

2 GRUNDLAGEN DER GASTROINTESTINALEN HIV-INFektion

Das erworbene Immundefektsyndrom AIDS ist die Bezeichnung für eine Reihe von Krankheitsmanifestationen, die im letzten Stadium der durch humane Immundefizienz-Viren (HIV) verursachten Infektion auftreten. Es ist gekennzeichnet durch eine tiefgreifende Funktionsstörung des Immunsystems mit der Folge opportunistischer Infektionen und verschiedener Tumorerkrankungen.

HIV kann durch Sexualverkehr, durch den Austausch von Spritzenutensilien unter Drogenabhängigen und von der Mutter intrauterin, perinatal oder über die Muttermilch auf das Kind übertragen werden. Ferner ist eine Infektion über infizierte Blutprodukte möglich [50, 117]. Da HIV-infizierte Zellen und freie Viruspartikel hauptsächlich sexuell übertragen werden, infizieren sie zuerst die Zellen der rektalen und vaginalen Mukosa, wie auch in vitro Untersuchungen gezeigt haben [102].

HIV dringt in ein gut funktionierendes immunregulatorisches Netzwerk ein, dem Mukosa-assoziierten Immunsystem. Für seine Replikation und Dissemination nutzt HIV zelluläre und molekulare Mechanismen, die der Wirt zur Aufrechterhaltung seiner Homöostase bereit gestellt hat [24]. Daraus resultiert eine intensive Auseinandersetzung des Wirtes mit dem Virus. Das Verhältnis zwischen HIV-induzierenden und HIV-supprimierenden Einflüssen bestimmt letztendlich das Ausmaß der Virusreplikation [26, 78].

Das intestinale Immunsystem steht als größtes Lymphorgan des menschlichen Körpers [54] im Mittelpunkt dieser Auseinandersetzungen. Deshalb stellt der Gastrointestinaltrakt das wichtigste HIV-Reservoir dar und gehört zu den häufigsten Manifestationsorten der HIV-Infektion [110].

2.1 Das Mukosa-assoziierte Immunsystem

Die gastrointestinale Schleimhaut muss sich auf einer Fläche von etwa 200m² mit vielen verschiedenen Antigenen und potentiell pathogenen Keimen auseinandersetzen [94]. Sowohl zelluläre Immunreaktionen als auch Antikörperbildung spielen eine wichtige Rolle zum Schutz des Wirtes gegen Darminfektionen.

Das breite Spektrum intestinaler Virus-, Bakterien-, Parasiten- und Pilzinfektionen bei HIV-Infizierten unterstreicht die Bedeutung der zellvermittelten Immunität für den Schutz des Wirtes gegen diese Erreger. Die humorale intestinale Immunität ist ebenfalls wichtig und besteht sowohl aus systemischem Immunglobulin (Ig) G und IgM als auch aus sekretorischem IgA.

Sekretorisches IgA ist ein wichtiger Bestandteil des Schleimhautimmunsystems, wobei die Bindung bakterieller Antigene an die Lumenoberfläche von M-Zellen im distalen Dünndarm mit nachfolgender Präsentation gegenüber dem Lymphgewebe der Submukosa zur Proliferation sensibilisierter Lymphozyten führt, die sich im Kreislauf befinden und dann die Schleimhäute des Körpers als IgA-sezernierende Plasmazellen besiedeln.

Die T- und B-Lymphozyten sowie akzessorischen Zellen des Mukosa-assoziierten Immunsystems befinden sich in gut organisierten Lymphknoten wie den Peyer Plaques sowie als diffuses Netz in der Lamina propria [102].

Das Immunsystem der Mukosa kann funktionell in eine induktive Seite, dem gut strukturiertem Mukosa-assoziierten Lymphgewebe (MALT), und einem mehr diffusen Effektorgewebe in der Lamina propria unterschieden werden. Die eingedrungenen Antigene aktivieren die T- und B-Lymphozyten des MALT, welche die Lymphknoten verlassen und über Blut- oder Lymphgefäße zur Lamina propria gelangen. Hier erfolgt die antigenspezifische Antwort, indem zytotoxische T-Lymphozyten (CTL) zum Beispiel virusinfizierte Zellen töten oder CD4-T-Lymphozyten die Bildung von Antikörpern anregen [68].

2.1.1 Virusinokulation

Die rektale Mukosa ist einer der Haupteintrittsorte für HIV vor allem bei homosexuellen Männern, die in Europa und Nordamerika nach wie vor die überwiegende Zahl der HIV-Infizierten ausmachen [92]. Infolge mechanischer Verletzung der anorektalen Schleimhaut können Viruspartikel und HIV-infizierte mononukleäre Zellen direkt ins Blut gelangen oder in Lymphfollikel der Mukosa eindringen. Von grösserer Bedeutung scheint jedoch die Virusaufnahme durch intakte Oberflächenzellen zu sein, wie die epidermalen Langerhans-Zellen und M-Zellen der Mukosa [11, 22].

M-Zellen sind Epithelzellen die sich auf die Aufnahme und den Transport von Mikroorganismen spezialisiert haben, um diese den immunreaktiven mononuklearen Zellen des Mukosa-assoziierten Lymphgewebes (MALT) zu präsentieren [72].

Über einen rezeptorvermittelten Mechanismus zwischen gp120 und Galaktosyl-Ceramid auf der luminalen Oberfläche wird HIV aufgenommen und durch endosomenähnliche Strukturen zur basolateralen Membran transportiert, wo diese nach Freisetzung Makrophagen und Lymphozyten der Submukosa infizieren [11].

AMERONGEN [2] beobachtete die aktive Aufnahme von HIV durch M-Zellen in rektale Lymphfollikel mit CD4-T-Zellen und Makrophagen, welche Zielzellen der HIV-Infektion darstellen.

2.1.2 Erkrankungsverlauf

Von der Eintrittspforte breitet sich HIV über das Lymph- und Blutgefäßsystem aus [25] und disseminiert in die lymphatischen Gewebe. Sofort beginnt eine massive Virusreplikation. Nach etwa zwei Wochen treten bei 50 bis 70 Prozent der Infizierten unspezifische mononukleoseähnliche Symptome auf: die akute HIV-Krankheit [25, 27, 74]. Infolge einer starken zellulären und humoralen Immunantwort ist die initiale HIV-Replikation und -Ausbreitung nach drei bis sechs Wochen rückläufig [25]. Die Symptome verschwinden.

Es etabliert sich eine chronisch persistierende Infektion. Da die meisten Patienten beschwerdefrei sind, wird die Zeitspanne zwischen Primärinfektion und dem Auftreten AIDS-definierender Erkrankungen als asymptomatisches Latenzstadium bezeichnet [25]. Dennoch werden jeden Tag etwa 10 Milliarden Viren produziert. Da sich die Viren im lymphatischen Gewebe vermehren, nimmt die Plasmavirämie ab [75]. Außerdem ist die niedrige Viruslast Ausdruck eines Steady-State zwischen Virusentstehung und -elimination. Die ständigen Infektionszyklen führen zu einem allmählichen irreversiblen Abfall der CD4-Zellen [27].

Nach etwa zehn Jahren sinken die CD4-T-Lymphozyten unter einen kritischen Schwellenwert von 200 Zellen/ μ l [27]. HIV-Infizierte sind jetzt einem hohen Risiko ausgesetzt, an einer Vielzahl schwerwiegender Komplikationen zu erkranken, welche das Vollbild AIDS definieren [24, 26]. Die Patienten sterben infolge ihrer schweren Immunsuppression an opportunistischen Erkrankungen.

2.1.3 Spezifische Immunreaktionen gegen HIV

Die hohe Virämie nach der Primärinfektion scheint eine Immunreaktion auszulösen, die dazu beiträgt, dass die Erkrankung zunächst nur langsam fortschreitet. An dieser Immunreaktion sind Elemente der humoralen und der zellvermittelten Immunität beteiligt. Sie richtet sich gegen zahlreiche Antigen-Determinanten des HI-Virions und gegen virale Proteine, die in infizierten Zellen produziert werden [76].

1) Zelluläre Immunreaktionen

Es scheint, dass zahlreiche HIV-Antigene eine spezifische zytotoxische T-Zellreaktion auslösen können. An dieser spezifischen zellvermittelten Immunität sind in erster Linie CD4-Helfer-T-Zellen und zytotoxische T-Lymphozyten (CTL) beteiligt. Diese wird durch eine CD8-T-Zell-vermittelte Hemmung der HIV-Replikation, der Aktivität von natürlichen Killerzellen (NK) sowie durch eine antikörpervermittelte zelluläre Zytotoxizitätsreaktion (ADCC) unterstützt [58].

CD4-T-Helferzellen induzieren die meisten immunologischen Abwehrmechanismen direkt oder indirekt [24, 78]. Aber aufgrund ihrer hohen Bindungsaffinität für HIV gehören sie zu den ersten Zellen, die im Verlauf der HIV-Infektion infiziert und zerstört werden [63, 121].

So liessen Längsschnittstudien zum Beispiel erkennen, dass dem allmählichen Verlust der CD4-T-Lymphozyten die Abnahme der HIV-spezifischen CD8-CTL-Aktivität folgt. Diese Tatsache stützt die Vorstellung, dass CD4-T-Lymphozyten einen wichtigen Beitrag zur Aufrechterhaltung der antigenspezifischen CTL-Antwort leisten [26].

CD8-zytotoxische T-Zellen (CTL) vermehren sich während der primären HIV-Infektion stark, verschwinden dann aber plötzlich. Sie erkennen Epitope von Strukturproteinen sowie nicht-strukturelle Regulatorproteine auf der Oberfläche HIV-infizierter Zellen. CTLs binden an HLA-identische Zellen, welche HIV-Antigene und MHC-Klasse-I-Moleküle exprimieren und zerstören diese anschließend durch Lyse [24, 32].

Unterstützende Mechanismen

- CD8-T-Zell-vermittelte Hemmung der HIV-Replikation:

Aktivierte CTL können aber auch die Replikation von HIV in infizierten CD4-Zellen supprimieren, ohne dass diese HLA-kompatibel sein müssen, und zwar indem sie Chemokine und Interleukine sezernieren [24, 32]. Insbesondere die β -Chemokine RANTES, MIP-1 α und MIP-1 β werden unter dem Stimulus von IL-1 und TNF- α von CD8-T-Lymphozyten produziert, binden an den G-Protein gekoppelten Rezeptor CCR5 und blockieren so die Penetration des Virus in die Wirtszelle [8,16, 17, 85] Interleukin-16 bindet an ein Epitop nahe der V1-Region, sodass die Bindung von HIV gp120 an CD4 verhindert wird. Des Weiteren inhibiert IL-16 die Aktivität von T-Zellen über den CD3/TCR-Komplex und induziert Chemotaxis [4, 24].

- Die Aktivität von Natürlichen Killerzellen (NK):

Natürliche Killerzellen sind granuläre zytotoxische T-Lymphozyten, die an ihrer Oberfläche CD16-Moleküle exprimieren. Ihre Aktivität wird nicht durch MHC-Antigene eingeschränkt. Sie sind in der Lage, virusinfizierte Zellen durch direkten Zellkontakt oder durch antikörpervermittelte zelluläre Zytotoxizitätsreaktion (ADCC) abzutöten. Ihre zytotoxische Effizienz wird hierbei durch Zytokine wie IL-2 und Interferon- α (IFN- α) aus gleichzeitig aktivierten T-Lymphozyten potenziert. Andererseits kann ihre Zellaktivität infolge gestörter T-Zell-Funktionen abnehmen [24, 25].

- Antikörpervermittelte zelluläre Zytotoxizitätsreaktion (ADCC):

Bei der ADCC arbeiten Elemente der humoralen und zellulären Immunität direkt zusammen, um HIV aus dem Wirt zu eliminieren. Zunächst binden spezifische Anti-HIV-Antikörper mit ihrem Fc-Anteil an die Fc-Rezeptoren der natürlichen Killerzellen. Die natürlichen Killerzellen binden nun an Zellen, die HIV-Antigene exprimieren, um diese dann zu zerstören [24, 32].

2) Humorale Immunreaktionen

HI-Viren regen eine kräftige und lang anhaltende humorale Immunreaktion an, welche mit einer vermehrten Bildung von Antikörpern einhergeht. Die gegen HIV-Hüllproteine gerichteten Antikörper können sowohl schützende als auch möglicherweise zur Pathogenese der Erkrankung beitragende Eigenschaften aufweisen [58,76].

Protektive Antikörper werden hauptsächlich während der primären HIV-spezifischen Immunantwort gebildet, um der Ausbreitung des Virus entgegen zu wirken. Zu den

protektiven Antikörpern zählen solche, die HIV direkt neutralisieren, sowie an ADCC-Mechanismen beteiligte Antikörper [32, 76].

Neutralisierende Antikörper maskieren Epitope auf der Virusmembran und können so den Eintritt des Virus in die Wirtszelle behindern. Sie können auch freie Virionen sowie membrangebundene Partikel vor dem Eintritt in die Zelle binden und verhindern damit die Infektion weiterer Zellen mit HIV. Außerdem wird komplexgebundenes Virus besser durch die follikulär-dendritischen Zellen der Lymphknoten herausgefiltert [75]. Die wichtigste neutralisierende Determinante auf typenspezifischen Antikörpern ist in der hypervariablen Region des env-Protein (sog. V3-Schleife) lokalisiert. Deshalb neutralisieren sie nur Viren eines bestimmten Stammes; im Gegensatz zu den gruppenspezifischen Antikörpern, die gegen ein breites Spektrum verschiedener HIV-Isolate gerichtet sind [24].

Antikörper mit Spezifität gegen Determinanten des Hüllprotein gp120 und Transmembranprotein gp41 können unter Mitwirkung von natürlichen Killerzellen mit Fc-Rezeptoren und Makrophagen antikörpervermittelte zytotoxische Reaktionen (ADCC) gegen HIV-infizierte Zellen induzieren [24].

Mit dem Etablieren einer chronischen Infektion lösen die gleichen Regionen des HIV-Hüllproteins - die zur Bildung von ADCC-vermittelten Antikörpern führen - auch die Produktion von Antikörpern aus, die eine Infektion nichtinfizierter Zellen erleichtern (z.B. Antikörper gegen gp41) [32, 76].

Enhancing antibodies binden an HIV-Partikel und schleusen diese über Fc-Rezeptoren oder nach Komplementbindung über Komplementrezeptoren in die Zelle ein. Dieser Infektionsmechanismus, der als Antikörper-vermittelte Verstärkung bezeichnet wird, könnte bei Zellen von Bedeutung sein die weniger CD4-Rezeptoren auf ihrer Oberfläche tragen, wie zum Beispiel Monozyten. Weiterhin wird vermutet, dass die an der ADCC-vermittelten Abtötung HIV-infizierter Zellen beteiligten Antikörper auch nichtinfizierte CD4-positive Zellen töten, wenn diese freies gp120 gebunden haben.

Die Bildung von Immunkomplexen und mögliche Folgekrankheiten

Immunkomplexe entstehen, wenn Antikörper spezifisch an Antigene binden. Im allgemeinen werden diese Komplexe vor Ort von neutrophilen Granulozyten und Makrophagen phagozytiert und zerstört. Die im peripheren Blut gebildeten oder freige-

setzten Immunkomplexe werden durch phagozytierende Zellen des retikuloendothelialen Systems entfernt, wodurch die Viruslast sinkt [25].

Da HIV auch das Mikromilieu der lymphatischen Organe zerstört, werden die Antigen-Antikörper-Komplexe mit dem Fortschreiten der Erkrankung nur unzureichend abgebaut. Sie lagern sich im Gewebe ab und aktivieren dort verschiedene potente lösliche Entzündungsmediatoren, wie die Komplementproteine, die den Zustrom polymorphkerniger neutrophiler Granulozyten und Monozyten auslösen. Des Weiteren aktivieren sie eine Reihe von Zellen mit Immunglobulinrezeptoren auf der Oberfläche, die oft direkt die Freisetzung von Zytokinen induzieren.

Diese aktivierten Zellen setzen toxische Sauerstoff- und Argininstoffwechselprodukte sowie verschiedene Proteasen und andere Enzyme frei, die letztendlich Gewebeschäden auslösen [25, 32]. Da bei HIV-Infizierten häufig Immunkomplexe nachgewiesen werden konnten, ließe sich das Auftreten von Arthralgien, Myalgien, Thrombozytopenien, Nierenerkrankungen und Vaskulitiden durch Immunkomplex-bedingte Entzündungsvorgänge erklären.

2.2 Kofaktoren für die HIV-Pathogenese

Durch Integration des Virusgenoms in das Genom der Wirtszelle sowie die Infektion der Abwehrzellen selbst können HI-Viren die oben genannten Abwehrmechanismen umgehen und lebenslang im Wirt persistieren. Daraus resultiert eine intensive Auseinandersetzung zwischen dem Wirt und HIV.

Zytokine sind die wichtigsten endogenen Faktoren, die die Virusreplikation regulieren [25]. Andere Mikroorganismen üben wahrscheinlich als exogene Faktoren einen wichtigen Einfluss auf die HIV-Pathogenese aus [63]. Die Verstärkung der Virusexpression ist eng mit der Zellaktivierung verknüpft [27].

2.2.1 Aktivierung des Immunsystems

Eine zeitlich begrenzte Aktivierung des Immunsystems ist für adäquate Immunreaktionen auf fremde Antigene unerlässlich. Aufgrund der anhaltenden Virusreplikation wird das Immunsystem persistent aktiviert. Es kann nicht mehr angemessen auf HIV und andere Antigene reagieren. Außerdem beschleunigt sie die Elimination immun-

kompetener Zellen durch Apoptose und fördert die Sekretion HIV-induzierender Zytokine wie TNF- α , IL-1 β und IL-6.

So kommt es insbesondere im Frühstadium der Infektion zu einer spontanen Hyperaktivierung von B-Zellen, die mit erhöhter Antikörperbildung einhergeht. Die polyklonale Aktivierung des lymphozytären Systems zeigt sich in einer Hypergammaglobulinämie und dem Auftreten von zirkulierenden Immunkomplexen und Autoantikörpern. Sie führt weiterhin zu einer spontanen Lymphozytenproliferation und Lymphknotenhyperplasie, zur Aktivierung von Monozyten sowie zur Expression von Aktivierungsmarkern auf CD4- und CD8-T-Zellen. Der chronische Aktivierungszustand spiegelt sich auch in erhöhten Spiegeln von Neopterin, β_2 -Mikroglobulin, säurelabilem Interferon und löslichen IL-2-Rezeptoren wider [27].

Der größte Nachteil ist jedoch, dass sie die Virusproduktion in latent infizierten Zellen induziert, denn reverse Transkription, Virusintegration und -verbreitung läuft in aktivierten Zellen viel effizienter ab [24, 76]. Selbst einem starken Immunsystem gelingt die Viruselimination nur teilweise. Die ständige Auseinandersetzung des Immunsystems mit dem Virus und die chronische Aktivierung desselben führt letztlich zu einer Dysfunktion und Abnahme immunkompetenter Zellen.

2.2.2 Zytokine modulieren die HIV-Expression

Zytokine sind Botenstoffe, die neben Hormonen und Neurotransmittern die wichtigsten Kommunikationsmittel zwischen humanen Zellen darstellen. Dabei ist die Zytokinbildung und -wirkung subtilen Kontrollmechanismen unterworfen, die sich auf zahlreichen Ebenen abspielen: angefangen von der Transkription des Zytokin-Gens bis zur Wirkung auf den Zytokinrezeptor.

Auch im Rahmen einer HIV-Infektion weisen Zytokine ein weites Wirkungsspektrum auf. Zum einen bewirken die gebundenen HIV-Partikel eine anhaltende Zellaktivierung, was zur Sekretion der proinflammatorischen Zytokine IL-1, TNF und IL-6 führt, welche wiederum die Virusreplikation in den infizierten Zellen stimulieren.

Auf der anderen Seite wird die Aktivierung von Zellen des Immunsystems weitgehend durch eine geordnete Produktion von zahlreichen Zytokinen gesteuert [24, 27].

So können IL-2 und -3, IFN- γ , GM-CSF und M-CSF in vitro die Expression von HIV in chronisch infizierten Zellen auslösen, wobei einige dieser Zytokine synergistisch wirken; während der transformierende Wachstumsfaktor TGF- β und IL-4 die HIV-Expression sowohl induzieren als auch supprimieren können [26, 27, 76].

Die molekularen Mechanismen der Induktion der Virusexpression umfassen sowohl die Stimulation der Transkription durch Transkriptions-aktivierende Faktoren wie TNF- α oder NF- κ B bis zur vorwiegend posttranskriptionellen Induktion von Viren durch Faktoren wie IL-6 und GM-CSF. TGF- β beeinflusst sowohl die transkriptionelle als auch die posttranskriptionelle Induktion der Virusexpression [26, 63].

Hingegen unterdrücken IFN- α und - β die HIV-Expression. Auch die β -Chemokine RANTES, MIP-1 α und MIP-1 β reduzieren die Infektiosität von HIV-Stämmen mit Makrophagen-Tropismus über eine kompetitive Hemmung der Bindung des Virus an seinen Co-Rezeptor CCR5, während SDF-1 die Infektion und Ausbreitung von HIV-Stämmen mit T-Zell-Tropismus hemmt [4, 8, 16, 17, 85].

2.2.3 Mikroorganismen modulieren die HIV-Expression

Experimente mit Co-Infektion oder Co-Transfektion von HIV-infizierten Zellen mit anderen Mikroorganismen wiesen nach, dass HSV-Typ1, CMV, HHV-Typ6, EBV, HBV, HTLV-1, Adenoviren, Pseudorabiesviren und Mykoplasmen die HIV-Expression über eine Reihe von Aktivierungssignalen verstärken [26, 76].

2.3 HIV-Beladung im intestinalen Immunsystem

KOTLER [52] berichtete von einem - verglichen mit Serum - 200- bis 1000-fach höheren Anteil an p24 im intestinalen Gewebe. Überdies konnte mittels in situ Hybridisierung, PCR und Zellkultur eine in vivo Infektion von intestinalen Mukosazellen durch HIV nachgewiesen werden [52, 58, 64, 114]. Weitere in vitro Untersuchungen zeigen wie Lymphozyten intestinale Epithelzellen durch Zell-Zell-Kontakt mit HIV infizieren [77] und dass diese wiederum Viruspartikel an der Zelloberfläche ausscheiden können [22, 122].

Die hohe HIV-Beladung führt zu einer drastischen Depletion an CD4-Zellen im Duodenum, wie SCHNEIDER und Mitarbeiter zeigten [90]. Die Abnahme und funktionelle Beeinträchtigung der aktivierten T-Helferzellen mit der daraus resultierenden veränderten Zytokinsekretion erklärt den Zusammenbruch der mukosalen Immunschanke [113, 123]. Als Ursache für die beobachteten morphologischen und enzymatischen Veränderungen wird die enge Beziehung zwischen dem Epithel und MALT angesehen [47]. Der Zusammenbruch des Immunsystems hat weiterhin eine reduzierte Proliferation des Darmepithels zur Folge [33], welche oft mit Laktasemangel - als Zeichen der enterozytären Reifestörung - assoziiert ist [108, 109].

2.4 Diarrhoe: das häufigste Leitsymptom

Eine abnorme gastrointestinale Mukosaimmunität und Medikamentennebenwirkungen machen Durchfall zu einem speziellen Problem bei HIV-Infizierten. Sie tritt bei Patienten mit HIV häufiger auf, verläuft schwerwiegender und ist schwieriger zu behandeln als bei Patienten mit einem normal funktionierenden Immunsystem. Durchfall ist als Bestandteil des sogenannten Wasting-Syndroms ein Hauptkriterium der klinischen AIDS-Definition, geht aber auch auf sekundäre Infektionen zurück. Insbesondere Salmonella-, Shigella- und Campylobacter-Infektionen verlaufen länger und sind bei HIV-Infizierten meist von einer Bakteriämie begleitet. In entwickelten Ländern beträgt der Anteil an AIDS-Patienten mit Diarrhoe bis zu 60 Prozent; in Entwicklungsländern leiden sogar 90 Prozent der AIDS-Kranken an Durchfall [65].

2.4.1 Zur Diarrhoe führende Mechanismen

Grundsätzlich gesehen lassen sich Diarrhoen vier verschiedenen Pathomechanismen zuordnen [87, 105]:

Die **motilitätsbedingte Diarrhoe** kann einerseits durch Hypermotilität, andererseits aber auch bei Hypomotilität entstehen. Bei der durch Hypermotilität bedingten Diarrhoe ist die verkürzte Kontaktzeit der Nahrungsbestandteile mit der Mukosa ursächlich beteiligt. Hypomotilität führt vor allem durch eine verminderte Propulsion des Darminhaltes zur Diarrhoe. Der Stillstand des Darminhaltes fördert die bakterielle Überwucherung des Dünndarms, welche zu einer verstärkten Sekretion führt.

Die **malabsorptive Diarrhoe** entsteht durch den Verbleib von Soluten im Darmlumen, die nicht resorbiert werden. Dies kann durch eine gestörte Digestion oder Resorption von Nahrungsbestandteilen geschehen, wie bei einheimischer Sprue. Um einen prinzipiell ähnlichen Mechanismus handelt es sich auch bei der osmotischen Diarrhoe im engeren Sinn, bei der von vornherein kein epithelialer Transportmechanismus für bestimmte Substanzen (z.B. Laktulose oder Mannit) existiert.

Die **sekretorische Diarrhoe** entsteht durch eine gesteigerte transzelluläre Netto-Chlorid-Sekretion. Hauptsächlich wird diese durch eine Proteinkinase C-, cAMP-, cGMP- oder Calcium-gesteuerte Aktivierung des apikalen Chlorid-Kanals und die Hemmung der apikalen Natrium- und Chlorid-Resorption hervorgerufen. Diese second messenger können unter anderem durch bakterielle Enterotoxine und Neurotransmitter angeschaltet werden.

Die **Leckfluss-bedingte Diarrhoe** entsteht durch einen Defekt der epithelialen Barriere mit einer Permeabilitätszunahme für kleine Solute. Hierdurch kommt es zu einem Verlust von Soluten und Wasser ins Darmlumen.

2.4.2 Sekundäre Infektionen

Infektionen des Dün- und Dickdarms gehören zu den klinisch wichtigsten Magen-Darm-Störungen bei HIV-Infizierten. Sie äußern sich zumeist mit Durchfall und Bauchschmerzen, manchmal mit Fieber und Gewichtsverlust. In verschiedenen Studien wurden bei 44 bis 85 Prozent der AIDS-Patienten mit gastrointestinaler Symptomatik sekundäre Erreger im Stuhl oder aus Biopsiematerial nachgewiesen [92]. Dabei weist das Erregerspektrum und die Häufigkeit des Nachweises erhebliche Variationen auf. Das Cytomegalie-Virus ist der häufigste intestinale Erreger bei HIV-infizierten Patienten und regelmäßig mit gastrointestinalen Symptomen assoziiert [99, 107]. Die Bedeutung von Adeno- und Coronaviren in der Pathogenese intestinaler Symptome bei der HIV-Infektion wurde bisher kaum charakterisiert [84]. Die Mykobakteriose ist eine typische opportunistische Erkrankung und die häufigste bakterielle Infektion des Gastrointestinaltraktes bei AIDS. In dieser Patientengruppe wird das Spektrum der Mykobakterienarten ständig größer und beinhaltet besonders resistente und aggressive Formen [95]. Auch einige nicht-opportunistische bakterielle Erreger wie Salmonellen, Shigellen, *Campylobacter* und *Clostridium difficile* treten

bei HIV-Infizierten deutlich häufiger auf. Von allen intestinalen Protozoen werden Kryptosporidien am häufigsten gefunden: in den Industrieländern bei etwa zehn Prozent, in Afrika bei bis zu 50 Prozent der AIDS-Patienten mit Diarrhoe [6].

Die meisten pathogenen Erreger greifen in das Netzwerk der Zytokine ein. So produzieren zahlreiche Viren unterschiedlichste Zytokinantagonisten, wodurch sie der Immunabwehr besser entkommen können, wie zum Beispiel virales IL-10 durch das Epstein-Barr-Virus oder lösliche Zytokinrezeptoren durch das Pockenvirus, beziehungsweise sich bessere Lebensbedingungen schaffen können, wie zum Beispiel virales IL-6 durch humanes Herpesvirus Typ8 zur Induktion der Angiogenese [119]. Auf der anderen Seite schützt das Zytokin-Netzwerk den Wirt vor der Expansion dieser Pathogene. So produzieren zum Beispiel Makrophagen große Mengen an IL-1, welche wiederum die Expression von Interferon- γ in den T-Helferzellen induzieren [89].

2.4.3 HIV-Enteropathie

Neben spezifischen sekundären Infektionen kann bei HIV-Infizierten auch ein chronisches Durchfallsyndrom entstehen, für das kein anderer ursächlicher Erreger als HIV identifiziert werden konnte und das man deshalb als HIV-Enteropathie bezeichnet [109]. Indirekte Hinweise für eine enteropathogene Wirkung von HIV ergeben sich aus dem Auftreten gastrointestinaler Symptome in frühen Krankheitsstadien: bei etwa 40 Prozent dieser Patienten ist HIV in der intestinalen Mukosa nachweisbar und damit der häufigste, oft der einzige nachweisbare intestinale Erreger [92].

Experimentelle Befunde zu den Effekten von HIV auf die Schleimhaut des Dick- und Dünndarms machen die pathogenetische Bedeutung des Virus wahrscheinlich [47, 53, 113]. Bei histologischer Untersuchung zeigte sich im Dünndarm der Patienten eine geringgradige Schleimhautatrophie mit nur wenigen mitotischen Kernen, was für einen hyporegenerativen Zustand spricht [109, 114]. Da HIV-DNA außerdem in enterochromaffinen Zellen der Dünndarmschleimhaut nachgewiesen wurde [57], vermutet man, dass diese infizierten Zellen zur Freisetzung von Enterohormonen führen, welche die Flüssigkeitssekretion der Enterozyten stimuliert.

Des Weiteren weist das HIV-Protein gp41 strukturelle Homologien zu dem vasoaktiven intestinalen Polypeptid (VIP) auf. Es wird daher postuliert, dass durch die Bin-

derung von gp41 an den VIP-Rezeptor Darmepithelien zu einer vermehrten Flüssigkeitssekretion stimuliert werden [23].

Auch Zytokine wie Interleukin-1 und TNF- α oder Arachidonsäure-Metaboliten werden als Mediatoren einer gesteigerten Flüssigkeitssekretion gesehen [106]. Im Dünndarm der Patienten findet sich häufig ein Laktasemangel, welcher oft mit Malabsorption und Gewichtsverlust assoziiert ist [114].

2.4.4 HIV-Kachexie-Syndrom

Ein ungewollter Gewichtsverlust von mehr als zehn Prozent des Ausgangsgewichtes, verbunden mit intermittierendem oder dauerndem Fieber, und länger als 30 Tage anhaltender Durchfall oder Abgeschlagenheit werden als Wasting-Syndrom definiert, wenn keine andere Ursache außer der HIV-Infektion festgestellt wurde [49]. Das betrifft 30 Prozent der HIV-Infizierten ohne AIDS und 60 bis 90 Prozent der AIDS-Patienten [96].

Traditionell wurden zwei Modelle zur Erklärung des Gewichtsverlustes bei der HIV-Infektion herangezogen: einerseits wurde der Gewichtsverlust als eine Folge der verminderten Nahrungsaufnahme gesehen, andererseits wurde postuliert, dass die HIV-Infektion einen hypermetabolen Zustand darstellt.

Für das sogenannte Sepsismodell sprechen auch die zytokinvermittelten metabolischen Störungen [96]. Denn bei diesen Patienten ist TNF- α , auch Kachektin genannt, im Blutplasma erhöht. Dieses greift durch Inhibition der Lipoproteinlipase und Hyperglyceridämie in den Fettstoffwechsel ein und verursacht in Synergie mit anderen Zytokinen wie zum Beispiel IL-1, IL-6 und IFN- γ Appetitlosigkeit mit der daraus resultierenden verminderten Nahrungsaufnahme [82].

Insgesamt gesehen ist seine Ätiologie multifaktoriell, welche in erster Linie auf den direkt zytopathischen Effekten von HIV beruhen [114], aber auch durch Entzündungsreize von einer Vielzahl an bakteriellen, viralen, parasitären und mykotischen Infektionen beschleunigt wird [63, 83]. Die daraus resultierende progressive Mangelernährung hat sich als ungünstiger Risikofaktor für das Überleben von AIDS-Patienten herausgestellt [7, 14]; wobei der Verlust der Körpermagermasse und der funktionell wichtigen Körperzellmasse prognostisch bedeutender ist als der alleinige Gewichtsverlust [49]. Als Therapie wurden Anabolika, Wachstumshormon und parenterale Ernährung mit unterschiedlichem Erfolg versucht.

2.5 Ziele der Arbeit

Da die aktive Virusreplikation in der Mukosa als klinisch relevant für die Durchfall-Symptomatik bei HIV-Infizierten angesehen wird und bereits Bestandteile von HIV in intestinalen Mukosazellen nachgewiesen wurden, ist das erste Ziel dieser Arbeit die Entwicklung einer nichtinvasiven Methode zum Nachweis einer intestinalen HIV-Infektion.

Gelingt die quantitative Bestimmung von HIV-1 p24-Antigenen im Stuhl, dann ist es möglich den Zusammenhang zwischen chronischer Diarrhoe, der fäkalen Ausscheidung von HIV-Proteinen und dem Nachweis sekundärer intestinaler Erreger bei einer grossen Patientenpopulation zu untersuchen.

Dabei interessiert auch die Frage, ob der Zusammenhang zwischen mukosaler HIV-Replikation und der Sekretion der proinflammatorischen Zytokine TNF- α und Interleukin-1 α auch im Stuhl nachweisbar ist.