

## 5 Zusammenfassung

Schon bald nach der Entdeckung des erworbenen Immunschwächesyndroms (AIDS) des Menschen stellte sich heraus, daß eine Enzephalopathie zu den Hauptkomplikationen dieser durch HIV verursachten Infektionserkrankung zählt. Zahlreiche Untersuchungen befassen sich seitdem mit verschiedenen Fragestellungen zur Pathogenese und Therapie der HIV-assoziierten Demenz. Da das menschliche Gehirn im Infektionsverlauf unerreichbar bleibt, wird in diesem Zusammenhang an Tiermodellen gearbeitet. Dabei steht die experimentelle Infektion von Rhesusaffen (*Macaca mulatta*) mit dem simianen Immundefizienzvirus (SIV) im Mittelpunkt.

Ziel dieser Arbeit war es, neuropathologische Alterationen, die zwischen 1994 und 1998 in den Gehirnen von 12 SIV-infizierten Rhesusaffen des DPZ in Göttingen aufgetreten waren, retrospektiv histologisch und immunhistochemisch zu untersuchen. Es sollten das Ausmaß, die Art der Veränderungen und die beteiligten Zellen charakterisiert werden. Weiterhin sollte ermittelt werden, ob ein Zusammenhang zum Verlauf der Erkrankung bestand und welchen Einfluß Apoptose auf das Geschehen ausübte. Als Vergleichstiere dienten 5 SIV-infizierte Rhesusaffen, die unter den gleichen Haltungsbedingungen, mit den gleichen SIV-Isolaten über identische Inokulationsrouten infiziert wurden und einen langsamen Krankheitsverlauf aufwiesen, sowie zwei nicht infizierte Rhesusaffen.

Als wesentliche Ergebnisse lassen sich folgende Aussagen treffen:

1. Bei den SIV-infizierten Rhesusaffen mit pathologischen Veränderungen im Gehirn handelte es sich um Tiere mit einem schnellen Krankheitsverlauf.
2. Die neuropathologischen Alterationen traten ausschließlich in Abhängigkeit von einer immunhistologisch verifizierten SIV-Antigenbelastung im ZNS auf.
3. Es ließen sich vier Formen an Veränderungen unterscheiden, die allein oder parallel im Gewebe vorkamen, wobei es sich um granulomatöse Entzündungen unter Beteiligung von Riesenzellen, Entzündungen mit perivaskulärer Ausbreitung, entzündliche Vorgänge an den Meningen und um Demyelinisierung der weißen Substanz handelte.

4. Die SIV-induzierte Neuropathologie ging mit erhöhter Anzahl an apoptotischen Zellen einher.
5. Es wurden keine opportunistischen Infektionen oder Neoplasien im ZNS festgestellt.

Die SIV-induzierte Neuropathologie dieser Rhesusaffen des DPZ glich der des HIV-infizierten Menschen. Die experimentell infizierten Affen stellen somit ein geeignetes Tiermodell für die Neuro-AIDS-Forschung dar. Durch die Korrelation der SIV-induzierten Neuropathologie mit einem schnellen Krankheitsverlauf und durch die mögliche Selektion solcher „rapid progressors“ vor der experimentellen Infektion, besteht die Möglichkeit gezielt die Anzahl dieser Tiere für die Untersuchungen zu erhöhen. Der Grund für diese Korrelation ist mit der vorliegenden Arbeit nicht zu klären und hängt wahrscheinlich mit genetischen Faktoren (z. B. MHC-II-Allele) zusammen.

## 6 Summary

Katrin Schmidt

### **Neuropathological alterations in SIV infected rhesus monkeys.**

Shortly after the discovery of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) of humans, an encephalopathy was found to be a main complication of this HIV-induced infectious disease. Since that time numerous investigations have dealt with questions of pathogenesis and therapy of HIV associated dementia. Because the human brain parenchyma is not accessible to sampling during the course of disease, animal models were developed in this context, in particular the experimental infection of rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) with the simian immunodeficiency virus (SIV).

This study aimed to carry out a retrospective histological and immunohistochemical analysis of neuropathological alterations that occurred from 1994 - 1998 in the brains of 12 SIV-infected rhesus monkeys at the German Primate Center (DPZ) in Göttingen. One objective was to determine the extent and type of alterations and participant cell types. Additionally, possible connections to the course of disease and the role of apoptosis during these events were to be established. 5 SIV-infected rhesus monkeys, which were infected under equal conditions of husbandry with the same isolates of SIV and using identical routes of inoculation, and which all showed slow progress of disease were used as a comparison, plus a further 2 uninfected control rhesus monkeys.

The following results were obtained:

1. SIV-infected rhesus monkeys showing pathological alterations in the brain were animals with rapid disease progression.
2. Neuropathological alterations exclusively occur where SIV antigen could be immunohistochemically verified.
3. Four types of alterations were distinguished, that were found separate or parallel in the brain parenchyma: granulomatous inflammation with giant

cells, inflammation with perivascular orientation, inflammatory involvement of the meninges and demyelination of the white matter

4. The SIV-induced neuropathology was associated with an increased number of apoptotic cells.
5. Opportunistic infections and neoplasia in the CNS could not be demonstrated.

The SIV-induced neuropathology of these DPZ rhesus monkeys shows similarities to that of HIV-infected humans. These experimentally infected monkeys therefore represent a suitable animal model for investigations of Neuro-AIDS. Because of the correlation between SIV induced neuropathology and rapid disease progression and because of possible selection of such rapid progressors before experimental infection, the possibility exists for a specific increase of the number of these animals available for investigation. The reason for this correlation remains unclear and is likely connected with genetic factors (e. g. Mhc class II alleles)