

Sonja Seyfer  
Dr. med.

### ***Experimentelle Herpes-simplex-Virus-Enzephalitis:***

## **Viruslast und Expression der immunologischen Stickstoffmonoxidsynthase im Kurz- und Langzeitverlauf der Erkrankung unter Einsatz verschiedener Therapeutika**

Geboren am 16.03. 1973 in Bruchsal

Reifeprüfung am 17.06. 1994 in Mannheim

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1995 bis SS 2001

Physikum am 09.09. 1997 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Schwetzingen/Schweiz

Staatsexamen am 24.10. 2001 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Neurologie

Doktorvater: Frau Priv.-Doz. Dr. med. U. Meyding-Lamadé

Die häufigste sporadische Enzephalitis des Menschen, die HSVE, ist ohne Therapie zu 70% letal. Durch antivirale Therapie kann die Letalität auf ungefähr 20 % gesenkt werden. Dennoch bleiben bei ca. 25% der Patienten trotz antiviraler Therapie neurologische und neuropsychologische Residualsymptome zurück. In Patientenstudien konnte gezeigt werden, dass pathologische MRT Befunde vorliegen können, obwohl im Liquor der Patienten keinerlei Herpesviren mehr nachweisbar sind (Meyding-Lamadé et al. 1999, Wildemann et al. 1997).

Neben direkt viral vermittelten neuronalen Schäden spielen womöglich weitere Mechanismen eine Rolle, die für die persistierenden klinischen Symptome und für die Strukturschäden im Gehirn verantwortlich sind. Vermutet wird, dass virale Antigene die Synthese der immunologischen Stickoxidsynthase (iNOS) induzieren. Folge der vermehrten Synthese dieses Enzyms die eine massive Produktion von Stickoxid (NO), welches als potentiell neurotoxisch gilt.

Das Ziel dieser Arbeit bestand nun unter anderem darin, herauszufinden, wie sich die iNOS mRNA Expression bei Mäusen verhält, die zuvor mit einer infektiösen Dosis HSV- 1 inokuliert wurden und bei denen damit eine experimentelle HSVE erzeugt wurde. Dabei wurde ein Teil der Tiere nicht therapiert, der andere Teil der Tiere wurde mit diversen Therapeutika behandelt. Eines der Therapeutika war L-NA, ein direkter Hemmstoff der immunologischen NO-Synthase.

Dabei zeigte sich, dass eine Kombinationstherapie bestehend aus dem Hemmstoff der iNOS (L-NA) und dem Virostatikum Aciclovir einer alleinigen Therapie mit L-NA dahingehend überlegen war, dass zum einen die Viruslast signifikant vermindert werden konnte und zum

anderen die Befunde bei der Magnetresonanztomographie weniger pathologische Strukturen zeigten.

In bezug auf die Expression der iNOS mRNA war die Kombinationstherapie bestehend aus L-NA und Aciclovir einer alleinigen Therapie mit Aciclovir und einer Kombinationsbehandlung mit Aciclovir und Prednisolon ebenfalls überlegen. Bei allen eingesetzten Therapeutika wurde insgesamt weniger iNOS mRNA als bei den Tieren exprimiert, die nicht therapiert wurden, bei allen eingesetzten Therapeutika war jedoch die iNOS Expression nicht so deutlich reduziert wie bei der Kombinationstherapie bestehend aus L-NA und Aciclovir.

Möglicherweise spielt die in unserer Arbeit nachgewiesene massive Produktion von iNOS eine Schlüsselrolle für chronisch progrediente Gewebeschäden bei der HSVE. Zusätzlich zur antiviralen Therapie mit Aciclovir könnte der Einsatz eines Hemmstoffes der iNOS, wie zum Beispiel L-NA, ein neuer, vielversprechender Therapieansatz bei der Herpes-simplex-Virus-Enzephalitis sein.