

5. Diskussion

Die zum Teil signifikanten Änderungen der Metabolitenkonzentrationen nach Applikation von Midazolam sprechen für die sinnvolle Anwendung der MRS zur Erforschung substantieller Veränderungen bei cerebralen Stoffwechselfvorgängen, sofern sich die Aufmerksamkeit auf Metaboliten richtet, die durch diese Untersuchungsmethode detektierbar sind (34). Insbesondere die Erforschung der Wirkmechanismen von Medikamenten, die im ZNS direkt angreifen, z.B. Anästhetika, Analgetika und Psychopharmaka, stellt vor dem Hintergrund dieser Arbeit ein interessantes Betätigungsfeld der MRS in der Zukunft dar (3, 8, 9).

Die stattfindende Diskussion soll die in dieser Arbeit gezeigten Metabolitenveränderungen kommentieren und Erklärungsmodelle für deren Entstehung sowie für die Unterschiede in den miteinander verglichenen Untersuchungsgruppen liefern.

Für **GABA** ist sowohl in der Ziel- als auch in der Kontrollgruppe ein nicht signifikanter Konzentrationsanstieg nach Midazolamapplikation zu verzeichnen gewesen. Eine mögliche Erklärung hierfür wäre, dass durch die Besetzung der Benzodiazepin-Bindungsstelle am GABA-Rezeptor und der damit verbundenen Erhöhung der Wirksamkeit für GABA, weniger GABA für eine bestimmte Wirkung am Rezeptor gebunden werden muss, und dafür mehr ungebundene GABA im synaptischen Spalt verbleibt, wo sie der Messmethode zugänglich ist.

Allerdings unterliegt die Erhebung von Messdaten für GABA einer hohen Fehlerquote, weil GABA einerseits nur in sehr geringen Konzentrationen vorliegt, und andererseits häufig Peaküberlappungen mit anderen Metaboliten festzustellen sind, so dass Erklärungsmodelle bestimmter Konzentrationsverläufe für GABA immer auch mit einem spekulativen Charakter behaftet sind.

Der Anstieg exzitatorischer Transmitter wie **Gln** und **Glu** fällt in der Zielgruppe insgesamt geringer als in der Kontrollgruppe aus. Obwohl für dieses Ergebnis bislang noch kein pharmakologisches Erklärungsmodell vorliegt, belegen klinische Beobachtungen die Wirksamkeit von Midazolam gerade in der Behandlung von exzitatorischen Symptomen des Alkoholentzugssyndroms, so dass der geringere Anstieg der exzitatorischen Transmitter in der Gruppe alkoholkranker Patienten klinisch plausibel nachzuvollziehen ist.

Für **Cholin** und **Inositol** lassen sich Konzentrationsanstiege nach Midazolamapplikation konstatieren. Für Cholin ist der Anstieg in der Zielgruppe nicht signifikant, in der Kontrollgruppe signifikant, für Inositol in beiden Gruppen nicht signifikant. Anstiege dieser beiden Metaboliten ließen sich bereits für Kontrollgruppen in anderen Arbeiten nachvollziehen (7). Ein möglicher Erklärungsversuch hierfür ist eine Beeinflussung der acetylcholinergen Signaltransduktion durch Midazolam.

Cholin und Inositol sind für die acetylcholinerge Signaltransduktion im ZNS von großer Bedeutung. Cholinerge Neurone kommen im Gehirn besonders gehäuft im Bereich des Corpus striatum vor, der Region, die bei unseren Messungen durch die Auswahl des VOI ins Auge gefasst wurde. Für die Bildung des Botenstoffs Acetylcholin ist die Aufnahme von extrazellulärem Cholin in die Nervenzelle erforderlich, da die Zelle selbst nicht in der Lage ist, Cholin in ausreichender Menge zu produzieren. Während Cholin also für die präsynaptische Synthese von Acetylcholin von Bedeutung ist, kommt Inositol für die postsynaptische intrazelluläre Signalverarbeitung eine wichtige Rolle zu. Über die postsynaptische Aktivierung von G-Proteinen durch Besetzung muskarinergere Acetylcholinrezeptoren wird durch Aktivierung der Phospholipase C das Second-Messenger-System der Phosphoinositide initiiert (46). Die aktivierte Phospholipase C spaltet das in der Zellmembran ubiquitär vorkommende Phosphatidyl-Inositolbiphosphat (PIP₂) in zwei wichtige Signalmoleküle, das Inositoltriphosphat (IP₃) und das Diacylglycerin (DAG). IP₃ führt durch die Freisetzung von Kalzium aus dem endoplasmatischen Retikulum zu einem intrazellulären Kalziumkonzentrationsanstieg. IP₃ wird zu Inositol abgebaut, welches zusammen mit DAG zur erneuten Synthese von PIP₂ herangezogen wird.

DAG seinerseits dient der Aktivierung der Proteinkinase C, die durch die Phosphorylierung von Hormonrezeptoren, von Faktoren der Proteinbiosynthese und durch die Phosphorylierung von Bestandteilen des Zytoskeletts, die intrazelluläre Signaltransduktion vervollständigt.

Der signifikante Anstieg von Cholin und nicht signifikante Anstieg von Inositol in der Kontrollgruppe könnten Hinweise dafür sein, dass unter Midazolameinfluß die acetylcholinerge Signaltransduktion gehemmt wird.

Der Cholinanstieg wäre Ausdruck für eine verminderte neuronale Aufnahme von Cholin und eine damit verbundene konsekutive Abnahme der intrazellulären Acetylcholinsynthese. Eine nachfolgend verminderte postsynaptische Aktivierung des Phosphatidylinositolstoffwechsels hätte einen Inositolanstieg zur Folge, da weniger Inositol für die Synthese von Phosphatidylinositolbiphosphat (PIP₂), dem Ausgangsprodukt dieses Kreislaufs, gebraucht würde.

Für den Konzentrationsverlauf von **Laktat** nach Midazolamapplikation ließ sich in der Zielgruppe ein Anstieg bis zur 3. Messung mit abschließendem signifikantem Abfall auf das Ausgangsniveau feststellen. In der Kontrollgruppe hingegen sahen wir einen initialen Konzentrationsabfall mit nachfolgendem Anstieg über das Ausgangsniveau hinaus, was in anderen Arbeiten bei gesunden nicht alkoholkranken Patienten ebenfalls reproduziert werden konnte.

Im Tierversuch an Ratten (15) konnte unter Stressbedingungen im Gehirn der Tiere eine erhöhte Laktatkonzentration nachgewiesen werden.

Der signifikante Laktatabfall nach Midazolamapplikation könnte somit ein Hinweis für eine deutliche Stressminderung sein. Es bleibt allerdings die Frage offen, warum dieser Laktatabfall in der Zielgruppe trotz äußerlicher Anzeichen von Stressminderung wie Schlafinduktion und ruhiger, gelassener Ausstrahlung nicht festgestellt werden konnte und warum in der Kontrollgruppe trotz dieser Anzeichen von Stressminderung wieder ein Laktatanstieg erfolgen konnte. Laktat als Stoffwechselendprodukt der anaeroben Glykolyse könnte, wenn ein Anstieg vorliegt, auch ein Hinweis auf neue anaerobe Stoffwechselbedingungen im Untersuchungsgebiet sein, die in diesem Fall durch die Applikation von Midazolam hervorgerufen sein könnten. Eine bekannte Nebenwirkung des Midazolams, die anterograde Amnesie könnte in direktem Zusammenhang mit dem induzierten Laktatanstieg stehen. Die für das Erinnerungsvermögen des Menschen zuständige Hirnregion ist der Hippocampus (21), und insbesondere die CA-1-Region des Hippocampus reagiert sehr empfindlich mit Funktionseinbußen auf anaerobe Stoffwechselbedingungen (33), so dass der Laktatanstieg in beiden Gruppen eine nachvollziehbare Erklärung für die Entfaltung der Nebenwirkung anterograde Amnesie des Midazolams darstellen kann.

In der Zielgruppe scheint dabei die metabolische Ausprägung dieser Wirkung des Midazolams eine größere Bedeutung zu haben, als in der Kontrollgruppe, in der sich zunächst die stressreduzierende Wirkung des Midazolams stärker dokumentiert (initialer Laktatabfall).

Die zum Teil signifikanten Stoffwechselveränderungen und deren klinische Nachvollziehbarkeit nach Midazolamapplikation weisen darauf hin, dass die Methode der MRS im Bewusstsein ihrer Grenzen in der Erforschung von Stoffwechseleffekten und der Erforschung von Medikamenteneffekten im Bereich des ZNS sinnvoll eingesetzt werden kann.

Die Grenzen der Methode werden in der Hauptsache durch die Zumutbarkeit für den Patienten bestimmt. So wurde ein relativ enges Zeitfenster von 6 Minuten, 30 Sekunden pro Spektrum gewählt, um die Liegedauer des Patienten erträglich zu gestalten. Längere Untersuchungsintervalle waren unserer Einschätzung nach wegen der zu erwartenden schnellen pharmakologischen Wirkungen durch intravenös appliziertes Midazolam ohnehin nicht nötig. Allerdings wurden durch dieses kürzere Zeitintervall ein schlechteres Signalrauschverhältnis und damit eine höhere Messungenauigkeit in Kauf genommen. Verbesserungen des Signalrauschverhältnisses sind prinzipiell durch verlängerte Messzeiten oder durch größere Magnetfeldstärken möglich. Allerdings werden größere Magnetfeldstärken als 2 Tesla beim Menschen zur Vorbeugung organischer Schäden nicht angewandt.

Ein anderer Ansatz zur Erzielung validerer Messdaten bei der Erforschung von Stoffwechselveränderungen nach Medikamentenapplikation mit Hilfe der MRS wäre die Erhöhung der Medikamentendosis. Hierfür scheint allerdings ausschließlich der Tierversuch geeignet.

Den beschriebenen Grenzen der Methode stehen aber die der Methode innewohnenden Vorteile gegenüber.

Die Nicht-Invasivität der Methode, die Tatsache, dass bisher keine Nebenwirkungen der Methode unter den angewandten Magnetfeldstärken nachzuweisen sind und die Möglichkeit, substantielle Veränderungen online, also im zeitlichen Verlauf messtechnisch nachzuvollziehen, macht die MRS zu einem wertvollen Instrument klinischer und pharmakologischer Forschung für den Menschen.