

Christian Johannes Kerpen

Dr. med.

Interaktionen von verschiedenen Antiepileptika mit P-Glykoprotein in vitro

Geboren am 09.08.1972 in Trier

Reifeprüfung am 23.06.1992 in Daun

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1995 bis SS 2003

Physikum am 23.03.1998 an der Universität des Saarlandes in Homburg

Klinisches Studium am Klinikum Mannheim

Praktisches Jahr am Klinikum Mannheim

Staatsexamen am 13.05.2003 an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg/Klinikum Mannheim

Promotionsfach: Klinische Pharmakologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. W.-E. Haefeli

Die Zielsetzung dieser Dissertation war es, den inhibitorischen Einfluss verschiedener Antiepileptika (AE) auf P-Glykoprotein (Pgp) zu evaluieren.

Pgp ist das Genprodukt des multidrug-resistance (MDR1) Gens. Es ist ein transmembranäres Protein, dessen Funktion darin besteht, seine Substrate gegen einen Konzentrationsgradienten aus der Zelle zu transportieren. Pgp wird u.a. an der Blut-Hirn-Schranke auf der dem Gefäßlumen zugewandten Seite der Kapillarendothelzellen exprimiert. Es behindert die Penetration seiner Substrate in das zentrale Nervensystem (ZNS), indem es sie aktiv zurück ins Blut transportiert und damit die ZNS-Konzentration niedrig hält.

Ungefähr ein Drittel der an Epilepsie erkrankten Patienten sind mit AE nicht befriedigend therapierbar (Nonresponse). Die Ursache dieser Nonresponse ist unbekannt; es wird jedoch vermutet, dass eine Überexpression von Arzneimittel-Transportern, insbesondere Pgp, die Ursache sein könnte. In einigen Fällen kann diese Pharmakoresistenz durch eine add-on Therapie mit einem anderen AE überwunden werden, was die Frage aufwirft, ob dieses

Phänomen durch eine Inhibition von Pgp zustande kommt. Von verschiedenen AE wurde nachgewiesen, dass sie Substrate von Pgp sind. Daher wurde in dieser Arbeit die inhibitorische Potenz der häufig in mono- oder add-on Therapien verwendeten Antiepileptika Carbamazepin, Gabapentin, Lamotrigin, Phenytoin, Phenobarbital, Topiramamat, Valproat und Vigabatrin quantifiziert. Als Methode diente hierzu der Calcein-AM-Assay, der an den mit dem humanen MDR1 Gen transfizierten L-MDR1 Zellen und Primärkulturen von Gehirnkapillarendothelzellen vom Schwein durchgeführt wurde. Um die Ergebnisse zu validieren, wurde zusätzlich noch die sensitivere Methode der konfokalen Laserscanningmikroskopie (cLSM) eingesetzt. Hierbei wurde als fluoreszierendes Pgp-Substrat Bodipy-Verapamil verwendet. Im Calcein-AM-Assay zeigte nur das AE Carbamazepin eine inhibitorische Potenz. Bei den Versuchen an L-MDR1 Zellen mit der sensitiveren Methode der cLSM zeigten zusätzlich noch Phenytoin, Lamotrigin und Valproat einen inhibitorischen Einfluss. Da jedoch die inhibitorische Potenz im Vergleich mit den bekannten und ebenfalls getesteten Pgp-Inhibitoren Chinidin, Verapamil, PSC833 und LY335979 nur sehr schwach war und sich die Inhibition erst bei Konzentrationen zeigte, die weit über dem therapeutischen Bereich lagen, scheint diese Pgp-Inhibition nicht von klinischer Relevanz bei Monotherapien zu sein. Es ist jedoch nicht ausgeschlossen, dass eine additive oder synergistische Inhibition auftritt, wenn mehrere AE bei einer Kombinationstherapie um die Bindungsstellen von Pgp konkurrieren.