

# 1. Einleitung

## 1.1. HIV-Infektion und AIDS

### 1.1.1. HIV-Infektion – historische und virologische Aspekte

Seit sich zu Beginn der achtziger Jahre ein neues Immundefektsyndrom epidemisch ausbreitete [1-4] war die Ätiologie desselben zunächst unklar. Allen Erkrankten war ein Immundefekt zueigen, der das zelluläre Immunsystem betraf und zur Namensgebung der Erkrankung führte (AIDS: acquired immunodeficiency syndrome). Hierbei zeigte sich eine Reduktion der T-Helfer-Zellen (auch CD4<sup>+</sup> T-Lymphozyten), die eine erhöhte Suszeptibilität für bestimmte opportunistische Erreger zur Folge hatte. Insbesondere Infektionen wie die *Pneumocystis carinii*-Pneumonie, *Candida*-Stomatitis und – Ösophagitis, CMV- und schwer verlaufende Herpes simplex-Virus-Infektionen, aber auch disseminierte Mykobakteriosen, die zerebrale Toxoplasmose und intestinale Protozoonosen wie die Kryptosporidiose sowie ungewöhnliche Tumoren (Kaposi-Sarkom, hochmaligne, vor allem sich extranodal manifestierende B-Zell-Lymphome) kennzeichneten den klinischen Verlauf.

1983 konnte dann ein Typ C-Retrovirus als Ursache der Erkrankung identifiziert werden [5,6]. Zunächst von den beiden virologischen Arbeitsgruppen um Montagnier und Gallo Lymphadenopathie-assoziiertes Virus (LAV) bzw. humanes T-lymphotropes Virus Typ III (HTLV-III) benannt, wird es heute als humanes Immundefizienz-Virus (HIV) bezeichnet.

Taxonomisch gehört das RNA-Virus HIV zum Genus *Lentiviridae* (Primaten-Lentiviridae-Gruppe) aus der Familie der Retroviren. Es existieren zwei Spezies HIV-1 und HIV-2, die sich genetisch und auch antigenetisch zum Teil deutlich unterscheiden. Das wesentliche gemeinsame Merkmal der Retroviren ist die Reverse Transkriptase, ein virales Enzym, das virale RNA in provirale DNA transkribiert. Erst nach diesem Schritt kann das virale Genom in das Wirtsgenom integriert werden.

In beiden Spezies lassen sich unterschiedliche Genotypen differenzieren. Insbesondere bei HIV-1 sind diese mit einer weltweit differenten Epidemiologie assoziiert. Molekulargenetische Untersuchungen mittels Sequenzierung der Genloci *gag*, *env* und *pol*

fürten zur Benennung der Gruppe M („main“-) Genotypen: A, B, C, D, F, G, H, J und K sowie der Gruppe O („outlier“) und der Gruppe N („non-M/non-O“) [7,8]. In Nordamerika und Europa ist der HIV-1 Genotyp B am häufigsten verbreitet [9]. Es wird angenommen, dass sich einzelne Genotypen hinsichtlich ihrer pathogenetischen Eigenschaften unterscheiden [10].

HIV-1 besitzt ein einsträngiges RNA-Genom mit einer Größe von etwa neun Kilobasen. Es lassen sich drei wesentliche Strukturgene *gag*, *pol* und *env* nachweisen, die Protease, Integrase, Reverse Transkriptase (*pol*), Kapsid-, Matrix- und Nukleokapsidproteine (*gag*) sowie die Hüllproteine gp120 und gp41 (*env*) kodieren. Der virale Replikationszyklus wird mittels regulatorischer Genen kontrolliert, von denen bei HIV-1 sechs (*vif*, *vpr*, *vpr*, *tat*, *ref* und *nef*) identifiziert werden konnten [11].

HIV-1 hat einen Durchmesser von ca. 110 nm, ist sphärisch aufgebaut und von einer äußeren Hülle umgeben. Diese Lipid-Doppelmembran ist durchsetzt von den sogenannten „knobs“, die aus den Glykoproteinen gp41 und gp120 bestehen. Bedingt durch das virale assembly in der Wirtszelle lassen sich neben den Virus-spezifischen Genprodukten auch Bestandteile der Wirtszelle nachweisen. Der virale Kern enthält vier Nukleokapsidproteine p24, p17, p9 und p7, die mittels der HIV-1 spezifischen Proteinase aus einem Präkursor generiert werden. Das p24 Peptid, welches in der virologischen Diagnostik lange Zeit eine wesentliche Rolle gespielt hat, bildet den Hauptbestandteil der inneren Hülle des Nukleokapsids, welches die zwei einsträngigen Kopien des Genoms umschließt. Die für die Replikationskompetenz von HIV-1 wesentlichen Enzyme wie die Reverse Transkriptase, die Protease und die Integrase sind ebenfalls im Inneren des Nukleokapsids nachweisbar.

### **1.1.2. Immunpathogenese und klinischer Verlauf der HIV-Infektion**

Das entscheidende zelluläre Target für HIV-1 stellen Lymphozyten und Makrophagen dar, welche das CD4-Molekül an ihrer Zelloberfläche exprimieren. Obwohl nur etwa ein Promille der CD4<sup>+</sup>-Lymphozyten produktiv (d.h. mit aktiv replizierendem Virus) infiziert sind, konnten Schnittman und Mitarbeiter [12] zeigen, daß jedoch in ein Prozent der CD4<sup>+</sup>-Lymphozyten HIV-1 DNA nachweisbar ist, was einer latenten nicht replikativen Infektion der Zelle gleichkommt. Dieses virale Reservoir ist von eminenter

Bedeutung für die Frage einer Viruseradikation unter der heutzutage verfügbaren hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART).

Der Übergang von latenter zu produktiver Infektion ist durch eine Aktivierung der entsprechenden Wirtszelle gekennzeichnet. Ein kritischer Schritt ist hierbei die Initiation nukleärer Transkriptionsfaktoren wie vor allem NF- $\kappa$ B [13].

Neben den o.g. Zellen des Immunsystems ist eine Infektion auch anderer immunologisch kompetenter aber auch solcher anderer Gewebe möglich. Zu nennen sind hier vor allem die follikulär dendritischen Zellen, die ein wesentliches Reservoir für HIV-1 in Rahmen der latenten Infektion darstellen. Aber auch Zellen des Zentralnervensystems wie Oligodendroglia und Endothelzellen der rektalen Mukosa sind mit HIV-1 infizierbar.

Der Eintritt des Virus in die Zelle wird über die Adsorption viraler Hüllproteine (gp120) einen Komplex aus CD4-Rezeptor und Co-Rezeptoren wie die zellwandständigen Chemokin-Liganden CCR5, CCR3 oder CXCR4 [14,15]. Die Infektion solcher Zellen, die keine Chemokin-Rezeptoren an ihrer Oberfläche exprimieren, kann durch das Bindung von HIV-1 an sowohl lösliche Chemokin-Rezeptoren als auch an lösliches CD4 erleichtert werden [16].

Klinisch ist die akute (Primär-)Infektion mit HIV-1 durch ein Mononukleose-ähnliches Krankheitsbild mit generalisierten Lymphknotenschwellungen, Fieber, Splenomegalie, zumindest laborchemischer Hepatitis und oftmals einem charakteristischen stammbetonten feinfleckig-konfluierenden makulopapulösen flüchtigen Exanthem gekennzeichnet [17]. Innerhalb kurzer Zeit kommt es zu einer Invasion lymphatischer Gewebe mit Virionen, die dort hochreplikativ das Reservoir für die darauf folgende erhebliche Virämie darstellen [18,19]. Auch in der sich anschließenden Phase der klinischen Latenz findet insbesondere im lymphatischen Gewebe eine kontinuierliche Replikation von HIV-1 statt [20,21]. Die Phase der klinischen Latenz kann Jahre bis Jahrzehnte andauern. Klinische Manifestationen der fortgeschrittenen HIV-Infektion (Vollbild AIDS und AIDS-related complex) stellen dann direkt HIV-assoziierte Krankheiten, opportunistische Infektionen und opportunistische Tumoren dar.

### 1.1.3. Autoimmunphänomene im Rahmen der HIV-Infektion

Neben den klassischen Krankheitsentitäten im Verlauf der HIV-Infektion fielen schon früh während der ersten Jahre der Pandemie Patienten mit Zeichen autoimmunologisch getriggelter klinischer Funktionsstörungen auf [22]. Zu den ersten beschriebenen Symptomen und Krankheitsbildern gehörten: chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathien und Myelitiden, Vaskulitiden, hämolytische Anämie und Immunthrombozytopenien sowie Colitis ulcerosa- und primär sklerosierende Cholangitis-ähnliche Syndrome [23].

Neben den klinisch manifesten Veränderungen waren auch laborchemische Störungen der humoralen Immunität nachweisbar. Hierzu zählen als wesentliches pathogenetisches Moment eine verstärkte polyklonale B-Zell-Proliferation mit gesteigerter Immunglobulinsynthese [24]. Kontrastierend zu diesem Phänomenen und zu hohen Konzentrationen der einzelnen Immunglobuline G, A und M im peripheren Blut ist die humorale Immunantwort gegenüber spezifischen Protein- oder Polysaccharid-Antigenen sowohl bei natürlicher Exposition als auch im Rahmen von Vakzinierungen deutlich gestört. Oftmals sind inadäquate oder nicht protektive Antikörperkonzentrationen im Blut feststellbar [25]. Ebenso gestört ist die Antikörpersynthese nach Zytokin- oder Antigen-Stimulation [26]. Aktive Immunisierungen scheitern nicht selten an einer unzureichenden Antikörper-Induktion [27].

Klinisch manifestiert sich der B-Zell-Immundefekt in einer höheren Suszeptibilität insbesondere gegenüber bekapselten Bakterien wie z.B. *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* oder *Staphylococcus aureus* [28-32]. Auch eine höhere bronchiale Kolonisationsrate mit Erregern wie *Pseudomonas aeruginosa* ist für die späten Stadien der HIV-Infektion beschrieben worden [33].

Die mit Viren der Herpes-Gruppe (insbesondere Epstein-Barr-Virus und Zytomegalievirus) assoziierte polyklonale B-Zell-Expansion ist nicht als Ausdruck einer genuinen B-Zell-Regulationsstörung anzusehen, sondern ist eher auf den Verlust der T-Zell-regulierten Kontrolle der viralen Replikation anzusehen [34]. Andererseits vermögen virale Partikel von HIV-1 selbst zu einer direkten Stimulation und polyklonalen Expansion von B-Lymphozyten zu führen [35].

Ein weiterer Hinweis auf autoimmunologische Regulationsstörungen ist der regelhafte Nachweis von Autoantikörpern im Rahmen der HIV-Infektion [36]. Es sind vor allem

Antikörper gegen Bestandteile der Mitochondrienmembran (wie Phospholipide) nachweisbar. Organ-spezifische Auto-Antikörper sind mit Ausnahme Plättchen-gebundener antithrombozytärer Antikörper deutlich seltener zu finden [37]. Inwieweit diesen Auto-Antikörpern eine klinische Bedeutung zukommt, ist letztlich nicht klar. Es wurde eine Assoziation von Anti-Phospholipid-Antikörpern mit der HIV-Enzephalopathie und ihren radiologischen Korrelaten diskutiert [38], nachfolgende Untersuchungen konnten diese jedoch nicht eindeutig bestätigen [39,40].

## **1.2. B-Lymphozyten und humorales Immunsystem**

### **1.2.1. Dichotomes Konzept der B-Lymphozyten-Populationen**

Frühere Vorstellungen immunologischer Reaktionsformen sah eine Aufteilung der Immunantwort zwischen zellulären und humoralen Kompartimenten vor. Es zeigte sich jedoch, dass diese strikte Trennung nicht den tatsächlichen Gegebenheiten entspricht: Einerseits ist für eine distinkte Population der Lymphozyten der Thymus der Ort der Reifung und Differenzierung (T-Lymphozyten). Diese Zellen wurden initial durch die charakteristische Eigenschaft, mit Hammelerythrozyten in-vitro Rosetten auszubilden (ermöglicht über den membranständigen CD2-Rezeptor), definiert. Zum anderen existiert eine weitere vollständig differente Population an Lymphozyten, deren funktionelles und phänotypisches Charakteristikum die Produktion von Immunglobulinen bzw. deren Expression an der Zelloberfläche ist. Originäre Bildungsstätte dieser Zellen ist zunächst die fetale Leber, im Zuge der fetalen und dann auch postpartalen Entwicklung das Knochenmark. In Anlehnung an das aviäre Immunsystem, an dem diese Trennung schon früh demonstriert werden konnte, und bei dem diese letztgenannte Lymphozyten-Population in der aviären Bursa fabricii reift, werden diese Zellen B-Lymphozyten genannt. Diese vereinfachte Sicht auf das Immunsystem weist erhebliche Schwächen auf: Mit der Entdeckung von weiterer Oberflächenstrukturen auf Lymphozyten konnten neben T- und B-Lymphozyten weitere lymphozytäre Populationen (natürliche Killer [NK]-Zellen) charakterisiert werden. Daneben gelang auch die Differenzierung von Subpopulationen der T-Zell-Reihe, die heute durch funktionelle und molekulare Charakteristika der einzelnen Zellreihen weiter verfeinert worden ist [41].

Hinsichtlich der B-Lymphozyten wurden Oberflächenmarker vorzugsweise als Reifungsmarker angesehen. Das Konzept von zwei funktionell unterschiedlichen B-Zell-Populationen wurde erst durch die Arbeiten am Mausmodell von Hayakawa [42] und Herzenberg [43] erstmals diskutiert. Neben den „konventionellen“ klassischen B-Zellen, die nach der derzeit verwandten Nomenklatur B2-Zellen genannt werden [44], existieren zwei phänotypisch differente, jedoch funktionell fast identische B-Zell-Populationen (B1a- und B1b-Zellen), die sich in der Expression des Oberflächenmoleküls CD5 (in der Maus Ly-1) und der ontogenetischen Entwicklung unterscheiden [45].

### 1.2.2. Ontogenie der B1-Zellen

Im Mausmodell werden B-Lymphozyten während der frühen bis mittleren fetalen Entwicklungsphase aus pluripotenten hämatopoetischen Progenitorzellen der fetalen Leber generiert. B2-Zellen reifen dabei über verschiedene Stadien im juvenilen und adulten Knochenmark aus, die je nach verwandter Nomenklatur mit Prä-Pro-B-, Pro-B-, frühe Pre-B, späte Prä-B-, unreife B- und reife B-Zellen (Philadelphia-Nomenklatur [46]) oder Pro-B-, Prä-B-I-, Prä-B-II-, unreife B- und reife B-Zellen (Basel-Nomenklatur [47]) oder Fraktion A-, B/C-, C'-, D- und E-Zellen (Nomenklatur nach Hardy und Hayakawa [48]) charakterisiert werden. Phänotypisch zeigen sich schon in den frühen Stadien B-Zell-spezifische Oberflächenmarker wie die B220-Isoform des CD45-Antigens, welche über die gesamte B-Zell-Entwicklung exprimiert wird. Der klassische B-Zell-Marker CD19 ist erst ab einem späteren Stadium (Fraktion B oder Pro-B bzw. Prä-B-I) nachweisbar. Für B1- und B2-B-Lymphozyten verläuft die Ontogenie bis zur Pro-B-Zelle gemeinsam. Während jedoch im juvenilen und adulten Knochenmark B-Zellen zu konventionellen B2-Zellen reifen, ist in der fetalen Leber zuvor schon eine funktionelle sich deutlich unterscheidende B-Zell-Population entstanden: die der CD5<sup>+</sup> oder B1-B-Lymphozyten. Sie zeichnet sich durch eine einzigartige Funktionalität gepaart mit distinkten phänotypischen Eigenschaften aus. Die ursprünglich als B1-Zelle bezeichnete Zellreihe exprimiert den Phänotyp CD45R/B220<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup>μ<sup>high</sup>Iδ<sup>low</sup>CD5<sup>+</sup>BCR<sup>+</sup>. Neben dieser Zellpopulation sind auch Zellen mit fast identischen funktionellen Charakteristika, jedoch ohne die Expression des CD5-Antigens an der Zellmembran gefunden worden, die zu der Klassifikation in B1a (CD5<sup>+</sup>)- und B1b (CD5<sup>-</sup>)-Zellen geführt haben

[49]. In der nachstehenden Tabelle sind die antigenetischen und ontogenetischen Charakteristika aller B-Lymphozyten-Subpopulationen zusammenfassend aufgeführt.

**Tabelle 1. Basischarakteristika und Expression verschiedener Oberflächenantigene der verschiedenen B-Lymphozyten-Subpopulationen.**

	<i>B1a-Lymphozyten</i>	<i>B1b-Lymphozyten</i>	<i>B2-Lymphozyten</i>
<i>Ursprung</i>	fetal	fetal/adult	adult
<i>Bildungsstätte</i>	Leber	Leber/Knochenmark	Knochenmark
<i>Lebensdauer</i>	Jahrzehnte	Jahre	Wochen bis Jahre
<i>% zirkulierender B-Zellen</i>	< 15-25%	5-10%	70-80%
<i>B-Zell-Rezeptor-Signal</i>	Inhibition ?	Inhibition	Aktivierung
<i>Phänotyp</i>			
<i>CD45R/B220</i>	+/++	+/++	++
<i>CD 19</i>	++	++	++
<i>CD5</i>	+	-	-
<i>IgM</i>	+++	+++	+
<i>IgD</i>	+/-	+/-	+++
<i>CD21</i>	+/-	+/-	++
<i>CD11b</i>	+*	+*	-

\*B1-Zellen in der Milz exprimieren kein CD11b.

### **1.2.3. Funktionelle Charakteristika von B1-Lymphozyten**

#### **1.2.3.1. Autoreaktive Antikörper und Theorie der klonalen Deletion / Anergie**

Ein hervorstechendes Merkmal von B1-Lymphozyten ist die Fähigkeit, autoreaktive Antikörper (bei gleichzeitig fehlender proliferativer Expansion) zu generieren. Dieses hat zu der Vermutung geführt, dass B1-Zellen eine wesentliche Rolle für die klonale Anergie gegenüber Autoantigenen spielen. Experimente mit Mäusen transgen für den Hühnereilysozym-spezifischen Immunglobulin-Rezeptor (HEL-Ig) sowie für eine membranständige Form des HEL zeigen einen B-Zell-Arrest in ihrer Entwicklung im Knochenmark und erfahren daraufhin eine klonale Deletion. In für HEL-Ig und eine lösliche Form des HEL transgenen Mäuse werden funktionell gestörte B-Zellen produziert, die entweder nur geringe Mengen von anti-HEL-IgM-Antikörpern produzieren oder komplett anerg sind. Hierbei sind eine verminderte Expressionsdichte von membrangebundenem Immunglobulin M sowie eine fehlende Stimulierbarkeit des B-Zell-Antigen-Rezeptors nachweisbar. Diese Zellen weisen einen hohen Grad der CD5-Expression auf [50].

Die Fähigkeit zur Produktion autoreaktiver Antikörper und der vermehrte Nachweis von CD5-exprimierenden Lymphozyten im peripheren Blut bei Patienten mit Autoimmunkrankheiten hat zu Spekulationen hinsichtlich einer Relevanz dieser Zellen im Rahmen der Pathogenese dieser Krankheiten geführt. Hinweise geben hier neuere Untersuchungen aus der Arbeitsgruppe um Corley [51], die zeigen konnten, dass Immunglobulin M-Hexamere in signifikanten Mengen vor allem von B1a-Lymphozyten generiert werden können. Bei Patienten mit Kälteagglutinin-induzierter hämolytischer Anämie Erythrozyten lysieren diese effizienter Komplement-mediiert als solche Autoantikörper, welche IgM-Pentamere beinhalten. Somit können diese IgM-Hexamere ein wichtiges pathogenetisches Moment darstellen.

#### **1.2.3.2. Generierung natürlicher Antikörper gegen Polysaccharide und andere Thymus-unabhängige Antigene**

Die immunologische Reifung eines Individuums erfordert neben der mütterlichen Leihimmunität ein präventives Bereitstellen eines Panels an Antikörpern gegen natür-



lich vorkommende Antigene, welchen es unmittelbar postpartal in Form von Infektionserregern ausgesetzt ist. Hierbei spielen besonders Polysaccharide bekapselter Bakterien (z.B. von Pneumokokken, *Haemophilus influenzae*) eine Rolle, deren Kapselantigene nur eine schwache T-Zell-Antwort induzieren. Es lassen sich aber gerade gegen diese Antigene schon unmittelbar postpartal IgM-Antikörper nachweisen, die von CD5<sup>+</sup> B-Lymphozyten produziert werden. Sie stellen einen wesentlichen Part der sog. innaten Immunität dar, die ein charakteristisches Merkmal der B1-Zellen darstellen. Es konnte gezeigt werden, dass B1-Zellen präferentiell Antikörper gegen Thymus-unabhängige Antigene (TI-2-Antigene) bilden, welche dann häufig mit Carbohydraten bakterieller Zellwände reagieren [52]. Das klassische Antigen für B1a-Zellen ist das Phosphatidylcholin von *Streptococcus pneumoniae* [53]. Die Fähigkeit, Antikörper gegen TI-2-Antigene zu generieren, ist bei B1a-Lymphozyten stärker ausgeprägt als bei B1b-Zellen. B-Lymphozyten der Marginalzone der Milz zeigen hierbei ähnliche Eigenschaften und werden von einigen Autoren ebenfalls zu Zellen der innaten (präformierten Immunität) gezählt. Sie exprimieren jedoch kein CD5 [54].

#### **1.2.4. CD5<sup>+</sup> B-Lymphozyten und B-Zell-Neoplasien**

Die häufigste lymphatische Neoplasie, die chronisch lymphatische Leukämie (CLL), zeichnet sich durch die Proliferation CD5-positiver B-Zell-Klone aus. Hierbei ist zu beachten, dass weniger eine Proliferation durch Aktivierung der Zellen als vielmehr die fehlende Apoptose maligner Zellen zur Expansion führt. Dieses wird um so deutlicher, als bei vielen Patienten mit CLL eine deutliche Reduktion der Serum-Immunglobuline besteht, welche sich über die Verminderung der B2-Lymphozyten mit gleichzeitiger Inhibition einer B1-Zell-Aktivierung via B-Zell-Antigen-Rezeptor (klonale Anergie) erklären lässt.

#### **1.3. HIV-Infektion und CD5<sup>+</sup> B-Lymphozyten**

Neben den Defekten der T-Zell-Immunität lassen sich im Rahmen der HIV-Infektion auch Einschränkungen der B-Zell-Funktion nachweisen. Neben einer polyklonalen Expansion von B-Lymphozyten mit nachfolgend erhöhter Synthese von Immunglobulinen

der Klassen G, A, M und E zeigen sich Defekte in der spezifischen Antikörper-Antwort gegenüber xenogenen Proteinen. Dieses hat vor allem bei schwach T-Zell-abhängigen oder TI-2-Antigenen eine klinische Relevanz. Typischerweise leiden HIV-1-Infizierte oftmals an Infektionen oder einer chronischen Kolonisation mit bekapselten Bakterien wie z.B. *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* oder *Pseudomonas aeruginosa*. Die geringe Kontrolle dieser Erreger durch den Wirt wird von vielen Autoren als Ausdruck der verbliebenen innaten Immunität angesehen [55,56].

Korrespondierend zu dieser Hypothese gibt es Daten, die eine erhöhte Anzahl von B1a-Zellen im peripheren Blut bei HIV-1-Infizierten finden. Es sind in den letzten Jahren jedoch widersprüchliche Befunde erhoben worden, die sich z.T. diametral entgegenstellen: so berichten Ibegbu et al. [57] über normale relative und absolute B1a-Lymphozyten bei HIV-1-infizierten Erwachsenen, während eine Gruppe aus Padua (Indraccolo et al. [58]) über eine leichte Erhöhung der relativen Anteile berichtet und eine spanische Publikation (Sampalo et al., 1993 [59]) von deutlichen Erhöhungen im Vergleich zu HIV-negativen Kontrollen sowie einer Korrelation zu anderen Surrogatmarkern spricht. Schon 1992 berichten Kouri et al. [60] über eine Assoziation von CD5<sup>+</sup> B-Lymphozyten mit einer Thrombozytopenie im Rahmen der HIV-1-Infektion und belegen ihre pathogenetische Hypothese 1995 mit Nachweis von Rheumafaktoren in Immunkomplexen, die gleichzeitig Antikörper mit Spezifität gegen das Plättchen-assoziierte Glykoprotein gp IIIa beinhalten, bei HIV-assoziiierter Immunthrombozytopenie [61].

Zudem stellen die im Rahmen der HIV-Infektion auftretenden Autoimmunphänomene und oftmals – auch ohne Krankheitskorrelat – nachweisbaren Autoantikörper einen möglichen Hinweis auf eine verstärkte Produktion durch autoreaktive B-Lymphozyten dar.

#### **1.4. Rationale und Fragestellung der vorliegenden Arbeit**

Nach derzeitigem Wissensstand kommt den CD5<sup>+</sup> B-Lymphozyten eine duale Funktion im Repertoire der immunologischen Regulation zu: neben der Bereitstellung innater Antikörper vor allem gegen Thymus-unabhängige Antigene wie Polysaccharide gekapselter Bakterien ist es auch die Regulation des B-Zell-Repertoires mit einer klonalen Deletion autoreaktiver Antikörper. Dieses spielt vor allem bei der fetalen Entwicklung des Organismus eine entscheidende Rolle.

Die widersprüchlichen Befunde hinsichtlich der Bedeutung von CD5<sup>+</sup> B-Lymphozyten im Rahmen der HIV-1-Infektion und ihre Wertigkeit in verschiedenen klinischen und immunologischen Stadien waren Anlass zur vorliegenden Untersuchung.

Es sollte hierbei an einem repräsentativen Kollektiv HIV-1-Infizierter in unterschiedlichen Krankheitsstadien überprüft werden, inwieweit die absolute und relative Anzahl von CD5<sup>+</sup> B-Lymphozyten Veränderungen unterworfen ist, signifikante Korrelationen mit anderen Markern der zellulären oder humoralen Immunität bestehen oder etwaige Veränderungen der B-Zell-Subpopulationen für einzelne Risikogruppen von Patienten charakteristisch sind.

Daneben wurden weitere B-Lymphozyten-Marker wie die Leichtketten-Expression auf B2-Lymphozyten untersucht und ebenfalls hinsichtlich der o.a. Fragestellungen analysiert.

Ein wesentlicher Punkt für Labormarker im Rahmen chronischer Krankheitsverläufe ist die Frage nach einer prognostischen Bedeutung. Auch dieses sollte am vorliegenden Patientengut untersucht werden.