

Florian Dvorak
Dr. med.

Experimentelle Herpes-simplex-Virus-Enzephalitis: Interleukin-6 Expression und Apoptose unter verschiedenen Therapiestrategien

Geboren am 01.03.1976 in Heidelberg
Staatsexamen am 27.11.2003

Promotionsfach: Neurologie
Doktorvater: Frau Prof. Dr. med. U. Meyding-Lamadé

Die Herpes-simplex-Virus-Enzephalitis (HSVE) ist die häufigste sporadische Enzephalitis des Erwachsenen, die trotz Behandlung mit Aciclovir noch immer eine hohe Mortalität von 20% besitzt. Neben direkt virusvermittelten Gewebeschädigungen spielen möglicherweise autoimmunologische Phänomene eine Schlüsselrolle. Bei akuten Gewebeschädigungen im zentralen Nervensystem ist das Zytokin Interleukin-6 (IL-6) bei der Koordination der Immunreaktion von entscheidender Bedeutung. Hierbei sind zahlreiche neuroprotektive Effekte für IL-6 in in-vivo und in-vitro Versuchen beschrieben worden. Des Weiteren kommt dem programmierten Zelltod (Apoptose) in der Pathogenese bei Herpes-simplex-Virus Infektionen eine zentrale Rolle zu. In Vorarbeiten konnte gezeigt werden, dass eine Kombinationsbehandlung mit Aciclovir und Prednisolon einer Aciclovir-Monotherapie bei der experimentellen HSVE überlegen ist.

Ziel dieser Studie war es herauszufinden, inwieweit in einem bereits etablierten Mausmodell der HSVE die Interleukin-6-Expression eine Rolle im Kurz- und Langzeitverlauf spielt und wie sich die Therapie mit Aciclovir bzw. Aciclovir und Prednisolon hierauf und auf das Auftreten von Apoptose in der Akutphase der Erkrankung auswirkt. Die Ergebnisse wurden mit einem klinischen Score und der Viruslast im Hirngewebe korreliert. Die Ergebnisse zeigten eine signifikant Erhöhung von Interleukin-6-mRNA in allen Therapiegruppen in der Akutphase der Erkrankung, nicht jedoch im Langzeitverlauf. Mit diesem Anstieg korrelierten die klinische Symptomatik und eine erhöhte Viruslast. Der höchste Anstieg von Interleukin-6-mRNA war nach sieben Tagen in der mit Aciclovir behandelten Gruppe zu verzeichnen. Nach zwei Monaten zeigte sich lediglich in der Gruppe mit der Kombinationstherapie ein signifikant erhöhter IL-6-Spiegel, nach sechs Monaten waren keine Unterschiede mehr feststellbar. Apoptose war bei allen infizierten Tieren in der Akutphase im Riechhirn nachweisbar, die Apoptosehäufigkeit wurde durch die verschiedenen Therapiestrategien jedoch nicht beeinflusst. Ein tendenziell günstiger Effekt auf den Verlauf der HSVE durch die zusätzliche Gabe von Prednisolon zu Aciclovir konnte auch in dieser Studie aufgezeigt werden. Zusätzlich könnte die Stimulation der IL-6-Expression bei der HSVE eine vielversprechende Therapieoption darstellen.