

5 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit hat erstmals an gesunden Probanden die Wirkung einer pharmakologischen Erhöhung der Cortisolkonzentration auf die Konzentration spektroskopisch messbarer neuronaler Metabolite überprüft. N-Acetylaspartat, ein Marker für neuronale Integrität, war hierbei die primäre Zielvariable. Darüber hinaus wurden Konzentrationsveränderungen der wichtigsten spektroskopisch meßbaren Metaboliten untersucht: Creatin, ein Marker des zellulären Energiemetabolismus, Choline als Indikator für membranösen Umbau beziehungsweise zellproliferative Veränderungen, außerdem myo-Inosit, das mit glialem Zellstoffwechsel assoziiert ist und die Gesamtkonzentration von Glutamat und Glutamin.

Die Auswahl der untersuchten Hirnregionen berücksichtigte dabei sowohl Regionen mit hoher Glucocorticoid-Rezeptor-Dichte (Hippocampus) als auch Regionen mit geringer Rezeptor-Dichte (rechtsfrontale weisse Substanz). Es wurde durch möglichst kleine Voxelgrößen versucht gewebespezifische Messungen zu realisieren. Die gewählte Voxelgröße und -positionierung erlaubte dabei eine gute Beschränkung auf Hippocampus-Gewebe, rechtsfrontale weisse Substanz bzw. graue Substanz des Gyrus cinguli posterior.

Aufgrund bekannter neurodegenerativer Effekte von Cortisol wurde als primäre Forschungshypothese eine Konzentrationsverminderung von N-Acetylaspartat und aufgrund von Hinweisen aus der Literatur auch eine Veränderung der Konzentration von Cholin enthaltenden Verbindungen postuliert.

Um die genannten Hypothesen zu prüfen, wurden die Metabolitenkonzentration gesunder männlicher Probanden in einem placebokontrollierten Cross-Over-Design bestimmt. Da bei einer relativ kurzen Cortisolkonzentrationserhöhung (160 mg/d Cortisol über 4 Tage) nur sehr subtile Veränderungen zu erwarten waren, wurde versucht, ein für Veränderungen möglichst sensitives Untersuchungsdesign zu wählen und durch die Rekrutierung einer relativ homogenen Untersuchungsgruppe zusätzliche Variabilitätsursachen zu minimieren. So wurden aufgrund der nicht sicher auszuschließenden geschlechtsspezifischen Reaktionen von Cortisol nur männliche Probanden untersucht. Von jedem

Probanden wurde an vier Meßzeitpunkten (Pre-Placebo, Post-Placebo, Pre-Cortisol und Post-Cortisol) die Metabolitenkonzentration der verschiedenen Hirnregionen bestimmt.

Die Messungen ergaben für keinen der untersuchten Metaboliten einen eindeutigen Hinweis auf eine Cortisol bedingte Konzentrationsveränderung. Ebenso konnte kein Einfluss auf die Wasserkonzentration in den untersuchten Regionen nachgewiesen werden. Statistisch signifikante Unterschiede waren auf Veränderungen sowohl unter Cortisol als auch unter Placebo zurückzuführen. Die vorgenommene Cortisolexposition (160 mg/d) und insbesondere die Dauer (4 Tage) war möglicherweise nicht ausreichend, um magnetresonanzspektroskopisch Konzentrationsveränderungen neuronaler Metaboliten nachzuweisen.

Für zukünftige Untersuchungen wurde deutlich, dass nur durch die Verbesserung der Genauigkeit der Konzentrationsbestimmungen, zum Beispiel durch die weitere Erhöhung der verwendeten Feldstärken, und einheitlichere Analysemethoden und Qualitätsstandards eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse möglich sein wird.