

Charité – Universitätsmedizin Berlin  
Campus Benjamin Franklin

Aus dem Institut für Infektionsmedizin  
Abteilung für Medizinische Mikrobiologie und Infektionsimmunologie  
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. Helmut Hahn  
Abteilung: Prof. Dr. Oliver Liesenfeld  
Abteilungsleiter: Prof. Dr. Oliver Liesenfeld

Neutralisation von Interleukin-18 zur Therapie  
einer überschießenden  
Th1-Immunreaktion nach oraler Infektion mit  
*Toxoplasma gondii* im Mausmodell

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde  
der Charité – Universitätsmedizin Berlin

vorgelegt von Anna Vossenkämper  
aus Berlin

Referent: Prof. Dr. Oliver Liesenfeld

Korreferent: Prof. Dr. Hans-Wolfgang Presber

Gedruckt mit Genehmigung der Charité – Universitätsmedizin Berlin  
Campus Benjamin Franklin

Promoviert am: 25. Februar 2005

---

**Inhaltsverzeichnis**

<b>1.</b>	<b>Einleitung</b>	<b>6</b>
1.1	Schwierigkeiten in der Therapie des Morbus Crohn	6
1.2	Orale Infektion der Maus mit <i>Toxoplasma gondii</i> als Modell des M. Crohn	7
1.3	Interleukin-18	7
1.4	Hemmung von Interleukin-18 in experimenteller Kolitis der Maus	8
1.5	Zielstellung der Arbeit	8
1.6	Methodischer Ansatz	9
1.7	Kurzzusammenfassung	10
<b>2.</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>11</b>
<b>2.1</b>	<b>Material</b>	<b>11</b>
2.1.1	Geräte	11
2.1.2	Chemikalien	12
2.1.3	Antikörper und Zytokine	13
2.1.4	Puffer und Lösungen	15
2.1.5	Mäuse	17
2.1.6	<i>Toxoplasma gondii</i>	17
<b>2.2</b>	<b>Methoden</b>	<b>18</b>
2.2.1	Orale Infektion mit <i>T. gondii</i>	18
2.2.2	Antikörperbehandlung der Mäuse	18
2.2.3	Organentnahme	18
2.2.4	Histologische Methoden	19
2.2.4.1	Färbung mit Hämatoxylin und Eosin	19
2.2.4.2	Polyklonale Immunoperoxidase-Färbung am Paraffinschnitt	20
2.2.4.3	Auswertung der histologischen Schnitte und Aufnahme der Fotos	21
2.2.5	Lymphozytenisolation aus der Milz und den mesenterialen Lymphknoten	22

---

2.2.6	ELISA für Zytokine im Serum und in Zellüberständen	24
2.2.6.1	ELISA für IFN- $\gamma$ , IL-12 und TNF- $\alpha$	24
2.2.6.2	ELISA für IL-18	26
2.2.6.3	Zytokinkonzentrationen nichtinfizierter Mäuse	26
2.2.7	Statistische Analyse	27
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>28</b>
<b>3.1</b>	<b>Vergleich von infizierten Knockout-Mäusen</b>	<b>28</b>
3.1.1	Nekrotische Veränderungen in Darm und Leber	28
3.1.2	Dissemination von <i>T. gondii</i> im Darm und in der Leber	31
3.1.3	Letalität und Überlebenszeit nach Infektion mit 100 Zysten <i>T. gondii</i>	34
3.1.4	Letalität und Überlebenszeit nach Infektion mit 10 Zysten <i>T. gondii</i>	35
3.1.5	Zytokine in Serum und Zellüberständen	36
<b>3.2</b>	<b>Behandlung infizierter Mäuse mit anti-IL-18</b>	<b>38</b>
3.2.1	Einmalige Behandlung von infizierten Mäusen mit anti-IL-18	38
3.2.1.1	Nekrotische Veränderungen in Darm und Leber	38
3.2.1.2	Dissemination von <i>T. gondii</i> im Darm und in der Leber	40
3.2.1.3	Zytokine im Serum	41
3.2.2	Zweimalige Behandlung von infizierten Mäusen mit anti-IL-18	42
3.2.2.1	Nekrotische Veränderungen in Darm und Leber	42
3.2.2.2	Dissemination von <i>T. gondii</i> im Darm und in der Leber	44
3.2.2.3	Zytokine im Serum	46
3.2.3	Behandlung mit anti-IL-18 versus anti-IL-12	47
3.2.3.1	Nekrotische Veränderungen in Darm und Leber	47
3.2.3.2	Dissemination von <i>T. gondii</i> im Darm und in der Leber	50
3.2.3.3	Zytokine im Serum	52
<b>4.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>54</b>

<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>60</b>
<b>6.</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>61</b>
<b>7.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>64</b>
<b>8.</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>69</b>
<b>9.</b>	<b>Danksagung</b>	<b>70</b>