



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Beteiligung von CD4⁺ und CD8⁺ T-Lymphozyten an der systemischen Primär- und Sekundärinfektion der Leber mit *Candida albicans*

Autor: Martin Zoz
Einrichtung: Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. T. Nichterlein

Candida albicans ist in den letzten Jahrzehnten zu einem häufigen Erreger nosokomialer Infektionen geworden. Vor allem die systemische Manifestationsform stellt eine vitale Bedrohung für die steigende Anzahl immunkompromittierter Patienten dar.

In dieser Arbeit wurde am tierexperimentellen Modell die Beteiligung von CD4⁺ und CD8⁺ T-Lymphozyten an der systemischen Primär- und Sekundärinfektion der Leber mit *Candida albicans* untersucht. Balb/c Mäuse wurden mit einer subletalen Dosis von *Candida albicans* Blastokonidien infiziert. Die Ergebnisse sollten zur Klärung der Frage beitragen, ob es nach ausgestandener Primärinfektion zur Ausbildung einer zellulären Immunität kommt, die den Infektionsablauf der Sekundärinfektion in der Leber beeinflusst.

Unsere Ergebnisse zeigten deutliche Unterschiede im Verlauf der Primär- und Sekundärinfektion. Bei Sekundärinfektion zeigte sich ein signifikant schnellerer Abfall der Keimzahlen in der Leber. Außerdem kam es parallel zu einem immunhistologisch nachweisbaren, signifikant höheren Einstrom von T-Lymphozyten. In immunhistologischen Schnitten zeigten sich bei der zweiten Auseinandersetzung mit dem Keim deutlich kleinere Infiltrate um die Hefezellen mit einer größeren Anzahl von T-Lymphozyten und einer geringeren Anzahl von Granulozyten. Besonders deutlich war dies 48h nach Infektionsbeginn. Bei Bestimmung der Aktivierungsmarker CD43 auf CD4⁺ und CD122 auf CD8⁺ T-Lymphozyten zeigte sich bei Sekundärinfektion 2 Tage nach Infektionsbeginn ein höheres Aktivitätsniveau als bei Primärinfektion. Außerdem produzierten diese Lymphozyten vermehrt Zytokine, was sich mit Hilfe einer flowcytometrischen Analyse nachweisen ließ. Eines dieser Zytokine war IFN- γ , welches in der Lage ist phagozytierende Zellen zu aktivieren. Zur Bestätigung unserer Versuchsergebnisse führten wir eine Depletion der CD4⁺ und CD8⁺ T-Lymphozyten durch, die sich bei Primärinfektion nicht auf die Keimzahlen auswirkte, aber bei Sekundärinfektion zu einer signifikanten Zunahme der Keimzahlen in der Leber führte.

Aufgrund dieser Ergebnisse kamen wir zu den folgenden Schlußfolgerungen: Nach ausgestandener systemischer Primärinfektion mit *Candida albicans* kommt es zur Ausbildung einer zellulären Immunität. Aktivierte CD4⁺ und CD8⁺ T-Lymphozyten strömen bei Sekundärinfektion vermehrt ein und aktivieren Phagozyten durch Freisetzung von Zytokinen. Dies führt zu einer schnelleren Keimelimination als bei Primärinfektion. Bestätigt wird dies durch die Zunahme der Keimzahlen bei Depletion der T-Lymphozyten.

Das in dieser Arbeit verwendete tierexperimentelle Modell der systemischen Sekundärinfektion stellt ein wichtiger Schritt im Verständnis der Immunmechanismen bei Patienten dar, die nach stattgehabter Auseinandersetzung mit *Candida albicans* ein zweites Mal mit dem Keim konfrontiert werden.