



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Etablierung eines Protokolls zur cerebralen Beladung mit einem
chemical shift agent und Trennung des intra- und extrazellulären
²³Na-Signals mittels NMR-Spektroskopie *in vivo***

Autor: Awais Akbar Bajwa
Institut / Klinik: Neurochirurgische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. L. Schilling

Chemical Shift Agent (CSA) basierte Verfahren zur Trennung des extra- und intrazellulären ²³Na-Signals im NMR *in vivo* sind in peripheren Organen etabliert. Im Gehirn verhindert die Blut-Hirn-Schranke diese Substanzen an der Extravasation. In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, wie eine ausreichende cerebrale Beladung mit einem CSA erreicht werden kann, um eine Trennung des extra- und intrazellulären Anteils des ²³Na-Signals im Gehirn zu erzielen. Hierfür wurde ein Protokoll zur hyperosmotischen Öffnung der Blut-Hirn-Schranke mit Natriumfluorescein (Na-FI) als Surrogatparameter des CSA entwickelt. Nach Etablierung des Protokolls erfolgte eine cerebrale Beladung des Gehirns mit Tm[DOTP]⁵⁻ als CSA und anschließender Quantifizierung im Gewebe mittels Totalreflexionsröntgenfluoreszenzanalyse (TXRF). Im Anschluss wurde das etablierte Protokoll mit dem CSA in den Scanner transferiert und es erfolgten bildgebende und spektroskopische Analysen.

Als Methode zur Öffnung der BHS wurde die direkte intracarotide Gabe einer hyperosmolaren Mannitollösung verwendet. Der Grad der Öffnung der Blut-Hirn-Schranke wurde durch Beladung mit Na-FI entsprechend der mit Tm[DOTP]⁵⁻ geplanten Bedingungen getestet (Serie I). Anschließend wurde Na-FI durch Tm[DOTP]⁵⁻ ersetzt. Nach Sicherstellung der physiologischen Parameter (arterieller Blutdruck cerebraler Blutfluss (CBF) gemessen per Laser Doppler Flussmessung, Blutchemie) erfolgte am Ende der Beladungsphase eine Messung der Konzentration des CSA mittels Totalröntgenfluoreszenzanalyse (TXRF) (Serie II). Der Versuchsansatz wurde im Anschluss in ein 9.4 T Biospec 94/20 Kleintierscanner überführt (Versuchsserie III) und es erfolgte eine multimodale Bildgebung.

In der Serie I wurde ein Beladungsprotokoll etabliert, mit dem unter Verwendung des Surrogatmarkers Na-FI mM-Konzentrationen im Hirngewebe erreicht wurden.

In der Serie II konnte mittels der in Serie I etablierten Parameter per TXRF eine Konzentration des CSA von $0,08 \pm 0,07 \mu\text{g/g}$ FG im Hirngewebe, hochgerechnet 1 – 4 mM Tm[DOTP]⁵⁻ auf einen Extrazellulärraum von 20 %, ermittelt werden. Eine Beeinflussung des CBF konnte während der Beladungsphase mit dem CSA nicht festgestellt werden, solange der Blutdruck im Normbereich blieb. Eine Abnahme der freien Calciumkonzentration während der Beladungsphase war zu beobachten, weitere Veränderungen der Blutchemie waren nicht festzustellen.

Im Scanner konnte in Serie III ein deutlicher chemischer Shift festgestellt werden. Eine selektive cerebrale Signalauslesung konnte mittels ¹H/²³Na-Koregistrierung sichergestellt werden. Die Shiftgenerierung war nur nach hyperosmotischer Öffnung der BHS zu beobachten, unter Kontrollbedingungen (isoosmolare Mannitollösung) war kein Chemical Shift zu beobachten.

Die vorliegenden Untersuchungen zeigen, dass mittels hypertoner Öffnung der BHS gefolgt von einer direkten Applikation von Tm[DOTP]⁵⁻ in das cerebrovaskuläre Stromgebiet eine mM-Konzentration von Tm[DOTP]⁵⁻ im Extrazellulärraum erreicht werden kann. Zum ersten Mal konnte ein Chemical Shift des ²³Na-Resonanzpeaks im gesunden Gehirn von Ratten gezeigt werden und es konnte eine deutliche Separation der extra- und intrazellulären ²³Na-Kompartimente erzielt werden. Das vorliegende Modell sollte es in Zukunft ermöglichen, Störungen der Zellintegrität und den daraus resultierenden Veränderungen der transzelluläre Natriumverteilungsverhältnisse unter pathologischen Konditionen im Gehirn *in vivo* zu verfolgen. Möglicherweise kann es als Referenzmethode dienen zur Weiterentwicklung anderer nicht-invasiver Verfahren der ²³Na-Bildgebung (z.B. triple quantum filtered imaging).