

Aus der
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie - Campus Mitte
und der
Klinik für Strahlenheilkunde - Campus Virchow-Klinikum
Medizinische Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Der Einfluss von Cortisol auf neuronale Metaboliten

Eine magnetresonanzspektroskopische Untersuchung

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von Michael Scheel
aus Leipzig

Gutachter:

1. Priv.-Doz. Dr. med. A. Ströhle
2. Prof. Dr. med. H.-Chr. Deter
3. Prof. Dr. M. Kellner

Datum der Disputation: 16.06.2008

Abstract

Introduction: Known neurodegenerative effects of corticosteroids are thought to be responsible for the negative cognitive effects of chronic elevated concentrations of the stresshormone cortisol. Especially impairment of declarative hippocampus associated learning has been shown. With magnetic resonance spectroscopy it is possible to determine concentrations of some neuronal metabolites in-vivo, non-invasive and locally. These metabolites can give information on certain cellphysiologic properties of the region studied, e.g. N-Acetylaspartate, as a marker for neuronal integrity, choline containing compounds as a marker for membran turnover and (phospho)-creatine, as a marker for the energy metabolism. So far reported results on the effects of corticosteroid exposition on the concentration of these metabolites have been inconsistent and partly contradictory.

Methods: The effect of a 4 day cortisol exposition (160 mg/d) in 21 healthy male volunteers on the concentration of neuronal metabolites was studied. The study design used was a double-blind Crossover-Design with baseline measurements under each condition. Spectroscopic measurements were performed in 4 distinct brain regions, i.e. gyrus cinguli posterior, right frontal white matter, left and right anterior hippocampus. Since the neurodegenerative effects a decrease of the NAA concentrations was expected, especially in those brainregions with a high expression of corticosteroid receptors, e.g. hippocampal areas.

Results: For none of the investigated metabolites a corticosteroid induced increase or decrease of the metabolite concentration could be demonstrated. Statistically significant differences between the cortisol and placebo condition are at least partly due to a change during the placebo condition. Similar no cortisol induced change in water concentration, as it has been suggested in the literature, could be found.

Discussion: None of the so far reported results on the effects of cortisol on neuronal metabolites can be supported. The corticosteroid exposure used could have been to low or to short to induce changes in the metabolite concentrations to be measurable by this method. The inconsistency of the reported results in the literature demonstrate the necessity of more standardized measure and analysis protocols to improve reliability and comparability of magnetic resonance spectroscopic measurements.

keywords: cortisole, hydrocortisone, magnetic resonance spectroscopy, neurodegeneration, hpa-axis

Abstract

Einführung: Neurodegenerative Effekte des Stresshormons Cortisol sind bereits seit längerem bekannt. Der negative Einfluss auf kognitive Funktionen bei chronisch erhöhten Cortisolkonzentrationen wird hiermit in Verbindung gebracht. Insbesondere Beeinträchtigung von deklarativen hippocampus-assoziierte Gedächtnisleistungen sind hier mehrfach nachgewiesen worden. Magnetresonanztomographische Untersuchungen erlauben es in-vivo und nicht-invasiv, die Konzentration von verschiedenen neuronalen Metaboliten, die als Marker für bestimmte zellphysiologische Vorgänge gelten, lokal für verschiedene Hirnregionen zu bestimmen. Die wichtigsten messbaren Metabolite sind N-Acetylaspartat, als Marker für neuronale Integrität, Cholinenthaltende Verbindungen, das Membranumbauprozesse anzeigt und (Phospho)-Creatin, als Ausdruck des Energiehaushalt der untersuchten Region. Die Ergebnisse der bisherigen Arbeiten, die den Effekt von Corticosteroiden auf die Konzentration spektroskopisch meßbarer Metabolite untersuchten, sind uneinheitlich und zum Teil widersprüchlich.

Methoden: Die vorliegende Arbeit hat an gesunden Probanden den Effekt einer mittelfristigen Cortisolkonzentrationserhöhung auf die Konzentration von neuronalen Metaboliten untersucht. Hierfür wurden 21 Probanden in einem doppelblinden Cross-Over-Design inklusive zweifacher Baselinebestimmung untersucht. Spektroskopien wurden in vier verschiedenen Hirnregionen (Gyrus cinguli posterior, rechte frontale weiße Substanz, linker und rechter anteriorer Hippocampus) vor und nach einer Placebo- bzw. Cortisolbehandlung (160 mg/d über 4 Tage) durchgeführt. Aufgrund der bekannten neurodegenerativen Effekte wurde eine Verminderung der NAA-Konzentration, insbesondere in Bereichen mit hoher Expression von Corticosteroidrezeptoren als Hypothese überprüft.

Ergebnisse: Für keinen der untersuchten Metaboliten konnte eine Konzentrationsveränderung unter Cortisol im Vergleich zu Placebo sicher nachgewiesen werden. Signifikante Unterschiede zwischen Cortisol- und Placebobedingung beruhen zumindest zum Teil auf einer Konzentrationsveränderung auch unter Placebo. Es konnte, wie in der Literatur diskutiert, auch keine Veränderungen der Wasserkonzentration unter Corticosteroidexposition magnetresonanztomographisch nachgewiesen werden.

Diskussion: Aufgrund des fehlenden Nachweises einer Konzentrationsveränderung könne die bisherigen Ergebnisse nicht unterstützt werden. Die vorgenommene Höhe und Dauer der Cortisolexposition war eventuell nicht ausreichend, um mit dieser Methode nachweisbare Konzentrationsveränderungen zu bewirken. Die zum Teil widersprüchlichen Ergebnisse in der Literatur zu diesem Thema machen deutlich, dass einheitliche Mess- und Analysestandards notwendig sind, um die Reliabilität und Vergleichbarkeit magnetresonanztomographischer Untersuchungen zu verbessern.

Schlagwörter: Cortisol, Hydrocortison, Magnetresonanztomographie, Neurodegeneration, HPA-Achse,

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung und Hypothesen	1
1.1	Synthese, Wirk- und Regulationsmechanismen von Cortisol	1
1.1.1	Synthese	1
1.1.2	Wirkmechanismen	2
1.1.3	Regulationssysteme	3
1.2	Beeinflussung neuronaler Funktion und kognitiver Leistungsfähigkeit . . .	9
1.2.1	Neurodegeneration	9
1.2.2	Einfluss auf kognitive Leistungen	10
1.2.3	Cortisol und psychiatrische Erkrankungen	12
1.3	Magnetresonanz-Spektroskopie	16
1.3.1	Physikalische Grundlagen	17
1.3.2	Chemische Verschiebung	19
1.3.3	Ortsselektion	20
1.3.4	Quantifizierung der Metabolitenkonzentrationen	21
1.3.5	Neuronale Metabolite	23
1.4	Cortisol und H-MRS im Gehirn	30
1.5	Hypothesen	34
2	Material und Methoden	35
2.1	Rekrutierung, Ein- und Ausschlußkriterien	35
2.2	Studiendesign und zeitlicher Ablauf	36
2.3	Magnetresonanzspektroskopische Messungen	37
2.4	Bestimmung der Serum-Cortisolkonzentration	42
2.5	Statistische Analyse	42
3	Ergebnisse	43
3.1	Stichprobenbeschreibung	43
3.2	Veränderung der Serum-Cortisolkonzentration	44
3.3	Spektroskopische Ergebnisse	45
4	Diskussion	57
5	Zusammenfassung	63

Abbildungsverzeichnis

1.1	Syntheseschritte der Cortisolbildung	2
1.2	Cortisol-Plasmaspiegel im Tagesverlauf	4
1.3	Beispiel eines mit LCModel analysierten MR-Spektrums	23
1.4	Strukturformel von N-Acetylaspartat	24
1.5	Strukturformel von Cholin	25
1.6	Strukturformel von Creatin und Phospho-Creatin	26
1.7	Strukturformel von myo-Inosit	28
1.8	Strukturformel von Glutamin und Glutamat	29
2.1	Voxelpositionierung	38
2.2	LCM-Output Gyrus cinguli posterior	40
2.3	LCM-Output Weiße Substanz rechts frontal	40
2.4	LCM-Output Linker Anteriorer Hippocampus	41
2.5	LCM-Output Rechter Anteriorer Hippocampus	41
3.1	Cortisolkonzentration	44
3.2	N-Acetylaspartat	47
3.3	Cholin	49
3.4	Creatin	51
3.5	Inosit	53
3.6	Glutamin/Glutamat	55

Tabellenverzeichnis

1.1	Regionale Metabolitenkonzentrationen im Gehirn	29
1.2	Übersichtstabelle bisheriger Arbeiten	33
2.1	Parameter der MR-Sequenzen	37
3.1	Beschreibung der Stichprobe	43
3.2	Serumcortisol-Konzentration	44
3.3	Qualität der Spektren	45
3.4	Konzentration N-Acetylaspartat	46
3.5	Konzentration Cholinenthaltender Verbindungen	48
3.6	Konzentration von Creatin+Phosphocreatin	50
3.7	Konzentration myo-Inosit	52
3.8	Konzentration von Glutamin+Glutamat	54
3.9	Nicht unterdrückte Wasserresonanz	56

Abkürzungen

11-beta-HSD	11-beta-Hydroxysteroid-Dehydrogenase
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
CRH	Corticotropes Releasing Hormon
FID	Free Induction Decay
FWHM	Full width at half maximum
FSPGR	Fast spoiled gradient echo
GCR	Glucocorticoider Rezeptor
MCR	Mineralocorticoider Rezeptor
MR	Magnetresonanz
MRI	Magnetic Resonance Imaging
MRT	Magnetresonanz Tomographie
MRS	Magnetresonanz Spektroskopie
TMS	Tetramethylsilan
ppm	parts per million
PVN	Nuclei paraventriculares
PRESS	Point-Resolved Spectroscopy
SNR	Signal-to-Noise Ratio
STEAM	Stimulated-Echo Acquisition Mode

Danksagung

Ich möchte mich an erster Stelle bei meinem Doktorvater Herrn PD Dr. Andreas Ströhle für die intensive und sehr gute Betreuung während der gesamten Arbeit an dieser Dissertation bedanken. Bei Fragen und Problemen immer ansprechbar hat Dr. Ströhle eine ausgesprochen freundliche und angenehme Arbeitsatmosphäre geschaffen.

Mein besonderer Dank gilt auch Herrn PD Dr. rer. nat. Dipl.-Chem. Harald Bruhn, der mich bei den MR-Spektroskopie-Untersuchungen unterstützt hat. Nur durch seine langjährige Erfahrung und fundiertes Wissen auf diesem Gebiet konnten die Messung die angestrebte hohe Qualität erreichen.

Ein großer Dank geht an meine Eltern, die es mir immer ermöglicht haben einen selbst gewählten Weg zu gehen und in vielfältiger Weise an dieser Arbeit ihren Anteil haben.

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

Selbständigkeitserklärung

Ich versichere hiermit eidesstattlich, dass ich die vorliegende Dissertation selbstständig und ohne unzulässige Hilfen verfasst, die zugrundeliegende Quellen vollständig gekennzeichnet habe und dass die Arbeit, auch in Teilen, keine Kopie anderer Arbeiten darstellt.

Berlin, den 26. Juni 2008

Michael Scheel