

Nils Kristofer Dörner
Dr. med.

***Experimentelle Herpes-Simplex-Virus-Enzephalitis:
Aquaporin-4, Kir4.1 und α -Syntrophin Expression im Langzeitverlauf der experimentellen
Herpes-Simplex-Virus-Enzephalitis unter verschiedenen Therapiestrategien und
Korrelation mit diffusionsgewichteten MRT Aufnahmen***

Geboren am 07.07. 1979 in Hamburg
Staatsexamen am 14.05.2007 an der Universität Heidelberg

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

Die Herpes-Simplex-Virus-Enzephalitis (HSVE) ist die häufigste sporadische Enzephalitis des Erwachsenen und bleibt trotz rascher Therapie mit dem antiviralen Therapeutikum Acyclovir eine lebensbedrohliche neuroinfektiologische Erkrankung, mit 20 % Letalität und häufig schweren neuropsychologischen Defiziten im Langzeitverlauf. Progrediente pathomorphologische Veränderungen im MRT nach überstandener Infektion deuten auf bisher ungeklärte Mechanismen in der Pathogenese der HSVE hin. Das sich entwickelnde zelluläre und vasogene Hirnödem stellt einen lebensbedrohenden Faktor dar. Im Geschehen des Hirnödems werden Wasserkanäle (Aquaporine, AQP), insbesondere AQP4, aber auch das Strukturprotein α -Syntrophin und der Kaliumkanal KIR4.1 als mitbeteiligte Determinanten diskutiert.

Ziel dieser Studie war es, herauszufinden, inwieweit bei experimenteller HSVE die AQP4-, α -Syntrophin-, und KIR4.1-Expressionen eine Rolle im Langzeitverlauf der HSVE spielen und wie sich die Therapie mit Acyclovir, Prednisolon bzw. Acyclovir und Prednisolon auf die Expression auswirkt. Es wurden darüber hinaus diffusionsgewichtete MRT-Aufnahmen angefertigt. Mittels einer Verdünnungs-PCR wurde die Viruslast im Hirngewebe bestimmt und so die erfolgreiche HSV-1-Infektion nachgewiesen. Die Ergebnisse zeigten eine signifikante Erhöhung der AQP4-, α -Syntrophin-, und KIR4.1-mRNA Expression, jeweils in der Gruppe der untherapierten Tiere. In den Monotherapiegruppen ergaben sich keine signifikanten Expressionsänderungen der untersuchten Gene. Nach Kombinationstherapie hingegen ließ sich eine Suppression von AQP4 und α -Syntrophin und KIR4.1 gegenüber den untherapierten Tieren feststellen, welche jedoch nur für KIR4.1 statistische Relevanz zeigte. Die Ergebnisse der nach der Region-of-Interest (ROI) ausgewerteten diffusionsgewichteten MRT – Aufnahmen zeigten keine signifikanten Veränderungen zwischen den Gruppen, abgesehen von der Gruppe unter Prednisolon Monotherapie. Für diese ergaben sich leicht erniedrigte ADC-Werte, welche als eine Vermehrung des intrazellulären Flüssigkeitgehaltes zu interpretieren sind. Für die aussagekräftigen Gruppen der Tiere ohne Therapie und unter Kombinationstherapie ließ sich im Langzeitverlauf der HSVE kein Ödemgeschehen mittels diffusionsgewichteter MRT-Aufnahmen nachweisen. Diese Arbeit zeigt, dass die Hochregulation von AQP4, dem Strukturprotein α -Syntrophin, sowie dem Kaliumkanal KIR4.1 möglicherweise einen wesentlichen Einfluss auf sekundär-pathologische Mechanismen im Langzeitverlauf der HSVE hat. Im Zusammenspiel mit anderen inflammatorischen Mediatoren könnte die Hochregulation von AQP4, α -Syntrophin und KIR4.1 im Sinne einer maladaptativen Reaktion Ursache für virusunabhängige Gewebeschäden sein. Die Kombinationstherapie der HSVE mit Acyclovir/Prednisolon scheint diesen Effekt zu unterdrücken und könnte eine neue Therapieoption dieser schweren cerebralen Infektion darstellen.