

Jens Fabian Kosse  
Dr. med.

## **Pharmakologische Inhibition der Poly (ADP-Ribose)-Polymerase in Kombination mit Bestrahlung: ein neues Therapiekonzept zur Verhinderung der Intimahyperplasie nach Endarteriektomie**

Geboren am 12.01.1979 in Offenbach am Main  
Staatsexamen am 27.11.2006 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Chirurgie  
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. C.-J. Beller

Ziel dieser Arbeit als Teilprojekt des Sonderforschungsbereiches 414 „Informationstechnik in der Medizin – Rechner- und Sensorgestützte Chirurgie“ war die Untersuchung der potentiellen Rolle des Peroxynitrit-Poly(ADP-Ribose)-Polymerase (PARP)-Pfades in der Entstehung von Neointima. Weiterhin wurden die Effekte von Gamma-Bestrahlung, pharmakologischer PARP-Inhibition sowie kombinierter pharmakologischer PARP-Inhibition und Gamma-Bestrahlung auf das vaskuläre Remodelling nach chirurgischer Gefäßrekonstruktion untersucht. Ausgangspunkt waren aktuelle Studien, welche oxidativen bzw. nitrosativen Stress als einen zentralen Faktor in der Entstehung der Restenose sehen. Dieser scheint mit am Anfang der Kaskade in der Entstehung der Restenose zu stehen und könnte damit ein idealer Ansatzpunkt für therapeutische Konzepte sein. Detaillierte Untersuchungen über die Rolle von PARP nach chirurgischer Gefäßrekonstruktion erfolgten bis dato nicht. Weiterhin gibt es keine Untersuchung, welche die Effekte nach kombinierter postoperativer Gamma-Bestrahlung und PARP-Inhibition zeigt.

Die Endarteriektomie der Karotis wurde an Sprague-Dawley Ratten durch linksseitige Inzision mit anschließender Entfernung der Intima durchgeführt. Es wurden 6 Gruppen untersucht: Scheinoperierte (n=10), Kontrolle (n=10), Endarteriektomie plus Bestrahlung mit 15 Gy (n=10), Endarteriektomie plus PARP-Inhibition mit INO-1001 (5mg/kg/Tag) (n=10) sowie Endarteriektomie plus kombinierte Behandlung mit INO-1001 und Bestrahlung mit 5 Gy (n=10) oder 15 Gy (n=10). Die Zuordnung der Tiere in die verschiedenen Gruppen erfolgte randomisiert. Nach 21 Tagen erfolgte die Auswertung der Neointimabildung und des vaskulären Remodellings.

Neointimabildung nach Endarteriektomie war nach postoperativer Bestrahlung mit 15 Gy fast vollständig gehemmt und deutlich reduziert nach PARP Inhibition. Parallel zur Hemmung der Neointimahyperplasie löste die Bestrahlung eine gesteigerte Aktivität des Peroxynitrit-PARP-Pfades in den äußeren Gefäßwandschichten aus. PARP-Inhibition und Bestrahlung mit 15 Gy hemmte zum einen signifikant die Bildung einer Neointima und zum anderen die Aktivität des Peroxynitrit-PARP-Pfades in der äußeren Gefäßwand. Die Kombination von PARP-Inhibition und Bestrahlung mit 5 Gy war weniger effektiv als PARP-Inhibition oder Bestrahlung mit 15 Gy alleine.

Die kombinierte Behandlung aus PARP-Inhibition und postoperativer Bestrahlung mit 15 Gy könnte eine neue Strategie zur Prävention der Restenose nach chirurgischer Gefäßrekonstruktion sein. Dieses duale Konzept kombiniert den stark antiproliferativen Effekt von Bestrahlung und reduziert durch pharmakologische Inhibition von PARP

strahleninduzierte Nebenwirkungen in den äußeren Gefäßwandschichten. Auch wenn durch dieses Konzept ein positiver Einfluss auf die Hemmung der Neointimaproliferation nach chirurgischer Gefäßrekonstruktion gezeigt werden konnte, kann aufgrund dieser Arbeit keine endgültige Aussage über die Langzeitwirkungen von Gamma-Bestrahlung und PARP-Inhibition auf die Gefäßbiologie getroffen werden.