

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Neurochirurgie  
der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität  
Halle-Wittenberg  
(Direktor: Prof. Dr. med. Christian Strauss)

**Medikamentöse Neuroprotektion im Rahmen  
neurochirurgischer Eingriffe**

Habilitationsschrift  
zur Erlangung des akademischen Grades  
eines habilitierten Doktors der Medizin (Dr. med. habil.)  
für das Fachgebiet Neurochirurgie

vorgelegt  
der Medizinischen Fakultät  
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von  
Dr. med. Christian Scheller  
geboren am 13.10.1973 in Nürnberg

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. Marcos Tatagiba
2. Prof. Dr. med. Peter Vajkoczy

Tag der Verteidigung: 15.04.2014

Meiner Frau Konstanze  
und  
meinen Kindern  
Theresa, Ferdinand und Leopold

## **Referat**

### Zielsetzung:

In der Neurochirurgie ist bislang abgesehen von Kortison keine medikamentöse Neuroprotektion etabliert. Nun soll geklärt werden, ob die perioperative Gabe von Nimodipin und Hydroxyethylstärke (HES) bei der Resektion von Vestibularis-Schwannomen (VS) die postoperativen Ergebnisse verbessert.

### Methoden und wesentliche Ergebnisse:

Im Rahmen mehrerer klinischer Studien wurde nachgewiesen, daß der Funktionserhalt und die Regeneration sowohl des N. facialis als auch des N. cochlearis nach der Resektion von VS durch den perioperativen Einsatz von Nimodipin und HES verbessert werden. Eine Pilot-Studie zeigte weiterhin, daß der prophylaktische Einsatz dieser Medikamente dem intraoperativen Beginn oder dem Verzicht auf diese Medikamente überlegen war. Diese positiven Ergebnisse waren auf die Regeneration von traumatisch verursachten peripheren Fazialisparesen nach kieferchirurgischen Eingriffen übertragbar. Ergänzend wurden pharmakokinetische Untersuchungen nach der prophylaktischen Medikation mit Nimodipin sowohl nach oraler als auch nach intravenöser Applikation durchgeführt. Es konnte eine Korrelation zwischen der Höhe des Serumspiegels, der Applikationsform, den Konzentrationen im Liquor und im Nervengewebe und der Wirksamkeit von Nimodipin festgestellt werden.

### Folgerungen:

Die prophylaktische Gabe von Nimodipin und HES führt nach der Resektion von VS zu einem besseren Funktionserhalt und zu einer besseren Regeneration von Hirnnerven. Es wurde gezeigt, daß die neuroprotektive Wirksamkeit von Nimodipin von der Höhe des Serumspiegels abhängig ist.

Dr. med. Scheller, Christian: Medikamentöse Neuroprotektion im Rahmen neurochirurgischer Eingriffe, Halle (Saale), Univ., Med.Fak., Habil., 62 Seiten, 2013.

<b>I.</b>	<b>Inhaltsverzeichnis</b>	
II.	Verzeichnis der Abkürzungen	
1	Einleitung	1
2	Zielstellung	4
3	Patienten und Methodik, sowie Ergebnisse der	Originalarbeiten
		5
3.1	Verzögerte Fazialisparese nach der Resektion von	VS
		5
3.2	Erhalt der Funktion des N. facialis durch neuroprotektive Therapie	8
3.3	Pilot-Studie über die prophylaktische Gabe von Nimodipin	13
3.4	Nimodipin fördert die Regeneration peripherer Fazialisparenen	19
3.5	Pharmakokinetik der prophylaktischen Nimodipin-	Medikation
		22
3.6	Pharmakokinetischer Vergleich zwischen enteraler und parenteraler Gabe	26
3.7	Vergleich der neuroprotektiven Wirksamkeit nach enteraler bzw. parenteraler Gabe in Abhängigkeit vom Nimodipin-Serumspiegel	30
4	Diskussion	36
5	Zusammenfassung	49
6	Literaturverzeichnis	51
7	Thesen	62
III.	Tabellarischer Lebenslauf mit Unterschrift	
IV.	Selbstständigkeitserklärung mit Unterschrift	
V.	Erklärung über frühere Habilitationsversuche mit	Unterschrift
VI.	Danksagung	
VII.	Publizierte Originalarbeiten mit Anhang	

## II. Verzeichnis der Abkürzungen

Abb.	Abbildung
BAEP	brainstem acoustic evoked potentials
BMI	body mass index
EMG	Elektromyographie
ER	endoplasmatisches Retikulum
HB	House-Brackmann
HES	Hydroxyethylstärke
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
i.o.	intraoperativ
iv.	intravenös
KM	Kontrastmittel
MRT	Magnetresonanztomographie
N.	Nervus
p.o.	postoperativ
PTA	Reintonaudiometrie
SA	Standardabweichung
aSAB	aneurysmatisch bedingte Subarachnoidalblutung
SD	Sprachdiskrimination
Tab.	Tabelle
UV	Ultraviolett
VS	Vestibularis-Schwannom
ZNS	zentrales Nervensystem
ZVK	zentraler Venenkatheter

## 1 Einleitung

Die orale Gabe von Nimodipin wird routinemäßig nach einer aneurysmatisch bedingten Subarachnoidalblutung (aSAB) empfohlen, da es die Häufigkeit des Auftretens von verzögerten neurologischen Defiziten reduziert und das neurologische Endergebnis verbessert (Bederson et al., 2009; Dorhout Mees SM et al., 2007; Pickard et al., 1989). Für diesen Effekt wird eine neuroprotektive Wirkung von Nimodipin mitverantwortlich gemacht (Rabinstein et al., 2010).

Bei neurochirurgischen Operationen ist bislang außer der Gabe von Kortisonderivaten keine neuroprotektive Medikation etabliert (Fahlbusch et al., 1998; Samii und Matthies, 1997a; Sampath et al., 2000; Sekiya et al., 2001). Tierexperimentelle und klinische Studien konnten einen positiven Effekt des Calcium-Antagonisten Nimodipin für die Langzeitergebnisse der Funktionen des N. cochlearis und des N. facialis nach der Resektion von VS nachweisen (Angelov et al., 1996; Guntinas-Lichius et al., 1997, Mattsson et al., 1999, Mattsson et al., 2001, Scheller et al., 2004; Scheller et al., 2007; Sekiya et al., 2002; Strauss et al., 2001; Strauss et al., 2006b; Bischoff et al., 2007).

Nach der Resektion von VS besteht in Abhängigkeit von der Tumorgröße und den präoperativen Ausgangsfunktionen der Hirnnerven eine hohe Wahrscheinlichkeit für eine postoperative Verschlechterung der Funktion des N. facialis bzw. des N. cochlearis (Fahlbusch et al., 1998; Samii und Matthies, 1997b; Sampath et al., 2000). So berichten Samii und Matthies (Samii und Matthies, 1997a) in einer großen Serie von 1000 Patienten, dass ein funktionelles Hören nur bei 39 bis 50 % der Patienten nach der Resektion von VS erhalten werden konnte. In anderen klinischen Untersuchungen (Tab. 1, Greenberg, 2006) hörten postoperativ 95-100% der Patienten, wenn der Tumor im Durchmesser kleiner als 1 cm war, während bei einer Tumorgröße von 1-2 cm das Hörvermögen nur bei 33% und die Funktion des N. facialis bei 80 bis 92% der Patienten erhalten werden konnte. Ab einer Tumorgröße von 2 cm war dies für das Hörvermögen nur bei 6% und für die Funktion des N. facialis nur bei 50 bis 76% der Patienten möglich (Greenberg, 2006).

Tab. 1: Erhalt der Hör- und Fazialisfunktion in Abhängigkeit von der Tumorgroße

<b>Tumorgroße</b>	<b>Erhalt des Hörvermögens</b>	<b>Erhalt der Funktion des Nervus facialis</b>
< 1cm	57%	95-100%
1–2 cm	33%	80-92%
> 2cm	6%	50-76%

Fortschritte in der Medizintechnik, insb. die Einführung des Operationsmikroskops und der damit möglichen Mikrochirurgie, neue anatomische Erkenntnisse (Alfieri et al., 2012; Ashram et al., 2005; Gharabaghi et al., 2007; Samii und Matthies, 1997b; Scheller et al., 2008) und Neuerungen beim intraoperativen elektrophysiologischen Monitoring (Romstöck et al., 2000, Prell et al., 2007) führten zu verbesserten postoperativen Ergebnissen nach der Resektion von VS. Intraoperativ werden die Funktionen des N. facialis und des N. cochlearis bei der Resektion von VS routinemäßig mittels akustisch evozierter Potentiale (BAEP) und einem kontinuierlichen EMG des N. facialis überwacht. Zusätzlich kann die direkte Nervenstimulation angewandt werden. Eine intraoperative Verschlechterung der BAEP (Bischoff et al., 2007; Strauss et al., 2001) oder das Auftreten von „A-trains“ weisen auf eine Funktionsverschlechterung des N. cochlearis bzw. des N. facialis hin (Romstöck et al., 2000). Treten solche Veränderungen auf, kann der Operateur die Resektion unterbrechen und die Hirnnerven topisch z.B. mit Nimodipin behandeln (Samii und Matthies, 1997b; Strauss et al., 2001, Scheller et al., 2004; Sekiya et al., 2002). Da es nach der Resektion von VS häufig zu Verschlechterungen der Funktionen des N. facialis und des N. cochlearis kommt, eignet sich diese Erkrankung besonders als klinisches Modell zur Überprüfung der Wirksamkeit einer neuroprotektiven Therapie.

Ziel dieser Habilitationsschrift ist es, die neuroprotektive Wirksamkeit von Nimodipin und HES bei der Resektion von VS zu untersuchen. Zu diesem Zweck wurden mehrere klinische Studien durchgeführt. Desweiteren soll geklärt werden, ob dieser Effekt von der Höhe der Nimodipin-Konzentrationen im Serum, Liquor und Nervengewebe abhängig ist und ob die Applikationsform (oral oder intravenös) einen Einfluß auf die Höhe der Wirkspiegel von Nimodipin hat. In einer weiteren Pilot-Studie in Zusammenarbeit mit der Klinik und

Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums der Martin-Luther Universität Halle-Wittenberg sollte untersucht werden, ob die neuroprotektive Wirkung von Nimodipin prinzipiell auf andere chirurgische Disziplinen mit postoperativen Nervenschädigungen übertragbar ist.

Bei den im Rahmen dieser Habilitation durchgeführten Studien wurden die Funktion des Nervus facialis anhand der HB-Klassifikation (House und Brackmann, 1985, Tab. 1) und die Funktion des Nervus cochlearis entsprechend der AAO-HNS Leitlinien eingeteilt (Anonymous, 1995, Tab. 2).

Tab. 1: House-Brackmann-Klassifikation

Grad	Funktion	Ruhestellung	aktive Bewegung von		
			Stirn	Lidschluss	Mund
1 normal	normal	normal	normal	normal	normal
2 leichte Parese	Schwäche/ Synkinesie, nur bei genauer Betrachtung	normal	reduziert	fast normal	gering reduziert
3 mäßige Parese	offensichtliche Seitendifferenz, Synkinesie, Kontraktur	normal	noch vorhanden	vollständig bei maximaler Anstrengung	reduziert
4 mäßig starke Parese	entstellende Asymmetrie	normal	keine	inkomplett	Asymmetrie
5 starke Parese	noch geringe Restbewegung erkennbar	Asymmetrie erkennbar (hängender Mundwinkel, verstrichene Nasolabialfalte )	keine	inkomplett	Asymmetrie
6 Paralyse	keine Bewegung	Tonusverlust	keine	keine	keine

Tab. 2: AAO-HNS (PTA: Reintonaudiometrie; SD: Sprachdiskrimination)

Klasse	PTA	SD
A	< 30 dB	> 70 %
B	> 30 dB, < 50 dB	> 50 %
C	> 50 dB	> 50 %
D	jeder Wert	< 50 %



## **2 Zielstellung**

Es soll nachgewiesen werden, daß eine neuroprotektive Medikation mit Nimodipin und HES die postoperativen Ergebnisse der Funktionen des N. facialis und des N. cochlearis nach der Resektion von VS verbessert.

Der prophylaktische Einsatz von Nimodipin und HES soll mit dem intraoperativen Beginn bzw. mit dem Verzicht auf diese Medikamente verglichen werden.

Die Verteilung von prophylaktisch verabreichtem Nimodipin bei intakter Blut-Hirn-Schranke soll sowohl nach oraler als auch nach intravenöser Applikation im Serum, Liquor und im Nervengewebe untersucht werden.

Zusätzlich soll geklärt werden, ob es einen Zusammenhang zwischen der neuroprotektiven Wirkung von Nimodipin und dessen Applikationsform und der Höhe des Serumspiegels gibt.

Weiterhin soll im Rahmen einer Pilot-Studie in Zusammenarbeit mit der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastischen Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Halle-Wittenberg erforscht werden, ob sich die Ergebnisse einer verbesserten Nervenregeneration auf andere chirurgische Einsatzgebiete übertragen lassen.

Ziel ist es, eine neuroprotektive Prophylaxe mit Nimodipin und HES bei der operativen Behandlung von VS als Therapiestandard zu etablieren und die bisherigen Anwendungsgebiete von Nimodipin entsprechend zu erweitern.

Es soll gezeigt werden, daß diese perioperative Medikation gut verträglich ist und ernste Nebenwirkungen und/oder bleibende Schäden nicht zu erwarten sind.

## **3 Patienten und Methodik, sowie Ergebnisse der Originalarbeiten**

### **3.1 Verzögerte Fazialisparese nach der Resektion von VS**

Das Auftreten einer verzögerten Fazialisparese nach der Resektion von VS ist ein bekanntes Phänomen und hat in der Regel eine gute Prognose (Lalwani et al., 1995). Bei 78 von insgesamt 264 Patienten (29,5 %) wurde zwischen 1990 und 2001 nach der Resektion eines VS eine postoperative neuroprotektive Therapie mit Nimodipin (1-2 mg/h) und HES (Zielhämatokrit: 30-35 %) zur Verbesserung des Hörvermögens durchgeführt (Bischoff et al., 2007; Strauss et al., 2001). Nach Absetzen dieser über zehn Tage verabreichten Medikation entwickelten sieben der 78 Patienten eine verzögerte Fazialisparese. Unmittelbar postoperativ wurde bei sechs Patienten eine normale Fazialisfunktion (n=1) oder eine mäßige Verschlechterung der Funktion des N. facialis (n=5) verglichen mit dem präoperativen Status beobachtet (Abb. 1). Bei einem Patienten kam es zu einer schweren postoperativen Fazialisparese (Grad V). Unter dem ersten Therapiezyklus blieb die Funktion des N. facialis stabil (n=5) oder verbesserte sich (n=2). Die hochgradige Fazialisparese (Grad V) bildete sich während des ersten Therapiezyklus auf Grad III zurück. Dexamethason wurde unabhängig von der neuroprotektiven Medikation nach einem festen Schema bis zum fünften postoperativen Tag gegeben. Nach Absetzen der neuroprotektiven Therapie kam es innerhalb von zwei bis fünf Tagen bei allen Patienten zu einer raschen Zunahme der Fazialisparese. Die Verschlechterung variierte von 1 (n=1), über 2 (n=4) bis zu 3 (n=2) Graden nach der HB-Klassifikation. Nach Wiederaufnahme der Patienten wurde ein zweiter Therapiezyklus mit intravenöser Gabe von Nimodipin und HES in gleicher Dosierung für 10 Tage angeschlossen. Dexamethason wurde während des zweiten Zyklus nicht gegeben. Hierunter verbesserte sich die Funktion des N. facialis prompt bei sechs der sieben Patienten um zwei Grade. Bei einem Patienten blieb die Funktion des N. facialis unverändert, verbesserte sich aber nach sechs Monaten um zwei Grade. Eine erneute Verschlechterung der Funktion des N. facialis nach Absetzen des 2. Zyklus wurde nicht beobachtet. Die bei den Patienten gemessenen EMG-Veränderungen wurden retrospektiv analysiert. Bei einem Patienten war diese Analyse nicht möglich, da die Operation vor Einführung eines kontinuierlichen EMG-Systems durchgeführt

wurde. Die EMG-Aktivität wurde in spikes, bursts, „A-“, „B-“ und „C-trains“ eingeteilt. Bei zwei der sechs Patienten wurden „A-trains“ aufgezeichnet (Romstöck et al., 2000). Da prinzipiell auch die Reaktivierung einer Herpes-Infektion zu einer verzögerten Fazialisparese führen kann, wurden bei drei Patienten entsprechende serologische Untersuchungen durchgeführt (Gianoli und Kartush, 1996). Es ergab sich kein Hinweis für eine Herpes-Reaktivierung. Präoperativ konnten fünf Patienten in die Hörklasse A und jeweils ein Patient in die Klasse B und D eingruppiert werden. Bei drei Patienten wurde postoperativ eine Hörfunktion entsprechend der Klasse A, bei einem Patienten der Klasse B und bei drei Patienten der Klasse D festgestellt. Bei einem der drei Patienten mit Hörklasse D konnte noch ein geringes Resthörvermögen festgestellt werden. Bei allen Patienten zeigte sich im postoperativen MRT eine komplette Tumorresektion.

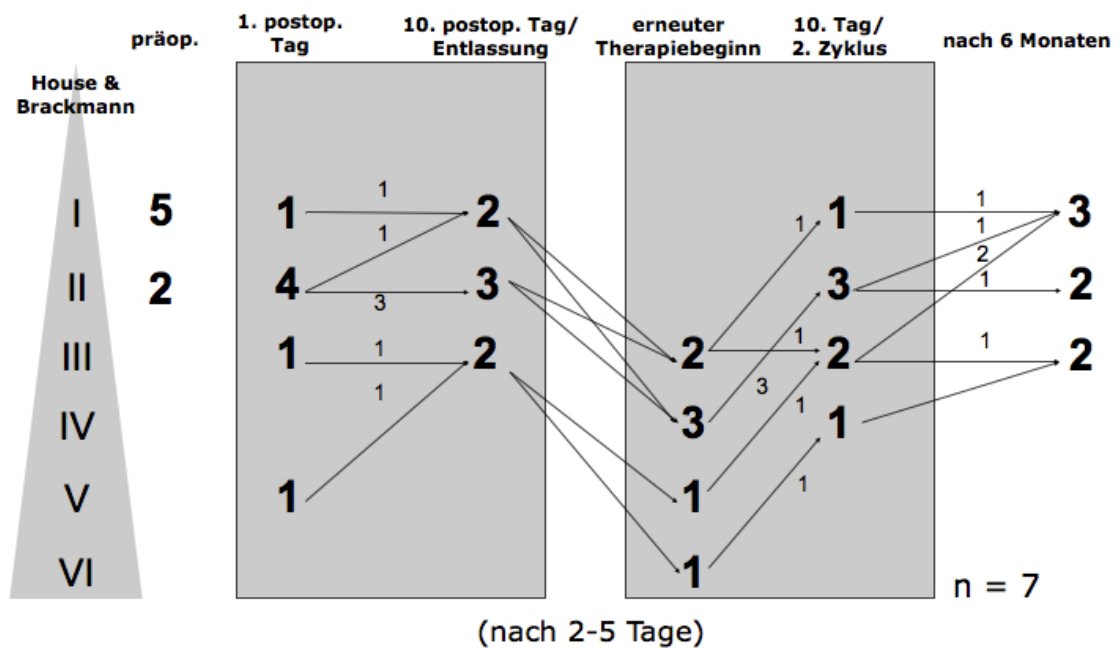


Abb. 1: Verlauf der verzögerten Fazialisparese mit „on-off-on-effect“

In dieser Fallserie wurde ein unmittelbarer zeitlicher Zusammenhang zwischen dem Ab- bzw. Ansetzen von Nimodipin und der Verschlechterung bzw. Verbesserung der Funktion des N. facialis festgestellt. Da Dexamethason nicht erneut verabreicht wurde, ist auch ein kausaler Zusammenhang anzunehmen.

### **3.2 Erhalt der Funktion des N. facialis durch neuroprotektive Therapie**

Bei dieser retrospektiven Studie sollte untersucht werden, ob die perioperative Gabe von Nimodipin und HES bei der Resektion von VS neben dem damals bereits bekannten Effekt für den Funktionserhalt des N. cochlearis (Strauss et al., 2001) auch eine positive Wirkung auf den Funktionserhalt und/oder die Regeneration des N. facialis hat. Aus einer konsekutiven Serie von 175 Patienten, die zwischen 1997 und 2003 an einem VS operiert wurden, konnten diejenigen Patienten selektiert werden, bei denen im intraoperativen EMG-Monitoring „A-trains“ aufgezeichnet wurden. „A-trains“ sind hochsignifikant mit einer postoperativen Fazialisparese assoziiert (Romstöck et al., 2000). Die so ausgewählten 45 Patienten konnten in zwei Gruppen eingeteilt werden. Die Patienten der Gruppe 1 (n=25) wurden mit einer neuroprotektiven Therapie bestehend aus Nimodipin (1-2 mg/h iv.) und HES (Ziel-Hämatokrit: 30-35 %) zur Verbesserung des Hörvermögens behandelt (Strauss et al., 2001; Bischoff et al., 2007). Dieses Therapieregime wurde intraoperativ begonnen und zehn Tage lang durchgeführt. Zusätzlich wurde bei diesen Patienten ein Nimodipin-getränktes Gelita-Stückchen am Ende des operativen Eingriffs lokal appliziert (Strauss et al., 2001). Die Patienten der Gruppe 2 (n=20) erhielten keine neuroprotektive Therapie. Dexamethason wurde bei allen Patienten nach einem festen Schema gegeben. Die beiden Gruppen waren hinsichtlich ihres Lebensalter, der Tumorgröße und der präoperativen Funktion des N. facialis vergleichbar. In der Gruppe 1 betrug der durchschnittliche intra-extrameatale Tumordurchmesser 32 mm (15 bis 50 mm) und in der zweiten Gruppe 36 mm (15 bis 50 mm). Alle Patienten wurden über einen subokzipito-lateralen Zugang operiert. Präoperativ wurde ein Hörvermögen der Klassen A-C bei 62 % der Patienten der Gruppe 1 und bei 30 % der Patienten der Gruppe 2 festgestellt. Bei Patienten mit präoperativ erhaltenem Hörvermögen wurden intraoperative BAEP abgeleitet (Neu et al., 1999; Strauss et al., 2001). Die Funktion des N. facialis wurde mit einem freilaufenden, kontinuierlichen EMG überwacht (Romstöck et al., 2000). Bei allen Patienten wurde ein Jahr nach dem operativen Eingriff sowohl eine Funktionsprüfung des N. facialis als auch ein Ton- und Sprachaudiogramm durchgeführt.

Die präoperative Funktionen des N. facialis waren bei beiden Gruppen vergleichbar (Tab. 3 und Tab. 4). Überwiegend wurden keine oder nur leichte Fazialispareesen festgestellt. Jeweils ein Patient der Gruppen 1 und 2 hatte vor der Operation eine Funktion des N. facialis von Grad III.

Tab. 3: Verlauf der Fazialisfunktion in der Therapiegruppe (Gruppe 1)

	Fazialisfunktionen in Gruppe 1 (n = 25)		
HB-Grad	präoperativ	unmittelbar postoperativ	nach 12 Monaten
I°	21		13
II°	3	6	7
III°	1	4	4
IV°		3	1
V°		10	
VI°		2	

Tab. 4: Verlauf der Fazialisfunktion in der Kontrollgruppe (Gruppe 2)

	Fazialisfunktionen in Gruppe 2 (n = 20)		
HB-Grad	präoperativ	unmittelbar postoperativ	nach 12 Monaten
I°	13		8
II°	6	3	5
III°	1	9	2
IV°		2	3
V°		5	1
VI°		1	1

Nach dem operativen Eingriff verschlechterte sich die Funktion des N. facialis in der Gruppe 2 bei vier Patienten um einen Grad, bei neun Patienten um zwei Grade und bei sechs Patienten um drei Grade. Ein Patient verschlechterte sich um vier Grade. Bei den 25 Patienten der Gruppe 1 wurde eine postoperative Verschlechterung der Funktion des N. facialis bei sieben Patienten um einen Grad, bei drei Patienten um zwei Grade, bei sechs Patienten um drei Grade und bei acht Patienten um vier Grade festgestellt. Ein Patient entwickelte sogar eine Verschlechterung der Funktion des N. facialis um fünf Grade. Bezogen auf die Gesamtzahl von 45 Patienten verschlechterte sich die Funktion des N. facialis im unmittelbar postoperativen Verlauf in der Gruppe 1 auf durchschnittlich Grad IV und in der Gruppe 2 auf durchschnittlich Grad III (Abb. 2). Somit zeigten sich in der Therapiegruppe im unmittelbaren postoperativen Verlauf sogar schlechtere Ergebnisse hinsichtlich des Erhalts der Fazialisfunktion.

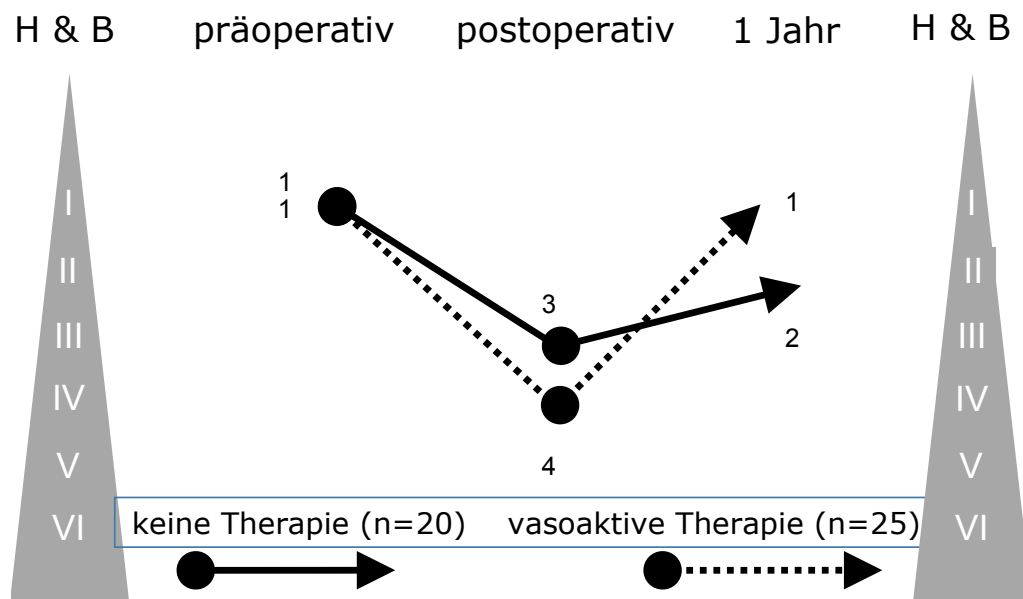


Abb. 2: Verlauf der Fazialisparese in der Therapie- bzw. Kontrollgruppe

Die beiden Gruppen unterschieden sich deutlich hinsichtlich der Regeneration der postoperativ aufgetretenen Fazialis paresen. Eine komplette Erholung der Funktion des N. facialis ein Jahr nach dem operativen Eingriff konnte bei 13 von 25 Patienten in der Gruppe 1 und nur bei acht von 20 Patienten in der Gruppe 2 festgestellt werden (Tab. 3 und 4). Ein Jahr nach der Operation kam es zu einer Verbesserung der Fazialisfunktion auf im Mittel Grad I in der Gruppe 1 und nur

auf im Mittel Grad II in der Gruppe 2 (Abb.2). In der Gesamtgruppe der Patienten wurde somit eine Tendenz für eine bessere Regeneration der Funktion des N. facialis durch die neuroprotektive Medikation beobachtet. Dies war aber statistisch nicht signifikant (Mann-Whitney U Test,  $p = 0,241$ ).

Eine schwere postoperative Fazialisparese (Grad IV oder schlechter) entwickelten 23 der gesamten 45 Patienten (Abb. 3). Diese 23 Patienten waren hinsichtlich ihres Alters, der Tumorgröße, des Resektionsausmaßes und der präoperativen Funktion des N. facialis vergleichbar.

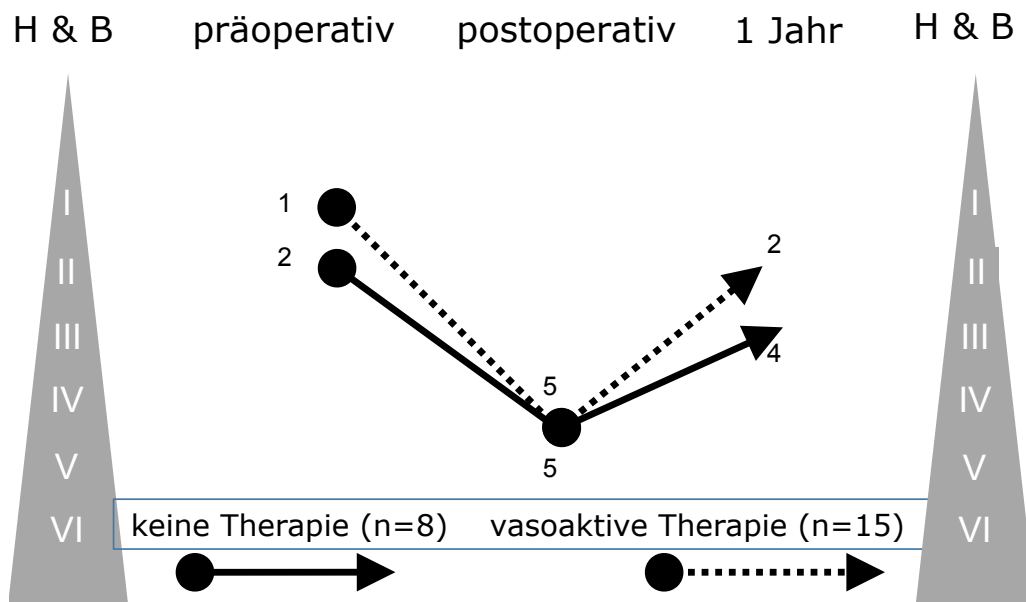


Abb. 3: Verlauf der schweren (HB Grad IV-VI) Fazialisparesen

Bei 15 dieser 23 Patienten wurde eine neuroprotektive Therapie durchgeführt. Zwölf dieser 15 Patienten der Gruppe 1 wiesen präoperativ eine unauffällige Funktion des N. facialis (Grad I) auf. Bei zwei dieser 15 Patienten war die präoperative Funktion des N. facialis Grad II und bei einem Grad III. In der Gruppe 2 hatten zwei der acht Patienten mit schwerer postoperativer Fazialisparese eine präoperative Fazialisfunktion Grad I, fünf Grad II und ein Patient Grad III (Mann-Whitney U Test,  $p = 0,115$ ). Bei der Untersuchung ein Jahr nach dem operativen Eingriff konnte nur bei einem Patienten der Gruppe mit neuroprotektiver Therapie eine bleibende schwere Fazialisparese festgestellt werden (Grad IV). In der Gruppe ohne Neuroprotektion hatten fünf



von acht Patienten eine schwere Parese zurückbehalten. Bei drei Patienten war noch eine Parese Grad IV, bei einem Patienten noch eine Parese Grad V und bei einem Patienten eine Parese Grad VI festzustellen. Die übrigen Patienten in der Therapiegruppe verbesserten sich auf Grad III bei drei Patienten, Grad II bei sieben Patienten und Grad I bei vier Patienten. Im Gegensatz dazu war ein Jahr nach der Operation bei keinem Patienten der Gruppe ohne Neuroprotektion und einer schweren postoperativen Fazialisparese eine Regeneration der Funktion des N. facialis auf Grad I zu beobachten. Es zeigten sich hinsichtlich der Regeneration der Fazialisparesen im Langzeitverlauf statistisch signifikante (Mann-Whitney U Test,  $p=0,002$ ) Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (Tab. 5).

Tab. 5: Bessere Regeneration hochgradiger Fazialisparesen

	<b>Therapie (n=25)</b>	<b>keine Therapie (n=19)</b>
HB postoperativ Grad IV-VI	15	8
durchschnittliche Verbesserung in HB Graden nach 12 Monaten	2,7	1
HB Grad IV-VI nach 12 Monaten	1	5

Die Gruppe 1 verbesserte sich im Mittel auf Grad II, wohingegen sich die Gruppe 2 nur im Mittel auf Grad IV verbesserte (Abb. 3).

Diese Studie zeigt, daß die Regeneration insb. schwerer Fazialisparesen nach der Resektion von VS durch die perioperative Gabe von Nimodipin und HES statistisch signifikant verbessert wird.

### 3.3 Pilot-Studie über die prophylaktische Gabe von Nimodipin

Nachdem eine positive Wirkung durch den intra- und postoperativen Einsatz von Nimodipin und HES auf den Funktionserhalt sowohl des N. facialis (Scheller et al., 2004; Strauss et al., 2006) als auch des N. cochlearis (Bischoff et al., 2001) bei der Resektion von VS nachgewiesen worden war, wurde diese neuroprotektive Therapie nachfolgend prophylaktisch ab dem Tag vor der Operation eingesetzt. Im Rahmen einer Pilot-Studie wurde eine konsekutive Serie von 30 Patienten untersucht, die zwischen 2004 und 2006 an einem VS über einen subokzipito-lateralen Zugang operiert wurden. Vor der Operation wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt (Abb. 4).

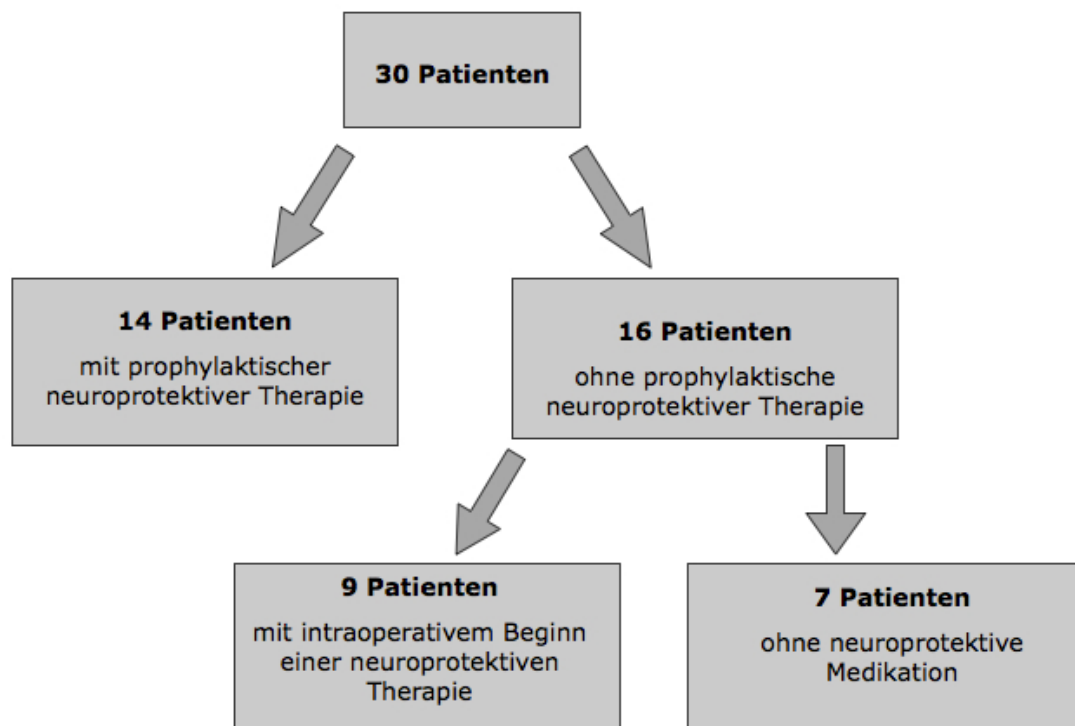


Abb. 4: Randomisation

Die Patienten der Gruppe 1 (n=14) erhielten eine medikamentöse, intravenöse Prophylaxe mit Nimodipin (1-2 mg/h) und HES (Ziel-Hämatokrit: 30-35%) vom Tag vor der Operation bis zum siebten postoperativen Tag. Die Patienten der Gruppe 2 (n=16) wurden nicht prophylaktisch behandelt. Das intraoperative Monitoring umfaßte bei allen Patienten die Ableitung der BAEP und ein kontinuierliches EMG der motorischen Hirnnerven. Zeigten sich in der Gruppe 2

intraoperativ Hinweise für eine Funktionsverschlechterung des N. cochlearis bzw. des N. facialis (BAEP-Verlust bzw. „A-trains“, Amplitudendifferenz bei der distalen und proximalen direkten Stimulation des Nervus facialis), so wurde umgehend mit der o.g. neuroprotektiven Therapie begonnen, was bei neun der 16 Patienten (56,3 %) der Fall war. Die Funktionen des N. facialis und des N. cochlearis wurden präoperativ, während des postoperativen stationären Aufenthalts und nach einem Jahr bestimmt. Die Patienten in der Gruppe 1 erhielten am Tag vor der Operation einen peripher-venösen Zugang im Bereich einer größeren peripheren Vene, über den dann die neuroprotektive Medikation verabreicht wurde. In den ersten zwei Stunden nach Therapiebeginn wurde Nimodipin mit einer Dosierung von 1 mg/h iv. appliziert. Anschließend wurde die Dosierung auf 2 mg/h gesteigert. Bei Unverträglichkeit wurde die Medikation wieder auf 1 mg/h reduziert oder abgesetzt. Komplikationen, Nebenwirkungen der neuroprotektiven Medikation und Veränderungen im intraoperativen Monitoring wurden deskriptiv erfaßt. Außerdem wurde festgehalten, ob die Hirnnerven in ihrer Kontinuität intakt blieben. Beide Gruppen waren hinsichtlich ihres Lebensalters, der Tumorgröße und der präoperativen Funktionen für den N. facialis und den N. cochlearis vergleichbar (Tab. 6). Die Tumorgröße wurde anhand des präoperativen MRTs als extra- und intrameataler Tumordurchmesser mit Hilfe der T1-gewichteten axialen Schichten nach KM-Gabe ausgemessen. Das Resektionsausmaß wurde durch ein MRT drei Monaten nach der Operation nach folgenden Kriterien eingeteilt: komplette Tumorresektion, Kapselreste (1-3 mm), intrakapsuläre Tumorverkleinerung (3-10 mm) und subtotale Tumorresektion (>10mm) (Tab. 7). Außerdem wurde die Tumorgröße nach der Koos-Klassifikation (Koos et al., 1998) bestimmt. In der Gruppe 1 waren 50% der Tumore klein (Koos I und II), im Gegensatz zur Gruppe 2 mit 62,5% kleinen Tumoren.

Tab. 6: Präoperativer Vergleich zwischen beiden Gruppen

	Patienten mit prophylaktischer Medikation (n = 14)	Patienten ohne prophylaktische Medikation (n = 16)
Alter bei OP (in Jahren)	51 (16 – 70)	49 (28 – 71)
TumorgroÙe (in cm)	2,1 (0,6 – 4,0)	2,1 (0,4 – 5,0)
präoperative Fazialisfunktion (House-Brackmann)	1,1 (I – II)	1,1 (I – II)
präoperatives Hörvermögen (AAO-HNS)	A: 2 B: 4 C: 6 D: 2	A: 3 B: 3 C: 7 D: 3

Tab. 7: Resektionsausmaß

Resektionsausmaß	Patienten mit prophylaktischer Medikation (n = 14)	Patienten ohne prophylaktische Medikation (n = 16)
komplett	12	15
Kapselrest	2	1

Die statistische Auswertung der 30 Patienten erfolgte mit dem exakten Fisher-Test für kleine Fallzahlen. Es zeigte sich ein statistisch signifikant besseres Funktionsergebnis im Langzeitverlauf sowohl für das Hörvermögen ( $p=0.041$ ) als auch für den N. facialis ( $p=0.045$ ) in der Gruppe mit neuroprotektiver Prophylaxe (Tab. 8).

Tab. 8: Zusammenfassung der Ergebnisse der Pilot-Studie

	Patienten mit prophylaktischer Medikation (n = 14)	Patienten ohne prophylaktische Medikation (n = 16)
prä- und postoperativ nicht Hörklasse D (AAO-HNS)	7/12 = 58 %	2/13 = 15 %
im Langzeitverlauf N. facialis-Funktionen schlechter als Grad II (House-Brackmann)	0/14 = 0 %	5/16 = 31 %

Bei 12 der 14 Patienten mit prophylaktischer Medikation wurde präoperativ ein Hörvermögen der Klassen A, B oder C festgestellt. Postoperativ war eine

Hörklasse A, B oder C noch bei 7 von diesen 12 Patienten zu beobachten (Abb. 5).

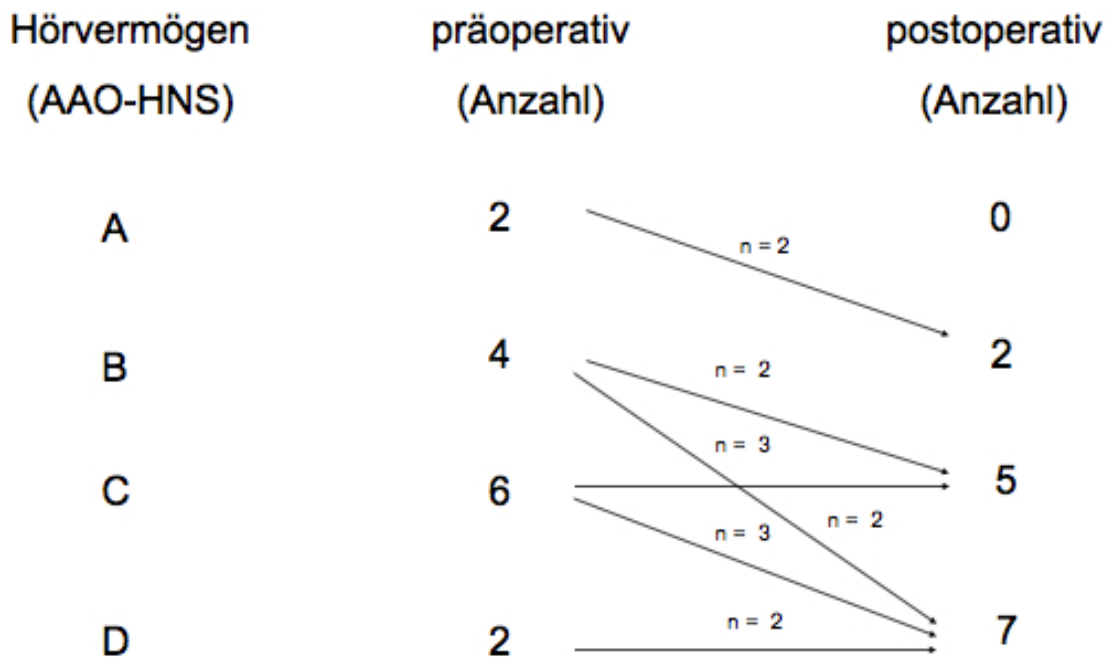


Abb. 5: Hörvermögen bei Patienten mit neuroprotektiver Prophylaxe.

In der Gruppe ohne neuroprotektive Prophylaxe konnte postoperativ nur noch bei 2 von 13 Patienten ein Hörvermögen der Klassen A, B oder C festgestellt werden (Abb. 6). Bei diesen beiden Patienten wurden intraoperativ stabile BAEP beobachtet und somit keine neuroprotektive Medikation verabreicht. Bei drei Patienten verschlechterte sich das Hörvermögen im weiteren postoperativen Verlauf trotz intraoperativ stabilen BAEP von Klasse B oder C auf Klasse D. Bei 9 der 16 Patienten ohne neuroprotektive Prophylaxe wurde intraoperativ ein abrupter oder langsam progressiver Verlust der BAEP beobachtet. Obwohl umgehend intraoperativ mit der neuroprotektiven Medikation begonnen wurde, ertaubten diese Patienten.

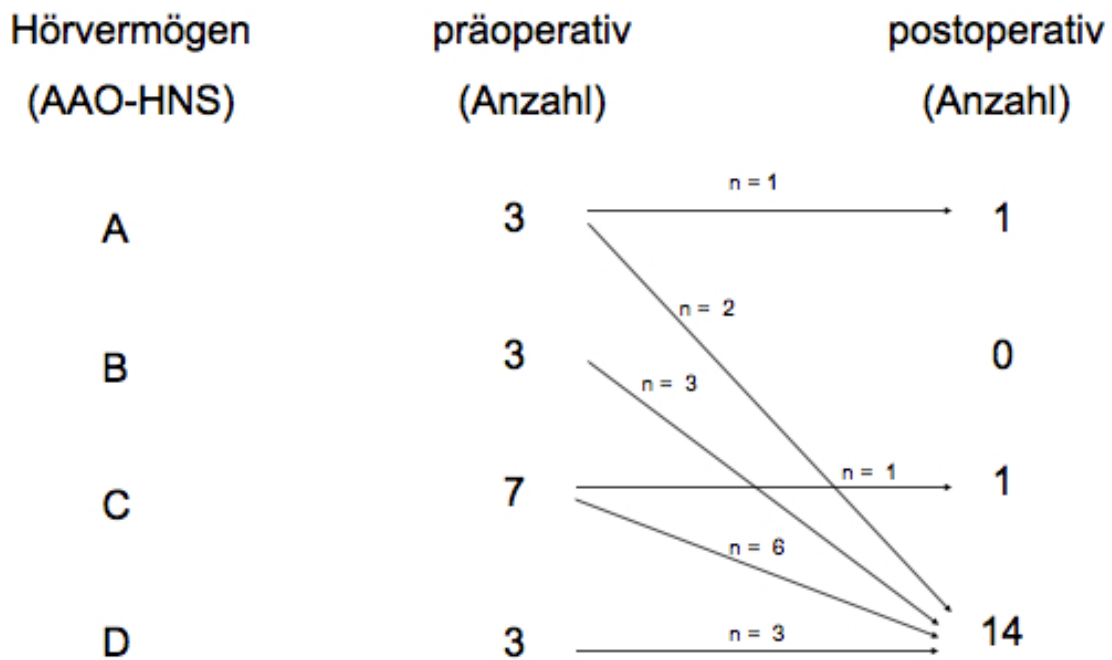


Abb. 6: Hörvermögen bei Patienten ohne neuroprotektive Prophylaxe.

In beiden Gruppen trat postoperativ bei sieben Patienten eine schwere Fazialisparese (Grad III oder schlechter) auf, d.h. bei sieben von 14 Patienten mit (50%) und sieben von 16 Patienten ohne neuroprotektive Prophylaxe (44%). In der Gruppe mit prophylaktischer Therapie zeigte sich bei allen Patienten ein Jahr nach der Operation eine Erholung der Funktion des N. facialis auf Grad I oder II (Abb. 7), während in der Gruppe ohne Prophylaxe 6 von 16 Patienten eine schwere Fazialisparese zurückbehielten (Abb. 8). Bei neun der 16 Patienten der zweiten Gruppe wurden intraoperativ „A-trains“ festgestellt (Romstöck et al., 2000). Daraufhin wurde unmittelbar mit der neuroprotektiven Therapie begonnen. Im Langzeitverlauf wiesen allerdings sechs dieser neun Patienten eine deutliche Fazialisparese (Grad III oder schlechter) auf.

Bei dieser Pilot-Studie wurde festgestellt, daß der prophylaktische Einsatz von Nimodipin und HES dem intraoperativen Beginn oder dem Verzicht auf diese Medikation statistisch signifikant überlegen war. Wie in der vorherigen Studie (siehe 3.2.) wurde eine verbesserte Regeneration postoperativ schwerer Fazialisparesen durch die Gabe von Nimodipin und HES beobachtet. Einschränkend muß auf die geringe Fallzahl dieser Pilot-Studie hingewiesen werden.

House & Brackmann	präoperativ	schlechteste Funktion	Langzeit (> 3 Monate, meist nach 1 Jahr)
I	13	3	11
II	1	4	3
III		3	
IV		3	
V		1	
VI			

Abb. 7: Fazialisfunktion bei Patienten mit neuroprotektiver Prophylaxe

House & Brackmann	präoperativ	schlechteste Funktion	Langzeit (> 3 Monate, meist nach 1 Jahr)
I	14	2	7
II	2	7	3
III		1	4
IV		5	2
V		1	
VI			

Abb. 8: Fazialisfunktion bei Patienten ohne neuroprotektive Prophylaxe

### **3.4 Nimodipin fördert die Regeneration peripherer Fazialisparesen**

Diese Studie wurde in Kooperation mit der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums der Martin-Luther Universität Halle-Wittenberg durchgeführt (Scheller und Scheller, 2012). Es wurden 13 Patienten in die Studie eingeschlossen, die nach einem kieferchirurgischen Eingriff eine periphere Fazialisparese entwickelten. Das Patientenalter variierte von 18 – 73 Jahren mit einem Mittelwert von 38 Jahren. Es handelte sich um sieben Männer und fünf Frauen. Der N. facialis war bei allen Patienten in seinem Verlauf erhalten. Nachdem im Spontanverlauf keine Regenerationen des Nerven auftrat, wurde als "off-label use" eine orale Nimodipin-Behandlung mit einer Dosierung von 6 x 60 mg/d begonnen. Der Beginn der Nimodipin-Behandlung variierte bei den Patienten zwischen dem ersten und dem 91. postoperativen Tag (Mittelwert: 20,3 Tage, Standardabweichung: 23,9 Tage). Die Funktion des N. facialis wurde 10-14 Tage nach Therapiebeginn erneut beurteilt. Bei beginnender Regeneration des Nerven oder einer Therapiedauer von 6 Wochen wurde die Nimodipin-Behandlung schrittweise beendet. Die Funktion des N. facialis wurde zu Beginn, 2-3 Wochen nach Therapiebeginn, sowie am Ende der Behandlung klinisch und fotografisch dokumentiert. Bei zwölf Patienten war postoperativ eine hochgradige Fazialisparese entsprechend Grad V-VI festzustellen. Bei einem Patienten trat postoperativ eine moderate Fazialisparese entsprechend Grad II-III auf. Fünf Patienten entwickelten die Parese nach einer kompletten (2/12) oder partiellen (3/12) Parotidektomie (Tab. 9). Bei drei Patienten trat die Parese nach einem präaurikulären Zugang zur Versorgung einer tiefen Fraktur des mandibulären Astes des Unterkiefers auf. Bei zwei Patienten wurde eine sagittale Split-Osteotomie mit Zurücksetzen der Mandibula durchgeführt. Ein Patient (1/13) entwickelte eine traumatische periphere Fazialisparese nach einer komplexen Mittelgesichtsfraktur und einem schweren Schädel-Hirn-Trauma. Die Fazialisparese konnte erst nach einem zehntägigen Intensivaufenthalt nach Extubation des Patienten diagnostiziert werden. Bei einem Patienten trat eine komplette Parese des Ramus marginalis (1/13) nach einem extraoralen Zugang zur operativen Behandlung eines perimandibulären Abszesses auf.



Tab. 9: Diagnosen und operative Maßnahmen

<b>Diagnose</b>	<b>Operationsverfahren</b>	
<b>Parotisadenom</b>	partielle Parotidektomie	3
	komplette Parotidektomie mit Nerverhaltung	2
<b>Gelenkfortsatzfraktur im Unterkiefer</b>	extraoraler präaurikulärer Zugang mit anterograder Präparation des Nerven	3
<b>traumatische Verletzung des N. facialis</b>	keine Operation	1
<b>mandibuläre Prognathie</b>	kieferchirurgischer Eingriff des Unterkiefers	2
<b>Abszess in der Parotisregion</b>	extraorale Inzision	2
	gesamt:	<b>13</b>

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem t-Test. Dabei wurden die Funktionen des N. facialis vor und nach der Therapie mit Nimodipin verglichen (Abb. 9). Es zeigte sich eine Korrelation zwischen dem Start der Nimodipin-Behandlung und der Besserung der Funktion des N. facialis.

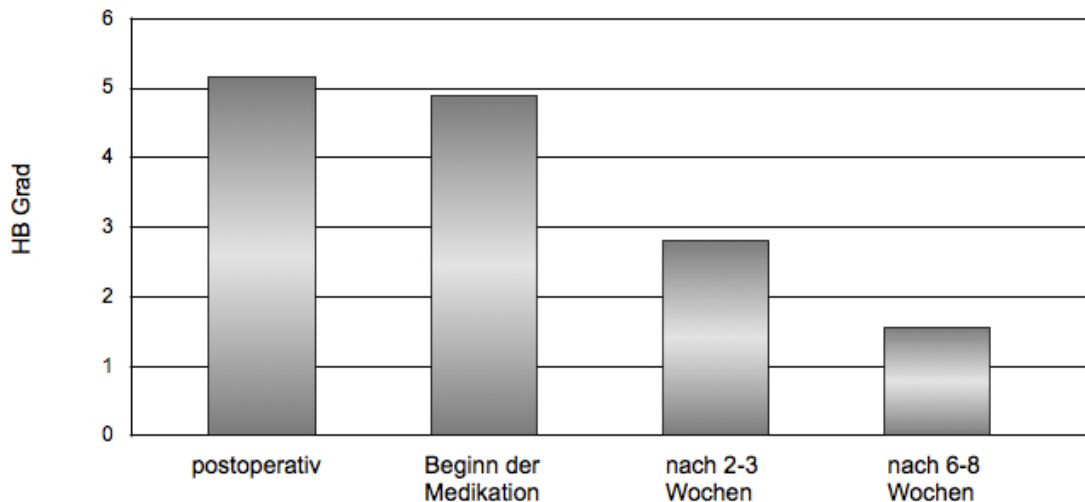


Abb. 9: Statistisch signifikante Regeneration durch Nimodipin ( $p < 0,001$ )

Die postoperative Funktion des N. facialis betrug bei einem von 13 Patienten Grad II bis III und bei zwölf von 13 Patienten Grad V oder VI (Mittelwert: Grad V). Unter der oralen Behandlung mit Nimodipin wurde bei allen Patienten eine schnelle Erholung der Funktion des N. facialis beobachtet. Bei den Patienten mit schwerer Fazialisparese wurde eine Funktion von Grad III nach zwei bis drei Wochen und eine Funktion von Grad I bis II nach sechs bis acht Wochen erreicht. Bei zwei Patienten wurde nach einem Jahr eine permanente Parese des frontalen Astes des N. facialis (2/13) festgestellt. Eine Patientin mußte aus der Studie ausgeschlossen werden, da sie am vierten Behandlungstag die Medikation aufgrund einer Hypotonie beendete.

Insgesamt konnte nach Beginn der oralen Nimodipin-Gabe innerhalb von zwei Monaten eine Regeneration der Funktion des N. facialis festgestellt werden. Dies ist deutlich schneller als die in der Literatur angegebenen sechs bis zwölf Monate (Sittel et al., 2000). Die Unterschiede der Funktion des N. facialis zum Zeitpunkt des Therapiebeginns, nach zwei bis drei Wochen ( $p = 0,00028$ ) und nach sechs bis acht Wochen ( $p = 0,00027$ ) waren statistisch signifikant.

### **3.5 Pharmakokinetik der prophylaktischen Nimodipin-Medikation**

In diese Studie wurden 27 Patienten (10 Männer, 17 Frauen) eingeschlossen, bei denen im Jahr 2009 eine Schädelbasisoperation durchgeführt wurde. Das durchschnittliche Alter betrug 53 Jahre (22 bis 80 Jahre), das mittlere Körpergewicht 81 kg (54 kg bis 122 kg) und der BMI im Mittel 27,7 (min. 19,0; max. 39,8). Hinweise auf eine Leber- oder Nierenfunktionsstörung fanden sich nicht. Achtzehn Patienten litten an einem VS, sieben an einem Meningeom und jeweils ein Patient an einem Ependyom und einem Epidermoid. Mit der prophylaktischen neuroprotektiven Therapie wurde zwischen 5,75 und 25,75 Stunden (Mittelwert: 17,86 Stunden) vor der Operation begonnen. Zunächst wurde Nimodipin in einer Dosierung von 1 mg/h über einen peripheren Zugang verabreicht. Anschließend wurde die Dosierung nach zwei Stunden auf 2 mg/h gesteigert. Bei sechs Patienten mußte aufgrund einer ungenauen Dokumentation der Beginn der Nimodipin-Gabe auf 17 Uhr am Tag vor der Operation (entsprechend der klinische Routine) geschätzt werden. Bei einem Patienten wurde mit der Gabe 17 Stunden vor der Operation (mit einer Dosis von 1 mg/h) begonnen. Nach fünf Stunden traten lokale Schmerzen im Bereich des peripheren venösen Zugangs auf, so daß die Therapie erst zwei Stunden vor der Operation fortgesetzt werden konnte. Wegen der bekannten blutdrucksenkenden Eigenschaften von Nimodipin wurde der Blutdruck engmaschig überwacht. Drei Patienten vertrugen präoperativ die höhere Dosierung (2 mg/h) gut. 22 Patienten entwickelten nach Dosiserhöhung eine Hypotonie, so dass die Nimodipin-Dosis mit 1 mg/h weitergeführt wurde. Insgesamt berichteten zwei Patienten über lokale Schmerzen im Bereich des peripheren venösen Katheters nach dem Start der Nimodipin-Infusion. Bei zwei Patienten mußte die Infusion unterbrochen und Nimodipin oral gegeben werden. Im Rahmen der Narkoseeinleitung wurde routinemäßig ein ZVK angelegt. Über diesen wurde dann bei allen Patienten die Nimodipin-Gabe intravenös bis zum siebten postoperativen Tag fortgesetzt. Der Abstand zwischen dem Start der Nimodipin-Infusion und der Asservierung der postoperativen Serumproben betrug 27 bis 166,5 Stunden (Mittelwert: 55,82 h). Postoperativ konnte bei acht Patienten Nimodipin mit einer Dosierung von 2 mg/h gegeben werden, bei den übrigen Patienten mußte die Dosierung wegen

niedriger Blutdruckwerte auf 1 mg/h reduziert werden. Die Serum- (10 ml) und Liquorproben (5-10 ml) wurden in heparinisierten Röhrchen gesammelt und anschließend lichtgeschützt und gekühlt zentrifugiert (4000 U/min., 10 min., + 4°C). Die Proben wurden bis zur Analyse bei -80°C gelagert. Die Untersuchung der Nimodipin-Spiegel im Serum und im Liquor erfolgte mittels HPLC und UV-Detektion (UV detector L 4250, Merck Chemicals, Gibbstown, USA) bei 238 nm, wie bei Bach et al. (Bach, 1983) beschrieben. Die Auftrennung der Proben in der HPLC wurde mit einer hocheffizienten Säule (Machery Nagel Nucleodur 5C-18 AB, Düren, Deutschland) durchgeführt (Krol et al., 1984). Dabei wurde Nitrendipin als interner Standard verwendet. Die untere Nachweisgrenze betrug 1 ng/ml. Zusätzlich konnten bei allen 27 Patienten aus dem Tumor Gewebeproben entnommen werden (2 - 467 mg, Mittelwert: 30 mg). Bei sieben Patienten wurden im Rahmen der VS-Operation Anteile von Vestibularisnerven asserviert (1- 5 mg, Mittelwert: 2 mg). Bei zwei Patienten konnte Dura mater (5mg und 25 mg) für die Analysen gewonnen werden. Die Gewebeproben wurden bis zur Untersuchung ebenfalls bei -80°C aufbewahrt. Die Untersuchung der Gewebeproben hinsichtlich ihres Nimodipingehalts wurde mittels HPLC kombiniert mit einem Tandem Massenspektrometer (LC-MS/MS) durchgeführt. Die spezielle Analysemethode wurde am „Analytischen Zentrum Biopharm“ (Berlin, Deutschland) entwickelt. Die untere Nachweisgrenze betrug 0,1 ng/g. Die Begleitmedikation wurde im Hinblick auf eine mögliche Induktion des Cytochrom P 450 Systems ausgewertet. 12 Patienten nahmen dabei regelmäßig Medikamente ein, die das Cytochrom P 450 System beeinflussten. Diese Medikation wurde nicht verändert. Für die im Rahmen der Vollnarkose eingesetzten Medikamente (Propofol, Esmeron und Remifentanil), sowie für das zur perioperativen Infektionsprophylaxe verwendete Ceftriaxon sind keine Einflüsse auf die Metabolisierung von Nimodipin bekannt.

Die statistische Analyse wurde bei den 25 der 27 Patienten durchgeführt, die präoperativ ausschließlich eine intravenöse Nimodipin-Prophylaxe erhalten hatten. Die beiden Patienten mit präoperativ oraler Nimodipin-Gabe wurden ausgeschlossen. Die statistische Analyse erfolgte mittels SPSS software (IBM, NY, USA). Die Nimodipin-Spiegel waren unabhängig vom BMI, dem Alter, dem Geschlecht und der Begleitmedikation (insbesondere Cytochrom P 450

Induktoren). Insgesamt zeigten die Nimodipin-Spiegel große interindividuelle Unterschiede (Abb. 10).

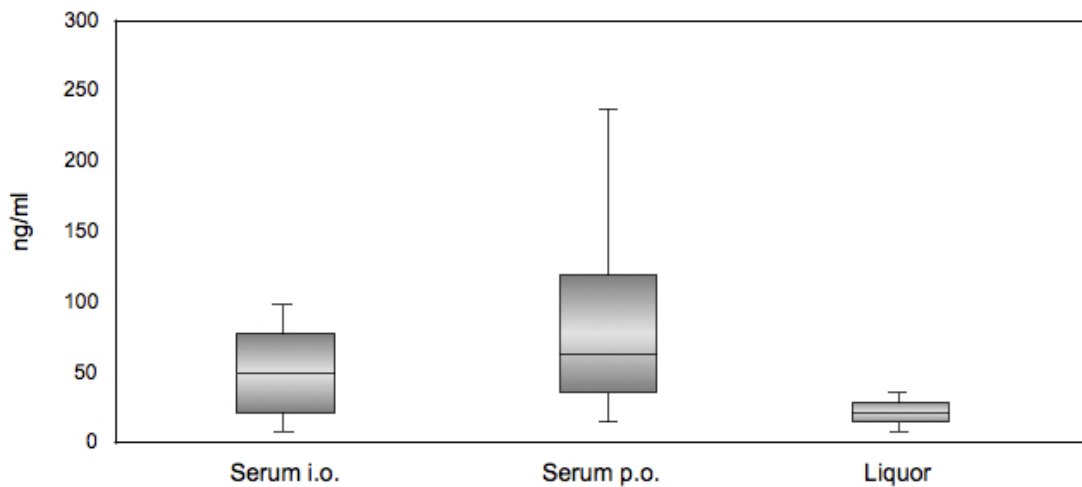


Abb. 10: Nimodipinkonzentrationen (ng/ml) im Serum und Liquor nach iv. Gabe

Die Mittelwerte für Nimodipin betragen 46,9 ng/ml (min. 4,12; max. 92,7 ng/ml) im intraoperativen Serum, 73,2 ng/ml (min. 6,6; max. 253 ng/ml) im postoperativen Serum und 8,3 ng/ml (min. 0,96; max. 29,7 ng/ml) im intraoperativ gewonnenen Liquor. Der Mittelwert für die Nimodipinkonzentration in den Vestibularisnerven (Abb. 11) war 1243 ng/g (min. 36; max. 3754 ng/g).

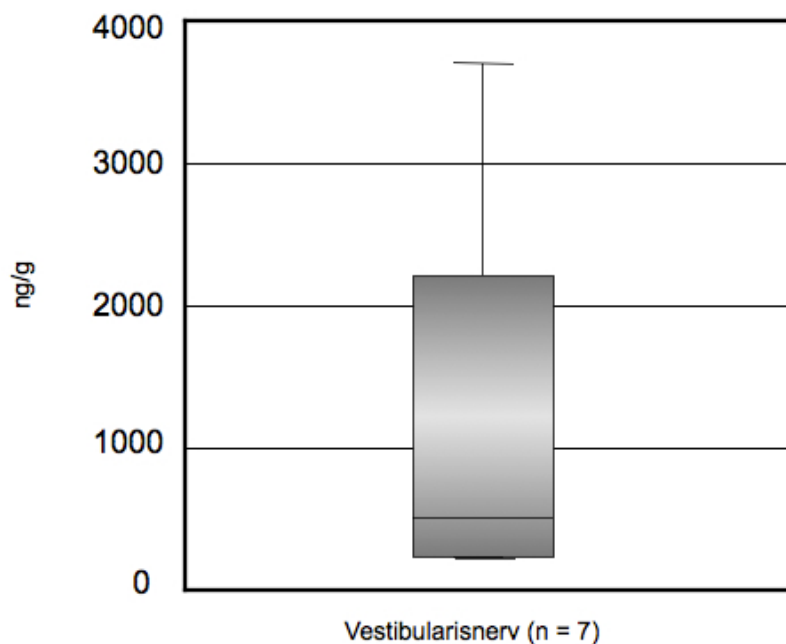


Abb. 11: Nimodipinkonzentrationen in den 7 Vestibularisnerven

Die Korrelationen von intra- und postoperativen Serum-Spiegeln (Pearson: 0,560;  $p=0.004$ ) und von den intraoperativen Serum- und Liquorkonzentrationen (Pearson: 0,567;  $p=0.003$ ) waren statistisch signifikant. Eine Erhöhung des intraoperativen Nimodipin-Spiegels im Serum um 1 ng/ml führt statistisch zu einer Erhöhung der Nimodipin-Spiegel im Liquor um 0,189 ng/ml (SA: 0,057). Es wurde keine Korrelation zwischen der absoluten Nimodipin-Dosierung und dem intraoperativen Nimodipin-Spiegeln nachgewiesen. Allerdings konnte diese Korrelation statistisch signifikant für die absolute Nimodipin-Dosis und den postoperativen Serum-Spiegel (Pearson: 0,579;  $p=0,003$ ) nachgewiesen werden. Daraus ergibt sich, daß eine Erhöhung der absoluten Nimodipin-Dosis um 1 mg zum Zeitpunkt der postoperativen Blutentnahme zu einer statistischen Erhöhung der postoperativen Nimodipin-Serum-Spiegel um 0,788 ng/ml (SA: 0,254) führen würde. Darüberhinaus ist eine Korrelation zwischen dem intraoperativen Serum-Spiegeln und dem Nimodipin-Konzentrationen im Gewebe der gewonnenen Vestibularisnerven ( $n=8$ ) wahrscheinlich (Pearson: 0,711,  $p=0.178$ ). Berücksichtigt man die kleine Anzahl an Nervenproben würde die statistische Berechnung ergeben, dass eine Erhöhung der Nimodipin-Spiegel im Serum um 1 ng/ml zu einer Erhöhung der Nimodipin-Spiegel im Nervengewebe um 29,7 ng/g (SA: 16,9) führen würde. Außerdem wurde eine positive Korrelation zwischen dem Nimodipin-Spiegel im Liquor und im Nervengewebe beobachtet (Pearson: 0,804,  $p=0.101$ ). Eine Erhöhung der Nimodipin-Spiegel im Liquor um 1 ng/ml würde zu einer Erhöhung der Nimodipinwerte im Nervengewebe um 132 ng/g (SA: 56,5) führen. Es konnten keine Korrelationen der Nimodipin-Spiegel im Serum, Liquor und Nervengewebe mit den Nimodipin-Spiegeln im Tumorgewebe (weder in allen Tumoren, noch in den Tumorsubtypen) nachgewiesen werden.

Bei dieser Studie konnten deutliche interindividuelle Schwankungen der Nimodipinspiegel bei der kontinuierlichen intravenösen Nimodipin-Gabe in Standarddosierung (1-2 mg/h) festgestellt werden. Es konnte nachgewiesen werden, daß die Höhe der Nimodipinkonzentration im Serum Rückschlüsse auf dessen Konzentration im Liquor und Nervengewebe zuläßt.

### 3.6 Pharmakokinetischer Vergleich zwischen enteraler und parenteraler Gabe

Bei einer konsekutiven Serie von 57 Patienten, die vor der Operation eines Schädelbasistumors zwischen 2009 und 2011 eine prophylaktische Therapie mit oral oder iv. verabreichtem Nimodipin erhielten, wurden die Nimodipin-Spiegel im Serum, Liquor und im Nervengewebe (resezierte Vestibularisnerven) bestimmt. Nimodipin wurde in der oralen Gruppe (n=25) mit einer Dosierung von 6x60 mg/d und in der iv. Gruppe (n=32) mit 1-2 mg/h verabreicht. Beide Gruppen waren hinsichtlich des Alters, des Körpergewichts und der Operationsindikationen vergleichbar (Tab. 10).

Tab. 10: Vergleichbarkeit der Gruppen

Patienten (n = 57)			
	oral (n = 25)	intravenös (n = 32)	p-Wert
Alter (Jahre)	21 – 78 (Mittelwert: 51)	22 – 80 (Mittelwert 53)	0.58
Geschlecht	männlich: 10 weiblich: 15	männlich: 14 weiblich: 18	0.95
Gewicht (kg)	45 – 104 (Mittelwert: 75)	54 – 122 (Mittelwert: 82)	0.14
Histologie	VS: 17 Meningeom: 5 Metastase: 1 Hypophysenadenom: 2	VS: 22 Meningeom: 8 Epidermoid: 1 Ependymom: 1	0.57

Insgesamt litten 39 Patienten an VS, 13 Patienten an Meningeomen der Schädelbasis, zwei Patienten an Hypophysenadenomen und jeweils ein Patient an einer Metastase, einem Epidermoid und einem Ependymom im Bereich der Schädelbasis. Alle Patienten wurden mit einem festen Kortison-Schema vom Tag vor der Operation bis zum siebten postoperativen Tag behandelt. Unterschiede zwischen beiden Gruppen bestanden hinsichtlich der Begleitmedikation. So nahmen alle Patienten der oralen Gruppe Cytochrom P 450 Induktoren ein, wohingegen dies nur bei 17 der 32 Patienten in der iv. Gruppe der Fall war. Es fanden sich in beiden Gruppen keine Hinweise für eine

Leber- oder Nierenfunktionsstörung. Die Nimodipinkonzentration in den Serum- und Liquorproben wurden mittels HPLC und UV-Detektion bestimmt. Die untere Nachweisgrenze betrug 1 ng/ml. Im Nervengewebe wurde Nimodipin durch HPLC mit Tandem-Massenspektroskopie quantifiziert. Die untere Nachweisgrenze war 0,1 ng/g.

Mit der prophylaktischen Gabe von Nimodipin wurde in der iv. Gruppe im Mittel 15 h (min. 2, max. 23 h) und in der oralen Gruppe im Mittel 19 h (min. 14, max. 38 h) vor der Operation begonnen. Die iv. Gabe von Nimodipin erfolgte initial mit einer Dosierung von 1 mg/h und wurde bei guter Verträglichkeit nach 2 h auf 2 mg/h gesteigert. Intraoperativ mußte die Dosierung bei 26 der 32 Patienten wegen einer reversiblen Hypotonie auf 1 mg/h reduziert werden. Im weiteren postoperativen Verlauf konnte Nimodipin iv. bei 14 mit 2 mg/h und bei 18 Patienten nur mit 1 mg/h verabreicht werden.

Die kumulative Dosis des bis zum Beginn der Operation oral applizierten Nimodipins betrug im Mittel 300 mg (min. 150, max. 600 mg). Intraoperativ wurden die Nimodipin-Kapseln zermörsert über eine Magensonde gegeben. Die Entnahme der intraoperativen Serum- und Liquorproben erfolgte zeitgleich nach Eröffnung der Dura und Liquordrainage aus der basalen Zisterne. Der zeitliche Abstand zwischen der letzten oralen Nimodipingabe und der intraoperativen Probengewinnung betrug im Mittel 75 min (min. 5, max. 330 min) bzw. 155 min (min. 15, max. 265 min) bei der postoperativen Blutentnahme. Bei drei Patienten wurde die Nimodipin-Gabe intraoperativ abgesetzt, da der Tumor keinen Kontakt zu Hirnnerven hatte. Deshalb erfolgte die statistische Auswertung nur bei den 54 Patienten, bei denen Nimodipin auch postoperativ bis zum siebten Tag fortgesetzt wurde. Die Berechnungen wurden mit der SPSS software (IBM, New York, USA) unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Abstände zwischen letzter oraler Nimodipin-Gabe und Probengewinnung (Regressionsanalyse) durchgeführt. Es fanden sich sowohl nach oraler als auch nach iv. Gabe große interindividuelle Unterschiede in der Höhe der Nimodipin-Spiegel (Abb. 12).



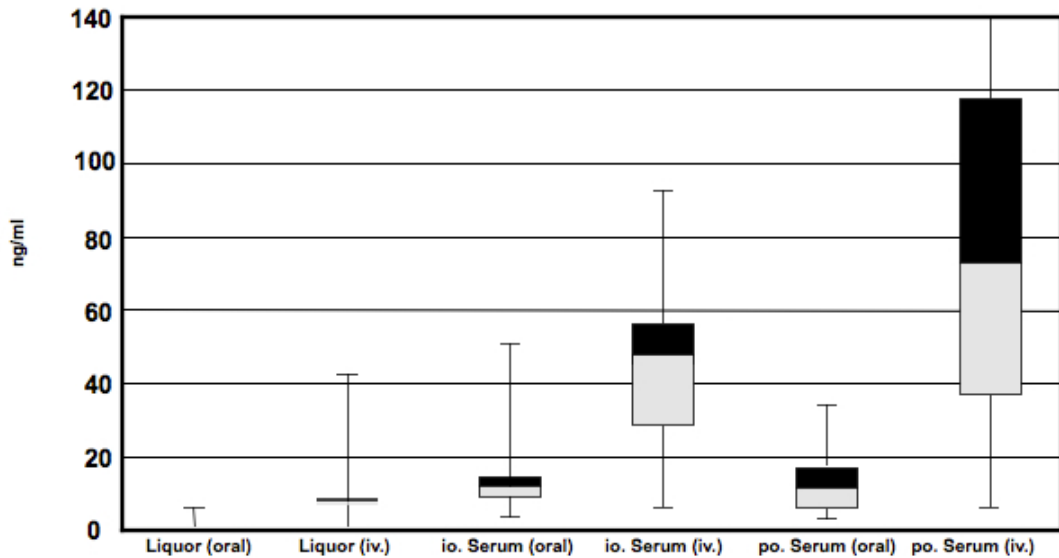


Abb. 12: Nimodipin-Spiegel nach enteraler bzw. parenteraler Gabe

Die Nimodipin-Konzentrationen im intraoperativ entnommenen Serum betragen im Mittel 9,3 ng/ml (min. 1,4; max. 48 ng/ml) nach oraler und im Mittel 46,9 ng/ml (min. 4,1; max. 92,7 ng/ml) nach iv. Gabe. Im postoperativen Serum wurden mittlere Nimodipinspiegel von 10,8 ng/ml (min. 1,7; max. 33,2 ng/ml) nach oraler und von 73 ng/ml (min. 6,6; max. 299 ng/ml) nach iv. Gabe gemessen. Im Liquor wurden Nimodipinspiegel in Höhe von im Mittel 0,2 ng/ml (min. 0,1; max. 6,5 ng/ml) nach oraler und 8,3 ng/ml (min. 1,0; max. 38,9 ng/ml) nach iv. Applikation festgestellt. Im Nervengewebe variierten die Nimodipin-Konzentrationen nach iv. Gabe ebenfalls beträchtlich (36 bis 3754 ng/g). Insgesamt konnte Nimodipin in 8 von 10 Vestibularisnerven nach iv. Applikation und nur bei einem (27 ng/g) von 8 Vestibularisnerven nach oralen Nimodipin-Gabe nachgewiesen werden (Tab. 11; exakter Fisher-Test,  $p=0.015$ ).

Tab. 11: Nimodipin-Nachweis im Nervengewebe (exakter Fisher-Test,  $p=0.015$ )

Vestibularisnerven	enterale Nimodipin-Gabe	parenterale Nimodipin-Gabe
Nimodipin nachweisbar	1	8
Nimodipin nicht nachweisbar	7	2

Im Tumorgewebe fanden sich ebenfalls große interindividuelle Schwankungen. So variierten die Nimodipin-Konzentrationen zwischen 54,5 und 3081 ng/g (Mittel: 220 ng/g) nach iv. und zwischen 59,7 und 314,9 ng/g (Mittel: 77,5 ng/g) nach oraler Gabe.

Zusammenfassend führte die iv. Gabe von Nimodipin verglichen mit der oraler Applikation zu statistisch signifikant höheren Konzentrationen sowohl im intra- und postoperativen Serum (jeweils  $p < 0,001$ ), als auch im Liquor ( $p < 0.001$ ) und im Tumorgewebe ( $p = 0.01$ ) und wurde ebenfalls statistisch signifikant häufiger im Nervengewebe nachgewiesen ( $p = 0.015$ ). Die multiple Regressionsanalyse zeigte darüberhinaus, daß die Höhe der Nimodipin-Spiegel unabhängig vom BMI, vom Alter, vom Geschlecht und von der Begleitmedikation war.

### 3.7 Vergleich der neuroprotektiven Wirksamkeit nach enteraler bzw. parenteraler Gabe in Abhängigkeit vom Nimodipin-Serumspiegel

Es wurde nachgewiesen (s. 3.6.), daß die iv. Nimodipin-Gabe im Vergleich zur oralen Applikation zu höheren Nimodipin-Konzentrationen im Serum und Liquor führt und Nimodipin nach iv. Gabe häufiger im Nervengewebe nachgewiesen werden kann. Nun stellt sich die Frage, ob höhere Spiegel auch einen besseren neuroprotektiven Effekt haben. Deshalb wurde eine konsekutive Serie von 37 Patienten retrospektiv untersucht, die zwischen 2009 und 2011 von einem Operateur an einem mittelgroßen bis großen VS operiert wurden. 20 Patienten wurden iv. mit Nimodipin (1-2 mg/h) und 17 Patienten mit 6x60 mg Nimodipin oral prophylaktisch vom Tag vor der Operation bis zum siebten postoperativen Tag behandelt. Die Nimodipinspiegel wurden intra- und postoperativ im Serum und intraoperativ im Liquor bestimmt. Die Funktionen des N. facialis und des N. cochlearis wurden präoperativ, unmittelbar postoperativ und nach einem Jahr dokumentiert. Beide Gruppen waren hinsichtlich Alter, Tumorgroße, Geschlecht, Resektionsausmaß und der präoperativen Funktionen der Nn. facialis und cochlearis vergleichbar (Tab. 12 und Tab. 13). Beide Gruppen unterschieden sich beim BMI. Die Tendenz zu größeren Tumoren in der Gruppe mit iv. Nimodipin-Gabe war nicht statistisch signifikant.

Tab. 12: Resektionsausmaß

	Patienten mit parenteraler Nimodipingabe n = 20	Patienten mit enteraler Nimodipingabe n = 17
komplette Tumorsektion	<b>14</b>	<b>12</b>
subtotale Tumorsektion	<b>3</b>	<b>3</b>
Tumorest	<b>2</b>	<b>2</b>
intrakapsuläre Verkleinerung	<b>1</b>	<b>0</b>

Tab. 13: Vergleichbarkeit der Gruppen

	Patienten mit parenteraler Gabe n = 20	Patienten mit enteraler Nimodipingabe n = 17	p-Wert
Alter	21 – 70 Mittelwert: 45	23 – 80 Mittelwert: 52	p = 0.096
Geschlecht	männlich: 12 weiblich: 8	männlich: 8 weiblich: 9	p = 0.431
BMI	19,0 – 39,8 Mittelwert: 29,1	18,8 – 37,7 Mittelwert: 24,0	p = 0.015
präoperative Funktion des N. facialis (House-Brackmann-Klassifikation)	Grad I: 14 Grad II: 5 Grad III: 1	Grad I: 12 Grad II: 5	p = 0.632
präoperative Funktion des N. cochlearis (CHE-guidelines)	A: 7 B: 5 C: 0 D: 6 DS: 2	A: 5 B: 4 C: 3 D: 2 DS: 3	p = 0.245
Tumorgröße (Koos)	I: 1 II: 6 III: 6 IV: 7	I: 2 II: 8 III: 3 IV: 4	p = 0.54

Die Funktion des N. facialis wurde nach der House-Brackmann-Klassifikation (Tab. 1) und die des N. cochlearis nach der AAO-HNS Hörklassifikation (Tab. 2) eingeteilt. Dabei wurde die Hörklasse D nochmals in D „Hörreste“ und DS „Ertaubung“ unterteilt. Präoperativ wurde bei 70% (iv.) bzw. 71 % (oral) der Patienten der jeweiligen Gruppen eine unauffällige Funktion (HB I°) festgestellt (Abb. 13).

Fazialisfunktionen bei parenteraler Gabe (n = 20)				Fazialisfunktionen bei enteraler Gabe (n = 17)			
House & Brackmann	präoperativ	unmittelbar postoperativ	nach 12 Monaten	House & Brackmann	präoperativ	unmittelbar postoperativ	nach 12 Monaten
I	14	7	11	I	12	4	8
II	5	6	5	II	5	5	4
III	1	3	4	III		1	2
IV		3		IV		2	3
V		1		V		5	
VI				VI			

Abb. 13: Verlauf der Funktion des N. facialis in beiden Gruppen

Eine leichte Fazialisparese (HB II°) zeigte sich bei 25% (iv.) bzw. 29% (oral) der Patienten. Ein Patient in der iv. Gruppe litt präoperativ unter einer Fazialisparese III°.

Das präoperative Hörvermögen war bei 35% (iv.) bzw. 29% (oral) der Patienten unbeeinträchtigt, d.h. Hörklasse A (Abb. 14). Der Hörklasse B konnten präoperativ 25% (iv.) bzw. 24% (oral) der Patienten zugewiesen werden. Die Hörklasse C konnte präoperativ nur in der oralen Gruppe dokumentiert werden (18%), wohingegen die Hörklasse D bei 40% (iv.) bzw. 29% (oral) der Patienten festgestellt wurde.

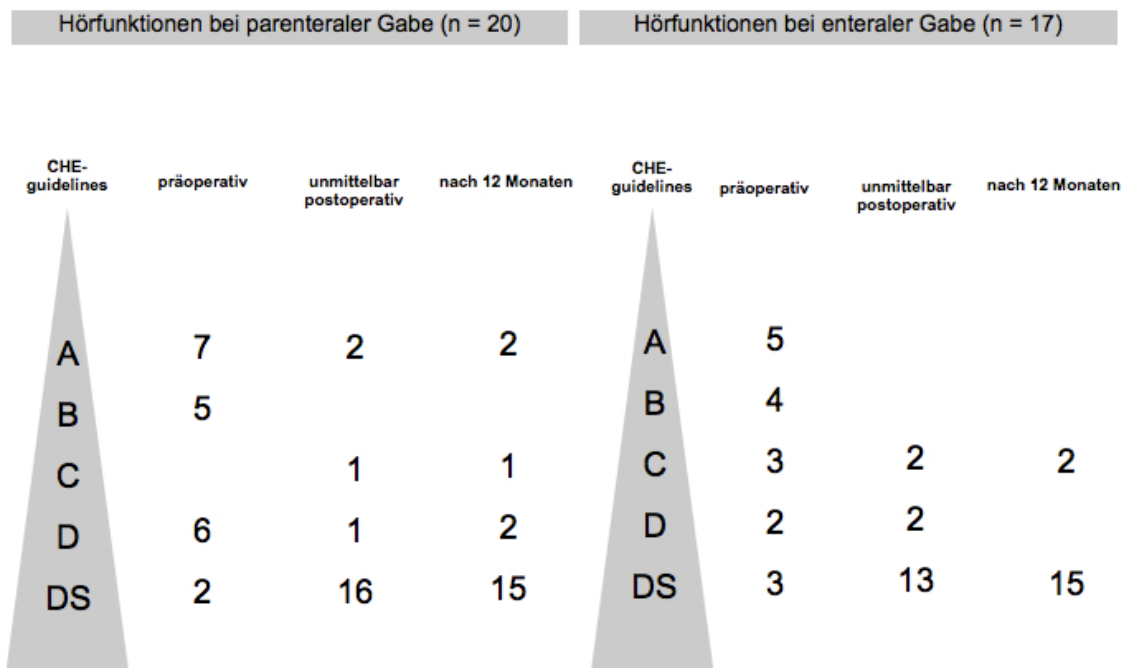


Abb. 14: Verlauf des Hörvermögens in beiden Gruppen

Mit der prophylaktischen Nimodipin-Gabe wurde in der iv. Gruppe im Mittel 14h (min. 9; max. 22h) und in der oralen Gruppe im Mittel 17h (min. 10; max. 38h) vor der Operation begonnen. Alle Patienten wurden einheitlich mit einem festen Dexamethason-Schema behandelt. Hinweise für Leber- oder Nierenfunktionsstörungen fanden sich nicht.

Die statistische Auswertung erfolgte mit der SPSS software (IBM, New York, USA). Da die Studie nicht randomisiert war, erfolgte eine logistische Regressionsanalyse, die für die unterschiedlichen Tumorgrößen und das Resektionsausmaß adjustiert wurde. Dabei wurden Patienten mit einer Verschlechterung der Funktion des N. facialis und/oder des N. cochlearis mit Patienten ohne postoperative Verschlechterung verglichen. Aufgrund der relativ kleinen Fallzahl wurde auf eine weitere Subgruppenbildung verzichtet.

Die Ergebnisse bezüglich des Erhalts der Funktion des N. facialis waren statistisch signifikant besser in der iv. Gruppe ( $p=0.038$ ). Wie aus der Abb. 13 zu erkennen ist, entwickelten 20% (4 von 20) der iv. behandelten Patienten und 41% (7 von 17) der Patienten der oralen Gruppe postoperativ eine schwere Fazialisparese (HB>III). Nach einem Jahr war die Regeneration der schweren Fazialis paresen bei den beiden Gruppen unterschiedlich. Während kein Patient in der iv. Gruppe nach einem Jahr eine schwere Fazialisparese zurückbehalten

hatte, war dies bei 24% (4 von 17) der Patienten in der oralen Gruppe der Fall. Die logistische Regressionsanalyse ergab ein siebenfach geringeres Risiko für eine dauerhafte Fazialisparese bei iv. Gabe verglichen mit der oralen Behandlung.

Ein unauffälliges Hörvermögen (Hörklasse A) ein Jahr nach der Operation wurde bei 10% (2 von 20) der Patienten in der iv. Gruppe und bei keinem Patienten der oralen Gruppe festgestellt (Abb. 14). Die Hörklasse C wiesen 5% der Patienten der iv. und 12% der Patienten der oralen Gruppe auf. 85% (iv.) bzw. 88% (oral) der Patienten hatten postoperativ die Hörklasse D. Der N. cochlearis konnte bei 30% (6 von 20) der iv. behandelten und bei 47% (8 von 17) der oral behandelten Patienten anatomisch erhalten werden (Abb. 15).

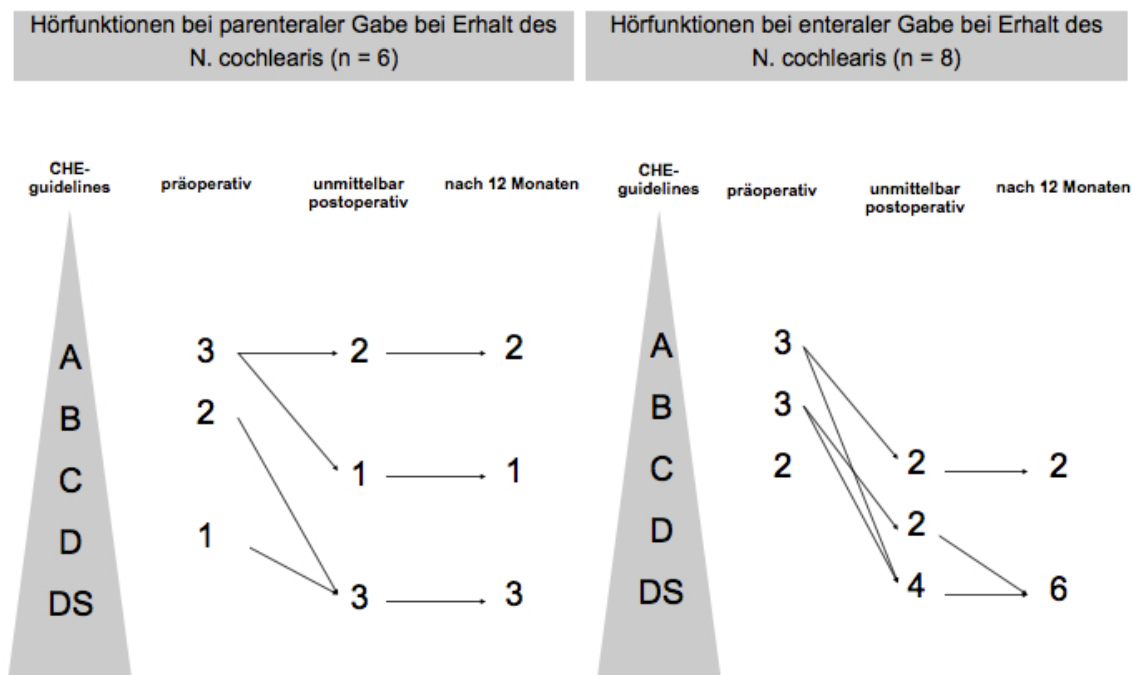


Abb. 15: Verlauf des Hörvermögens bei anatomisch erhaltenem N. cochlearis

In dieser Subgruppe konnte ein postoperatives Hörvermögen der Klassen A-C bei 50% (3 von 6) der Patienten nach iv. und bei 25% der Patienten (2 von 8) nach oraler Behandlung festgestellt werden. Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen waren nicht statistisch signifikant.

Wie in den vorangegangenen Studien zeigten sich auch hier statistisch signifikant höhere Nimodipin-Konzentrationen sowohl im intraoperativen

( $p=0.004$ ) und postoperativen ( $p=0.001$ ) Serum als auch im Liquor ( $p=0.024$ ) nach iv. verglichen mit der oralen Gabe (Abb. 16).

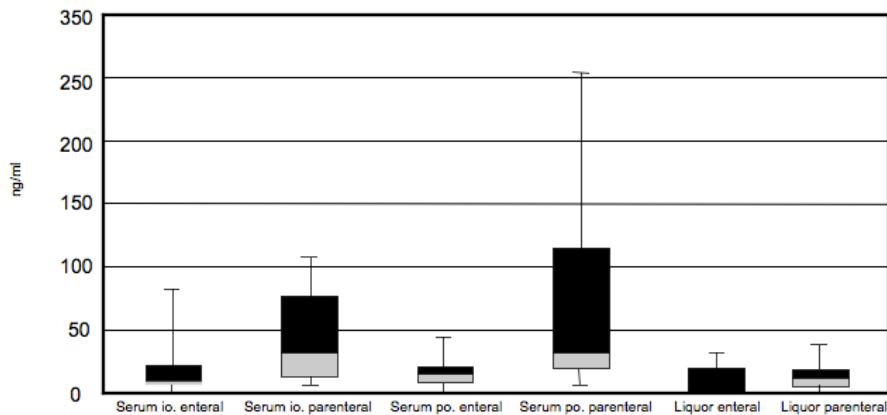


Abb. 16: Nimodipinspiegel nach enteraler bzw. parenteraler Gabe

In den intraoperativ entnommenen Serumproben betrug der Nimodipin-Spiegel im Mittel 18,6 ng/ml (min. 5,4; max. 80 ng/ml) in der oralen und 42,9 ng/ml (min. 3,5; max. 92,7 ng/ml) in der iv. Gruppe. Die Nimodipin-Konzentrationen im postoperativen Serum lagen im Mittel bei 14,6 ng/ml (min. 3,0; max. 44,2 ng/ml) nach oraler bzw. 76,2 ng/ml (min. 6,6; max. 253 ng/ml) nach iv. Gabe. Im Liquor konnte Nimodipin bei allen Patienten der iv. und nur bei 65% der Patienten der oralen Gruppe nachgewiesen werden. Die Nimodipinkonzentrationen im Liquor schwankten nach oraler Gabe zwischen 0,1 und 11,5 ng/ml (im Mittel: 1,8 ng/ml) und nach iv. Gabe zwischen 0,2 und 29,7 ng/ml (im Mittel: 7,2 ng/ml).

Erstmals wurde eine Korrelation zwischen der Höhe der Konzentrationen von Nimodipin im Serum und dessen neuroprotektiven Wirksamkeit in einer klinischen Studie nachgewiesen. Die intravenöse Applikation von Nimodipin führt bei der prophylaktischen Anwendung im Rahmen der Resektion von VS zu intraoperativ höheren Serumspiegeln als die orale Gabe von Nimodipin.



## 4 Diskussion

Der Wirkstoff Nimodipin ist ein gut verträglicher Calcium-Antagonist vom Dihydropyridin-Typ (Abb. 17), der vor allem bei Vasospasmus-bedingter Durchblutungsstörungen im Gehirn nach einer SAB eingesetzt wird. Es wurde gezeigt, dass Nimodipin in der Lage ist, zerebrale Arteriolen zu erweitern und den zerebralen Blutfluß sowohl bei Tieren als auch beim Menschen zu erhöhen (Alborch et al., 1995; Langley und Sorkin, 1989). Aufgrund seiner hohen Lipidlöslichkeit durchdringt Nimodipin gut die Blut-Hirn-Schranke. Seine Liquor-Konzentration ist jedoch im Vergleich zu der im Plasma niedrig (Langley und Sorkin, 1989). Klinische Studien zeigten einen protektiven anti-ischämischen Effekt und ein verbessertes Outcome bei Patienten nach aSAB durch den Einsatz von Nimodipin (Allen et al., 1983; Bederson et al., 2009; Dorhout Mees SM et al., 2007; Ljunggren et al., 1984; Pickard et al., 1989; Rinkel et al., 2002). Bisher ist allerdings der spezifische Wirkmechanismus, der zu einem verbesserten Outcome nach einer aSAB führt, unbekannt (Barker und Ogilvy, 1996; Feigin et al., 1998; Pickard et al., 1989; Rinkel et al., 2002). Neben dem vasodilatativen Effekt wird zusätzlich eine neuroprotektive Wirkung vermutet (Rabinstein et al., 2010; Soppi et al., 2007). Nimodipin wird intravenös mit einer Standarddosierung von 1-2 mg/h verabreicht, obwohl bisher kein therapeutischer Serum-Spiegel etabliert wurde (Allen et al., 1983; Ljunggren et al., 1984; Pickard et al., 1989). Es bindet an die  $\alpha_1$  Untereinheit des L-Typ Calcium-Kanals (Nowychy et al., 1985). Die lipophile Substanz ist lichtempfindlich. Die Halbwertszeit beträgt 1,06h (Rämsch et al., 1985).

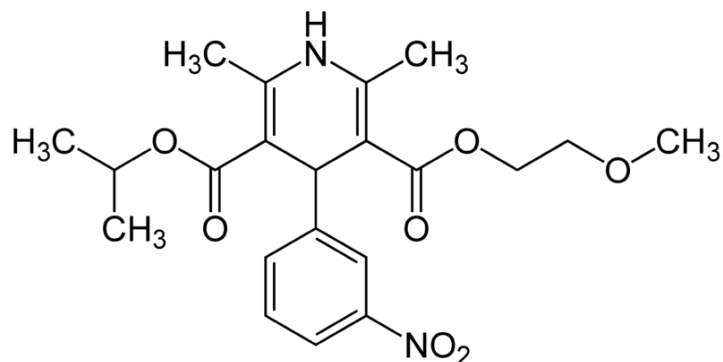


Abb. 17: Strukturformel von Nimodipin

Im Gegensatz zu seinen nachgewiesenen positiven Effekt bei der aSAB konnten keine relevanten Effekte bei der Behandlung des akuten ischämischen Schlaganfalls, der zerebralen Ischämie ohne Schlaganfall und der Migräne (außer Cluster-Kopfschmerz) nachgewiesen werden (Tomassoni et al., 2008). Es wird als off-label Medikament bei der chronischen zerebralen Ischämie und bei der vaskulären Demenz angewandt (Tomassoni et al., 2008). Tierexperimentelle Untersuchungen mit ischämischen Modellen zeigten unterschiedliche Ergebnisse hinsichtlich eines positiven Effektes von Nimodipin bei der Behandlung des unblutigen Schlaganfalls. In experimentellen und klinischen Studien liegen Hinweise dafür vor, daß Nimodipin die Ausdehnung eines Infarktareals reduzieren kann, wenn es innerhalb einer Stunde nach Auftreten einer zerebralen Ischämie verabreicht wurde (Horn et al., 2001a und b). Kontinuierlich intravenös gegebenes Nimodipin führt zu einem Steady-State-Serum-Spiegel (Abb. 18), wohingegen oral verabreichtes Nimodipin zu schwankenden Serum-Konzentrationen mit einzelnen Spitzen führt (Soppi et al., 2007).

Darüber hinaus kann die enterale Absorption von oral verabreichtem Nimodipin in Abhängigkeit vom Schweregrad einer SAB schwanken (Soppi et al., 2007). Bisher wurden die Konzentrationen von Nimodipin im Liquor bei 15 Patienten nach einer SAB und einer kontinuierlichen intravenösen Nimodipin-Gabe mit 2 mg/h gemessen (Rämsch et al., 1985). Die mittlere Liquor-Konzentration betrug 0,3 (+/- 0.2) ng/ml mit einer korrespondierenden Plasma-Konzentration von 76.9 (+/- 34.0) ng/ml. Allen (Allen et al., 1983) beobachtete ähnliche Nimodipin-Konzentrationen im Liquor bei sechs Patienten mit SAB, die vierstündlich Nimodipin mit einer Dosierung von 0,35 mg/kg erhielten. Er beobachtete eine mittlere Liquor-Konzentration von 0,77 ng/ml mit einer korrespondierenden Plasma-Konzentration von 6,9 ng/ml. Vinge (Vinge et al., 1986) berichtete über 24 Patienten mit SAB, die sowohl intravenös als auch oral Nimodipin verabreicht bekamen. Die mittlere Plasma-Konzentration unter intravenöser Gabe war 26,6 (+/- 1.8) ng/ml und unter oraler Gabe 13,2 ng/ml (3-38,8 ng/ml). Er fand Konzentrationsspitzen üblicherweise eine Stunde nach der Gabe mit einer Varianz von 7,0 – 96,0 ng/ml. Die mittlere Bioverfügbarkeit betrug 15,9% und variierte interindividuell zwischen 2,7 – 40,4%. Auch die Plasma-

Konzentrationen nach oraler Gabe variierten deutlich zwischen den Einzelpersonen.

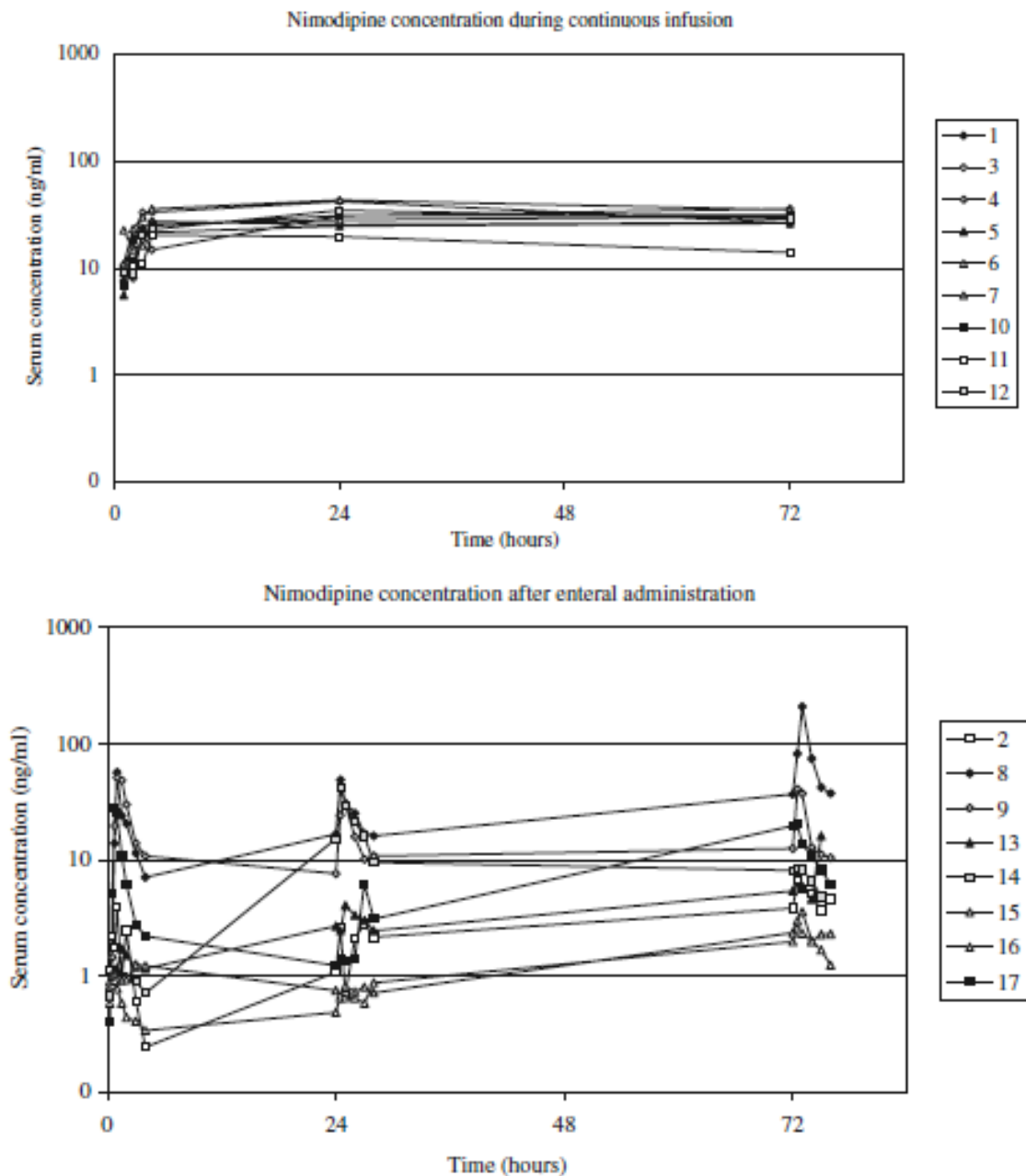


Abb. 18: Nimodipinspiegel nach oraler bzw. iv. Gabe (Soppi, et al. 2007)

Soppi (Soppi et al., 2007) beobachtete niedrigere Nimodipin-Spiegel bei Patienten nach oraler Nimodipin-Gabe (60 mg Tabletten aller vier Stunden) als bei Patienten mit kontinuierlicher Infusion von Nimodipin (2 mg/h). Langley (Langley und Sorkin, 1989) berichtete von Plasma-Konzentrationen im mittleren Steady-State bei intravenöser Nimodipin-Gabe von 2 mg/h von 27-53 ng/ml bei Patienten mit SAB und eine initial schnelle Verteilung von Nimodipin in das zentrale Kompartiment. Allerdings trat nur ein kleiner Prozentsatz des im Serum

zirkulierenden Nimodipins in den Liquor über, was mit der hohen Plasma-Eiweiß-Bindung (etwa 98%) von Nimodipin erklärt werden kann. Untersuchungen mit intravenös verabreichtem C14-markiertem Nimodipin zeigten eine schnelle Verteilung des Wirkstoffes in alle Gewebe und Organe (mit einer Prädominanz für den Gastrointestinaltrakt, das Fettgewebe um die Niere, die Nebennieren und die Leber) (Suwelack und Weber, 1985). Wie bereits von Langley (Langley und Sorkin, 1989) beschrieben sind die primären Schritte der Nimodipin-Metabolisierung eine Demethylierung und Dehydrogenierung des Dihydropyridin-Rings. Es entsteht dann ein inaktives Pyridin-Analogon, welches in eine Vielzahl von Plasma- und Urinmetaboliten weiter metabolisiert wird. Nimodipin wird ausschließlich in der Leber (Gengo et al., 1987) verstoffwechselt, so daß dessen Abbau durch eine Leberfunktionsstörung deutlich verzögert wird. Ebenso ist die Clearance von Nimodipin bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung deutlich reduziert (Kirch et al., 1984). Die Begleitmedikation kann ebenso die Pharmakokinetik von Nimodipin beeinflussen. Die Richtlinien für die Behandlung der SAB berücksichtigen jedoch diese Interaktion nicht (Mayberg et al., 1994; Suarez et al., 2006). Nimodipin wird über das Cytochrom P 450 3A4 Enzym verstoffwechselt. Allerdings wurde in der vorgelegten Studie die Verstoffwechslung von Nimodipin durch die Begleitmedikation (insb. durch Induktoren des Cytochrom P 450-Systems) nicht beeinflusst. Berücksichtigt man die aus der Literatur bekannte Halbwertszeit von intravenös verabreichtem Nimodipin von 1,06 Stunden (Rämsch et al., 1985), hätten bei allen Patienten bis zur Operation „steady state“ Plasma-Spiegel erreicht werden müssen. Allerdings konnte statistisch nur eine Korrelation zwischen dem postoperativen Nimodipin-Serum-Spiegel, nicht aber zwischen dem intraoperativen Nimodipin-Spiegel und der absoluten Nimodipin-Dosis nachgewiesen werden. Demzufolge müßte mit der prophylaktischen Nimodipin-Behandlung noch früher als am Tag vor der Operation begonnen werden, um intraoperativ einen „steady state“ Serum-Spiegel von Nimodipin zu erhalten. Die Höhe der Nimodipin-Serum-Spiegel bei den Untersuchungen dieser Arbeit (Scheller et al., 2012) sind mit den aus der Literatur bekannten Nimodipin-Serum-Spiegeln vergleichbar (Langley und Sorkin, 1989; Rämsch et al., 1985; Vinge et al., 1986). Auch dort wurden deutliche interindividuelle Schwankungen der Nimodipinkonzentrationen im

Serum nach einer kontinuierlichen intravenösen Nimodipin-Infusion (1-2 mg/h) beobachtet (Langley: 27-53 ng/ml, Rämisch: 43-116 ng/ml, Vinge: 7-96 ng/ml). Die statistischen Auswertungen ergaben, daß die Serum-Konzentrationswerte von Nimodipin Rückschlüsse auf die Höhe der Nimodipin-Spiegel im Liquor und Nervengewebe zulassen. Weitere Studien sind aber notwendig, um zu untersuchen, ob individuelle Kontrollen des Nimodipin-Spiegels nützlich sind, um die Behandlung mit Nimodipin nach einer SAB oder in der Schädelbasischirurgie weiter zu optimieren. Erstmals konnte im Rahmen dieser Rehabilitationsarbeit eine Korrelation zwischen der Höhe des Nimodipin-Spiegels und der neuroprotektiven Wirksamkeit von Nimodipin gezeigt werden (Scheller et al., 2013b). Es wurden statistisch signifikant höhere Nimodipin-Konzentrationen sowohl im intraoperativen ( $p=0.004$ ) und postoperativen ( $p=0.001$ ) Serum als auch im Liquor ( $p=0.024$ ) nach iv. verglichen mit der oralen Gabe gemessen (Scheller et al., 2013a). Die Ergebnisse bezüglich des Erhalts der Funktion des N. facialis waren statistisch signifikant besser in der iv. Gruppe ( $p=0.038$ ). Nach einem Jahr hatte kein Patient in der iv. Gruppe eine schwere Fazialisparese zurückbehalten, wohingegen dies bei 24% (4 von 17) der Patienten in der oralen Gruppe der Fall war. Die logistische Regressionsanalyse ergab ein siebenfach geringeres Risiko für eine dauerhafte Fazialisparese bei iv. verglichen mit der oralen Behandlung. In Anbetracht dieses Zusammenhangs und der niedrigen Nimodipin-Spiegel nach oraler Gabe mit einer Dosierung von 6x60 mg sind die Schlußfolgerungen der VENUS-Studie mit großer Zurückhaltung zu interpretieren (Horn et al., 2001b). Im Rahmen dieser Studie wurde kein positiver Effekt von Nimodipin, das in der Frühphase nach einem ischämischen Schlaganfall gegeben wurde, nachgewiesen. Allerdings wurden die Patienten mit 6 x 30 mg Nimodipin oral innerhalb von sechs Stunden nach dem Auftreten eines ischämischen Schlaganfalls behandelt. Berücksichtigt man die Ergebnisse dieser Rehabilitationsarbeit, so stellt sich die Frage, ob bei dieser Nimodipin-Dosierung therapeutische Serumspiegel erreicht wurden.

Grundsätzlich können zwei unterschiedliche, sich gegenseitig nicht widersprechende, eventuell sogar synergistisch wirkende Mechanismen als Erklärung für die neuroprotektive Wirksamkeit von Nimodipin in Frage kommen (Abb. 19).

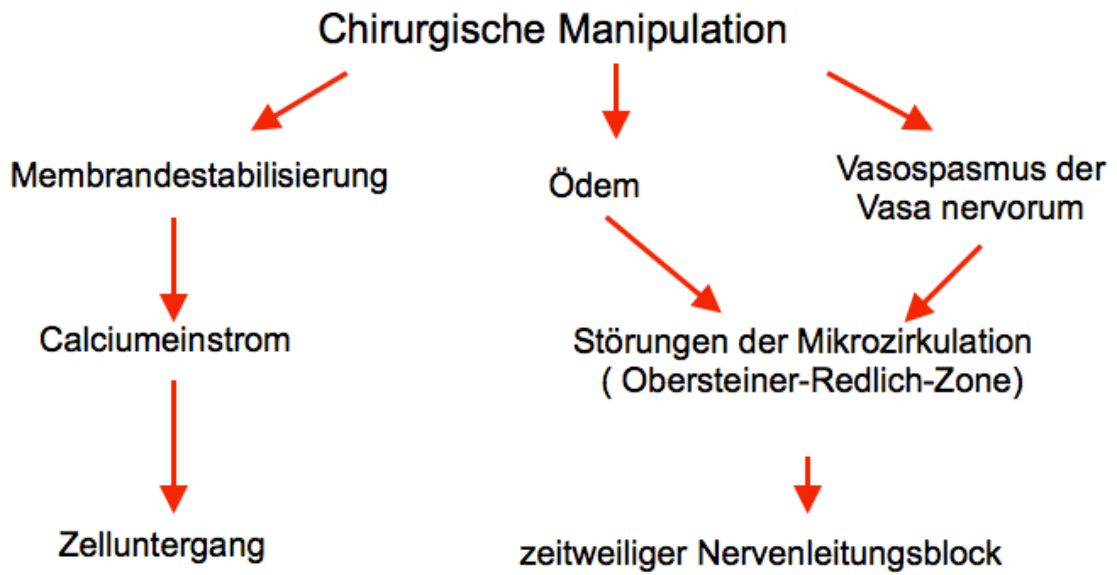


Abb. 19: Pathophysiologische Überlegungen

Bei Schädelbasis-Operationen kann prinzipiell zu eine „chirurgisch-induzierten“ SAB (Abb. 20) und somit ein Vasospasmus (Abb. 21) auftreten.

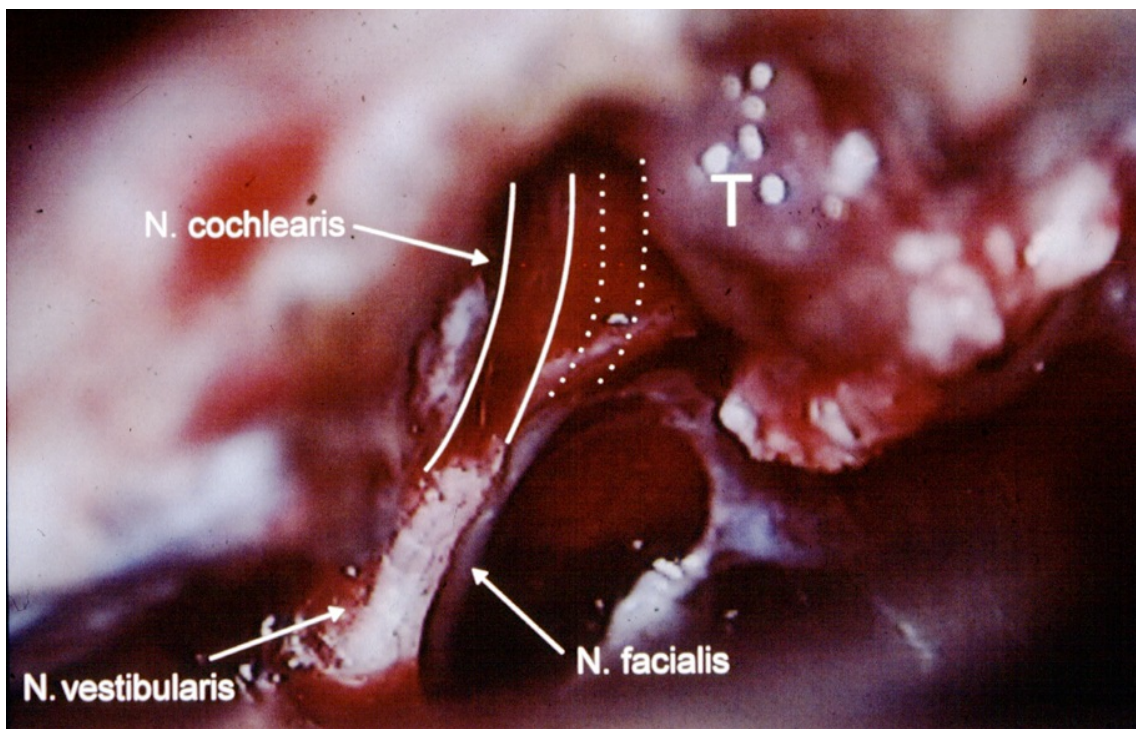


Abb. 20: Chirurgisch induzierte SAB

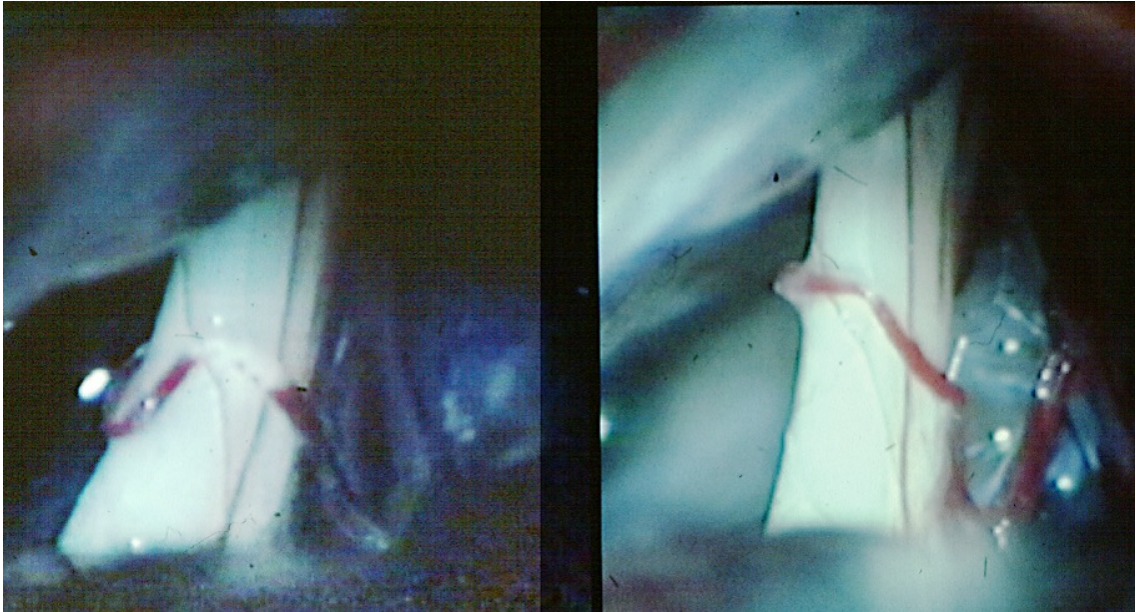


Abb. 21: Chirurgisch induzierter Vasospasmus

Nimodipin könnte durch seinen bekannten vasodilatatorische Effekt die Mikrozirkulation im Bereich der Vasa nervorum insb. im Bereich der Obersteiner-Redlich-Zone verbessern.

Möglicherweise greift Nimodipin auch direkt in zelluläre Mechanismen ein. Eine Option wäre die Beeinflussung der durch das endoplasmatische Reticulum (ER) vermittelten Stressreaktion der Zellen (Abb. 22), welche im Allgemeinen zu Zelltodreaktionen führt (Rao et al., 2004). Dabei kommt es zu veränderten intrazellulären  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentrationen (Naidoo, 2009). Dies könnte ein möglicher Angriffspunkt für Nimodipin sein, vor allem da beschrieben wurde, dass speziell in neuronalen Zellen verschiedene Proteine der ER-assoziierten Proteinendegradation *in vitro* einen wesentlichen Einfluss auf das Überleben der Zellen nach einer Hypoxie haben (Haltermann et al., 2010). Zu diesen Proteinen zählen bZIP-Transkriptionsfaktoren wie ATF4 (activating transcription factor 4), welcher ausschließlich auf ER-Stress anspricht (Welihinda und Kaufman, 1996), sowie der pro-apoptotische Transkriptionsfaktor CHOP (CCAAT/-enhancer-binding protein homologous protein).

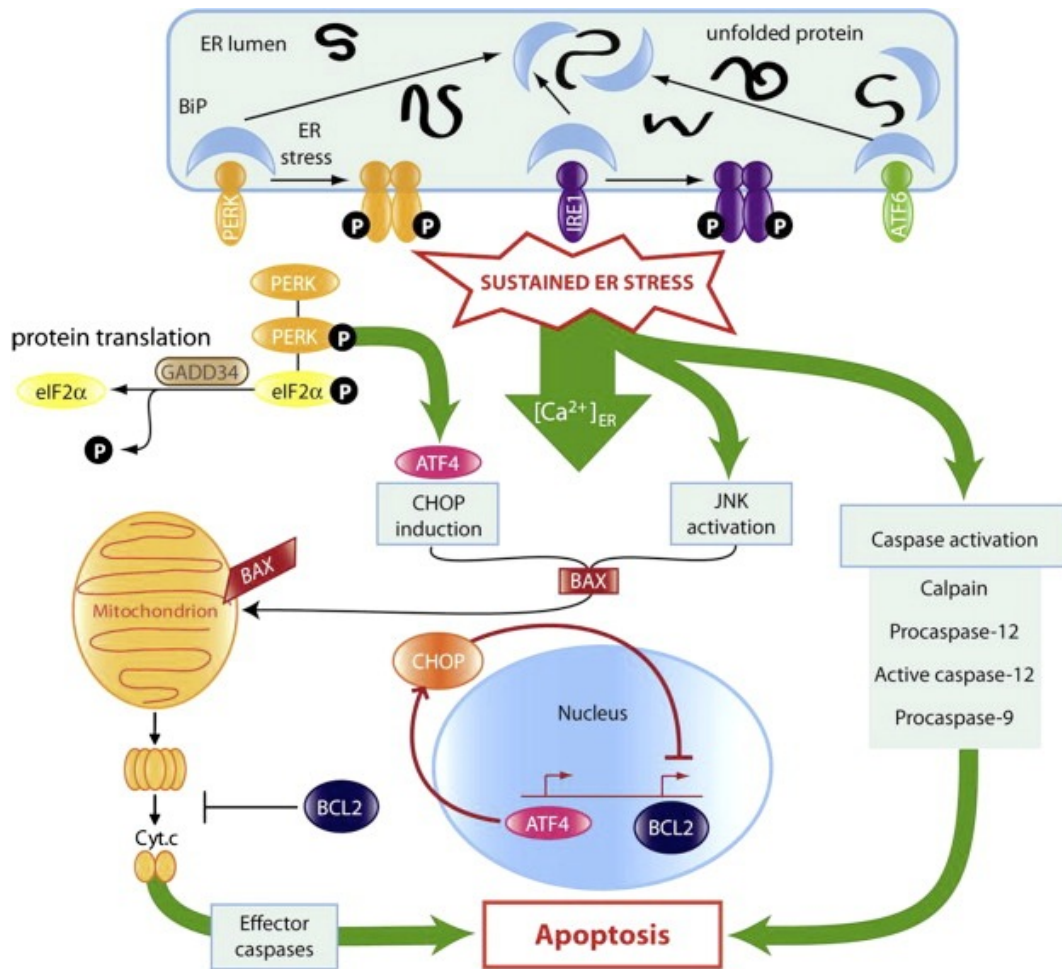


Abb. 22: Pro-apoptotische Signalkaskade (Naidoo 2009)

Tierexperimentelle Untersuchungen und retrospektive klinische Studien zeigten einen positiven Effekt von Nimodipin für den Funktionserhalt und die Regeneration von Hirnnerven, insbesondere des N. cochlearis und des N. facialis (Angelov et al., 1996; Bischoff et al., 2008; Guntinas-Lichius et al., 1997; Hydman et al., 2007; Mattsson et al., 1999; Mattsson et al., 2001; Scheller et al., 2004; Scheller et al., 2007; Sekiya et al., 2002; Strauss et al., 2001; Strauss et al., 2006). Weiterhin fördert Nimodipin die Regeneration und die funktionelle Wiederherstellung nach tierexperimentellen Druckläsionen des N. facialis (Mattsson et al., 1999). Der Einsatz von HES führt über die Senkung des Hämatokrits zu einer verbesserten Mikrozirkulation. Bei Patienten mit langsam progredienten Verlust der BAEP zeigte sich ein positiver Effekt auf den Erhalt des Hörvermögens durch die Therapie von Nimodipin und HES (Strauss et al., 2001; Bischoff et al., 2007). Zudem wurde ein positiver Effekt auf die Funktion des N. facialis durch die Therapie mit Nimodipin und HES beobachtet (Scheller



et al., 2004; Strauss et al., 2006). Bei der hier vorgestellten retrospektiven Analyse von 45 Patienten, bei denen intraoperativ „A-trains“ gemessen wurden und postoperativ eine Verschlechterung der Funktion des N. facialis auftrat, zeigte sich ein positiver Effekt der Therapie mit Nimodipin und HES auf die Regeneration der Funktion des N. facialis. In den vergleichbaren Gruppen konnten unmittelbar postoperativ etwa gleich schwere Fazialispareesen festgestellt werden. In der Gruppe mit neuroprotektiver Behandlung wurde verglichen mit der Kontrollgruppe ein Jahr nach der Operation eine deutlich bessere Regeneration insb. schwerer Fazialispareesen festgestellt (Mann-Whitney U Test,  $p = 0,002$ ).

Neben der im frühen postoperativen Verlauf auftretenden Funktionsverschlechterung von Hirnnerven ist auch eine sekundäre Verschlechterung von Hirnnervenfunktionen nach der Resektion von Akustikusneurinomen bekannt (Fenton et al., 2001; Gianoli und Kartush, 1996; Lalwani et al., 1995; Magliulo et al., 1998; Neu et al., 1999). Experimentelle Arbeiten bzgl. des Hörnervs befaßten sich vor allem mit einer gestörten Mikrozirkulation an der Obersteiner-Redlich-Zone (Sekiya et al., 1990). Patienten mit einem reversiblen Verlust ihrer BAEPs haben ein 70%-iges Risiko für einen definitiven Hörverlust, wenn die postoperative medikamentöse Therapie nur mit Dexamethason durchgeführt wird. Es konnte anhand von klinischen Studien nachgewiesen werden, dass diese Patienten von einer postoperativen intravenösen Nimodipin- und HES-Therapie profitieren, so dass die Rate an erhaltenem Hörvermögen bei Patienten mit intraoperativ reversiblen Verlust der BAEPs von 30 % auf 66 % gesteigert wurde (Bischoff et al., 2007; Strauss et al., 2001). Besonders für eine Subgruppe von Patienten mit intraoperativ reversiblen Verlust der BAEP konnte der positive Effekt einer neuroprotektiven Therapie bestehend aus Nimodipin und HES für den Erhalt des Hörvermögens festgestellt werden (Strauss et al., 2001; Bischoff et al., 2007). Die Idee der Behandlung basiert auf experimentellen Studien, die eine Mikrozirkulationsstörung, insb. im Bereich der Obersteiner-Redlich-Zone nach experimenteller traumatischer Läsion des N. cochlearis vermuten ließen (Sekiya et al., 1986). Weitere in der Literatur diskutierte Faktoren für eine sekundäre Verschlechterung der Hirnnervenfunktionen sind ein sekundäres Ödem am Nerven (Sargent et al., 1995; Sekiya et al., 1990) und speziell im Bereich des N. facialis eine

Reaktivierung von Herpes-Simplex-Viren (Gianoli et al., 1996; Ohata et al., 1998). Die Prognose für eine spontane Regeneration einer sekundären Fazialisparese wird als sehr gut angesehen (Lalwani et al., 1995), allerdings wurde auch von schlechten Ergebnissen mit fehlender sekundärer Erholung berichtet (Magliulo et al., 1998; Sargent et al., 1995). Darüberhinaus ist das Phänomen einer „sekundären Hirnnervenverschlechterung“ in der Literatur nicht einheitlich definiert. Fenton (Fenton et al., 2001) definierte eine verzögerte Fazialisparese als jegliche Form der Verschlechterung der Funktion des N. facialis nach der ersten postoperativen Befundung. Lalwani (Lalwani et al., 1995) definierte dies als eine Verschlechterung von normal zu nicht normaler Funktion, oder als Verschlechterung des Ausmaßes des Schweregrades der Fazialisparese. Die Inzidenz wird mit 11,7 bis 41 % (Magliulo et al., 1998; Sargent et al., 1995) angegeben und wird weder vom Alter des Patienten, noch dem Geschlecht oder der Tumorgröße (Lalwani et al., 1995; Magliulo et al., 1998) beeinflusst. Die klinischen und elektrophysiologischen Veränderungen sind bei Patienten mit Auftreten einer verzögerten Fazialisparese, insb. nach Absetzen einer neuroprotektiven Medikation von besonderem Interesse, um die zugrunde liegenden pathophysiologischen Veränderungen zu untersuchen. Bei den hier vorgestellten Patienten wurde die Funktion des N. facialis im postoperativen Verlauf von einer neuroprotektiven Therapie mit Nimodipin und HES beeinflusst. Unter dem ersten Therapiezyklus, der primär für den Hörerhalt verabreicht wurde, blieb die Funktion des N. facialis entweder stabil oder besserte sich. Dies war auch bei den beiden Patienten der Fall, bei denen intraoperativ „A-trains“ gemessen wurden. Nach Absetzen des ersten Therapiezyklus verschlechterte sich die N. facialis-Funktion innerhalb von zwei bis fünf Tagen um einen Grad (n=1), um zwei Grade (n=4) oder um drei Grade (n=2) nach der HB-Klassifikation (Abb. 3). Nach Beginn des zweiten Therapiezyklus verbesserte sich die N. facialis-Funktion bei sechs von sieben Patienten rasch. Die Patienten dieser klinischen Studie wurden mit Nimodipin und HES zur Verbesserung des Hörvermögens behandelt, entwickelten jedoch nach Absetzen dieser Therapie eine verzögerte Fazialisparese. Nach erneutem Ansetzen der neuroprotektiven Therapie besserte sich bei sechs der sieben Patienten die motorische Funktion des N. facialis prompt.

Bei der Operation von VS zeigte sich ein statistisch signifikant besseres Funktionsergebnis im Langzeitverlauf sowohl für das Hörvermögen ( $p=0.041$ ) als auch für den N. facialis ( $p=0.045$ ) in der Gruppe mit neuroprotektiver Prophylaxe. Alle Patienten ohne neuroprotektive Medikation und intraoperativem Verlust der BAEP ertaubten, obwohl bei diesen Patienten intraoperativ umgehend mit der neuroprotektiven Therapie begonnen wurde. Da in der Gruppe mit neuroprotektiver Prophylaxe mehr Patienten nach der Operation ein brauchbares Hörvermögen (Klasse A, B oder C) behielten, erscheint der prophylaktische Einsatz dem intraoperativen Beginn überlegen zu sein. Auch bezüglich der Regeneration der Funktion des N. facialis zeigten sich statistisch signifikant bessere Ergebnisse bei der Gruppe mit prophylaktischer Therapie. Einschränkend muß trotz statistischer Signifikanz auf die relativ kleine Anzahl an Patienten ( $n=30$ ) eingegangen werden. Deshalb wurde eine prospektive, multizentrische Phase III-Studie initiiert, um die Nimodipin-Wirkung auf den Funktionserhalt des Fazialis- und des Hörnerven bei der Resektion von VS an einem größeren Patientenkollektiv untersuchen zu können.

Weiterhin wurde untersucht, ob Nimodipin auch eine positive Wirkung auf die Nervenregeneration bei einer postoperativ aufgetretenen peripheren Fazialisparese nach kieferchirurgischen Eingriffen hat. Dabei wurde Nimodipin als sog. „off-label use“ oral bei Patienten verabreicht, die in Folge eines kieferchirurgischen Eingriffs eine periphere Fazialisparese entwickelten. Die Erholungszeit und die Schwere der Parese wurden klinisch ermittelt und mit Angaben aus der Literatur verglichen. Dabei kommt einer schnellen Regeneration eine besondere Bedeutung zu. Die in der Literatur beschriebenen therapeutischen Maßnahmen wie die Applikation von Steroiden oder antiphlogistisch-rheologische Infusionen (Sittel et al., 2000; Roh und Park, 2008; Lee et al., 2000) hatten keine signifikante Wirkung auf die Geschwindigkeit der Nervenregeneration. Analog zu tierexperimentellen (Angelov et al., 1996; Guntinas-Lichius et al., 1997) und klinischen Studien in der Neurochirurgie (Strauss et al., 2001, 2006; Scheller et al., 2004, 2007) konnte in der hier vorgelegten Pilot-Studie gezeigt werden, daß die Regeneration einer peripheren N. facialis-Parese nach kieferchirurgischen Eingriffen durch eine orale Nimodipin-Behandlung verglichen beschleunigt wird (t-Test;  $p<0,001$ ). Die fehlende Kontrollgruppe bei der Pilotstudie (Scheller und

Scheller, 2012) schränkt die Aussagekraft der Studie ein, so dass eine prospektive, zweiarmige Studie notwendig ist, um den positiven Effekt auch bei der peripheren Fazialisparese nach kieferchirurgischen oder HNO-ärztlichen Eingriffen zu belegen. Prinzipiell erscheint die neuroprotektive Wirkung von Nimodipin auch auf andere chirurgische Eingriffe mit dem potentiellen Risiko einer peripheren Nervenschädigung übertragbar zu sein. Der Verlust einer Funktion des N. facialis ist mit einer Vielzahl von Unannehmlichkeiten für den Patienten verbunden. Neben der sozialen Komponente einer entstellenden Gesichts-Asymmetrie kommt es auch zu funktionellen Problemen, insbesondere bei inkompletten Cornea-Verschluss (Kiese-Himmel et al., 1993). Eine schnelle Erholung der Funktion des N. facialis nach einem chirurgischen Trauma ist somit wichtig. Eine periphere Fazialisparese ist nach kieferchirurgischen Eingriffen insgesamt eine eher seltene Komplikation. Aus der Literatur ist diese jedoch, insb. nach einem präaurikulären Zugang zur osetosynthetischen Versorgung einer Fraktur des Gelenkfortsatzes der Mandibula mit einer Häufigkeit von 0 % bis 41 % (Ellis et al., 2000) bekannt. Die Häufigkeit einer Fazialisparese hängt neben dem chirurgischen Zugang auch von der Präparationstechnik des N. facialis ab (O'Regan und Bharadwaj, 2010). Nach Parotidektomien beobachtet man selbst bei sehr erfahrenen Chirurgen eine zumindest zeitweise auftretende, inkomplette Fazialisparese in 10-30 % (Wang und Eisele, 2012). Das Auftreten einer Fazialisparese bei der operativen Behandlung einer Dysgnathie ist selten (Jones und Van Sickels, 1991; Kim und Park, 2007), wobei die Mehrheit der N.facialis-Verletzungen (0,67 %) bei der bilateralen sagittalen Split-Osteotomie mit Zurücksetzen der Mandibula beobachtet werden (Behrmann, 1972; Dendy, 1973). In der Literatur variiert die Zeit einer spontanen Erholung des N. facialis erheblich und ist unter anderem vom Mechanismus der Nervenverletzung abhängig. Der Beginn einer Erholung des N. facialis nach einer anterograden Resektionstechnik wird mit drei Monaten (Regan und Bharadwaj, 2010) berichtet, während traumatische Läsionen des N. facialis eine Erholung um einen Grad analog der HB-Klassifikation nach frühestens drei Monaten und um 1,5 bis 2,5 Grade nach sechs bis neun Monaten zeigen (Popovic et al., 2003). Der Zeitraum einer spontanen Erholung der Funktion des N. facialis nach der sagittalen Split-Osteotomie wird mit ca. vier Monaten (Dendy, 1973) angegeben. Bislang

wurden verschiedene Therapien zur Förderung der Regeneration der N. facialis-Funktion diskutiert. Die Behandlung mit Corticosteroiden, insbesondere Prednisolon und eine antiphlogistisch-rheologische Infusionstherapie (Sittel et al., 2000) konnte in klinischen Studien keine signifikante Verkürzung der Regenerationszeit verglichen mit einer konsequenten krankengymnastischen Übungsbehandlung des N. facialis erzielen (Lee et al., 2002, Roh et al., 2007; Cai et al., 2010).

Generell ist Nimodipin ein gut verträgliches Medikament, das seit Jahrzehnten in der Neurochirurgie nach einer SAB eingesetzt wird (Bederson et al., 2009; Dorhout Mees SM et al., 2007; Pickard et al., 1989). Wie zu erwarten war, wurden auch bei den Patienten der vorgelegten Arbeiten keine ernsten Nebenwirkungen oder bleibende Schäden durch die Gabe von Nimodipin oder HES beobachtet. Wegen einer dosisabhängigen und dann reversiblen Hypotonie mußte die iv. Nimodipin-Dosierung häufig sowohl prä, intra- als auch postoperativ auf 1 mg/h reduziert werden. Seltener war dies aus demselben Grund bei oraler Applikationsform erforderlich. Ein intraoperativer Blutdruckabfall, wie er nach Auslösen eines trigemino-kardialen Reflexes beschrieben wurde, verschlechtert die Wahrscheinlichkeit für einen postoperativen Erhalt des Hörvermögens (Gharabaghi et al., 2006). Beim intraoperativen Einsatz von Nimodipin sollte daher eine Hypotonie vermieden werden, um den positiven Effekt insbesondere auf den Erhalt des Hörvermögens nicht zu vermindern. Präoperativ kam es gelegentlich zu leichten Reizerscheinungen im Bereich des peripher-venösen Zugangs bei iv. Applikation von Nimodipin. Sehr selten wurde ein selbst-limitierender generalisierter Pruritus nach der Gabe von HES einige Wochen nach der Operation beobachtet (Metze et al., 1997; Sirtl et al., 1999). HES ist prinzipiell in der Lage, die Blutgerinnung zu beeinflussen (Kapiotis et al., 1994; Stoll et al. 1997; Treib et al., 1996). Es traten jedoch keine Blutgerinnungsstörungen oder Nachblutungen auf. Insgesamt ist nach Risiko-Nutzen-Abwägung der Nutzen der prophylaktischen Gabe von Nimodipin und HES für die Funktion der Hirnnerven deutlich höher einzuschätzen als das potentielle Risiko durch Nebenwirkungen dieser Medikation.

## 5 Zusammenfassung

Anhand mehrerer klinischer Studien konnte gezeigt werden, daß eine neuroprotektive Medikation mit Nimodipin und HES die postoperativen Langzeitergebnisse der Funktionen des N. facialis und des N. cochlearis nach der Resektion von VS verbessert und zu einer deutlich schnelleren Regeneration der Nervenfunktionen führt. Besonders profitieren Patienten mit einer postoperativ schweren Fazialisparese und einem langsam progredienten Verlust der BAEP von dieser Therapie. So zeigte sich ein verbessertes Regenerationspotential schwerer Fazialisparesen ein Jahr nach der Operation durch die Gabe von Nimodipin und HES. Auch der Anteil an Patienten mit einem postoperativ suffizienten Hörvermögen (Klasse A-C) war in den Gruppen mit perioperativ angewandter, neuroprotektiver Medikation höher. Die Medikation ist gut verträglich und es wurden keine bleibenden Schäden beobachtet. Die prophylaktische Anwendung dieser Medikamente ist dem intraoperativen Beginn oder dem Verzicht auf diese Therapie überlegen. Diese positiven Ergebnisse scheinen auf andere chirurgische Einsatzgebiete übertragbar zu sein. Hinweise hierfür liefert eine Pilot-Studie in Zusammenarbeit mit der Klinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Halle-Wittenberg, die eine schnellere Regeneration peripherer Fazialisparesen durch eine Nimodipin-Therapie aufgezeigt hat. Eine prospektive Studie mit einer höheren Anzahl an Patienten ist sinnvoll, um den positiven Effekt einer Nimodipin-Behandlung nach einem peripheren N. facialis-Schaden in der MKG-Chirurgie oder der Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde zu bestätigen.

Es wurden pharmakokinetische Untersuchungen durchgeführt, um die bislang unbekannte Verteilung von Nimodipin bei intravenöser und oraler Applikation im Serum, Liquor und Nervengewebe bei intakter Blut-Hirn-Schranke zu untersuchen. Es zeigten sich sowohl nach intravenöser als auch nach oraler Gabe in Standarddosierung große interindividuelle Schwankungen der Nimodipin-Konzentrationen in den o.g. Kompartimenten. Aus der Höhe der Serumkonzentration von Nimodipin lassen sich Rückschlüsse auf die Höhe der Nimodipin-Konzentrationen im Liquor und im Nervengewebe ziehen. Weitere

Studien sind notwendig, um zu untersuchen, ob eine Serum-Spiegel kontrollierte Nimodipin-Gabe die Ergebnisse einer Nimodipin-Therapie bei der SAB oder als Prophylaxe angewandt bei der Resektion von VS verbessert.

Es konnte erstmals eine Korrelation zwischen der Höhe der Nimodipin-Spiegel und der neuroprotektiven Wirksamkeit von Nimodipin nachgewiesen werden.

Ziel ist es, eine neuroprotektive Prophylaxe mit Nimodipin und HES bei der operativen Behandlung von VS und auch bei anderen Schädelbasistumoren mit Kontakt zu Hirnnerven als Therapiestandard zu etablieren.

## 6 Literaturverzeichnis

Anonymous (1995): Committee on Hearing and Equilibrium guidelines for the evaluation of hearing preservation in acoustic neuroma (vestibular schwannoma). American Academy of Otolaryngology – Head and Neck surgery Foundation. Inc Otolaryngol Head Neck Surg 113:179-180.

Alborch E, Salom JB, Torregrosa G (1995) Calcium channel in cerebral arteries. Pharmacol Ther 68:1-34.

Alfieri A, Fleischhammer J, Peschke E, Strauss C (2012) The nervus intermedius as a variable landmark and critical structure in cerebellopontine angle surgery: an anatomical study and classification. Acta Neurochir 154:1263-1268.

Allen GS, Hyo SA, Preziosi TJ, Battje R, Boone SC, Chou SN (1983) Cerebral arterial spasm - A controlled trial of nimodipine in patients with subarachnoid hemorrhage. The New England Journal of Medicine 208:619-624.

Angelov DN, Neiss WF, Streppel M, Andermahr J, Mader K, Stennert E (1996) Nimodipine accelerates axonal sprouting after surgical repair of rat facial nerve. The Journal of Neuroscience 16:1041-1048.

Ashram YA, Jackler RK, Pitts LH, Yingling CD (2005) Intraoperative Electrophysiologic Identification of the Nervus Intermedius. Otolology & Neurotology 26:274–279.

Bach PR, and the clinical investigation of Duchenne Dystrophy group (1983) Determination of nifedipine in serum or plasma by reversed-phase liquid chromatography. Clin Chem 29:1344-48.

Barker FG II, Ogilvy CS (1996) Efficacy of prophylactic nimodipine for delayed ischemic deficit after subarachnoid haemorrhage: a metaanalysis. J Neurosurg 84:405-14.



Bederson JB, Connolly ES Jr, Batjer HH, Dacey RG, Dion JE, Diringer MN, Duldner JE Jr, Harbaugh RE, Patel AB, Rosenwasser RH; American Heart Association (2009) Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council. American Heart Association. Stroke 40:994-1025.

Behrmann SJ (1972) Complications of sagittal osteotomy of the mandibular ramus. J Oral Surg 30:554-561.

Bischoff B, Romstöck J, Fahlbusch R, Buchfelder M, C Strauss (2007) Intraoperative brainstem auditory evoked potential pattern and perioperative vasoactive treatment for hearing preservation in vestibular schwannoma. J Neurol Neurosurg Psychiatry 79:170-175

Cai ZG, Shi XJ, Lu XG, Yang ZH, Yu GY (2010) Efficacy of functional training of the facial muscles for treatment of incomplete peripheral facial nerve injury. Chin J Dent Res 13:37-43.

Dendy RA (1973) Facial nerve paralysis following sagittal split mandibular osteotomy: A case report. Br J Oral surg 11:101-105.

Dorhout Mees SM, Rinkel GJ, Feigin VL, Algra A, van den Bergh WM, Vermeulen M, van Gijn J (2007) Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. Cochrane Database Syst Rev 18: CD 000277.

Ellis E, McFadden D, Simon P, Throckmorton G (2000) Surgical complications with open treatment of mandibular condylar process fractures. J Oral Maxillofac Surg 58:950-958.

Fahlbusch R, Neu M, Strauss C (1998) Preservation of hearing in large acoustic neuromas following removal via suboccipito-lateral approach. Acta Neurochir 140:771-778.

Feigin VL, Rinkel GJ, Algra A, Vermeulen M, van Gijn J (1998) Calcium antagonists in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a systematic review. *Neurology* 50:876-883.

Fenton JE, Chin RY, Kalamarides M, Sterkers O, Sterkers JM, Fagan PA (2001) Delayed facial palsy after vestibular schwannoma surgery. *Auris Nasus Larynx* 28:113-116.

Gengo FM, Fagan SC, Krol G, Bernhard H (1987) Nimodipine disposition and haemodynamic effects in patients with cirrhosis and age-matched controls. *British Journal of Clinical Pharmacology* 23:47-53.

Gharabaghi A, Samii A, Koerbel A, Rosahl S, Tatagiba M, Samii M (2007) Preservation of function in vestibular schwannoma surgery. *Neurosurgery* 60: 124-7.

Gharabaghi A, Koerbel A, Samii A, Kaminsky J, von Goessel H, Tatagiba M, Samii M (2006) The impact of hypotension due to the trigeminocardiac reflex on auditory function in vestibular schwannoma surgery. *J Neurosurg* 104: 369-75.

Gianoli GJ, Kartush JM (1996) Delayed facial palsy after acoustic neuroma resection: the role of viral reactivation. *Am J Otol* 17:625-629.

Greenberg M (2006) *Handbook of Neurosurgery*. Sixth Edition. Lakeland, Greenberg Graphics p436

Guntinas-Lichius O, Martinez-Portillo F, Lebek J, Angelov D, Stennert E, Neiss W (1997) Nimodipine maintains in vivo the increase of GFAP and enhances the astroglial ensheathment of surviving motoneurons in the rat following permanent target deprivation. *J Neurocytol* 26:241-248.

Halterman MW, Gill M, DeJesus C, Ogihara M, Schor NF, Federoff HJ (2010) The endoplasmic reticulum stress response factor CHOP-10 protects against hypoxia-induced neuronal death. *J Biol Chem* 285:21329-40.

Horn J, de Haan RJ, Vermeulen M, Luiten PG, Limburg (2001a) Nimodipine in animal model experiments of focal cerebral ischemia: A systematic review. *Stroke* 32:2433-2438.

Horn J, de Haan RJ, Vermeulen M, Limburg M (2001b) Very early Nimodipine use in stroke (VENUS): a randomized, double-blind, placebocontrolled trial. *Stroke* 32:461–465

House JW, Brackmann DE (1985) Facial nerve grading system. *Otolaryngol Head Neck Surg* 93:146-147.

Hydman J, Remahl S, Björck, Svensson M, Mattson P (2007) Nimodipine improves reinnervation and neuromuscular function after injury to the recurrent laryngeal nerve in the rat. 116:623-630.

Jones J, Van Sickels J (1991) Facial nerve injuries associated with orthognatic surgery: a review of incidence and management. *J Oral Maxillofac Surg* 49:740-744.

Kapiotis S, Quehenberger P, Eichler HG (1994) Effect of hydroxyethyl starch on the activity of blood coagulation and fibrinolysis in healthy volunteers: comparison with albumin. *Crit Care Med* 22:606-612.

Kiese-Himmel C, Laskawi R, Wrede S (1993) Psychosocial problems and coping with illness by patients with defective healing after facial paralysis. *HNO* 41:261-267.

Kim S, Park S (2007) Incidence of complications and problems related to orthognatic surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 65:2438-2444.

Kirch W, Rämisch KD, Dührsen U, Ohnhaus EE (1984) Clinical pharmacokinetics of nimodipine in normal and impaired renal function. *Int Journal of Clinical Pharmaceutical Research* 4:381-4.

Koos WT, Bock FW, Salah S (1998) Microsurgery of cerebellopontine angle tumors, in Koos WT, Bock FW (eds). Clinical Microsurgery Stuttgart, Georg Thieme.

Krol GJ, Noe AJ, Yeh SC, Rämisch KD (1984) Gas and liquid chromatographic analysis of nimodipine calcium antagonist in blood plasma and cerebrospinal fluid. *J Chromatogr* 305:105-118.

Lalwani AK, Butt FY, Jackler RK, Pitts LH, Yingling CD (1995) Delayed onset facial nerve dysfunction following acoustic neuroma surgery. *Am J Otol* 16:758-764.

Langley MS, Sorkin EM (1989) Nimodipine: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutical potential in cerebrovascular disease. *Drugs* 37:669-699.

Lee KJ, Fee WE, Terris DJ (2002) The efficacy of corticosteroids in postparotidectomy facial nerve paresis. *Laryngoscope* 112:1958-1963.

Ljunggren B, Brandt L, Säveland H, Nilsson PE, Cronquist S, Andersson KE, Vinge E (1984) Outcome in 60 consecutive patients treated with early aneurysm operation and intravenous nimodipine. *J Neurosurg* 61:864-873.

Magliulo G, Sepe C, Varacalli S, Crupi J (1998) Acoustic neuroma surgery and delayed facial palsy. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 255:124-126.

Mattsson P, Aldskogius H, Svensson M (1999) Nimodipine-induced improved survival rate of facial motor neurons following intracranial transection of the facial nerve in the adult rat. *J Neurosurg* 90:760-765.

Mattsson P, Janson AM, Aldskogius H, Svensson (2001) Nimodipine promotes regeneration and functional recovery after intracranial facial nerve crush. *The Journal of comparative neurology* 437:106-117.

Mayberg MR, Batjer HH, Dacey R, Diringer M, Haley EC, Heros RC, Sternau LL, Torner J, Adams HP Jr, Feinberg W, Thies W (1994) Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid haemorrhage. A statement for healthcare professionals from a special writing group of the stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 25:2315-2328.

Metze D, Reimann S, Szepfalusi Z (1997) Persistent pruritus after hydroxyethyl starch infusion therapy: a result of long term storage in cutaneous nerves. *Br J Dermatol* 136:553-559.

Naidoo N (2009) Cellular stress/the unfolded protein response: relevance to sleep and sleep disorders. *Sleep Med Rev* 13:195-204.

Neu M, Strauss C, Romstöck J, Bischoff B, Fahlbusch R (1999) The prognostic value of intraoperative BAEP patterns in acoustic neuroma surgery. *Clin Neurophysiol* 110:1935-1941.

Nowychy MC, Fox A, Tsien RW (1985) Three types of calcium channel with different calcium agonist sensitivity. *Nature* 316:440-443.

Ohata K, Nunta-aree S, Morino M, Tsuyuguchi N, Haque M, Inoue Y, Ogura, Hakuba A (1998) Aetiology of delayed facial palsy after vestibular schwannoma surgery: clinical data and hypothesis. *Acta Neurochir* 140:913-917.

O'Regan B, Bharadwaj G (2011) Comparison of facial nerve injury and recovery rates after antegrade and retrograde nerve dissection in parotid surgery for benign disease: prospective study over 4 years. *Br J Oral Maxillofac Surg* 49:286-291.

Pickard JD, Murray GD, Illingworth R, Shaw MD, Teasdale GM, Foy PM, Humphrey PRD, Lang DA, Nelson R, Richards P, Sinar J, Bailey S, Skene A (1989) Effect of oral nimodipine on cerebral infarction and outcome after

subarachnoid haemorrhage: British aneurysm nimodipine trial. *BMJ* 298:636-642.

Popovic D, Stankovic M, Popovic Z, Milisavlevic D (2003) Traumatic facial palsy. *Med Biol* 10:145-147.

Prell J, Rampp S, Romstöck J, Fahlbusch R, Strauss C (2007) Train time as a quantitative electromyographic parameter for facial nerve function in patients undergoing surgery for vestibular schwannoma. *J Neurosurg* 106:826-832.

Rabinstein A, Lazino G, Wijdicks E (2010) Multidisciplinary management and emerging therapeutic strategies in aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet Neurol* 10: 504-519.

Rämsch KD, Ahr G, Tettenborn D, Auer LM (1985) Overview on pharmacokinetics of nimodipine in healthy volunteers and in patients with subarachnoid haemorrhage. *Neurochirurgica* 28 Suppl 1:74-78.

Rao RV, Ellerby HM, Bredesen DE (2004) Coupling endoplasmic reticulum stress to the cell death program. *Cell Death Differ* 11:372-80.

Rinkel GJ, Feigin VL, Algra A, van den Bergh WM, Vermeulen M, van Gijn J (2002) Calcium antagonist for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD000277.

Roh JL, Park CI (2008) A prospective, randomized trial for use of prednisolone in patients with facial nerve paralysis after parotidectomy. *Am J Surg* 196:746-750.

Romstöck J, Strauss C, Fahlbusch R (2000) Continuous electromyographic monitoring of motor cranial nerves during cerebellopontine angle surgery. *J Neurosurg* 93:586-593.

Samii M, Matthies C (1997a) Management of 1000 vestibular schwannomas (acoustic neuromas): Surgical management and results with an emphasis on complications and how to avoid them. *Neurosurgery* 40:11-23.

Samii M, Matthies C (1997b) Management of 1000 vestibular schwannomas (acoustic neuromas): The facial nerve - preservation and restitution of function. *Neurosurgery* 40:684-694.

Sampath P, Rini D, Long DM (2000) Microanatomical variations in the cerebellopontine angle associated with vestibular schwannomas (acoustic neuroma): A retrospective study of 1006 consecutive cases. *J Neurosurg* 92:70-78.

Sargent EW, Kartush JM, Graham MD (1995) Meatal facial nerve decompression in acoustic neuroma resection. *Am J Otol* 16:457-464.

Scheller C, Strauss C, Fahlbusch R, Romstöck J (2004) Delayed facial nerve paresis following acoustic neuroma resection and postoperative vasoactive treatment. *Zentralbl Neurochirurgie* 65:103-107.

Scheller C, Rachinger J, Prell J, Kornhuber M, Strauss C (2008) Schwannoma of the intermediate nerve. *J Neurosurg* 109:144-148.

Scheller C, Richter HP, Engelhardt M, Koenig R, Antoniadis G (2007) The influence of prophylactic vasoactive treatment on cochlear and facial nerve functions following vestibular schwannoma surgery. A prospective and open-label randomized pilot-study. *Neurosurgery* 61:92-97.

Scheller C, Vogel AS, Simmermacher S, Rachinger JC, Prell J, Strauss C, Reinsch M, Kunter U, Wienke A, Neumann J, Scheller K (2012) Prophylactic intravenous nimodipine treatment in skull base surgery: pharmacokinetic aspects. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*. 2012 73:153-9.

Scheller C, Wienke A, Wurm F, Simmermacher S, Rampp S, Prell J, Rachinger J, Scheller K, Koman G, Strauss C, Herzfeld E (2013a) Neuroprotective efficacy of prophylactic enteral and parenteral nimodipine treatment in vestibular schwannoma surgery- a comparative study. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*. 2013 accepted for publication.

Scheller C, Wienke A, Wurm F, Vogel AS, Simmermacher S, Prell J, Rachinger J, Koman G, Strauss C, Scheller K (2013b) Enteral or parenteral nimodipine treatment: a comparative pharmacokinetic study. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*. 2013 Mar 15. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 23504671.

Scheller K, Scheller C (2012) Nimodipine promotes regeneration of peripheral facial nerve function after traumatic injury following maxillofacial surgery: an off label pilot-study. *J Craniomaxillofac Surg*. 40:427-34.

Sekiya T, Moller AR, Jannetta PJ (1986) Pathophysiological mechanisms of intraoperative and postoperative hearing deficits in cerebellpontine surgery: An experimental study. *Acta Neurochir* 81:142-151.

Sekiya T, Okabe S, Hatayama T, Iwabuchi T, Takiguchi M (1990) Postoperative facial and vestibular nerve paresis: experimental study of its pathophysiological mechanisms. *No to Shinkei* 41:113-119.

Sekiya T, Tanaka M, Shimanura N, Suzuki S (2001) Macrophage invasion into injured cochlear nerve and its modification by methylprednisolone. *Brain Res* 905:152-160.

Sekiya T, Yagihashi A, Asano K, Suzuki S (2002) Nimodipine ameliorates trauma-induced cochlear neuronal death. *Neurol Res* 24: 775-780.

Sirtl C, Laubenthal H, Zumtobel V, Kraft D, Jurecka W (1999) Tissue deposits of hydroxyethylstarch (HES): Dose dependet and time related. *Br J Anesth* 82:510-515.



Sittel C, Sittel A, Guntinas-Lichius O, Eckel HE, Stennert E (2000) Bell's palsy: a 10-year experience with antiphlogistic-rheologic infusion therapy. *Am J Otol* 21:425-432.

Soppi V, Kokki H, Koivisto T, Lehtonen M, Helin-Tanninen M, Lehtola S, Rinne J (2007) Early-phase pharmacokinetics of enteral and parenteral nimodipine in patients with acute subarachnoid haemorrhage - a pilot study. *Eur J Clin Pharmacol* 63:355-361.

Stoll M, Treib J, Schenk JF (1997) No coagulation disorders under high-dose volume therapy with low-molecular-weight hydroxyethyl starch. *Haemostasis* 27:251-258.

Strauss C (2002) The facial nerve in medial vestibular schwannoma. *J Neurosurg* 97:1083-1090.

Strauss C, Bischoff B, Neu M, Berg M, Fahlbusch R, Romstöck J (2001) Vasoactive treatment for hearing preservation in acoustic neuroma surgery. *J Neurosurg* 95:771-777.

Strauss C, Prell J, Rampp S, Romstöck J (2006a) Split facial nerve course in vestibular schwannomas. *J Neurosurg* 105:698-704.

Strauss C, Romstöck J, Fahlbusch R, Rampp S, Scheller C (2006b) Preservation of facial nerve function after postoperative vasoactive treatment in vestibular schwannoma surgery. *Neurosurgery* 59:577-584.

Suarez JI, Tarr RW, Selman WR (2006) Aneurysmal subarachnoid haemorrhage. Current concepts. *N Eng J Med* 354:387-396.

Suwelack D, Weber H (1985) Assessment of enterohepatic circulation of radioactivity following single dose of C14-nimodipine in the rat. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics* 10:231-239.

Tomassoni D, Lanari A, Silvestrelli G, Traini E, Amento F (2008) Nimodipine and its use in cerebrovascular disease: evidence from recent preclinical and controlled clinical studies. *Clinical and experimental hypertension* 30:744-766.

Treib J, Haass A, Pindur G (1996) All medium starches are not the same: influence of the degree of hydroxyethyl substitution of hydroxyethyl starch on plasma volume, hemorrheologic conditions, and coagulation. *Transfusion* 36:450-455.

Vinge E, Andersson KE, Brandt L, Ljunggren B, Nilsson LG, Rosendahl-Helgesen S (1986) Pharmacokinetics of nimodipine in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Eur J Clin Pharmacol* 30:421-5.

Wang S, Eisele D (2012) Parotidectomy - anatomical considerations. *Clinical Anatomy* 25:12-18.

Welihinda AA, Kaufman RJ (1996) The unfolded protein response pathway in *Saccharomyces cerevisiae*. Oligomerization and trans-phosphorylation of Ire1p (Ern1p) are required for kinase activation. *J Biol Chem* 271:18181-7.

.

## 7 Thesen

1. Es konnte ein „on-off-on-effect“ bei verzögert aufgetretenen Fazialispareesen beobachtet werden, d.h. nach Absetzen von Nimodipin und HES verschlechterte sich die Funktion des N. facialis, besserte sich aber wieder prompt nach erneutem Ansetzen der Medikation.
2. Die perioperative Therapie mit Nimodipin und HES bei Operationen von VS führt zu besseren postoperativen Endergebnissen der Funktionen des N. facialis und des N. cochlearis.
3. Diese Medikation fördert besonders die Regeneration schwerer Paresen.
4. Die prophylaktische Gabe ist dem intraoperativen Beginn oder dem Verzicht auf diese Therapie überlegen.
5. Diese positiven Ergebnisse scheinen prinzipiell auf andere chirurgische Einsatzgebiete, wie z.B. periphere Fazialisparese nach kieferchirurgischen Eingriffen übertragbar zu sein.
6. Der Nimodipin-Spiegel im Serum variiert bei der Standarddosierung sowohl bei intravenöser als auch oraler Applikationsform interindividuell sehr stark.
7. Die Höhe des Nimodipin-Spiegels bei der prophylaktischen Nimodipingabe erlaubt eine Abschätzung der Höhe des Nimodipinspiegels im Liquor und im Nervengewebe.
8. Es konnte eine Korrelation zwischen der Höhe der Nimodipin-Spiegel und der neuroprotektiven Wirksamkeit von Nimodipin nachgewiesen werden.
9. Die perioperative Therapie mit Nimodipin und HES ist gut verträglich. Bleibende Schäden wurden im Rahmen mehrerer klinischer Studien nicht beobachtet.

### III Tabellarischer Lebenslauf mit Unterschrift

<b>Name:</b>	Dr. med. Christian Scheller
<b>Geburtsdatum:</b>	13. Oktober 1973
<b>Geburtsort:</b>	Nürnberg
<b>Familienstand:</b>	verheiratet, 3 Kinder
<b>Schulbildung:</b>	
1980 bis 1984	Grundschule Heroldsberg
1984 bis 1993	Hans-Sachs-Gymnasium Nürnberg
Juli 1993	Allgemeine Hochschulreife
<b>Universitätsausbildung:</b>	
November 1993	Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
November 1995	Ärztliche Vorprüfung
August 1997	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
August 1999	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Mai 2000	Ärztliche Prüfung
November 2000	Promotion zum Dr. med. an der Neurochirurgischen Klinik der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (Prof. Dr. R. Fahlbusch): „Intraoperatives EMG-Monitoring des Nervus facialis in der Kleinhirnbrückenwinkel-Chirurgie“ (magna cum laude)
<b>Berufsausbildung:</b>	
01.07.2000-31.12.2001	Arzt im Praktikum an der Neurochirurgischen Klinik der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (Prof. Dr. R. Fahlbusch)
01.01.2002-30.11.2003	Assistenzarzt an der Neurochirurgischen Klinik der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (Prof. Dr. R. Fahlbusch)
01.12.2003-31.03.2007	Assistenzarzt an der Neurochirurgischen Klinik der Universität Ulm am BKH Günzburg (Prof. Dr. H.-P. Richter)
26.09.2006	Facharzt für Neurochirurgie (Bayerische Landesärztekammer)
17.04.2007	Beginn der Tätigkeit an der Neurochirurgischen Klinik der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg (Prof. Dr. C. Strauss)
01.02.2008	Übertragung der Tätigkeiten als Oberarzt an der Neurochirurgischen Klinik der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg (Prof. Dr. C. Strauss)
01.10.2008	Ernennung zum Oberarzt an der Neurochirurgischen Klinik der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

Dr. med. Christian Scheller

#### **IV Selbstständigkeitserklärung mit Unterschrift**

Ich erkläre, daß ich die Habilitationsschrift selbst verfaßt habe und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt wurden.

Halle, den ...

Dr. med. Christian Scheller

## **V Erklärung über frühere Habilitationsversuche mit Unterschrift**

Ich erkläre, daß frühere Habilitationsversuche nicht stattfanden,  
und daß an keiner anderen Fakultät oder Universität ein  
Habilitationsverfahren im Gange ist.

Halle, den ...

Dr. med. Christian Scheller

## **VI Danksagung**

Zunächst möchte ich Herrn Prof. Dr med. Strauss, meinem Doktorvater und jetzigem Chef, für die Möglichkeit danken, diese wissenschaftliche Arbeit an seiner Klinik durchführen zu können. Der Gedanke an eine „medikamentösen Neuroprotektion“ im Rahmen neurochirurgischer Eingriffe basiert auf Erfahrungen, die ich 1997 an der Neurochirurgischen Klinik der Universität Erlangen-Nürnberg als Doktorand von Herrn Prof. Dr. med. Strauss gemacht habe. Seitdem hat mich die Idee, postoperative Ergebnisse nach neurochirurgischen Eingriffen durch eine perioperative Medikation verbessern zu können, nicht mehr losgelassen.

Danken möchte ich auch meinem ehemaligen Chef Herrn Prof. Dr. med. Richter und Herrn Prof. Dr. med. Antoniadis. Von 2003 bis 2007 konnte ich die perioperative Therapie mit Nimodipin und HES an der Neurochirurgischen Klinik der Universität Ulm in Günzburg etablieren und die Pilot-Studie über deren prophylaktischen Einsatz durchführen.

Ganz besonders möchte ich meiner Frau Konstanze für Ihre Unterstützung danken. Sie hat mir fachlichen und moralischen Beistand gegeben und mir immer zur Seite gestanden.

Meinen Eltern möchte ich dafür danken, daß sie mir mein Studium ermöglicht und mich immer unterstützt haben. Meinem Bruder danke ich für die vielen anregenden Gespräche, die mich immer wieder auf neue Ideen gebracht haben.

Frau Zöller und meinen Doktorandinnen Frau Vogel und Frau Wurm möchte ich für die Mitarbeit bei den wissenschaftlichen Arbeiten danken.

Herrn Dr. Glaser von der Firma Bayer AG möchte ich für die Unterstützung bei der Finanzierung der Laboranalysen danken, ohne die diese Arbeiten nicht möglich gewesen wären.

## VII Publierte Originalarbeiten mit Anhang

Scheller C, Strauss C, Fahlbusch R, Romstöck J. Delayed facial nerve paresis following acoustic neuroma resection and postoperative vasoactive treatment. *Zentralbl Neurochir.* 2004;65(3):103-7. PubMed PMID: 15306972.

Strauss C, Romstöck J, Fahlbusch R, Rampp S, Scheller C. Preservation of facial nerve function after postoperative vasoactive treatment in vestibular schwannoma surgery. *Neurosurgery.* 2006 Sep;59(3):577-84; discussion 577-84. PubMed PMID: 16955040.

Scheller C, Richter HP, Engelhardt M, König R, Antoniadis G. The influence of prophylactic vasoactive treatment on cochlear and facial nerve functions after vestibular schwannoma surgery: a prospective and open-label randomized pilot study. *Neurosurgery.* 2007 Jul;61(1):92-7; discussion 97-8. PubMed PMID: 17621023.

Scheller K, Scheller C. Nimodipine promotes regeneration of peripheral facial nerve function after traumatic injury following maxillofacial surgery: an off label pilot-study. *J Craniomaxillofac Surg.* 2012 Jul;40(5):427-34. doi: 10.1016/j.jcms.2011.07.016. Epub 2011 Sep 1. PubMed PMID: 21885293.

Scheller C, Vogel AS, Simmermacher S, Rachinger JC, Prell J, Strauss C, Reinsch M, Kunter U, Wienke A, Neumann J, Scheller K. Prophylactic intravenous nimodipine treatment in skull base surgery: pharmacokinetic aspects. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg.* 2012 May;73(3):153-9. doi: 10.1055/s-0032-1313724. Epub 2012 May 3. PubMed PMID: 22241592.

Scheller C, Wienke A, Wurm F, Vogel AS, Simmermacher S, Prell J, Rachinger J, Koman G, Strauss C, Scheller K. Enteral or parenteral nimodipine treatment: a comparative pharmacokinetic study. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg.* 2013 Mar 15. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 23504671.



Scheller C, Wienke A, Wurm F, Simmermacher S, Rampp S, Prell J, Rachinger J, Scheller K, Koman G, Strauss C, Herzfeld E. Neuroprotective efficacy of prophylactic enteral and parenteral nimodipine treatment in vestibular schwannoma surgery- a comparative study. J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg. 2013 accepted for publication.