



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

**Phagozytose und Apoptose von Lymphozyten in der  
Immunpathogenese der HIV-Erkrankung**

Autor: Philipp Kayßer  
Institut / Klinik: Institut für Klinische Chemie  
Doktorvater: Prof. Dr. Dr. H. Wisser

Die Mechanismen des Verlustes von T-Lymphozyten im Verlauf der HIV-Infektion sind nicht abschließend geklärt und Gegenstand kontroverser Diskussion. Der Abfall der Zahl von T-Helferzellen im peripheren Blut korreliert mit erhöhter Autoantikörper- bzw. Immunkomplexbelastung (IgG, IgM, gp120, Komplementfaktoren) und gesteigerter Apoptoserate. Die Elimination immunkomplexbelasteter Lymphozyten aus dem Kreislauf durch Makrophagen, die die opsonierten Lymphozyten phagozytieren, wurde durch M. C. Müller erstmalig im Jahre 1999 in seiner Dissertation im Lichtmikroskop nachgewiesen. In der hier vorliegenden Querschnittstudie wurden Phagozytose und Apoptose von Lymphozyten vergleichend durch Messung im Durchflusszytometer untersucht und mit Verlaufsparemtern der HIV-Infektion in Bezug gesetzt, um die Rolle von Apoptose und Phagozytose in der Pathogenese der HIV-Erkrankung zu ermitteln.

Im peripheren Blut von HIV-Infizierten wurden CD4-Zellzahl und Antikörperbelastung durchflusszytometrisch, die Viruslast mittels bDNA-Test quantitativ ermittelt. Zur Messung der Phagozytose von Lymphozyten durch autologe Makrophagen wurde ein neuer in-vitro-Test für das Durchflusszytometer mit intrazellulärer Anfärbung von Lymphozytenmarkern entwickelt. Als Positivkontrolle und Modell zur Opsoninbelastung der Lymphozyten diente die Inkubation mit Antithymozytenglobulin (ATG). Die Phagozytose wurde zusätzlich noch lichtmikroskopisch gemessen. Die Messung der Apoptose erfolgte durch Anfärbung von Phosphatidylserin auf der Membranaußenseite apoptotischer Zellen mit Annexin-V-FITC, Gegenfärbung toter Zellen mit 7-Aminoactinomycin D und Analyse im Durchflusszytometer.

Untersucht wurden insgesamt 49 HIV-positive Patienten aller CDC-Stadien und 11 gesunde Kontrollpersonen. Es zeigten sich ein deutlicher Verlust von CD4+ Zellen und eine signifikante Erhöhung der IgG-Beladung von T-Helferzellen bei HIV-positiven Patienten im Verlauf der Infektion gegenüber gesunden Kontrollpersonen. Die durchflusszytometrisch gemessene Phagozytoserate von CD4+ und CD8+ Zellen war bei Infizierten gegenüber Kontrollen signifikant erhöht, wobei signifikant mehr CD4+ als CD8+ Zellen bei HIV-Patienten phagozytiert wurden. HIV-positive Patienten mit hoher Viruslast phagozytierten signifikant weniger CD4+ und CD8+ Zellen als Patienten mit geringer Virämie. Bei der Messung der Apoptose (n = 20 Patienten und n = 8 Kontrollen) stellte sich eine signifikant erhöhte Apoptoserate von CD4+ Zellen und von aus Monozyten abgeleiteten Makrophagen bei HIV-Positiven heraus. Für CD8+ Zellen und NK-Zellen ergab sich kein signifikanter Unterschied. Die Apoptoseraten von CD4+ und CD8+ Zellen korrelierten nicht mit den Phagozytoseraten.

T-Zell-spezifische Immunkomplexe auf Lymphozyten stellen einen häufigen Befund bei HIV-Infizierten dar. Die Phagozytose von derart opsonierten T-Lymphozyten durch autologe Makrophagen wurde in dieser Querschnittstudie erstmalig im Durchflusszytometer nachgewiesen und quantifiziert. Die Ermittlung von Apoptoseraten bestätigte von anderen Autoren publizierte Ergebnisse. Aufgrund der hier gezeigten Befunde kann von Phagozytose und Apoptose als zwei getrennten pathogenetischen Mechanismen zur Lymphozytendepletion bei der HIV-Erkrankung ausgegangen werden. Sowohl in der Phagozytosemessung als auch in der Untersuchung der Apoptose stellen sich die jeweiligen Zellpopulationen sehr different dar, so dass weitergehende longitudinale Studien nicht nur den Verlust von T-Helferzellen zum Gegenstand haben, sondern vor allem CD8+ Zellen und Monozyten mitefassen sollten.