

Systeeminen hypertoninen suolaliuos tehostaa intratekaalisesti annostellun radioleimatusmerkkiaineen pääsyä aivoihin jyrksijöiden SPECT/CT-kuvantamisessa

Marko Rosenholm^{1,2*}, Laura Klinger^{1*}, Frida Lind-Holm Mogensen¹, Kristian Nygaard Mortensen¹, Malthe Skytte Nordentoft Nielsen¹, Natalie Hauglund¹, Maiken Nedergaard^{1,3*}, Tuomas Lilius^{1,2,4,5*}

¹Center for Translational Neuromedicine, Faculty of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen, Tanska, ²INDIVIDRUG tutkimusohjelma, Lääketieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto, ³Center for Translational Neuromedicine, University of Rochester Medical Center, Rochester, USA, ⁴Farmakologian osasto, Lääketieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto, ⁵Myrkytystietokeskus, Akuutti, HUS, *yhtäläinen kontribuutio

TUTKIMUKSEN TARKOITUS. Intratekaalinen anto on keino toimittaa lääkkeitä keskushermostoon veri-aivoesteen ohi, mutta lääkkeiden pääsy syväälle aivokudokseen on tätäkin keinoa käyttäen rajallinen. Systeemisen hypertonisen suolaliuoksen (HTS) on havaittu lisäävän likvoriin annostelujen suurimolekyylisten vasta-aineiden pääsyä aivokudokseen jyrksijöillä aivovaltimoiden perivaskulaaritilojen kautta^{1,2}. Tiedossa ei ole, miten HTS vaikuttaa aivoihin annettujen lääkkeiden poistumaan. Selvitimme systeemisen HTS:n vaikutusta eri antoreittejä annetun pienimolekyylisen radioleimatusmerkkiaineen aivojakautumiseen käyttäen yksifotoniemissiotietokonetomografiaa (SPECT/CT), joka mahdollistaa jakautumisen dynaamisen kuvantamisen koko rotan elimistössä.

AINEISTO JA MENETELMÄT. Merkkiaineena käytettiin pienimolekyylistä ^{99m}Tc-pentetaattia (^{99m}Tc-DTPA,

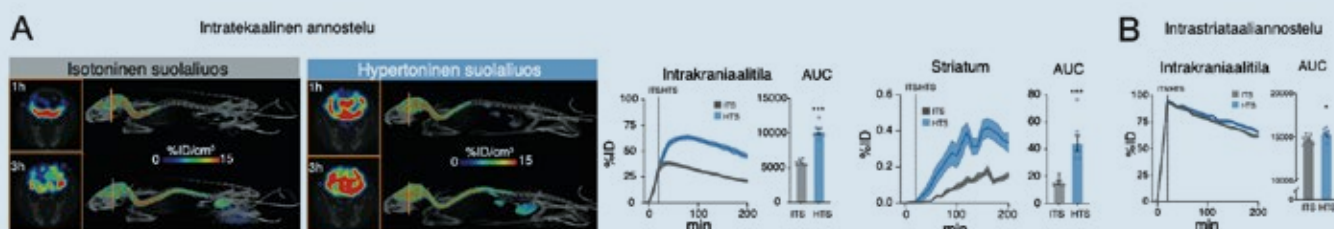
492 Da), joka ei läpäise veri-aivoestettä. ^{99m}Tc-DTPA annettiin Sprague-Dawley-naarasrotille joko likvoriin cisterna magna kautta, aivojen striatumiin asetetun kanyylin kautta tai systeemisesti laskimoon. Rotille annosteltiin joko hypertonista (5,8 % NaCl, 20 ml/kg, i.p.) tai isotonista suolaliuosta välittömästi ^{99m}Tc-DTPA-infusion jälkeen. Merkkiaineen jakautumista kuvattiin SPECT/CT:lla ketamiini-deksmedetomidini-anestesiassa 3 h 40 min ajan.

TULOKSET. HTS lisäsi cisterna magna infusoidun merkkiaineen pääsyä kallonsisäiseen tilaan noin 80 prosentilla (kuva 1A). Merkkiaineen aktiivisuus striatumissa lähes kolminkertaistui. Sen sijaan vaikutukset striataalisesti annostellun merkkiaineen kinetiikkaan olivat vähäisiä (kuva 1B). HTS ei vaikuttanut systeemisen ^{99m}Tc-DTPA:n veriaivoesteeseen läpäisyyn tai glomerulusfiltratioon (dataa ei näytetä).

JOHTOPÄÄTÖKSET. Systeeminen HTS lisäsi likvoriin annostellun ^{99m}Tc-DTPA:n pääsyä aivoihin merkittävästi ja siitä voi taten olla hyötyä intratekaalisten lääkkeiden aivoihin saaton tehostamisessa. HTS:lla vahvistettu lääkkeiden saatto voi mahdollistaa pienempien lääkeannosten käytön tai harvemman antovälin, mikä tehostaa intratekaalista lääkkeitä. SPECT/CT-kuvantaminen on uusi mielenkiintoinen työkalu likvoriin annettavien lääkkeiden glymfaktin jakautumisen tutkimiseksi. ■

Viitteet

1. Plog, BA ym. Transcranial optical imaging reveals a pathway for optimizing the delivery of immunotherapeutics to the brain. *JCI Insight* 2018; 3 e120922.
2. Pizzo, ME ym. Intrathecal antibody distribution in the rat brain: surface diffusion, perivascular transport and osmotic enhancement of delivery. *J Physiol* 2018; 596: 445–475.



Kuva 1. Systeeminen hypertoninen suolaliuos (HTS) lisäsi cisterna magna annostellun ^{99m}Tc-DTPA:n pääsyä intrakraniaaliseen tilaan ja syväälle aivoihin (A). Vaikutus intrastritaalisesti annostellun merkkiaineen jakautumiseen oli vähäinen (B).