



FAKULTÄT FÜR
NATURWISSENSCHAFTEN

Magdeburg, den 14. Januar 2022 /D. Vogt

BEKANNTMACHUNG

Am Mittwoch, den 23. Februar 2022 um 15:00 Uhr findet im Institut für Inflammation und Neurodegeneration (Haus 21, Seminarraum 2. Ebene [Medizinische Fakultät, Leipziger Straße 44, 39120 Magdeburg]) und als Zoom-Meeting im Promotionsverfahren von

Frau
Rituparna Bhattacharjee, M.Sc.

ehem. Doktorandin LIN Magdeburg

die *öffentliche Verteidigung*
der **DISSERTATIONSSCHRIFT**

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor rerum naturalium (Dr. rer. nat.)

statt.

Titel der Dissertation:

„Sequestration of infected red blood cells and reduced venous efflux precede excessive inflammatory responses in experimental cerebral malaria“

Promotionskommission:

- Vorsitzende: Prof. Dr. Ildiko Dunay
Universität Magdeburg, FME/ Inst. f. Inflammation u. Neurodegeneration
- Gutachter: apl. Prof. Dr. Eike Budinger
Universität Magdeburg, FNW/IBIO & LIN Magdeburg
- Gutachter: Prof. Dr. Bernd Lepenies
Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, Institut für Immunologie
- Kommissionsmitglied: apl. Prof. Dr. Jörg Bock
Universität Magdeburg, FNW/IBIO
- Kommissionsmitglied: apl. Prof. Dr. med. Stefanie Schreiber
Universität Magdeburg, FME/Universitätsklinik für Neurologie

Die **Dissertationsschrift als auch deren Zusammenfassung** liegen **bis zum 22.02.2022** bei Frau Daniela Vogt, FNW/ITP (Universitätsplatz 2, 39106 Magdeburg, Gebäude 20, Raum 301, ☎ 0391/67-58670) **zur Einsichtnahme** (via Zoom) aus.

Interessiertes hochschulöffentliches Publikum ist herzlich dazu eingeladen, an der Verteidigung teilzunehmen. Die Zugangsdaten zum Zoom-Meeting erhalten Sie im Promotionsbüro von Frau Vogt. Es wird um Kontaktaufnahme per E-Mail gebeten (fnw-promotion@ovgu.de).

Prof. Dr. Ildiko Dunay
Vorsitzende der Promotionskommission

Bhattacharjee, Rituparna, M. Sc.

Dissertation title: Sequestration of infected red blood cells and reduced venous efflux precede excessive inflammatory responses in experimental cerebral malaria

Summary

Cerebral malaria (CM) is a complex neurological complication of severe malaria caused by *Plasmodium falciparum*. Sequestration of infected red blood cells to the brain vasculature and excessive inflammatory responses in the brain are the key features of CM pathogenesis. Recent imaging studies have established edema development with rise in intracranial pressure as an indicator of fatal CM outcome. However, the link between sequestration of infected red blood cells, excessive inflammation and edema development remains elusive till date. In the present study, *in vivo* neuroimaging techniques, SPECT/CT and MRI, followed by immunohistochemistry stainings and quantitative reverse transcription-PCR measurements were performed on the mouse model of experimental cerebral malaria (ECM) investigating the rapid progression of the disease starting from an early stage. Sequestration of infected red blood cells, especially in the regions of large draining veins, was observed as the primary event of ECM pathogenesis, present already at a neurologically asymptomatic stage. Reduction of cerebral venous efflux and impaired perfusion in the territories of large draining veins and sinuses ensued, also from the early stage, which worsened with disease progression. In comparison, activation of astrocytes, microglia, endothelial cells and accumulation of leukocytes like CD8⁺ T cells were observed mostly at a later stage in the neurologically sick mice. Simultaneously, a pro-inflammatory storm of cytokines and chemokines could be detected at this late phase of ECM. Also, a disturbance in rostral migratory stream was observed, from an early stage, which could lead to an impairment in neurogenesis. Severe bilateral edema developed in the white matter tracts of the fatally sick mice. Collectively, the present study suggests direct effect of infected RBC sequestration on the spatiotemporal patterns of edema development by venous efflux reduction while excessive inflammation appears at a later stage.

Bhattacharjee, Rituparna, M. Sc.

Titel der Dissertation: Die Sequestrierung von infizierten roten Blutkörperchen und verminderter venöser Abfluss gehen exzessiven Entzündungsreaktionen bei experimenteller zerebraler Malaria voraus

Zusammenfassung

Die zerebrale Malaria (ZM) ist eine komplexe neurologische Komplikation der durch *Plasmodium falciparum* verursachten schweren Malaria. Die Sequestrierung von infizierten roten Blutkörperchen in die Hirngefäße und exzessive Entzündungsreaktionen im Gehirn sind die Hauptmerkmale der ZM-Pathogenese. Neuere bildgebende Studien haben zudem die Entwicklung eines Ödems mit Anstieg des intrakraniellen Drucks als Indikator für einen tödlichen Ausgang der ZM etabliert. Der Zusammenhang zwischen der Sequestrierung infizierter roter Blutkörperchen, der exzessiven Entzündung und der Entwicklung eines Ödems ist jedoch bis heute nicht geklärt. In der vorliegenden Arbeit wurden *in vivo* bildgebende Verfahren (SPECT/CT und MRT), gefolgt von immunhistochemischen Färbungen und quantitativen Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktions Messungen (qRT-PCR) am Mausmodell der experimentellen zerebralen Malaria (EZM) durchgeführt, um das rasche Fortschreiten der Erkrankung ab einem frühen Stadium zu untersuchen. Als primäres Ereignis der EZM-Pathogenese wurde die Sequestrierung infizierter roter Blutkörperchen, insbesondere in den Regionen der großen ableitenden Venen, beobachtet, die bereits in einem neurologisch asymptomatischen Stadium auftrat. Eine Reduktion des zerebralen venösen Blutflusses und eine Beeinträchtigung der Perfusion in den Regionen der großen ableitenden Venen und der Sinusse folgten, ebenfalls ab dem Frühstadium, was sich mit dem Fortschreiten der Erkrankung verschlimmerte. Im Vergleich dazu wurden in den neurologisch kranken Mäusen eine Aktivierung von Astrozyten, Mikroglia, Endothelzellen und eine Akkumulation von Leukozyten wie CD8⁺ T-Zellen meist zu einem späteren Stadium beobachtet. Gleichzeitig konnte in dieser späten Phase ein proinflammatorischer Sturm von Zytokinen und Chemokinen nachgewiesen werden. Ebenfalls in einem bereits frühen Stadium wurde eine Störung des rostralen migratorischen Stroms beobachtet, was zu einer Beeinträchtigung der Neurogenese führen könnte. In den Bahnen der weißen Substanz der präfinalen Mäuse entwickelten sich schwere, bilaterale Ödeme. Insgesamt deutet die vorliegende Studie auf einen direkten Einfluss der Sequestrierung infizierter Erythrozyten auf das räumlich-zeitliche Muster der Ödementwicklung durch eine Reduktion des venösen Abflusses hin, während eine exzessive Entzündung in einem späteren Stadium auftritt.