

I. INHALTSVERZEICHNIS

II. ZUSAMMENFASSUNG	1
III. SUMMARY	3
1. EINLEITUNG.....	5
1.1. DAS IMMUNSYSTEM: DIE ADAPTIVE IMMUNANTWORT	5
1.2. B-ZELL-AKTIVIERUNG	6
1.2.1. T-ZELL-ABHÄNGIGE B-ZELL-AKTIVIERUNG: DIE KEIMZENTRUMSREAKTION	7
1.2.1. T-ZELL-UNABHÄNGIGE ANTIKÖRPERPRODUKTION	9
1.3. SCHUTZIMPFUNGEN	10
1.3.1. ENTWICKLUNG UND WIRKUNGSWEISEN VON SCHUTZIMPFUNGEN	10
1.3.2. IMPFVERSTÄRKUNG DURCH ADJUVANZIEN	11
1.4. WURMINFEKTIONEN UND IMMUNMODULATION	12
1.4.1. PATHOLOGIE UND IMMUNANTWORT IN DER WURMINFEKTION	12
1.4.1. HELMINTHEN-INDUZIERTER IMMUNMODULATION UND IMPFWIRKSAMKEIT	13
1.5. <i>LITOMOSOIDES SIGMODONTIS</i> (CHANDLER, 1931) ALS TIERMODELL FÜR HUMANE FILARIOSEN	14
1.5.1. IMMUNANTWORT GEGEN <i>L. SIGMODONTIS</i> IN DER MAUS.....	16
1.6. FRAGESTELLUNG DER ARBEIT	17
2. ERGEBNISSE	19
2.1. EINFLUSS EINER <i>L. SIGMODONTIS</i> -INFEKTION AUF DIE HUMORALE IMMUNANTWORT NACH VAKZINIERUNG	19
2.1.1. EINFLUSS VERSCHIEDENER ENTWICKLUNGSSTADIEN VON <i>L. SIGMODONTIS</i> AUF DIE VAKZINIERUNG MIT TD-MODELL-AG	19
2.1.2. EINFLUSS EINER BEENDETEN <i>L. SIGMODONTIS</i> -INFEKTION AUF DIE VAKZINIERUNG	27
2.1.3. EINFLUSS DER <i>L. SIGMODONTIS</i> -INFEKTION AUF DIE VAKZINIERUNG MIT TI-MODELL-AG	31
2.2. MECHANISMUS DER NEMATODEN-VERMITTELTE SUPPRESSION	32
2.2.1. EINFLUSS DER <i>L. SIGMODONTIS</i> -INFEKTION AUF DIE AG-INDUZIERTEN B-ZELLEN UND T _{FH}	33
2.2.2. IDENTIFIZIERUNG DER SUPPRESSIONS-VERMITTELNDEN ZELLPOPULATION.....	37
2.3. MAßNAHMEN ZUR VERBESSERUNG DER IMPFANTWORT BEI VORLIEGENDER NEMATODEN-INFEKTION	43

3. DISKUSSION	48
3.1. EINFLUSS DER INFEKTION MIT <i>L. SIGMODONTIS</i> AUF DIE EFFIZIENZ VON VAKZINIERUNGEN IN BALB/C-MÄUSEN.....	48
3.1.1. EINFLUSS DER VERSCHIEDENEN LEBENSSTADIEN VON <i>L. SIGMODONTIS</i> AUF DIE IMPFANTWORT	48
3.1.2. DIE INFEKTION MIT <i>L. SIGMODONTIS</i> SUPPRIMIERT DAS IMMUNSYSTEM LANGANHALTEND	50
3.2. DER MECHANISMUS DER NEMATODEN-VERMITTELTEN SUPPRESSION	52
3.2.1. DIE <i>L. SIGMODONTIS</i> -INFEKTION SUPPRIMIERT DIE T_H1 - UND T_H2 -ANTWORTEN	53
3.2.2. DIE <i>L. SIGMODONTIS</i> -INFEKTION BEHINDERT DIE T_H -ZELLEN, NICHT DIE B-ZELLEN	53
3.2.3. $CD4^+FOXP3^-$ T-ZELLEN VERMITTELN DIE LANGANHALTENDE SUPPRESSION IN DER <i>L. SIGMODONTIS</i> -INFEKTION	57
3.3. MAßNAHMEN ZUR VERBESSERUNG DER IMPFANTWORT BEI VORLIEGENDER NEMATODEN-INFEKTION	60
3.3.1. EINE MEDIKAMENTÖSE ENTWURMUNG HAT KEINEN EFFEKT AUF DIE NEMATODEN-INDUZIERTES SUPPRESSION	60
3.3.2. EINE IMPFVERSTÄRKUNG HEBT DIE NEMATODEN-VERMITTELTE SUPPRESSION AUF.....	61
3.4. AUSBLICK	63
4. MATERIAL UND METHODEN	67
4.1. MATERIALIEN	67
4.1.1. LABORGERÄTE UND VERBRAUCHSMITTEL.....	67
4.1.2. CHEMIKALIEN UND REAGENZIEN	69
4.1.3. ANTIKÖRPER.....	70
4.1.4. TIERE UND PARASITEN.....	71
4.1.5. KULTURMEDIENTEN, PUFFER UND STAMMLÖSUNGEN.....	72
4.1.6. KITS	74
4.1.7. SOFTWARE	74
4.2. METHODEN.....	74
4.2.1. BIOCHEMISCHE METHODEN	74
4.2.1.1. Herstellung von Albendazol.....	74
4.2.1.2. Proteinmarkierung mit Alexa Fluor® 647	74
4.2.1.3. Proteinbestimmung.....	74
4.2.1.4. Nachweis von Immunglobulinen	75
4.2.2. ZELLBIOLOGISCHE METHODEN	75
4.2.2.1. Allgemeine Bedingungen	75
4.2.2.2. Präparation muriner Milz- und Lymphknotenzellen.....	76

4.2.2.3. Präparation muriner peripherer Blutzellen	76
4.2.2.4. Bestimmung der Zellzahl	76
4.2.2.5. Kultur von Milz- und Lymphknotenzellen.....	76
4.2.2.6. Durchflusszytometrische Analysen (FACS-Färbung).....	77
4.2.3. TIERHALTUNG, ZUCHT UND BEHANDLUNG	79
4.2.3.1. Laborzyklus von <i>L. sigmodontis</i>	79
4.2.3.2. Infektion der Mäuse mit <i>L. sigmodontis</i>	79
4.2.3.3. Bestimmung der Parasitämie	79
4.2.3.4. Isolierung der MF aus dem peripheren Blut.....	80
4.2.3.5. Vakzinierung mit Modell-Ag	80
4.2.3.6. Herstellung von <i>L. sigmodontis</i> -Extrakt	80
4.2.3.7. Behandlung der Mäuse mit <i>L. sigmodontis</i> -Extrakt.....	81
4.2.3.8. Behandlung der Mäuse mit Albendazol (ABZ)	81
4.2.3.9. Gewinnung von Serum	81
4.2.4. STATISTIK.....	81
5. LITERATUR	82
6. PUBLIKATIONSLISTE	96
DANKSAGUNG	97
EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG	98