

# SPIELE, DIE PARASITEN MIT UNS TREIBEN

## LEHREN DER TOXOPLASMOSE

Dirk Schlüter

Vielfach wird angenommen, dass Parasiten harmlose Schmarotzer sind, die den Menschen zwar befallen können, ihn aber nicht wesentlich beeinträchtigen. Ein solcher Vertreter scheint der einzellige Parasit *Toxoplasma* (*T.*) *gondii* zu sein, der oft lebenslang asymptomatisch im Gehirn seines Wirtes persistieren kann. Ganz so friedlich ist die Koexistenz zwischen Mensch und Parasit jedoch nicht immer: Wenn Feten in utero infiziert werden, so können aufgrund der Unreife des Immunsystems der Feten schwere Fehlbildungen bis hin zur Totgeburt auftreten (ca. 2.000 Fälle/Jahr in Deutschland). Ebenso können sich bei HIV-Patienten schwere, unbehandelt tödlich verlaufende *Toxoplasma*-Infektionen des Gehirns entwickeln. Völlig ad absurdum geführt wird die Annahme einer „friedlichen Koexistenz“ zwischen Mensch und Parasit, wenn man an die Millionen von Todesfällen durch Plasmodien, die Erreger der Malaria, denkt. Da *Toxoplasmen* nicht nur aus medizinischer, sondern auch aus biologischer Sicht einige bemerkenswerte Besonderheiten aufweisen, sollen in der vorliegenden Übersichtsarbeit verschiedene klinische, zellbiologische und infektionsimmunologische Aspekte der *Toxoplasmose* als einem Prototyp einer persistierenden parasitären Infektion (unter Einbeziehung eigener Forschungsergebnisse) diskutiert werden.

### LEBENSZYKLUS UND HUMANE INFESTIONEN MIT *T. GONDII*

*Toxoplasma* (*T.*) *gondii* ist ein weltweit vorkommender einzelliger Parasit, der ca. 25 % der Menschheit chronisch infiziert. Zum Glück sind Infektionen gesunder, immunkompetenter Personen meist harmlos, und es entwickelt sich nur in ca. 10 % der Infektionen eine Schwellung der (Hals-)Lymphknoten. Schwerwiegende Verläufe mit Herzmuskel-, Lungen- und Leberentzündung bzw. Encephalitis sind Raritäten [1]. Neben dem Menschen können auch zahlreiche Tiere mit *Toxoplasmen* infiziert werden, was von veterinärmedizinischer Bedeutung ist.

Die Infektion des Menschen erfolgt in der Regel oral durch *Toxoplasma*-Zysten, die sich in rohem Fleisch, vor allem in Schweine- und Lammfleisch, befinden oder durch die orale Aufnahme von *Toxoplasma*-Oocysten, die vom spezifischen Wirt, den Katzen, mit dem Kot ausgeschieden werden (Abbildung 1). Nach oraler Aufnahme entwickeln sich aus den Zysten und Oocysten sich schnell vermehrende *Toxoplasmen*, die so genannten Tachyzoiten, die praktisch alle Zellen des Menschen aktiv infizieren können. Unter dem Druck des Immunsystems wandeln sich die

intrazellulären Tachyzoiten in sich sehr langsam vermehrende *Toxoplasmen*, die so genannten Bradyzoiten, um. Diese Bradyzoiten können intrazelluläre Zysten ausbilden, die in einigen Zellpopulationen, insbesondere Nervenzellen, dauerhaft der Immunantwort entgehen und im infizierten Wirt persistieren können. Es bildet sich also ein Gleichgewicht zwischen persistierendem Erreger und infiziertem Wirt aus, das ein problemloses Überleben beider ermöglicht.

Während die Infektion immunkompetenter Menschen meist harmlos ist, können bei erstmaliger Infektion einer Schwangeren mit *T. gondii* schwerwiegende Schäden bei Feten entstehen. Das Risiko der Übertragung von *Toxoplasmen* von der Mutter auf das ungeborene Kind und die Entwicklung bei Geburt klinisch manifester Symptome ist dabei stark vom Infektionszeitpunkt abhängig. Grob gilt die Regel, dass die Übertragungswahrscheinlichkeit mit zunehmender Schwangerschaftsdauer zunimmt, während die Wahrscheinlichkeit und der Schweregrad der klinischen Manifestation abnehmen (Tabelle 1). Da die Feten noch über kein ausgereiftes Immunsystem verfügen und schützende mütterliche Antikörper aufgrund der Erstinfektion der Schwangeren noch

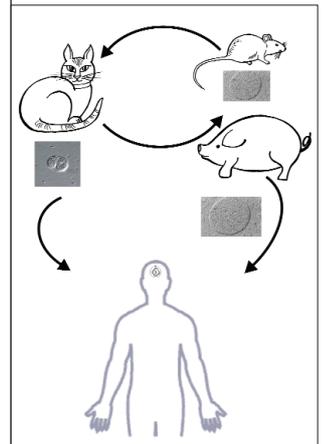


Abbildung 1  
Lebenszyklus von *T. gondii*. Der spezifische Wirt von *T. gondii* sind Feliden (Katzen), in deren Darm es weibliche und männliche *T. gondii*-Gametozyten gibt. Feliden scheiden Oocysten aus, die nach einigen Tagen infektiös sind. Andere Verabratener wie vor allem Nagetiere, Schweine etc. können die Oocysten oral aufnehmen. Dann entwickeln sich vor allem in Gehirn und Muskulatur dieser Tiere Zysten. Der komplette Kreislauf ist geschlossen, wenn Katzen z. B. infizierte Mäuse verzehren. Tiere können sich auch durch den Verzehr von Zysten infizieren, z. B. wenn ein Schwein eine infizierte Maus verzehrt. Entwicklungsgeschichtlich stellt der Mensch für den Parasiten eine Sackgasse dar. Die Infektion des Menschen erfolgt auch oral mit Oocysten von Katzen oder Gewebesystemen von Schlachttieren.

Infektionszeitpunkt in der Schwangerschaft	Übertragung (%)	Klinische Manifestation (%)
Monat 1-3	14	73
Monat 4-6	29	28
Monat 7-9	59	11

Tabelle 1

Relatives Risiko der Übertragung von *T. gondii* und Wahrscheinlichkeit bei der Geburt klinisch manifester Symptome des Kindes in Abhängigkeit vom Infektionszeitpunkt während der Schwangerschaft [2/1]

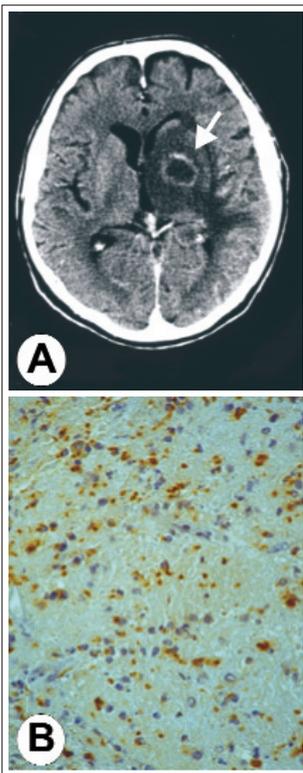


Abbildung 2  
Intrazerebral persistierende Toxoplasma-Zysten werden vom Immunsystem kontrolliert. Kommt es zu einem Verlust der Immunität gegenüber *T. gondii*, werden diese Zysten reaktiviert. Abbildung 2A zeigt ein CT einer reaktivierten Toxoplasma-Enzephalitis bei einem AIDS-Patienten. Deutlich ist die Kontrastmittelanreichernde ringförmige Struktur in den Stammganglien zu erkennen (Pfeil). An solchen Stellen vermehren sich die Toxoplasmen massenhaft und zerstören das Hirngewebe. Abbildung 2B zeigt eine Biopsie von einer reaktivierten Toxoplasma-Enzephalitis bei einem AIDS-Patienten. Braun sind die sich vermehrenden Toxoplasmen immunhistochemisch dargestellt. Die Toxoplasmen verursachen eine großflächige Zerstörung (Nekrose) des Hirngewebes, an welcher der Patient unbehandelt versterben würde. 2B: Anti-*T. gondii* Immunhistochemie, Gegenfärbung mit Hämalaun.

nicht vorhanden sind, kann die pränatale Infektion von Feten nur unzureichend kontrolliert werden. Das Spektrum klinischer Symptome ist groß und reicht von Hydrocephalus („Wasserkopf“), chronischen Entzündungen des Augenhintergrundes (Chorioretinitis), geistiger Retardierung bis hin zum Abort.

Neben Feten erstmalig in der Schwangerschaft infizierter Mütter, sind auch immunsupprimierte Patienten von einer Toxoplasmose bedroht. Dies gilt zum einem für Transplantationspatienten, bei denen zur Vermeidung der Abstoßung des Transplantates durch das Immunsystem eine massiv immunsuppressive Therapie durchgeführt werden muss, mit dem Risiko, eine Toxoplasmose nicht mehr kontrollieren zu können. Dabei können die Toxoplasmen mit dem Transplantat auf den *Toxoplasma*-negativen Empfänger übertragen werden. Dies geschieht vor allem bei Herz-, Herzlungen-, Nieren-, Leber- und Leber-Pankreas-Transplantationen. Ebenso können aber auch im Organempfänger persistierende *Toxoplasma*-Zysten bei einer Knochenmark-, Stammzell- oder Leber-Transplantation reaktiviert werden. Die Reaktivierung im Gehirn persistierender Toxoplasmen ist zum anderen auch ein großes Problem bei AIDS-Patienten, die aufgrund des Zusammenbruchs der spezifischen Immunität gegen Toxoplasmen, den Erreger nicht mehr kontrollieren können und unbehandelt tödlich verlaufende Entzündungen des Gehirns mit Toxoplasmen entwickeln (Abbildung 2) /2/.

„GLIDING MOTILITY“: EIN BIOLOGISCHER MOTOR ZUR FORTBEWEGUNG DER TOXOPLASMEN

Um sich erfolgreich im Menschen ausbreiten zu können, müssen die Toxoplasmen verschiedene Barrieren überwinden. So müssen sie zum Beispiel, wenn sie mit der Nahrung vom Menschen aufgenommen werden, zunächst die Barriere der Darmwand passieren, um sich weiter im Menschen ausbreiten zu können. Im Gegensatz zu Bakterien, Viren und vielen anderen Parasiten induzieren Toxoplasmen keine aktive Aufnahme in die Wirtszelle. In diesen Fällen lassen sich Mikroben ohne eigenes Zutun von der Wirtszelle auf-

nehmen, um dann intrazellulär der tödlichen Attacke durch sie verdauende Moleküle zu entkommen und letztendlich von Zelle zu Zelle zu wandern. Toxoplasmen haben auch nicht die Fähigkeit mittels beweglicher Fortsätze (Flagella) herumzuschwimmen, um sich ihren Weg zu suchen. Vielmehr können Toxoplasmen auf Oberflächen entlanggleiten und aktiv Zellen infizieren. Auch andere intrazelluläre Parasiten wie z. B. Plasmodien verfügen über die Fähigkeit, auf Wirtszellen und anderen Substraten zu gleiten.

Das Gleiten der Toxoplasmen unterscheidet sich fundamental vom eher kraulenden Fortbewegen der Amöben, einem anderen einzelligen Parasiten, und ist nicht von Zilien oder Flagellen, typischen Faden-ähnlichen Fortbewegungsstrukturen von Bakterien und Parasiten, abhängig. Vielmehr verfügen die Toxoplasmen über einen biologischen Motor, den Actin-Myosin-Motor, der über die Translokation von Adhäsionsmolekülen auf der Oberfläche der Toxoplasmen, den Mikronemenproteinen, die Gleitbewegung vermittelt (Abbildung 3) /3/. Dieses Modell der „Gliding Motility“ besagt, dass die Mikronemenproteine an einem Pol auf der Zelloberfläche der Parasiten exprimiert werden und gerichtet von vorne (apikal) nach hinten transloziert werden, bevor sie von der Oberfläche des Parasiten abgespalten werden /4/. Diese aktive, koordinierte Bewegung von Oberflächenmolekülen ist eine besondere Eigenschaft, über die Viren und Bakterien nicht verfügen. Die Rezeptoren auf der Wirtszellmembran, an welche die Mikronemenproteine binden, sind noch nicht identifiziert worden, beinhalten aber mutmaßlich Heparin-Sulfat-ähnliche Moleküle und andere Glykoproteine.

Die Fortbewegung wird durch MyosinA, das im Zellinneren der Parasiten verankert ist, bewirkt. Im schmalen Spalt zwischen innerem Membrankomplex und Plasmamembran der Toxoplasmen wird Actin in der Nähe von MyosinA vernetzt. Das Actin ist seinerseits über Aldolase mit den Mikronemenproteinen verbunden, so dass die Mikronemenproteine mit dem Cytoskelett verbunden sind. Die nach posterior gerichtete MyosinA-vermittelte Bewegung des Actin-Aldo-

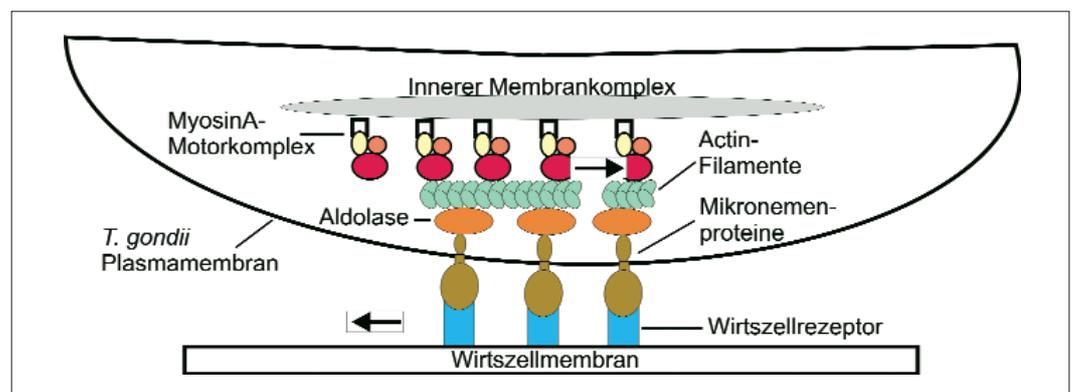


Abbildung 3  
„Gliding Motility“ von *T. gondii*. Das dargestellte Modell der „Gliding Motility“ von *T. gondii* basiert auf der Interaktion zwischen dem MyosinA Motor-Komplex und dem Mikronemen-Wirtszellrezeptor-Komplex via Aldolase/Actin.

lase-Mikronemenkomplexes sorgt für die Fortbewegung der Toxoplasmen.

Durch diesen Myosin-Motor können die Toxoplasmen zirkuläre, drehende und helicale Bewegungen durchführen, wobei nur letztere zur Invasion in die Wirtszelle führen. Die Fähigkeit, Wirtszellen zu infizieren, trägt auch entscheidend dazu bei, dass Toxoplasmen Barrieren, z. B. die der Darmwand, überwinden und sich im Wirt ausbreiten können.

Ein weiterer Trick, der die Ausbreitung der Toxoplasmen im Menschen ermöglicht, besteht darin, dass sie sich innerhalb von Wirtszellen, insbesondere innerhalb der auch als „Fresszellen“ bekannten Makrophagen, wie in einem trojanischen Pferd bequem zu ihren gewünschten Zielen, insbesondere dem Gehirn, transportieren lassen.

#### IN DER HÖHLE DES LÖWEN:

##### WIE TOXOPLASMEN IN WIRTZELLEN ÜBERLEBEN

Der Invasionsprozess der Toxoplasmen in Zellen läuft rasch, innerhalb von 10-30 Sekunden, ab. Bei der Invasion stülpen die Toxoplasmen die Wirtszellmembran ein, bis sie intrazellulär liegen und ganz von der Wirtszelle eingeschlossen werden. Dieser aktive Invasionsprozess läuft so schnell und unauffällig ab, dass die Wirtszelle gar nicht über die Infektion alarmiert wird und z. B. keine Veränderung des Actinskeletts, eine Phosphorylierung von Wirtspoteinen oder ein so genanntes Membranruffling auftritt. Dieser verstohlene Eintritt gelingt den Toxoplasmen aber nur dann, wenn die Wirtszelle nicht durch das Immunsystem vorgewarnt wird. Bei entsprechender Vorwarnung, d. h. Aktivierung, können professionelle Phagozyten („Fresszellen“) die Toxoplasmen aktiv aufnehmen und intrazellulär abtöten.

Innerhalb der Wirtszelle verbleiben die Toxoplasmen in der parasitophoren Vakuole (PV), die komplett aus Molekülen des Parasiten besteht. Diese parasitären Moleküle haben keine Bindungsstellen für wirtseigene Moleküle, so dass der intrazelluläre Parasit dauerhaft unerkant bleibt und nicht abgetötet wird /5/.

Nicht erkannt zu werden, ist aber nur ein notwendiger Schritt beim intrazellulären Überleben der Toxoplasmen. Ebenso wichtig ist es, dass sie sich mit „Nährstoffen“, d. h. Aminosäuren, Fett, Zucker, Ionen, etc., versorgen. Dies geschieht u. a. dadurch, dass in der parasitophoren Vakuole kleine Poren vorhanden sind, durch die einfache Zucker, Aminosäuren etc. in die PV diffundieren. Ebenso können Toxoplasmen durch Rezeptoren in der Wand der PV Lipide wie Cholesterol aktiv aufnehmen. Ein weiterer Weg sich ausreichend zu versorgen, besteht darin, dass sie Organellen (Mitochondrien, Endoplasmatisches Retikulum) der Wirtszelle in die unmittelbare Nähe der PV locken, festhalten und sich von dort mit notwendigen Nährstoffen versorgen /6/.

Trotz des ungebetenen Gastes geht es der Wirtszelle dabei erstaunlich gut. Die Toxoplasmen handeln also erst einmal frei nach dem Motto „ernährst du mich, lass ich dich überleben“. Dazu greifen sie aktiv in Kommunikationssysteme

der Wirtszelle, so genannte Signaltransduktionsprozesse, ein, um einerseits die Aktivierung antiparasitärer Moleküle und andererseits den Tod der Wirtszelle durch den Stress der Infektion zu verhindern.

#### WIE TOXOPLASMEN TEILE

##### DES KOMMUNIKATIONSSYSTEMS DER WIRTZELLE MANIPULIEREN, UM ZU ÜBERLEBEN

Die Infektion und Ausnutzung der Wirtszelle durch Toxoplasmen stellen für die Wirtszelle einen Stress dar. Dies beinhaltet die Gefahr für die Toxoplasmen, dass die Wirtszelle diesem nicht gewachsen ist und quasi einen Selbstmordprozess, Apoptose genannt, einleitet. Ziel der Toxoplasmen muss es daher sein, die Apoptose der Wirtszelle zu verhindern und in der Tat mehrten sich die Daten, welche eine Inhibition der Wirtszellapoptose durch Toxoplasmen beschreiben. Dazu greifen die Toxoplasmen aktiv in Signaltransduktionsprozesse, quasi das Kommunikationssystem der Wirtszelle, ein.

So konnte gezeigt werden, dass Tachyzoiten aktiv die Apoptose der Wirtszellen unterbinden und die Wirtszellen resistent gegen Apoptose-auslösende Reize sind. Detaillierte Untersuchungen an embryonalen Bindegewebszellen der Maus belegten, dass *Toxoplasma*-Tachyzoiten die Aktivierung der Caspasen 3, 8 und 9 verhindern, die entscheidend an der Apoptose beteiligt sind. Zusätzlich aktivieren Tachyzoiten den Nuclear Factor (NF)- $\kappa$ B der Wirtszelle. NF- $\kappa$ B wird nach Aktivierung im Zytoplasma der Wirtszelle in den Zellkern derselben verlagert und induziert dort anti-apoptotische Gene (Bcl-2 und Inhibitors of Apoptosis Protein-Familien) /7, 8/.

Im Gegensatz dazu wird zwar auch in Maus-Makrophagen NF- $\kappa$ B aktiviert, jedoch innerhalb der ersten 24 Stunden nach Infektion nicht in den Zellkern transportiert /9/. Erst danach tritt eine Translokation von NF- $\kappa$ B ein. Ebenso inhibieren Tachyzoiten in Makrophagen dauerhaft die Produktion des potenten immunstimulatorischen Zytokins Tumor Nekrose Faktor (TNF). Da TNF über die Produktion von Stickstoffmonoxid (NO) einen direkten anti-parasitären Mechanismus induziert, ist die Inhibition der TNF-Produktion ein wichtiger Schritt zum intrazellulären Überleben der Toxoplasmen. Ebenso inhibieren Tachyzoiten innerhalb der ersten 24 Stunden der Makrophageninfektion weitere sezernierte zelluläre Botenstoffe, vor allem des potenten immunstimulierenden Zytokins Interleukin (IL)-12. Nach diesen ersten 24 Stunden ist keine Inhibition der IL-12-Produktion mehr zu beobachten. Warum inhibieren die Tachyzoiten die IL-12-Produktion nur für 24 Stunden? Wie nachfolgend ausführlich dargestellt wird, ist IL-12 ein „Master Regulator“ der gegen Toxoplasmen gerichteten protektiven Immunantwort. Indem der Parasit IL-12 inhibiert, kann er für eine kurze Zeit der Immunantwort entgehen und verschafft sich einen kleinen zeitlichen Vorsprung, den er dazu nutzen kann, sich zu vermehren. Es ist aber durchaus günstig für den Parasiten, wenn

#### Abkürzungsverzeichnis

AIDS	Aquired Immunodeficiency Syndrom
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
IDO	Indolamin-2,3-Dioxygenase
IFN- $\gamma$	Interferon- $\gamma$
IL	Interleukin
NF- $\kappa$ B	Nuclear Faktor- $\kappa$ B
NO	Stickstoffmonoxid
PV	parasitophore Vakuole
<i>T. gondii</i>	<i>Toxoplasma gondii</i>
TNF	Tumor Nekrose Faktor

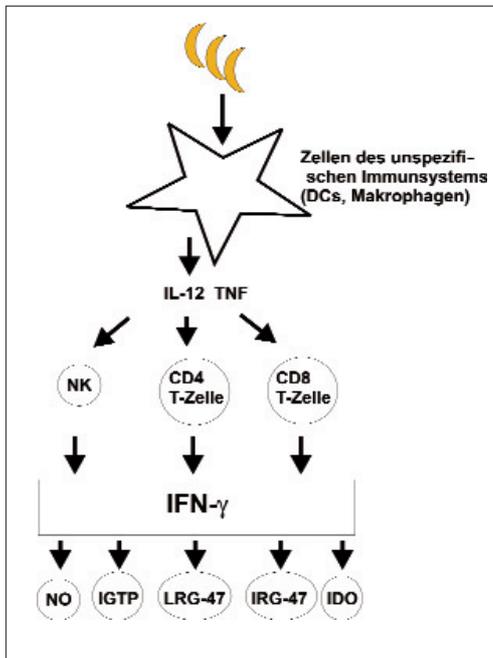


Abbildung 4 Die wichtigsten Komponenten in der Immunantwort gegen *T. gondii*. *T. gondii* und parasitäre Bestandteile triggern eine IL-12- und TNF-Produktion von DCs und Makrophagen. IL-12 und TNF induzieren maßgeblich die IFN- $\gamma$ -Produktion von NK-Zellen sowie CD4- und CD8-T-Zellen. IFN- $\gamma$  ist das entscheidende Zytokin, welches protektive anti-parasitäre Effektormechanismen in infizierten Zellen auslöst. Je nach Zelltyp werden ganz andere Effektormechanismen, wie die Produktion von NO, IGTP, LRG-47, IRG-47 und Indolamin-2,3-Dioxygenase (IDO), ausgelöst.

die Immunantwort dann doch in Gang kommt, denn ohne diese würde der infizierte Wirt sterben und damit auch den Toxoplasmen die Lebensgrundlage entzogen werden.

Soweit die Theorie und die Zellkulturdaten. Betont werden muss, dass diese Inhibition von Eigenschaften der Wirtszelle bisher nur für wenige Zelltypen (Makrophagen, Bindegewebszellen) nach Infektion mit Tachyzoiten gezeigt wurde. Eine Bestätigung dieser Daten *in vivo* liegt noch nicht vor und ist naturgemäß auch schwierig zu erbringen. Wie sich die Manipulation der Wirtszelle in den Zelltypen verhält, die tatsächlich für die Persistenz der Toxoplasmen wichtig sind, also Astrozyten und Neurone des Gehirns, und welche Aktivität hier die sich langsam vermehrenden Bradyzoiten entfalten, ist noch gänzlich unerforscht.

**UND ES GIBT IHN DOCH: DER IMMUNOLOGISCHE SCHUTZ GEGENÜBER TOXOPLASMEN**

Es gibt neben der Infektion von Makrophagen noch einen weiteren Weg der IL-12-Induktion bei der Toxoplasmose: sezernierte parasitäre Moleküle, die beim Egress von Toxoplasmen aus einer infizierten Wirtszelle freigesetzt werden, können an hochspezialisierte immunstimulatorische Zellen, den dendritischen Zellen (DCs), binden und in diesen eine IL-12-Produktion induzieren /10/. Die Toxoplasmen sind dabei einer der stärksten bekannten IL-12-Induktoren von DCs. Bereits 3 bis 6 Stunden nach Stimulation zeigen die DCs eine maximale IL-12-Produktion. Nach 24 Stunden produzieren sie aber praktisch kein IL-12 mehr und können auch nicht mehr zur IL-12-Produktion angeregt werden. Diese Immunparalyse der DCs schützt den Wirt vor einer überschießenden IL-12-Antwort, an der er ansonsten versterben würde. Da DCs eine ganz entscheidende Rolle für die Induktion von T-Zellantworten spielen und T-Zellen essentiell zur Kontrolle von *T. gondii* sind, nehmen DCs eine wichtige Schlüsselposition bei der Toxoplasmose ein. Wichtigstes Molekül der DCs zur Stimulaton der T-Zellen ist IL-12. D. h., mit der Manipulation der IL-12-Produktion von DCs greifen Toxoplasmen gezielt an einer Schlüsselposition der anti-parasitären Immunantwort ein.

Wahrscheinlich stellen die Toxoplasmen mehrere Faktoren her, die DCs zur IL-12-Produktion anregen. Einer dieser Faktoren, CyclophilinA, der Toxoplasmen konnte bereits identifiziert werden /10/. CyclophilinA bindet an einen Rezeptor auf der Oberfläche der DCs, den Chemokinrezeptor CCR5. D. h., Toxoplasmen „highjacken“ praktisch diesen Rezeptor, um den Wirt zur IL-12-Produktion zu zwingen und so eigennützig zu modulieren.

Warum ist IL-12 so wichtig? Eine wesentliche Funktion von IL-12 ist die Induktion der Interferon (IFN)- $\gamma$ -Produktion durch natürliche Killer (NK)-Zellen und *Toxoplasma*-spezifische CD4- und CD8-T-Lymphozyten. IFN- $\gamma$  ist ein sehr potentes Zytokin mit einer Vielzahl von Effekten, darunter auch der Induktion anti-mikrobieller Effektormechanismen in infizierten Wirtszellen. Da alle Zellen einen Rezeptor für IFN- $\gamma$  besitzen, wirkt dieses Zytokin praktisch auf alle Zellen ein. So verwundert es nicht, dass auch bei der Toxoplasmose die IFN- $\gamma$ -Produktion während aller Phasen der Infektion hoch genug sein muss, um in infizierten Zellen anti-parasitäre Effektormechanismen auszulösen. Die Zellen baden praktisch in IFN- $\gamma$  und sind somit bei Infektion mit *T. gondii* bereits präaktiviert. Aufgrund dessen können sie dann bei einer *T. gondii*-Infektion das Wachstum des Parasiten unterbinden oder diesen sogar abtöten. Diese Vorgänge vermitteln je nach Zelltyp ganz unterschiedliche Effektormechanismen /11/. Während in Makrophagen und Makrophagen-ähnlichen Zellen der Maus, wie z. B. Mikrogliazellen des Gehirns, NO essentiell ist, beruht der anti-parasitäre Effekt in Maus-Astrozyten auf der kleinen GTPase IGTP. Auch die kleine GTPase LRG-47 ist zur Kontrolle des Wachstums der Toxoplasmen im Wirt essentiell, bei ihr kennt man aber die produzierenden Zelltypen noch nicht. Gleiches gilt auch für IRG-47, eine weitere kleine GTPase. Im experimentellen Mausmodell führt ein Fehlen von IRG-47 jedoch nicht wie bei IGTP und LRG-47 in der Frühphase der Infektion, sondern erst im chronischen Stadium zum Tod. Dies legt nahe, dass IRG-47 vor allem bei der chronischen *Toxoplasma*-Encephalitis von Bedeutung ist. Im Gegensatz zu Zellen der Maus spielt bei einigen humanen Zellen wie Endothelzellen und Astrozyten noch ein anderes anti-mikrobiell wirksames Molekül eine Rolle: die Indolamin-2,3-dioxygenase (IDO). IDO entzieht in infizierten Zellen den Toxoplasmen die für sie lebenswichtige Aminosäure Tryptophan. Aufgrund dieses IDO-vermittelten Tryptophanentzugs können Toxoplasmen intrazellulär sich nicht mehr vermehren. Es existiert also eine Vielzahl unterschiedlicher Effektormechanismen. Bei einigen Zelltypen, wie den Neuronen, den vielleicht wichtigsten Zellen für persistierende *Toxoplasma*-Zysten, ist bisher noch völlig unklar, wie der Parasit kontrolliert wird. Trotz der Vielfalt der Effektormechanismen und der Diskussion darüber, ob die in der Maus gefundenen Effektormoleküle überhaupt von Relevanz für den Menschen sind, gibt es, wie erwähnt, einen wichtigen gemeinsamen Induktor: IFN- $\gamma$  (Abbildung 4).

Während NK Zellen nur in der sehr frühen Phase der Infektion wichtige IFN- $\gamma$ -Produzenten sind, stellen *T. gondii*-spezifische CD4- und CD8-T-Lymphozyten IFN- $\gamma$  sowohl in der akuten als auch chronischen Phase der Infektion her /12, 13/. Dabei konnten wir unter Verwendung transgener Parasiten, die das Modellantigen  $\beta$ -Galactosidase entweder als sezerniertes oder zytoplasmatisches Antigen selektiv in Tachyzoiten oder

Bradyzoiten exprimierten, zeigen, dass nur sezerniertes in Tachyzoiten exprimiertes Antigen zur Induktion  $\beta$ -Galactosidase-spezifischer CD8-T-Zellen führt /14/. Offensichtlich sind es vor allem also die Tachyzoiten, die von *T. gondii*-spezifischen CD8-T-Zellen sowohl in systemischen Organen als auch dem Gehirn erkannt werden.

**STOP! HALT! WIE DIE ANTI-PARASITÄRE IMMUNREAKTION BEGRENZT WIRD, DAMIT DER WIRT SICH NICHT SELBER UMBRINGT**

Eine Gefahr der anti-parasitären Immunantwort ist, dass der Wirt zuviel des Guten tut und sich selber mit einer zu heftigen Immunreaktion schadet. Einen solchen Vorgang nennt man dann Immunpathologie. Bei der Toxoplasmose ist diese Gefahr durchaus gegeben, da der Erreger ja dem Immunsystem immer wieder entkommt, persistiert und damit das Immunsystem auch fortlaufend stimuliert. Da die Verhinderung einer überschießenden Immunantwort etwas sehr wichtiges für Wirt und Parasit ist, gibt es mehrere Mechanismen mittels derer das Immunsystem herunterreguliert wird. Zwei davon sollen im Folgenden exemplarisch vorgestellt werden: Die schon erwähnte DC-Paralyse und die Induktion der Produktion immunsuppressiver Zytokine, insbesondere Interleukin (IL)-10.

Wie kommt die DC-Paralyse zustande? *Toxoplasma*-Antigen induziert in DCs die Produktion von Lipoxin (LX) A4, einem Arachidonsäuremetaboliten, das durch einen 5-Lipoxygenase-abhängigen Stoffwechselweg hergestellt wird (Abbildung 5) /10/. Dieses Lipoxin A4 inhibiert in DCs die IL-12-Produktion. Dass dieser Regulationsweg in vivo tatsächlich von Bedeutung ist, konnte in Mäusen gezeigt werden, die keine 5-Lipoxygenase mehr exprimieren konnten. Fehlte die durch 5-Lipoxygenase und Lipoxin A-induzierte Herunterregulation der IL-12- und IFN- $\gamma$ -Produktion, verstarben die Tiere an einer Schädigung des Gehirns durch eine zu massive Entzündungsreaktion. Sie hatten zwar nur wenige *Toxoplasma*-Zysten im Gehirn – verstarben also nicht an einer insuffizienten Erregerkontrolle – jedoch eine zu starke pro-inflammatorische Immunantwort. Die durch Toxoplasmen induzierte Lipoxin A4-Produktion ist ein weiteres Beispiel dafür, wie Toxoplasmen den Wirt manipulieren, um in ihm zu überleben.

Bereits in der Frühphase der Infektion muss die anti-parasitäre Immunantwort begrenzt werden, um eine Immunpathologie zu verhindern. Eine ganz entscheidende Rolle spielt hier das Zytokin IL-10 /15/. IL-10 kann von zahlreichen Zellen produziert werden, darunter auch T-Lymphozyten und Makrophagen. Nach Infektion mit *T. gondii* kommt es parallel zur Induktion der IL-12- und IFN- $\gamma$ -Produktion rasch zu einer Produktion von IL-10. Diese IL-10 deaktiviert partiell Funktionen von T-Zellen und Makrophagen und verhindert so eine exzessive Produktion pro-inflammatorischer Zytokine. Fehlt die IL-10-Produktion verstirbt der infizierte Wirt innerhalb weniger Tage an der Infektion, wobei die überschießende Immunreaktion

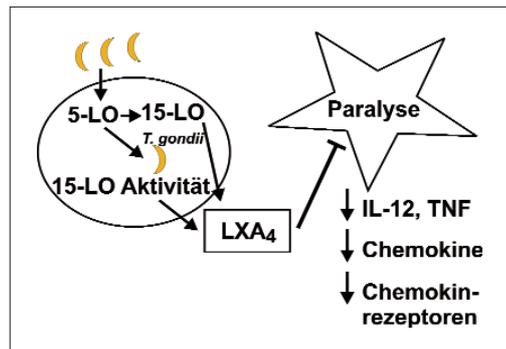


Abbildung 5  
Lipoxin A4 (LXA4) mediierte Immunparalyse von DCs. Nach Exposition mit Toxoplasmen oder Toxoplasma-Antigen wird in Wirtszellen 5-Lipoxygenase (LO) exprimiert. Über weitere Zwischenschritte wie 15-LO und eine 15-LO-ähnliche Aktivität von *T. gondii* wird LXA4 hergestellt und sezerniert. LXA4 vermittelt ein anti-inflammatorisches Signal an DCs und Makrophagen, welche daraufhin ihre Zytokin- und Chemokinproduktion reduzieren sowie weniger Chemokinrezeptoren exprimieren.

insbesondere die Leber schädigt und deren Stoffwechsel lahm legt. Wie schon bei der DC/IL-12-Deaktivierung beschrieben, kommt es in Abwesenheit von IL-10 aufgrund der massiven Produktion von IFN- $\gamma$  und TNF zu einer exzellenten Parasitenkontrolle, aber dies alleine reicht eben nicht, um das Überleben des Wirtes zu ermöglichen. In Zusammenarbeit mit Kollegen der Universität Köln und der Gesellschaft für Biotechnologische Forschung (Braunschweig) konnten wir kürzlich herausfinden, dass T-Zellen auf jeden Fall IL-10 herstellen müssen, um eine tödliche Immunpathologie im Modell der Toxoplasmose der Maus zu verhindern /16/. Ob auch zusätzlich Makrophagen IL-10 produzieren müssen, ist derzeit Gegenstand der Forschung.

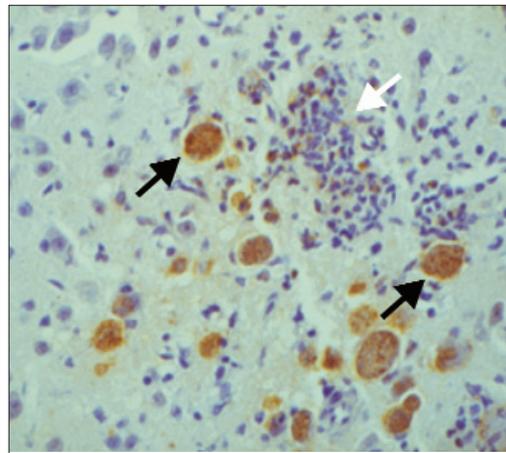


Abbildung 6  
Toxoplasma-Enzephalitis einer Maus. Nach oraler Infektion mit Toxoplasma-Zysten gelangen Tachyzoiten in das Gehirn. Unter dem Druck der Immunantwort, vor allem von IFN- $\gamma$ , wandeln sich die Tachyzoiten in Bradyzoiten um, die sich in den braun dargestellten Zysten befinden (schwarze Pfeile). Als Zielzellen der Zysten dienen vor allem Neurone und Astrozyten. Begleitet sind die Toxoplasmen von einem entzündlichen Infiltrat, das aus Makrophagen, CD4- und CD8-T-Zellen besteht (weißer Pfeil). Anti-*T.gondii* Immunhistochemie, Gegenfärbung mit Hämalaun.

**MÉNAGE À TROIS: DIE INTERAKTION VON TOXOPLASMEN, DEM IMMUNSYSTEM UND HIRNEIGENEN ZELLEN**

Damit Toxoplasmen in infizierten Mikrogliazellen, der hirneigenen Makrophagenpopulation, Astrozyten und Neuronen erfolgreich kontrolliert werden können, muss auch im Gehirn ausreichend IFN- $\gamma$ -produziert werden. Dies geschieht dadurch, dass IFN- $\gamma$ -produzierende *T. gondii*-spezifische CD4- und CD8-T-Zellen in das durch den Parasiten infizierte Gehirn einwandern. Im gesunden, nicht-infizierten Gehirn finden sich praktisch keine T-Lymphozyten. Bei der *Toxoplasma*-Enzephalitis kommt es aber zu einer massenhaften Einwanderung von T-Zellen in das Gehirn (Abbildung 6) /17/. Dabei müssen die T-Zellen eine Barriere überwinden, die so genannte

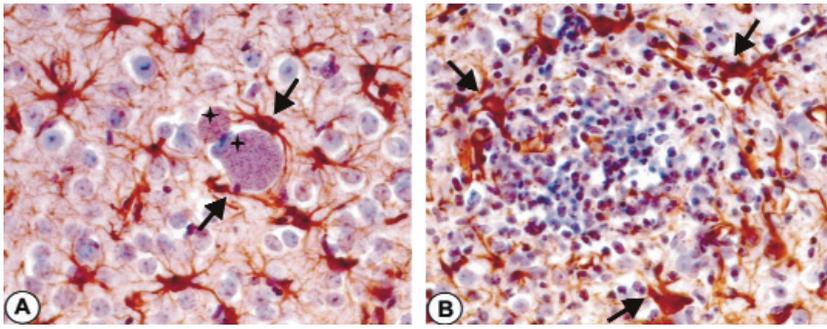


Abbildung 7  
Aktivierung von GFAP+ Astrozyten bei der Toxoplasma-Encephalitis.  
A: Zwei Toxoplasma-Zysten (schwarze Sterne) sind von hochaktivierten GFAP+ Astrozyten (schwarze Pfeile) engmaschig umgeben.  
B: Ein entzündlicher Herd mit Toxoplasmen ist ringförmig von GFAP+ Astrozyten umgeben (Pfeile). Die GFAP-Expression der Astrozyten verhindert die weitere Ausbreitung der Toxoplasmen und sorgt dafür, dass die Encephalitis örtlich begrenzt bleibt. Anti-GFAP Immunhistochemie, Gegenfärbung mit Hämalaun.

Blut-Hirn-Schranke, die den Einstrom von Zellen und Molekülen in das Gehirn exakt reguliert und kontrolliert. Die Überwindung der Barriere wird den T-Zellen dadurch ermöglicht, dass auf den Wänden der Blutgefäße, die ein Bestandteil der Blut-Hirn-Schranke sind, Rezeptoren exprimiert werden, an welche die T-Zellen andocken können. Nachfolgend wandern die T-Zellen durch die Wand des Blutgefäßes und gelangen geleitet von Chemokinen, stark anziehend wirkenden Molekülen, quasi „Duftstoffen“, an den Ort der Parasitenvermehrung im Gehirn. Vor Ort induziert das IFN- $\gamma$  der T-Zellen dann die zuvor diskutierten anti-parasitären Effektormechanismen in Mikrogliazellen und Astrozyten. Ob IFN- $\gamma$  auch für die Kontrolle von Toxoplasmen in Neuronen entscheidend ist, ist derzeit noch offen. In der Zellkultur konnten wir zumindest keinen Hinweis darauf gewinnen, dass IFN- $\gamma$  hier das Wachstum der Toxoplasmen hemmt. Möglicherweise induziert aber IFN- $\gamma$  in benachbarten Zellen (Astrozyten, Mikrogliazellen) Effektormoleküle, die nach Kontakt mit Neuronen in diesen einen indirekt durch IFN- $\gamma$  medierten Schutz entfalten.

IFN- $\gamma$  bewirkt aber nicht nur eine Kontrolle und Elimination der Toxoplasmen aus infizierten Zellen, sondern sie induzieren im Gehirn auch die Umwandlung von schnell replikativen Tachyzoiten in sich langsam vermehrende Bradyzoiten, die dann in Form von Zysten in Neuronen und Astrozyten dauerhaft persistieren können.

Warum entkommen eigentlich Bradyzoiten bzw. *Toxoplasma*-Zysten der Immunantwort? Diese Frage ist noch nicht geklärt, aber es gibt verschiedene Hypothesen. Zum einen sind Neurone eine besondere Zelle, die i. d. R. keine Rezeptoren exprimiert, die eine direkte Interaktion mit CD4- oder CD8-T-Zellen erlaubt. Durch das Fehlen dieser Moleküle können vor allem zytotoxische CD8-T-Zellen *T. gondii*-infizierte Neurone nicht erkennen und mittels ihrer ausgeschütteten lytischen Granula töten.

Damit IFN- $\gamma$  seinen Schutz entfalten kann, werden durch IFN- $\gamma$  auch weitere Zytokine induziert. So ist z. B. TNF, das erst durch IFN- $\gamma$  in hohem Maße im Gehirn induziert wird, ebenfalls unabdingbar, um Toxoplasmen im Gehirn zu kontrollieren. Auch ein weiteres Molekül der TNF-Familie, Lymphotoxin (LT)- $\alpha$ , ist essentiell zum Schutz gegenüber einer *Toxoplasma*-Ence-

phalitis /18/. Sowohl TNF als auch LT- $\alpha$  binden dabei an einen zellgebundenen Rezeptor, den TNF-Rezeptor I. Fehlt dieser TNF-Rezeptor I, kann trotz der Produktion von IFN- $\gamma$ , TNF- und LT- $\alpha$  das Wachstum intrazerebraler Toxoplasmen nicht kontrolliert werden /19/. Die Parasiten vermehren sich dann in den hirneigenen Zellen ungehemmt und zerstören diese. Bemerkenswert ist, dass bei Mäusen mit fehlendem TNF, LT- $\alpha$ , NO und TNFR I die Kontrolle der Toxoplasmen in allen Organen ungestört verläuft und es nur im Gehirn zu einer völlig insuffizienten Parasitenkontrolle kommt. Das Gehirn scheint also der Kriegsschauplatz der Infektion zu sein, an dem das Immunsystem all seine Waffen auffahren muss, um den Gegner in Schach zu halten. Sind die Reihen des Immunsystems an entscheidenden Positionen gelichtet, Stellen, die in anderen Organen ohne Bedeutung sind, gewinnen die Toxoplasmen unweigerlich die Oberhand und überwinden ihren Wirt.

Warum nimmt das Gehirn diese beschriebene Sonderstellung ein? Der Grund ist nicht genau geklärt. Möglicherweise liegt der Schlüssel darin, dass im Gehirn Zellen infiziert werden, gemeint sind hier die Neurone, die nur über ganz unzureichende eigene immunologische Mechanismen verfügen und daher auf vermehrte externe Stimulation durch benachbarte Mikrogliazellen, Astrozyten und T-Zellen angewiesen sind. Die Beobachtung, dass Neurone besonders vulnerabel gegenüber Infektionen sind, gilt auch für zahlreichen Viren, wie z. B. das *Herpes simplex*-Virus I, das ebenfalls in Neuronen persistiert.

Hirneigene Zellen werden aber nicht nur von Toxoplasmen infiziert, sondern sie leisten auch einen wichtigen Beitrag zur Regulation der intrazerebralen Immunantwort. So stellen Astrozyten als einzige Zellpopulation im Gehirn während der *Toxoplasma*-Encephalitis das Chemokin *crg-2/IP-10* her. Dieses Molekül sezernieren Astrozyten in unmittelbarer Nähe *T. gondii*-infizierter Zellen und locken damit T-Zellen und Makrophagen genau an die Orte, an denen sich der Eindringling vermehrt. Ebenso werden die Astrozyten in solchen Läsionen durch IFN- $\gamma$  aktiviert und vergrößern sich. Dabei exprimieren sie in ihrem Zellinneren besonders prominent ein Molekül des Zellgerüsts, das saure Gliafaserprotein (GFAP) und stark GFAP-positive Astrozyten bilden praktisch einen Ringwall um Infektionsherde, die Toxoplasmen beherbergen (Abbildung 7). Fehlt den Astrozyten dieses GFAP durch genetische Manipulationen, so vergrößern sie sich nicht mehr adäquat und können den beschriebenen Ringwall um die Infektionsherde nicht mehr ausbilden. In der Konsequenz führt dies zu einer Ausweitung der entzündlichen Infiltrate und einer deutlich erhöhten intrazerebralen Parasitenzahl.

Neben den Astrozyten wird auch die Mikroglia massiv bei der *Toxoplasma*-Encephalitis aktiviert. Es gibt kaum eine weitere Infektion des Gehirns, bei der solch eine massive Mikrogliaaktivierung zu beobachten ist. Dabei exprimiert

die Mikroglia eine Vielzahl immunologisch relevanter Zelloberflächenmoleküle, die eine Interaktion mit T-Zellen ermöglichen. Ebenso sezerniert die Mikroglia eine Vielzahl von Zytokinen (z. B. IL-1, IL-6, IL-10, IL-12, TNF) und Chemokinen (z. B. RANTES). Durch die parallele Expression dieser immunologischen Wirkmechanismen nimmt die Mikroglia zusammen mit den Makrophagen eine zentrale Stellung bei der *Toxoplasma*-Encephalitis ein. Und zwar nicht nur bei der direkten Kontrolle von *T. gondii*, sondern auch bei der Regulation der intrazerebralen Immunantwort. Als Beispiel sei hier genannt, dass Mikroglia und Makrophagen gemeinsam aktiv die Proliferation intrazerebraler T-Zellen inhibieren und so verhindern, dass *T. gondii*-spezifische T-Zellen durch fortlaufende Stimulation mit persistierenden *Toxoplasma*-Antigen nicht kontinuierlich weiter proliferieren. Die Inhibition der ungetriggerten Proliferation von T-Zellen ist ein wichtiger Schritt, mit dem Mikrogliazellen und Makrophagen das Gehirn vor einer Überbordung durch IFN- $\gamma$ -produzierende T-Zellen und damit einer Immunpathologie schützen. Ebenso verhindert diese Restriktion der intrazerebralen T-Zellproliferation auch die Generierung von T-zellulären Autoimmunantworten gegen hirneigene Moleküle, die aufgrund des Zelltodes *Toxoplasma*-infizierter Zellen des Gehirns regelmäßig freigesetzt werden.

#### EIN MÖGLICHER ZUSAMMENHANG ZWISCHEN TOXOPLASMA-INFESTION UND SCHIZOPHRENIE?

Da *T. gondii* im Gehirn persistiert, stellt sich die Frage, ob diese Persistenz klinisch immer asymptomatisch ist oder ob es auch bei einigen Menschen zu *T. gondii*-induzierten neurologischen oder psychiatrischen Krankheiten kommt. Gemeint ist hier nicht etwa die Entwicklung einer reaktivierten *Toxoplasma*-Encephalitis bei immundefizienten AIDS-Patienten, sondern die „normale“ Persistenz von Toxoplasmen im Gehirn immunkompetenter Personen und deren Assoziation zu Erkrankungen des Gehirns.

In der Tat ist ein Zusammenhang zwischen Schizophrenie oder Seropositivität gegenüber *T. gondii* beschrieben worden [20]. Seropositivität heißt, dass bei einem Menschen spezifisch gegen *T. gondii* gerichtete Antikörper (IgG, IgM, oder IgA) nachgewiesen werden. Besitzt ein Mensch also Antikörper gegen *T. gondii*, ist er vermutlich chronisch infiziert. In einigen Studien wurde nun beobachtet, dass Patienten mit Schizophrenie häufiger *T. gondii* seropositiv sind als Personen, die nicht an einer Schizophrenie leiden. Diese Berichte kulminierten Ende 2003 in einer Übersichtsarbeit im Journal „*Emerging Infectious Diseases*“, das vom hochangesehenen Center of Disease Control (Atlanta, USA) publiziert

wird. In dieser Arbeit wird vorsichtig der Vermutung Ausdruck verliehen, dass ein Teil der Fälle von Schizophrenie durch eine *Toxoplasma*-Infektion mit verursacht sein könnten. Als Ursache wird spekuliert, dass eine zerebrale Toxoplasmose zu erhöhten Dopaminspiegel im Gehirn führt und dies die Entwicklung einer Schizophrenie begünstigt. Als Konsequenz aus diesen Beobachtungen werden derzeit Studien geplant, in denen Patienten mit Schizophrenie mit Antibiotika behandelt werden, die das Wachstum von Toxoplasmen inhibieren.

Keinesfalls soll an dieser Stelle eine Panik gegen Toxoplasmen herbeigeredet werden. Zum Thema Toxoplasmose und Schizophrenie wurden zahlreiche Studien durchgeführt und nur in einem Teil der Fälle konnte eine Korrelation zwischen Schizophrenie und Toxoplasmose hergestellt werden. Im anderen Teil eben nicht. Ebenso ist ca. 1/3 der Weltbevölkerung mit *T. gondii* infiziert und fast alle diese Menschen leiden nicht an einer Schizophrenie. Ebenso ist die überwiegende Mehrheit der Patienten mit Schizophrenie *T. gondii* seronegativ, d. h., nicht mit *T. gondii* infiziert. Zusammenfassend ist zu sagen, dass also der Zusammenhang zwischen Toxoplasmose und Schizophrenie sehr kontrovers erörtert wird. Von Mikrobiologen wird bei den zuvor diskutierten Studien vor allem die zum Teil nicht ganz korrekte Durchführung bzw. Bewertung der *Toxoplasma*-Serologie kritisiert.

#### AUSBLICK

Die vorliegende Übersichtsarbeit soll einen kleinen Einblick in die faszinierende Interaktion von einem Parasiten mit seinem Wirt liefern. Zugleich macht diese Arbeit deutlich, dass noch viele offene Fragen in Zellbiologie und Immunologie, ja praktisch in allen Detailbereichen existieren. Zur Klärung dieser Fragen sind weitere Untersuchungen notwendig, die aufgrund des Modellcharakters der Toxoplasmose für andere Infektionen von grundlegender Bedeutung sind. Meine Arbeitsgruppe fokussiert dabei auf einer Erweiterung unseres Verständnisses der Mechanismen wie Toxoplasmen im Zentralnervensystem persistieren, wie Astrozyten und Neurone von Tachy- und Bradyzoiten manipuliert werden bzw. welche Signaltransduktionswege von ihnen ab- und angeschaltet werden und wie das Immunsystem im Zusammenspiel mit dem Gehirn Toxoplasmen im Gehirn kontrolliert. Um im letzteren Bereich Fortschritte zu erzielen, verwenden wir Mäuse, denen gezielt wichtige Kandidatengene in Astrozyten und Neuronen ausgeschaltet wurden. Mit diesem Ansatz lässt sich selektiv die Funktion dieser Zellen in dem komplexen Szenario einer chronisch persistierenden Encephalitis charakterisieren.

## Literaturhinweise

- /1/ Montoya, J.G., and O. Liesenfeld. 2004. Toxoplasmosis. *Lancet* 363:1965-1976.
- /2/ Luft, B.J., and J.S. Remington. 1988. AIDS commentary. Toxoplasmic encephalitis. *J. Infect. Dis.* 157:1-6.
- /3/ Meissner, M., D. Schlüter, and D. Soldati. 2002. Role of *Toxoplasma gondii* myosin A in powering parasite gliding and host cell invasion. *Science* 298:837-840.
- /4/ Sibley, L.D. 2004. Intracellular parasite invasion strategies. *Science* 304:248-253.
- /5/ Lingelbach, K., and K.A. Joiner. 1998. The parasitophorous vacuole membrane surrounding *Plasmodium* and *Toxoplasma*: an unusual compartment in infected cells. *J. Cell Sci.* 111:1467-1475.
- /6/ Sinai AP, P. Webster P, K.A. Joiner KA. 1997. Association of host cell endoplasmic reticulum and mitochondria with the *Toxoplasma gondii* parasitophorous vacuole membrane: a high affinity interaction. *J Cell Sci.* 110:2117-28.
- /7/ Payne, T.M., R.E. Molestina, and A.P. Sinai. 2003. Inhibition of caspase activation and a requirement for NF- $\kappa$ B function in the *Toxoplasma gondii*-mediated blockade of host apoptosis. *J. Cell Sci.* 116:4345-4358.
- /8/ Molestina, R.E., T.M. Payne, I. Coppens, and A.P. Sinai. 2003. Activation of NF- $\kappa$ B by *Toxoplasma gondii* correlates with increased expression of anti apoptotic genes and localization of phosphorylated I $\kappa$ B to the parasitophorous vacuole. *J. Cell Sci.* 116:4359-4371.
- /9/ Denkers, E.Y., L. Kim, and B.A. Butcher. 2003. In the belly of the beast: subversion of macrophage proinflammatory signalling cascades during *Toxoplasma gondii* infection. *Cell. Microbiol.* 5:75-83.
- /10/ Aliberti, J., D. Jankovic, and A. Sher. 2004. Turning it on and off: regulation of dendritic cell function in *Toxoplasma gondii* infection. *Immunol. Rev.* 201:26-34.
- /11/ Taylor, G.A., and A. Sher. 2004. p47 GTPases: regulators of immunity to intracellular pathogens. *Nature Rev. Immunol.* 4:100-109.
- /12/ Suzuki, Y., M.A. Orellana, R.D. Schreiber, and J.S. Remington. 1988. Interferon- $\gamma$ : the major mediator of resistance against *Toxoplasma gondii*.
- /13/ Gazzinelli, R., Y. Hu, S. Hieny, A. Cheever, and A. Sher. 1992. Simultaneous depletion of CD4+ and CD8+ T lymphocytes is required to reactivate chronic infection with *Toxoplasma gondii*. *J. Immunol.* 149:175-180.
- /14/ Kwok, L.Y., S. Lütjen, S. Soltek, D. Soldati, D. Busch, M. Deckert, and D. Schlüter. 2003. The induction and kinetics of antigen-specific CD8 T cells are defined by the stage specificity and compartmentalization of the antigen in murine toxoplasmosis. *J. Immunol.* 170:1949-1957.
- /15/ Gazzinelli, R.T., M. Wysocka, S. Hieny, T. Schariton-Kersten, A. Cheever, R. Kuhn, W. Müller, G. Trinchieri, and A. Sher. 1996. In the absence of endogenous IL-10, mice acutely infected with *Toxoplasma gondii* succumb to a lethal immune response dependent on CD4+ T cells and accompanied by overproduction of IL-12, IFN- $\gamma$  and TNF- $\alpha$ . *J. Immunol.* 157:798-805.
- /16/ Roers A, Siewe L, Strittmatter E, Deckert M, Schlüter D, Stenzel W, Gruber AD, Krieg T, Rajewsky K, Müller W. 2004. T Cell-specific inactivation of the interleukin-10 gene in mice results in enhanced T cell responses but normal innate responses to lipopolysaccharide or skin irritation. *J Exp Med.* 200):1289-97.
- /17/ Schlüter, D., J. Löhler, M. Deckert, H. Hof, and G. Schwendemann. 1991. *Toxoplasma* encephalitis of immunocompetent and nude mice: immunohistochemical characterization of *Toxoplasma* antigen, infiltrates and major histocompatibility complex gene products. *J. Neuroimmunol.* 31:185-198.
- /18/ Schlüter, D., L.Y. Kwok, S. Lütjen, S. Soltek, S. Hoffmann, H. Koerner, M. Deckert. 2003. Both lymphotoxin- $\alpha$  and TNF are crucial for control of *Toxoplasma gondii* in the central nervous system. *J. Immunol.* 170:6172-6182.
- /19/ Deckert-Schlüter, M. H. Bluethmann, A. Rang, H. Hof, and D. Schlüter. 1998. Crucial role of TNF receptor type 1 (p55), but not of TNF receptor type 2 (p75), in murine toxoplasmosis. *J. Immunol.* 160:3427-3436.
- /20/ Torrey, E.F., and R.H. Yolken. 2003. *Toxoplasma gondii* and schizophrenia. *Emerg. Infect. Dis.* 9:1375-1380.
- /21/ Groß, U. 2004. Prävalenz und Public-Health-Aspekte der Toxoplasmose. *Bundesgesundheitsbl. Gesundheitsforsch. Gesundheitsschutz* 7:692-697.



### Prof. Dr. med. Dirk Schlüter,

geboren 1964 in Essen, 1984-1990 Studium der Humanmedizin an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf und an der Universität-Gesamthochschule Essen. 1992 Promotion „Immunpathologische und immunregulatorische Aspekte der Toxoplasma-Encephalitis der immunkompetenten und athymischen Maus“ (Note: summa cum laude). 1990-1992 Arzt im Praktikum an

der Neurologischen Universitätsklinik Essen, 1992-2004 wissenschaftlicher Assistent und Hochschuldozent am Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene der Fakultät für Klinische Medizin Mannheim der Universität Heidelberg. 1997 Facharzt für „Medizinische Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie“, 1997 Habilitation und Erteilung der Venia Legendi für „Medizinische Mikrobiologie und Immunologie“. Seit 1.7.2004 C3-Professur für Infektionsimmunologie am Institut für Medizinische Mikrobiologie der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg. Seit 1995 kontinuierlich Finanzierung der Forschung durch Sachbeihilfen der Deutschen Forschungsgemeinschaft in verschiedenen Förderprogrammen. Gutachtertätigkeit für den Schweizerischen Nationalfonds, die Deutsche Forschungsgemeinschaft und verschiedene internationale Fachzeitschriften.