



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

**Immunhistologischer Nachweis von Immunzellen bei der
disseminierten Infektion mit *Candida albicans***

Autor: Carla Sabine Jung
Einrichtung: Institut für Medizinisch Mikrobiologie und Hygiene
Doktorvater: Prof. Dr. H. Hof

Candida albicans rückte in den letzten Jahren, aufgrund der steigenden Inzidenz an Candida-Infektionen bei immunkomprimierten Patienten, verstärkt in den Mittelpunkt des allgemeinen Interesses. Diese Hefe zählt zu den am häufigsten isolierten Erregern humaner Pilzinfektionen, mit oft letalem Ausgang.

In dieser experimentellen Arbeit sollte der Verlauf der disseminierten *C. albicans* Infektion sowohl im letalen, wie auch im subletalen Fall an immunkompetenten Balb/c Mäusen untersucht werden. Ziel war es, neue Informationen über die immunologischen Abwehrmechanismen der disseminierten *C. albicans*-Infektion zu gewinnen und mögliche Unterschiede zwischen dem letalen und subletalen Verlauf aufzuzeigen und zu erklären.

Wegen der starken Ähnlichkeit der murinen zu der humanen *C. albicans* Infektion wurde die Maus als Tiermodell gewählt. Die Leber wurde als Modell herangezogen, da sie bei einer disseminierten *C. albicans* Infektion meist befallen ist und in der immunkompetenten Maus in der Lage ist, *C. albicans* relativ schnell zu eliminieren.

Phagozyten und T-Lymphozyten konnten in der murinen Leber mittels einer von uns ausgearbeiteten und etablierten immunhistologischen Methode, als Gr-1⁺, Mac-1⁺, CD4⁺ und CD8⁺ Zellen, dargestellt werden. Um Zusammenhänge zwischen Antigen und immunologischer Reaktion aufdecken zu können, kombinierten wir erstmals diese immunhistologische Darstellung mit der PAS-Reaktion zum Nachweis der *C. albicans* Hefezellen in den Leberschnitten. Im zeitlichen Verlauf der Letal- wie der Subletalinfektion bestimmten wir parallel dazu die *C. albicans* Keimzahlen in der murinen Leber. Ergänzend wurde eine TNF- α Bestimmung im Serum sowie eine Flowzytometrische Untersuchung CD8⁺ T-Zellen angeschlossen.

Die *C. albicans* Hefezellen verteilten sich diffus in der Leber. Meist lagen sie in direkter Nachbarschaft zu entzündlichen Infiltraten aus Gr-1⁺, Mac-1⁺, CD4⁺ und CD8⁺ Zellen oder in denselben. Hyphen und Myzelien fanden sich nicht.

Innerhalb der ersten 5 h nach Inokulation einer letalen Dosis von 1×10^7 *C. albicans* Blastokonidien kam es zum gleichzeitigen Anstieg von Gr-1⁺ und Mac-1⁺ Zellen in der murinen Leber. Parallel zum Einstrom der Phagozyten fielen die *C. albicans* Keimzahlen auf ein Drittel ihrer Ausgangswerte. Daraus läßt sich schließen, daß die initiale Entzündungsantwort in der Leber durch neutrophile Granulozyten und Makrophagen bestimmt wird. Phagozyten spielen somit in der Protektion eine wesentliche Rolle. Unsere Ergebnisse unterstützen die Vermutung, daß die Kupffer-Zellen in der Leber einen entscheidenden Beitrag zur Abwehr einer *C. albicans* Infektion in der Leber leisten. Bei der Subletalinfektion kam es synchron zu den Gr-1⁺ und Mac-1⁺ Zellen zu einem Anstieg der CD4⁺ T-Zellen nahezu auf das Vierfache. Die Reaktionsverläufe dieser 3 Zellenarten waren einander sehr ähnlich. Der Anstieg CD8⁺ T-Lymphozyten war signifikant, verglichen mit dem CD4⁺ Zellen, geringer und verzögert. Um den 6. Tag p.i. fanden sich noch 10-20% der initialen *C. albicans* Keimzahl in der Leber. Somit konnte gezeigt werden, daß nicht nur Phagozyten, sondern auch beide T-Lymphozyten, CD4⁺ und CD8⁺, an der Abwehr der systemischen *C. albicans* Infektion in der Leber immunkompetenter Balb/c Mäuse beteiligt sind. Die Flowzytometrische Analyse zeigte am 6. Tag p.i. eine prozentuale Zunahme der CD8⁺ T-Zellen. Gleichzeitig verdoppelten sich die exprimierten IL-2-

Rezeptoren auf den CD8⁺ T-Lymphozyten. Dies läßt die Schlußfolgerung zu, daß die systemische *C. albicans* Infektion zur Aktivierung der CD8⁺ T-Lymphozyten, mit Proliferation der Zellen und Expression des IL-2 Rezeptors auf ihrer Zelloberfläche, führt. Aufgrund der marginalbetonten Lage der CD8⁺ Zellen innerhalb der entzündlichen Infiltrate wird als Wirkmechanismus die Zytokin-vermittelte Rolle und somit die Helferfunktion dieser Zellen favorisiert. Wir nehmen an, daß ein T_H1-Zytokinmuster sowohl bei CD4⁺ als auch bei CD8⁺ T-Lymphozyten vorliegt.

Trotz der Immunkompetenz der Balb/c Mäuse fand sich ab dem 12. Tag p.i. ein Fließgleichgewicht von ungefähr 100 Keimen pro Leber, das sich durch einen persistierenden *C. albicans* Streuherd erklären läßt. Die Niere ist hierfür wahrscheinlich verantwortlich.

Erst kurz vor dem Tod der Mäuse kam es zu einem enormen Anstieg von TNF- α im Serum. Bei der Subletalinfektion ließ sich jedoch kein TNF- α nachweisen. Dies legt die Vermutung nahe, daß TNF- α -vermittelte schockähnliche Effekte für den Tod der Mäuse verantwortlich sind.