

4 Diskussion

4.1 Betrachtung der Ergebnisse

Eine Untersuchung an frühsymptomatischen Patienten legt nahe, eine geringe Veränderung der Meßparameter zu erwarten. Der hier durchgeführte Vergleich zwischen den Nativmessungen der Patienten und einem Vergleichskollektiv gesunder Probanden ergab dennoch Veränderungen, die für einen neurodegenerativen Prozeß in den untersuchten Hirnarealen sprechen. Unter Berücksichtigung der Pathogenese der Chorea Huntington erfolgte die Auswahl der drei Lokalisationen mit der Absicht, sowohl das Areal der primären Krankheitsaktivität, das Corpus striatum, und ein sekundäres Aktivitätszentrum, den frontalen Kortex, als auch ein Areal außerhalb dieser Aktivitätszentren, den okzipitalen Kortex, einzubeziehen. Die in dieser Studie gewonnenen und im vorigen Kapitel dargestellten Ergebnisse sollen unter Berücksichtigung dieser Tatsache betrachtet werden.

Im Corpus striatum war eine Erhöhung des Lactat/Kreatin-Verhältnisses und des Cholin/Kreatin-Verhältnisses feststellbar. Ersteres erscheint plausibel, da im Krankheitsprozeß der Chorea Huntington eine Störung des Energiemetabolismus mit Verschlechterung der oxydativen Phosphorylierung und verstärkter anaerober Glykolyse zu einem vermehrtem Anfallen von Lactat führt.^[42,44,39] Das Lactat repräsentiert hier also möglicherweise eine in ihrer Funktion wesentlich gestörte Neuronenpopulation, da der Effekt, um überhaupt meßbar werden zu können, nicht auf einzelne Neurone beschränkt sein kann. Über die zeitliche Abfolge von Neurodegeneration und Energiestoffwechselstörung ist jedoch keine Aussage aus den Daten möglich. Es bleibt noch zu klären, ob letztere ursächlich mit dem Nervenzelluntergang zusammenhängt oder erst nach subletaler Schädigung der Zellen auftritt.

Das erhöhte Cholin/Kreatin-Verhältnis ist, wie schon in früheren Studien belegt wurde, zusammen mit einer Verminderung des N-Acetyl-Aspartates, ein typischer Befund im Corpus striatum an Chorea Huntington erkrankter Patienten.^[42] Beide Befunde sind auf eine neuronale Schädigung zurückführbar. Eine NAA-Verminderung wies auf eine Verminderung der Neuronendichte im Untersuchungsvolumen hin. Cholin wird mit einer reaktiven Gliose in Verbindung gebracht.^[42] Ein Hirnareal mit

neurodegenerativer Aktivität würde eine Gliazellproliferation bewirken. Die Gliazellen werden durch Signale der untergehenden Neurone aktiviert und übernehmen dann zum einen die Aufgabe der Abräumung der Zelltrümmer durch Phagozytose, zum anderen füllen sie die entstandenen Defekte auf. Das NAA/Kreatin-Verhältnis der Patienten war jedoch im Corpus striatum nicht gegenüber dem Probandenkollektiv verändert. Es gibt also keinen direkten spektroskopischen Hinweis auf eine Verminderung der Neuronendichte. Die Erhöhung des Cholin/Kreatin-Verhältnisses kann möglicherweise als indirekter Parameter für die Krankheitsaktivität im betrachteten Volumen angesehen werden. Die Empfindlichkeit dieses Markers für den pathologischen Prozeß scheint größer zu sein, als diejenige des NAA/Kreatin-Verhältnisses.

Eine Erhöhung der Meßwerte für das Glx/Kreatin-Verhältnis im Corpus striatum würde in Richtung einer weiteren Hypothese deuten, derzufolge der neuronale Untergang mit exzitotoxischen Prozessen um den erregenden Neurotransmitter Glutamat in Zusammenhang stünde. Solche Ergebnisse wurden in anderen Studien als unterstützende Befunde für diese Theorie der Glutamataxizitoxizität betrachtet.^[85] In den gewonnenen Daten ist vielleicht eine Tendenz dazu zu erkennen, jedoch ist dieser Effekt nicht eindeutig nachzuvollziehen. Möglicherweise sind aufgrund des frühen Erkrankungsstadiums der Patienten die Veränderungen noch zu gering, um detektabel zu werden.

Die tendenzielle Erhöhung des Inositol/Kreatin-Verhältnisses im Corpus striatum ist ebenfalls nicht eindeutig wertbar. Zudem ist die Detektion des Inositols ohnehin schwieriger als bei den sich im Spektrum deutlich abhebenden lorentzförmigen Resonanzlinien der Metaboliten NAA, Kreatin und Cholin. Wie auch Cholin kann Inositol als Marker eine Gliazellproliferation herangezogen werden, so daß eine Erhöhung des Inositol/Kreatin-Verhältnisses zur Annahme einer Gliose passen würde.^[62]

Im frontalen Kortex zeigen sich vergleichbare Veränderungen, die jedoch in ihrer Ausprägung hinter den Beobachtungen im Corpus striatum eingeordnet werden müssen. Eine Erhöhung des Lactat/Kreatin-Verhältnisses kann hier nicht eindeutig festgestellt werden, jedoch aus den Daten zumindest vermutet werden. Ob nun, wie aus dem Wissen über die Pathogenese der Erkrankung und Erkenntnisse vorhergehender Studien anzunehmen wäre, auch im frontalen Kortex eine Lactaterhöhung vorliegt, oder aber wirklich keinerlei Abweichung der Lactatwerte der Patienten im

Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen vorliegt, wird durch die begrenzte Detektionsempfindlichkeit der Methode nicht entscheidbar. So stellt sich weiterhin die Frage, ob in dem frühen Erkrankungsstadium der Patienten schon eine Lactaterhöhung vorliegt, wie in späteren Stadien an anderen Kollektiven nachgewiesen wurde.^[39]

Das erhöhte Cholin/Kreatin-Verhältnis im frontalen Kortex ist ebenso zu werten, wie schon der korrespondierende Befund im Corpus striatum. Möglicherweise liegt eine Gliose als Ursachen der Cholinerhöhung zugrunde. Eine Veränderung des NAA/Kreatin-Verhältnisses ist auch im frontalen Kortex nicht erkennbar. Die Neurodegeneration zeigt sich also nicht über den die Neuronendichte repräsentierenden Parameter NAA, sondern indirekt über eine Erhöhung des Cholins. Vermutlich lag also bei den untersuchten Patienten eine beginnende, geringer als im Corpus striatum ausgeprägte, pathologische Aktivität der Chorea Huntington im frontalen Kortex vor. Im okzipitalen Kortex zeigt sich das Lactat/Kreatin-Verhältnis im Vergleich von Patienten und Kontrollen unverändert. Eine Störung des Energiemetabolismus mit daraus ableitbarer Störung der neuronalen Funktion ist nicht nachweisbar. Auch für das N-Acetyl-Aspartat/Kreatin-Verhältnis kann kein Unterschied festgestellt werden. Das Cholin/Kreatin-Verhältnis der Patienten ist im okzipitalen Kortex sogar niedriger als das der Kontrollen. Damit ist die in den als Zentren der Krankheitsaktivität anzusehenden Regionen des Corpus striatum und des frontalen Kortex als auf den pathologischen Prozess hinweisende festgestellte Cholin-Erhöhung im okzipitalen Kortex nicht meßbar. Cholin kann nicht als spezifischer Parameter für eine Gliose betrachtet werden. Es gibt viele Einflußfaktoren auf die Größe des Meßwertes von Cholin, von denen viele noch gar nicht hinreichend untersucht worden sind, andere möglicherweise noch gar nicht bekannt sind. Zudem ist die Normierung der Absolutwerte auf Kreatin mit Bildung von Verhältnissen ein durch viele Studien empirisch als brauchbar eingestuftes Mittel, jedoch ist der Umgang mit solchen Verhältnissen immer mit kritischer Abwägung zu verbinden. Die Benutzung der Normierung auf Kreatin ermöglicht eine deutlich verbesserte interindividuelle Vergleichbarkeit der Ergebnisse und schafft eine Basis für die Detektion auch kleiner Veränderungen, jedoch unter der Annahme, Kreatin sei ein interindividuell relativ konstanter Parameter. Möglicherweise gibt es Effekte auf das Kreatin, welche die Verhältnisse beeinflussen.

Weiterhin kann auch ein irgendwie gearteter Einflußfaktor die Verminderung der Cholinwerte bei den Kontrollen hervorgerufen haben. Diese kritischen Überlegungen müssen für jeden Metaboliten angestellt werden, so daß die beobachteten Veränderungen der Meßwerte ein charakteristisches und plausibel erscheinendes Bild, welches eine gute Anwendbarkeit für die spektroskopische Beschreibung von Krankheitsprozessen besitzen mag, darstellen mögen und wichtige Hinweise auf die Ursachen ihrer Veränderung geben mögen, aber der sich real ergebende Meßwert ist unbestritten das Ergebnis einer äußerst komplexen Überlagerung vieler Einflußfaktoren. Es bleibt so zu klären, ob die Verminderung des Cholin/Kreatin-Verhältnisses und die Erhöhung des Inositol/Kreatin-Verhältnisses möglicherweise ein Charakteristikum des untersuchten Patientenkollektives ist.

Unter dem Einfluß von Gabapentin zeigten sich geringe Veränderungen, die auf einen positiven Effekt der Pharmakotherapie hindeuten. Im Corpus striatum konnte eine Verminderung des Lactat/Kreatin-Verhältnisses festgestellt werden. Diese Veränderung kann als eine Verbesserung des metabolischen Ungleichgewichtes betrachtet werden. Eine Erklärung für diese Verbesserung gibt die Hypothese der Glutamatergischer Exzitotoxizität, nach der hohe Konzentrationen von Glutamat auf ungeschädigte oder auch normale oder erniedrigte Glutamatkonzentrationen auf vorgeschädigte Neurone toxisch wirken können.^[61,65,75] Das Pharmakon Gabapentin ist möglicherweise in der Lage, die Exzitotoxizität, die unter anderem über den Glutamat-NMDA-Rezeptor vermittelt wird, abzuschwächen. Diese Studie liefert durch die Senkung des Lactatspiegels im Corpus striatum einen Hinweis auf einen protektiven Effekt durch Gabapentin. Auf die direkten und indirekten Marker der Neurodegeneration, wie NAA und Cholin, hatte die Therapie keinen Einfluß. Es war damit aber auch keine Progression des Krankheitsprozesses nachweisbar. Im Rahmen der Meßgenauigkeit kann eine unterhalb der Detektionsschwelle liegende Progression nicht ausgeschlossen werden. Ein Fehlen einer meßbaren Progression kann zumindest als Hinweis auf eine hemmende Beeinflussung des Krankheitsprozesses der Chorea Huntington betrachtet werden.

Im okzipitalen Kortex wurde eine Verminderung des Inositol/Kreatin-Verhältnisses gemessen. Inositol als schwer zu interpretierender Parameter zeigt hier eine Bewegung in Richtung der Normalwerte im Vergleich zu den erhöhten Werten bei den

Erstmessungen der Patienten. Ob es sich um einen zur Chorea Huntington gehörenden Effekt handelt, ist aus der Literatur nicht zu erfahren und einer Erklärung durch die Kenntnis der Pathogenese der Erkrankung nur schwer zugänglich.

4.2 Schlußfolgerung

Die gewonnenen Ergebnisse legen nahe, daß Gabapentin eine positive Wirkung auf den Krankheitsprozeß der Chorea Huntington besitzt. Die Verminderung des Lactates im Corpus striatum kann als Hinweis auf eine Verbesserung der metabolischen Situation der Neurone gewertet werden. Gleichzeitig ist keine Progression eines Neuronenverlustes, meßbar an abnehmenden Konzentrationen des N-Acetylaspartates, im Studienzeitraum aufgetreten. Dies ist möglicherweise wertbar als Stagnation oder zumindest Verlangsamung des Krankheitsprozesses. Da aus untersuchungstechnischen Gründen nur frühsymptomatische Patienten zum Einschluß in das Patientenkollektiv in Frage kamen, ist damit zu rechnen, daß nicht alle krankheitsbedingten Veränderungen der Metaboliten isoliert werden konnten. Einerseits wären zur genaueren Klärung größere Patientenzahlen notwendig. Hier sind jedoch durch die geringe Anzahl von untersuchbaren Patienten enge Grenzen gesetzt, so daß die erreichten Zahlen im Kontext mit der Seltenheit des Krankheitsbildes und den harten Forderungen an das Krankheitsstadium und die Untersuchbarkeit gesehen werden müssen. Andererseits muß davon ausgegangen werden, daß das Studiendesign per se zur Generierung von Einflußfaktoren auf die Metabolitenkonzentrationen führt, die möglicherweise die feinen Veränderungen durch die Erkrankung und die Pharmakotherapie überlagern. Um diese Einflußfaktoren zu verringern, wurden alle Patienten bei Vor- und Nachuntersuchung am gleichen Wochentag zur gleichen Tageszeit untersucht. Spektroskopische Studien, bei denen die Patienten das Pharmakon zwischen zwei Untersuchungen, ohne Veränderung der Lage im Magnetfeld, erhalten, stellen eine Minimierungsmöglichkeit für äußere Einflußfaktoren dar. Zur Klärung der Fragestellung dieser Studie, eine mittelfristige Wirkung eines Pharmakons durch Spektroskopie zu untersuchen, wäre ein solcher Studienansatz sicher ungeeignet, da so nur Kurzzeitwirkungen und Pharmakokinetik erfaßbar werden. Weiterhin ist die Erfäßbarkeit kleinerer Veränderungen beschränkt durch Feldstärke und Ortsauflösung des verwendeten Gerätes. Für die Zukunft ist hier mit

dem Einsatz höherer Feldstärken, geringerer Ortsauflösung und kürzeren Untersuchungszeiten zu rechnen, welche die Anwendbarkeit des Verfahrens auch auf sehr geringe Veränderungen erlauben werden. Jedoch zeigt schon diese Studie, daß die Magnetresonanztomographie zur Verfolgung der Wirksamkeit einer Pharmakotherapie ein wichtiges Hilfsmittel darstellen kann.