



Inverse Effekte von Nimodipin: Reduktion des zytostatikainduzierten Zelltodes neuronaler Zellen bei erhöhter Tumorsuszeptibilität

Thema des Projektes: Untersuchung der Effekte von Nimodipin in Kombination mit Chemotherapeutika sowie Tumortheraiefeldern (Invitro-System)

Art des Projektes: Labor-Projekt

Art der Beteiligung: Doktorarbeit

Klinik: Universitätsklinikum Halle, Klinik für Neurochirurgie (Präsenz sinnvoll)

Voraussetzungen: Interesse am Thema, keine speziellen Voraussetzungen

Bearbeitungszeitraum: Ca. 1 Jahr (abhängig von verfügbarem Zeitfenster)

Start: Ab 02/23 möglich

Zeitaufwand / Woche (in etwa):

Variabel, sinnvoll sind zusammenhängende Blöcke zur Durchführung der Experimente im Labor, ggf. Pausierung, Bewerbung für Hapkom-Stipendium möglich

Betreuer/ Projektleiter:

Dr. med. Maximilian Scheer

Dr. rer. nat. Sandra Leisz

Klinik für Neurochirurgie

Universitätsklinikum Halle

Ernst-Grube-Straße 40

06120 Halle

0345 557 1656

Maximilian.scheer@uk-halle.de

Kurze Beschreibung des Projektes:

Nimodipin ist ein Arzneistoff der Klasse der Dihydropyridine, welcher selektiv den Calcium-Einstrom über L-Typ Kanäle hemmt. In der Neurochirurgie wird dieser Calciumantagonist hauptsächlich bei aneurysmatischen Subarachnoidalblutungen eingesetzt. Durch die relaxierende Wirkung auf glatte Muskelzellen wird es sowohl zur Prophylaxe, als auch zur Therapie von Vasospasmen bzw. Delayed Cerebral Ischemia (DCI) eingesetzt.

Neben diesen vasogenen Effekten wird Nimodipin auch mit neuroprotektiven Eigenschaften in Verbindung gebracht, womit sich bereits einige wenige Studien auseinandergesetzt haben. Die Klinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikums Halle beschäftigt sich seit Jahren intensiv mit dem Thema der Neuroprotektion, wobei anhand verschiedener Modelle diese Effekte durch die Nimodipin-Behandlung nachgewiesen wurden. Beispielsweise konnte gezeigt werden, dass eine Behandlung mit Nimodipin protektiv auf neuronales Gewebe bei mechanischem, thermischem sowie osmotischem Stress wirkt.

Aufgrund dieser Eigenschaften wird es in unserer Klinik regelhaft bei der operativen Versorgung von Vestibularisschwannomen eingesetzt. Im Rahmen einer Pilot-Studie fanden sich Hinweise für ein besseres Outcome hinsichtlich der postoperativen Hörfunktion. Diese Aspekte werden aktuell in einer prospektiven, multizentrischen DFG-Studie untersucht.

Natürlich spielt die Neuroprotektion nicht nur bei der operativen Versorgung von Vestibularisschwannomen eine Rolle. Auch in der Gliomchirurgie soll umliegendes neuronales Gewebe vor mechanischem sowie thermischem Stress geschützt werden. Da bei vielen Gliomen eine adjuvante Chemotherapie erforderlich ist, stellt sich zudem die Frage, welche Effekte hier in Kombination mit Nimodipin zu verzeichnen sind. Im Idealfall soll ein gutes Therapieansprechen bei möglichst geringen unerwünschten Wirkungen erreicht werden (Abbildung 1). Eine dieser unerwünschten Wirkungen ist z.B. die Polyneuropathie unter Vincristin-Behandlung, welches im Rahmen des PCV-Schemas häufig bei Gliomen angewendet wird.

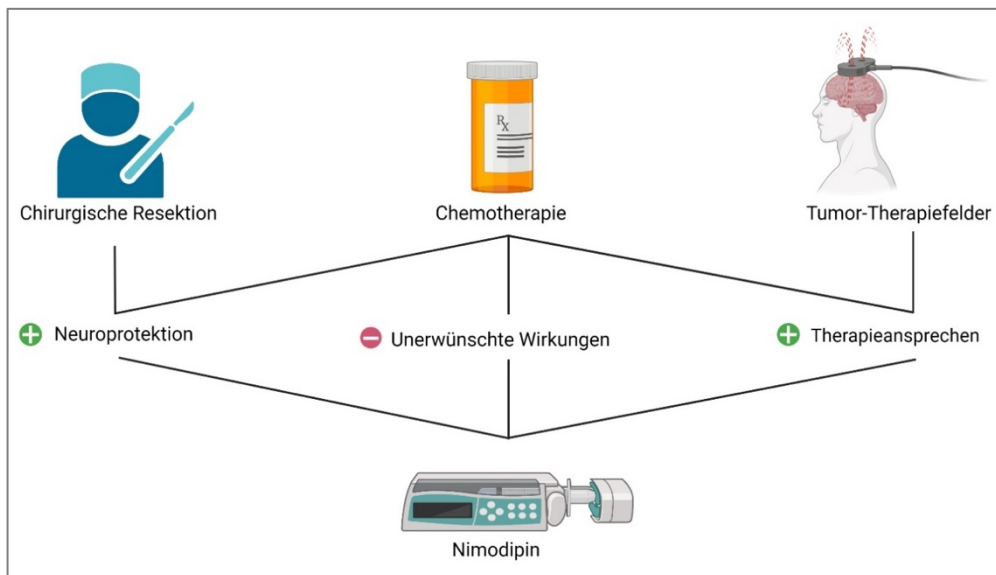


Abb. 1: Schematische Darstellung der Grundüberlegungen

Aktuell wird der Fokus der Untersuchungen nun auf die Effekte von Nimodipin in Kombination mit Zytostatika auf neuronale Zellen sowie Tumorproben gelegt. In eigenen unpublizierten Vorarbeiten konnte gezeigt, dass die zusätzliche Gabe von Nimodipin den Zelltod neuronaler sowie Schwann-Zellen unter Vincristin-Behandlung reduziert. Gleichzeitig wurde die Tumor-Suszeptibilität von Tumorzellen durch diese Kombination erhöht. Diese Steigerung des Therapieansprechens deckt sich mit einigen früheren Studien.

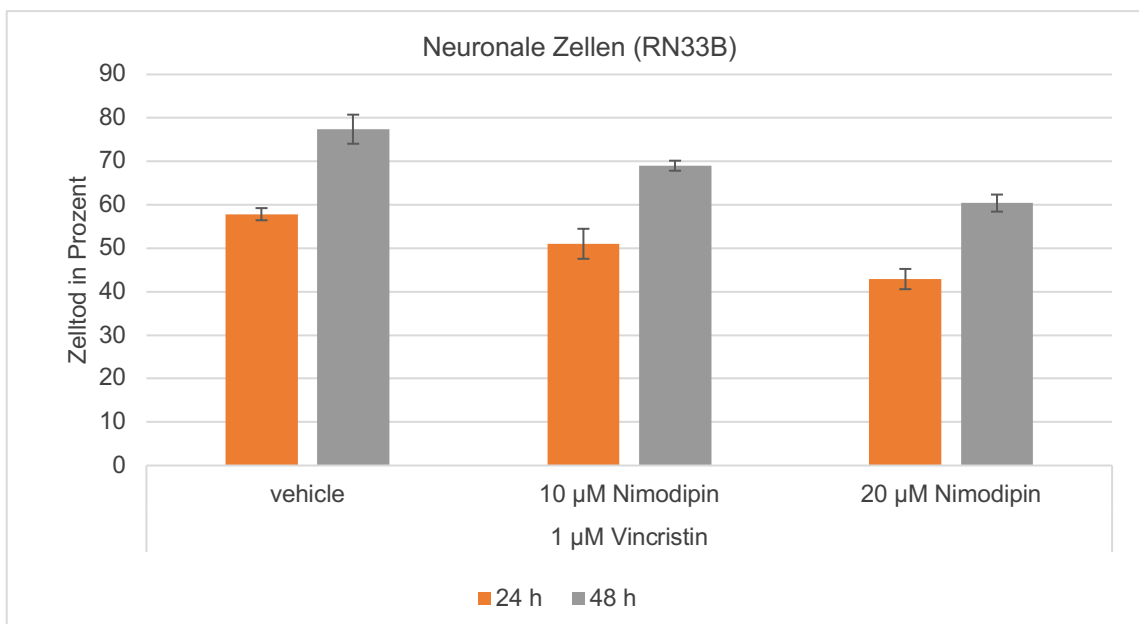


Abbildung 2a: Darstellung der Ergebnisse der Zelltodbestimmung mittels Messung der Laktatdehydrogenase-Aktivität im Zellkulturüberstand (LDH-Assay) (n=3) neuronaler Zellen (RN33B) unter Behandlung von 24 h (oranger Balken) bzw. 48 h (grauer Balken) Vincristin (1 µM) nach Vorbehandlung mit Nimodipin (10 und 20 µM) über 24 Stunden. Als Kontrolle dienten ausschließlich mit Lösungsmittel (Ethanol, 0,1%) behandelte Zellen (vehicle).

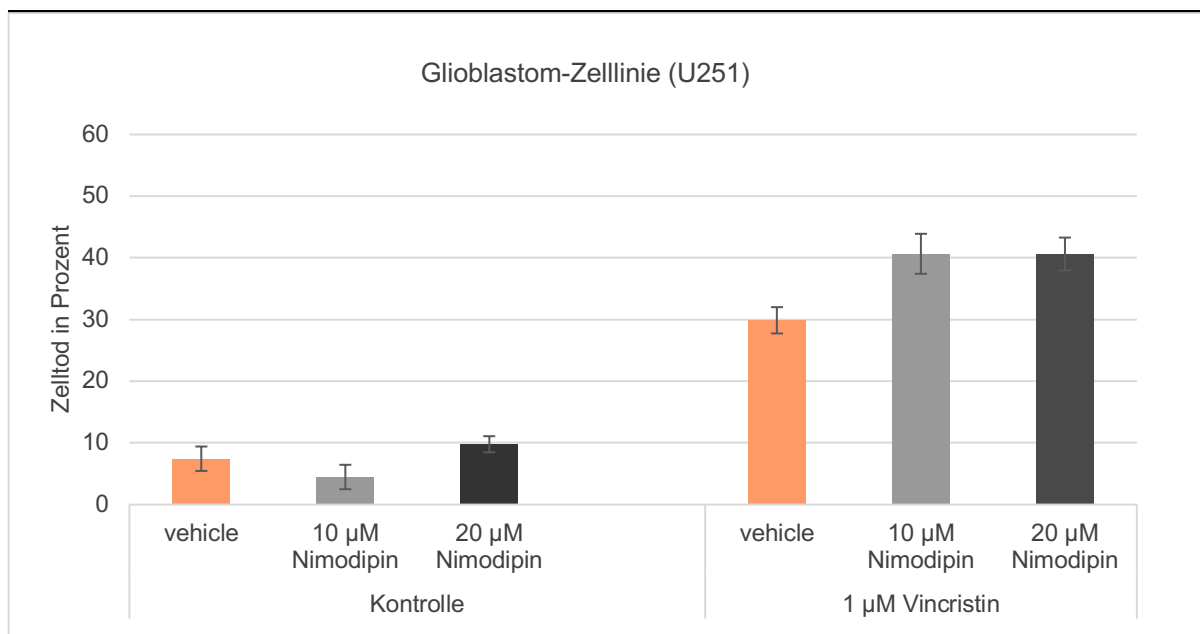


Abbildung 2b: Darstellung der Ergebnisse der LDH-Assays (n=2) von Glioblastomzellen (U251) nach 24-stündiger Behandlung mit 1 µM Vincristin (rechts) versus Kontrolle ohne Chemotherapie (links) nach Vorbehandlung über 24 Stunden mit 10 µM Nimodipin (grauer Balken), 20 µM Nimodipin (schwarzer Balken) sowie Ethanol-Kontrolle (oranger Balken) (Scheer et al., Publikation in Vorbereitung)

Neben den seit längerer Zeit etablierten Therapiesäulen Operation, Bestrahlung und Chemotherapie hat in den letzten Jahren die Anwendung elektrischer Wechselfelder (Tumortheraiefelder, TTF) Einzug in die Behandlung der Gliome gehalten. Hierdurch konnte eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens bei Patienten mit einem Glioblastom erreicht werden. In der Literatur gibt es Hinweise, dass die Kombination von Calcium-Antagonisten mit elektrischen Wechselfeldern die Therapieeffekte erhöhen könnte. Wir möchten auch diese Aspekte in diesem Forschungsvorhaben untersuchen. Diesbezüglich liegt ein positives Votum der Firma Novocure zur Bereitstellung eines Inovitro-Systems vor.

Ggf. einführende Literatur:

- Bork, Kaya; Wurm, Franziska; Haller, Hannes; Strauss, Christian; Scheller, Christian; Gnanapragassam, Vinayaga S.; Horstkorte, Rüdiger (2015): Neuroprotective and Neuroregenerative Effects of Nimodipine in a Model System of Neuronal Differentiation and Neurite Outgrowth. In: *Molecules* 20 (1), S. 1003–1013. DOI: 10.3390/molecules20011003.
- Herzfeld, Eva; Speh, Lea; Strauss, Christian; Scheller, Christian (2017): Nimodipine but Not Nifedipine Promotes Expression of Fatty Acid 2-Hydroxylase in a Surgical Stress Model Based on Neuro2a Cells. In: *International journal of molecular sciences* 18 (5). DOI: 10.3390/ijms18050964.
- Herzfeld, Eva; Strauss, Christian; Simmermacher, Sebastian; Bork, Kaya; Horstkorte, Rüdiger; Dehghani, Faramarz; Scheller, Christian (2014): Investigation of the neuroprotective impact of nimodipine on Neuro2a cells by means of a surgery-like stress model. In: *International journal of molecular sciences* 15 (10), S. 18453–18465. DOI: 10.3390/ijms151018453.
- Leisz, Sandra; Simmermacher, Sebastian; Prell, Julian; Strauss, Christian; Scheller, Christian (2019): Nimodipine-Dependent Protection of Schwann Cells, Astrocytes and Neuronal Cells from Osmotic, Oxidative and Heat Stress Is Associated with the Activation of AKT and CREB. In: *International journal of molecular sciences* 20 (18). DOI: 10.3390/ijms20184578.

- Scheller, Christian; Richter, Hans-Peter; Engelhardt, Martin; Köenig, Ralph; Antoniadis, Gregor (2007): The influence of prophylactic vasoactive treatment on cochlear and facial nerve functions after vestibular schwannoma surgery: a prospective and open-label randomized pilot study. In: *Neurosurgery* 61 (1), 92-7; discussion 97-8. DOI: 10.1227/01.neu.0000279728.98273.51.
- Scheller, Christian; Strauss, Christian; Leisz, Sandra; Hänel, Pia; Klemm, Ariane; Kowoll, Simone et al. (2021): Prophylactic nimodipine treatment for hearing preservation after vestibular schwannoma surgery: study protocol of a randomized multi-center phase III trial—AkniPro 2. In: *Trials* 22. DOI: 10.1186/s13063-021-05417-z.
- Scheller, Christian; Wienke, Andreas; Tatagiba, Marcos; Gharabaghi, Alireza; Ramina, Kristofer F.; Ganslandt, Oliver et al. (2016): Prophylactic nimodipine treatment for cochlear and facial nerve preservation after vestibular schwannoma surgery: a randomized multicenter Phase III trial. In: *Journal of neurosurgery* 124 (3), S. 657–664. DOI: 10.3171/2015.1.JNS142001.
- Scheller, Christian; Wienke, Andreas; Tatagiba, Marcos; Gharabaghi, Alireza; Ramina, Kristofer F.; Ganslandt, Oliver et al. (2017): Prophylactic nimodipine treatment and improvement in hearing outcome after vestibular schwannoma surgery: a combined analysis of a randomized, multicenter, Phase III trial and its pilot study. In: *Journal of neurosurgery* 127 (6), S. 1376–1383. DOI: 10.3171/2016.8.JNS16626.
- Scheller, Christian; Wienke, Andreas; Wurm, Franziska; Simmermacher, Sebastian; Rampp, Stefan; Prell, Julian et al. (2014): Neuroprotective efficacy of prophylactic enteral and parenteral nimodipine treatment in vestibular schwannoma surgery: a comparative study. In: *Journal of neurological surgery. Part A, Central European neurosurgery* 75 (4), S. 251–258. DOI: 10.1055/s-0033-1355164.
- Scheller, Konstanze; Scheller, Christian (2014): Nimodipine for peripheral nerve recovery after maxillofacial and vestibular schwannoma surgery. In: *Muscle & nerve* 50 (6), S. 1026–1027. DOI: 10.1002/mus.24462.
- Zech, Johanna; Leisz, Sandra; Göttel, Benedikt; Syrowatka, Frank; Greiner, Andreas; Strauss, Christian et al. (2020): Electrospun Nimodipine-loaded fibers for nerve regeneration: Development and in vitro performance. In: *European journal of pharmaceuticals and biopharmaceutics: official journal of Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V* 151, S. 116–126. DOI: 10.1016/j.ejpb.2020.03.021