

4 ERGEBNISSE

4.1 Untersuchungen zur Validität der p24-Bestimmung im Stuhl mittels ELISA und Säuredissoziation

Für den Nachweis von p24 im Stuhl wurde ein ELISA-Testkit verwendet, der primär zur p24-Bestimmung im Serum entwickelt worden war. Deshalb musste geprüft werden, ob und unter welchen Voraussetzungen dieses Bestimmungsverfahren für Stuhl geeignet ist. Anschließend durchgeführte Untersuchungen zeigen den Einfluss eines Immunkomplex-Dissoziation-Verfahrens auf die p24-Konzentration im Stuhl.

4.1.1 p24-Antigen-ELISA

Die Medien Serum und Stuhlüberstand verfügen über ein breites Spektrum an Inhaltsstoffen, welche die Reaktionen eines p24-Antigen-ELISA beeinflussen können. Um den auf Serum geeichten p24-Antigen-ELISA zur p24-Bestimmung in Stuhlüberständen einsetzen zu können, wurde zuerst überprüft ob die Standardreihe mit Stuhlüberstand anstelle des vom Hersteller empfohlenen Serums hergestellt werden kann. Anschließend wurde geprüft in welcher Beziehung die gemessenen Extinktionen und p24-Konzentrationen in Stuhlüberständen und Serum stehen und wieviel der eingesetzten p24-Antigenmenge im Stuhlüberstand wiedergefunden wird.

1) Standardherstellung mit Stuhlüberstand HIV-negativer Probanden:

Die p24-Bestimmung in den Stuhlüberständen zeigte eine größere Messwertstreuung als im Serum. Der ermittelte Variationskoeffizient lag sowohl in Longitudinal- als auch bei Transversaluntersuchungen zwischen 20 und 30 Prozent. Diese Messwertschwankungen beeinträchtigten die lineare Beziehung zwischen Extinktion und p24-Konzentration, weshalb der ELISA-Reader die p24-Konzentrationen in den Proben nicht anhand der mitgeführten Standardkurve berechnen konnte.

Bei den mit Serum hergestellten Standardreihen lag der Variationskoeffizient unter fünf Prozent, der Regressionskoeffizient zwischen 0,98 und eins. Deshalb wurde auf das vom Hersteller empfohlene Verdünnungsmittel Serum (NHS) zurückgegriffen.

2) Korrelation zwischen Extinktion und p24-Konzentration im Serum und Stuhl:

Bei der p24-Bestimmung im Serum erhält man regelmäßig eine lineare Beziehung zwischen zugegebener p24-Konzentration und gemessener Extinktion (Abb.2A). Im Stuhlüberstand beeinträchtigte die größere Streuung der Messwerte die Korrelation zwischen Extinktion und p24-Konzentration (Abb.2A).

Des Weiteren zeigen die Abbildungen 2A und 2B einen flacheren Anstieg des im Stuhlüberstand wiedergefundenen p24-Antigen im Vergleich zum Serum. Demzufolge wurde bei gleicher zugesetzter p24-Antigenmenge im Stuhlüberstand eine niedrigere p24-Konzentration gemessen wird als im Serum.

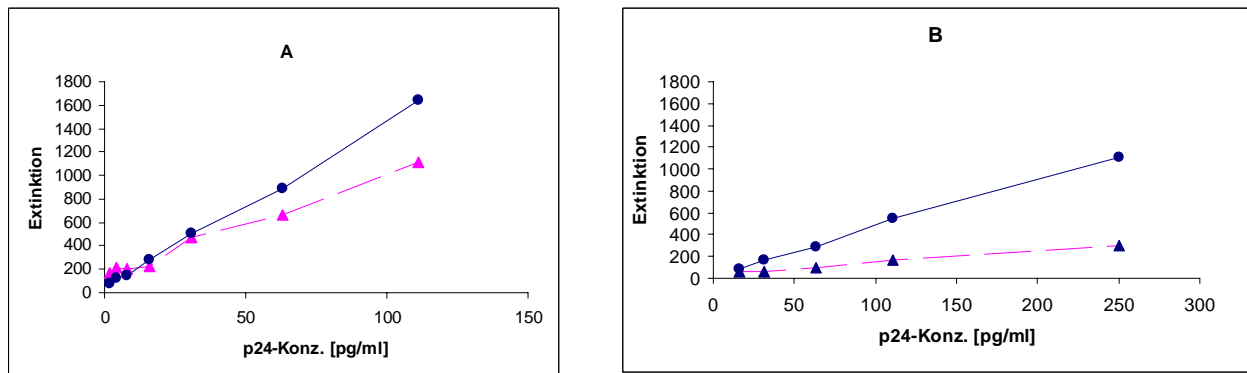


Abb. 2: Beziehung zwischen den zugegebenen p24-Konzentrationen und den gemessenen Extinktionen im Serum und Stuhlüberstand. Serum (●) und Stuhlüberstand (▲) wurden von HIV-negativen Probanden gewonnen und mit den angegebenen Mengen an p24 versetzt.

A) p24-Antigen-ELISA ohne Immunkomplexdissoziation (p24-ICD)

B) p24-Antigen-ELISA mit Immunkomplexdissoziation (p24+ICD)

Abbildung 2 ist ein Beispiel für die durchgeführten Untersuchungen. Auf den Unterschied zwischen Abbildung 2A und 2B wird in Kapitel 4.1.2 näher eingegangen.

3) Bestimmung der Wiederfindungsrate von p24-Antigen in Stuhlüberständen:

Nach Zugabe einer bestimmten p24-Antigenmenge zu HIV-negativen Stuhlüberständen wurden die p24-Konzentrationen gemessen. Diese lagen zwischen 25 und 45 Prozent der Ausgangskonzentrationen. Das heißt im Durchschnitt wurde nur ein Drittel des im Stuhl vorhandenen p24-Antigen gemessen (Abb.3).

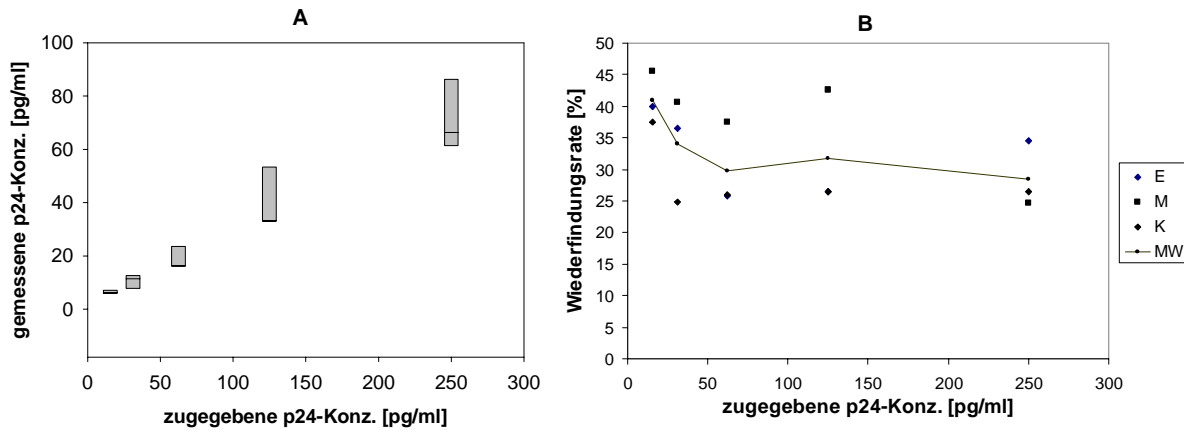


Abb. 3: Wiederfindungsrate von p24-Antigen im Stuhlüberstand: p24-Antigen wurde dem Stuhl dreier HIV-negativer Probanden (E, M und K) in den angegebenen Konzentrationen zugesetzt.

A) Darstellung der zugegebenen und gemessenen p24-Konzentrationen

B) Der prozentuale Anteil des wiedergefundenen p24.

4.1.2 Immunkomplex-Dissoziation

Bei HIV-Infizierten liegt das Innenkörperstrukturprotein p24 in freier und gebundener Form vor. Die Immunkomplex-Dissoziation war notwendig, um maskiertes p24 aus seinen Bindungen zu lösen. Die nachfolgenden Untersuchungen prüfen den Einfluss der Säuredissoziation auf die Nachweisempfindlichkeit des p24-Antigen-ELISA. Dafür wurde zuerst das Verhältnis zwischen Extinktion und p24-Konzentration bestimmt sowie die Höhe der Extinktionen des p24-Ag-ELISA vor und nach Immunkomplex-Dissoziation miteinander verglichen. Anschließend wurde die p24-Konzentration bei HIV-Infizierten und Kontrollen bestimmt, um die Sensitivität und Spezifität für den p24-Antigen-ELISA vor und nach Säuredissoziation berechnen zu können.

1) Korrelation zwischen Extinktion und p24-Konzentration vor und nach Immunkomplex-Dissoziation:

Die lineare Regression zwischen den gemessenen Extinktionen und den p24-Konzentrationen in Stuhlüberständen ergab ohne Immunkomplex-Dissoziation (p24-ICD) einen Korrelationskoeffizienten von 0,993, mit Immunkomplex-Dissoziation (p24+ICD) einen Korrelationskoeffizienten von 0,990. Für Serum wurde ohne Immunkomplex-Dissoziation eine lineare Regression zwischen den gemessenen und den erwarteten p24-Konzentrationen von 0,999 errechnet und mit Immunkomplex-Dissoziation ein Korrelationskoeffizient von 0,997 (Abb.2).

2) Die Höhe der Extinktionen bei einer definierten p24-Konzentration vor und nach Immunkomplex-Dissoziation:

Bei einer Serumverdünnung von 125 pg/ml wurde mit dem ELISA ohne zuvor durchgeführter Immunkomplex-Dissoziation eine durchschnittliche Extinktion von 1384 gemessen; im ELISA nach Immunkomplex-Dissoziation bei 125 pg/ml nur eine durchschnittliche Extinktion von 577 gemessen (Abb.2).

3) p24-Konzentrationsbestimmung bei HIV-Infizierten und Kontrollen vor und nach Immunkomplex-Dissoziation:

Während der Immunkomplex-Dissoziation wird maskiertes Virusprotein p24 aus seinen Bindungen gelöst. Demzufolge werden bei HIV-Infizierten nach der Immunkomplex-Dissoziation (p24+ICD) größere Mengen an p24 frei und somit nachgewiesen als bei der p24-Bestimmung ohne Immunkomplex-Dissoziation (p24-ICD; Abb.4).

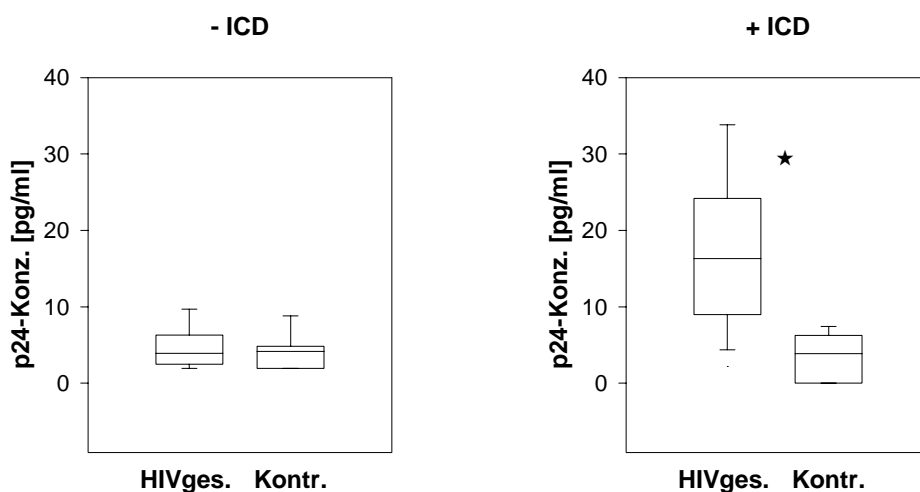


Abb.4: Vergleich der fäkalen p24-Konzentrationen von HIV-Infizierten (HIVges.; n=181) und Probanden ohne Hinweis auf eine HIV-Infektion (Kontr.; n=26) mit und ohne Immunkomplex-Dissoziation (+/-ICD).

Ohne Immunkomplex-Dissoziation wurde bei HIV-Infizierten im Durchschnitt eine p24-Konzentration von 5,3 pg/ml gemessen. Diese lagen nicht signifikant höher als die der Kontrollgruppe. Nach der Immunkomplex-Dissoziation erhöhte sich die durchschnittliche p24-Konzentration bei den HIV-Infizierten auf 17,7 pg/ml - während die Kontrollen weiterhin niedrig blieben (MW: 3,5 pg/ml) - so dass der Konzentrationsunterschied zwischen HIV-Infizierten und Probanden ohne Hinweis auf eine HIV-Infektion hochsignifikant wurde ($p < 0,0001$; Abb.4).

Diese Untersuchung zeigte aber auch, dass 70 Prozent des Kernantigens p24 gebunden vorliegt. Denn nach Säuredissoziation wurden signifikant höhere p24-Konzentrationen im Stuhl HIV-Infizierter gemessen als vor der Immunkomplex-Dissoziation ($p < 0,001$).

4) Sensitivität und Spezifität des p24-Antigen-ELISA vor und nach Säuredissoziation:

Zur Bestimmung von Sensitivität und Spezifität des p24-Antigen-ELISA vor (p24-ICD) und nach Immunkomplex-Dissoziation (p24+ICD) wurden ROC-Kurven und Vierfelder-Tafeln angefertigt.

ROC-Kurven:

Der beinahe diagonale Verlauf der ROC-Kurve in Abbildung 5A zeigt, dass die kumulative Verteilung der Wertepaare (Sensitivität, 1-Spezifität) von HIV-Infizierten und Probanden überlappen. Die Konzentrationen an freiem p24-Antigen (p24-ICD) im Stuhlüberstand HIV-Infizierter und Probanden sind nicht signifikant verschieden von einander.

Im Gegensatz dazu gibt der fast rechtwinklige Verlauf der ROC-Kurve in Abbildung 5B die hohe Trennschärfe zwischen HIV-Infizierten und Probanden wieder. Nach Immunkomplex-Dissoziation (p24+ICD) wurden die Konzentrationsunterschiede zwischen HIV-Infizierten und Probanden hochsignifikant ($p < 0,0001$; U-Test nach Mann und Whitney; s. auch Abb.4).

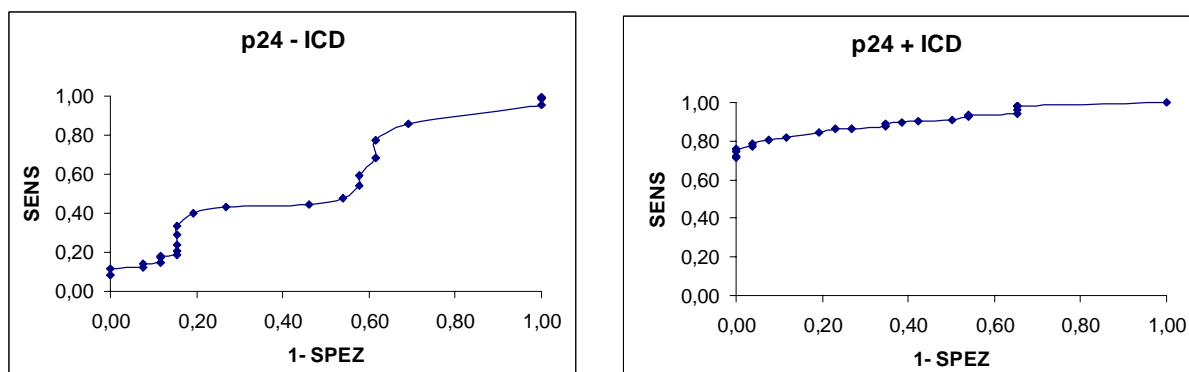


Abb. 5: ROC-Kurven stellen die Messwertverteilungen an fäkalem HIV-p24 mit und ohne Immunkomplex-Dissoziation dar.
Abszisse: Spezifität (1-Spez)
Ordinate: Sensitivität (Sens)

Vier-Felder-Tafel:

Vor der Säuredissoziation (p24-ICD) lagen die gemessenen p24-Konzentrationen 26 mal über dem Grenzwert (cut off) und 155 mal unter 8,8 pg/ml. Nach Immunkomplex-Dissoziation (p24+ICD) wurde 131 mal ein positiver und 50 mal ein negativer Befund erhoben (Tabelle 6 und 7).

Tabelle 6: Berechnung des Grenzwertes (cut off) von p24-Konzentrationen im Stuhlüberstand HIV-Infizierter mittels p24-Antigen-ELISA vor (p24-ICD) und nach Immunkomplex-Dissoziation (p24+ICD)

Methode:	p24+ICD	p24-ICD
Mittelwert der Kontrollgruppe	3,5	4,2
zweifache Standardabweichung	6,0	4,6
Grenzwert	9,5	8,8

Aufgrund der durch Immunkomplex-Dissoziation verbesserten Sensitivität des p24-Antigen-ELISA werden die p24-Konzentrationen in dieser Arbeit stets mit Säuredissoziation angegeben. Hierfür wurde mit Hilfe der Vier-Felder-Tafel eine Sensitivität von 72 Prozent [131/181] und eine Spezifität von 100 Prozent [26/26] errechnet. Demzufolge liegt die Treffsicherheit bei 86 Prozent $[(131+26)/181 = 0,86]$. Der Youden-Index beträgt 72 Prozent $[0,72+1-1 = 0,72]$. Es besteht also ein positiver Zusammenhang zwischen den Testergebnissen und dem tatsächlichen Sachverhalt.

Tabelle 7: Vier-Felder-Tafel zur Berechnung der Sensitivität und Spezifität von p24-Konzentrationen im Stuhl HIV-Infizierter mittels p24-Antigen-ELISA vor (p24-ICD) und nach Immunkomplex-Dissoziation (p24+ICD)

Methode:	p24-ICD		p24+ICD	
	Über dem Grenzwert liegende p24-Konzentrationen:			
	Ja	Nein	Ja	Nein
Positiver Befund:	26	0	131	0
Negativer Befund:	155	26	50	26
Gesamt:	181	26	181	26
	Sensitivität	Spezifität	Sensitivität	Spezifität
	14,3%	100%	72,0%	100%

4.1.3 Zusammenfassung

1) Das Innenkörper-Strukturprotein p24 des humanen Immundefizienz-Virus ist mit dem Coulter HIV-1 p24-Antigen-ELISA in Stuhlüberständen HIV-Infizierter nachweisbar.

2) Die Sensitivität des p24-Antigen-ELISA stieg von 14,3 Prozent ohne Immunkomplex-Dissoziation auf 72 Prozent nach Säuredissoziation (Tabelle 6).

Infolge der Immunkomplex-Dissoziation verbesserte sich auch die lineare Korrelation zwischen der gemessenen Extinktion und der daraus berechneten p24-Konzentration. Damit nahm die Genauigkeit der einzelnen gemessenen der p24-Konzentration zu. Da insgesamt gesehen die Extinktionen des p24-Antigen-ELISA mit Säuredissoziation etwas niedriger lagen als im ELISA ohne Immunkomplex-Dissoziation, sinkt demzufolge die Empfindlichkeit des p24-Antigen-ELISA durch die Säuredissoziation geringfügig (Abb.2).

3) Auf Grund der durchgeführten Voruntersuchungen liegt die tatsächliche p24-Konzentration im Stuhlüberstand HIV-Infizierter etwa um den Faktor 12 höher als mit dem p24-Antigen-ELISA gemessen wurde. Denn zur Aufbereitung der Stuhlproben wurde das Untersuchungsmaterial 1:4 mit PBS verdünnt. Daraus errechnete sich der Verdünnungsfaktor vier (Kap. 3.3.4). Des Weiteren ergab die Bestimmung der Wiederfindungsrate, dass durchschnittlich nur ein Drittel des im Stuhl vorhandenen p24-Antigen gemessen wurde (Abb.3).

4.2 Der quantitative Nachweis von HIV-1-p24-Antigenen in Stuhlüberständen

Im Stuhl HIV-Infizierter war das Innenkörper-Strukturprotein p24 nachweisbar. Da die Sensitivität des p24-Antigen-ELISA durch die vorgeschaltete Säuredissoziation verbessert werden konnte (Kap. 4.1.2), wurden alle weiteren in dieser Arbeit angegebenen p24-Konzentrationen nach Immunkomplex-Dissoziation bestimmt. Obwohl die tatsächlichen p24-Konzentrationen etwa um den Faktor 12 höher lagen als mit dem p24-Antigen-ELISA gemessen wurden (Kap.4.1.3), werden stets die ursprünglich gemessenen p24-Konzentrationen angegeben.

4.2.1 Der prozentuale Anteil HIV-Infizierter mit fäkaler p24-Ausscheidung

Aus dem Mittelwert und der zweifachen Standardabweichung der Kontrollgruppe wurde ein Grenzwert (cut off) von 9,5 pg/ml errechnet (Tabelle 5). 150 Patienten schieden mehr als 9,5 pg/ml p24 mit dem Stuhl aus.

Demzufolge wurde bei 72,4 Prozent der HIV-Infizierten ein positiver Befund erhoben. Das sind 66,3 Prozent der HIV-Infizierten ohne AIDS (65 von 98 Proben) und 79,5 Prozent der AIDS-Patienten (66 von 83 Proben). Bei den HIV-Infizierten wurde p24 signifikant häufiger nachgewiesen als in der Kontrollgruppe ($p < 0,001$; Abb.4 B).

4.2.2 Keine Korrelation zwischen den p24-Konzentrationen in Stuhl und Serum

Die im gleichen Behandlungszeitraum im Serum bestimmten p24-Konzentrationen wurden den im Stuhl gemessenen p24-Konzentrationen gegenüber gestellt. Abbildung 6 zeigt, dass zwischen beiden Messwerten keine Korrelation besteht. Der Korrelationskoeffizient der p24-Konzentrationen in Stuhl und Serum lag bei $-0,025$.

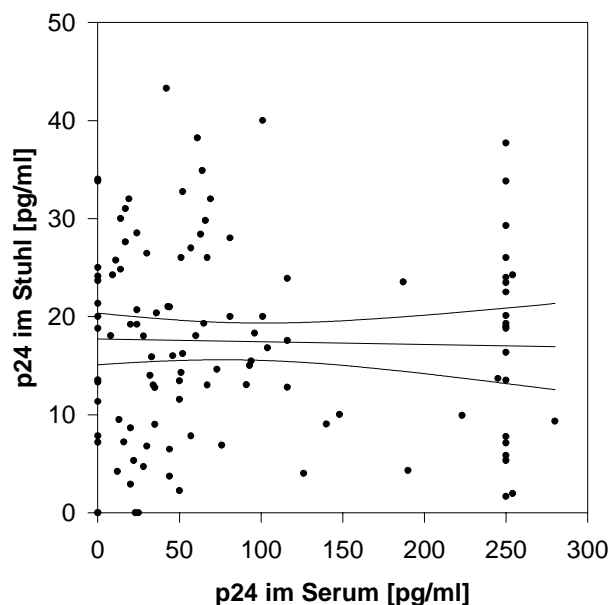


Abb. 6: Darstellung der p24-Konzentrationen im Stuhlüberstand und im Serum HIV-Infizierter (n=152).

4.2.3 Erhöhte p24-Konzentrationen bei HIV-Infizierten mit AIDS

Im Stuhlüberstand HIV-Infizierter ohne AIDS wurden durchschnittlich 15,1 pg/ml p24-Protein nachgewiesen. AIDS-Patienten schieden mit 20,8 pg/ml signifikant mehr p24 aus als HIV-Infizierte in frühen Stadien ($p < 0,001$; Abb.7).

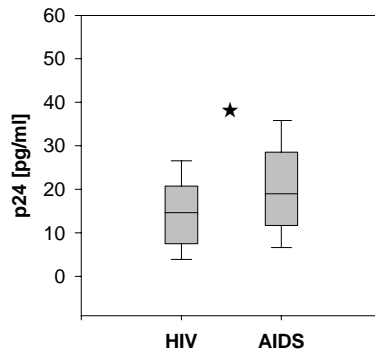


Abb. 7: Konzentrationen an p24 im Stuhlüberstand von HIV-Infizierten ohne AIDS (n=98) und AIDS-Patienten (n=83); $p < 0,001$.

Zu Krankheitsbeginn fanden sich bei HIV-Infizierten mit 964 - 1208 CD4-Zellen/ μ l Blut hohe p24-Konzentrationen im Stuhl (16,8 - 21 pg/ml), die zunächst auf durchschnittlich 9,3 pg/ml (Median: 7 pg/ml) sanken. Mit dem Fortschreiten der Erkrankung nahmen die p24-Konzentrationen im Stuhl wieder zu und die CD4-Zellen im Blut stetig ab. Es ergab sich jedoch keine signifikante Korrelation (-0,26; Abb. 8).

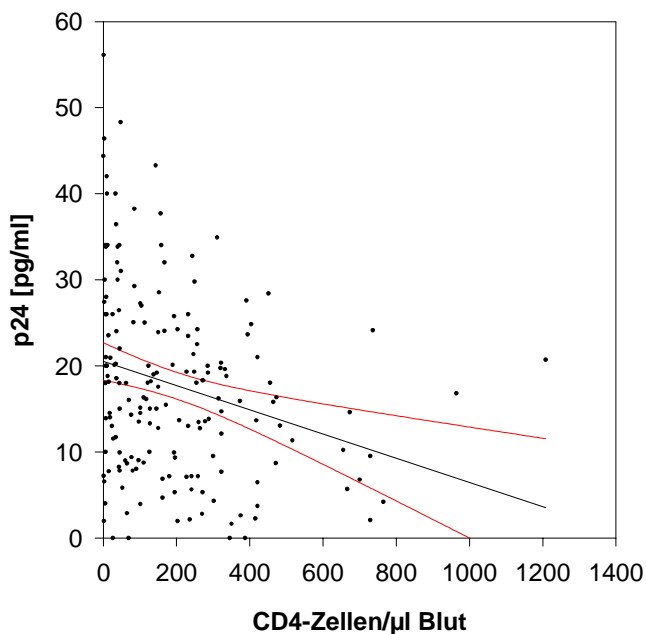


Abb. 8: Darstellung von p24-Konzentrationen im Stuhlüberstand und der Anzahl der CD4-Zellen im Blut HIV-Infizierter (n= 177); Korrelationskoeffizient: -0,26.

4.2.4 Zusammenfassung

- 1) Bei 72,4 Prozent der HIV-Infizierten wurde p24-Antigen im Stuhl nachgewiesen.
- 2) Es bestand keine Korrelation zwischen den p24-Konzentrationen in Serum und Stuhl, also zwischen den Kompartimenten Blut und Gastrointestinaltrakt.
- 3) AIDS-Patienten schieden signifikant mehr p24-Antigen (MW: 20,8 pg/ml; n=83) mit dem Stuhl aus als HIV-Infizierte ohne AIDS (MW: 15,1 pg/ml; n=98; $p < 0,001$).

4.3 Erhöhte p24-Konzentrationen im Stuhl von HIV-Infizierten mit Diarrhoe

HIV-Infizierte mit Diarrhoe schieden signifikant mehr p24 aus (MW: 23,41 pg/ml; n=29) als HIV-Infizierte ohne Diarrhoe (MW: 16,64 pg/ml; n=152; $p < 0,001$).

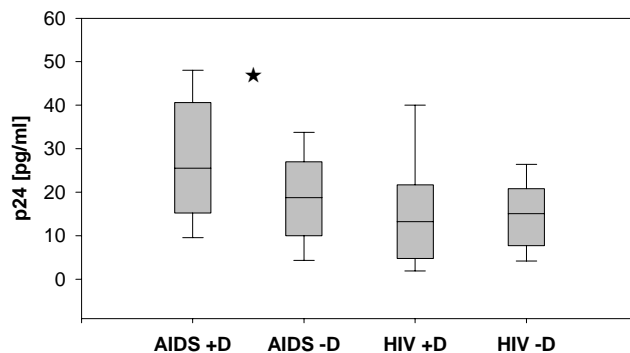


Abb. 9: Fäkale p24-Ausscheidung:

AIDS+D: AIDS-Patienten mit Diarrhoe (MW: 27,45pg/ml; n=20)

AIDS-D: AIDS-Patienten ohne Diarrhoe (MW: 18,64pg/ml; n=63)

HIV+D: HIV-Infizierte ohne AIDS mit Diarrhoe (MW: 14,44pg/ml; n=9)

HIV-D: HIV-Infizierte ohne AIDS mit Diarrhoe (MW: 15,22pg/ml; n=89)

AIDS-Patienten mit Diarrhoe wiesen signifikant höhere p24-Konzentrationen im Stuhl auf als AIDS-Patienten ohne Diarrhoe ($p < 0,004$) sowie Patienten in frühen Krankheitsstadien mit und ohne Diarrhoe ($p < 0,0001$; Abb.9).

Da bei 42 Prozent der AIDS-Patienten intestinale Erreger nachgewiesen wurden (n=35) überprüften wir, ob die erhöhte p24-Ausscheidung bei AIDS-Patienten auf sekundäre Infektionen zurückgeführt werden kann. Viren stellten mit 48,3 Prozent (n=29) die größte Gruppe dar; des Weiteren wurden 14 Mal Bakterien (23,3%), zehn

Mal Pilze (16,7%) und sieben Mal Protozoen (11,7%) nachgewiesen. Bei 25 AIDS-Patienten lag ein Mehrfachbefund vor. Tabelle 2 zeigt das Erregerspektrum. Jedoch zeigte sich kein Zusammenhang zwischen der Stuhlausscheidung von p24 und dem Nachweis von intestinalen Erregern (Abb.10).

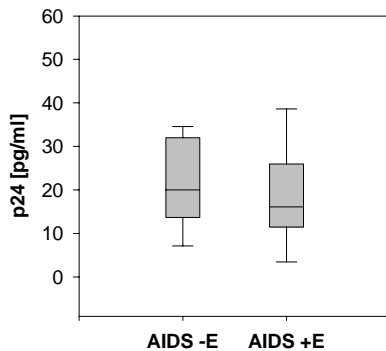


Abb. 10: Fäkale p24-Ausscheidung von AIDS-Patienten mit (AIDS+E; MW: 19,5pg/ml; n=35) und ohne intestinale Erreger (AIDS-E; MW: 21,7pg/ml; n=48; $p < 0,4$)

Da im Stuhl von AIDS-Patienten mit Diarrhoe mit Erregern signifikant höhere p24-Konzentrationen gemessen wurden als bei AIDS-Patienten mit Erregern ohne Diarrhoe ($p < 0,05$; Abb.11) zeigt, dass die p24-Ausscheidung bei AIDS-Patienten zwar mit dem Vorliegen von Diarrhoe korreliert, nicht jedoch mit dem Vorhandensein von intestinalen Erregern.

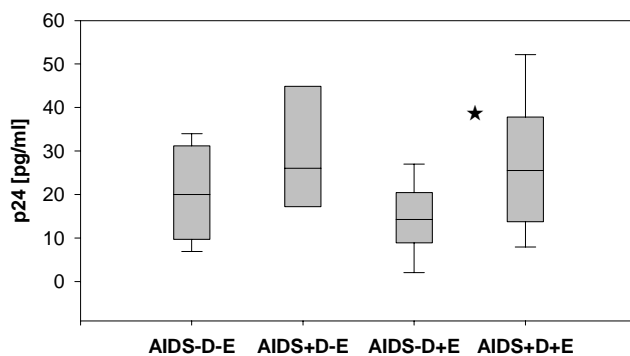


Abb. 11: p24-Konzentrationen im Stuhlüberstand:
 AIDS -D-E: AIDS-Patienten ohne Diarrhoe ohne Erreger (MW: 20,61pg/ml; n=42)
 AIDS +D-E: AIDS-Patienten mit Diarrhoe ohne Erreger (MW: 29,32pg/ml; n=6)
 AIDS -D+E: AIDS-Patienten ohne Diarrhoe mit Erregern (MW: 14,71pg/ml; n=21)
 AIDS +D+E: AIDS-Patienten mit Diarrhoe mit Erregern (MW: 26,65pg/ml; n=14)

Die Beobachtung, dass die p24-Ausscheidung bei AIDS-Patienten nur mit dem Auftreten von Diarrhoe nicht jedoch mit dem Vorliegen von intestinalen Erregern korreliert, wird bestätigt durch die Untersuchung aller HIV-Infizierten (n=181). Denn bei

den HIV-Infizierten mit sekundären Erregern und Diarrhoe lagen die p24-Konzentrationen (MW: 23,2 pg/ml; n=20) signifikant höher als bei HIV-Infizierten mit Erregern ohne Diarrhoe (MW: 13,9 pg/ml; n=71; p<0,0004).

4.3.1 Zusammenfassung

1) 16 Prozent der Patienten litten unter chronischer Diarrhoe. Dabei stieg der prozentuale Anteil der HIV-Infizierten mit Diarrhoe von null im Stadium A über 15 Prozent im Stadium B auf 24 Prozent im Stadium C.

2) AIDS-Patienten mit Diarrhoe wiesen signifikant höhere p24-Konzentrationen (MW: 27,5 pg/ml; n=20) im Stuhl auf als AIDS-Patienten ohne Diarrhoe (MW: 18,6 pg/ml; n=63; p<0,005) sowie HIV-Infizierte in früheren Krankheitsstadien mit (MW: 14,4 pg/ml; n=9) und ohne Diarrhoe (MW: 15,2 pg/ml; n=89).

3) Obwohl bei 42 Prozent der AIDS-Patienten intestinale Erreger nachgewiesen wurden, zeigte sich bei den AIDS-Kranken mit Diarrhoe keine Korrelation zwischen erhöhter p24-Ausscheidung und sekundären Infektionen. Tabelle 2 stellt das Erregerspektrum dar.

4.4 Der quantitative Nachweis von Interleukin-1 α im Stuhl von HIV-Infizierten

- 1) Alle HIV-infizierten Patienten und alle Probanden ohne Hinweis auf eine HIV-Infektion schieden Interleukin-1 α mit dem Stuhl aus (Abb.12A).
- 2) Im Krankheitsverlauf nahm die Konzentration an IL-1 α nicht signifikant zu (Abb.12B). Bei HIV-Infizierten ohne AIDS lag der Median der IL-1 α -Konzentrationen bei 145 pg/ml und im Stadium AIDS bei 218,5 pg/ml.

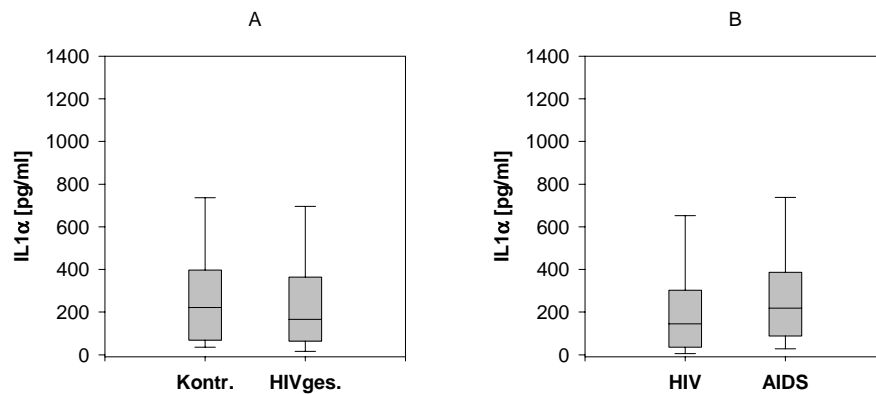


Abb. 12: IL-1 α -Konzentrationen im Stuhlüberstand:

A: Probanden ohne Hinweis auf eine HIV-Infektion (Kontr; n=26) und HIV-Infizierte (HIVges.; n=179; $p < 0,8$)
B: HIV-Infizierte der frühen Stadien (HIV; n=97) und AIDS-Patienten (AIDS; n=82; $p < 0,6$).

- 3) Die Untersuchungen zur Korrelation der im Stuhl gemessenen Konzentrationen an p24 und IL-1 α ergaben, dass beide Größen in keinem direkten Zusammenhang stehen. Der errechnete Korrelationskoeffizient betrug -0,1 (Abb.13).

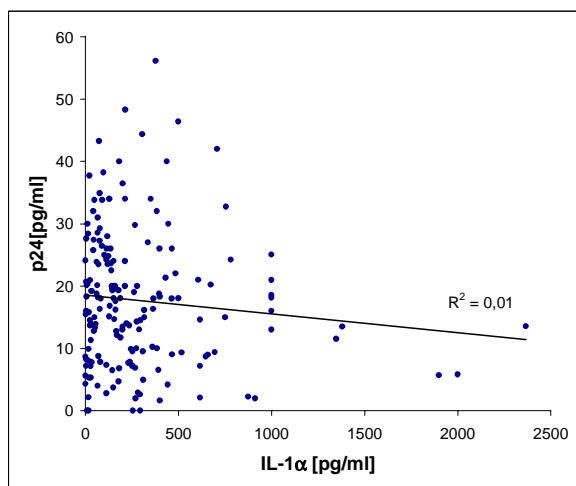


Abb. 13: Korrelation der Konzentrationen an p24 und IL-1 α im Stuhlüberstand HIV-Infizierter (n=179).

4.4.1 Erhöhte IL-1 α -Ausscheidung bei HIV-Infizierten mit Diarrhoe

HIV-Infizierte mit Diarrhoe schieden signifikant mehr IL-1 α mit dem Stuhl aus als HIV-Infizierte ohne Diarrhoe ($p < 0,011$; Abb.14).

In frühen Stadien waren die Konzentrationsunterschiede an IL-1 α bei Patienten mit und ohne Diarrhoe signifikant ($p < 0,032$), jedoch nicht im Spätstadium ($p < 0,1$; Abb.14).

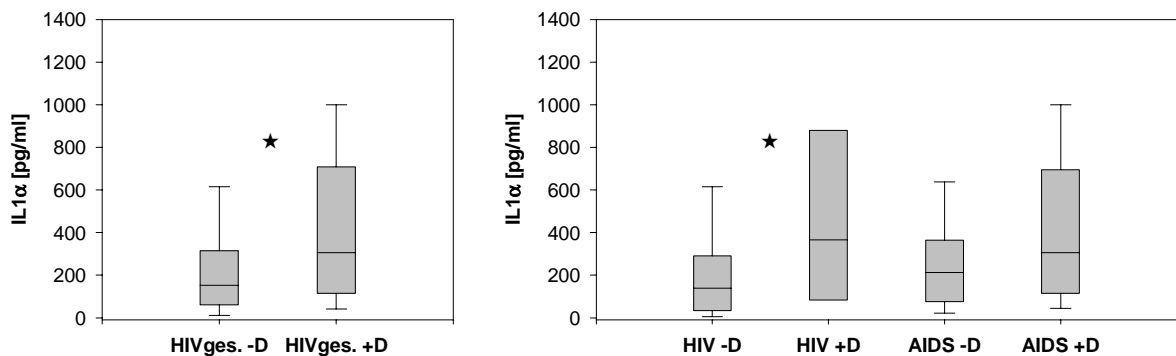


Abb. 14.: IL-1 α -Konzentrationen im Stuhlüberstand:
HIVges.-D: HIV-Infizierte ohne Diarrhoe (MW: 257pg/ml; n=152)
HIVges.+D: HIV-Infizierte mit Diarrhoe (MW: 445pg/ml; n=27)
HIV-D: Stadium HIV ohne Diarrhoe (MW: 247pg/ml; n=89)
HIV+D: Stadium HIV mit Diarrhoe (MW: 573pg/ml; n=8)
AIDS-D: Stadium AIDS ohne Diarrhoe (MW: 271pg/ml; n=63)
AIDS+D: Stadium AIDS mit Diarrhoe (MW: 391pg/ml; n=19)

HIV-negative Probanden mit Diarrhoe schieden nicht mehr IL-1 α (MW: 307,3 pg/ml; n=7) aus als HIV-negative Probanden ohne Diarrhoe (MW: 288,1 pg/ml; n=19).

4.4.2 Erhöhte IL-1 α -Ausscheidung bei HIV-Infizierten mit sekundären Erregern

HIV-Infizierte mit intestinalen Infektionen schieden signifikant mehr IL-1 α mit dem Stuhl aus als HIV-Infizierte ohne Erregernachweis ($p < 0,002$; Abb.15).

Dabei lag der Median der IL-1 α -Konzentrationen von HIV-Infizierten ohne AIDS ohne nachgewiesene Erreger mit 93 pg/ml am niedrigsten, gefolgt von den HIV-Infizierten ohne AIDS mit Erregern (Median: 162 pg/ml). Bei AIDS-Patienten ohne Erregernachweis wurden 171 pg/ml IL-1 α gemessen (Median). AIDS-Patienten mit sekundären Erregern schieden die höchsten IL-1 α -Konzentrationen mit dem Stuhl aus (Median: 272 pg/ml; Abb.15).

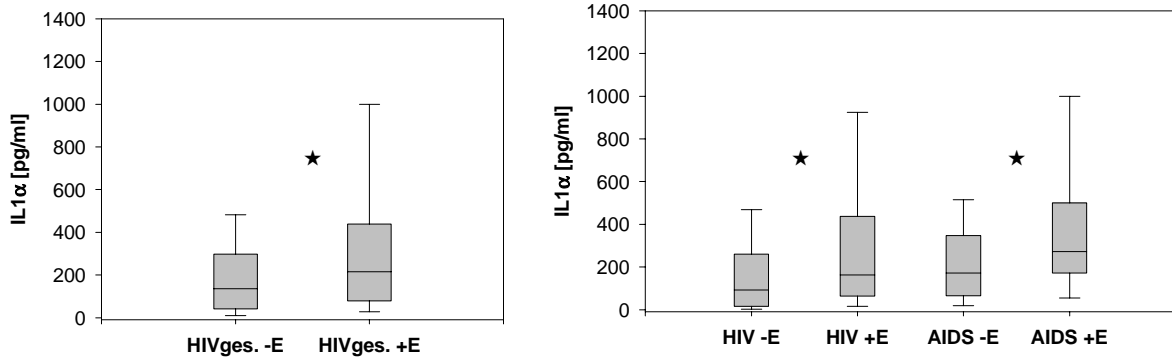


Abb. 15: IL-1 α -Konzentrationen im Stuhlüberstand:
 HIVges.-E: HIV-Infizierte ohne Erregernachweis (MW: 205pg/ml; n=89)
 HIVges.+E: HIV-Infizierte mit Erregernachweis (MW: 367pg/ml; n=90)
 HIV-E: Stadium HIV ohne Erregernachweis (MW: 169pg/ml; n=42)
 HIV+E: Stadium HIV mit Erregernachweis (MW: 354pg/ml; n=55)
 AIDS-E: Stadium AIDS ohne Erregernachweis (MW: 237pg/ml; n=48)
 AIDS+E: Stadium AIDS mit Erregernachweis (MW: 386pg/ml; n=34)

HIV-Infizierte mit sekundären Erregern schieden sowohl im Früh- als auch im Spätstadium signifikant mehr IL-1 α mit dem Stuhl aus als HIV-Infizierte ohne Erregernachweis (HIV+/-E: $p < 0,028$; AIDS+/-E: $p < 0,017$; Abb.15).

Vergleich der IL-1 α -Ausscheidung von HIV-Infizierten mit Diarrhoe mit und ohne Erreger sowie von HIV-Infizierten ohne Diarrhoe mit und ohne Erreger:

HIV-Infizierte ohne Diarrhoe ohne Erreger schieden die niedrigsten und HIV-Infizierte mit Diarrhoe mit Erregern die höchsten IL-1 α -Konzentrationen mit dem Stuhl aus.

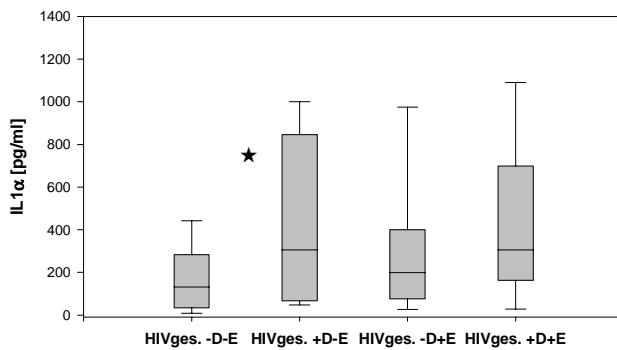


Abb. 16: IL-1 α -Konzentrationen im Stuhlüberstand:
 HIVges.-D-E: HIV-Infizierte ohne Diarrhoe ohne Erreger (MW: 180pg/ml; n=81)
 HIVges.+D-E: HIV-Infizierte mit Diarrhoe ohne Erreger (MW: 433pg/ml; n=9)
 HIVges.-D+E: HIV-Infizierte ohne Diarrhoe mit Erregern (MW: 345pg/ml; n=71)
 HIVges.+E+D: HIV-Infizierte mit Erregern mit Diarrhoe (MW: 451pg/ml; n=18)

HIV-Infizierte ohne Diarrhoe ohne Erreger wiesen signifikant niedrigere IL-1 α -Konzentrationen auf als HIV-Infizierte ohne Diarrhoe mit Erregern ($p < 0,001$). HIV-Infizierte mit Diarrhoe mit Erregernachweis schieden signifikant mehr IL-1 α aus als HIV-Infizierte ohne Diarrhoe ohne Erregernachweis ($p < 0,0001$; Abb.16).

4.4.3 Zusammenfassung

- 1) Alle HIV-infizierten Patienten und HIV-negativen Probanden schieden IL-1 α mit dem Stuhl aus.
- 2) Es bestand kein Zusammenhang zwischen den Konzentrationen an p24 und IL-1 α im Stuhl HIV-Infizierter. Der Korrelationskoeffizient betrug $-0,1$.
- 3) Die IL-1 α -Konzentrationen waren unabhängig vom Krankheitsstadium erhöht bei HIV-Infizierten mit Diarrhoe ($p < 0,01$) und Erregernachweis ($p < 0,01$). HIV-Infizierte ohne Diarrhoe ohne Erreger schieden die niedrigsten und HIV-Infizierte mit Diarrhoe und Erregernachweis die höchsten IL-1 α -Konzentrationen mit dem Stuhl aus ($p < 0,0007$).

4.4.4 Untersuchungen zum quantitativen Nachweis von TNF- α im Stuhl

Die fäkalen TNF- α -Konzentrationen lagen bei 22 von 181 HIV-Infizierten und zwei von 26 HIV-negativen Probanden im messbaren Bereich. Es wurden Werte zwischen 0,24 und 6,58 pg/ml ermittelt.

Es bestand keine Korrelation zwischen den Konzentrationen an TNF- α , IL-1 α und HIV-1-p24 im Stuhl HIV-Infizierter. Des Weiteren zeigte sich bei Patienten, die TNF- α mit dem Stuhl ausschieden, kein Zusammenhang mit dem Nachweis von Diarrhoe und sekundären intestinalen Erregern. Auch wurden keine Besonderheiten hinsichtlich CD4-Zahl, CDC-Stadium, Body Mass Index, Alter und Geschlecht sowie der Zugehörigkeit zu einer Risikogruppe und der Inanspruchnahme einer Antiretroviralen Therapie festgestellt.