



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Phänotypische Analyse von intracerebralen T-Zellen im Verlauf der murinen *Toxoplasma*-Encephalitis

Autor: Verena Niemczyk
Einrichtung: Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. D. Schlüter

In den letzten Jahren nahm die Häufigkeit von humanen *Toxoplasma*-Encephalitis, durch die Immunsuppressionen bei Organtransplantationen und HIV-Erkrankungen, zu. Meist handelt es sich dabei um eine Reaktivierung einer latent persistierenden chronischen Tg-Infektion. Da T-Zellen für die Kontrolle der Toxoplasmen im ZNS von fundamentaler Bedeutung sind, wurde ein murines TE-Modell etabliert, in dem experimentell bei der akuten und chronischen TE die Kinetik der Erregerausbreitung und die Rekrutierung von CD4⁺ und CD8⁺ T-Zellen, sowie der Phänotyp der i.c. T-Zellen, untersucht werden konnte.

Dazu wurden mit immunhistochemischen Methoden bei immunkompetenten Balb/c Mäusen die Erregerausbreitung, der Phänotyp und der Wandel der Oberflächenmoleküle i.c. CD4⁺ und CD8⁺ T-Zellpopulationen bei den Infiltratzellen in verschiedenen Stadien der Infektion untersucht. Zusätzlich wurde eine durchflußzytometrische Quantifizierung und Differenzierung dieser i.c. CD4⁺ und CD8⁺ T-Zellen durchgeführt. Um Hinweise auf eine Proliferation oder Apoptose der T-Zellen zu gewinnen, wurden immunhistochemische Spezialfärbungen verwendet.

Im akuten Stadium (d14 p.i.) der TE war die Zahl der Erreger am größten. Zahlreiche CD4⁺ und CD8⁺ T-Zellen fanden sich Erreger assoziiert. Bei der akuten TE war die Zahl der zu beobachtenden CD4⁺ T-Zellen größer als die der CD8⁺ T-Zellen. Phänotypisch fanden sich neben einigen naiven (MEL-14⁺) auch viele aktivierte (CD44⁺, VLA-4⁺, LFA-1⁺) T-Zellen im ZNS. Außerdem fanden sich zahlreiche mKi-67⁺, und eine geringe Zahl apoptotischer Zellen.

An Tag 28 p.i., dem Erkrankungsmaximum der murinen TE, war die größte Anzahl i.c. T-Zellen zu erkennen. V.a. die CD8⁺ T-Zellen hatten deutlich zugenommen, was die mögliche Abhängigkeit der Rekrutierung von CD8⁺ T-Zellen ins ZNS von i.c. CD4⁺ T-Zellen andeutet. Zugleich war ein Rückgang der Erregermenge nachweisbar. Desweiteren war eine hohe Expression vom IL-2R α -Kette auf einigen T-Zellen zu erkennen, was für eine starke Aktivierung und mögliche Proliferation dieser Zellen spricht. Phänotypisch handelte es sich jetzt am ehesten um aktivierte T-Effektorzellen: CD45RB⁻, CD45RC⁻, MEL-14⁻, aber CD44⁺, VLA-4⁺, LFA-1⁺. Analog der verminderten Erregerpräsenz nahm auch die Menge apoptotischer Zellen ab.

Bei der chronischen TE (d62 p.i.) war die Persistenz von Tg-Zysten zu erkennen. Insgesamt hatte die Erregermenge und parallel dazu auch die Zahl der i.c. T-Zellen weiter abgenommen. Hinsichtlich der persistierenden T-Zellen überwog die Anzahl der CD8⁺ T-Zellen. Phänotypisch glichen die persistierenden T-Zellen an d62 p.i. denen an d28 p.i.. Allerdings unterschieden sie sich deutlich durch ihre hohe Expression von CD44. Dabei kann es sich nun um langlebige T-Effektorzellen, oder um revertierte Gedächtnis-T-Zellen handeln. Proliferierende oder apoptotische Zellen waren im chronischen Stadium nicht mehr zu erkennen.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß CD8⁺ von CD4⁺ T-Zellen bei der TE in das ZNS rekrutiert werden. In Abhängigkeit von Krankheitsstadien ändert sich die Zahl der i.c. T-Zellen und ihr Aktivierungszustand. Letztendlich resultiert daraus ein Gleichgewicht, das den Erreger durch T-Zellen effektiv begrenzt und gleichzeitig eine Schädigung des Hirnparenchyms durch T-Zellen verhindert.