

## Einleitung

### 1.1. Allgemeines

Seit der Entdeckung von *Mycobacterium (M.) tuberculosis* durch Robert Koch im Jahre 1882 sind Mykobakterien Gegenstand der medizinischen Forschung. Da der Mensch sich zwar leicht mit *M. tuberculosis* infiziert, die meisten Menschen aber trotz Exposition keine Krankheit entwickeln, liegt der Schluß nahe, daß das Immunsystem bei den meisten Infizierten in der Lage ist, eine mykobakterielle Infektion unter Kontrolle zu halten. Zur Zeit ist jedoch eine weltweite Zunahme der Tuberkulose und das vermehrte Auftreten von anderen Mykobakterien als *M. tuberculosis* als Krankheitsverursacher zu beobachten (1, 2, 48). Neben sozialen, wirtschaftlichen und politischen sind vor allem auch medizinische Ursachen von Bedeutung. Bei letzteren handelt es einerseits um das Auftreten von Resistenzen beim Erreger, andererseits um Störungen des Immunsystems beim Patienten, allen voran AIDS.

Neben *M. tuberculosis* spielen heute auch atypische Mykobakterien, vor allem als opportunistische Erreger bei AIDS, eine bedeutende Rolle (54). Charakteristischerweise sind atypische Mykobakterien gegen die meisten bekannten Antituberkulotika primär resistent. Sie werden auch als MOTT (*Mycobacteria Other Than Tuberculosis*) bezeichnet. Diese Gruppe umfaßt alle Mykobakterien mit Ausnahme der Spezies *M. leprae*, *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. bovis BCG*, *M. microti* und *M. africanum*. Allen MOTT ist ihr fast ubiquitäres Vorkommen in der Umwelt gemeinsam (28, 47).

Infektionen mit MOTT kommen in Deutschland sowohl bei AIDS-Patienten als auch bei HIV-negativen Patienten vor. Krankheitsrelevante Nachweise von MOTT stehen unter den Mykobakterien an zweiter Stelle nach *M. tuberculosis* (80). Die Inzidenz beträgt zur Zeit ca. 10 Fälle auf 100000 Einwohner (0,01%), mit steigender Tendenz

(27, 38). Die Erkrankungen betreffen fast ausschließlich Patienten mit einem geschwächten Immunsystem bzw. einer pulmonalen Vorerkrankung (55).

Vor Ausbruch der AIDS-Pandemie waren nur wenige Fälle von disseminierten Infektionen mit *M. avium* beschrieben. Seitdem steigt die Inzidenz der disseminierten Infektionen an. Die Häufigkeit der Erkrankung durch *M. avium* bei AIDS-Patienten steigt umgekehrt proportional zur CD4+-Lymphozytenzahl im peripheren Blut. Infektionen mit *M. avium* treten in der Regel auf, wenn die Zahl der CD4+-Zellen unter 100/ $\mu$ l im peripheren Blut abgefallen ist (45).

Von den Infektionen mit MOTT verursachen *M. avium* und *M. intracellulare*, welche aufgrund ihrer fast identischen biochemischen Eigenschaften als Mycobacterium-*avium*-Komplex (MAC) zusammengefaßt werden (80, 89), bis zu drei Viertel aller Erkrankungen (48, 49). Etwa 24% der AIDS-Patienten erkranken zur Zeit an einer Infektion mit MAC, und bis zu 53% der Patienten mit AIDS versterben mit schweren disseminierten MAC-Infektionen (59, 60).

## 1.2. Problemstellung

Die konventionelle medikamentöse Therapie der Erkrankungen durch MAC ist aufgrund der multiplen Resistenz von MAC gegen klassische Antituberkulotika deutlich erschwert.

Bei AIDS-Patienten würde daher eine Stärkung der körpereigenen Krankheitsabwehr im Sinne einer Immuntherapie die Prognose wahrscheinlich verbessern. Da die Substitution von funktionsfähigen CD4+-T-Zellen nicht möglich ist, bietet ein gezielter Eingriff möglicherweise Erfolgsaussichten.

Um gezielt eingreifen zu können, ist es aber notwendig, die körpereigenen Schutzmechanismen wie das Granulom nicht nur zu identifizieren, sondern auch ihre Funktionsweise detailliert zu entschlüsseln, um Rückschlüsse auf ihre Rolle bei der Abwehr ziehen zu können.

Das auffälligste histopathologische Korrelat einer Mykobakterien-Infektion ist das Granulom. Bei der M.-avium-Infektion des Menschen lassen sich im wesentlichen zwei verschiedene Formen der granulomatösen Reaktion beobachten: Zum einen die "klassische" Verlaufsform mit Ausbildung von epitheloidzellartigen Makrophagenakkumulationen, wie sie beim immunkompetenten Patienten in der Lunge zu sehen ist; zum anderen die Ausbildung von schlecht abgrenzbaren, meist schaumig aufgetriebenen Histozytenformationen, wie sie bei AIDS-Patienten in der disseminierten Infektion vorkommt (24).

Granulome können im Fall der Tuberkulose lebenslang im immungesunden Menschen persistieren und in ihrem Inneren lebensfähige Mykobakterien beherbergen, ohne daß es zu einer Erkrankung kommt. Da bei mykobakteriellen Infektionen regelmäßig Granulome auftreten, hat man schon früh die Hypothese aufgestellt, daß Granulome für die Infektionsüberwindung von Bedeutung sind (26).

Eine bessere Kenntnis der an der Entstehung und Aufrechterhaltung des Granuloms beteiligten Faktoren und der beteiligten Immunmechanismen, könnte die Grundlagen für eine effizientere Immuntherapie schaffen helfen.

### 1.3. Stand der Forschung

#### 1.3.1. Charakteristik von MAC

M. avium ist ein nicht-sporenbildendes, langsam wachsendes säurefestes Stäbchen. Es ist nicht (oder, nach längerer Bebrütungszeit, nur gering) chromogen. Die gebräuchlichste Einteilung von MAC beruht auf der Serotypisierung. Es sind 28 Serovare beschrieben, in Deutschland sind am häufigsten die Serovare 1, 4 und 9 (80). Die Serovare 1 bis 13 definieren M. avium, die Serovare 14 bis 28 M. intracellulare. In der Kultur läßt sich M. avium anhand seiner Koloniemorphologie weiter differenzieren. Die beschriebenen Formen („smooth, opaque, domed“; „smooth, transparent, flat“; „rough“) sind sich zwar jeweils ähnlich in ihrer

Antituberkulotikaempfindlichkeit und in ihrer Virulenz im Tierversuch, zeigen aber zum Teil auch Reversionen, so daß diese Einteilung nicht sinnvoll erscheint (80).

### 1.3.2. Pathogenese der MAC-Infektion im Menschen

Infektionen mit MAC entstehen primär pulmonal oder primär intestinal. Die disseminierte Infektion bei AIDS erfolgt über den Blutweg, meist nach der Aufnahme der Erreger über den gastrointestinalen Weg (30, 54). Die Mykobakterien penetrieren möglicherweise die Mukosa nach Bindung an Epithelzellen (13, 17, 19, 69) und gelangen von dort aus in die Peyerschen Plaques, die Submukosa und die mesenterialen Lymphknoten (54, 91). Die Dissemination erfolgt zunächst in die Leber und die Milz, später in weitere Organe wie Lunge, Knochenmark und Nieren. Ein Befall des zentralen Nervensystems ist selten.

### 1.3.3. Klinisches Bild der MAC-Infektion im Menschen

#### 1.3.3.1. Bei immunkompetenten Erwachsenen

Die häufigste Infektion mit MAC beim Nicht-AIDS-Patienten ist pulmonale Infektion, welche vorwiegend ältere Menschen betrifft (61). Ihre Erstbeschreibung erfolgte 1943 durch Feldman (39). Die klinische Symptomatik und der Verlauf dieser Infektion ähneln denen der Infektion mit *M. tuberculosis*: Husten, Nachtschweiß, Gewichtsverlust, vermehrte Sputumproduktion, Fieber und Hämoptysen. Im Thoraxröntgenbild ist oft eine Vorschädigung der Lungen durch chronische Bronchitis, Bronchiektasien, Emphysem, Silikose sowie alte, ausgeheilte Läsionen von Tuberkulose oder von Pilzinfektionen sichtbar. Die Infektion mit MAC verursacht überwiegend Infiltrate im Mittellappen und/oder der Lingula (61). Im Sputum kann MAC nach Ziehl-Neelsen-Färbung (ZN-Färbung) mikroskopisch nachgewiesen werden. Die Zuverlässigkeit mikroskopischer Befunde ist allerdings geringer als bei der Tuberkulose (54, 55).

### 1.3.3.2. Bei immunkompetenten Kindern

Atypische Mykobakterien können bei Kleinkindern eine granulomatöse Lymphadenopathie der cervikalen, submandibulären, submaxillären oder präaurikulären Lymphknoten verursachen (10, 52, 68). MOTT machen hierbei 20% der gefundenen Erreger aus, davon sind 75% MAC, der Rest verteilt sich auf andere MOTT wie z.B. *M. malmoeense* und *M. scrofulaceum* (10, 51). Die Infektion verläuft meist langsam, schmerzlos und ist charakteristischerweise unilateral (52). Die Therapie besteht zumeist in einer chirurgischen Sanierung durch Lymphadenektomie, selten werden ausschließlich konservative Verfahren angewandt (52).

### 1.3.3.3. Bei Patienten mit AIDS

Die Infektion mit MAC ist immer noch die häufigste opportunistische Infektion bei Patienten mit AIDS, obwohl der verstärkte Einsatz von antiviralen Medikamenten bei HIV-Infektion zur Zeit zu einer Verschiebung der Inzidenz führt. Bei AIDS-Patienten herrscht eine disseminierte Verlaufsform vor. Der Disseminierung geht eine pulmonale oder intestinale Kolonisation voraus. Die pulmonale Infektion ist durch uncharakteristische Krankheitszeichen wie produktiven Husten, subfebrile Temperaturen und Schwächegefühl gekennzeichnet. Gelegentlich ähnelt das Krankheitsbild einer Lungentuberkulose; Kavernenbildungen bleiben jedoch aus (40).

Die disseminierte Infektion verursacht beim AIDS-Patienten einen fortschreitenden Verfall im Sinne eines Wasting-Syndroms (16). Die Dissemination führt zu einer Hepatosplenomegalie und über den Knochenmarksbefall auch zu einer Anämie (21, 40).

Die Lebenserwartung wird durch die disseminierte Infektion deutlich eingeschränkt (43, 47). Eine Therapie bzw. Prophylaxe führt zu einer Steigerung der Lebensqualität und verlängert das Überleben von AIDS-Patienten (50, 64).

#### 1.3.3.4. Bei immunsupprimierten Nicht-AIDS-Patienten

Vor der AIDS-Pandemie waren disseminierte Infektionen mit MAC selten und betrafen fast ausschließlich Patienten mit maligner oder sonstiger immunsupprimierender Grunderkrankung (20, 73). Insbesondere Patienten mit Haarzell-Leukämie erleiden aus ungeklärter Ursache häufig eine Infektion mit MAC (12). Bei Patienten mit zystischer Fibrose besteht hingegen häufig eine Kolonisation mit MAC, welche in der Regel ohne Krankheitswert ist (62).

#### 1.3.4. Die Abwehrreaktion gegen MAC

##### 1.3.4.1. Phagozytose

MAC kann über verschiedene Rezeptoren phagozytiert werden (C1-, C3-, Fc-, Transferrin-, Fibronectin-, Mannosyl-Fucosyl-Rezeptoren sowie das Monozyten-Integrin  $\alpha\beta3$ ), wobei die relative Bedeutung der einzelnen Bindungswege jedoch unklar ist (18, 22, 79). MAC ist hervorragend an das Überleben in Makrophagen angepasst. *M. avium* widersteht überwiegend der Wirkung von Sauerstoffradikalen und meist auch von Stickoxiden (15, 34). MAC überlebt im Makrophagen unter anderem durch die Verzögerung der Verschmelzung des Phagosoms mit dem Lysosom (23, 90). In den Phagosomen erfolgt die Proliferation der Bakterien (29).

##### 1.3.4.2. Interaktion von T-Zellen und antigenpräsentierenden Zellen

Kennzeichen der Immunantwort auf vitale fakultativ intrazelluläre bakterielle Erreger ist das Zusammenspiel zwischen mononukleären Freßzellen, zu denen auch die Makrophagen gehören, sowie insbesondere CD4+-T-Zellen. Antigenpräsentierende Zellen (APC) phagozytieren Antigen, verarbeiten und präsentieren es. Phagozytierte Bakterien werden von diesen Zellen in der Regel lysiert und die Zellwandbestandteile zusammen mit einem MHC-Molekül der Klasse II präsentiert,

über welches sich CD4+-T-Lymphozyten mittels ihres T-Zell-Rezeptors und des CD4-Moleküls an die APC binden. Danach stimuliert die CD4+-T-Zelle die APC unter anderem durch Interferon-Gamma (IFN $\gamma$ ), um damit ihre Fähigkeit zu erhöhen, Bakterien abzutöten (11).

Neben den spezifischen CD4+-T-Zellen produzieren natürliche Killerzellen (NK-Zellen) und CD8+-Zellen IFN $\gamma$  (9).

#### 1.3.4.3. Granulombildung

Das histopathologische Korrelat einer CD4-vermittelten Immunantwort ist die verzögerte Immunantwort vom Typ IV nach Coombs. Diese ist erstmals als Delayed-Type-Hypersensitivity (DTH) bei Injektion von Tuberkulin in zuvor immunisierte Tiere beschrieben (26). Es kommt zum Einstrom von Leukozyten an den Infektionsort, zu Schwellung und Rötung mit einem Maximum nach 24 - 72 Stunden nach Injektion des Antigens. Im infiziertem Gewebe entspricht dieser Reaktion die Granulombildung, wobei unter einem Granulom die fokale Akkumulation monozytärer Zellen in gut abgrenzbarer, organoide Form verstanden wird. Typischerweise sind zentral liegende Makrophagen von einem Randwall aus Lymphozyten umgeben. In diesem Randwall finden sich CD4+-und CD8+-Lymphozyten. Im Granulom transformieren sich die Makrophagen zu epitheloiden Zellen, andere verschmelzen zu mehrkernigen Riesenzellen, den sogenannten Langhans-Riesenzellen. Für Granulome bei Tbc ist eine zentrale verkäsende Nekrose kennzeichnend (3, 31, 67).

Die Einteilung von Granulomen ist nicht einheitlich. Die gebräuchlichste Einteilung unterscheidet zwischen durch Infektionen und durch Fremdkörper bedingten Granulomen (83, 88). Das Unterscheidungskriterium hierbei ist die An- oder Abwesenheit von Makrophagen-Differenzierungsmerkmalen wie Epitheloidzellen, sowie die Anzahl von Lymphozyten. Eine weitere Einteilung unterscheidet zwischen High- und Low-turnover Granulomen. Die Unterscheidung beruht hierbei auf der Beobachtung, daß die High-turnover Granulome eine gesteigerte Rekrutierung,

Migration, Zellteilung und Zerstörung mononukleärer Zellen zeigen. Es wurde auch eine Unterscheidung in immunologisch und nicht immunologisch ausgelöste Granulome vorgeschlagen (87). Immunologisch ausgelöste Granulome treten z.B. bei Infektion mit *Schistosoma mansoni* auf. Nicht-immunologisch ausgelöste Granulome lassen sich nach dieser Nomenklatur unterscheiden in inaktive Granulome, die um Plastikkügelchen entstehen, und aktive Granulome, die sich nach Injektion von Zellwandbestandteilen von Mykobakterien oder Streptokokken ausbilden.

Die Einteilung der durch Mykobakterien verursachten Granulome hat sich nach dieser Nomenklatur im Laufe der Zeit gewandelt. Ging man früher davon aus, daß allein die Zellwandbestandteile der Mykobakterien für die Granulomentstehung verantwortlich sind, so konnte später bewiesen werden, daß Granulome im murinen Modell der Infektion mit *M.bovis* BCG nach Substituierung von Milzzellen aus zuvor mit BCG immunisierten Mäusen schneller entstehen (26). Im Infektionsmodell mit *M. tuberculosis* und *M. bovis* BCG ist gezeigt worden, daß genetisch resistente Mausstämmen aufgrund der gering ausgeprägten Keimzahlvermehrung nur wenige Granulome bilden (76, 78).

#### 1.3.4.3.1. Granulombildung bei MAC-infizierten immunkompetenten Patienten

Es finden sich in der Regel organisierte Granulome, die gut abgegrenzt in erhaltenem Organgewebe liegen. Zentral liegende, schwach epitheloidförmige Histiozyten werden von einem Lymphozytenrandwall umgeben. Die zentral liegenden Makrophagen enthalten säurefeste Stäbchen in geringen Mengen. Das Granulom ähnelt insgesamt dem Bild bei einer nicht dekompensierten Tuberkulose (49).

#### 1.3.4.3.2. Granulombildung bei MAC-infizierten AIDS-Patienten

Bei der disseminierten Infektion mit MAC in AIDS-Patienten gibt es in der Regel nur schlecht organisierte Granulome, das heißt, es kommt nicht zur epitheloidförmigen



Transformation der Makrophagen, und es fehlen zumeist Langhans-Riesenzellen. Es bilden sich vielmehr histiozytäre Schaumzellen („foamy macrophages“), deren Akkumulation das Organparenchym tumorartig zu verdrängen scheint. Im Zentrum dieser Granulome finden sich kleine, nicht verkäsende Nekrosen mit granulozytären Abräumreaktionen. Auffällig ist hier die große Anzahl säurefester Stäbchen, die innerhalb und außerhalb von Granulomen in Makrophagen färberisch nachgewiesen werden können (40).

#### 1.3.5. Das murine Modell der MAC-Infektion

In der experimentellen Infektion mit intermediär virulenten Stämmen von *M. avium* spielen CD4+-T-Zellen eine Rolle bei der Keimzahlbegrenzung; denn eine Depletion von CD4+-T-Zellen führte zu einem beschleunigten Keimwachstum (16).

In bisherigen Untersuchungen mit hochvirulenten Stämmen von *M. avium* konnte jedoch ein Nachweis für die Induktion spezifisch reagibler CD4+-T-Zellen in dieser Infektion nicht erbracht werden. Es wurde hierbei zwar davon ausgegangen, daß spezifisch reagibler T-Zellen auf jeden Fall zu einer Keimzahlreduktion führen (6, 8), aber in adoptiven Transferexperimenten mit CD4+-T-Zellen wurde nicht nach einer beschleunigten Granulombildung gesucht (84).

In der Infektion mit *Listeria monocytogenes* wurde gezeigt, daß die CD4+-T-Zelle bei der Granulomentstehung eine bedeutende Aufgabe hat (53, 70, 72).

Eine Depletion von CD8+-T-Zellen führt in der experimentellen Infektion mit *M. tuberculosis* zu einem Keimzahlanstieg (42, 65). Bei *M. avium* hingegen wurde in Experimenten mit  $\beta$ 2-m-knock-out-Mäusen, die keine funktionellen CD8+-T-Zellen besitzen, gezeigt, daß das Fehlen von CD8+-T-Zellen nicht zu einem beschleunigten Keimwachstum führt.

In Versuchen mit *M. tuberculosis* zeigten andere Untersucher einen Unterschied in der Granulomentwicklung beim Verlust von funktionstüchtigen CD8+-T-Zellen. In  $\beta$ 2-m-gene-knock-out-Mäusen erschienen die mononukleären Infiltrate weniger scharf fokussiert und waren flächenmäßig diffus (65). In Untersuchungen, bei denen CD8+-T-Zellen depletiert wurden, konnte auf der anderen Seite eine geringer ausgeprägte

Nekrotisierung in einzelnen Läsionen, zusammen mit einer ebenfalls weniger ausgeprägten entzündlichen Infektdemarkation gezeigt werden (66).

Im *M.-avium*-Infektionsmodell mit  $\beta$ 2-m-knock-out-Mäusen waren die Größe der Granulome und die Zahl der Bakterien pro Granulom nicht von denen in der Kontrollgruppe zu unterscheiden (14).

#### 1.3.5.1. Zytokine

Eine wesentliche Rolle bei der Makrophagenaktivierung spielen die Zytokine  $\text{TNF}\alpha$  und  $\text{IFN}\gamma$ . In der SCID-Maus sind beide vorhanden, können jedoch nicht aus T-Lymphozyten stammen. Die SCID-Maus ist daher besonders geeignet, um die Rolle dieser Zytokine ohne den zusätzlichen Einfluß von T-Zellen zu beobachten.

##### 1.3.5.1.1. $\text{TNF}\alpha$

Der Einfluß von  $\text{TNF}\alpha$  auf die Bakteriostase war in In-vitro-Experimenten von der Virulenz des eingesetzten Stammes abhängig (5). In In-vivo-Experimenten führte eine Neutralisation von endogen gebildetem  $\text{TNF}\alpha$  über längere Zeit in der Infektion mit einem niedrigvirulentem *M.-avium*-Stamm zu einem signifikanten Anstieg der Keimzahlen (7, 16).

Die Bedeutung von  $\text{TNF}\alpha$  für die Granulomentstehung ist mehrfach belegt. So ließ sich in mit *Schistosoma-mansoni*-infizierten SCID-Mäusen, die normalerweise kein Granulom um Schistosomeneier herum bilden, durch Gabe von  $\text{TNF}\alpha$  eine Granulombildung auslösen (4). Auch mit  $\text{TNF}\alpha$  beschichtete Agarosekugeln können Granulome auslösen (57).

Kindler et al. (63) zeigten in der murinen Infektion mit *M.bovis* BCG, daß eine frühe Neutralisation von  $\text{TNF}\alpha$  eine deutlichen Verminderung der Granulomzahl bedingte und daß eine Neutralisation zu einem späterem Zeitpunkt zur Auflösung bereits etablierter Granulome führt.

In neueren Experimenten mit  $\text{TNF}\alpha$ -Rezeptor-p55-knock-out-Mäusen bildeten sich bei Infektion mit *Corynebacterium parvum* und mit BCG weniger und kleinere Granulome als in Kontroll-Mäusen (81). In der experimentellen Infektion mit *M.*

avium führte ein funktionelles Fehlen von  $TNF\alpha$  in  $TNF\alpha$ -Rezeptor-p55-knock-out-Mäusen zu einer Verzögerung der Granulomentstehung und zu einer progressiven Nekrose der Granulome (36).

#### 1.3.5.1.2. $IFN\gamma$

Die veröffentlichten Angaben über die antimykobakterielle Wirksamkeit von  $IFN\gamma$  sind unterschiedlich (16, 32, 35, 86).

Bezüglich *M. avium* konnte kürzlich gezeigt werden, daß trotz erhöhtem  $IFN\gamma$ -Spiegel in der murinen Infektion mit einem hochvirulenten Stamm, die Infektion nicht überwunden wird (41). In mit *M. avium* infizierten  $IFN\gamma$ -knock-out-Mäusen kam es zu einem verstärkten Keimwachstum (33).

Bereits andere Autoren (71) konnten eine Rolle von  $IFN\gamma$  in der Granulombildung zeigen. So unterbleibt bei mit hitzegetöteten Listerien injizierten Mäusen nach Behandlung mit  $IFN\gamma$ -neutralisierenden Antikörpern die sonst stattfindende Granulombildung. Auch bei der Erstinfektion mit *Listeria monocytogenes* wird die Granulombildung durch Neutralisation von  $IFN\gamma$  behindert (37).

Auch in  $IFN\gamma$ -knock-out-Mäusen ist die Zahl der mononukleären Foci wesentlich geringer als in immunkompetenten Kontrollmäusen (33). Die T-zellunabhängige Granulombildung, die sonst in SCID-Mäusen stattfindet, ist durch die geringere Produktion von  $IFN\gamma$  verzögert und hinsichtlich der Demarkierung und Differenzierung weniger effektiv als in den Kontrollmäusen.

In Nackt- und SCID-Mäusen können sich nach Infektion mit *M. tuberculosis* und *M. bovis* BCG Granulome ebenfalls unabhängig von T-Zellen bilden (56, 75, 85). Der Mechanismus dieser Granulombildung war bisher unklar.

Mehrere Untersuchungen in verschiedenen Infektionsmodellen haben bewiesen, daß  $CD4^{+}$ -T-Zellen für die spezifisch beschleunigte Granulombildung verantwortlich sind (46, 53, 72, 74).

#### 1.4. Zielstellung

Im murinen Infektionsmodell mit *M. avium* fehlte bisher eine umfassende Beschreibung der zellulären und molekularen Mechanismen der Granulomentwicklung in den infizierten Geweben, und das Ziel der Arbeit war daher, die Mechanismen der Granulombildung bei der Infektion mit MAC aufzuklären.

Es sollte ein reproduzierbares Modell geschaffen werden, das die Verhältnisse bei der Granulombildung nach Infektion mit MAC im Menschen widerspiegelt, denn Erkenntnisse über die Granulomentstehung lassen sich nur im Tiermodell gewinnen. Dies gilt insbesondere für chronische Infektionen. Im Tiermodell ist es möglich, die einzelnen Stadien der Granulomentwicklung zu verfolgen, insbesondere ihre frühen Stadien, die in menschlichem Untersuchungsmaterial sich oft nicht nachweisen lassen. Der Vorteil des Tiermodells gegenüber der In-vitro-Untersuchung liegt darin, daß längere Zeiträume der Granulomentwicklung problemlos erfaßt werden können.

Ein detaillierter Einblick über den Verlauf der Granulombildung bei der Infektion ist von Bedeutung, um später in den Vorgang der Granulombildung eingreifen zu können. Hierzu sollten verschiedene Parameter beobachtet werden:

- i. Im einzelnen sollte der histopathologische Verlauf beobachtet werden, um ein Korrelat für den Verlauf der Erkrankung und der damit verbundenen Histopathologie in die Hände zu bekommen. Denn die Histopathologie ist ein entscheidender Punkt in der Frage der Wirtsreaktion auf *M. avium*.
- ii. Anhand des Bakterienwachstums bei Infektionen mit zwei verschiedenen *M. avium*-Stämmen unterschiedlicher Virulenz sollte dargestellt werden, wie Wirtsmechanismen von Erregereigenschaften bei der Granulombildung abzugrenzen sind. Hierbei sollte die Möglichkeit überprüft werden, ob ein hochvirulenter *M. avium*-Stamm eine andere Immunantwort provoziert als ein Stamm mit niedriger Virulenz.
- iii. Es sollte dann in weiteren Untersuchungen der Einfluß von CD4<sup>+</sup>-T-Zellen und Mediatoren auf die Granulombildung untersucht werden.

## 1.5. Arbeitsplan

Es sollten:

- i. Suszeptible immunkompetente Mäuse mit zwei M.-avium-Stämmen unterschiedlicher Virulenz i.v. infiziert werden, um zunächst die grundlegende Kinetik und Phänomenologie der Granulombildung unter verschiedenen In-vivo-Bedingungen zu dokumentieren;
- ii. T-Zell-Subpopulationen in immunkompetenten Mäusen zu verschiedenen Zeitpunkten depletiert werden, um eine Aussage über den Einfluß dieser Zellen auf die Granulomentstehung zu bekommen;
- iii. immundefiziente Mäuse mit den gleichen M. avium-Stämmen infiziert werden wie die immunkompetenten Mäuse, um in Langzeitversuchen den Verlauf der Infektion bei einer chronischen Störung des Immunsystem beobachten und diese mit den immunkompetenten Mäusen vergleichen zu können und
- iv. im Falle der Granulombildung in immundefizienten Mäusen die Mediatoren IFN $\gamma$  und TNF $\alpha$  ausgeschaltet werden, um eine Aussage über die Rolle der Zytokine bei der T-zell-unabhängigen Granulomentstehung treffen zu können.