



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Pharmacokinetic/Pharmacodynamic assessment of intra-arterial
nimodipine therapy based on an ex vivo model of cerebral
vasospasm**

Autor: Fatih Seker
Institut / Klinik: Abteilung für Neuroradiologie
Doktorvater: Prof. Dr. M. A. Brockmann

Zerebrale Vasospasmen sind akute Verengungen von Hirngefäßen, welche unter anderem als Folge von aneurysmatischen Subarachnoidalblutungen auftreten. Vasospasmen führen regelmäßig zu einer zerebralen Minderperfusion, welche vorübergehende oder persistierende schwere neurologische Defizite zur Folge haben kann und in etwa 20% der Fälle tödlich endet. Die prophylaktische orale Applikation des Kalzium-Kanal-Antagonisten Nimodipin ist bisher die einzig evidente Behandlungsoption. Allerdings ist sie oft nicht ausreichend zur suffizienten Therapie der Vasospasmen und führt mitunter zur ungewollten Reduktion des systemischen Blutdrucks, was wiederum die zerebrale Perfusion weiter beeinträchtigt. Daher besteht Bedarf an Untersuchungen zur Optimierung der Nimodipin-Therapie bei zerebralen Vasospasmen.

Ziel dieser Doktorarbeit war es, a) die vasodilatierende Wirkung von Nimodipin in einem ex vivo Vasospasmus-Modell zu quantifizieren, b) die intra-arterielle und intra-venöse Nimodipin-Therapie in einem mathematischen Modell zu vergleichen, und so c) eine optimale Dosierung für die intra-arterielle Applikation von Nimodipin mathematisch zu ermitteln.

Hierzu wurden in einem ex vivo Modell extrahierte Hirngefäße von Ratten mit Serotonin und U46619, einem synthetischen Analogon von Prostaglandin A_2 , kontrahiert und anschließend mit Nimodipin dilatiert. Mittels isobarer Myographie wurde die Reaktivität der Gefäße in Bezug auf den Gefäßdurchmesser untersucht. Auf diesen experimentellen Ergebnissen basierend erfolgten pharmakodynamische Berechnungen. Die durchgeführten pharmakokinetischen Modellierungen beruhen dabei auf bereits publizierten klinischen Daten.

Die experimentellen Ergebnisse zeigen, dass Serotonin und Prostaglandin die Gefäße um $55 \pm 2,5\%$ bezogen auf den Ausgangsdurchmesser kontrahieren ($n=12$; $p<0,001$). Die lokale Applikation von Nimodipin führt zu einer konzentrationsabhängigen Vasodilatation beginnend ab 1 nM ($n=12$; $p<0,05$). Nimodipin-Konzentrationen von über 100 nM führen zu keiner weiteren Steigerung der Vasodilatation. Unseren pharmakokinetisch/pharmakodynamischen Berechnungen zufolge erhöht die intra-arterielle Infusion von 1 mg Nimodipin/h die Nimodipin-Konzentration in die Arteria carotis interna um den Faktor sechs (192 nM) im Vergleich zur intra-venösen Gabe (32 nM). Bei einer beispielhaften Gefäßkontraktion auf 25% des maximalen Durchmessers führt eine Applikation von 1 mg Nimodipine/h in die Arteria carotis interna zu einer Vasodilatation auf 89% des maximalen Durchmessers, während bei intra-venöser Infusion eine Dilatation auf 85% des Ausgangswertes erreicht wird. Des Weiteren hat eine um 83% reduzierte Nimodipin-Dosis (0,17 mg/h) bei intra-arterieller Infusion den gleichen dilatativen Effekt wie die intra-venöse Dosierung von 1 mg/h.

Zusammenfassend lässt sich somit sagen, dass das im Rahmen dieser Arbeit etablierte ex vivo Modell zur präklinischen Untersuchung vasodilatatorischer Substanzen für die Therapie zerebraler Vasospasmen geeignet ist. Die durchgeführten mathematischen Modellierungen deuten darauf hin, dass eine intra-arterielle Spasmolyse mit Nimodipin trotz sechsfach erhöhter Konzentration in zerebralen Gefäßen nur einen geringfügig stärkeren vasodilatierenden Effekt als die intra-venöse Applikationsroute hat. Unseren Berechnungen nach erlaubt die intra-arterielle Applikation jedoch die Reduktion der Nimodipin-Dosis um über 80%, was wiederum systemische Nebenwirkungen reduzieren dürfte, ohne die spasmolytische Wirkung von Nimodipin zu beeinträchtigen.