

Dorothee Völcker
Dr.med.

Die Rolle von Aquaporin- 4, Aquaporin- 1, Glial Fibrillary Acidic Protein, KIR 4.1 und Alpha-Syntrophin in der Pathophysiologie der Herpes-simplex-Typ-1-Enzephalitis

Geboren am 22.12.1977 in Tübingen
(Staats-)Examen am 22.6.2006 an der Universität Heidelberg

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

Die Herpes-Simplex-Virus-Enzephalitis zählt zu einer der schwersten neurologischen Erkrankungen, die unbehandelt mit einer Letalität von über 70% einhergeht. Die Prognose dieser Erkrankung ist sehr abhängig von einer schnellen Diagnose und einem raschen Einsetzen einer adäquaten Therapie. Ihre Genesung geht trotzdem in der Mehrzahl der überlebenden Patienten meistens mit nachhaltigen schweren neurologischen Defiziten einher. Die Ausprägung eines fulminanten Hirnödems im Verlauf der Erkrankung ist maßgeblich an der schlechten und oft tödlichen Prognose der Erkrankung beteiligt. Die genaue Ätiologie der Entstehung des Hirnödems ist noch nicht geklärt. Wahrscheinlich tragen aber komplexe immunmodulatorische Mechanismen dazu bei.

Die Aquaporine AQP4 und AQP1 sind spezielle Wasserkanalproteine, die im Gehirn exprimiert werden, und eine große Rolle beim Austausch und in der Homöostase zerebrospinaler Flüssigkeit spielen. Hierbei dient Alpha-Syntrophin als Adapter-Molekül, das AQP4 an den Endfüßchen der Astrozyten verankert. KIR 4.1, ein spezieller Kaliumkanal, tritt ebenfalls oft koexprimiert zu AQP4 auf. Auch im Rahmen der Entstehung des Hirnödems bei traumatischen und entzündlichen Prozessen sind die Aquaporine oft beteiligt. Daher wurde in dieser Arbeit am Mausmodell an extrahierter Gehirnmasse mittels SYBR-Green™- PCR untersucht, wie die Aquaporine und koexprimierten Moleküle, wie Alpha-Syntrophin und KIR 4.1 sich im Rahmen der Herpes-simplex-Virus-Enzephalitis in ihrem Expressionsmuster verändern. Zusätzlich wurde die Expression von GFAP untersucht, das einen wichtigen Marker für gliotische Veränderungen bei zahlreichen Schäden des Gehirns darstellt. In dieser Arbeit konnte eine statistisch signifikante vermehrte Expression von AQP4 und AQP1 in der chronischen Phase der HSVE festgestellt werden. Hieraus lässt sich eventuell ein neuer Therapieansatz ableiten. Über eine Hemmung der Expression dieser Aquaporine auf Molekularebene könnte die Ausbildung des schweren Hirnödems bei der HSVE vielleicht gemildert werden. Alpha-Syntrophin und KIR 4.1 wurden statistisch nicht signifikant verändert exprimiert, dies lässt auf eine mögliche entkoppelte Expression von AQP4 schließen. GFAP wurde bei den gesunden älteren Tieren vermehrt exprimiert, dies bestätigt ein bekanntes physiologisches Phänomen der Gliose im Altern der Tiere.