

1 Einleitung und Hypothesen

Zu Beginn der vorliegenden Arbeit soll ein Überblick über das Steroidhormon Cortisol und verschiedene Regulationsmechanismen gegeben werden. Im weiteren versucht die Arbeit aus der Fülle der Literatur zum Einfluß von Cortisol auf kognitive Funktionen und Nervenzellfunktion die wichtigsten Erkenntnisse zusammenzufassen. Im Anschluß werden die physikalischen Grundlagen der Protonen-Magnetresonanztomographie skizziert und eine Charakterisierung der wichtigsten mit dieser Methode meßbaren Metaboliten vorgenommen. Die Einleitung schließt mit einer Zusammenfassung der bisherigen magnetresonanztomographischen Untersuchungen zu Effekten von Cortisol auf die Konzentration von neuronalen Metaboliten.

1.1 Synthese, Wirk- und Regulationsmechanismen von Cortisol

1.1.1 Synthese

Cortisol wurde erstmals in den dreißiger und vierziger Jahren des 20. Jahrhunderts in seiner Struktur und Wirkungsweise beschrieben. Es ist eines der wichtigsten Steroidhormone, die vom menschlichen Körper gebildet werden, und ist das zentrale Regulationshormon der hormonellen Stressantwort. Die Isolierung und Identifikation von Cortisol, zusammen mit den Erkenntnissen um die Wirkungsweise der Katecholamine des Nebennierenmarkes, stellten das von Walter B. Cannon [23] entwickelte Konzept der *Homöostase* und den von Hans Selye [148] eingeführten Begriff der *Stressreaktion* auf eine biologisch-hormonelle Basis.

Neben Cortisol bildet der menschliche Körper noch eine Vielzahl anderer Steroidhormone. Diese werden in Sexualhormone und Corticosteroide, die in der Nebennierenrinde gebildet werden, eingeteilt. Die Corticosteroide werden nochmals in Mineralocorticoide und Glucocorticoide unterteilt. Dabei ist diese Einteilung beziehungsweise die Trennung zwischen diesen Gruppen etwas willkürlich, da Sexualhormone zum Beispiel auch in der Nebennierenrinde gebildet werden und Cortisol, das wichtigste menschliche Glucocorticoid, auch mineralocorticoide Eigenschaften besitzt.

Cortisol wird von Zellen der Zona fasciculata der Nebennierenrinde produziert. Die Biosynthese aller Steroidhormone erfolgt aus der gemeinsamen Vorstufe Pregnenolon, das durch Cholesterindesmolase aus Cholesterin gebildet wird. Dies ist gleichzeitig der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Cortisolbiosynthese. Pregnenolon wird im folgenden zu Progesteron umgewandelt, aus dem dann durch weitere enzymatisch katalysierte Hydroxylierungen an den Kohlenstoffatomen 17 und 21 sowie 11 Cortisol entsteht [93] (siehe Abbildung 1.1).

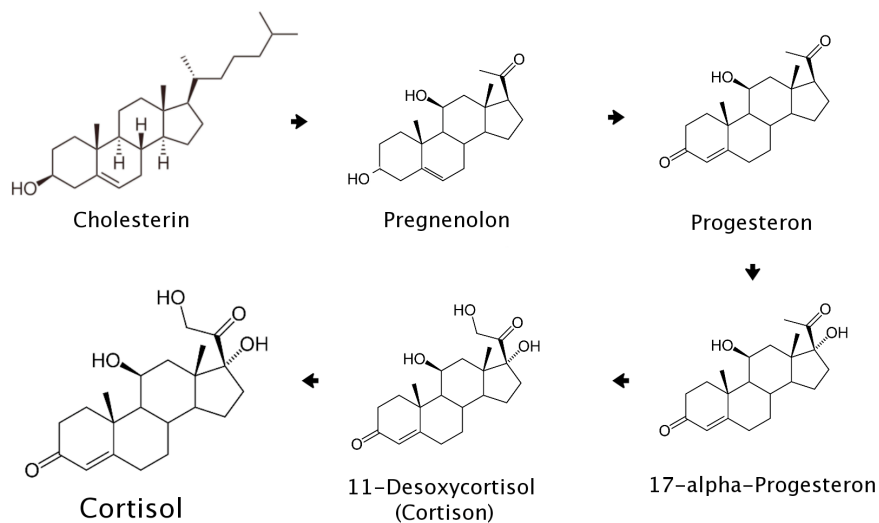


Abbildung 1.1: Syntheseschritte der Cortisolbildung

1.1.2 Wirkmechanismen

Für die Erklärung und Differenzierung der Effekte von Cortisol und anderen Corticosteroiden war die Entdeckung der verschiedenen Corticosteroid-Rezeptoren von entscheidender Bedeutung.

Hierbei werden zwei verschiedene Subtypen der Corticosteroid-Rezeptoren unterschieden: Glucocorticoid-Rezeptoren (GCR) und Mineralcorticoid-Rezeptoren (MCR) [128]. Zu beachten ist, daß diese Einteilung, anders als die Rezeptor-Bezeichnung es vermuten lässt, kein eindeutiges Substrat-Rezeptor-Verhalten beschreibt, sondern der MCR ein hochaffiner Rezeptor sowohl für Mineralocorticoide als auch für Glucocorticoide ist. Für

den GCR hingegen wurde eine im Vergleich sehr viel niedrigere Affinität für Glucocorticoide und eine noch geringere Affinität für Mineralocorticoide nachgewiesen [46].

Sowohl der GCR als auch der MCR sind Teil eines großen intrazellulären Multiprotein-Komplexes aus verschiedenen Hitze-Schock-Proteinen [152] und wirken als ligandenabhängige Transkriptionsfaktoren. Die Bindung von Corticosteroiden bewirkt eine Konformationsänderung und damit Aktivierung des Rezeptors. Dieser aktivierte Rezeptor löst sich vom Protein-Komplex und gelangt vom Zytoplasma in den Zellkern. Dort bewirkt er, vermittelt durch Hormon-Antwort-Elemente, eine vermehrte bzw. verminderte Transkription von Genen [3]. Sowohl GCR und MCR binden als dimere Komplexe an identische Hormon-Antwort-Elemente. Dennoch unterscheiden sich die im weiteren Verlauf gebildeten DNA-Produkte. Man geht davon aus, daß dies über unterschiedliche Interaktionen mit Transkriptionsfaktoren realisiert wird und daß die unterschiedliche Wirkung am ehesten auf Strukturunterschiede im N-terminalen Ende der Primärstruktur der Rezeptoren beruhen, der Region in der sich beide Rezeptoren am deutlichsten unterscheiden [58, 59].

Neben diesem klar genomischen Wirkmechanismus wurden in den letzten Jahren, insbesondere in der neurowissenschaftlichen Literatur, auch nicht-genomische Interaktionen von Corticosteron und anderen Steroidverbindungen diskutiert. Nachgewiesen werden konnte die allosterische Interaktion von Steroidverbindungen mit membranständigen Rezeptoren und Ionenkanälen [162]. Ob dies neben der genomischen Wirkung ein möglicher Mechanismus ist, der auch für neurodegenerative Effekte bei exzessiver Glucocorticoidstimulation relevant ist, wird derzeit untersucht [59].

1.1.3 Regulationssysteme

HPA-System

Mit der Entdeckung und Isolierung von Adrenocorticotropem Hormon (ACTH) [87] und von Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) [169] wurde der zentrale Regulationsmechanismus der Cortisolsekretion aufgeklärt.

Das von Zellen der hypothalamischen Nuclei paraventriculares gebildete CRH wird in die Portalvenen der Adenohypophyse ausgeschüttet. CRH bewirkt seinerseits eine vermehrte Ausschüttung von ACTH in Zellen der Adenohypophyse. ACTH bindet an Zellen der Zona fasciculata der Nebennierenrinde und bewirkt über cAMP-Signaltransduktion eine vermehrte Synthese von Steroidhormonen [30]. Insbesondere der initiale Schritt der

Steroidhormonbildung, die Bildung von Pregnenolon aus Cholesterin wird dabei stimuliert [151] (siehe Abbildung 1.1). Die konsekutiv erhöhte Plasmacortisolkonzentration schließt den Regelkreis über negative Rückkopplungsmechanismen auf Hypothalamus und Hypophyse [60] und führt zu einem Ende der Stressantwort [24, 27].

Das Maximum der Glucocorticoid-Konzentration findet sich je nach speziestypischem Aktivitätsverhalten immer etwas vor der Hauptaktivitätsperiode, beim Menschen also in den frühen Morgenstunden, bei nachtaktiven Nagern in den Abendstunden. Der Organismus wird somit durch die vermehrte Ausschüttung auf die kommende Aktivitätsphase hormonell vorbereitet.

Diese circadiane Rhythmik beruht auf der tageszeitlichen Schwankung der Ausschüttungsfrequenz von ACTH und CRH [175]. Sie erreicht gegen 8 Uhr morgens ein Maximum und ist zwischen 24 und 4 Uhr am niedrigsten [93]. Neben diesem circadianen Rhythmus wird das Stresshormonsystem auch situationsabhängig aktiviert und führt über denselben Regelkreis zu kurzfristigen Erhöhungen der Cortisolkonzentration.

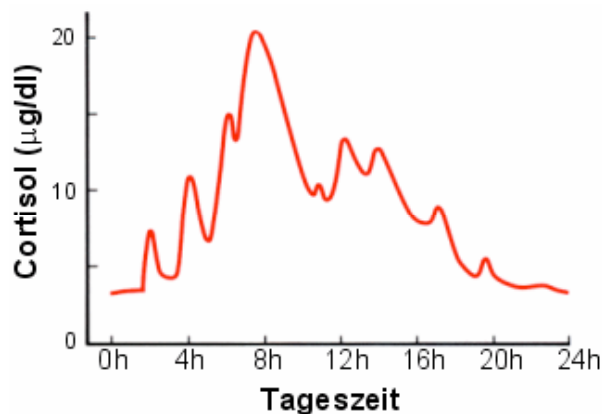


Abbildung 1.2: Cortisol-Plasmaspiegel im Tagesverlauf

Dieses Regulationsmodell des Hypothalamisch-Hypophysär-Adrenalen Stressantwortsystems (HPA-Achse) wird erweitert durch zahlreiche andere Regulationsmechanismen. So unterliegen die CRH-bildenden Zellen der Nuclei paraventriculares modulierenden Einflüssen aus einer Reihe von verschiedenen Hirngebieten, darunter Amygdala, Hippocampus, Präfrontaler Cortex und auch einige Kerngebiete des Hirnstamms [71], so

daß ein ausgedehntes neuronales Netzwerk in die Regulation der Stressantwort über die Beeinflussung der CRH-Sekretion eingreift [153].

Im allgemeinen geht man von einer inhibitorischen Wirkung von Hippocampus und Präfrontalem Cortex auf die CRH- und ACTH-Sekretion aus. Der Amygdala werden vor allem HPA-aktivierende Funktionen zugeschrieben [76].

Ebenso unterliegt die Bildung und Ausschüttung von ACTH in der Hypophyse weiteren Regulationen durch eine Vielzahl von Neuropeptiden. So wirkt zum Beispiel atriales natriuretisches Peptid (ANP), ein Peptid das von Herzvorhof-Myozyten und verschiedenen Hirnregionen gebildet wird, sowohl inhibitorisch auf die Sekretion von ACTH als auch von CRH und Cortisol [161]. Anti-Diuretisches-Hormon (ADH), auch als Vasopressin bezeichnet, dagegen verstärkt die Sekretion von ACTH um ein Vielfaches [52, 131, 177].

Regulation der intrazerebralen Cortisolsekretion

Die Plasmacortisolkonzentration des Menschen beträgt im Mittel zwischen 55 und 190 nmol/l Gesamt-Cortisol beziehungsweise zwischen 5 und 23 nmol/l freies, nicht gebundenes Cortisol [93]. Die Cortisolkonzentration im Liquor und damit näherungsweise auch die intrazerebrale Cortisolkonzentration erreicht nur etwa 5-10% Serumcortisolkonzentration [56]. Freies Cortisol überwindet als lipophiles Molekül relativ leicht Zellmembranen und damit theoretisch auch die Blut-Hirn-Schranke. Daß der gerade beschriebene Konzentrationsunterschied dennoch aufrechterhalten werden kann, beruht im wesentlichen auf zwei Mechanismen.

Zum einen wird Cortisol im Blut überwiegend an das α -Glykoprotein Transcortin gebunden transportiert und ist in dieser gebundenen Form inaktiv. In der gebundenen Form kann Cortisol die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden.

Zum anderen findet durch ein Multidrug-Resistance-Protein (MDR-P-Glykoprotein), einem membranständigen Transporter der Blut-Hirn-Schranke, der Cortisol über einen aktiven Transportprozess daran hindert nach intrazerebral zu gelangen, eine weitere Regulation der intrazerebralen Cortisolkonzentration statt [77].

Bei einem Anstieg der Serumcortisolkonzentration, zum Beispiel im Rahmen einer Stressreaktion, kommt es allerdings zu einem dysproportionalen Anstieg der intrazerebralen Cortisolkonzentration, da dann kurzfristig die Bindungskapazität der Transport-

und Bindungsproteine überschritten wird und wesentlich mehr Cortisol die Blut-Hirn-Schranke überwindet [59].

Der Einfluß der Multidrug-Resistance-Proteine hinsichtlich neurodegenerativer Effekte wurden in Knock-Out-Mäusen untersucht. Mäuse, in denen dieses Transportprotein ausgeschaltet wurde, zeigten eine deutliche intrazerebrale Akkumulation von Corticosteroiden. Interessant ist an diesem Transporter, der exogene Steroidhormone wie Dexamethason und auch Cortisol bindet und transportiert, daß Corticosteron kein Substrat für diesen Transporter darstellt. Es gibt Hinweise darauf, daß dieser Transporter auch in der menschlichen Blut-Hirn-Schranke existiert. Obwohl beim Menschen Corticosteron in sehr viel geringerer Konzentration vorliegt, muß die intrazerebrale Wirkung von Corticosteron beim Menschen eventuell neu diskutiert werden [77, 103].

Corticosteroidrezeptoren im Gehirn

Die beiden oben beschriebenen verschiedenen Corticosteroidrezeptor-Typen zeigen im Gehirn eine unterschiedliche Verteilung. GCR finden sich im menschlichen Gehirn nahezu ubiquitär. Relative Anreicherungen bestehen in den CRH-produzierenden Neuronen des Hypothalamus und in der Hypophyse. MCR dagegen finden sich in relativ strenger Lokalisierung nur in bestimmten Kerngebieten des Hypothalamus und in besonders hoher Dichte im Hippocampus und anderen limbischen Strukturen, wie in der Area septalis lateralis und den Corpora amygdalae, darüberhinaus auch in Gebieten des frontalen Cortex [129].

Wie bereits oben erwähnt, unterscheiden sich diese beiden Rezeptortypen jedoch nicht im Sinne einer spezifischen Substrataffinität für Gluco- beziehungsweise Mineralocorticoide, sondern der sogenannte MCR zeichnet sich durch eine sehr viel höhere Affinität aus.

Aufgrund dieser hohen Affinität sind MCR schon bei relativ geringen Cortisolkonzentrationen nahezu vollständig besetzt. Erst bei weiterer Erhöhung der Cortisolkonzentration werden zunehmend auch GCR aktiviert. Vor diesem Hintergrund geht man davon aus, daß die MCR den Basal-Tonus der Cortisolsekretion regulieren und GCR wesentlich für das Beenden einer akuten Stressantwort verantwortlich sind [34, 61, 71].

Regulation der intrazellulären Cortisolkonzentration

Neben der übergeordneten Regulation durch das HPA-System und der speziellen intrazerebralen Regulation der Cortisolkonzentration ist ein weiterer Mechanismus der Konzentrationsregulation auf intrazellulärer Ebene bekannt.

Lange wurde diskutiert, wie Aldosteron als Mineralcorticoid bei deutlich geringeren Serumkonzentrationen im Vergleich zu Cortisol überhaupt eine spezifische Wirkung entfaltet, da der MCR, wie oben beschrieben, nicht zwischen Glucocorticoiden und Mineralocorticoiden unterscheidet. Diese Frage der selektiven Aldosteronwirkung trotz wesentlich höherer Plasmacortisolkonzentrationen konnte mit der Entdeckung der beiden gegensätzlich wirkenden Enzyme 11- β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase-Typ (11- β -HSD) 1 und 2 aufgeklärt werden.

11- β -HSD1 aktiviert Cortison, die inaktive 11-keto-Vorläufersubstanz von Cortisol, in einer enzymatischen Reduktionsreaktion. Dieses Enzym wird vor allem in metabolisch besonders aktiven Geweben (z.B. Leber, Fettgewebe) exprimiert und kann damit die intrazelluläre Cortisolkonzentration wesentlich erhöhen.

Im Gegensatz dazu kommt es in Zellen, in denen 11- β -HSD2 exprimiert wird, zu einer Deaktivierung von Cortisol zu Cortison und somit zu einer deutlichen intrazellulären Verringerung der Cortisolkonzentration. Das Mineralcorticoid Aldosteron ist für dieses Enzym kein Substrat. 11- β -HSD2 wird insbesondere von Geweben exprimiert, die in hohem Maße durch Aldosteron reguliert werden, zum Beispiel Niere, Colon und Schweißdrüsen [132]. Dort verhindert es die Aktivierung des MCR durch Cortisol und ermöglicht somit in diesen Zellen erst die Regulation durch Aldosteron [43]. Die Wirkung von Aldosteron auf den MCR unterscheidet sich also nicht aufgrund einer spezifischen Rezeptoraffinität, sondern beruht auf der enzymatischen Inaktivierung von Cortisol im Cytosol durch 11- β -HSD2.

Im Gehirn findet sich eine unterschiedliche Expression beider Enzyme. 11- β -HSD2 wird im erwachsenen Gehirn nur in Kerngebieten exprimiert, die direkt mit der Elektrolyt- und Wasserregulation in Zusammenhang gebracht werden. 11- β -HSD1 hingegen wird in wesentlich höherem Maße und verschiedenen Hirnregionen exprimiert. Lokale Anreicherungen finden sich im Hippocampus, einer Struktur, die wesentlich im Zusammenhang mit bestimmten Lernprozessen steht.

Zusammenfassung der beschriebenen Regulationsmechanismen der Cortisolkonzentration auf den verschiedenen Ebenen:

1. Übergeordnete Regulation von Ausschüttung und Synthese durch den Hypothalamisch-Hypophysär-Adrenalen Regelkreis
2. Regulation der intrazerebralen Cortisolkonzentration durch Bindung an Transcortin und aktiven Transport durch Multidrug-Resistance Glykoproteine
3. Unterschiede in der Wirkung auf DNA-Ebene, aber auch nicht-genomische Interaktion der beiden Corticosteroid-Rezeptortypen, dabei deutliche konzentrationsabhängige Aktivierung der beiden Corticosteroid-Rezeptortypen
4. Intrazelluläre Regulation der Cortisolkonzentration durch 11- β -Hydroxysteroid-Dehydrogenasen

1.2 Beeinflussung neuronaler Funktion und kognitiver Leistungsfähigkeit

1.2.1 Neurodegeneration

Bereits Ende der sechziger Jahre des 20. Jahrhunderts beobachteten Ockenfels und Mühlen erstmals neurodegenerative Effekte nach prolongierten hohen Cortisolkonzentrationen [115]. Die dabei von ihnen entdeckten degenerativen Effekte auf hippocampale Pyramidenzellen und die später unter anderem von Landfield [89] gefundenen Korrelationen zwischen Alter, hippocampaler Degeneration und erhöhter Glucocorticoid-Konzentration waren der Grundstein für ein zentrales Gebiet der neurobiologischen Stressforschung.

Inzwischen ist bekannt, daß sich sowohl ein Mangel als auch ein Überschuss von Cortisol und anderen Steroidhormonen mit glucocorticoiden Eigenschaften negativ auf Gedächtnisleistung und neuronale Zellfunktionen auswirken. Zunächst steigt die Leistungsfähigkeit mit steigendem Glucocorticoidspiegel an, um dann bei noch höheren Konzentrationen wieder abzufallen. Die bisherigen experimentellen Befunde weisen sehr robust diesen Zusammenhang nach.

Zahlreiche Arbeiten belegen inzwischen die pharmakologische oder Stress induzierte Atrophie von Neuronen [51, 59, 95, 96, 154, 174]. Dabei ist der Hippocampus aufgrund der frühzeitig erkannten hohen Expressionsdichte von Glucocorticoidrezeptoren eine der am häufigsten untersuchten Hirnregionen.

Wie bereits von Mühlen und Ockenfels beobachtet, sind vor allem CA3-Pyramidenzellen im Hippocampus und Zellen des Gyrus dentatus besonders anfällig für die degenerativen Cortisolwirkungen [115]. Diese Befunde wurden inzwischen vielfach bestätigt und es wurden differenzierte Befunde für weitere Subregionen des Hippocampus und des limbischen Systems gefunden.

Innerhalb der CA3-Region kommt es unter exzessiver Glucocorticoidstimulation zur Atrophie von Dendriten [96, 97, 102]. NMDA-Rezeptor-Antagonisten können die neurodegenerativen Effekte in dieser Region offenbar verhindern [22]. Neuronen der CA1-Region scheinen durch glucocorticoide Überstimulation eine erhöhte Vulnerabilität gegenüber Hypoxie oder erhöhten Calciumkonzentrationen aufzuweisen [141, 166]. Bekannt ist, daß übermäßige Glutamatstimulation und Calciumexposition eine schädigende Wirkung auf diese Neurone haben. Ob in der direkten oder indirekten Beeinflussung astrozytärer Glutamataufnahme ein weiterer möglicher Schädigungsmechanismus besteht, über

den exzessive Corticosteroidstimulation neurodegenerative Wirkung entfaltet, wird derzeit diskutiert [121]. Für den Gyrus dentatus ergeben die experimentellen Befunde Hinweise darauf, daß durch übermäßige Glucorticoid-Stimulation die Differenzierung und Neurogenese von Vorläuferzellen gestört wird [21, 22].

Ebenfalls gut belegt ist die degenerative Wirkung von chronisch stark erhöhten Cortisolkonzentrationen auf Neuronen im Präfrontalen Cortex [127, 176].

In den Amygdala-Regionen wurde hingegen bereits in mehreren Arbeiten eine Hypertrophie, beziehungsweise vermehrte Dendritenbildung von Neuronen nach Corticosteroidexposition beobachtet [101, 173].

Eine negative Korrelation zwischen Serumglucocorticoidkonzentrationen und Hippocampusvolumen wurde sowohl im Tierversuch als auch beim Menschen nachgewiesen [90].

Auch bei Cushing-Patienten sind die negativen Auswirkungen von langanhaltenden, hohen Cortisolkonzentrationen auf kognitive Leistungen und strukturelle Veränderungen, zum Beispiel Verminderung der Hippocampusvolumina, mehrfach untersucht und nachgewiesen worden. Hier konnte in Nachuntersuchungen nach medikamentöser bzw. operativer Therapie häufig eine Verbesserung sowohl der kognitiven als auch der strukturellen Defizite beobachtet werden [155, 156, 157, 158, 159].

Zellphysiologische Vorgänge, die als Grundlage für kognitive Phänomene wie Gedächtnis und Lernen angesehen werden, werden ebenfalls durch Corticosteroide beeinflusst, zum Beispiel Long-Term-Potentiation [42] und Primed-Burst-Potentiation [41]. Auch hierbei wurde eine umgekehrt-U-förmige Korrelation zwischen Glucorticoidkonzentration und Effizienz dieser Phänomene gefunden. Diese Korrelation wurde auch bei Untersuchungen zur kognitiven Leistungsfähigkeit unter verschiedenen Corticosteroidkonzentrationen gefunden und wird mit einem Optimum des Verhältnisses zwischen MCR- und GCR-Aktivierung in Zusammenhang gebracht.

1.2.2 Einfluss auf kognitive Leistungen

Im Gehirn haben Corticosteroide modulierenden Einfluss auf die Funktion und Aktivität von Neuronen und beeinflussen somit auch wichtige kognitive Funktionen, zum Beispiel Lernen und Gedächtnis. In diesem Zusammenhang haben insbesondere Hippocampus-abhängige Lernformen eine Beeinflussung durch Corticosteroide gezeigt [163].

Glucocorticoide gelten als einer der Hauptrisikofaktoren für die Abnahme an kognitiver Leistungsfähigkeit. Vermutet wird, dass sie den alterungsbedingten neuronalen Abbau und Verlust verschiedener kognitiver Funktionen beschleunigen [142].

Der negative Effekt von stark erhöhten Plasmacortisolspiegeln auf deklarative Gedächtnisleistungen wurde zuverlässig nachgewiesen. Newcomer et. al [114] und Young et. al [185] haben den Effekt einer mittelfristigen medikamentösen Erhöhung von Cortisol auf die kognitive Leistungsfähigkeit bei gesunden Probanden untersucht. Deklarative Gedächtnisleistungen, also das bewußte Abrufen von Fakten oder Ereignissen, sind dabei besonders betroffen und werden durch die erhöhten Cortisolkonzentrationen negativ beeinflusst. Auch Kirschbaum et. al [83] untersuchten Gedächtnisleistungen nach Gabe von 10 mg Cortisol und fanden eine klare Einschränkung deklarativer Gedächtnisleistungen.

Für Arbeitsgedächtnis assoziierte Aufgaben wurde ebenfalls eine negative Beeinflussung durch stark erhöhte Cortisolkonzentrationen mehrfach nachgewiesen [94, 134, 133].

In einer weiteren Untersuchung konnte gezeigt werden, dass verlängerter Stress (> 21 Tage) zu einer deutlichen Abnahme Hippocampus-assoziiierter kognitiver Leistungen und zur Erleichterung von Amygdala-abhängigen Angstkonditionierungen führte [31], was zu den oben genannten Dendritenbildung fördernden Befunden innerhalb der Amygdala passt.

Wie oben beschrieben, wird die intrazelluläre Cortisolkonzentration in hohem Maße durch die Expression von 11- β -HSD1 reguliert. Auch im Hippocampus findet sich eine hohe Expression von 11- β -HSD1. Die Expression von 11- β -HSD2 ist im erwachsenen Gehirn auf nur wenige Kerne beschränkt, die direkt an der Elektrolyt- und Blutdruckregulation beteiligt sind, zum Beispiel dem Nucleus tractus solitarius. Allerdings scheint 11- β -HSD2 von wichtiger Bedeutung für die Gehirnentwicklung zu sein, indem es die inhibierende Wirkung von Glucocorticoiden auf die Zellproliferation verhindert. Eine hohe Expressionsdichte dieses Enzyms findet sich daher neben der Plazenta im fetalen und neonatalen Gehirn [64].

Die unterschiedlichen Wirkungen der beiden 11- β -HSD im Gehirn wurden von Yau et al. im Tiermodell mit Knockout-Mäusen untersucht [178]. Das Ausschalten des 11- β -HSD1 Gens (11- β -HSD1^{-/-}) führte zu verringerten Konzentrationen von hippocampalem Corticosteron, dem wichtigsten Glucocorticoid bei Nagern. Interessanterweise verhinderte das Fehlen dieses Enzyms trotz hyperaktiver HPA-Achse und abgeschwächter Feedback-Regulation, hypertrophierten Nebennieren und erhöhter ACTH- und Cortico-

steron-Konzentration im Serum den alterungsbedingten Abfall kognitiver Leistungen, die man beim Wildtyp dieser Mäuse beobachtet.

Dass 11- β -HSD1 auch im menschlichen Gehirn (Hippocampus, Frontalem Cortex und Kleinhirn) exprimiert wird, konnte von Sandeep et al. nachgewiesen werden. Diese Arbeit beschreibt ebenfalls eine Verbesserung von kognitiven Leistungen durch die medikamentöse Inhibition von 11- β -HSD1 mittels Carbenoxolon in einer kleinen Stichprobe von älteren Probanden und Diabetes-Patienten [140].

1.2.3 Cortisol und psychiatrische Erkrankungen

Die Bedeutung von Regulationsstörungen der HPA-Achse für die Entstehung und Aufrechterhaltung von psychiatrischen Erkrankungen wird seit vielen Jahren intensiv diskutiert und erforscht. Dies gilt insbesondere für den Bereich der depressiven Störungen und Angsterkrankungen, z.B. Panikstörung und Posttraumatische Belastungsstörung [79, 130, 161].

Neben der Bestimmung der Basiskonzentrationen von CRH, ACTH und Cortisol sind zur differenzierteren Bestimmung der funktionellen Aktivität der HPA-Achse Stimulationstest aus der endokrinologischen Funktionsdiagnostik übernommen oder neu etabliert worden, zum Beispiel der CRH-Stimulationstest, der Dexamethason-Suppressionstest, der kombinierte Dexamethason-CRH-Test oder der Metyrapone-Stimulationstest.

Im folgenden sollen einige der Veränderungen des HPA-Hormonsystems, unter Berücksichtigung von Gemeinsamkeiten und Unterschieden bei diesen drei Erkrankungen dargestellt werden.

Depression

Etwa die Hälfte der Patienten mit depressiven Störungen zeigen Veränderungen der basalen ACTH- und Cortisolkonzentration [187] im Sinne eines Hyperkortisolismus mit verminderter Feedback-Regulation.

Ursächlich für diesen chronischen Hyperkortisolismus scheinen mehrere Störungen in der HPA-Regulation zu sein. So werden zum einen erhöhte Konzentrationen von CRH im Liquor bei diesen Patienten nachgewiesen [4, 113]. Zum anderen findet sich eine erhöhte Frequenz der pulsatilen ACTH-Ausschüttung und eine größere Menge Cortisol pro Ausschüttungsimpuls [40]. Aufgrund dieser erhöhten CRH und ACTH-Ausschüttung resultiert eine Hyperaktivität der Nebennierenrinde, die sich in einer sichtbaren Vergrö-

berung der Nebennieren während der depressiven Phasen zeigt und nach erfolgreicher Behandlung nicht mehr nachweisbar ist [137].

Da CRH- und ACTH-Konzentrationen trotz erhöhter Cortisolspiegel ebenfalls erhöht sind, lässt eine Störung der negativen Feedback-Regulation vermuten. Dies wird durch den Nachweis der Downregulation von Glukokortikoid-Rezeptoren unterstützt [65, 66, 69].

Ein interessanter gemeinsamer Aspekt aller drei Erkrankungen ist, dass nach CRH-Stimulation nur eine abgeschwächten ACTH-Antwort im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen erfolgt. Bei Patienten mit einer depressiven Störung erklärte man sich dies durch eine verminderte Rezeptorempfindlichkeit oder Downregulation der CRH-Rezeptoren aufgrund der chronisch erhöhten CRH-Sekretion und eine gesteigerte Feedback-Hemmung auf Hypothalamus-Ebene durch die erhöhten Cortisolspiegel [54, 55].

Carrol et al. haben bei depressiven Patienten das „Escape-Phänomen“ beschrieben, das eine fehlende Suppression der Cortisol-Produktion nach Dexamethason-Exposition beschreibt [25]. Durch die Verwendung verschiedener Dexamethason-Dosierungen konnte die Annahme einer verringerten Feedbacksensitivität ebenfalls unterstützt werden. Im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen sind höhere Dexamethason-Dosierungen notwendig, um eine ähnliche ACTH- und Cortisol-Suppression zu erreichen [108]. Diese Beobachtungen haben Versuche nach sich gezogen, den Dexamethason-Hemmtest als diagnostisches Kriterium für die Depression anzuwenden. Aufgrund der geringen Sensitivität des Tests und der Heterogenität des Krankheitsbildes „Depression“ konnte dieser Test zur endokrinologischen Diagnostik der Depression jedoch nicht etabliert werden. Die in der initialen Arbeit [25] berichtete sehr hohe Sensitivität und Spezifität des Dexamethasontest konnte in nachfolgenden Untersuchungen nicht mehr repliziert werden, so dass durch zusätzliche Stimulation mit CRH eine bessere Charakterisierung der Funktionsstörung des HPA-Systems versucht wurde.

Im sogenannten Dexamethason-CRH-Test, in dem nach Vormedikation mit Dexamethason ein CRH-Stimulationstest durchgeführt wird, zeigen depressive Patienten eine unerwartete Reaktion. Es erfolgt im Vergleich zu gesunden Kontrollen eine verstärkte ACTH- und Cortisol-Ausschüttung, obwohl man bei chronisch erhöhten Cortisolkonzentrationen und vermindelter Rezeptorempfindlichkeit eine geringere Stimulierbarkeit erwarten würde [67]. Interessanterweise verschwindet dieser paradoxe Effekt in der Regel unter erfolgreicher antidepressiver Therapie [63]. Eine fehlende Normalisierung wird als prädiktiver Wert für ein erhöhtes Rückfallrisiko diskutiert [187].

Posttraumatische Belastungsstörung

Auch Patienten mit einer Posttraumatischen Belastungsstörung zeigen Veränderungen in der Regulation des HPA-Stresshormonsystem. Zusammenfassend gibt es Hinweise auf eher niedrige basale Cortisolspiegel und eine erhöhte Feedback-Hemmung durch Corticosteroide, obwohl diese Befunde nicht immer repliziert werden konnten. Inwieweit diese Unterschiede Folge oder prädisponierender Faktor für die Erkrankung sind, wird zur Zeit intensiv diskutiert [184]. Es gibt Hinweise darauf, dass die niedrigeren Cortisolkonzentrationen eher als Vulnerabilitätsfaktor zu interpretieren sind und weniger als Folge des traumatischen Ereignisses auftreten [39, 180]. Dies wird durch Untersuchungen gestützt, in denen durch eine Cortisolbehandlung unmittelbar nach dem traumatischen Ereignis das Auftreten von PTSD-Symptomen vermindert werden konnte [143, 124].

Auch bei PTSD-Patienten wurden erhöhte CRH-Konzentrationen im Liquor nachgewiesen [2, 14, 182]. Allerdings zeigen diese Patienten statt einer erhöhten Cortisolkonzentration eine Verminderung der basalen Cortisolausschüttung [2, 13]. Dies ist verbunden mit einer verstärkten Feedback-Hemmung aufgrund einer erhöhten Sensitivität der Glucocorticoid-Rezeptoren [183, 179]. Entsprechend zeigen PTSD-Patienten im Dexamethason-Hemmtest eine verstärkte Suppression der Cortisolkonzentration [181].

Dass die HPA-Veränderungen bei PTSD-Patienten nicht für alle Patienten gleich sind, sondern von verschiedenen Faktoren abhängen und bei der Untersuchung die Heterogenität der Diagnosegruppe PTSD berücksichtigt werden muss, wurde in einer kürzlich erschienen Arbeit demonstriert. In dieser Untersuchung zeigten sich klare Unterschiede in der ACTH-Antwort in Abhängigkeit davon, ob eine Traumatisierung im Kindesalter vorlag oder nicht [111].

Panikstörung

Patienten mit einer Panikstörung zeigen weit weniger Auffälligkeiten der basalen HPA-Regulation. In Stimulation- und Suppressionstests konnte man aber auch hier Veränderungen der HPA-Achse nachweisen. Zum Teil sind die bisher berichteten Ergebnisse hinsichtlich der HPA-Regulation bei Panikstörung allerdings uneinheitlich.

Im Gegensatz zu Depression und PTSD finden sich keine erhöhten CRH Konzentrationen im Liquor [47, 74]. Die Mehrzahl der Studien konnte ebenfalls keine erhöhten basalen Cortisolspiegel nachweisen [32, 78, 145].

Allerdings wurden, wie bei Patienten mit einer depressiven Störung und bei PTSD-Patienten, auch bei Patienten mit einer Panikstörung nach CRH-Stimulation nur eine abgeschwächte ACTH-Ausschüttung beobachtet [68].

Im Dexamethason-CRH-Test zeigten Patienten mit einer Panikstörung, ähnlich wie depressive Patienten, dagegen deutlich höhere ACTH und Cortisol-Konzentrationen nach CRH-Stimulation im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen [45]. Dabei fanden sich in einer Untersuchung etwas niedrigere Werte als bei depressiven Patienten [145]. Eine vor kurzem erschienene Untersuchung konnte diesen Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen allerdings nicht bestätigen [45].

Aus dem Wissen um die endokrinologisch-pathophysiologischen Zusammenhänge bei der Entstehung von psychiatrischen Erkrankungen wie Depression, Panikstörung und posttraumatischer Belastungsstörung lassen sich möglicherweise neben verbesserten diagnostischen Verfahren auch neue medikamentöse Wirkprinzipien ableiten. Eine einzigartige Methode den Metabolismus des Gehirns nicht-invasiv und in vivo zu untersuchen bietet die Konzentrationsbestimmung neuronaler Metabolite mittels magnetresonanzspektroskopischer Methoden. Die physikalischen und technischen Grundlagen sollen im zweiten Teil der Einleitung erläutert werden.

1.3 Magnetresonanz-Spektroskopie

Die MR-Spektroskopie nutzt, wie alle MR-Methoden das Phänomen der magnetischen Kernresonanz. Dieses Phänomen wurde zuerst 1938 von Isidor Rabi beschrieben, der dafür 1944 mit dem Nobelpreis ausgezeichnet wurde [126]. 1946 verbesserten und vereinfachten Felix Bloch und Edward Purcell die von Rabi verwendete Nachweis- und Messmethodik und konnten den von Rabi in molekularer Strahlung nachgewiesenen Effekt auch für Flüssigkeiten und Festkörper zeigen [9, 123]. Bloch und Purcell erhielten für ihre Arbeiten auf diesem Gebiet 1952 gemeinsam den Nobelpreis für Physik.

Die MR-Spektroskopie entwickelte sich in den folgenden Jahrzehnten zu einer weit verbreiteten Analyseverfahren im Bereich der Analytischen Chemie, nicht zuletzt aufgrund der zerstörungsfreien Bestimmung, die eine Weiterverwendung der untersuchten Probe gestattet.

Diese Nicht-Invasivität begründet sicherlich auch die rasante Entwicklung der MRT-Bildgebung, die mit der Entdeckung unterschiedlicher Relaxationszeiten in gesundem und tumorösem Brustdrüsengewebe durch Damadian [35] und den grundlegenden methodischen Arbeiten von Paul Lauterbur [91] und Peter Mansfield [98] begann.

Obwohl Lauterbur und Mansfield bereits in den siebziger Jahren des 20. Jahrhunderts die Anwendung der Magnetresonanz zur Bildgebung am Menschen entdeckten [98, 91] und sich diese Technik rasant entwickelte, werden MR-Spektroskopien am Menschen aufgrund der noch höheren technischen Anforderungen erst seit relativ kurzer Zeit in der klinischen Anwendung durchgeführt. Paul Bottomley führte 1983 die erste MR-Hirn-Spektroskopie am Menschen mit einfachen Oberflächenspulen durch [11].

Während die strukturelle MR-Bildgebung letztlich auf der Lokalisierung und den Relaxationseigenschaften von Gewebwasser und Fett beruht, erlaubt die Magnetresonanzspektroskopie zusätzliche Aussagen über die chemische Zusammensetzung des untersuchten Gewebes. Die MR-Spektroskopie ist damit eine einzigartige Methode, Informationen über den Metabolismus von normalem und pathologisch verändertem Gewebe *in vivo* und nicht-invasiv zu gewinnen [49].

Durch Verbesserung der Gerätetechnik und Etablierung höherer Magnetfeldstärken, verbunden mit Pulssequenz basierten genaueren Lokalisierungsmethoden haben dazu geführt, dass sich die MR-Spektroskopie inzwischen als eine zuverlässige Methode etabliert hat, die zum Beispiel für die klinische Diagnostik von malignen und entzündlichen Prozessen des Gehirns eingesetzt wird.

Ein großer Vorteil der MR-Spektroskopie sind die unter Umständen lange vor strukturellen Auffälligkeiten nachweisbaren Veränderungen der Metabolitenkonzentrationen [36, 138].

Nachteile der Spektroskopie sind, trotz großer Fortschritte in der Vergangenheit, die mangelnde räumliche Auflösung und für viele Fragestellungen noch zu geringe Sensitivität und Genauigkeit dieser Methode.

1.3.1 Physikalische Grundlagen

Die Magnetresonanz beruht auf dem magnetischen Spin einer elementaren Eigenschaft von Atomkernen. Dieser Spin tritt gequantelt auf, das bedeutet dass Spinwerte diskret und nicht kontinuierlich auftreten. Heutzutage werden fast ausschließlich Wasserstoffkerne aufgrund ihres hohen Vorkommens in Wasser und Fettgewebe und ihres relativ starken Spins für die klinische MR-Bildgebung zur Signalerzeugung benutzt.

Man kann den Kernspin als die intrinsische Rotationsbewegung des Kerns auffassen. Jede Bewegung eines geladenen Teilchens, zum Beispiel eines Protons, resultiert in einem, wenn auch sehr kleinen magnetischen Feld. Im Normalfall gleichen sich die entstehenden Magnetfelder durch die zufällige Verteilung der Rotationsachsen in alle Raumrichtungen gegenseitig aus. Bringt man Atomkerne allerdings in ein starkes Magnetfeld, richten sich die Rotationsachsen entlang der Magnetfeldachse aus und es kommt zu einer Nettomagnetisierung des in das Magnetfeld gebrachten Körpers.

Die Kerne richten sich dabei in zwei verschiedenen magnetischen Zuständen in Bezug auf das Hauptmagnetfeld B_0 aus. Einerseits in die energetisch geringfügig günstigere parallele Ausrichtung und zum anderen in die energetisch geringfügig ungünstigere antiparallele Ausrichtung. Der Energieunterschied ΔE zwischen beiden Zuständen hängt von der Stärke des angelegten Magnetfeldes B_0 und dem gyromagnetischen Verhältnis γ ab. \hbar bezeichnet das Plancksche Wirkungsquantum [139].

$$\Delta E = \hbar \cdot \gamma \cdot B_0$$

Von 10^6 Protonen befindet sich bei Raumtemperatur und 1,5 Tesla nur etwa 1 Proton mehr in der energetisch günstigeren Ausrichtung. Bedenkt man allerdings, dass etwa 10^{24} Wasserstoffkerne pro Milliliter Gewebe vorliegen, ergeben sich immerhin 10^{18} Protonen pro ml Gewebe, die zur Nettomagnetisierung dieses Gewebemilliliters beitragen [139].

Alle in das Magnetfeld gebrachten Kerne rotieren um die Achse des Magnetfeldes. Dabei sind die Magnetfeldachsen der Kerne nicht genau identisch mit der Achse des angelegten Magnetfeldes, sondern weichen um wenige Grad von dieser ab. Der Vektor des kernmagnetischen Moments beschreibt daher eine Kreiselbewegung um die Hauptfeld-Magnetfeldachse. Die Frequenz dieser Kreiselbewegung bezeichnet man als Präzessionsfrequenz oder Larmorfrequenz ω . Sie berechnet sich aus der Larmorgleichung.

$$\omega = \gamma \cdot B_0$$

Dabei ist die Larmorfrequenz ω direkt proportional zur Stärke des angelegten Magnetfeldes B_0 und den Materialeigenschaften des untersuchten Kerns, die durch das gyromagnetische Verhältnis γ zusammengefasst werden. Das gyromagnetische Verhältnis ist eine kernspezifische Proportionalitätskonstante und beträgt für Wasserstoffkerne 42,6 MHz/Tesla.

Wird in den magnetisch ausgerichteten Körper ein der Larmorfrequenz entsprechender Hochfrequenzimpuls senkrecht zur Hauptmagnetfeldachse B_0 eingestrahlt, wird die Energie des Hochfrequenz-Impulses auf die Kerne übertragen. Bei diesem Prozess, der eigentlichen Kernspinresonanz, geschieht die Energieübertragung umso effektiver je näher Impulsfrequenz und Larmorfrequenz einander sind.

Die Netto-Magnetisierung des Gewebes wird durch die Energieübertragung ausgelenkt und erzeugt aufgrund der weiterhin bestehenden Rotationsbewegung um die Hauptmagnetfeldachse in der senkrecht zu dieser Achse stehenden Hochfrequenzspule einen oszillierenden magnetischen Fluß und induziert damit eine Wechselspannung mit einer der Larmor-Frequenz entsprechenden Frequenz.

Aufgrund von Wechselwirkungen zwischen den Kernen und der molekularen Umgebung nimmt die rotierende, als Signal meßbare Quermagnetisierung relativ schnell nach dem Anregungsimpuls wieder ab. Dieses abnehmende Signal wird als freier Induktionszerfall (engl. Free-Induction-Decay FID) bezeichnet und ist der Informationsträger der Eigenschaften der untersuchten Probe und Ausgangspunkt für die weitere Datenanalyse.

Die Abnahme des Signals und Rückgang der aktivierten, erhöhten Spinenergieniveaus in den Ausgangszustand wird als Relaxation bezeichnet. Hierbei unterscheidet man Longitudinal- und Transversalrelaxation, die die zeitliche Veränderung von Längs- und Quermagnetisierung beschreiben.

Die je nach molekularer Umgebung unterschiedlichen Relaxationszeiten und die Protonen-Konzentrationen bestimmen wesentlich den FID. Die Analyse des FID ermöglicht damit präzise Aussagen über Menge und molekulare Umgebung der untersuchten Kerne.

1.3.2 Chemische Verschiebung

Durch die Bindungen von Atomen innerhalb eines Moleküls ergeben sich kleinste Veränderungen der Präzessionsfrequenz aufgrund von lokalen Beeinflussungen des Magnetfeldes. Diese Veränderung der Präzessionsfrequenz wird als chemische Verschiebung (engl. Chemical Shift) bezeichnet und ist die Grundlage der MR-Spektroskopie.

Die je nach atomarer Bindung sich verändernde Elektronendichte eines Kerns bewirkt eine geringfügige, lokale Veränderung des Magnetfeldes. Eine hohe Elektronendichte bewirkt eine Abschirmung des untersuchten Kerns vom Magnetfeld und damit eine Verringerung der Magnetfeldstärke. Eine geringere Magnetfeldstärke hat, wie aus der Larmorgleichung zu erkennen ist, eine Verringerung der Präzessionsfrequenz zur Folge.

Anhand der chemischen Verschiebung lassen sich damit Rückschlüsse auf die Bindungspartner des angeregten Kerns ziehen. Die Veränderung der Resonanzfrequenz ist äußerst gering, im Bereich von wenigen Hertz und direkt proportional zur Veränderung der Magnetfeldstärke.

Um ein praktikableres und von der verwendeten Magnetfeldstärke unabhängiges Maß der chemischen Verschiebung zu verwenden, wird die chemische Verschiebung im Verhältnis zu einer Referenzsubstanz gemessen und in parts per million (ppm) angegeben. Als Referenz für die Protonenspektroskopie wird üblicherweise die Resonanzfrequenz von Tetramethylsilan (TMS) benutzt, einer Verbindung bestehend aus einem zentralen Siliziumatom und vier damit verbundenen Methylgruppen. Die chemische Verschiebung σ berechnet sich dabei folgendermaßen:

$$\sigma = \frac{\omega_O - \omega_{TMS}}{\omega_{TMS}} \cdot 10^6 [ppm]$$

Das Silizium-Atom in TMS verfügt nur über eine geringe Elektronegativität, die Protonen der Methylgruppen werden also sehr stark von ihren zugehörigen Elektronen abgeschirmt. Entsprechend liegen die Spektren der meisten Moleküle bei positiven ppm.

Durch das mathematische Verfahren der Fourier-Transformation können die im FID enthaltenen verschiedenen Frequenzanteile und deren Amplituden in einem Spektrum darstellt werden. Die Amplituden der im Spektrum enthaltenen Frequenzen sind bestimmt durch die Anzahl der Kerne mit derselben chemischen Verschiebung. Im erhaltenen Spektrum ist die Fläche unterhalb eines Resonanzpeaks proportional der Anzahl von Kernen mit dieser chemischen Verschiebung und ist damit ein indirekter Messwert der Konzentration einer bestimmten chemischen Gruppe und der durch sie repräsentierten Verbindung.

Neben der Veränderung der Larmorfrequenz aufgrund der Veränderung der Elektrodendichte beeinflussen sich die Kerne eines Moleküls auch aufgrund ihrer magnetischen Momente gegenseitig. Diese Beeinflussung wird durch die Bindungselektronen zwischen den Kernen vermittelt. Man spricht in diesem Zusammenhang von der Spinkopplung der Kerne, die zu einer weiteren Aufteilung der Resonanzfrequenz in sogenannte Multipletts führt. Diese Frequenzaufteilung beruht auf der Spin-Spin-Interaktion und ist unabhängig von der Magnetfeldstärke.

1.3.3 Ortsselektion

Um eine räumliche Zuordnung des FID-Signals vornehmen zu können, wird das Hauptmagnetfeld durch zusätzliche, ortsabhängige Gradienten-Magnetfelder verändert. Durch die Überlagerung des starken Hauptmagnetfeldes mit einem sehr viel schwächeren Gradientenfeld ändert sich die Larmorfrequenz der Kerne graduell und ist abhängig von der Position innerhalb des Gradientenfeldes.

Durch die Kombination eines Gradientenfeldes mit einem begrenzten Frequenzimpuls können nur Kerne innerhalb eines bestimmten Bereiches angeregt werden. Mit drei senkrecht zueinander stehenden Gradientenfeldern in Kombination mit geeigneten Frequenzimpulsen wird die Anregung auf ein definiertes Volumen beschränkt und eine vollständige Volumenselektion erreicht.

Heutzutage werden zur Aufnahme von Spektren einzelner Volumina meist STEAM (stimulated echo acquisition method) oder PRESS (point resolved spectroscopy) Pulssequenzen verwendet. Diese beiden Methoden unterscheiden sich in der Art und zeitlichen Anordnung der drei Hochfrequenzimpulse, die nötig sind, um ein dreidimensionales Volumen anzuregen. Während die PRESS-Sequenz einen 90° -Puls und zwei 180° -Pulse

benutzt, um ein räumlich selektiertes Spin-Echo zu erzeugen, verwendet die STEAM-Sequenz eine Folge von drei 90° -Pulsen, um ein stimuliertes Echo zu erzeugen.

1.3.4 Quantifizierung der Metabolitenkonzentrationen

Die genaue Identifikation und Quantifizierung neuronaler Metabolite hängt entscheidend von der spektralen Auflösung und dem Signal-Rausch-Verhältnis des zugrunde liegenden Spektrums ab. Im Vergleich zu den MR-spektroskopischen Methoden der analytischen Chemie mit hochauflösenden Spektren und sehr präzisen Quantifizierungen, ist die Genauigkeit der Konzentrationsbestimmung neuronaler Metabolite am Menschen erheblich eingeschränkt. Geringere Magnetfeldstärken, Bewegungsartefakte, Magnetfeldinhomogenitäten und relativ kurze Messzeiten sind die Hauptursachen für die vergleichsweise geringe spektrale Auflösung und der damit verbundenen Schwierigkeiten der Quantifizierung.

Verschiedene Ansätze zur Quantifizierung wurden daher in der Vergangenheit verfolgt. Lange Zeit wurde versucht die Ungenauigkeiten aufgrund der beschriebenen Probleme durch die Angabe von relativen Konzentrationsangaben zu kontrollieren, dabei wurde am häufigsten die Konzentration von Creatin als interne Referenz verwendet.

Darüber hinaus besteht die Möglichkeit, die gemessenen Konzentrationen jeweils relativ zu einem anderen Referenzsignal zu messen. Es kann zum Beispiel die Höhe des Wassersignals als interne Referenz benutzt werden oder durch gleichzeitige spektroskopische Untersuchung des eigentlichen Untersuchungsgegenstand und einer externen Lösung mit bekannter Konzentration, eine stabile und genaue Quantifizierung der verschiedenen Metaboliten versucht werden.

Durch diese Art der Quantifizierung ergeben sich aber andere Probleme. Zum Beispiel konnte gezeigt werden, dass die Creatinkonzentration zum Teil doch erhebliche Konzentrationsveränderungen aufweist und sich damit als Referenz nicht eignet [73]. Der Hauptnachteil der internen Wassersignal-Referenzmethode ist die grosse Basislinienverzerrung in der Nähe des Wassersignals, da dies hier nicht unterdrückt wird. Als problematisch wird bei der Methode der gleichzeitigen Messung einer externen Referenz, die Inhomogenität des Magnetfeldes angesehen, da um eine gleichzeitige und ähnliche Positionierung von Untersuchungsvolumen und Referenz innerhalb der Spule zu erreichen, häufig sowohl Referenz als auch Untersuchungsvolumen sehr weit von der idealen zentralen Position innerhalb der Spule entfernt sind [106].

Eine genaue Konzentrationsbestimmung wird weiterhin erschwert durch die Komplexität der Spektren, d.h. die Überlagerung der verschiedenen Resonanzen, die zum Gesamt-Spektrum beitragen und darüber hinaus durch die große Variabilität im Kurvenverlauf. Moderne Quantifikationsmethoden führen daher nicht eine einfache Integration zur Konzentrationsbestimmung durch, sondern verwenden Vorab-Information über die zu erwartende Resonanz und der Beschaffenheit (z.B. Multiplett-Struktur) und ermöglichen somit eine sehr viel genauere Bestimmung.

Die wichtigste und inzwischen verbreiteste Methode wurde von Michaelis et al. erstmals vorgestellt. Hierbei wird durch Vergleich des gemessenen Spektrums mit Referenzspektren eine Quantifizierung durchgeführt. Die verschiedenen Referenzspektren werden mittels Modelllösungen mit bekannten Konzentrationen unter verschiedenen experimentellen Bedingungen ermittelt. Durch lineare Kombination des gemessenen Spektrums mit einem unter identischen Untersuchungsbedingungen aufgenommenen Referenzspektrum wird die Quantifizierung durchgeführt [106].

Die letztgenannte Methode, d.h. durch Vorab-Messung von Modelllösungen mit bekannten Konzentrationen unter denselben experimentellen Bedingungen und Vergleich mit dem Spektrum der eigentlichen Untersuchung, hat sich inzwischen vielfach bewährt und ist inzwischen als Standard in der Quantifizierung etabliert.

Für diese Methode steht mittlerweile eine automatisierte und damit Untersucher unabhängige Quantifizierung durch das Software-Programm LCModel zur Verfügung [122]. LCModel führt eine Frequenz-Domänen-Analyse durch und versucht durch lineare Kombination des Basissets, einer Datenbank mit den oben genannten Vorab-Informationen der verschiedenen Metaboliten unter verschiedenen Sequenzbedingungen, eine möglichst genaue Rekonstruktion des gemessenen Spektrums zu erreichen.

1.3.5 Neuronale Metabolite

In der magnetresonanzspektroskopischen Untersuchung des menschlichen Gehirns erwartet man zunächst natürlich eine Vielzahl von Verbindungen und damit unzählige Peaks sich geringfügig unterscheidender Frequenzen. Tatsächlich erhält man aber mit den heutigen Methoden nur von wenigen, ausreichend hoch konzentrierten Verbindungen ein vom Hintergrundrauschen trennbares Signal. Die Detektionsgrenze der heutigen Methoden liegt bei 0,5 - 1,0 mM. Daher sind die meisten Neurotransmitter, mit Ausnahme von Glutamat, aufgrund der relativ geringen Konzentrationen mit den heute üblichen Methoden noch nicht messbar [135].

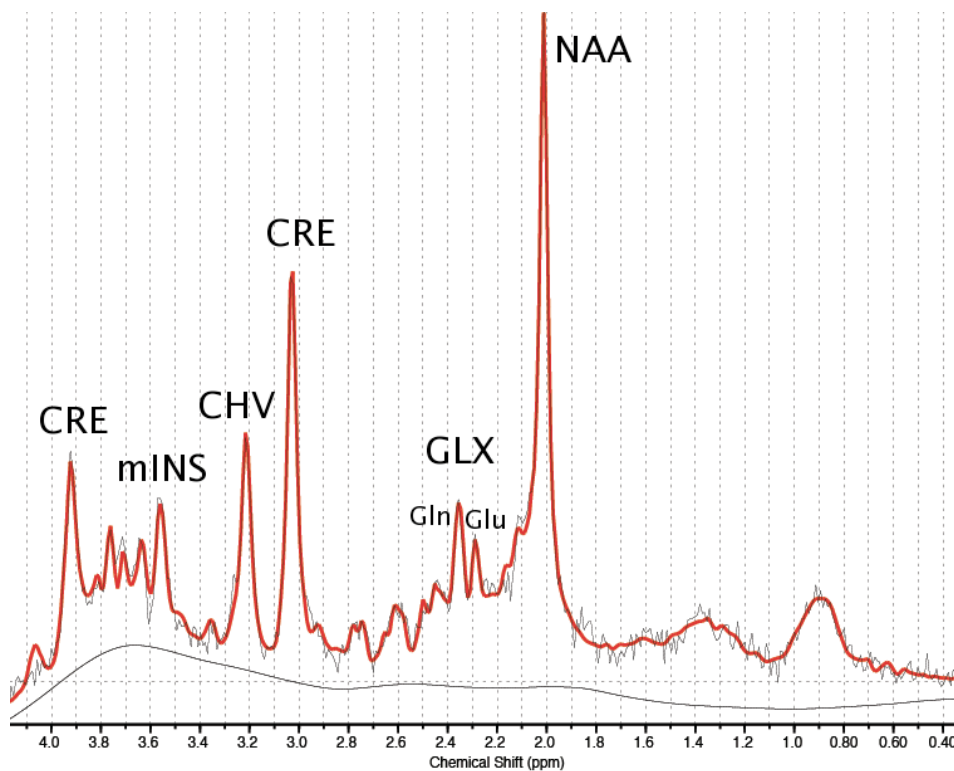


Abbildung 1.3: Beispiel eines mit LCMoDel analysierten MR-Spektrums

Abbildung 1.3 zeigt ein Spektrum der grauen Substanz des menschlichen Gehirns. Es finden sich zum einen relativ große Singlettresonanzen und zum anderen mehrere kleine Multipletts. Die prominenten Peaks stammen von N-Acetylaspartat (NAA), Cholin enthaltenden Verbindungen (CHV) und der gemeinsamen Resonanz von Creatin und Phosphocreatin (CRE). Darüberhinaus sind die Resonanzen für myo-Inosit (mINS) und

Glutamin (Gln) und Glutamat (Glu) bezeichnet. Da die beiden letztgenannten Resonanzen häufig nicht eindeutig zu trennen sind, wird oft die gemeinsame Konzentration GLX berechnet und angegeben.

Im folgenden sollen die wichtigsten spektroskopisch messbaren neuronalen Metaboliten und ihre Funktionen im Hirnstoffwechsel erläutert werden.

N-Acetylaspartat

Die Aminosäure N-Acetylaspartat (NAA) (Abbildung 1.4) erzeugt im MR-Spektrum des erwachsenen Gehirns den prominentesten Peak.

Die Protonen der Methylgruppe (-CH₃) generieren das Signal bei 2.02 ppm. Ein weiteres, viel kleineres Signal erzeugen die Protonen der Methylengruppe (-CH₂-) bei 2.4 ppm. Dieses kleinere Signal teilt sich in hochaufgelösten Spektren aufgrund gekoppelter Resonanzen in zwei Doubletts bei 2.5 und 2.66 ppm.

Neben NAA existiert noch die Verbindung N-Acetylaspartat-Glutamat (NAAG) [50], das einen sehr kleinen Peak direkt neben dem NAA-Peak erzeugt (siehe Abbildung 1.3). Da NAA- und NAAG-Peak in den in vivo Spektren nicht klar zu trennen sind, wird das NAAG-Signal zur Fläche des NAA-Peaks zugerechnet und trägt damit zur geschätzten Konzentration bei. NAAG kann spektroskopisch derzeit nur in weisser Substanz nachgewiesen werden. Man geht davon aus, dass etwa 15-25% der gemessenen Konzentration in weisser Substanz durch NAAG bedingt sind [8, 50, 119].

Bereits 1957 wurde NAA im Zusammenhang mit neuronalem Metabolismus beschrieben [164], rückte aber erst durch die MR-Spektroskopie wieder zunehmend in das Interesse der Neurowissenschaften. NAA wird aus Asparaginsäure und Acetyl-Coenzym-A in neuronalen Mitochondrien produziert und dann entlang der neuronalen Axone transportiert [84]. In Zellkulturen von Astrozyten oder ausgereiften Oligodendrozyten kann NAA nicht nachgewiesen werden. Es wird nahezu ausschließlich von Neuronen exprimiert

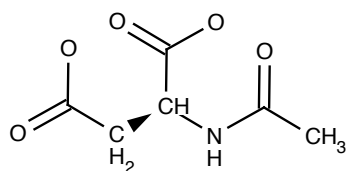


Abbildung 1.4: Strukturformel von N-Acetylaspartat

[167, 150], lediglich Vorläuferzellen von Oligodendrozyten enthalten ebenfalls relativ hohe Konzentrationen von NAA [168].

Die NAA-Konzentration ist je nach Hirnregion unterschiedlich, so werden in grauer Substanz im Vergleich zu weisser Substanz im Mittel bis zu 35% höhere NAA-Konzentrationen gemessen [48]. Im Vergleich zu anderen Metaboliten, zum Beispiel Creatin, bestehen allerdings nur geringe regionale Unterschiede.

NAA wird im allgemeinen als Marker für die Dichte von Neuronen bzw. neuronaler Axone angesehen. Veränderungen der NAA-Konzentration gelten daher als sehr spezifischer Marker für Neurone und neuronale Dysfunktion.

Eine Reduktion der NAA-Konzentration findet sich bei bei nahezu allen pathophysiologischen Prozessen, die mit einer Neuronenschädigung einhergehen [147], zum Beispiel bei Patienten mit Schlaganfall [16], Tumoren [17], Epilepsie [26], Alzheimer-Demenz [146, 160, 170] oder chronisch-entzündlichen ZNS-Erkrankungen [18, 37, 92, 118].

Hinweise von NAA-Konzentrationsveränderungen bei psychiatrischen Erkrankungen finden sich bei Patienten mit einer Schizophrenie und korrelieren hierbei mit Dauer der Erkrankung und Negativsymptomatik [5, 20, 44, 53, 112]. Bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit wurde ebenfalls eine Reduktion der NAA-Konzentrationen beobachtet [6, 72, 117]. Ein Anstieg der NAA-Konzentration unter Lithiumtherapie bei Patientin mit einer Bipolaren Störung wurde von Moore et al. berichtet [109, 110].

Cholin und cholinenthaltende Verbindungen

Bei 3,22 ppm erzeugen die 9 Wasserstoff-Protonen der drei Stickstoff gebundenen Methylgruppen das Signal des sogenannten Cholinpeaks [70] (siehe Abbildung 1.3). Das Cholinsignal entsteht dabei zum Großteil aus den Verbindungen Phosphocholin und Glycerophosphocholin. Daher spricht man auch vom Signal cholinenthaltender Verbindungen (CHV). Cholin selbst und Acetylcholin tragen nur zu einem äußerst geringen Teil

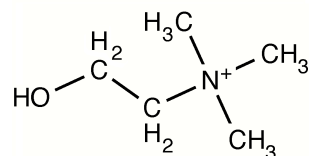


Abbildung 1.5: Strukturformel von Cholin

zum Signal bei. Phosphatidylcholine tragen ebenfalls nur zu einem geringen Grad zur Cholinresonanz bei, trotz relativer hoher Konzentration als Bausteine von Zellmembranen, da diese relativ großen Moleküle aufgrund der kurzen T₂-Relaxationszeiten in den gängigen Sequenzparametern kaum messbare Signale erzeugen. Der permanent stattfindende membranöse Umbau allerdings speist sich aus cholinethaltenden Verbindungen mit ausreichend langen Relaxationszeiten. Veränderungen der CHV-Konzentration werden daher allgemein als Marker für membranösen Umbau und zelluläre Proliferation angesehen [17, 19].

Die Konzentration von CHV in Gliazellen (Oligodendrozyten und Astrozyten) ist höher als die in Neuronen [168]. Die Konzentration in weisser Substanz (1.6 mM) ist geringfügig höher als die in grauer Substanz (1.4 mM) [135].

Vor allem in Hirntumoren, sowohl malignen als auch benignen Tumoren mit hoher Proliferationsrate wurden sehr hohe CHV-Konzentrationen gemessen [62]. Eine moderate Erhöhung der CHV-Konzentration findet man ebenso bei reaktiver Proliferation im Rahmen von Entzündungen [171], dies wird am ehesten auf die erhöhte Konzentration von Cholin-Oxidase zurückgeführt, die von entzündungsrelevanten Zellen in Rahmen des inflammatorischen Prozesses gebildet wird.

Eine Verringerung von CHV kann zum Beispiel durch neurotoxische Stoffe wie Ammoniak im Rahmen einer chronisch hepatischen Enzephalopathie verursacht werden [10, 85].

Creatin und Phospho-Creatin

Der sogenannte Creatin-Peak (CRE) bei 3,01 ppm (siehe Abbildung 1.3) setzt sich aus den Resonanzsignalen der Stickstoff gebundenen Methylgruppe von Creatin und

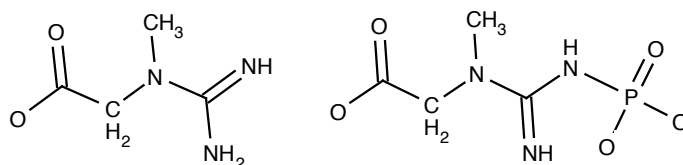


Abbildung 1.6: Strukturformel von Creatin und Phospho-Creatin

Phospho-Creatin zusammen. Auch hier erzeugen die Methylenprotonen ein weiteres Signal bei 3,9 ppm [70].

Creatin ist eine organische Säure und eine zentrale Verbindung im Energiemetabolismus der Zelle. Phosphocreatin ist dabei ein wichtiger Energiespeicher und Phosphatgruppen-Donor in der Bildung von Adenosintri-phosphat aus Adenosindiphosphat.

Obwohl die CRE-Konzentration in Astrozyten-Zellkulturen höher als in Neuronen zu sein scheint, werden in der grauen Substanz des menschlichen Gehirns etwa 8,0 mM und damit eine um 20% höhere Konzentration als in weisser Substanz gemessen [135].

Veränderungen der CRE-Konzentration werden als Marker für Veränderungen im Energiemetabolismus der untersuchten Region interpretiert. Eine Reduktion des CRE-Peaks findet sich zum Beispiel in neoplastischen oder hypoxischem Gewebe [88], aber auch in der MR-Bildgebung zunächst normal erscheinender weißer Substanz bei multipler Sklerose [38].

Die Konzentration von CRE unterliegt im Verlauf der Hirnentwicklung weit weniger dramatischen Veränderungen, als die Konzentration von CHV und NAA [135]. Dies ist ein Grund, warum die CRE-Konzentration in der Literatur lange Zeit als sehr stabil angesehen und als interne Konzentrationsreferenz benutzt wurde, d.h. dass alle anderen Metaboliten im Verhältnis zur gemessenen CRE-Konzentration interpretiert wurden. Man hat allerdings in jüngerer Zeit in verschiedenen pathophysiologischen Zuständen auch Veränderungen von CRE gezeigt, so dass heutzutage die Bestimmung absoluter Konzentrationen bevorzugt verwendet wird.

Inosit

Bei 3,56 ppm (siehe Abbildung 1.3) erzeugen Protonen am Kohlenstoff-Atom 4 und 6 des zyklischen Alkohols myo-Inosit (mINS) ihr Signal. Bei 4,06 ppm findet sich ein weiterer Peak als Signal der Protonen des Kohlenstoffatoms 2.

Inosit ist ein zyklischer Alkohol der in allen lebenden Organismen, ausgenommen einige Mikroorganismen, vorkommt [100]. Das am häufigsten in der Natur vorkommende Inosit-Isomer ist myo-Inosit. Inosit liegt auch im menschlichen Körper am häufigsten in der myo-Konfiguration (cis-1,2,3,5-trans-4,6-Cyclohexanhexol) vor. Etwa 2-10% des Inosits liegen als scyllo-Inosit (cis-1,3,5-trans-2,4,6-Cyclohexanhexol) vor, das ebenfalls bereits mittels MR-Spektroskopie in vivo nachgewiesen wurde [105].

mINS dient als Marker für Gliazellen [136] und kommt in Neuronen nicht vor [12]. Es übernimmt wichtige Funktionen in der osmotischen Regulation [172] und ist in Form von Inositphosphaten ein wichtiger Bestandteil von zellulären second-messenger Systemen [7]. Insbesondere Inosit-Triphosphate spielen eine wesentliche Rolle bei der intrazellulären Signaltransduktion. Bei Konzentrationen von < 100 nmol/l in Geweben sind diese second-messenger selbst jedoch weit unterhalb der Detektionsgrenze der in vivo MRS von > 1 mmol/l. Eine Erhöhung der mINS-Konzentration wurde in mehreren Arbeiten bei der Untersuchung von Alzheimer-Patienten berichtet [75, 99, 186]. In anderen Arbeiten konnte dieser Zusammenhang allerdings nicht nachgewiesen werden [160]. Eine starke Erniedrigung bis unter die Nachweisbarkeitsgrenze fand sich bei Patienten mit hepatischer Enzephalopathie. Diese Befunde wurden auf die Funktion als organischer Osmolyt zurückgeführt [57, 85].

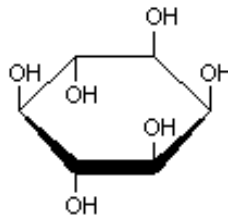


Abbildung 1.7: Strukturformel von myo-Inosit

Glutamin und Glutamat

Glutamat, als der wichtigste erregende Neurotransmitter im zentralen Nervensystem, ist einer der interessantesten magnetresonanzspektroskopisch messbaren Metaboliten. Aufgrund starker Spinkopplungen der Methylengruppe von Glutamat mit der Aspartatgruppe von NAA hat das Signal eine Multiplett-Struktur. In hochauflösenden Spektren kann man bei 2.12, 2.18, 2.28 und 2.36 ppm für Glutamat vier Hauptresonanzen identifizieren. Darüberhinaus existiert ein weniger stark gekoppeltes Signal eines Triplets um 3.75 ppm [107].

Eine zuverlässige Identifikation und Bestimmung von Glutamin und Glutamat stellt sehr hohe Anforderungen an die spektroskopische Auflösung beziehungsweise an Hard- und Software und die Analyse der gewonnenen Spektren. Die Aufspaltung des Signals in verschiedene Multipletts aufgrund von Spin-Kopplungen macht eine zuverlässige Kon-

1 Einleitung und Hypothesen

zentrationenberechnung bisher unmöglich, daher wird meist die gemeinsame Konzentration von Glutamin und Glutamat als GLX berechnet und angegeben.

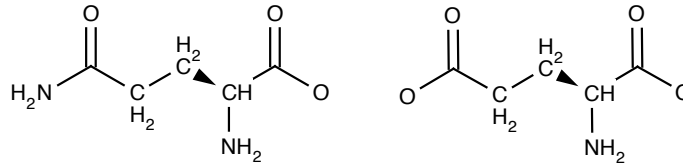


Abbildung 1.8: Strukturformel von Glutamin und Glutamat

Viele der spektroskopisch messbaren Metaboliten konnten bisher nur sehr unspezifisch in ihrer Funktion aufgeklärt werden. Als unspezifische Marker sind sie jedoch heute schon ein wertvolles Instrument, um bestimmte pathophysiologische Prozesse zu erkennen und zu erklären.

Tabelle 1.1 gibt eine Übersicht über die, für die vorliegende Arbeit wichtigen, ortsabhängigen Metabolitkonzentrationen. Die Konzentrationen wurden den Arbeiten von Pouwels, Choi und Michaelis entnommen [28, 106, 119, 120]. Es ist jedoch zu beachten, dass diese Ergebnisse in Abhängigkeit vom verwendeten MR-Gerät und Messmethodik schwanken können.

	CHV	CRE	NAA	mINS	GLX
Graue Substanz	1,10±0,14	6,5±0,6	8,7±0,8	4,3±0,7	12,5±3,0
Weisse Substanz	1,78±0,41	5,7±0,5	9,6±0,5	3,8±0,9	8,1±1,5
Hippocampus	2,1±0,3	6,9±0,8	7,6±0,9	6,2±0,9	NA

angegeben sind die Konzentration in mM beziehungsweise für Glu in mmol/kg ± Standardabweichung

Tabelle 1.1: Regionale Metabolitenkonzentrationen im Gehirn

1.4 Cortisol und H-MRS im Gehirn

Der Einfluß von Cortisol auf neuronale Metabolite wurde bisher in insgesamt sieben magnetresonanztomographischen Arbeiten untersucht, davon sind zwei Arbeiten tierexperimentelle Untersuchungen.

In den früheren Arbeiten wurden verschiedene Patientengruppen untersucht, die über einen längeren Zeitraum einer erhöhten Corticosteroidexposition ausgesetzt waren, entweder aufgrund eines M. Cushing oder aufgrund einer notwendigen Prednisolonbehandlung [1, 15, 80, 81, 82].

Ursachen für einen M. Cushing sind stark erhöhte Glucocorticoidspiegel, entweder durch endogene Überproduktion oder exogene Zufuhr. Endogen bedingter M. Cushing kann durch Adenome der Hypophyse bzw. der Nebennierenrinde verursacht werden. Exogen verursacht wird ein M. Cushing vor allem iatrogen durch eine notwendige Corticosteroidtherapie bei zum Beispiel rheumatischen Erkrankungen.

Auer et al. und Brown et al. prüften Cortisoleffekte auf neuronale Metabolitenkonzentration anhand von Patientinnen, die aufgrund rheumatologischer Erkrankungen beziehungsweise einer Multiple-Sklerose-Erkrankung mit Steroiden behandelt wurden [1, 15]. Khiat et al. haben in insgesamt drei Arbeiten die MR-Spektroskopien von endogenen und exogenen M. Cushing Patienten mit denen gesunder Kontrollpersonen verglichen [80, 81, 82]. Im folgenden werden diese Arbeiten und deren Ergebnisse kurz vorgestellt.

Auer et al. beschrieben in neun Patienten, die aufgrund einer Multiplen-Sklerose Erkrankungen einmalig mit hohen Dosierungen Methylprednisolon (500 mg) behandelt wurden, eine Reduktion des mINS/CRE Verhältnisses in der weißen Substanz. Eine Veränderungen anderer Metabolite konnte hier nicht nachgewiesen werden [1].

Khiat et al. berichten über spektroskopische Untersuchungen von 13 weiblichen Patienten, die an einem endogenem M. Cushing erkrankt waren [81]. Untersuchungsvoxel wurden im frontalen Cortex, im Thalamus und der temporalen Hirnregion (inklusive Hippocampus) der linken Hemisphäre plaziert. Er fand in der Patientengruppe sowohl in dem im frontalen Cortex plazierten Untersuchungsvoxel, als auch im Thalamus um 23% bzw. 17% geringere Konzentrationen des CHV/CRE Verhältnisses im Vergleich zur Kontrollgruppe. In den Messungen der temporalen Hirnregion war kein signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe zu erkennen. Hinsichtlich des NAA/CRE-Verhältnisses zeigte sich in dieser Untersuchung in keinem der drei Untersuchungsregionen Unterschiede zwischen den Cushing-Patienten und normalen Kontrollen. In einer weiteren Arbeit

berichten Khiat et al. über die Nachuntersuchung dieser Patientinnen 6 Monate nach Behandlung des Cushing-Syndroms und Normalisierung der Cortisolkonzentration und beschreiben eine nahezu vollständige Reversibilität der CHV-Konzentrationserhöhung [80]. Die Autoren erklärten die Erhöhung der CHV-Konzentration mit der Beeinflussung von Membranabbauprozessen durch Cortisol.

Khiat et al. haben darüber hinaus Patienten (8 Frauen und 5 Männer) untersucht, die aufgrund einer notwendigen Prednison-Behandlung bei Autoimmunerkrankung an einem exogen verursachten M. Cushing litten [82]. Die eingenommene mittlere Dosis betrug 15 mg/d, die mittlere Einnahmedauer 8,5 Jahre. Bei einer vierfachen glukortikoiden Potenz von Prednison entspricht dies einer Dosis von 60 mg Cortisol. Obwohl die Unterschiede zwischen diesen Patienten und der Kontrollgruppe in dieser Arbeit keine statistische Signifikanz erreichen, ähneln die Ergebnisse dennoch der vorangegangenen Arbeit und es finden sich erneut geringere Konzentrationen des CHV/CRE Verhältnisses im frontalen Cortex und Thalamus. Die verringerten Konzentrationen zeigte zudem eine Korrelation zu Dauer und Höhe der Prednisolon-Behandlung, so dass in dieser Arbeit vermutet wird, dass deutliche Veränderungen erst bei einer längeren oder deutlich höheren Corticosteroid-Exposition zu erwarten sind.

Brown et al. [15] haben in einer umfassenden Untersuchung der Cortisol-Wirkung auf Kognition, neuronale Metaboliten und Hippocampus-Volumen, Patienten, die aufgrund einer rheumatischen Erkrankung mit Prednison behandelt wurden, mit einer gesunden Kontrollgruppe verglichen. Es fand sich im Vergleich zur Kontrollgruppe geringere Meßwerte des NAA/CHV und des NAA/CHV+CRE Verhältnisses von etwa 10%. Die Patienten nahmen im Mittel seit 7,5 Jahren ebenfalls etwa 15 mg Prednison pro Tag ein.

Brown et al. weisen in ihrer Arbeit in Bezug auf Khiat et. al hin, dass sich das Wasser-signal in der Untersuchung von Cortisoleffekten nicht als Referenz eignet, da durch die Cortisolexposition Veränderungen des intrazerebralen Wasserhaushaltes und eine Reduktion der Wasserpeakhöhe zu erwarten sind, wie sie von Chumas beschrieben wurden [29].

Neben diesen fünf Arbeiten, in denen Patienten untersucht wurden, wurden zwei tierexperimentelle Arbeiten publiziert [33, 104].

In beiden tierexperimentellen Untersuchungen wurde *Tupaia belangeri*, ein primatenähnliches Kleinsäugetier untersucht. Hierbei wurde zum einen der Einfluss einer oralen Cortisolgabe von 4 mg/d [104] und zum anderen der Effekt einer psychosozialen Stressbelastung über 28 Tage [33] untersucht.

Die orale Cortisolgabe verursachte bei männlichen und weiblichen Tieren unterschiedliche Effekte. Bei männlichen Tieren war eine geringere Konzentration von NAA (-16%), CRE (-12%) und mINS (-20%) unter Cortisol zu beobachten, die allerdings keine statistische Signifikanz bei einer sehr kleinen Stichprobengröße ($n=5$ pro Untersuchungsgruppe) erreichte. Darüber hinaus fand sich eine deutliche und statistisch signifikant geringere Konzentration (-30%) CHV enthaltender Verbindungen in der Cortisolgruppe. Bei weiblichen Tieren hingegen führte die Cortisolexposition im Vergleich zur Kontrollgruppe zu keinem wesentlichen Unterschied der Metabolitenkonzentration [104].

Die zweite tierexperimentelle Arbeit untersuchte nur männliche Tiere. Hier wurde in einem Stressparadigma durch eine dauerhafte psychosoziale Konfliktsituation über 28 Tage ein deutlicher Anstieg der Cortisolkonzentrationen bewirkt. Die magnetresonanztomographischen Messungen ergaben signifikant geringere Konzentrationen für NAA (-13%), CHV (-13%) und CRE (-15%) im Vergleich zur Kontrollgruppe. mINS zeigte hier keinen Unterschied [33].

Die Voxel in beiden tierexperimentellen Arbeiten wurden im Vorderhirn plziert und umfassten dabei neben kortikalen Strukturen auch subkortikale Hinregionen (Neocortex und angrenzende weisse Substanz, Basalganglien, Thalamus und Hippocampus).

Eine Zusammenfassung der bisherigen Befunde inklusiver der verwendeten Messparameter, Quantifizierungsmethodik und der gefundenen Ergebnisse gibt Tabelle 1.2.

1 Einleitung und Hypothesen

Untersuchte Stichproben	Größe und Art der Cortisolexposition	Größe und Platzierung der Untersuchungsvolumina	Magnetfeld- und Sequenz Parameter	Quantifizierungsmethode und verwendete Software	Ergebnisse
Auer et al. 1997	9 mit Steroidhochdosis behandelte Multiple-Sklerose Patienten, Messungen vor und 6-10 Tage nach Behandlung (Geschlecht nicht angegeben)	6-8 ml Voxel vorrangig in gesunder weißer Substanz	1,5 Tesla STEAM TR/TE 3000/30	LCModel Absolutwerte und im Verhältnis zu Cre	Signifikante Reduktion von mIns um 16% bzw. mIns/Cre um 25%, NAA -10% NAA/Cre unverändert
Brown et al. 2004	Vergleich von langfristig mit Prednison behandelten Rheuma- bzw. Asthma-Patienten (16 Frauen, 1 Mann) mit nicht behandelten Rheuma- bzw. Asthma Patienten	20x20x20 mm ³ im linken und rechten Hippocampus	1,5 Tesla PRESS TR/TE 1500/144	Scanner-Software Probe/SVQ im Verhältnis zu Cre, Chv und Chv+Cr	Sign. geringere Konzentration von NAA/Chv (-14%) und NAA/Cre+Chv (-12%), un-supprimierte Wasserpeak unter Prednison-Therapie war im Vergleich um 16% verringert
Khiat et al. 1999	13 Frauen mit endogenem M. Cushing im Vergleich mit 40 gesunden Kontrollen (23 Männer und 17 Frauen)	20x20x20 mm ³ im frontalen Cortex, Hippocampus-Region und Thalamus der linken Hemisphäre	1,5 Tesla STEAM TR/TE 3000/30	VARPRO im Verhältnis zu Cre	Sign. geringere Konzentration von Chv/Cre im Thalamus(-17%) und frontalem Cortex(-23%) bei Cushing-Patienten
Khiat et al. 2000	Nachuntersuchung von 10 der Patienten mit endogenem M. Cushing nach Behandlung Vergleich von unbehandelten mit behandelten Patienten und gesunden Kontrollen	20x20x20 mm ³ im frontalen Cortex, Hippocampus-Region und Thalamus der linken Hemisphäre	1,5 Tesla STEAM TR/TE 3000/30	VARPRO im Verhältnis zum nicht unterdrücktem Wassersignal	Sign. Unterschiede Gesunde und Cushing-Patienten für Chv/H ₂ O im Thalamus (-19%) und Frontalem Cortex (-21%), nach Behandlung Unterschiede nicht mehr nachweisbar
Khiat et al. 2001	Exogener M. Cushing bei mit Prednison behandelten Patienten (8 Frauen, 5 Männer) im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen (23 Männer, 17 Frauen)	20x20x20 mm ³ im frontalen Cortex, Hippocampus-Region und Thalamus der linken Hemisphäre	1,5 Tesla STEAM TR/TE 3000/30	VARPRO im Verhältnis zum nicht unterdrücktem Wassersignal	Tendenz zu ähnlichen Ergebnissen wie bei endogenem M. Cushing, stat. Signifikanz wird nicht erreicht, im Thalamus Nachweis einer negativen Korrelation von Chv/H ₂ O zur Dauer der Prednison-Behandlung
Michaelis et al. 2001	Tupaia belangeri männliche und weibliche Tiere	7x5x7 mm ³ im Vorderhirn mit kortikalen und sub-kortikalen Strukturen	2,35 Tesla STEAM TR/TE 6000/20	LCModel Absolutwerte	unter Cortisolgabe geringere Konzentration von Chv (-29%), NAA (-16%), Cre(-13%) und mIns(-20%) nachweisbar, allerdings nur in männlichen Tieren
Czeh et al. 2001	Tupaia belangeri nur männliche Tiere	7x5x7 mm ³ im Vorderhirn mit kortikalen und sub-kortikalen Strukturen	2,35 Tesla STEAM TR/TE 6000/20	LCModel Absolutwerte	stat. signifikant geringere Konzentration von NAA (-13%), Cre (-15%) und Chv (-12%), mIns blieb unverändert

Tabelle 1.2: Bisherige MRS-Untersuchungen zum Einfluss von Cortisol auf neuronale Metabolitenkonzentrationen

1.5 Hypothesen

Aufgrund der im Einleitungsteil beschriebenen neurodegenerativen Effekte von Cortisol hat die vorliegende Arbeit den Effekt einer Erhöhung der Serumcortisolkonzentration auf die Konzentration von spektroskopisch messbaren Hirnmetaboliten untersucht.

Als primäre Hypothese wurde aufgrund der neurodegenerativen Effekte von Cortisol eine Konzentrationsabnahme von NAA, als Marker für neuronale Integrität, angenommen. Dieser Effekt wurde insbesondere für die Untersuchungsvolumina mit überwiegendem Anteil an grauer Substanz, d.h. Hippocampusvoxel und Voxel im Gyrus cinguli posterior erwartet. Aufgrund der hohen Glucocorticoid-Rezeptordichte im Hippocampus wurde hier eine besonders ausgeprägte Konzentrationsabnahme vermutet. Darüberhinaus wurden weiterhin auch die Konzentrationen von CHV, CRE, mINS und GLX auf Cortisol bedingte Konzentrationsveränderungen untersucht, um diese Ergebnisse mit den Ergebnissen der bisherigen magnetresonanzspektroskopischen Arbeiten zu vergleichen.