

5. Zusammenfassung

Einige asiatische Makakenpezies entwickeln nach experimenteller Infektion mit dem simianen Lentivirus SIV ein dem humanen AIDS analoges Immundefizienzsyndrom. Die offensichtlichen virologischen und klinischen Übereinstimmungen machen es zu einem potenten Tiermodell für die unterschiedlichsten Fragestellungen in Bezug auf die humane Erkrankung.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die Augen von insgesamt 36 Makaken aus dem Deutschen Primatenzentrum (DPZ) histologisch, immunhistochemisch und ultrastrukturell untersucht. Abhängig vom verwendeten Virusisolat wurden die Tiere in insgesamt 4 Gruppen (Ia-c;II;III;IV) eingeteilt. 11 Affen erhielten SIVmac32H (angezüchtet auf der humanen T-Zelllinie C8166 = Ia); in 5 Fällen erfolgte die Infektion mit SIVmac32H/spl (kultiviert auf Affenmilzzellen = Ib); SIVmac251/MPBMC (angezüchtet auf peripheren Affenblutmonozyten =Ic) wurde bei 7 Tieren eingesetzt.

6 Makaken der Gruppe II wurden mit SIVmac239 infiziert. In drei Fällen (Gruppe III) wurde HIV-2 verwendet. Als Kontrollen dienten die Augen von 4 nicht infizierten Makaken (IV).

Bei der histologischen Untersuchung ließen sich bei 16 der 46 untersuchten Augen der Gruppe I Alterationen nachweisen, wobei vordere lympho-plasmazelluläre Uveitiden die Hauptmanifestation darstellten. Neben diffusem Verteilungsmuster konnte in einigen Fällen eine lymphfollikelartige Aggregation beobachtet werden. Ähnliche Alterationen ließen sich auch bei Tieren der anderen Gruppen mit Ausnahme der Kontrolltiere nachweisen. Die für die HIV-Infektion typische ischämische Retinopathie ließ sich bei keinem der Makaken histologisch nachweisen, so daß in dieser Hinsicht deutliche Unterschiede zwischen beiden Erkrankungen zu bestehen scheinen.

Bei einem SIVmac239-infizierten Rhesusaffen wurden desweiteren Merkmale einer neuroophthalmologischen Läsion in Form einer wahrscheinlich Adenovirus-induzierten Neuritis nervi optici mit multifokalen, basophilen intranukleären Einschlüßkörperchen beobachtet. Eine solche ist bisher weder für den Menschen noch den Makaken als isolierte Manifestation beschrieben worden.

Immunhistochemisch ließ sich SIV-Antigen bei 9 der 23 mit SIVmac251-Isolaten infizierten Tieren nachweisen. Zwei der Affen wiesen hierbei eine Infektion nervalen Gewebes in Form des Nervus opticus sowie der Ziliarnerven auf. In beiden Fällen war zusätzlich eine Riesenzellbildung zu beobachten. Die Netzhaut erwies sich lediglich bei einem Tier SIV-Antigen positiv, wobei analog zu Untersuchungen bei der HIV-Infektion die infizierten Zellen innerhalb der inneren Körnerschicht lokalisiert waren.

Weitere infizierte Zellen fanden sich sowohl in der vorderen Uvea (4 Tiere) wie auch im Bereich der Chorioidea (3 Tiere), was als weitere Übereinstimmung zur HIV-Infektion gewertet werden kann. In einem Fall konnte auch im Bereich des Ziliarkörpers eine Riesenzellformation dargestellt werden.

Innerhalb des Konjunktiva-assoziierten lymphatischen Gewebes (CALT) ließ sich SIV-Antigen vornehmlich im Bereich der T-Zell-reichen parakortikalen Follikelmantelzonen lokalisieren.

Die für die AIDS-Erkrankung diskutierte Infektion von Endothelzellen ließ sich bei einem Makaken bestätigen, bei welchem Antigen innerhalb der Endothelien der Choriocapillaris nachgewiesen werden konnte.

T-Lymphozyten ließen sich innerhalb verschiedener Areale des Auges nachweisen, so daß sie neben Makrophagen, welche allein aufgrund zellmorphologischer Kriterien beurteilt wurden, als mögliche Zielzellen in Betracht kamen.

Hinweise auf ein mögliches Immunkomplexgeschehen mit extravaskulären Ablagerungen von IgG und/oder C3 ergaben sich im Verlaufe dieser Arbeit nicht. So war in Fällen eines positiven Nachweises jeweils auch das Plasmaprotein Fibrinogen perivaskulär vorhanden, so daß die Reaktionen auf eine unspezifische Erhöhung der Gefäßpermeabilität zurückgeführt wurden.

Bei der elektronenmikroskopischen Untersuchung konnten bei einem Tier innerhalb des CALT extravaskuläre Virionen mit typischer Lentivirusmorphologie nachgewiesen werden.

Im Rahmen dieser Arbeit konnten somit sowohl Unterschiede wie aber auch Übereinstimmungen zur HIV-Infektion dargestellt werden, wobei letztere in erster Linie den immunhistochemischen Antigen-Nachweis betrafen. Abweichungen scheinen hingegen in Hinblick auf die patho-histologischen Alterationen im Verlaufe der Erkrankung zu bestehen. Mit gewissen Einschränkungen kann die SIV-Infektion der Rhesusaffen somit auch für das Organsystem Auge als geeignetes Tiermodell für die HIV-Infektion des Menschen angesehen werden.

Summary

Henrik Ross (1997): Immunohistochemical and ultrastructural findings in the eyes of rhesus monkeys after experimental SIV infection.

An immunodeficiency syndrome comparable to human AIDS disease can be induced in some asian macaque species after experimental infection with the simian lentivirus SIV. The obvious similarities concerning virological and clinical parameters make it a useful animal model for studying human disease.

In this study the eyes of 36 macaques from the German Primate Center (DPZ) were examined histologically, immunohistochemically and ultrastructurally. With regard to virus isolates used in this study animals were classified into 4 groups (Ia-c;II;III;IV): 11 animals received SIVmac32H (cultured on human T-cell line C8166 =Ia); in 5 cases SIVmac32H/spl (grown on a monkey spleen cell line =Ib) was used; 7 animals were infected with SIVmac251/MPBMC (virus culture was performed on monkey peripheral blood mononuclear cells =Ic). 6 macaques of group II received SIVmac239. Three times HIV-2 has been used (group III). The eyes of 4 not infected animals were used as controls.

Histological analysis revealed alterations in 16 of 46 eyes from animals of group I, which presented mainly as lympho-plasmacellular infiltrates in the anterior uvea. Beside diffuse infiltrates some macaques showed follicular aggregation of the same cell type. Similar findings could be observed in monkeys of the other groups apart from controls. An ischemic retinopathy characteristic for the HIV infection was not obvious in any of the cases and could therefore be regarded as a main difference between the two syndromes. One rhesus monkey infected with SIVmac239 showed features of a neuro-ophthalmologic lesion consisting of an Adenovirus induced optic neuritis with multifocal basophilic intranuclear inclusion bodies. Such a manifestation has yet neither been described for man nor for monkeys.

By immunohistochemical staining SIV antigen could be detected in 9 of 23 animals of the SIVmac251 group. Two of the macaques revealed infection of nervous tissue in that antigen was detected in optic and ciliary nerves. In both cases formation of multinucleated giant cells was obvious. Retinal tissue showed positive staining only in one animal. Comparable to HIV infection positive cells were located in the inner nuclear layer of the retina.

More infected cells could be demonstrated in the anterior uvea (4 animals) and chorioidal tissue (3 animals). These findings agree with reports published for the HIV infection. Additionally one macaque showed evidence of giant cell formation in the ciliary body.

SIV antigen in conjunctiva associated lymphoid tissue was predominantly located in the T-cell rich paracortical areas of follicle mantle zones.

Infection of endothelial cells discussed for human disease could be confirmed in one case in which antigen was detected in endothelial cells of the choriocapillaris.

T-lymphocytes were distributed throughout all areas of the eye examined. These and macrophages identified by morphological criteria were regarded as potential target cells.

Examination revealed no evidence for an immune complex disease with extravascular deposition of IgG and/or C3 in any of the animals. Positive staining was always accompanied by perivascular deposition of the plasma protein fibrinogen, so that an increased vascular permeability was made responsible for the latter results.

Ultrastructural analysis revealed extravascular virus particles with typical lentivirus morphology in the CALT of one animal.

In conclusion this study demonstrates similarities and differences between the human HIV and the simian SIV infection. While similarities predominantly refer to immunohistochemical results, differences exist in patho-histological manifestations during the course of the disease. Therefore with some restrictions the SIV infection of rhesus monkeys seems to be a useful animal model for studying ocular changes in HIV-infected human patients.