

Sonja Nielsen  
Dr. med.

Geboren am 11.02.1981 in Hamburg  
Staatsexamen am 05.06.2008 in Heidelberg

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

***Experimentelle Herpes-simplex-Virus-Enzephalitis:***  
**Untersuchung der mRNA Expression des Transkriptionsfaktors**  
**NF- $\kappa$ B, dessen Hemmers I $\kappa$ Ba und des Glukokortikoidrezeptors**

Die Herpes-simplex-Virus-Enzephalitis ist die häufigste sporadische Enzephalitis im Erwachsenenalter. Trotz der Behandlung mit Aciclovir weist sie noch immer eine hohe Mortalität von 20% auf. Für die Pathogenese spielen neben den direkten virusvermittelten Gewebeschäden autoimmunologische Prozesse eine Rolle. Für andere akute Gewebeschäden sowie Entzündungsreaktionen im ZNS konnte bereits gezeigt werden, dass NF- $\kappa$ B und GR hierbei eine wichtige Rolle spielen.

In Vorarbeiten konnte gezeigt werden, dass eine Kombinationstherapie aus Aciclovir mit Methylprednisolon der Aciclovir-Monotherapie überlegen ist.

Ziel dieser Arbeit war es, herauszufinden, inwieweit sich die mRNA Expression der Gene von p50, p65, I $\kappa$ Ba und GR im Kurz- und Langzeitverlauf der HSVE verändert und wie sich verschiedene Therapiestrategien darauf auswirken. Die Ergebnisse wurden mit dem Verlauf der Viruslast im Hirngewebe verglichen. Wie in den Vorarbeiten beschrieben, war die Viruslast während der Akutphase am höchsten und ging mit einer Erhöhung der p65 und I $\kappa$ Ba mRNA Expression einher, sowie mit einer Herunterregulierung der GR mRNA Expression. Drei Tage nach der Infektion war die Expression von p50 und I $\kappa$ Ba mRNA signifikant gestiegen. Für p65 und GR ließen sich keine signifikanten Veränderungen zu diesem Zeitpunkt feststellen. Die Expression von p50 veränderte sich an Tag sieben nach der Inokulation nicht signifikant. Die p65 sowie die I $\kappa$ Ba mRNA Expression stieg zu diesem Zeitpunkt signifikant an, hingegen sank die GR mRNA Expression signifikant. Für den Langzeitverlauf konnte für p50 und GR eine signifikante Steigerung der mRNA Expression detektiert werden, jedoch nicht für p65 und I $\kappa$ Ba. Die pharmakologische Therapie beeinflusst die p50 mRNA Expression im Akutverlauf nur geringfügig in der Gruppe der Aciclovir therapierten Tiere, im Langzeitverlauf nur in Tieren mit Kombinationstherapie. Das Expressionsmuster von p65 wurde zu keinem Zeitpunkt durch eine pharmakologische Therapie beeinflusst. Die Gabe von Methylprednisolon konnte die Steigerung der I $\kappa$ Ba mRNA Expression während der Akutphase signifikant reduzieren, auch in Kombination mit Aciclovir. Im Langzeitverlauf stieg die I $\kappa$ Ba mRNA Expression signifikant durch pharmakologische Therapie an. Die pharmakologische Therapie konnte in der Akutphase die Verminderung der GR mRNA Expression aufheben. Im Langzeitverlauf konnte durch die pharmakologische Therapie ein Trend zur Reduktion der Steigerung der GR mRNA Expression beobachtet werden.

Die Veränderungen im Expressionsmuster der vier Gene in der Akutphase der experimentellen HSVE sowie von p50 und I $\kappa$ Ba im Langzeitverlauf, könnten darauf hinweisen, dass sie während der Pathogenese der HSVE eine wichtige Rolle spielen. Die Beeinflussung der Genexpression durch pharmakologische Therapie, insbesondere die deutlichen Effekte auf die Expression von I $\kappa$ Ba und GR im Langzeitverlauf, könnten vielversprechende Therapieoptionen der HSVE darstellen.