

1. Einleitung

Das postoperativ auf interdisziplinären operativen Intensivstationen auftretende Alkoholentzugssyndrom (AES) kann potentiell lebensbedrohliche Zustände induzieren (16). Dies gilt insbesondere für Patienten mit Karzinomen des oberen Verdauungstraktes, bei denen anamnestisch zu über 50% der exzessive Genuß der Noxe Alkohol nachgewiesen werden kann (41, 45).

Die Vielfalt und chronologische Abfolge der verschiedenen Symptome des AES resultiert aus der Beteiligung verschiedener Transmittersysteme, die unterschiedlich vulnerabel gegenüber den Wirkungen von Alkohol sind (39). Dabei hat sich Glutamat als exzitatorischer Neurotransmitter als zunehmend bedeutend in der Ausprägung des AES herauskristallisiert (51).

Es konnte gezeigt werden, dass Ethanol die Freisetzung von Glutamat, Gamma-Aminobuttersäure (GABA), Aspartat, Serotonin, Dopamin und Noradrenalin inhibiert. Diese vielfältigen Wirkungen scheinen auf die antagonistische Wirkung des Ethanols am N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor (NMDA-Rezeptor) zurückzuführen zu sein (10). Die Dopamin- und Noradrenalinfreisetzung, die über präsynaptische NMDA-Rezeptoren reguliert wird, ist durch Ethanol hemmbar (5, 52, 53).

Tierexperimentelle Untersuchungen ergaben eine signifikante Abnahme der Glutamat- und Aspartatkonzentrationen im Mittelhirn und Hirnstamm sowie eine Abnahme der Glutamatkonzentration im Gewebe des Hippocampus nach Alkoholaufnahme (28). Gleichzeitig kommt es unter chronischer Alkoholaufnahme kompensatorisch zu einer Zunahme an NMDA-Rezeptoren im Kortex, Striatum, Thalamus und im Hippocampus (22).

Die Hemmung des NMDA-Rezeptors über einen langen Zeitraum, wie beim chronischen Alkoholabusus, hat über eine Erhöhung der NMDA-Rezeptordichte eine Übersensibilisierung des glutamatergen Systems zur Folge. Fällt die Hemmung durch Ethanol plötzlich weg, ist das Resultat eine eindeutige Verstärkung der postsynaptischen Neuronenaktivität, wie z. B. des noradrenergen Systems.

Etablierte therapeutische Ansätze zur Behandlung des AES zielen darauf ab, Neurotransmitterimbancen auszugleichen. In der Therapie des AES eingesetzte Benzodiazepine verstärken die Aktivität des inhibitorisch wirkenden endogenen Neurotransmitters GABA (32, 50). Sie wirken über den GABA-Benzodiazepin-Rezeptor und beeinflussen indirekt das glutamaterge und noradrenerge System (13, 20, 24). Als effektiv in der Behandlung des AES sind in der Literatur Midazolam (23), Flunitrazepam (43, 44) und Diazepam (25, 31) beschrieben.

Die quantitative Untersuchung von zerebralen Neurotransmitterimbancen sowie die Untersuchung von quantitativen Veränderungen dieser Neurotransmitter unter Medikamentenapplikation zum besseren Verständnis der Wirkungsweise dieser Medikamente, war bislang beim Menschen nicht unter in vivo Bedingungen möglich. Zur quantitativen Erforschung zerebraler Stoffwechselfvorgänge beim Menschen ist eine Untersuchungsmethode zu fordern, die leicht reproduzierbar und für den zu untersuchenden Patienten oder Probanden mit möglichst wenigen Nebenwirkungen verbunden ist. Diese Bedingungen werden durch die Magnetresonanzspektroskopie (MRS) erfüllt (42, 49). Die MRS ist eine non-invasive Methode, die zu neuen Informationen über zerebrale Stoffwechselfvorgänge beiträgt (29). Konzentrationen von Stoffwechselmetaboliten im Gehirn oder in anderen Geweben können mit dieser Methode bestimmt werden (30, 40)

1.1 Ziel dieser Arbeit

In dieser Arbeit sollen durch Midazolam beeinflussbare Transmittersysteme und Metaboliten im Hinblick auf Veränderungen des in der Protonen-Magnetresonanzspektroskopie (1 H-MR-Spektroskopie) unter anderem nachweisbaren Glutamats, Glutamins, Laktats, Cholins, Inositols, N-Acetyl-Aspartats (NAA) und Kreatinins bei alkoholkranken Patienten (Zielgruppe) intrazerebral untersucht und mit den spektroskopischen Daten einer Kontrollgruppe nicht alkoholkranker Patienten verglichen werden. Ziel der Untersuchung ist es, Unterschiede zwischen dem intrazerebralen Neurotransmitter- und Metabolitenstatus der Ziel- und Kontrollgruppe vor und nach Midazolamapplikation herauszuarbeiten und dafür plausible Erklärungsmodelle zu finden.