

**Aus der 2. Klinik für Innere Medizin
des Städtischen Klinikums St. Georg Leipzig
(Leiter: Prof. Dr. med. Bernhard R. Ruf)**

**CD5⁺ B-Lymphozyten und Immunglobulin-Leichtketten
bei HIV-Infizierten**

-

**Korrelation mit klinischen und immunologischen
Parametern**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
am Universitätsklinikum Benjamin Franklin
der Freien Universität Berlin**

**vorgelegt von
Thomas Grünewald
aus Berlin**

Referent: Prof. Dr. Bernhard R. Ruf

Korreferent: Prof. Dr. Manfred L'age

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Humanmedizin der
Freien Universität Berlin

Promoviert am: 13. Dezember 2002

Bibliografische Information Der Deutschen Bibliothek

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <<http://dnb.ddb.de>> abrufbar.

D 188

Dissertation, Freie Universität zu Berlin, 2002

ISBN 3-89820-439-1

Alle Rechte vorbehalten. Ohne ausdrückliche Genehmigung des Verlages ist es nicht gestattet, das Buch oder Teile daraus zu vervielfältigen.

© MENSCH & BUCH VERLAG, Berlin 2002

Nordendstr. 75, 13156 Berlin • ☎ 030 - 45 49 48 66

<http://www.menschundbuch.de> • info@menschundbuch.de

Anteile dieser Arbeit wurden veröffentlicht in:

Grünewald Th, Burmester GR, Schüler-Maué W, Hiepe F and Buttgereit F. Anti-phospholipid antibodies and CD5⁺ B cells in HIV infection. Clin Exp Immunol 1999; 115: 464-471.

Inhaltsverzeichnis

I.	Inhaltsverzeichnis	Seite 5
II.	Abkürzungsverzeichnis	Seite 8
1.	Einleitung	Seite 10
1.1.	HIV-Infektion und AIDS	Seite 10
1.1.1.	HIV – historische und virologische Aspekte	
1.1.2.	Immunpathogenese und klinischer Verlauf der HIV-Infektion	
1.1.3.	Autoimmunphänomene im Rahmen der HIV-Infektion	
1.2.	B-Lymphozyten und humorales Immunsystem	Seite 14
1.2.1.	Dichotomes Konzept der B-Lymphozyten-Populationen	
1.2.2.	Ontogenie der B1-Zellen	
1.2.3.	Funktionelle Charakteristika von B1-Lymphozyten	
1.2.3.1.	autoreaktive Antikörper und Theorie der klonalen Deletion / Anergie	
1.2.3.2.	Generierung natürlicher Antikörper gegen Polysaccharide und andere Thymus-unabhängige Antigene	
1.2.4.	CD5 ⁺ B-Lymphozyten und B-Zell-Neoplasien	
1.3.	HIV-Infektion und CD5 ⁺ B-Lymphozyten	Seite 18
1.4.	Rationale und Fragestellung der vorliegenden Arbeit	Seite 20
2.	Patienten, Material und Methoden	Seite 21
2.1.	Patienten	Seite 21
2.2.	Kollektivbildung	Seite 21

2.3.	Probengewinnung	Seite 22
2.3.1.	Serumproben	
2.3.2.	EDTA-Vollblut	
2.4.	Probenverarbeitung	Seite 22
2.4.1.	Verarbeitung der Serumproben	
2.4.2.	Verarbeitung des EDTA-Blutes	
2.4.3.	Durchflusszytometrie	
2.5.	Material- und Medienliste	Seite 27
2.5.1.	Durchflusszytometrie	
2.5.2.	HIV-1 p24-Antigen-Enzymimmunoassay	
2.6.	Statistische Aufarbeitung der Daten	Seite 28
3.	Ergebnisse	Seite 29
3.1.	Rekrutierte Patienten – Demographie	Seite 29
3.2.	Laborchemische Parameter – Blutbild	Seite 32
3.2.1.	Anämie	
3.2.2.	Leukozyten	
3.2.3.	Thrombozyten	
3.3.	Laborchemische Parameter – humorale und zelluläre Immunologie	Seite 33
3.3.1.	Humorale klinisch-immunologische Parameter	
3.3.2.	zelluläre Immunologie	
3.3.2.1.	Normalwerte	
3.3.2.2.	Lymphozytenzahl	
3.3.2.3.	T-Lymphozyten-Marker	
3.3.2.4.	B-Lymphozyten-Marker	
3.3.3.	CD5 ⁺ B-Lymphozyten	
3.3.3.1.	Allgemeine Statistik	
3.3.3.2.	Vergleich mit einzelnen immunologischen Parametern	
3.3.3.3.	B1-Zellen und klinische Parameter	

3.4.	Virologische Parameter, Surrogatmarker und sonstige Laborparameter	Seite 51
3.4.1.	HIV p24-Antigen	
3.4.2.	Neopterin und β 2-Mikroglobulin	
3.5.	Analyse des relativen Risikos und der Odds ratio	Seite 53
3.6.	Zusammenfassung der Analysen	Seite 56
4.	Diskussion	Seite 57
4.1.	Surrogatmarker im Rahmen der HIV-Infektion	Seite 57
4.1.1.	Virologische Parameter	
4.1.2.	Immunologische Surrogatmarker	
4.2.	Störungen der humoralen Immunregulation und ihre prognostische Bedeutung	Seite 61
4.2.1.	Klinische Relevanz von Auto-Antikörpern	
4.2.2.	Zelluläre Marker humoralen Immunität	
4.2.3.	CD5 ⁺ B-Lymphozyten	
5.	Zusammenfassung und Ausblick	Seite 68
6.	Literaturverzeichnis	Seite 69
7.	Lebenslauf	Seite 83
8.	Danksagung	Seite 84

II. Abkürzungsverzeichnis

3TC	=	2'-Deoxy-3'-thiacytidin (syn. Lamivudine)
95%CI	=	95% Konfidenzintervall
Ag	=	Antigen
AIDS	=	acquired immunodeficiency syndrome
Ak	=	Antikörper
ARC	=	AIDS-related complex
AZT	=	3'-Azido-3'-deoxythymidin (syn. Zidovudine)
BSA	=	bovines Serum-Albumin
CD	=	clusters of differentiation (Nomenklatur nach 5 th Conference on Leukocyte antigens)
CDC	=	Centers for Disease Control and Prevention
Cy5	=	Cychrome 5
D4T	=	4-Deoxy-Thymidin (syn. Stavudine)
DDC	=	2,3-Di-desoxy-Cytosin (syn. Zalcitabine)
DDI	=	2,3-Di-desoxy-Inosin (syn. Didanosine)
DNS	=	Desoxyribonukleinsäure
EDTA	=	Ethylen-di-tetraamin
ELISA	=	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
FCS	=	fetal calf serum (fetales Kälber-Serum)
FITC	=	Fluorescein-Isothiocyanin
HAART	=	hochaktive antiretrovirale Therapie
HEL	=	hen egg lysozyme (Hühnereilysozym)
HIV(-1)	=	humanes Immundefizienz-Virus (Typ 1)
HSA	=	humanes Serum-Albumin
IgA	=	Immunglobulin A
IgD	=	Immunglobulin D
IgE	=	Immunglobulin E
IgG	=	Immunglobulin G
IgM	=	Immunglobulin M

IL-5	=	Interleukin-5
IL-12	=	Interleukin-12
MAk	=	monoklonaler Antikörper
NF-κB	=	nukleärer Faktor kappa B
OI	=	opportunistische Infektion
OTm	=	opportunistischer Tumor
p24-Ag	=	HIV-1 p24 core-Antigen
PBS	=	phosphate-buffered saline (Phosphat-gepufferte Salzlösung)
PCR	=	polymerase chain reaction (Polymerase-Ketten Reaktion)
PE	=	R-Phycoerythrin
PerCP	=	Peridinin Chlorophyll A-Protein
RNS	=	Ribonukleinsäure
RT	=	Reverse Transkriptase
TI-2 antigen	=	Thymus-independent type 2 antigen (Thymus-unabhängiges Antigen Typ 2)
ZDV	=	Zidovudine (syn. AZT)