

2. ZIELSETZUNG

Enteroviren, vor allem Coxsackieviren der Gruppe B sind die häufigste Ursache der akuten Myokarditis des Menschen (McManus & Kandolf, 1991). Auch bei chronischen Herzmuskelerkrankungen konnte enterovirale RNA nachgewiesen werden (Kandolf et al., 1987). Diese Befunde sprechen für eine ätiologische Bedeutung enteroviraler Infektionen hinsichtlich der Pathogenese der akuten und chronischen Herzerkrankung beim Menschen. Die Rolle des Immunsystems bei der Pathogenese der viralen Herzerkrankung wird jedoch kontrovers diskutiert.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Bedeutung der CD8⁺ zytotoxischen T-Lymphozyten sowie deren Effektormechanismen für die Pathogenese der CVB3-Myokarditis im Mausmodell zu untersuchen. Hierzu stehen auf der genetischen Grundlage des C57BL/6J Stammes verschiedene gezielt Gen-defekte "knock out" Mäuse zur Verfügung.

β_2 Mikroglobulin knock out Mäuse verfügen, bedingt durch die fehlende Expression von MHC Klasse I Molekülen, über keine funktionell intakten CD8⁺ zytotoxischen T-Lymphozyten (Zijlstra et al., 1990). Durch Vergleich dieser knock out Tiere mit immunkompetenten Mäusen desselben Stammes soll untersucht werden, ob und in welchem Ausmaß die CD8⁺ zytotoxischen T-Lymphozyten zur Pathogenese der CVB3-Myokarditis beitragen bzw. ob diese Zellen einen protektiven Einfluß auf den Verlauf der CVB3-Infektion ausüben.

Der wichtigste Effektormechanismus der CD8⁺ zytotoxischen T-Lymphozyten ist die Perforin-Granzym-vermittelte Zytotoxizität. Perforin-defiziente Mäuse besitzen zwar zytotoxische T-Lymphozyten und Natural-Killer-Zellen, diese können jedoch keine Perforin-abhängige Zytolyse von Zielzellen bewirken (Kägi et al., 1994). Anhand der CVB3-Infektion dieser Perforin-defizienten Tiere soll überprüft werden, inwieweit dieser wichtige Effektormechanismus der zellulär vermittelten Zytotoxizität für die Gewebeschädigung im Verlauf der CVB3-Myokarditis verantwortlich gemacht werden kann, bzw. ob die Perforin-Granzym-vermittelte Zytotoxizität Bedeutung hat für die Eliminierung des Virus aus dem Organismus.