



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

**Autoimmunmechanismen, Zellaktivierung und Apoptose bei der Immunpathogenese der HIV Infektion**

Autor: Martin Gerolf Maier  
Einrichtung: Institut für Klinische Chemie  
Doktorvater: Prof. Dr. H. Wisser

Die Immunpathogenese der HIV-Erkrankung ist Gegenstand intensiver Forschung seit Beginn der achtziger Jahre. Dabei scheinen Autoimmunmechanismen eine bedeutende Rolle bei der Elimination virusinfizierter Zellen zu spielen. Mangelnde Aktivierungsfähigkeit des Immunsystems bei sekundären bakteriellen und anderen viralen Infektionen, sowie die Vermutung, daß Apoptose eine Rolle spielt bei der Elimination der CD4-Zellen, sind Ziel der experimentellen Untersuchungen dieser Arbeit.

Es wurde das Blut von insgesamt 82 HIV-positive Patienten und 33 gesunde Kontrollen untersucht. Bestimmt wurden dabei die **Lymphozytensubpopulationen**, die Einteilung der HIV-Patienten in 3 Gruppen erfolgte nach der **Stadieneinteilung** des CDC. Es wurde ein Protokoll entwickelt, um eine durchflußzytometrische Bestimmung der **Autoantikörper und Komplementbeladung** und die **gp120-Beladung** auf den T-Helferzellen durchzuführen. Es zeigte sich, daß mit zunehmender Progression hin zur AIDS Erkrankung ein Anstieg der Beladung sowohl von Komplement, Autoantikörpern und Virushüllprotein gp120 zu beobachten ist.

Aus dem Serum der Patienten erfolgte die Bestimmung von **p24 Antigen** als Maß für das Fortschreiten der HIV Infektion. Bei n=50 konnte ein Nachweis von p24 Antigen erbracht werden, 32 zeigten ein negatives Testergebnis. Dabei zeigte sich ein signifikanter Unterschied bei der Korrelation mit Komplementbindung und ein hoch signifikanter Unterschied bei der IgG Beladung und gp120 Beladung.

Eine weitere Untersuchung war die Bestimmung der **Aktivierungsfähigkeit**, dabei wurde die Expression von CD69 auf CD4- und CD8-Zellen nach Stimulation mit einem Zellmitogen gemessen. Es zeigte sich, daß die T-Helferzellen von gesunden Kontrollen eine wesentlich höhere Aktivierungsfähigkeit besitzen, daß es jedoch bei den HIV-positiven Patienten zu einer kompensatorischen Aktivierung der zytotoxischen T-Zellen kommt, die deutlich höher liegt als bei gesunden Kontrollen.

Zur Messung der Immunabwehrleistung wurde ebenfalls durchflußzytometrisch die **Phagozytoserate** von Monozyten und Granulozyten mittels eines Test Kits der Firma Orpegen gemessen. Zusätzlich erfolgte die Bestimmung der Sauerstoffradikalbildung (**oxidativer Burst**). Es wurden n = 26 HIV Patienten untersucht. Dabei fiel auf, daß die Granulozytenpopulation der HIV-positiven Patienten eine verminderte Phagozytoserate und eine verminderte Sauerstoffradikalbildung aufwies, die jedoch nicht signifikant niedriger ausfiel.

Um den Abfall der CD4-Zellen zu untersuchen, wurde in dieser Arbeit ein Protokoll entwickelt, um den Anteil frühapoptotischer Zellen durchflußzytometrisch zu bestimmen. Dabei zeigte sich bereits eine erhöhte Spontanapoptoserate der HIV-infizierten Patienten und eine erhöhte Apoptoserate bei maximaler Stimulation mit Dexamethason. Das bedeutet, daß Apoptose eine Rolle spielt bei der Elimination virusinfizierter Zellen.

Im Rahmen dieser Arbeit konnte gezeigt werden, daß Autoimmunphänomene eine bedeutende Rolle spielen bei der Immunpathogenese der HIV Erkrankung. Zelldepletion der T-Helferzellen geht einher mit erhöhter Autoantikörperbindung, geringerer Aktivierungsfähigkeit, geringerer Immunabwehrleistung des Organismus und erhöhter Apoptoserate.