapine	10-20 mg	lager dan klassiek
	10-20 mg	68-84%	Nordström e.a. (1998)
	20 mg	vergelijkbaar met risperidon	Dresel e.a. (1999)
	5-30 mg	38-90%	Lavalaye e.a. (1999)
	10-25 mg	63-85%	Tauscher e.a. (1999)
	5-60 mg	43-84%, vergelijkbaar met risperidon, hoger dan clozapine	Kapur e.a. (1999)
Risperidon	6 mg	75-80%	Farde e.a. (1995)
	2, 4 en 6 mg	66, 73 en 79%	Kapur e.a. (1995)
	4-14 mg	vergelijkbaar met klassiek	Busatto e.a. (1995)
	3 en 8 mg	64 en 74%, bij 8 mg lager dan bij 20 mg haloperidol	Küfferle e.a. (1996)
	1,5-10 mg	60-90%, gelijk aan 4-20 mg haloperidol	Knable e.a. (1997)
	2-8 mg	57-93%	Lavalaye e.a. (1999)
	2-12 mg	63-89%	Kapur e.a. (1999)
	3 en 6 mg	72 en 82%	Nyberg e.a. (1999)
Quetiapine	300-700 mg	lager dan 30%	Küfferle e.a. (1997)
	450 mg	44%	Gefvert e.a. (1998)
Ziprasidone	40 mg	vergelijkbaar met risperidon en olanzapine	Bench e.a. (1996)

SPECT = Single photon emission computed tomography

PET = positron emission tomography

Verhoging van lage doseringen veroorzaakt een snelle stijging van de D_2 -receptorbezetting, terwijl verhoging van hoge doseringen geen verdere toename geeft (Nordström e.a. 1993; Kapur e.a. 1999).

D₂-receptorbezetting en therapeutisch effect Bij klassieke antipsychotica is onderzocht of uitblijven van effect verklaard kan worden door een verminderde D_2 -receptorbezetting bij non-responders. In verschillende onderzoeken bleek de bezetting in beide groepen echter even hoog (Geaney e.a. 1992; Pilowsky e.a. 1993; Wolkin e.a. 1989). Nordström e.a. (1993) vonden bij een zeer lage D_2 -receptorbezetting (tot 35%) geen klinisch effect.

Extrapiramidale bijwerkingen, subjectief welbevinden en D_2 -receptorbezetting Bij klassieke antipsychotica treden extrapiramidale bijwerkingen (EPB) op bij hogere doseringen. Een PET-onderzoek toonde een gemiddelde D_2 -receptorbezetting van 74% bij patiënten zonder EPB, en van 82% bij patiënten met EPB (Farde e.a. 1992). Een verschil in receptorbezetting tussen patiënten met en zonder EPB is later bevestigd (Scherer e.a. 1994). Er wordt verondersteld dat de D_2 -receptorbezetting van klassieke antipsychotica onder de 80% moet zijn om EPB te voorkomen. Een hogere D_2 -receptorbezetting is bij patiënten met olanzapine of risperidon gecorreleerd met een slechter subjectief welbevinden (De Haan e.a. 2000).

Lage doseringen antipsychotica De doseringen in recente onderzoeken zijn vaak lager dan in het begin van de jaren tachtig. In een van de onderzoeken werd geen klinisch verschil gevonden tussen patiënten die 5 mg en patiënten die 20 mg olanzapine gebruikten, met een hogere receptorbezetting bij de groep met 20 mg (83% versus 60%) (Raedler e.a. 1999). In een onderzoek met 2 mg haloperidol werd een D_2 -receptorbezetting gevonden van 53% tot 74%, waarbij de meeste patiënten klinisch verbeterden (Kapur e.a. 1996). Onder meer op basis van deze hoge D_2 -receptor-

bezettingen bij lage doseringen wordt nu gepleit voor lagere doseringen (De Haan & Maksimovic 1999; Heinz e.a. 1996).

BESPREKING

Met SPECT- en PET-onderzoek kan de bezetting van de dopaminereceptor door antipsychotica in vivo bepaald worden. Door deze techniek is een beter inzicht ontstaan in het verband tussen dosering van antipsychotica, het effect ervan en het optreden van extrapiramidale bijwerkingen. Deze beeldvormende technieken zijn hierdoor belangrijke hulpmiddelen bij het onderbouwen van behandelingsrichtlijnen en het ontwikkelen en beoordelen van nieuwe antipsychotica.

Onderzoeken over dopamine- D_2 -receptorbezetting door antipsychotica met SPECT en PET zijn soms lastig vergelijkbaar door verschillen in radioligand en analysemethode. Daarbij zijn de onderzochte groepen in de regel klein. Een belangrijke bevinding is dan ook dat de uitkomsten van verschillende onderzoeksgroepen in grote lijnen met elkaar overeenstemmen.

Een klinisch relevante bevinding is dat een kleine dosisverhoging bij lage doseringen van antipsychotica grote toename van de D_2 -receptorbezetting veroorzaakt, terwijl de D_2 -receptorbezetting bij hogere doseringen nauwelijks toeneemt bij doseringsverhoging. Een directe toepassing van PET-onderzoek is een advies voor een risperidondosering van 4 mg, zodat een D_2 -receptorbezetting van 70%-80% bereikt wordt (Nyberg e.a. 1999). Op grond van beeldvormende onderzoeken wordt nu ook gepleit voor het aanhouden van een equivalente dosis bij overgang van haloperidol naar risperidon (Remington e.a. 1998).

Over het werkingsmechanisme van antipsychotica is echter nog veel onduidelijk. Aangezien de D_2 -receptorbezetting bij responders niet verschilt van die bij non-responders, is D_2 -receptor-antagonisme geen sluitende verklaring voor het effect van antipsychotica bij alle patiënten.

Clozapine en mogelijk quetiapine lijken een lage D_2 -receptorbezetting te veroorzaken, en zijn toch effectieve antipsychotica. Nieuwe radioliganden voor het bepalen van de binding aan andere receptoren, zoals de serotonine-, dopamine- D_1 -, muscarine- en GABA-receptoren, kunnen in de toekomst gebruikt worden om het complexe werkingsmechanisme van antipsychotica te ont-rafelen.

LITERATUUR

- Bench, C.J., Lammertsma, A.A., Grasby, P.M., e.a. (1996). The time course of binding to striatal dopamine D_2 receptors by the neuroleptic ziprasidone (CP-88,059-01) determined by positron emission tomography. *Psychopharmacology*, 124, 141-147.
- Busatto, G.F., Pilowsky, L.S., Costa, D.C., e.a. (1995). Dopamine D_2 receptor blockade in vivo with the novel antipsychotics risperidone and remoxipride – an ^{123}I -IBZM single photon emission tomography (SPECT) study. *Psychopharmacology*, 117, 55-61.
- Dresel, S., Mager, T., Rossmüller, B., e.a. (1999). In vivo effects of olanzapine on striatal dopamine $D(2)/D(3)$ receptor binding in schizophrenic patients. An iodine-123 iodobenzamide single-photon emission tomography study. *European Journal of Nuclear Medicine*, 26, 862-868.
- Farde, L., Hall, H., Ehrin, E., e.a. (1986). Quantitative analysis of D_2 dopamine receptor binding in the living human brain by PET. *Science*, 231, 258-261.
- Farde, L., Nordström, A.L., Wiesel, F.A., e.a. (1992). Positron emission tomographic analysis of central D_1 and D_2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. Relation to extrapyramidal side effects. *Archives of General Psychiatry*, 49, 538-544.
- Farde, L., Nyberg, S., Oxenstierna, G., e.a. (1995). Positron emission tomography studies on D_2 and 5-HT $_2$ receptor binding in risperidone-treated schizophrenic patients. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 15, 19S-23S.
- Farde, L., Wiesel, F.A., Nordström, A.L., e.a. (1989). D_1 - and D_2 -dopamine receptor occupancy during treatment with conventional and atypical neuroleptics. *Psychopharmacology*, 99, S28-S31.
- Geaney, D.P., Ellis, P.M., Soper, N., e.a. (1992). Single photon emission tomography assessment of cerebral dopamine D_2 receptor blockade in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 32, 293-295.
- Gefvert, O., Bergström, M., Langström, B., e.a. (1998). Time course of central nervous dopamine- D_2 and 5-HT $_2$ receptor blockade and plasma drug concentrations after discontinuation of quetiapine (Seroquel) in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology*, 135, 119-126.
- Haan, L. de, Lavalaye, J., Linszen, D.H., e.a. (2000). Subjective experience and striatal dopamine D_2 receptor occupancy in patients with schizophrenia stabilized on olanzapine or risperidone. *American Journal of Psychiatry*, 157, 1019-1020.
- Haan, L. de, & Maksimovic, I. (1999). Psychosebehandeling met een lage dosering D_2 -antagonist. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 41, 287-291.
- Heinz, A., Knable, M.B., & Weinberger, D.R. (1996). Dopamine D_2 receptor imaging and neuroleptic drug response. *Journal of Clinical Psychiatry*, 57, 84-88.
- Kapur, S., Remington, G., Jones, C., e.a. (1996). High levels of dopamine D_2 receptor occupancy with low-dose haloperidol treatment. A PET study. *American Journal of Psychiatry*, 153, 948-950.
- Kapur, S., Remington, G., Zipursky, R.B., e.a. (1995). The D_2 dopamine receptor occupancy of risperidone and its relationship to extrapyramidal symptoms. A PET study. *Life Sciences*, 57, PL103-PL107.
- Kapur, S., Zipursky, R.B., & Remington, G. (1999). Clinical and theoretical implications of 5-HT $_2$ and D_2 receptor occupancy of clozapine, risperidone, and olanzapine in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 156, 286-293.
- Knable, M.B., Heinz, A., Raedler, T., e.a. (1997). Extrapyramidal side effects with risperidone and haloperidol at comparable D_2 receptor occupancy levels. *Psychiatry Research*, 75, 91-101.
- Küfferle, B., Brücke, T., Topitz-Schratzberger, A., e.a. (1996). Striatal dopamine-2 receptor occupancy in psychotic patients treated with risperidone. *Psychiatry Research*, 68, 23-30.
- Küfferle, B., Tauscher, J., Asenbaum, S., e.a. (1997). IBZM SPECT imaging of striatal dopamine-2 receptors in psychotic patients treated with the novel antipsychotic substance quetiapine in comparison to clozapine and haloperidol. *Psychopharmacology*, 133, 323-328.
- Lavalaye, J., Linszen, D.H., Booij, J., e.a. (1999). Dopamine D_2 receptor occupancy by olanzapine or risperidone in young patients with schizophrenia. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 92, 33-44.
- Louwerens, J.W., & Korf, J. (1994). Beeldvorming van fysiologische processen bij schizofrenie: PET en SPECT. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 36, 747-761.
- Nordström, A.L., Farde, L., Nyberg, S., e.a. (1995). D_1 , D_2 , and 5-HT $_2$ receptor occupancy in relation to clozapine serum concentration. A PET study of schizophrenic patients. *American Journal of Psychiatry*, 152, 1444-1449.

- Nordström, A.L., Farde, L., Wiesel, F.A., e.a. (1993). Central D₂-dopamine receptor occupancy in relation to antipsychotic drug effects. A double-blind PET study of schizophrenic patients. *Biological Psychiatry*, 33, 227-235.
- Nordström, A.L., Nyberg, S., Olsson, H., e.a. (1998). Positron emission tomography finding of a high striatal D₂ receptor occupancy in olanzapine-treated patients. *Archives of General Psychiatry*, 55, 283-284.
- Nyberg, S., Eriksson, B., Oxenstierna, G., e.a. (1999). Suggested minimal effective dose of risperidone based on PET-measured D₂ and 5-HT_{2A} receptor occupancy in schizophrenic patients. *American Journal of Psychiatry*, 156, 869-875.
- Pickar, D., Su, T.P., Weinberger, D.R., e.a. (1996). Individual variation in D₂ dopamine receptor occupancy in clozapine-treated patients. *American Journal of Psychiatry*, 153, 1571-1578.
- Pilowsky, L.S., Busatto, G.F., Taylor, M., e.a. (1996). Dopamine D₂ receptor occupancy in vivo by the novel atypical antipsychotic olanzapine – a ¹²³I IBZM single photon emission tomography (SPET) study. *Psychopharmacology*, 124, 148-153.
- Pilowsky, L.S., Costa, D.C., Ell, P.J., e.a. (1993). Antipsychotic medication, D₂ dopamine receptor blockade and clinical response. A ¹²³I IBZM SPET (single photon emission tomography) study. *Psychological Medicine*, 23, 791-797.
- Raedler, T.J., Knable, M.B., Lafargue, T., e.a. (1999). In vivo determination of striatal dopamine D₂ receptor occupancy in patients treated with olanzapine. *Psychiatry Research*, 90, 81-90.
- Remington, G., Kapur, S., & Zipursky, R. (1998). APA practice guideline for schizophrenia. Risperidone equivalents. *American Journal of Psychiatry*, 155, 1301-1302.
- Scherer, J., Tatsch, K., Schwarz, J., e.a. (1994). D₂-dopamine receptor occupancy differs between patients with and without extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 90, 266-268.
- Tauscher, J., Küfferle, B., Asenbaum, S., e.a. (1999). In vivo ¹²³I IBZM SPECT imaging of striatal dopamine-2 receptor occupancy in schizophrenic patients treated with olanzapine in comparison to clozapine and haloperidol. *Psychopharmacology*, 141, 175-181.
- Verhoeff, N.P. (1999). Radiotracer imaging of dopaminergic transmission in neuropsychiatric disorders. *Psychopharmacology*, 147, 217-249.
- Wolkin, A., Barouche, F., Wolf, A.P., e.a. (1989). Dopamine blockade and clinical response. Evidence for two biological subgroups of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 146, 905-908.

AUTEURS

J. LAVALAYE is assistent in opleiding, afdeling Nucleaire Geneeskunde, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam.

L. DE HAAN is psychiater in de Adolescentenkliniek, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam.

D.H. LINSZEN is psychiater en hoogleraar psychiatrie bij het Academisch Medisch Centrum, Adolescentenkliniek te Amsterdam.

Correspondentieadres: J. Lavalaye, afdeling Nucleaire Geneeskunde, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam. Telefoon: (020) 5662775, fax: (020) 6976508.

E-mail: j.lavalaye@amc.uva.nl.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 28-8-2000.

SUMMARY

Dopamine receptor occupancy by antipsychotic medication, an overview of SPECT and PET research – J. Lavalaye, L. de Haan, D.H. Linszen –

By means of literature search, an overview of neuroimaging research on dopamine D_2 receptor occupancy by antipsychotic medication has been framed. Single photon emission computed tomography (SPECT) and positron emission tomography (PET) techniques are useful to determine the occupancy of dopamine receptors by antipsychotic drugs in vivo. Clozapine and possibly quetiapine appear to result in low D_2 receptor occupancy though being effective. These techniques have led to a better insight in the relation between dosages of antipsychotic drugs, therapeutic effect, and the occurrence of extrapyramidal side effects.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 44 (2002) 1, 39-44]

KEYWORDS antipsychotics, dopamine, PET, SPECT