

Systeeminen hypertoninen suolaliuos lisää intratekaalisen morfiinin glymfaattista kuljetusta selkäyttimeen ja parantaa morfiinin antinosiseptiivista vaikutusta

Kim Blomqvist^{1,2}, Moritz Skogster^{1,2}, Mika Kurkela^{2,3}, Marko Rosenholm^{2,4}, Fredrik Ahlström^{1,2}, Mikko Airavaara⁵, Janne Backman^{2,3}, Pekka Rauhala^{1,2}, Eija Kalso^{1,6,7}, Tuomas Lilius^{1,2,4,8}.

¹Farmakologian osasto, Lääketieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto, ²INDIVIDRUG-tutkimusohjelma, Lääketieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto, ³Kliinisen farmakologian osasto, Helsingin yliopisto ja HUS, ⁴Center for Translational Neuromedicine, Kööpenhaminan yliopisto, ⁵Farmakologian ja lääkehoidon osasto sekä Neurotieteen tutkimuskeskus, Helsingin yliopisto, ⁶Leikkaussalit, tehohoito ja kivunhoito, Helsingin yliopisto ja HUS, ⁷SleepWell-tutkimusohjelma, Lääketieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto, ⁸Myrkytystietokeskus, Akuutti, HUS.

TUTKIMUKSEN TARKOITUS. Hypertonisten liuosten anto aiheuttaa veden siirtymisen kudoksista verenkiertoon. Keskushermostosta verenkiertoon siirtynyt vesi korvautuu likvorin glymfaattisella sisäänvirtauksella parenkkyymiin aivovaltimoiden perivaskulaaritilojen kautta¹. Ilmiötä voitaneen hyödyntää intratekaalisesti annettujen lääkkeiden kuljetuksessa keskushermostoon. Selvitimme jyrksijämallissa, lisääkö akuutti hyperosmolaarisuus intratekaalisen morfiinin pääsyä selkäyttimeen ja siten sen antinosiseptiivista vaikutusta.

AINEISTO JA MENETELMÄT. Tutkimus toteutettiin Sprague-Dawley-urosoilla vaihtovuoroisessa asetelmassa eläimen toimiessa omana kontrollina. Morfiini (1,5 µg) annettiin intratekaalikatetrin kautta L1-tasolle. Plasman hyperosmolaarisuus aiheutettiin intraperitonealisella hypertonisella

keittosuolalla (HTS, 5,8 %, 20 ml/kg; 40 mOsm/kg). Kontrolliryhmä sai isotonista keittosuolaliuosta. Antinosiseptiivisiä vaikutuksia mitattiin tail flick-, hot plate- ja paw pressure -testeillä 120 min ajan. Nosiseptisten testien tuloksista laskettiin käyrän alla oleva pinta-ala (AUC_{0-120}) ja edelleen $\%AUC_{max} = AUC_{0-120}/AUC_{max0-120}$. Morfiinin pitoisuus määritettiin massaspektrometrialla likvor- (cisterna magna), selkäydin- ja aivonäytteistä 60 min morfiinin annon jälkeen.

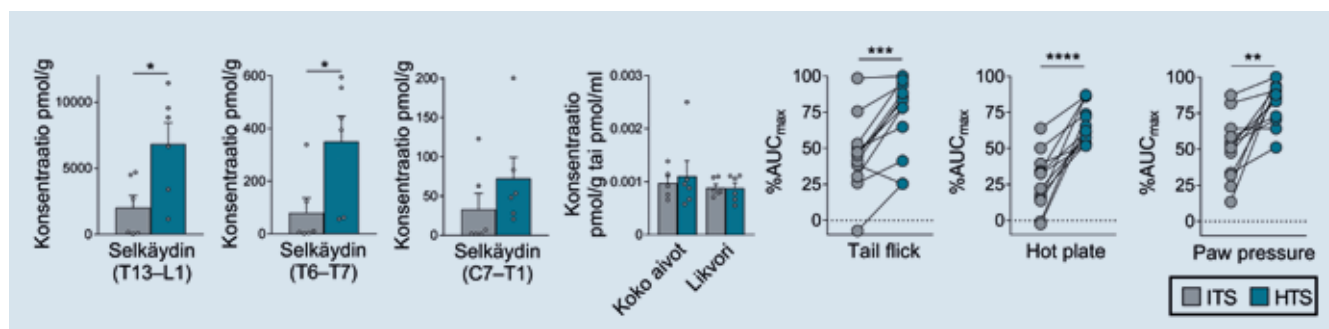
TULOKSET. HTS:llä oli omia antinosiseptiivisiä vaikutuksia supraspinaalitalason kipuvastetta mittaavissa hot plate- ja paw pressure -testeissä, mutta ei spinaalirefleksia mittaavassa tail flick -testissä (tuloksia ei näytetä). HTS moninkertaisti intratekaalisen morfiinin selkäydinpitoisuudet L1- (+ 3,4-kertainen) ja T7- (+ 4,3-kertainen) tasoilla (Kuva 1). HTS lisäsi

morfiinin antinosiseptiivista vaikutusta tail flick -testissä (72 vs. 45 %), hot plate -testissä (68 vs. 27 %) ja paw pressure -testissä (83 vs. 50 %) (Kuva 1).

JOHTOPÄÄTÖKSET. Samanaikaisesti annosteltu systeeminen HTS lisäsi intratekaalisen morfiinin pitoisuuksia selkäytimessä ja paransi morfiinin antinosiseptiivista vaikutusta spinaalitalason nosiseptiota mittaavassa tail flick -testissä. Likvorin perivaskulaarista virtausta ymmärtämällä ja muuntelemalla voitaneen tehostaa intratekaalisten lääkkeiden tehoa ja turvallisuutta. ■

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.



Kuva 1. Systeeminen hypertoninen suolaliuos (HTS) nosti selkäytimen konsentraatiota (60 min) ja käyrän alla olevan pinta-alaa ($\%AUC_{max}$) tail flick, hot plate ja paw pressure testeissä intratekaalisen morfiiniannostelun jälkeen verrattuna isotoniseen suolaliuokseen (ITS).