

6. ZUSAMMENFASSUNG

Enteroviren aus der Familie der Picornaviren sind die häufigste Ursache einer Myokarditis beim Menschen. Anhand des Mausmodells der Enterovirus-induzierten Myokarditis konnte gezeigt werden, daß neben Virus-spezifischen Faktoren auch dem Immunsystem des Wirtes eine entscheidende Rolle am Verlauf der Erkrankung zukommt.

Zur näheren Differenzierung zellulärer Komponenten der Immunität für den Verlauf der Enterovirusmyokarditis wurden immunkompetente C57BL/6J-Mäuse sowie immundefiziente Perforin knock out und β_2 Mikroglobulin knock out Mäuse mit CVB3 infiziert und der Verlauf der Infektion in den drei Mausstämmen miteinander verglichen. Sowohl die immunkompetenten C57BL/6J-Mäuse als auch die immundefizienten Perforin knock out Mäuse zeigten einen nahezu identischen Verlauf der Infektion und entwickelten eine mild verlaufende akute Myokarditis mit moderater Gewebeschädigung und vollständiger Eliminierung des Erregers aus dem Organismus. Im Gegensatz dazu war die CVB3-Infektion der β_2 Mikroglobulin knock out Mäuse, welche über keine funktionell intakten $CD8^+$ zytotoxischen T-Lymphozyten und $CD4^+NK1.1^+$ Zellen verfügen, charakterisiert durch eine schwer verlaufende akute Myokarditis mit massiver Schädigung des Myokards und nachfolgender Entwicklung einer chronischen Entzündungsreaktion, assoziiert mit Viruspersistenz.

Die Befunde machen deutlich, daß die Perforin-vermittelte Zytotoxizität weder notwendig für die Eliminierung von CVB3 aus dem Organismus ist, noch für die Gewebeschädigung im Verlauf der Enterovirusmyokarditis verantwortlich gemacht werden kann. Eine Analyse der verschiedenen bis heute bekannten Immundefekte der β_2 Mikroglobulin knock out Mäuse zeigt Möglichkeiten auf bezüglich der Terminierung einer chronischen Herzerkrankung und der viralen Persistenz. Dabei gibt es wichtige Hinweise für eine bedeutsame Rolle der humoralen Immunantwort hinsichtlich der Entstehung einer chronischen Myokarditis und der enteroviralen Persistenz, da die β_2 Mikroglobulin knock out Mäuse nicht nur durch fehlende $CD8^+$ T-Lymphozyten charakterisiert sind, sondern auch Defekte bezüglich ihrer humoralen Immunabwehr zeigen. Da eine hohe initiale Virusbeladung in der akuten Phase der Infektion wegbereitend ist für die Entwicklung einer persistierenden Virusinfektion, stellt eine Beeinträchtigung der humoralen Immunantwort in der frühen Phase der Infektion vermutlich einen kritischen Faktor dar.