

3 Ergebnisse

3.1 Stichprobenbeschreibung

Tabelle 3.1 zeigt Alter, Gewicht, BMI und WST-IQ (Intelligenzquotient im Wortschatz-Test) [144] für die beiden Gruppen Cortisol/Placebo beziehungsweise Placebo/Cortisol und eine Zusammenfassung für das gesamte Untersuchungskollektiv. Die Gruppen unterscheiden sich nicht in den überprüften Eigenschaften, ebenso bestehen keine Unterschiede der Serumcortisolkonzentrationen zu Beginn der zwei Untersuchungsdurchgänge. Ein Proband aus der Cortisol/Placebo-Gruppe erkrankte nach dem ersten Untersuchungstermin, konnte aus diesem Grund die anderen Untersuchungstermine nicht wahrnehmen und schied deswegen aus der Untersuchung aus.

	Gruppe Cortisol/Placebo n=10	Gruppe Placebo/Cortisol n=11	T-Wert	p	Gesamt n=21
Alter	25,6±0,9	23,6±1,1	1,31	0,20	24,6±0,8
Gewicht	72,8±3,0	78,2±4,0	-1,17	0,26	75,9±2,6
WST-IQ	113±2,2	115±1,8	-0,67	0,51	114±1,4
basale Cortisol- konzentration 1 in nmol/l	328±28	351±34	-0,52	0,61	340±22
basale Cortisol- konzentration 2 in nmol/l	382±40	382±34	0,01	0,98	382±26

Mittelwert±Standardfehler

Tabelle 3.1: Beschreibung der Stichprobe

3.2 Veränderung der Serum-Cortisolkonzentration

Wie erwartet wurde durch die tägliche Einnahme von 160 mg Hydrocortison pro Tag der Serum-Cortisolspiegel bei den Probanden deutlich angehoben. Im Mittel lag die Serum-Cortisolkonzentration nach Cortisoleinnahme bei 1256 nmol/l. Die Konzentration erhöhte sich unter Cortisol um 900 nmol/l zur Ausgangskonzentration. Unter Placebo blieb die Serumcortisolkonzentration nahezu unverändert (-8,6 nmol/l).

	Placebo		Cortisol		Veränderung		T-Test Verbunde Stichproben			
	Pre	Post	Pre	Post	Placebo	Cortisol	Effekt	df	t-Wert	p
Serumcortisol-konzentration	366 ±118	357 ±122	356 ±105	1256 ±773	-8,6 ±93	900 ±778	908 ±785	20	5,3	<0,001*

Mittelwert in mmol/l±Standardabweichung * signifikanter Unterschied

Tabelle 3.2: Serum-Cortisolkonzentration

Die Konzentrationsveränderungen der jeweiligen Untersuchungsbedingung wurden in einem T-Test für verbundene Stichproben zweiseitig auf Unterschiede getestet. Der hierbei als Differenz zwischen der Konzentrationsveränderung unter Cortisol und der Konzentrationsveränderung unter Placebo errechnete Mittelwertsunterschied findet sich in der Tabelle 3.2 in der Spalte *Effekt*.

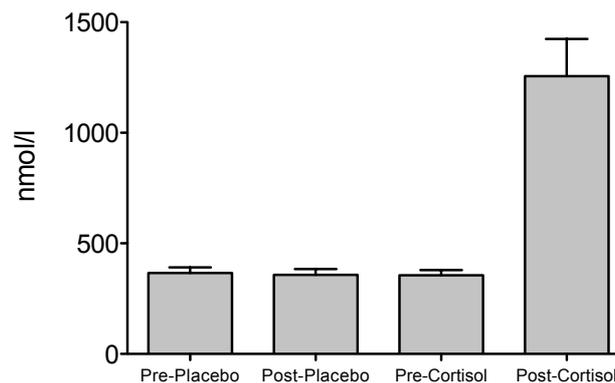


Abbildung 3.1: Serum-Cortisolkonzentration Mittelwert ± Standardfehler

3.3 Spektroskopische Ergebnisse

Die in die Berechnungen und Darstellung eingegangenen Meßwerte erfüllen sämtlich die im Methodenteil genannten Qualitätskriterien. Tabelle 3.3 gibt eine Übersicht der Datenqualität der in die Analyse eingegangenen Spektren.

	Full Width at Half Maximum		Signal zu Rausch Verhältnis	
	Mittelwert	Standardabw.	Mittelwert	Standardabw.
Gyrus cinguli posterior	0,052	0,010	19,3	1,9
Weisse Substanz frontal rechts	0,051	0,010	16,2	2,8
Hippocampus links anterior	0,068	0,013	5,8	1,0
Hippocampus rechts anterior	0,067	0,015	5,4	1,1

Tabelle 3.3: Übersicht der Spektrenqualität

Durch technische Schwierigkeiten im Laufe der Untersuchung konnten aufgrund wiederholter Notabschaltung des MR-Gerätes einige Messungen nicht zu Ende geführt werden. Dadurch konnten bestimmte Meßwerte nicht erhoben werden beziehungsweise gingen bereits erhobene Daten verloren. Insgesamt fehlen dadurch die Meßwerte von 10 der 336 geplanten Messungen.

Aufgrund der im Methodenteil beschriebenen Qualitätskriterien (Cramer-Rao lower bounds < 20 und FWHM < 0.1 ppm) wurden weitere einzelne Konzentrationswerte nicht in die statistische Analyse einbezogen. Da die statistische Analyse der Konzentrationsveränderungen mittels t-Test für verbundene Stichproben nur für Probanden erfolgen kann, bei denen Daten zu allen 4 Untersuchungszeitpunkten vorliegen, reduzierte sich die Anzahl der zur Verfügung stehenden Messwertpaare zum Teil erheblich. Die Anzahl der vorliegenden Datensätze ist in den Tabellen durch die Freiheitsgrade df abgebildet. Dabei ist die Anzahl der Freiheitsgrade um eins geringer als die Anzahl der Datensätze (df=n-1).

In den nachfolgenden Tabellen und Abbildungen sind die Konzentrationsveränderungen der Metaboliten NAA, CHV, CRE, mINS und GLX zusammengefasst. Angegeben sind jeweils Mittelwert und Standardabweichung.

N-Acetylaspartat

Für NAA fallen zunächst die niedrigeren Konzentrationen in den Hippocampusarealen auf. Sie liegen mit Werten um 7 mmol/l deutlich unter den Konzentrationen in den beiden anderen Untersuchungsregionen. Ähnliche Konzentrationswerte inklusive dieses Unterschiedes werden auch in der Literatur angegeben (siehe Tabelle 1.1).

In den Konzentrationsmessungen im Gyrus cinguli posterior sind nahezu identische Werte über alle Untersuchungszeitpunkte hinweg zu beobachten. Für die Messungen in der weißen Substanz findet sich ein statistisch signifikanter Unterschied in den Konzentrationsveränderungen zwischen beiden Untersuchungsbedingungen. Neben einer mittleren Konzentrationsabnahme von 0,25 mmol/l unter Cortisol ist dabei allerdings auch eine Konzentrationszunahme in ähnlicher Größe unter Placebo zu beobachten. Die statistische Signifikanz beruht damit auch auf der unter Placebo aufgetretenen Konzentrationsveränderung. Ähnliches gilt für die Analyse der Konzentrationsveränderungen im linken anterioren Hippocampus. Auch hier findet sich ein statistisch signifikanter Unterschied, der auf einer Konzentrationszunahme unter Placebo und einer Konzentrationsabnahme unter Cortisol beruht.

	Placebo		Cortisol		Veränderung		T-Test Verbunde Stichproben			
	Pre	Post	Pre	Post	Placebo	Cortisol	Effekt	df	t-Wert	p
Gyrus cinguli post.	8,59 ±0,39	8,53 ±0,50	8,56 ±0,53	8,46 ±0,37	-0,06 ±0,60	-0,10 ±0,62	-0,04 ±1,0	19	-0,20	0,85
Weißer Substanz	7,87 ±0,46	8,09 ±0,47	8,33 ±0,45	8,08 ±0,41	0,22 ±0,67	-0,25 ±0,50	-0,47 ±0,79	19	-2,66	0,016*
Linker Hippocampus	6,66 ±0,93	7,01 ±0,63	7,19 ±0,78	6,78 ±0,74	0,34 ±0,98	-0,42 ±0,80	-0,76 ±1,18	14	-2,50	0,025*
Rechter Hippocampus	7,17 ±0,97	6,68 ±0,57	6,43 ±0,92	7,00 ±0,96	-0,49 ±1,07	0,56 ±1,05	1,06 ±1,79	9	1,87	0,094

Mittelwert in mmol/l ± Standardabweichung

* signifikante Unterschiede

Tabelle 3.4: Konzentration von N-Acetylaspartat

Mit einem p-Wert von 0,094 scheint auch im rechten anterioren Hippocampus ein Trend zu einem Unterschied zu bestehen, der jedoch nicht statistisch signifikant ist. In

dieser Region sind die Konzentrationsveränderungen unter Cortisol und Placebo allerdings genau umgekehrt im Vergleich zu den Effekten in der linken Hippocampusregion und den Messungen in der weißen Substanz. Damit finden sich also in den Hippocampus-Regionen und der weißen Substanz statistisch signifikante Unterschiede im Konzentrationsverlauf zwischen Cortisol- und Placebobedingung. Allerdings beruht die statistische Signifikanz der Unterschiede zumindest teilweise auf einem Placeboeffekt.

In der Abbildung 3.2 wird die Variabilität der Konzentrationswerte deutlich. Es sind neben der höheren Streuung der Meßwerte in den Hippocampusregionen auch deutliche Schwankungen in den mittleren Konzentrationen zu den Zeitpunkten Pre-Placebo, Post-Placebo und Pre-Cortisol zu finden, bei denen man sehr ähnliche Konzentrationen erwarten würde. Die deutliche Variabilität und die genau gegensätzliche Wirkung von Cortisol beziehungsweise Placebo im rechten Hippocampus und linken Hippocampus machen eine kritische Diskussion diese Befunde notwendig.

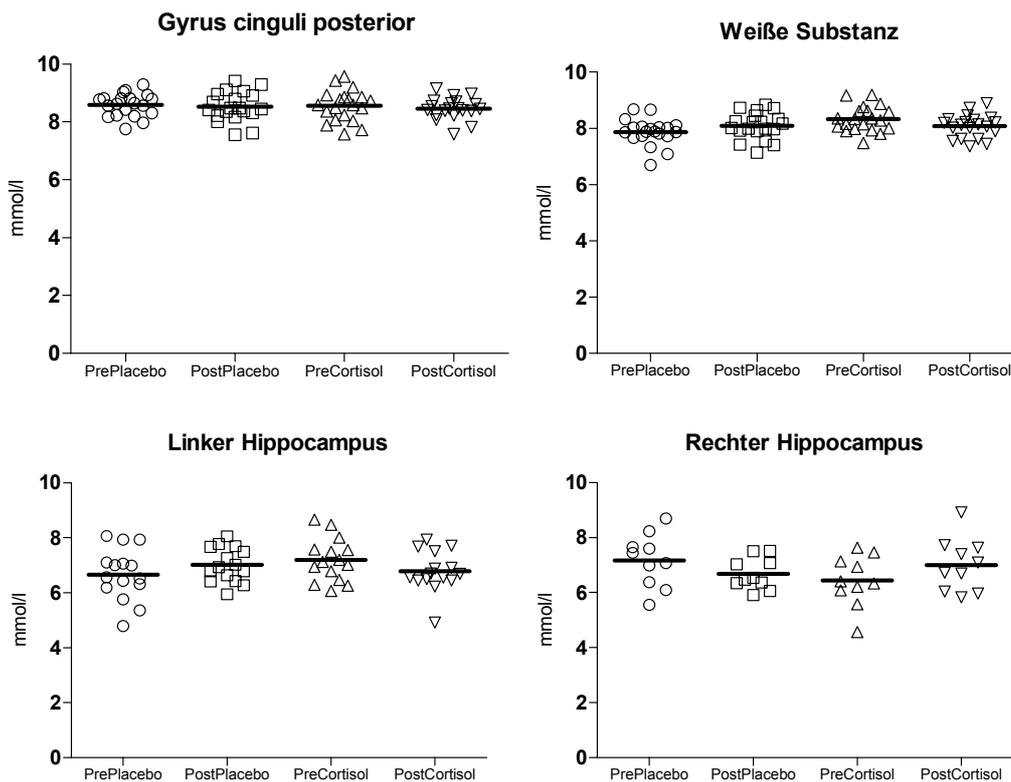


Abbildung 3.2: Konzentration von N-Acetylaspartat

Cholinenthaltende Verbindungen

Die Konzentration von CHV zeigt in den Hippocampus-Messungen deutlich höhere Werte im Vergleich zu den beiden anderen Untersuchungsregionen. Die mittleren Konzentrationen entsprechen etwa den in der Literatur genannten (siehe Tabelle 1.1).

Ausgesprochen stabile Konzentrationswerte finden sich in den Messungen von Gyrus cinguli posterior und der weißen Substanz. Auch die Konzentrationsveränderungen der Hippocampusregionen sind relativ gering. Im linken Hippocampus ergibt sich zwar wieder ein signifikanter Unterschied zwischen den Untersuchungsbedingungen. Allerdings beruht auch hier die statistische Signifikanz, neben einer geringen Konzentrationsabnahme unter Cortisol von 0,07 mmol/l, auf einer deutlichen Konzentrationszunahme unter Placebo von 0,20 mmol/l. Somit ist auch hier ein unerwarteter Anstieg unter Placebo Ursache für dieses Ergebnis.

In der Abbildung 3.3 und den Standardabweichungen in Tabelle 3.5 wird eine im Vergleich zu den anderen Metaboliten relativ kleine Variabilität der Konzentrationsmessungen deutlich.

	Placebo		Cortisol		Veränderung		T-Test Verbunde Stichproben			
	Pre	Post	Pre	Post	Placebo	Cortisol	Effekt	df	t-Wert	p
Gyrus cinguli post.	1,42 ±0,14	1,39 ±0,16	1,43 ±0,17	1,43 ±0,13	-0,023 ±0,14	0,005 ±0,14	0,03 ±0,22	19	0,58	0,57
Weißer Substanz	1,97 ±0,23	2,00 ±0,22	2,08 ±0,20	2,04 ±0,18	0,04 ±0,24	-0,04 ±0,20	-0,08 ±0,38	19	-0,92	0,37
Linker Hippocampus	2,49 ±0,34	2,69 ±0,26	2,69 ±0,24	2,62 ±0,34	0,20 ±0,26	-0,07 ±0,30	-0,28 ±0,42	14	-2,52	0,024*
Rechter Hippocampus	2,43 ±0,35	2,53 ±0,17	2,49 ±0,31	2,54 ±0,37	0,10 ±0,31	0,05 ±0,39	-0,05 ±0,50	9	-0,33	0,75

Mittelwert in mmol/l ± Standardabweichung

* signifikante Unterschiede

Tabelle 3.5: Konzentration Cholinenthaltender Verbindungen

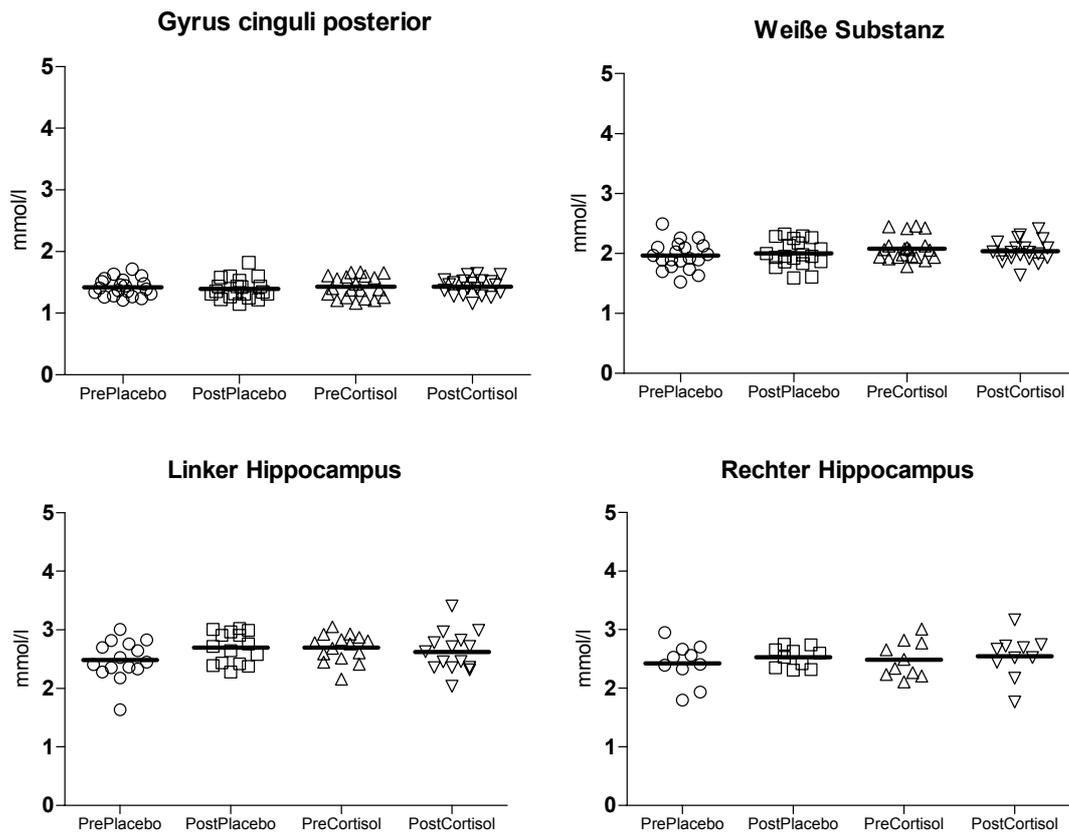


Abbildung 3.3: Konzentration von Cholinenthaltenden Verbindungen

Creatin und Phosphocreatin

Auch für die Gesamtkonzentration von Creatin und Phosphocreatin entsprechen die aus den spektroskopisch Daten ermittelten Konzentrationen den in der Literatur angegebenen, inklusive der regionalen Verteilung.

Ähnlich wie bei NAA und CHV beobachtet man signifikante Unterschiede der Konzentrationsveränderungen im linken Hippocampus beziehungsweise einen Trend in den Messungen der weißen Substanz. Im linken Hippocampus entspricht die Konzentrationsabnahme unter Cortisol mit etwa 0,5 mM in etwa der Zunahme unter Placebo. Auffällig ist, dass zur Pre-Placebo Bedingung relativ niedrige Konzentrationen vorliegen, die dann unter Placebo ansteigen, während zum Zeitpunkt Pre-Cortisol Messungen vergleichsweise hohe Konzentrationswerte ermittelt wurden. Zu beachten ist, dass diesmal in der weißen Substanz die Veränderung unter Placebo mit 0,11 mmol/l, im Vergleich zur Konzentrationsabnahme unter Cortisol mit 0,34 mmol/l, relativ niedrig ist.

Im Gyrus cinguli finden sich erneut konstante Konzentrationsbestimmungen und mit etwa 0,05 mmol/l nur eine geringe Differenz zu den Ausgangskonzentrationen. Auch im rechten Hippocampus sind die Konzentrationsänderungen mit etwa 0,1 mmol/l relativ klein. Bei genauer Betrachtung fällt dennoch auf, dass insgesamt zur Placebo-Bedingung höhere Konzentrationen gemessen wurden als in der Pre- beziehungsweise Post-Cortisol Messung.

	Placebo		Cortisol		Veränderung		T-Test Verbunde Stichproben			
	Pre	Post	Pre	Post	Placebo	Cortisol	Effekt	df	t-Wert	p
Gyrus cinguli post.	6,95 ±0,32	7,00 ±0,34	6,97 ±0,42	7,04 ±0,25	0,05 ±0,31	0,06 ±0,45	0,01 ±0,57	19	0,10	0,92
Weißer Substanz	5,70 ±0,52	5,81 ±0,48	5,97 ±0,44	5,63 ±0,49	0,11 ±0,65	-0,34 ±0,68	-0,46 ±1,13	19	-1,81	0,086
Linker Hippocampus	7,02 ±0,83	7,60 ±0,89	7,53 ±0,77	7,06 ±0,78	0,51 ±1,13	-0,54 ±0,94	-1,06 ±1,49	14	-2,76	0,015*
Rechter Hippocampus	7,14 ±1,14	7,24 ±0,97	6,76 ±0,69	6,87 ±0,90	0,11 ±1,02	0,12 ±0,83	0,01 ±1,36	9	0,03	0,981

Mittelwert in mmol/l±Standardabweichung

* signifikante Unterschiede

Tabelle 3.6: Konzentration von Creatin+Phosphocreatin

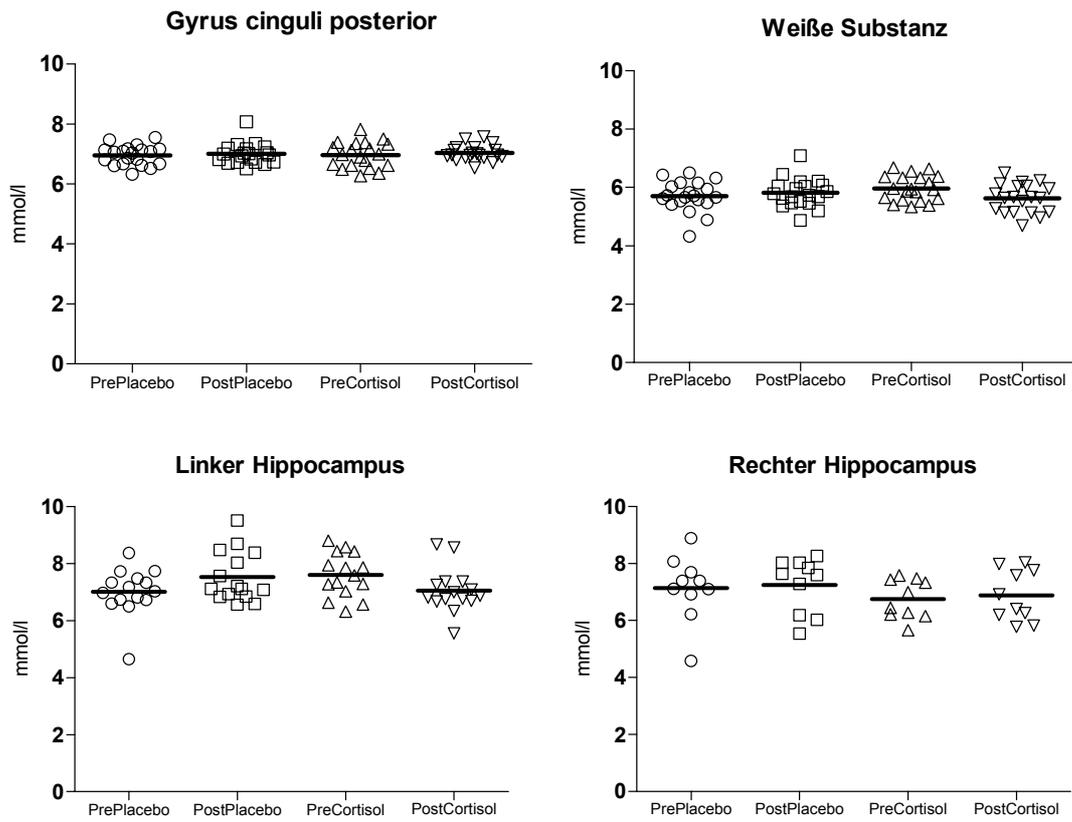


Abbildung 3.4: Konzentration Creatin+Phosphocreatin

Myo-Inosit

Interessant an den Meßwerten der mINS-Konzentration sind die deutlich höheren Meßwerte in beiden Hippocampi. Mit Werten um 5,7 mmol/l liegen diese deutlich höher als die Konzentrationen im Gyrus cinguli und der weißen Substanz. Die in der Literatur berichteten Konzentrationswerte sind mit 6,2 mM nur geringfügig höher.

Auch für mINS wurde im linken Hippocampus, neben der Konzentrationsveränderung unter Cortisol von -0,24 mmol/l, eine deutliche Zunahme unter Placebo mit 0,53 mmol/l beobachtet. Auch hier bedingt also ein Placeboeffekt die statistische Signifikanz zwischen beiden Untersuchungsbedingungen.

Die Bestimmung der mINS-Konzentration ist in der Regel ungenauer als die der anderen Metaboliten, da die Bestimmung aus einer gekoppelten Resonanz erfolgt und nicht aus einer Singlett-Resonanz der Methylgruppen, wie bei den anderen Metaboliten [160]. Wie in der Tabelle 3.7 anhand der Standardabweichungen ersichtlich streuen die Meßwerte hier wie erwartet insgesamt stärker als die Meßwerte von NAA, CRE oder CHV.

	Placebo		Cortisol		Veränderung		T-Test Verbunde Stichproben			
	Pre	Post	Pre	Post	Placebo	Cortisol	Effekt	df	t-Wert	p
Gyrus cinguli post.	3,40 ±0,35	3,51 ±0,33	3,56 ±0,56	3,52 ±0,37	0,11 ±0,31	-0,05 ±0,66	-0,16 ±0,80	19	-0,87	0,39
Weißer Substanz	2,79 ±0,59	2,91 ±0,63	3,14 ±0,39	2,91 ±0,59	0,11 ±0,77	-0,22 ±0,60	-0,34 ±0,90	18	-1,65	0,12
Linker Hippocampus	5,45 ±1,02	5,97 ±0,62	5,88 ±0,77	5,64 ±0,59	0,53 ±1,05	-0,24 ±0,63	-0,77 ±1,19	14	-2,50	0,025*
Rechter Hippocampus	5,55 ±0,92	5,84 ±0,70	5,81 ±0,68	5,69 ±0,74	0,29 ±1,20	-0,12 ±0,54	-0,41 ±1,33	9	-0,98	0,35

Mittelwert in mmol/l±Standardabweichung

* signifikante Unterschiede

Tabelle 3.7: Konzentration myo-Inosit

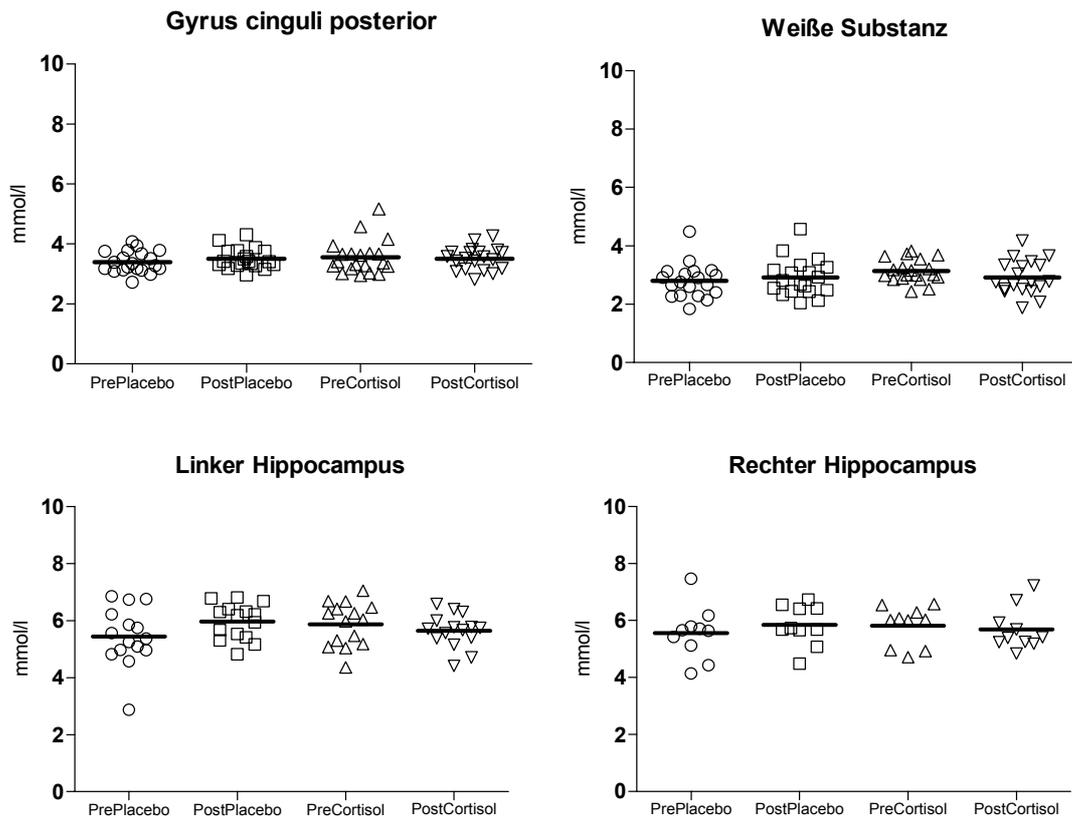


Abbildung 3.5: myo-Inosit

Glutamin und Glutamat

Unter den untersuchten Metaboliten unterliegen die Konzentrationsbestimmungen von GLX der höchsten Meßwertvariabilität. Dies wird in der Abbildung 3.6 und den Standardabweichungen in Tabelle 3.8 deutlich.

In den Messregionen des Gyrus cinguli posterior und beider Hippocampi wurden ähnliche Konzentrationen bestimmt (12 mmol/l). Die Konzentrationswerte der weißen Substanz lagen um 9,5 mmol/l.

Aufgrund der grossen Meßwertvariabilität erreichen die Testwerte trotz zum Teil erheblicher nomineller Unterschiede der Konzentrationsveränderung, zum Beispiel -1,33 mmol/l im linken Hippocampus, keine statistische Signifikanz. Auch hier zeigt sich für die Messungen im linken Hippocampus ein deutlicher Unterschied der Metabolitenkonzentrationen während der Placebobedingung.

	Placebo		Cortisol		Veränderung		T-Test Verbunde Stichproben			
	Pre	Post	Pre	Post	Placebo	Cortisol	Effekt	df	t-Wert	p
Gyrus cinguli	12,34 ±1,05	12,41 ±1,31	12,68 ±1,16	12,59 ±1,07	0,06 ±1,77	0,09 ±1,70	-0,14 ±2,43	19	-0,26	0,80
Weißer Substanz	9,37 ±1,14	9,29 ±1,97	9,84 ±1,29	9,52 ±1,15	-0,08 ±1,42	-0,32 ±2,05	-0,24 ±1,92	18	-0,54	0,59
Linker Hippocampus	11,95 ±2,14	13,30 ±1,80	12,79 ±1,94	12,80 ±1,42	1,34 ±2,80	0,01 ±2,05	-1,33 ±4,06	14	-1,27	0,23
Rechter Hippocampus	11,86 ±2,00	11,99 ±1,73	12,30 ±1,44	11,94 ±1,15	0,13 ±2,55	-0,36 ±1,63	-0,49 ±3,78	7	-0,37	0,72

Mittelwert in mmol/l ± Standardabweichung

Tabelle 3.8: Konzentration von Glutamin+Glutamat

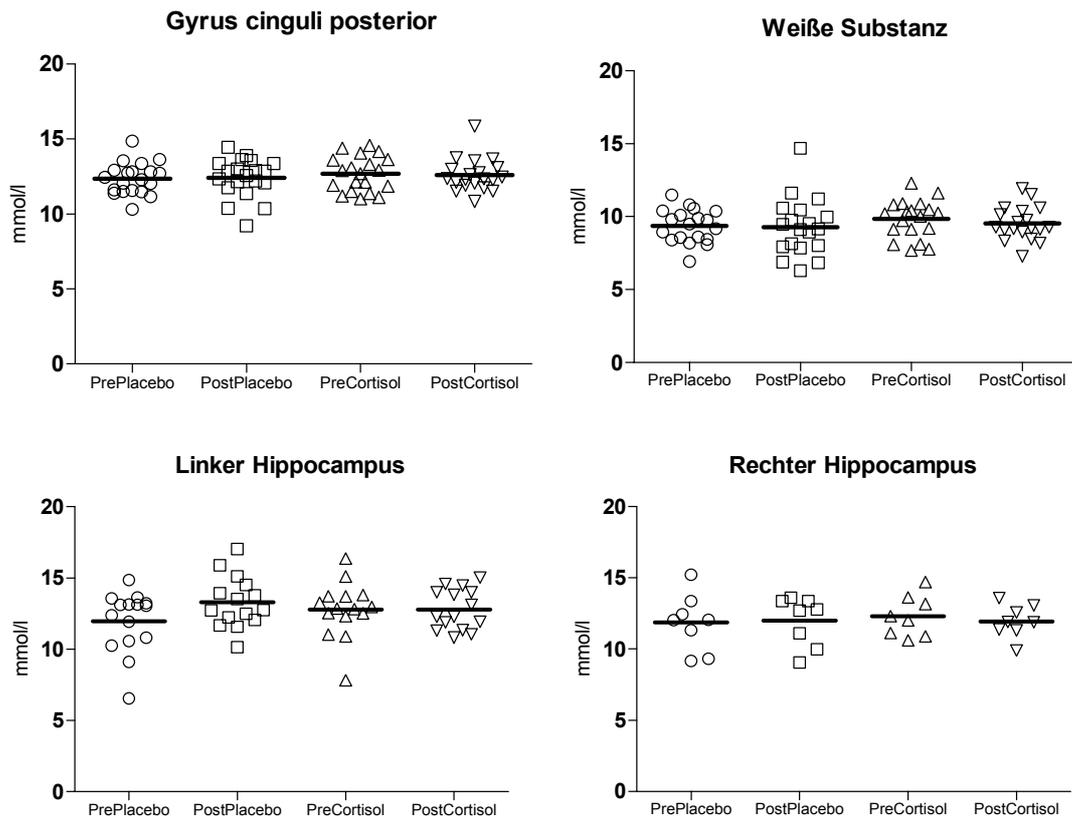


Abbildung 3.6: Glutamin/Glutamat

Analyse der Wassersignalstärken

Die spektroskopischen Daten wurden neben der LCM-Analyse ebenfalls mit der Software SAGE (Spectroscopy Application General Electric) analysiert. Dies geschah zur Überprüfung eines möglichen Einflusses auf die Höhe des Wassersignals, auf die Brown et al. [15] hingewiesen haben.

	Placebo		Cortisol		Veränderung		T-Test Verbunde Stichproben			
	Pre	Post	Pre	Post	Placebo	Cortisol	Effekt	df	t-Wert	p
Gyrus cinguli	191992 ±18484	195660 ±20468	192452 ±20540	201141 ±21015	3082 ±19352	8856 ±14654	5775 ±20389	19	1,23	0,22
Weißer Substanz	114925 ±23271	112233 ±21194	109102 ±17298	115479 ±22315	-5599 ±19034	6658 ±18890	12256 ±26673	19	2,06	0,05
Linker Hippocampus	61795 ±12855	61298 ±8596	60790 ±8353	60258 ±9113	-991 ±11733	-192 ±10788	780 ±14009	18	0,25	0,81
Rechter Hippocampus	52881 ±9723	53234 ±11257	52838 ±12544	52862 ±12993	-2289 ±11595	1179 ±11093	3468 ±18929	15	0,73	0,48

Mittelwert in willkürlichen Einheiten ± Standardabweichung

Tabelle 3.9: Vergleich des nicht unterdrückten Wassersignals

Die Messungen in der weißen Substanz zeigen hier einen grenzwertig signifikanten Unterschied von Cortisol- und Placebobedingung. Ähnlich wie in den Analysen mit LC-Model beruht die statistische Signifikanz allerdings auch auf einer Verringerung des Wassersignals unter Placebo.

Zusammengefasst konnte diese Analyse keinen wesentlichen Effekt von Cortisol auf die Höhe des Wassersignals zeigen.