

Kann die Stoffwechselaktivität im Hirngewebe gemessen werden?

Dr. André Rex

Institut für Pharmakologie und Toxikologie

Fachbereich Veterinärmedizin, Freie Universität Berlin

Koserstr. 20, 14195 Berlin

Als Alternative oder Ergänzung zu bereits etablierten Untersuchungsmethoden, wie der Mikrodialyse zur Bestimmung von Neurotransmittern, wurde in den letzten Jahren ein optisch-spektroskopisches Verfahren entwickelt, um zelluläre Stoffwechselzustände *in vivo* beurteilen zu können. Dieses bietet die Möglichkeit, 'on line' Messungen des Stoffwechselzustandes von intakten Geweben durchzuführen.

Nikotinsäureamid-adenin-dinukleotid (NADH) als Substrat für die oxydative Phosphorylierung ist als ein Parameter für die Beurteilung der zellulären Stoffwechselaktivität geeignet. Aus der Konzentrationsveränderung von intrazellulärem NADH kann auf die Stoffwechsellage in den Zellen geschlossen werden.

Das Prinzip der Bestimmung von NADH mittels laserinduzierter Fluoreszenzspektroskopie beruht darauf, daß Laserimpulse im UV-Bereich die NADH-Moleküle im Gewebe zu einer substanzspezifischen Fluoreszenz anregen. Das Laserlicht wird mit einer Glasfaser, die mit dem ZNS im Kontakt steht, auf die Moleküle im Gewebe übertragen, die daraufhin Fluoreszenzlicht mit einem charakteristischen Spektrum im sichtbaren Bereich emittieren. Die Intensität der Fluoreszenz beträgt etwa ein Tausendstel des Anregungslichts. Das Fluoreszenzlicht wird über eine Faseroptik mit einem computergestützten Spektrometer analysiert. Eine kontinuierliche und selektive Messung von NADH mit einer hohen Zeitauflösung und somit eine 'real-time' Analyse von Stoffwechseländerungen ist möglich. Die Eindringtiefe des Anregungslichts beträgt nur 500 µm, so dass Veränderungen in einem kleinen Gewebeareal diagnostiziert werden können. Die Methode wurde bereits zur Analyse des Energiehaushaltes in Zellkulturen und in peripheren Geweben eingesetzt.

Erste *in vivo* Untersuchungen mit Natriumcyanid als Blocker und 2,4-Dinitrophenol als Entkoppler der Atmungskette weisen auf die Eignung der Methode zur Darstellung der Stoffwechselaktivität im ZNS hin. Bei der Auslösung einer „Cortical Spreading Depression“, einer vorübergehenden unspezifischen Reaktion gesunden Gehirngewebes auf einen schädigenden Einfluß, wurden, analog zur elektrischen Ableitung, eine einminütige Aktivitätszunahme (Abfall der NADH-Konzentration) und eine nachfolgende 5 bis 10 minütige Verminderung der Aktivität (Anstieg der NADH-Konzentration) nachgewiesen. Durch den Einsatz einer kleineren Meßsonde konnten Unterschiede in der Intensität der NADH-Fluoreszenz in Hirngebieten, z.B. Kortex und Hippokampus, *in vitro* nachgewiesen werden.

Eine veränderte Konstruktion der Meßsonde ermöglichte auch Untersuchungen in tieferen Hirnregionen *in vivo*. Erste Vorversuche zur Bestimmung von NADH in wachen Ratten waren trotz einer die Beweglichkeit der Tiere beeinträchtigenden Faseroptik erfolgreich.

Noch bestehende Nachteile dieser Meßmethode sind unter anderem die Empfindlichkeit der optischen Komponenten und die im Vergleich zu herkömmlichen Methoden (Mikrodialyse, Voltammetrie) nicht verbesserte Handhabbarkeit.

Mit der *in vivo*-Bestimmung der metabolischen Aktivität in Hirnarealen können neue Erkenntnisse über physiologische Vorgänge und räumliche und zeitliche Veränderungen bei pathologischen Vorgängen im ZNS gewonnen werden oder die Effekte von zentral wirksamen Pharmaka auf die Stoffwechsellage beurteilt werden.