

Yilin Zhou
Dr. med.

Geboren am 03.12.1977 in Wuhan, China
Staats-Examen am 28.11.2005 an der Universität Heidelberg

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

Die Herpes-simplex-Virus Enzephalitis ist die häufigste sporadische virale Enzephalitisform bei Menschen. Trotz dem Einsatz der antiviralen Therapie mit Acyclovir bleibt die Mortalität hoch bei etwa 20% und bei der Mehrzahl der behandelten Patienten finden sich neurologische und neuropsychologische Residualschäden, die zum Teil mit deutlich progredienten MRT-Veränderungen im Langzeitverlauf der Herpes-simplex-Virus Enzephalitis einhergehen.

Somit spielen möglicherweise neben direkt viral vermittelten neuronalen Schäden weitere immunologische Mechanismen eine Rolle, die für die Strukturschäden im Gehirn verantwortlich sind. Das Ziel dieser Arbeit bestand darin, anhand eines geeigneten etablierten Herpes-simplex-Virus Enzephalitis Mausmodells herauszufinden, wie sich die CXCL9, CXCL10, CXCL11 mRNA Expression und die Perforin-, FasL mRNA Expression im Krankheitsverlauf der Herpes-simplex-Virus Enzephalitis verhalten. Dazu wurde einer unbehandelten Gruppe von erkrankten Tieren eine Negativkontrollgruppe von gesunden Tieren gegenübergestellt. Die vorliegende Arbeit hatte weiter zum Ziel, die CXCL9-, CXCL10- und CXCL11 mRNA Expression unter einer Monotherapie mit Aciclovir sowie einer Kombinationstherapie aus Aciclovir and Prednisolon zu untersuchen.

Die Ergebnisse zeigten eine signifikante Hochregulation der CXCL9-, CXCL10-, CXCL11 mRNA Expression in der Akutphase der Herpes-simplex-Virus Enzephalitis. Die mit Aciclovir behandelten Mäuse hatten durchschnittlich eine verminderte mRNA Expression aller drei Chemokine gegenüber untherapierten Tieren und die Kombinationstherapie führte zu einer noch stärkeren Reduktion der CXCL9-, CXCL10- und CXCL11 mRNA Expression. In einer Vorarbeit unserer Gruppe konnte gezeigt werden, dass die Kombinationstherapie der Monotherapie überlegen war, weil sie die sonst progredienten MRT-Abnormitäten deutlich senken konnte. Weiter konnte in der Akutphase der Herpes-simplex-Virus Enzephalitis eine signifikante Erhöhung der Perforin mRNA Expression und ein deutlicher Anstieg der FasL mRNA Expression verzeichnet werden. Die Ergebnisse sprechen für eine

Rekrutierung und Aktivierung der T-Lymphozyten im Hirngewebe bei Herpes-simplex-Virus Enzephalitis. T-Lymphozyten können einerseits die Viren bekämpfen und wirken somit protektiv; andererseits können sie durch Zerstörung der Zielzellen mittels Perforin-Mechanismus sowie Fas/FasL-Mechanismus Gewebeschäden im Gehirn auslösen. Somit könnten T-Lymphozyten eine wichtige Rolle in der Pathogenese der HSVE spielen. Die therapeutischen Effekte der zusätzlichen Therapie mit Prednisolon könnten somit auf die Reduktion der Chemokine Expression und in der Folge auf einer verminderten Rekrutierung und Aktivierung der T-Lymphozyten im Hirngewebe zurückgeführt werden. Weitere Studien sind noch durchzuführen, um herauszufinden, ob die Rekrutierung und Aktivierung der T-Lymphozyten auch eine entscheidende Rolle im Langzeitverlauf bei Herpes-simplex-Virus Enzephalitis einnehmen, vermutlich getriggert durch persistierende niedrige Viruslast im Hirngewebe und konsekutiv durch Stimulation des Immunsystems sowie Regulation von Chemokinen.