N-Acetylcystein steigert den zerebralen Glukosemetabolismus

Refik Pul Christoph Kleinschnitz

Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Essen, Essen, Deutschland

Abstract aus Monti DA, Zabrecky G, Leist TP, et al.: N-acetyl cysteine administration is associated with increased cerebral glucose metabolism in patients with multiple sclerosis: an exploratory study. Front Neurol. 2020;11:88.

Keywords

N-acetyl cysteine · Antioxidant · Multiple sclerosis · Cerebral glucose metabolism · Positron emission tomography · Cognition

Abstract

Background: Multiple Sclerosis (MS) is an autoimmune disease marked by progressive neurocognitive injury. Treatment options affording neuroprotective effects remain largely experimental. The purpose of this proof of concept study was to explore the effects of N-acetyl-cysteine (NAC) on cerebral glucose metabolism (CMRGlu) and symptoms in patients with multiple sclerosis (MS).

Methods: Twenty-four patients with MS were randomized to either NAC plus standard of care, or standard of care only (waitlist control). The experimental group received NAC intravenously once per week and orally the other 6 days. Patients in both groups were evaluated at baseline and after 2 months (of receiving the NAC or waitlist control period) with an integrated Position Emission Tomography (PET)/ Magnetic Resonance Imaging (MRI) scanner, using 18F Fluorodeoxyglucose (FDG) to measure cerebral

glucose metabolism. Following imaging evaluation at 2 months, subjects initially attributed to the standard of care arm were eligible for treatment with NAC. Clinical and symptom questionnaires were also completed initially and after 2 months.

Results: The FDG PET data showed significantly increased cerebral glucose metabolism in several brain regions including the caudate, inferior frontal gyrus, lateral temporal gyrus, and middle temporal gyrus ($p < 0.05$) in the MS group treated with NAC, as compared to the control group. Self-reported scores related to cognition and attention were also significantly improved in the NAC group as compared to the control group.

Conclusions: The results of this study suggest that NAC positively affects cerebral glucose metabolism in MS patients, which is associated with qualitative, patient reported improvements in cognition and attention. Larger scale studies may help to determine the clinical impact of NAC on measures of functioning over the course of illness, as well as the most effective dosage and dosage regimen.

© 2020 Monti, Zabrecky, Leist, Wintering, Bazzan, Zhan and Newberg.

Transfer in die Praxis

Hintergrund

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch-entzündliche sowie neurodegenerative Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS). Die Neurodegeneration, die vor allem bei den chronisch-progredienten Verlaufsformen der MS eine größere Rolle spielt, umfasst zahlreiche molekulare Aspekte, darunter auch das Konzept des oxidativen Stresses. Der Begriff oxidativer Stress bezeichnet einen Zustand, bei dem eine erhöhte Menge reaktiver Sauerstoff- und Stickstoffspezies (ROS) anfallen. In frischen MS-Läsionen werden ROS vor allem durch ins ZNS infiltrierte Makrophagen/Monozyten produziert. In chronischen Läsionen sind es hingegen die randständig lokalisierten, chronisch aktivierten Mikroglia, die durch die Produktion von ROS zur langsamen Zerstörung von Nervenzellen beitragen. Eine dritte Quelle stellen Mitochondrien dar, deren Dysfunktion zur vermehrten, entzündungsunabhängigen Bildung von ROS führt. Die Gabe von N-Acetylcystein (NAC), das vielen als Hustenlöser bekannt ist, soll spektroskopischen Magnetresonanztomographieanalysen zufolge zu einem Anstieg des zerebralen Glutathions führen. Glutathion ist ein wichtiges Antioxidans und bietet einen physiologischen Schutz vor oxidativem Stress, indem es die ROS durch die Übertragung von Elektronen neutralisiert. Die Anhebung des zerebralen Glutathions könnte im Hinblick auf die Neurodegeneration eine wichtige Therapie bei der MS darstellen. Diese Idee wurde von Monti und Mitarbeitern aufgegriffen, die in einer explorativen Studie mit 24 MS-Patienten Veränderungen unter einer Therapie mit NAC erfassen konnten.

Ergebnisse der Studie

Es handelt sich um eine randomisierte Studie, die sich aus zwei Armen zusammensetzt. Probanden im ersten Arm (N = 12) erhielten NAC 500 mg 2x täglich p.o. und i.v. 50 mg/kg Körpergewicht 1x wöchentlich, wohingegen Probanden im zweiten Arm (N = 12) – als Kontrollgruppe – einer Standard-MS-Behandlung zugeführt wurden. Von den 24 MS-Probanden, die in diese Studie eingeschlossen wurden, hatten 18 eine schubförmige und 6 eine primär progrediente MS. Vor Einleitung der Therapie und ca. zwei Monate später erfolgte jeweils eine Positronenemissionstomographie (FDG PET-MRT), um Veränderungen des zerebralen Glukosestoffwechsels zu untersuchen. Diese Untersuchung zeigte in der Behand-

lungsgruppe einen Anstieg des Glukosemetabolismus im lateralen und mittleren Temporallappen, im inferioren Frontallappen und im Nukleus caudatus. Anhand von Fragebögen wurden zudem Veränderungen depressiver Symptome (Mental Health Inventory from the Medical Outcomes Study Survey), der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (36-Item Short Form Survey) und Kognition (Perceived Deficits Questionnaire) erfasst. Probanden in der Behandlungsgruppe berichteten signifikant häufiger über eine Besserung in der Kognition und Aufmerksamkeit.

Fazit für die Praxis

Die Studie von Monti und Mitarbeitern verdeutlicht uns in erster Linie, dass wir uns neben der Entzündung auch anderen Aspekten des Krankheitsmechanismus widmen müssen. Trotz der Erfolge der Immuntherapie im Hinblick auf Krankheitsschübe und das Neuauftreten neuer Entzündungsherde im Gehirn haben wir gegen die neurodegenerativen Veränderungen, vor allem bei den chronisch-progredienten Verlaufsformen, bislang keine therapeutischen Einflussmöglichkeiten. Die vorliegende Studie weist leider viele Schwächen auf. Die geringe Anzahl an Probanden, die hohe Anzahl an Probanden mit schubförmiger MS, das Fehlen kognitiver Tests durch die Untersucher selbst und das Ausblenden sonstiger klinischer Parameter erlauben keinen wirklichen Rückschluss auf den klinischen Nutzen. Der Proof-of-Concept dieser Studie beschränkt sich lediglich auf Veränderungen im Glukosemetabolismus im FDG-PET. Ein Fazit für die Praxis kann daher nicht gezogen werden.

Disclosure Statement

Refik Pul und Christoph Kleinschnitz haben Honorare für Vorträge und Beratertätigkeiten von folgenden Firmen erhalten: Alexion, Bayer Healthcare, Biogen, Celgene, Merck, Novartis, Roche, Sanofi und Teva. Refik Pul hat projektbezogene Fördermittel von Merck, Novartis und Sanofi in den letzten drei Jahren erhalten.

Kontaktadresse: Dr. Refik Pul & Prof. Dr. Christoph Kleinschnitz, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Essen, Hufelandstraße 55, 45147 Essen, Deutschland, Refik.Pul@uk-essen.de, christoph.kleinschnitz@uk-essen.de