

3. Ergebnisse

3.1. Verlauf der intravenösen Infektion mit *M. avium* in immunkompetenten Mäusen

3.1.1. Entwicklung der Keimzahlen (Abb. 1)

Nach Infektion mit SE 01 stiegen die Keimzahlen in den untersuchten Organen bis zur vierten Woche an. Danach war kein weiterer Anstieg zu beobachten, die Keimzahlen stagnierten vielmehr bei etwa 10^6 KBE/Organ. Eine Infektion mit TMC 724 führte hingegen zu einem kontinuierlichen Anstieg der Keimzahlen über die vierte Woche hinaus.

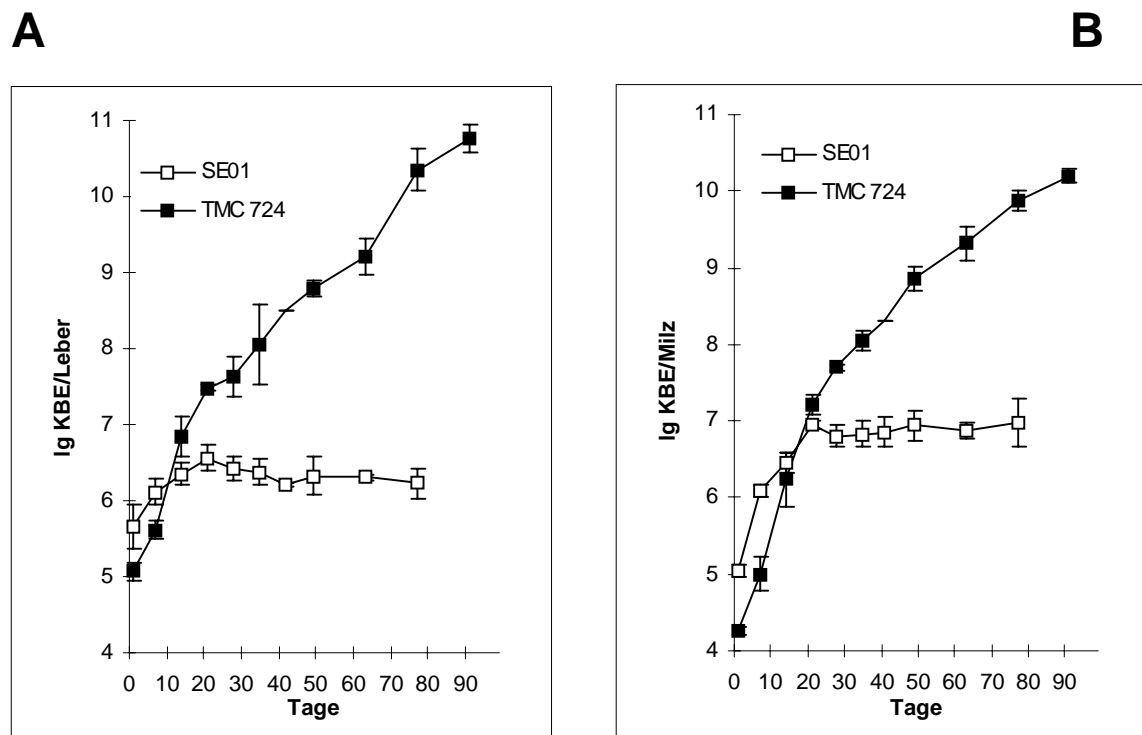


Abb. 1: Infektionsverlauf in Leber (A) und Milz (B). C57BL/6-Mäuse wurden am Tag 0 mit 1×10^5 TMC 724 bzw. 3×10^5 SE 01 i.v. infiziert. Zu den angegebenen Zeitpunkten wurden jeweils vier Mäuse durch zervikale Dislokation getötet und die Zahl der lebenden Bakterien pro Organ ermittelt. Dargestellt sind die Mittelwerte des lg KBE pro Organ \pm Standardabweichung.

Ab der vierten Woche war die Keimzahl in den Organen der mit TMC 724 infizierten Mäuse trotz der geringeren Infektionsdosis höher als in den mit SE 01 infizierten Mäusen. Nach 11 Wochen war die Keimzahl in den mit TMC 724 infizierten Tieren mit etwa 10^9 KBE/Organ fast tausendmal höher als in den mit SE01 infizierten Tieren. Die mit SE 01 infizierten Mäuse lebten noch 6 Monate nach Infektion (grafisch nicht dargestellt). Demgegenüber überlebte nach der Infektion mit TMC 724 keine Maus länger als 20 Wochen.

3.1.2. Entwicklung des Körpergewichts (Abb. 2)

Die mit SE 01 infizierten Tiere verloren während der Infektion nicht an Gewicht; sie zeigten im Gegenteil eine altersabhängige Zunahme.

Bei TMC-724-infizierten Tieren andererseits stellte sich ab der 9. Woche p.i. ein deutlicher Gewichtsverlust ein. Ab einem Gewicht von unter 20 g waren die Mäuse kachektisch, die Bewegungen waren verlangsamt und das Fell struppig. Die mit TMC 724 infizierten Mäuse starben zwischen der 16. und 20. Woche p.i..

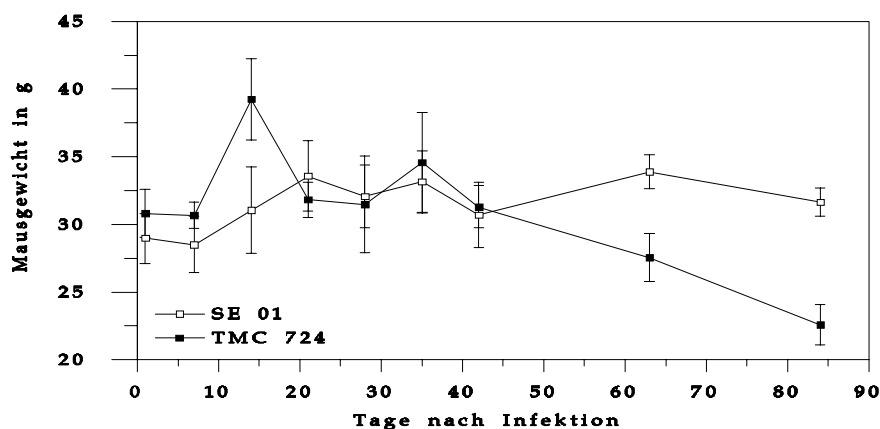


Abb. 2: Entwicklung des Körpergewichts. C57BL/6-Mäuse wurden am Tag 0 mit 1×10^5 TMC 724 bzw. SE 01 i.v. infiziert. Zu den angegebenen Zeitpunkten nach Infektion wurden je vier Mäuse durch zervikale Dislokation getötet und gewogen. Dargestellt ist der Mittelwert des Mausgewichtes \pm Standardabweichung.

3.1.3. Entwicklung des Milzgewichts (Abb. 3)

Das absolute Milzgewicht der mit TMC 724 infizierten Mäuse lag ab der 3. Woche signifikant ($p < 0,01$) über dem Milzgewicht der mit SE 01 infizierten Mäuse, bei welchen die Splenomegalie 0,2 g nie überschritt. Das absolute Milzgewicht der mit TMC 724 infizierten Mäuse lag nach 9 Wochen bei 0,6 g und stieg bis zur 11. Woche nicht weiter an.

Das relative Milzgewicht nahm nach Infektion mit SE 01 bis zur 6. Woche post infectionem (p.i.) stetig zu und stagnierte dann bei einem relativen Gewicht von 0,7%. Bei den mit TMC 724 infizierten Mäusen war der Anstieg des relativen Milzgewichtes in den ersten 6 Wochen gleich bzw. parallel zum Anstieg des Milzgewichtes der mit SE 01 infizierten Mäuse. Das relative Milzgewicht nahm allerdings bis zum Ende des Experiments zu. In der 9. Woche lag das relative Milzgewicht mit 2,2% und in der 11. Woche mit 2,6% signifikant über dem Milzgewicht bei mit SE 01 infizierter Mäusen ($p < 0,01$).

3.1.4. Histologie

Nach der Infektion mit SE01 oder TMC724 wurden Mäuse in regelmäßigen Abständen p.i. getötet und der obere rechte Leberlappen für die Histologie entnommen.

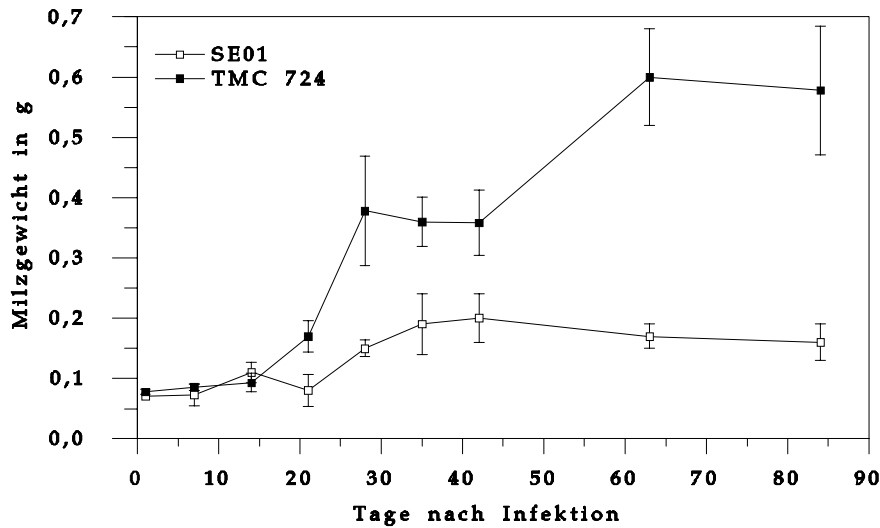
3.1.4.1. Kinetik der Granulomentwicklung

Nach der Infektion mit SE 01 traten zwischen der 2. und 3. Woche erstmals mononukleäre Foci in der Leber auf. Zwischen der dritten und vierten Woche kam es dann zu einem sprunghaften Anstieg der Granulomzahl. Im weiteren Verlauf der Infektion nahmen Zahl und Größe der Granulome nicht weiter zu.

Nach der Infektion mit TMC 724 kam es ebenfalls zwischen der 2. und 3. Woche p.i. zur Granulombildung, mit einem sprunghaftem Anstieg zwischen der 3. und 4. Woche. Im Gegensatz zum Verlauf bei der Infektion mit SE 01 waren aber ein weiteres kontinuierliches Zahl- und Größenzuwachs der Granulome zu beobachten.

Ab der 5. Woche verschmolzen die Granulome miteinander, was eine weitere genaue Auszählung einzelner Granulome unmöglich machte.

A



B

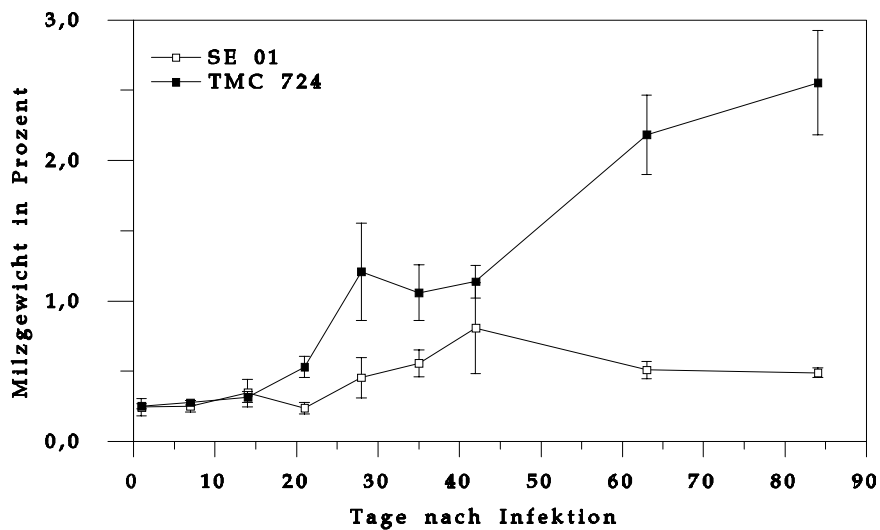


Abb. 3: Entwicklung des Milzgewichts. C57BL/6-Mäuse wurden am Tag 0 mit 1×10^5 TMC 724 bzw. SE 01 i.v. infiziert. Jeweils 4 Mäuse wurden in regelmäßigen Abständen durch zervikale Dislokation getötet, die Milzen gewogen. Das Gewicht wurde dargestellt als Mittelwert \pm Standardabweichung in Gramm (A) oder als Mittelwert \pm Standardabweichung in Prozent vom Gesamtgewicht (B).

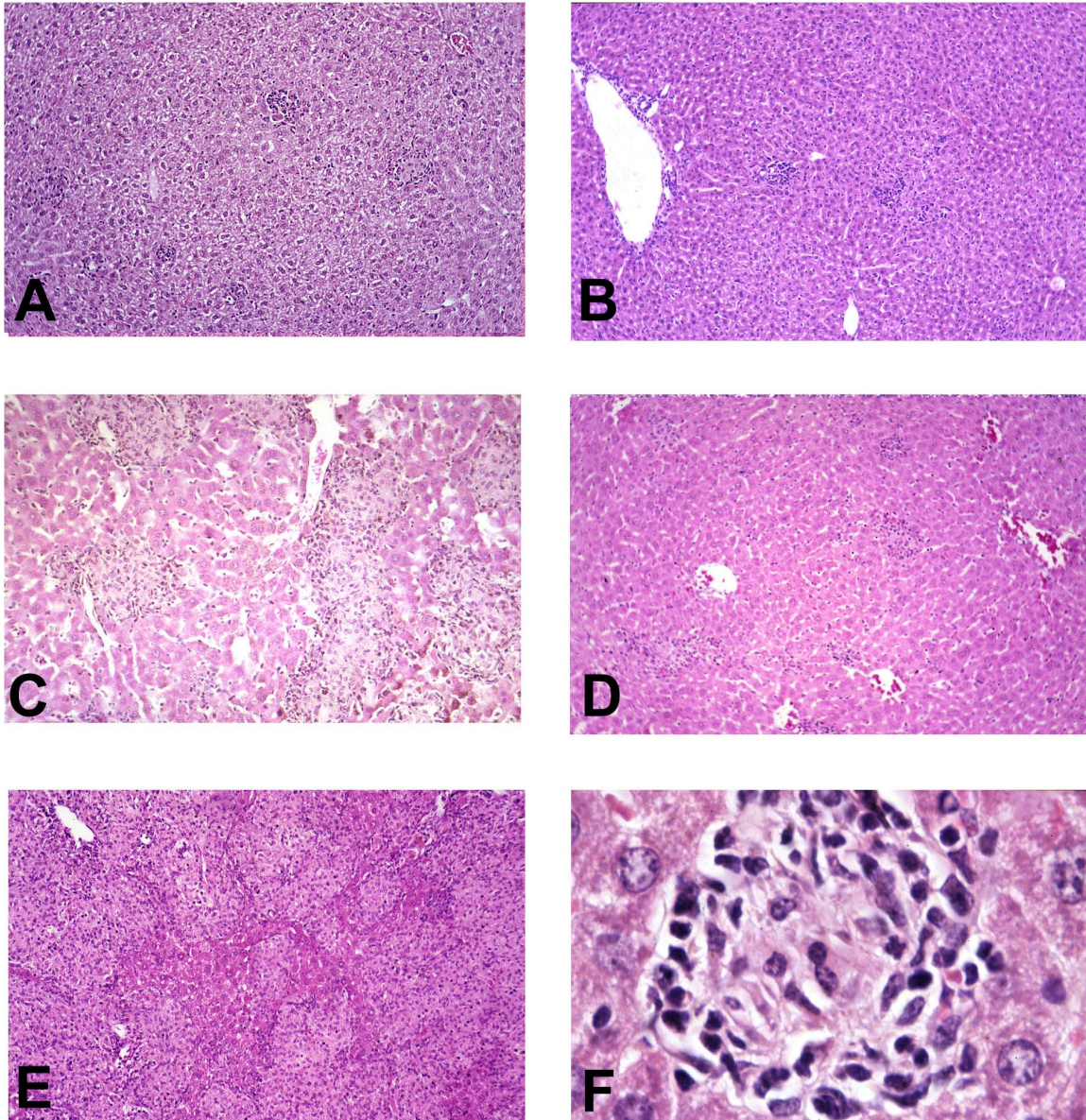


Abb. 4: Histologie nach Infektion mit *M. avium* in der Leber. C57BL/6-Mäuse wurden am Tag 0 mit 1×10^5 TMC724 (Bild A,C und E) bzw. 3×10^5 SE 01 (Bild B, D und F) infiziert. Dargestellt sind Leberschnitte in HE-Färbung 3 Wochen p.i. (Bild A und B), 7 Wochen (Bild C) bzw. 6 Wochen (Bild D) nach Infektion und 11 Wochen (Bild E und F) p.i.. Die Vergrößerung ist 100-fach für Bild A bis E und 400-fach für Bild F.

3.1.4.2. Morphologie der Granulome (Abb. 4)

Zwei Wochen nach Infektion mit SE01 entstanden mononukleäre Foci, die zunächst aus kumulierten Makrophagen bestanden, und bis zur dritten Woche entstand um diese Zellen ein lymphozytärer Randwall. Die Größe der einzelnen Granulome blieb im weiteren Verlauf der Infektion nahezu konstant. Die zentralen Makrophagen wandelten sich zunehmend epitheloidzellartig um. Während des ganzen Infektionsverlaufes waren die Granulome von dem umgebenden Lebergewebe scharf abgegrenzt (Abb.4).

Nach Infektion mit TMC 724 war die Morphologie der Granulome in den ersten drei Wochen nach der Infektion vergleichbar mit dem Bild nach Infektion mit SE01. Nach Infektion mit TMC 724 unterblieb aber die Differenzierung der Makrophagen. Die Größe der Granulome nahm ständig zu, und das Lebergewebe wurde zunehmend verdrängt. Nach 13 Wochen war die von Granulomgewebe eingenommene Fläche im histologischen Schnitt deutlich größer als die Fläche des Lebergewebes (Abb.4). Säurefeste Stäbchen fanden sich bis zum Ende der Infektion mit TMC 724 ausschließlich innerhalb von Makrophagen, die Teil eines Granuloms waren (Abb.5). Auch nach Infektion mit SE01 konnten außerhalb von Granulomen keine säurefesten Stäbchen färberisch dargestellt werden.

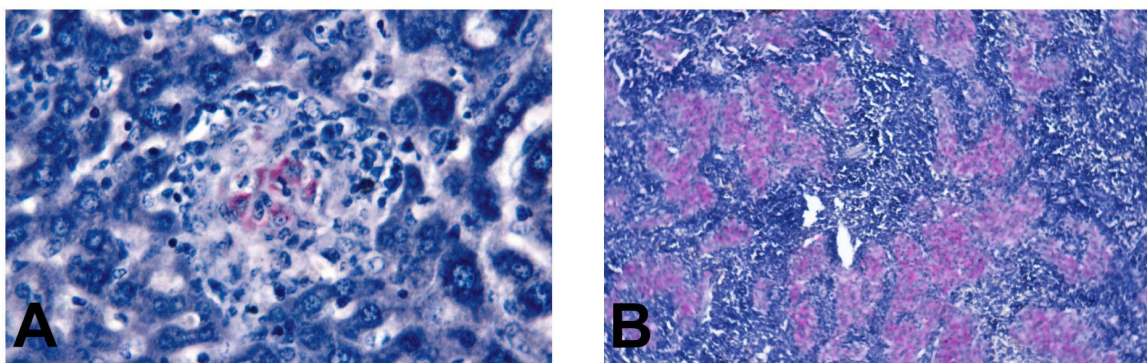


Abb. 5: Vorkommen von säurefesten Stäbchen in Makrophagen von Granulomen. C57BL/6-Mäuse wurden am Tag 0 mit 1×10^5 TMC724 infiziert. Dargestellt sind Leberschnitte 5 Wochen nach Infektion in 200-facher (Bild A) Vergrößerung, bzw. 11 Wochen nach Infektion in 100-facher Vergrößerung (Bild B) in ZN-Färbung.

3.1.4.3. Identifikation der im Granulom befindlichen Zellen (Abb. 6)

Die Granulome nach Infektion mit *M. avium* waren typisch aufgebaut. Es fand sich ein lymphozytärer Randwall, der im wesentlichen aus einer größeren Anzahl von CD4⁺-T-Zellen und einer geringen Menge von CD8⁺-T-Lymphozyten bestand. Im Zentrum fanden sich praktisch ausschließlich Mac-1⁺-Phagozyten (Abb.6).

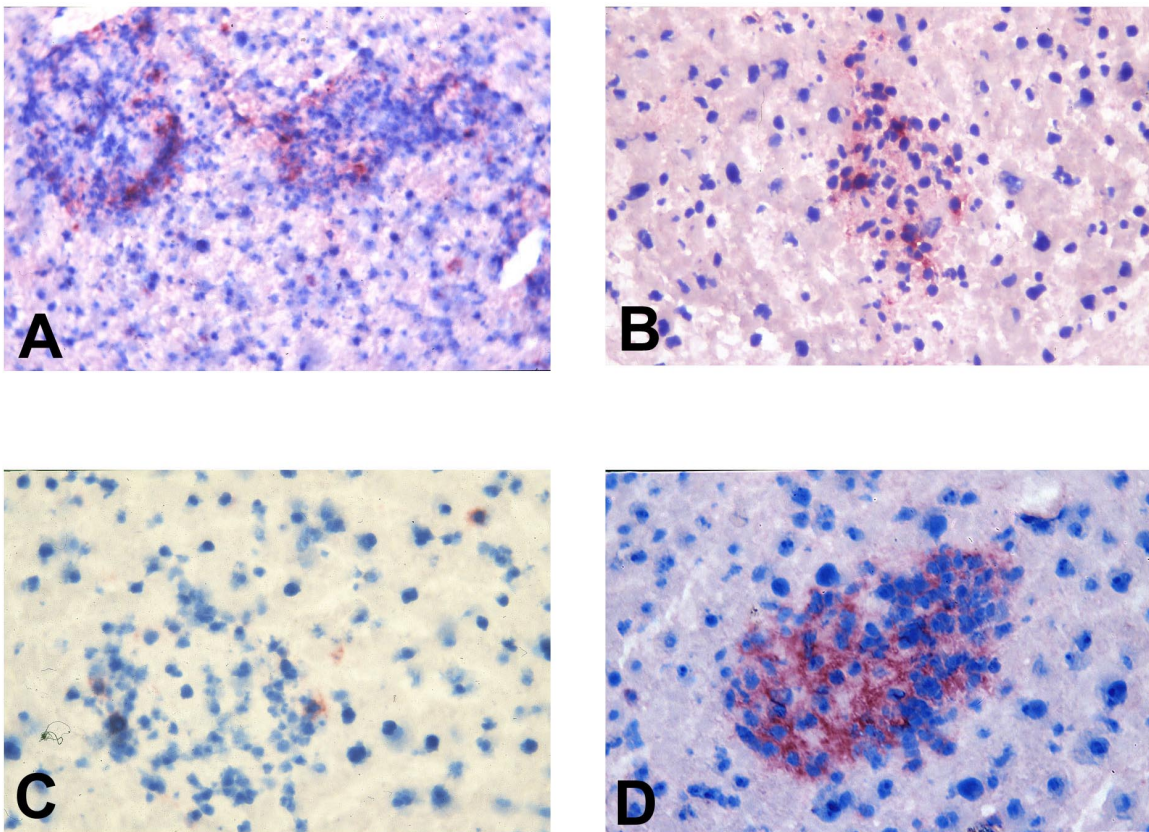


Abb. 6: Zelluläre Zusammensetzung von Granulomen nach Infektion mit *M. avium*. C57BL/6-Mäuse wurden am Tag 0 mit 2×10^5 TMC 724 infiziert. Dargestellt sind Leberschnitte 6 Wochen nach Infektion. Die Färbung erfolgte gemäß Material und Methoden mit Anti-Th1.2- (Bild A), Anti-CD4-(Bild B), Anti-CD8-(Bild C) und Anti-Mac1-Antikörpern (Bild D). Die Vergrößerung ist 100-fach in Bild A bzw. 200 in Bild B, C und D.

3.2. Einfluß von T-Zell-Subpopulationen auf die Vorgänge bei der Granulomentwicklung

Um den Einfluß von verschiedenen T-Zellsubpopulationen auf die Granulomentwicklung zu untersuchen, wurden jene zu verschiedenen Zeitpunkten im Infektionsverlauf nach Infektion mit 2×10^5 TMC 724 ausgeschaltet. Die Depletion fand entweder in den ersten 4 Wochen nach Infektion, beginnend am Infektionstag, statt oder über 4 Wochen mit Beginn 2 Wochen nach Infektion. Die frühe Depletion lag vor der Granulomentstehung, die späte Depletion begann zum Zeitpunkt der Granulomentstehung.

3.2.1. Einfluß von T-Zell-Subpopulationen auf den Infektionsverlauf

Weder die Depletion zum frühen noch zum späten Zeitpunkt hatte einen signifikanten Einfluß auf den Infektionsverlauf in der Leber. Der Mittelwert der Keimzahlen in der Leber betrug am Ende des Experiments nach vier Wochen bei früher Depletion von Tag 0 bis Tag 28 in wöchentlichen Abständen: $7,041 \pm 0,204$ Ig KBE/Leber in der Kontrollgruppe, $7,414 \pm 0,239$ Ig KBE/Leber in der mit Anti-CD4-Antikörpern, $7,227 \pm 0,337$ Ig KBE/Leber in der mit Anti-CD8-Antikörpern und $7,221 \pm 0,103$ Ig KBE/Leber in der mit Anti-Th1.2-Antikörpern behandelten Gruppe. Bei der späten Depletion bestand ebenfalls kein signifikanter Unterschied in der Keimzahl am Ende des Experiments nach 6 Wochen.

3.2.2. Einfluß der Depletion von T-Zellsubpopulationen auf das Milzgewicht (Abb. 7)

Durch die frühe Depletion von CD4+-T-Zellen zwischen der 1. und der 4. Woche p.i. kam es nicht zu einem Anstieg des Milzgewichts. Bei einer Depletion von CD4+-Lymphozyten, die zu einem späteren Zeitpunkt begonnen wurde, ist dieser Effekt nicht zu sehen. Eine Depletion von CD8+-T-Zellen übte bei spätem ebenso wie bei frühem Beginn der Behandlung keinen Einfluß auf die Entwicklung des Milzgewicht aus.

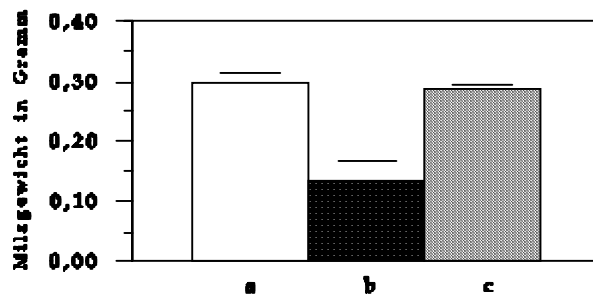


Abb. 7: Beeinflussung des Milzgewichtes durch Depletion verschiedener T-Zell-Subpopulationen. C57BL/6-Mäuse wurden am Tag 0 mit 2×10^5 TMC 724 infiziert. Nach 0, 7, 14 und 21 Tagen wurden die Mäuse durch intraperitoneale Injektion von Antikörpern behandelt. Die Mäuse wurden seziiert und die Milzen gewogen. Dargestellt ist der Mittelwert des Milzgewichtes von je drei Mäusen \pm Standardabweichung ($p < 0,05$ (b vs a bzw. c vs a)). Kontrollgruppe: Injektion von je $300 \mu\text{l}$ 0,9% NaCl-Lsg. (weißer Balken). Injektion mit je $300 \mu\text{g}$ Anti-CD4 Antikörpern (schwarzer Balken). Injektion mit je $300 \mu\text{g}$ Anti-CD8-Antikörpern (grauer Balken).

3.2.3. Einfluß der Depletion von T-Zellsubpopulationen auf das histologische Erscheinungsbild

Die Depletion von Th1.2+-Zellen bzw. CD4+-Zellen in den ersten vier Wochen nach Infektion, beginnend am Tag 0, verhinderte die Granulomentstehung nahezu komplett. Hingegen wiesen Tiere, die mit wäßriger NaCl-Lösung (0.9%) behandelt wurden, eine typische Granulomentwicklung auf (Abb.8). Eine Depletion von CD8+-T-Zellen hatte keinen sichtbaren Einfluß auf die Granulomentwicklung. Wurde die Depletion von CD4+-T-Zellen erst zwei Wochen nach Infektion begonnen, so verlief die sichtbare Granulomentwicklung in den behandelten Tieren ohne Unterschied zur unbehandelten Kontrollgruppe.

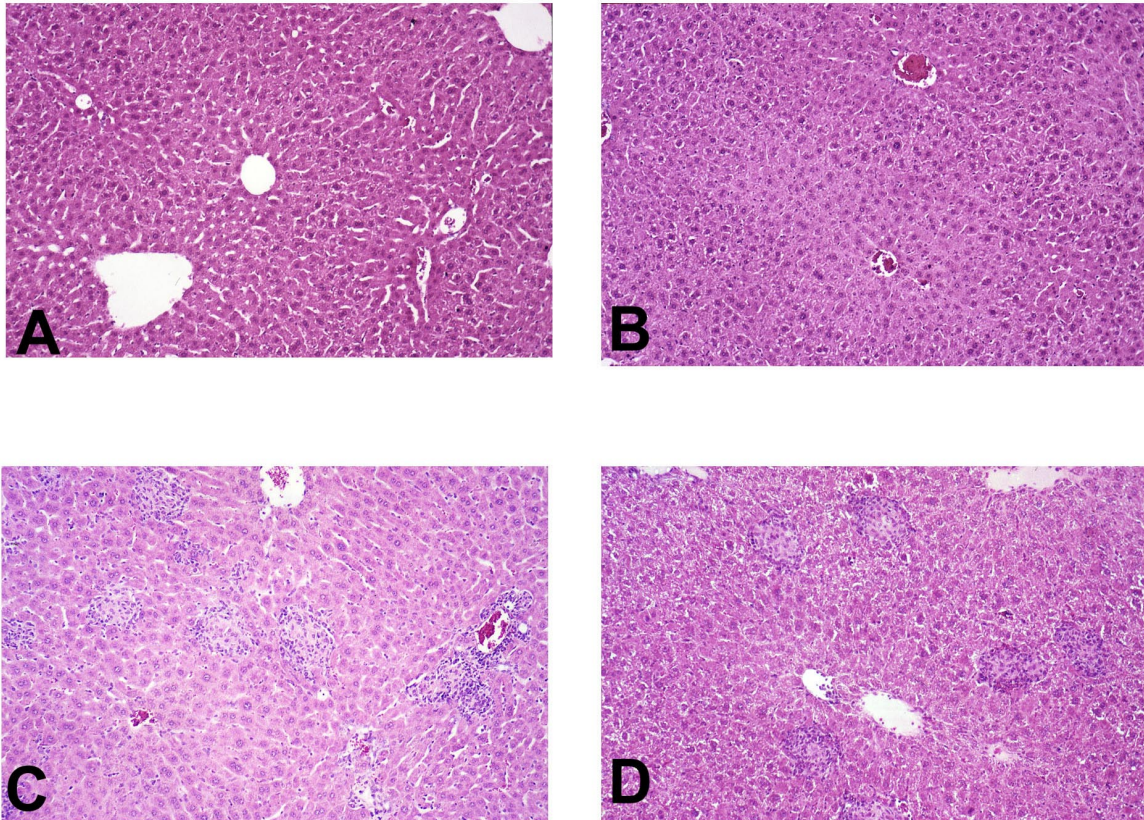


Abb.8: Einfluß der Depletion von T-Zell-Subpopulationen nach Infektion mit *M.avium* auf die zelluläre Zusammensetzung von Granulomen. C57BL/6-Mäuse wurden am Tag 0 mit 2×10^5 TMC 724 infiziert und am Tag 28 mittels zervikaler Dislokation getötet. Zum Zeitpunkt der Infektion und nach 7, 14 und 21 Tagen wurden die Mäuse durch intraperitoneale Injektion von Antikörpern behandelt. Dargestellt ist die Behandlung mit Anti-CD4- (Bild A), Anti-T-Zell-(Bild B), Anti-CD8-(Bild C) und wäßriger NaCl-Lösung (0,9%) (Bild D) in HE-Färbung in 100-facher Vergrößerung.

3.3. Verlauf der intravenösen Infektion mit in SCID-Mäusen

Um den Einfluß von T-Zellen über einen längeren Zeitraum beobachten zu können, wurden SCID-Mäuse mit SE01 oder TMC 724 infiziert. Als Kontrollgruppe wurden BALB/c-Mäuse verwendet, da diese den gleichen genetischen Hintergrund wie SCID-Mäuse besitzen. Die Tiere wurden in regelmäßigen Abständen getötet und die

Keimzahlen und das Milzgewicht ermittelt. Der obere rechte Leberlappen wurde histologisch aufgearbeitet.

3.3.1. Infektionsverlauf nach Infektion mit SE 01 in SCID- und BALB/c-Mäusen

SCID- und BALB/c-Mäuse wurden am Tag 0 mit 8×10^4 TMC 724 infiziert. Das Wachstum erfolgte in SCID- und in BALB/c-Mäusen nahezu ungebremst bis zum Ende des Beobachtungszeitraums (Abb.9), und es bestand kein Unterschied in der Keimzahlentwicklung zwischen immunkompetenten und immundefizienten Mäusen. Nach der Infektion mit SE 01 kam es in SCID-Mäusen zu einer kontinuierlich ansteigenden Vermehrung der Bakterien in Leber und Milz bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes. In der Leber war die Keimzahl nach 11 Wochen hundertmal so hoch wie in BALB/c-Mäusen (Abb.10B). In der Milz war der Unterschied nach 11 Wochen p.i. nicht so deutlich wie in der Leber, aber dennoch signifikant (Abb.10A).

Bei BALB/c-Mäusen stagnierte das Keimwachstum nach 3 Wochen in der Leber (Abb.10B). Ein weiterer Anstieg der Keimzahl war bis zum Ende des Experiments nicht zu beobachten. In der Milz von BALB/c-Mäusen wurde ein Plateau des Infektionsverlaufes erst nach 8 Wochen und somit wesentlich später als in der Leber erreicht (Abb.10A).

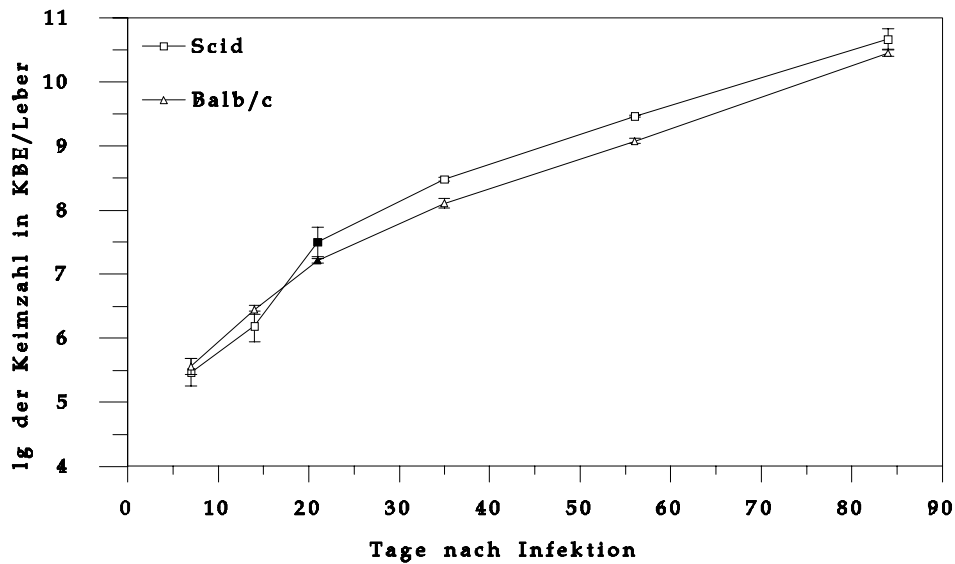
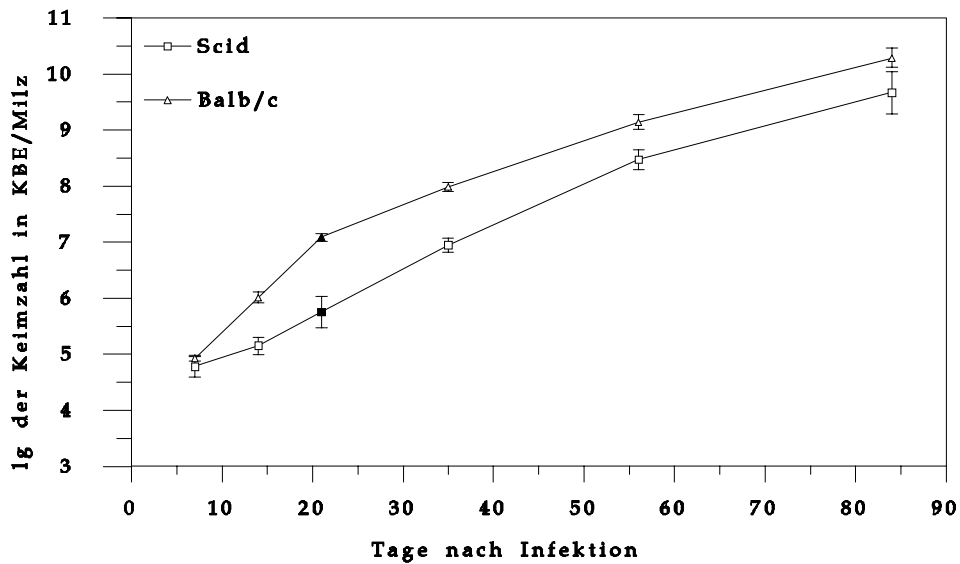
A**B**

Abb. 9: Infektionsverlauf von *M. avium* TMC 724 in Leber (A) und Milz (B) von SCID oder Balb/c-Mäusen. Die Mäuse wurden am Tag 0 mit 8×10^4 TMC 724 i.v. infiziert. In regelmäßigen Abständen wurden je drei Mäuse pro Datenpunkt durch zervikale Dislokation getötet und die Zahl der lebenden Bakterien pro Organ ermittelt. Dargestellt sind die Mittelwerte des lg KBE pro Organ \pm Standardabweichung.

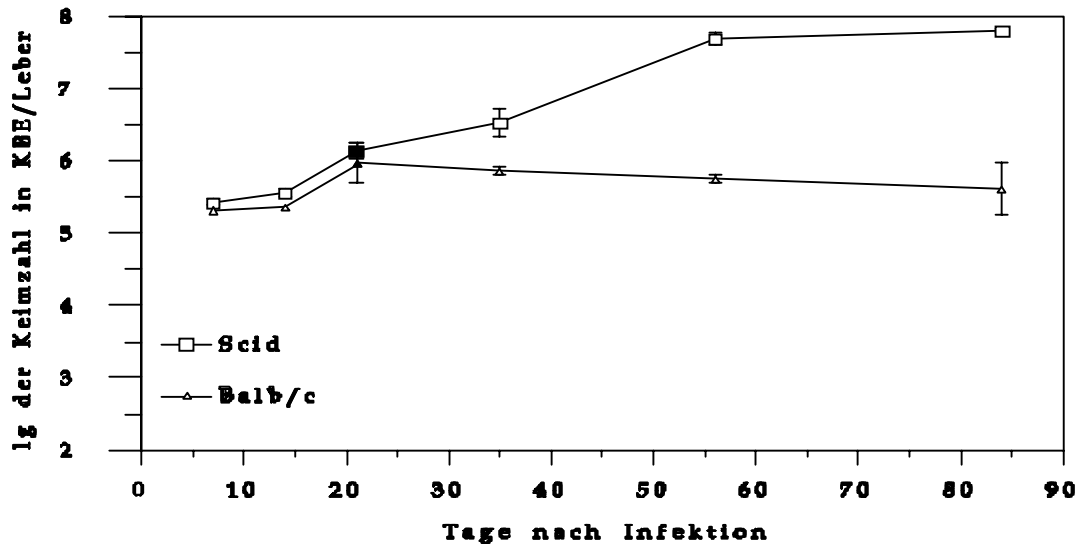
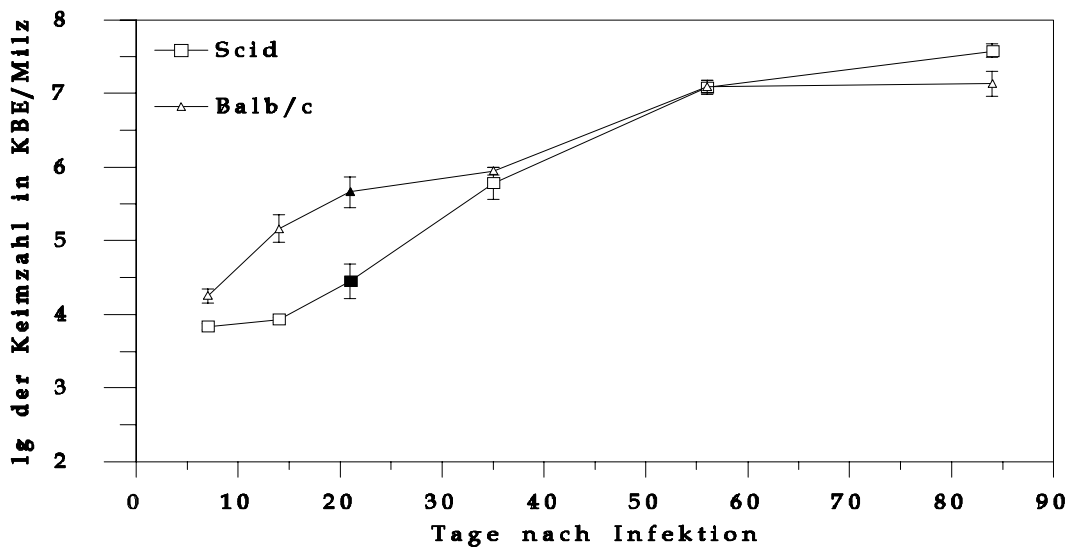
A**B**

Abb. 10: Infektionsverlauf von *M. avium* SE01 in Leber (A) und Milz (B) von SCID vs. BALB/c-Mäusen. Die Mäuse wurden am Tag 0 mit 2×10^5 SE 01 i.v. infiziert. In regelmäßigen Abständen wurden je drei Mäuse pro Datenpunkt durch zervikale Dislokation getötet und die Zahl der lebenden Bakterien pro Organ ermittelt. Dargestellt sind die Mittelwerte des lg KBE pro Organ \pm Standardabweichung.

3.3.2. Besonderheiten in der Histologie von SCID-Mäusen nach Infektion mit *M.avium*

Nach Infektion mit *M.avium* entstanden in SCID-Mäusen T-zell-unabhängig Granulome.

3.3.2.1. Morphologie der Granulome

Typisch waren in der frühen Phase der Infektion infizierte Kupferzellen, die nicht von einem entzündlichen Infiltrat umgeben waren (Abb.11 B). Infizierte Makrophagen, die isoliert im Gewebe lagen, ohne von einem mononukleären Infiltrat umgeben zu sein, traten über den gesamten Untersuchungszeitraum von 12 Wochen auf (Abb. 11 D). Diese Beobachtung stand im Gegensatz zu den Gegebenheiten in immunkompetenten Tieren, in denen sich die Mykobakterien ausschließlich innerhalb von Granulomen befanden (Abb.11 A und C). Die Granulome in SCID-Mäusen waren in ihrer Form mit den Granulomen in immunkompetenten Tieren nahezu identisch, ein lymphozytärer Randwall fehlte jedoch (Abb.12a A). Ausschließlich In SCID-Mäusen traten nach 12 Wochen Riesenzellen auf (Abb. 12a B).

3.3.2.2. Kinetik der Granulomentwicklung (Abb.13)

Im Vergleich zu immunkompetenten Mäusen entstanden in SCID-Mäusen Granulome verzögert. Die Entwicklung der Granulomzahl verlief in SCID-Mäusen parallel zu BALB/c-Mäusen, mit einer etwa zweiwöchigen Verzögerung. Bei Infektion mit TMC 724 verschmolzen die Granulome nach 4 Wochen miteinander, was eine weitere Auszählung unmöglich machte.

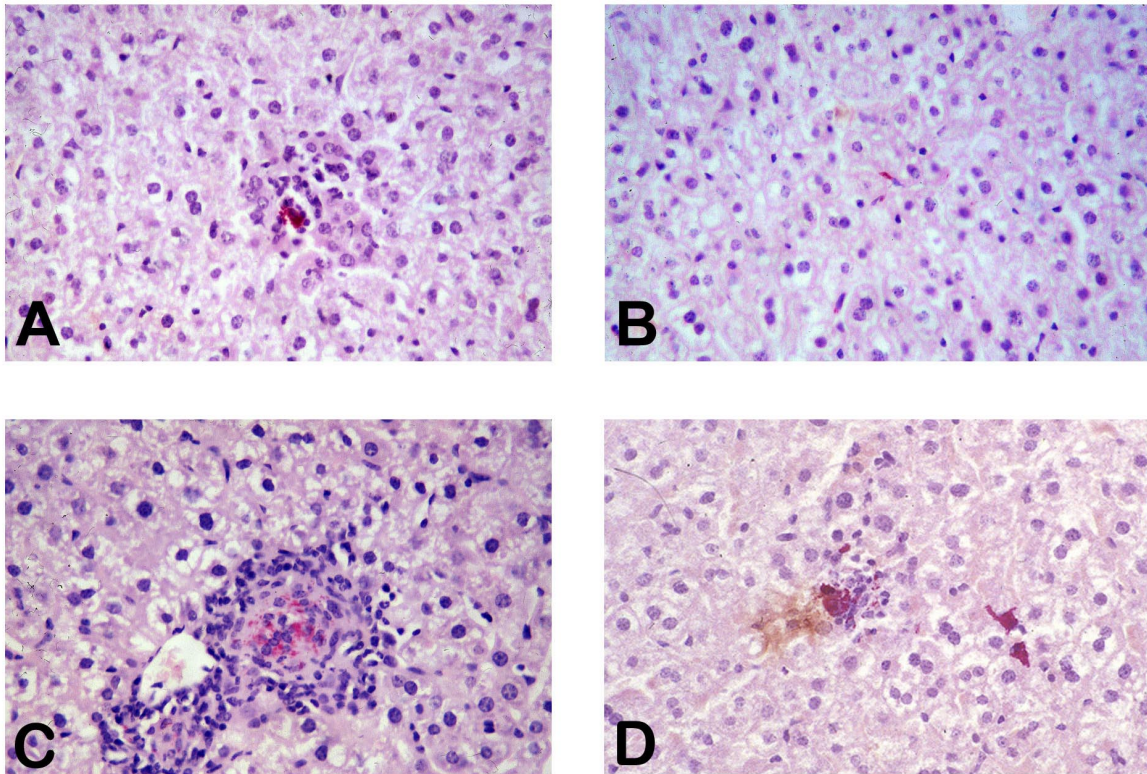


Abb. 11: Histologie von Granulomen in SCID-Mäusen vs. BALB/c-Mäusen. SCID (Bild B und D) bzw. BALB/c-Mäuse (Bild A und C) wurden mit 8×10^4 TMC 724 am Tag 0 infiziert. Dargestellt sind Leberschnitte in ZN-Färbung in 400-facher Vergrößerung 3 Wochen (Bild A und B) und 8 Wochen (Bild C und D) nach Infektion.

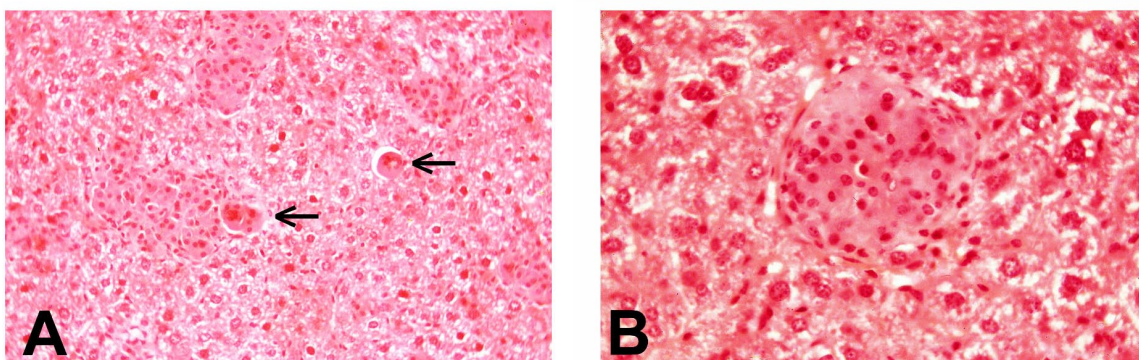


Abb. 12: Granulomorphologie und Riesenzellbildung in SCID-Mäusen. SCID-Mäuse wurden mit 1×10^5 TMC 724 infiziert. Dargestellt sind Leberschnitte in 400-facher Vergrößerung 12 Wochen nach Infektion. Bild A zeigt Riesenzellen, Bild B zeigt ein Granulom ohne Lymphozytenwall.

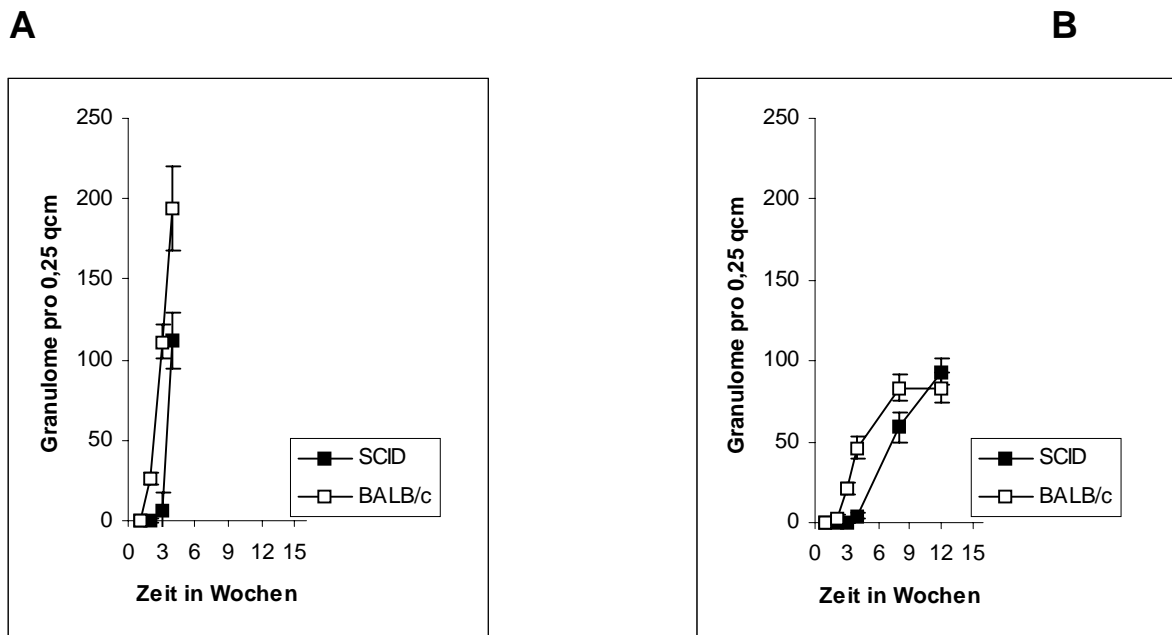


Abb.13: Zunahme der Granulome nach Infektion. SCID- bzw. BALB/C-Mäuse wurden am Tag 0 mit 1×10^5 TMC 724 (Bild A) bzw. SE01 (Bild B) infiziert. Dargestellt ist die Zahl der Granulome pro $0,25 \text{ cm}^2$ als Mittelwert von je fünf Auszählungen pro Datenpunkt \pm Standardabweichung.

3.4. Neutralisation von $\text{IFN}\gamma$ bzw. $\text{TNF}\alpha$ in SCID-Mäusen

SCID-Mäuse waren in der Lage, Granulome nach Infektion mit *M. avium* zu bilden. Da $\text{IFN}\gamma$ als Zytokin von CD4^+ -T-Zellen produziert wird und SCID-Mäuse NK-Zellen als mögliche Quelle für $\text{IFN}\gamma$ besitzen, wurde die Rolle von $\text{IFN}\gamma$ in dieser T-zell-unabhängigen Granulombildung untersucht.

$\text{TNF}\alpha$ wird u.a. von Makrophagen gebildet. Die Bedeutung von $\text{TNF}\alpha$ als Kofaktor in der Granulomentstehung sollte in SCID-Mäusen untersucht werden. SCID-Mäuse wurden mit TMC 724 infiziert und in wöchentlichen Abständen mit neutralisierenden Antikörpern bzw. Kontrollantikörpern behandelt. Die Tiere wurden in regelmäßigen Abständen getötet und die Keimzahl und das Milzgewicht bestimmt, ein Teil der Leber histologisch aufgearbeitet.

3.4.1. Infektionsverlauf nach Neutralisation von IFN γ bzw. TNF α

Die Neutralisation von TNF α hatte keinen Einfluß auf den Infektionsverlauf in der Leber (Kontrolle: 8,654 \pm 0,515 Ig KBE/Leber; Anti-TNF α : 8,763 \pm 0,021 Ig KBE/Leber vier Wochen p.i.). Auch die Neutralisation von IFN γ blieb ohne signifikanten Einfluß auf den Infektionsverlauf (Kontrolle: 8,189 \pm 0,105 Ig KBE/Leber; IFN γ : 8,242 \pm 0,091 Ig KBE/Leber).

3.4.2. Einfluß der Neutralisation von IFN γ bzw. TNF α auf das Milzgewicht von SCID-Mäusen

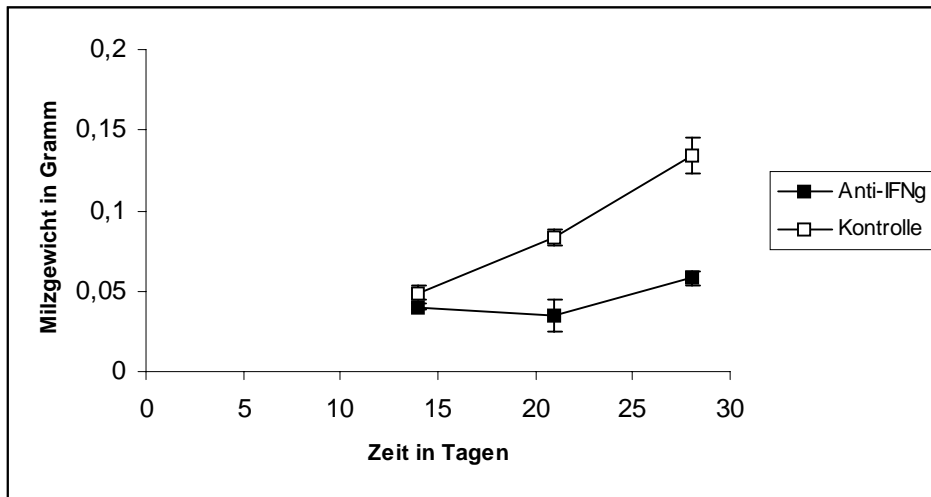
Das Milzgewicht von infizierten Mäusen, die mit IFN γ - bzw. TNF α - neutralisierenden Antikörpern behandelt wurden, nahm nicht zu, während das Milzgewicht in der unbehandelten Kontrollgruppe stetig anstieg (Abb.14).

3.4.3. Histologie nach Neutralisation von TNF α und IFN γ (Abb. 15)

In den mit Kontrollantikörpern behandelten Tieren zeigten sich nach 3 Wochen neben einzelnen infizierten Makrophagen auch mononukleäre Foci, die sich im weiteren Verlauf zu Granulomen entwickelten. In den mit Anti-TNF α behandelten Tieren blieb diese Fokussierung innerhalb der ersten 4 Wochen p.i. aus, die Granulominduktion wurde unterdrückt. Säurefeste Stäbchen fanden sich in einzelnen infizierten Makrophagen, Die mit Anti-TNF α behandelten Tiere waren jedoch nicht fähig, infizierte Makrophagen mit Entzündungszellen zu umgeben.

In den mit Anti-IFN γ behandelten Tieren fehlte die mononukleäre Fokussierung ebenfalls in den ersten drei Wochen. Wie bei den mit Anti-TNF α behandelten Tieren, fanden sich auch hier säurefeste Stäbchen in infizierten Makrophagen ohne eine weitere Rekrutierung von Entzündungszellen. In der 4. Woche nach Infektion kam es in den mit Anti-IFN γ behandelten Tieren zu rudimentären Leukozytenanhäufungen. Der vorherrschende Eindruck blieb jedoch der einer Leber ohne jegliche Abgrenzung von Infektionsherden, die sich als mit Mykobakterien gefüllte Makrophagen darstellten.

A



B

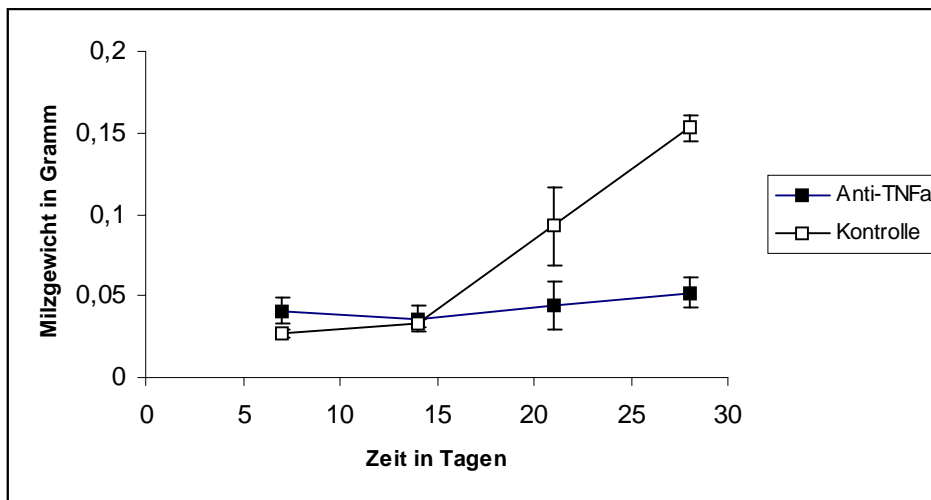


Abb.14: Einfluß der Neutralisation von IFN γ bzw. TNF α auf das Milzgewicht in SCID-Mäusen. SCID-Mäuse wurden am Tag 0 mit 1×10^5 TMC 724 i.v. infiziert. Am Tag -1 sowie in wöchentlichen Abständen wurden 200 μ g IFN γ - (A) bzw. 300 μ g Anti-TNF α -Antikörper oder eine entsprechende Menge Kontrollantikörper (B) pro Maus intraperitoneal injiziert. In regelmäßigen Abständen wurden Mäuse durch zervikale Dislokation getötet und das Milzgewicht ermittelt. Dargestellt ist der Mittelwert des absoluten Milzgewicht von je drei Mäusen \pm Standardabweichung.

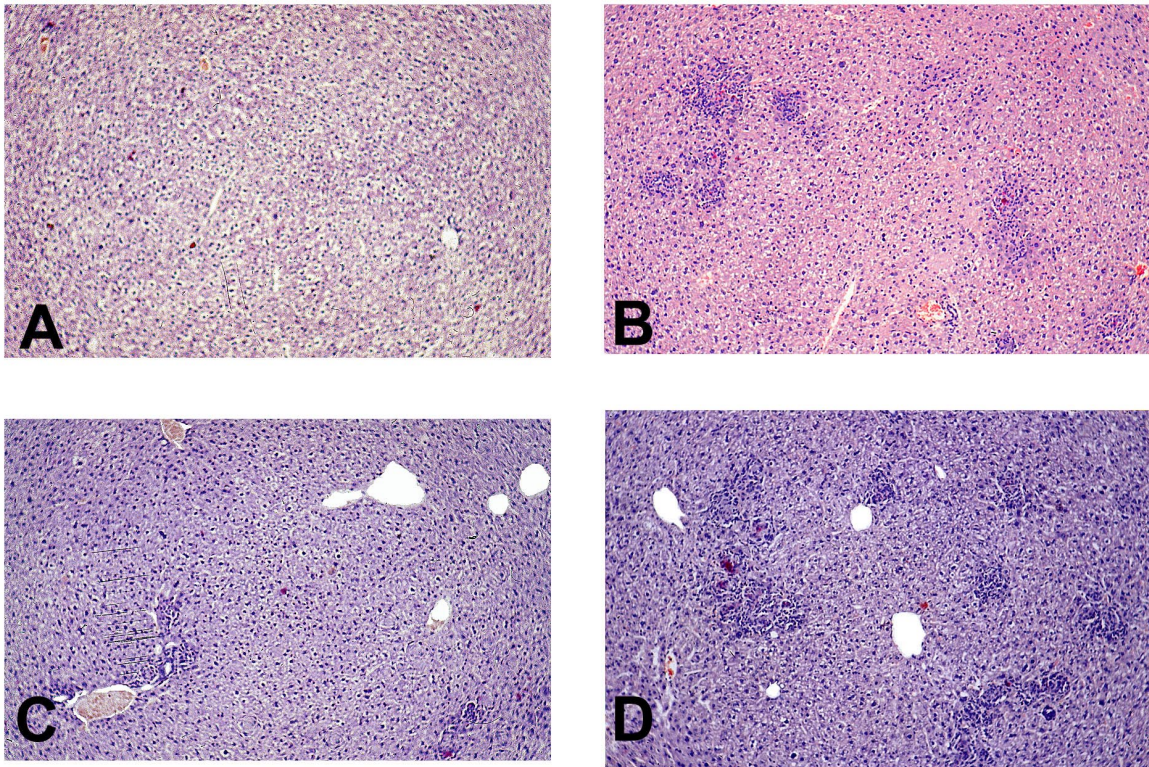


Abb. 15: Einfluß einer Neutralisation von $TNF\alpha$ bzw. $IFN\gamma$ auf die Granulomhistologie. SCID-Mäuse wurden mit 1×10^5 TMC 724 am Tag 0 infiziert. Die Mäuse wurden mit neutralisierenden Antikörpern gegen $TNF\alpha$ (Bild A), $IFN\gamma$ (Bild C), bzw. Kontrollantikörpern (Bild B und D) in wöchentlichem Abstand, beginnend am Tag -1, behandelt. Dargestellt sind Leberschnitte in 100-facher Vergrößerung in ZN-Färbung 3 Wochen (Bild C und D) bzw. 4 Wochen (Bild A und B) nach Infektion.