

Zusammenfassung der Dissertation mit dem Titel **Thallium-Diethyldithiocarbamat als Tracer für neuronale Aktivität und cerebralen Kaliummetabolismus,**

eingereicht von **Dipl.-Neurowiss. Tim Wanger**

Neuronale Aktivierungsmuster und metabolische Prozesse im zentralen Nervensystem (ZNS) höherer Vertebraten lassen sich auf unterschiedlichste Art und Weise charakterisieren. In vielfacher Hinsicht besonders geeignet für diesen Zweck sind Analoga oder Isotope endogener Metallionen wie Kalium (K^+) und Calcium (Ca^{2+}). Ein Problem bei der Verwendung von Metallionen als Tracer stellt jedoch die geringe Leitfähigkeit der Blut-Hirn-Schranke (BHS) für Ionen dar. Zusätzlich wird die Interpretation der Befunde durch eine mögliche Umverteilung des Tracers innerhalb des beobachteten Zeitraumes erschwert. In dieser Arbeit soll unter Verwendung des K^+ -Analogons Thallium (Tl^+) und des Nachweisverfahrens der Thallium-Autometallografie die Tauglichkeit des BHS-gängigen, lipophilen Komplexes Thallium-Diethyldithiocarbamat (TIDDC) als neuronaler Aktivitätsmarker mit zellulärer Auflösung experimentell überprüft und das experimentelle Protokoll am Modell der Ratte sowie der mongolischen Wüstenrennmaus validiert werden. Zum anderen soll die Kinetik der Umverteilung des Tl^+ als Funktion der Zeit im Nager-ZNS, mittels empirischer Befunde und einfacher mathematischer Modelle veranschaulicht und beschrieben werden. Die Ergebnisse zeigen, dass es unter Verwendung von TIDDC als Tracer möglich ist, neuronale Aktivitätsmuster im ZNS von freibeweglichen, sich verhaltenden Nagetieren nach relativ kurzen Stimulationszeiten von 5 min hochauflösend zu visualisieren. Die minimal-invasive Applikation des Tracers über einen intravenösen Katheter ermöglicht dabei auch die Erfassung sensibler Verhaltenszustände, wie sie beispielsweise während distinkter Schlafphasen vorliegen. Ferner wird gezeigt, dass es zu einer Umverteilung von Tl^+ nach systemischer Injektion von TIDDC kommt. Die Kinetik der Umverteilung auf der zellulären Ebene im ZNS *in vivo* entspricht dabei der Äquilibrierungskinetik kaliumanaloger Tracer *in vitro*. Nach der Umverteilung des Tracers, manifestiert sich eine stabile Tl^+ -Gleichgewichtsverteilung, welche Rückschlüsse auf die regionale, die zelluläre, sowie die subzelluläre K^+ -Verteilung zulässt. Zusammengefasst zeigt diese Arbeit, dass TIDDC ein geeigneter Tracer ist, um sowohl neuronale Aktivität als auch unterschiedliche Aspekte des Kaliumstoffwechsels im ZNS hochauflösend darzustellen. Im Weiteren liefert sie einen theoretischen Rahmen für die Verwendung K^+ -analoger Tracer in der neuronalen Bildgebung im Allgemeinen.

Abstract of the dissertation entitled **Thallium-Diethyldithiocarbamat als Tracer für neuronale Aktivität und cerebralen Kaliummetabolismus**, submitted by **Dipl.-Neurowiss. Tim Wanger**

Several methods are available to visualize neuronal activity and metabolic processes in vertebrate nervous systems. Analogues and isotopes of endogenous cations such as potassium (K^+) or calcium (Ca^{2+}) are particularly suited to be used as tracers for imaging neural activity. The poor permeability of the blood-brain barrier (BBB) for ions does, however, impose severe limitations on the use of these tracers *in vivo*. In addition, interpretation of imaging data is complicated by potential redistribution of the tracer. This study shows, using the K^+ -analogue thallium (Tl^+) and autometallographic detection of the tracer, that the lipophilic chelate complex thallium diethyldithiocarbamate (TIDDC) passes the BBB and can be used for mapping neuronal activity with single cell resolution in freely moving, behaving rodents, with short stimulation times of 5 min. The tracer is applied via an intravenous catheter, which ensures minimal interference with ongoing animal behaviour, thus allowing for visualization of neural activity patterns during unstable states like sleep. Furthermore, redistribution kinetics of Tl^+ were analyzed in brains of rats and Mongolian gerbils both experimentally and using simple mathematical models. Tl^+ redistributes after a single intravenous injection of TIDDC. The kinetics of the Tl^+ -redistribution at the cellular level in the CNS *in vivo* is similar to the kinetics of equilibration of K^+ -fluxes in cells *in vitro*. After redistribution, a stable Tl^+ -distribution emerges that resembles the CNS K^+ -distribution on the regional, cellular and subcellular level. In conclusion, this study shows that TIDDC can be used as a tracer for mapping neuronal activity and CNS K^+ -metabolism with subcellular resolution. In addition, a theoretical guideline is given for the use of K^+ -analogues for imaging neuronal activity with general implications for the use of metal ions in neuroimaging.