

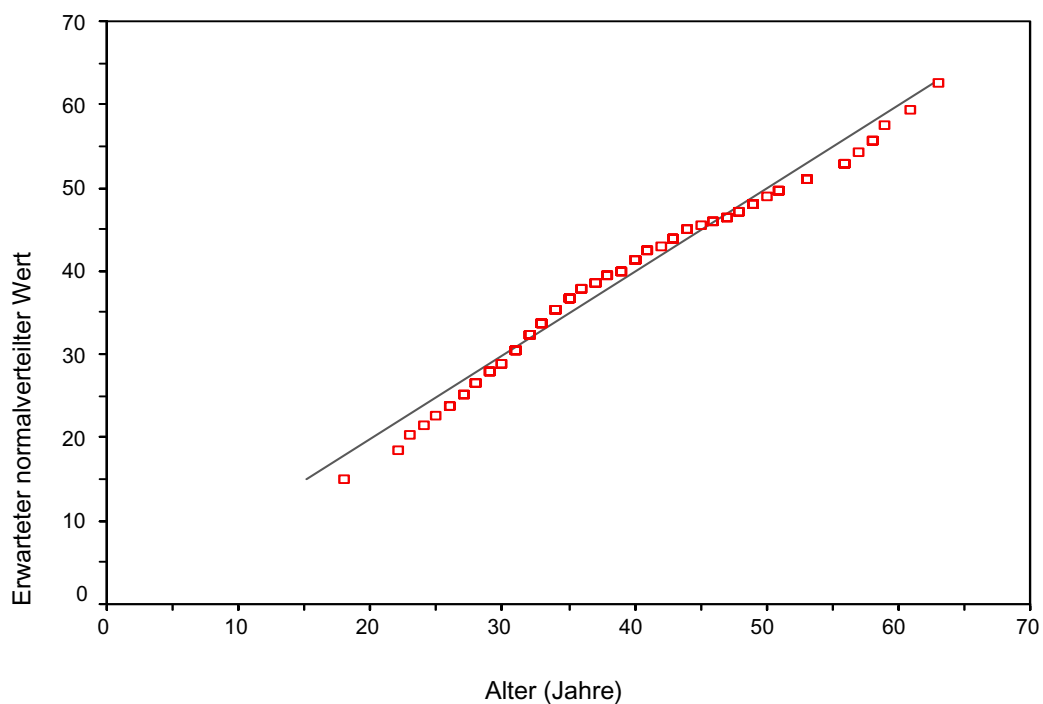
3. Ergebnisse

3.1. Rekrutierte Patienten - Demographie

Es wurden in einem Zeitraum von 12 Monaten insgesamt 110 HIV-1-infizierte Patienten untersucht. Die HIV-1-Infektion war bei allen Patienten zuvor durch Antikörpernachweis mittels HIV-1-spezifischem ELISA sowie einem positiven HIV-1 Immunoblot gesichert worden. Von allen untersuchten Patienten waren im Verlauf des klinischen Beobachtungszeitraum zudem positive Direktnachweise (Viruskultur, HIV-1 PCR, HIV-1 p24-Antigen) als Beleg für die retrovirale Infektion vorhanden.

Der Altersmedian betrug 37 Jahre (Range 18-64 Jahre), der Mittelwert 38,88 Jahre (95% Konfidenzintervall 37,10-40,66 Jahre, Standardabweichung 9,41 Jahre). Es liess sich eine normalverteilte Altersstruktur nachweisen ($p = 0,04$, Signifikanzkorrektur nach Lilliefors). Eine hohe und signifikante Übereinstimmung zwischen den bei Normalverteilung erwarteten und den tatsächlichen Alterswerten zeigt die Abbildung 1.

Abbildung 1. Normalverteilung des Alters (Kolmogorov-Smirnow-Analyse)



Der überwiegende Anteil (n = 91, entsprechend 82,7%) der Untersuchten war männlichen Geschlechts. Die Verteilung der Risikogruppen für die Akquisition einer HIV-1-Infektion entsprach dem zeitgleichen bundesdeutschen Durchschnitt. Homo- und bisexuelle Männer stellten mit 77 der untersuchten Patienten (entsprechend 70%) die hauptsächlich Untersuchten dar. Gebraucher intravenöser Drogen waren mit 20% (n = 22) und heterosexuell Infizierte mit 9,1% (n = 10) vertreten. Ein hämophiler Patient (Hämophilie A) war über Blutprodukte infiziert worden.

Tabelle 1a. Klinische Kenndaten der untersuchten Population (n = 110).

	<i>Häufigkeit</i>	<i>Prozent</i>
<i>Geschlecht</i>		
<i>Männlich</i>	91	82,7
<i>Weiblich</i>	19	17,3
<i>Risiko für HIV</i>		
<i>Homo - / bisexuell</i>	77	70,0
<i>IVDU</i>	22	20,0
<i>Heterosexuell</i>	10	9,1
<i>Blutprodukte</i>	1	0,9

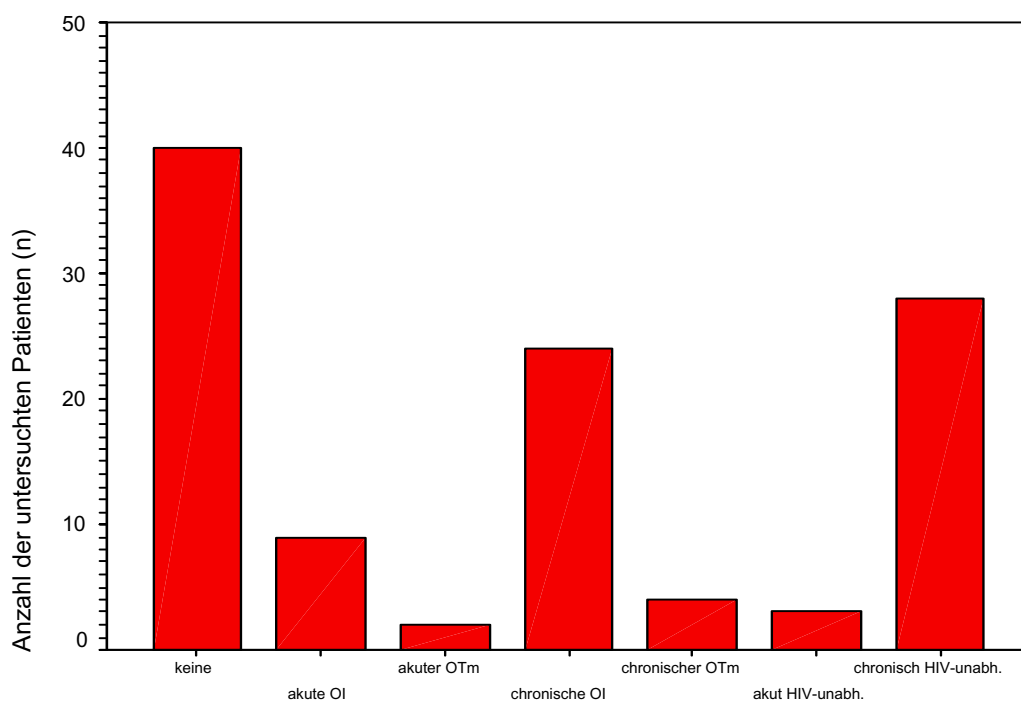
Hinsichtlich der HIV-1-Infektion befanden sich zwei Drittel der Patienten in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium (Klassifikation in die Kategorien B3 und C3). Nur acht Patienten (7,3%) waren hinsichtlich ihrer HIV-1-Infektion vollständig beschwerdefrei und konnten in das Stadium A1 nach CDC 1993 (Tabelle 1b) eingruppiert werden.

Tabelle 1b. Häufigkeit der untersuchten Patienten unterteilt nach Stadium (CDC 1993). Prozentangaben in Klammern.

	<i>Klinische Kategorie</i>		
	<i>A</i>	<i>B</i>	<i>C</i>
<i>Immunologische Kategorie 1</i>	8 (7,3%)	1 (0,9%)	0 (-)
<i>Immunologische Kategorie 2</i>	14 (12,7%)	15 (13,6%)	0 (-)
<i>Immunologische Kategorie 3</i>	0 (-)	28 (25,5%)	44 (40,0%)

Trotz einer fortgeschrittenen HIV-Infektion hatten 40 der 110 Patienten (36,4%) keine aktuellen klinischen Symptome. Eine HIV-assoziierte Symptomatik unter Einschluss opportunistischer Komplikationen fanden sich bei 39/110 (entsprechend 35,4%).

Abbildung 2. Verteilung der klinischen Symptomatik bei den untersuchten Patienten zum Zeitpunkt der durchgeführten Analysen.



Klinische oder laborchemische Symptome, die auf eine autoimmunologische Regulationsstörung zurückzuführen waren, konnten bei insgesamt 46 Patienten (38,8%) nachgewiesen werden. Hierzu zählen vor allem Immunthrombozytopenien, inflammatorische Neuropathien und Myelitiden sowie sind Colitis ulcerosa-ähnliche Krankheitsbilder.

Eine antiretrovirale Therapie, die zum Untersuchungszeitpunkt lediglich aus Kombinationen von nukleosidischen Reverse Transkriptase-Hemmern bestand, erhielten 105 der 110 untersuchten Patienten. Verordnete Pharmaka waren in absteigender Reihenfolge des Gebrauchs: Zidovudine (AZT), Lamivudine (3TC), Stavudine (D4T), Zalcitabine (DDC) sowie Didanosine (DDI).

3.2. Laborchemische Parameter – Blutbild

3.2.1. Anämie

Eine Anämie (Hämoglobin < 120 g/l) lag bei 35 (31,8%) der Untersuchten vor, eine schwere Anämie (Hämoglobin < 100 g/l) hatten 11 (10,0%) der Patienten. Der Median betrug 127,5 g/l (Spannbreite 76 – 166 g/l), der Mittelwert 126,03 g/l (Standardabweichung 18,8). Die vorherrschende Anämieform war makrozytär. Dieses ist auf die zum Untersuchungszeitpunkt gegebene antiretrovirale Therapie zurückzuführen, welche bei allen behandelten Patienten aus einer 2-fach Kombination von nukleosidischen Reverse Transcriptase-Inhibitoren bestand. Die bevorzugten Kombinationen waren AZT/DDC, AZT/3TC, D4T/3TC sowie DDI/DDC. Insbesondere die beiden erstgenannten Kombinationen führten regelhaft zu makrozytären Anämien.

3.2.2. Leukozyten

Von den untersuchten 110 Patienten waren 50 (45,5%) leukopenisch (Leukozyten < 3,7/nl), eine schwere Leukopenie (Leukozyten < 1,0/nl) fand sich bei nur drei Untersuchten.

3.2.3. Thrombozyten

Thrombozytopenien zählen neben der Anämie zu den am häufigsten beobachteten laborchemischen Veränderungen im Rahmen der HIV-Infektion. Auch im vorliegenden Patientenkollektiv hatten 31 (28,2%) Patienten eine Thrombozytopenie (< 140/nl). Schwerwiegende Thrombozytopenien (< 50/nl) waren jedoch selten (n = 4, entsprechend 3,6%). Klinisch manifeste Hämorrhagien waren bei keinem der Patienten nachweisbar.

Tabelle 2 fasst die deskriptive Statistik für die Blutbilddiagnostik zusammen.

Tabelle 2. Ergebnisse der Blutbildanalysen in der Gesamtpopulation.

	<i>Hb (g/l)</i>	<i>Thrombozyten (/nl)</i>	<i>Leukozyten (/nl)</i>
<i>Mittelwert</i>	126,03	183,28	4,137
<i>Median</i>	127,50	178,00	3,900
<i>Standardabweichung</i>	18,8	77,84	2,19
<i>Minimum</i>	76	20	,7
<i>Maximum</i>	166	442	11,1

Die Untersuchung der hämatologischen Parameter zeigte eine Normalverteilung in der Kolmogorov-Smirnov-Analyse (mit Signifikanzkorrektur nach Lilliefors) für die Leukozyten ($p=0,011$) und die Thrombozyten ($p=0,046$), nicht jedoch für den Hämoglobinwert ($p=0,200$).

3.3. Laborchemische Parameter – humorale und zelluläre Immunologie

3.3.1. Humorale klinisch-immunologische Parameter

Bei vielen Untersuchten waren hochnormale oder erhöhte Werte sowohl für die Proteinfraction der Gammaglobuline als auch für die einzelnen Immunglobuline selbst nachweisbar. Immunglobulin G (Normalwert 800-1600 mg/dl) war bei 81,85 der Patienten erhöht, ein Mangel fand sich bei keinem Patienten. Hinsichtlich des Immunglobulin A

(Normalwert 90-450 mg/dl) und des Immunglobulin M (Normalwert 60-240 mg/dl) hatten ein (0,9%) bzw. zwei Patienten (1,8%) Mangelzustände, während 37 (34,9%) und 42 Patienten (37,6%) erhöhte Werte für die jeweiligen Immunglobuline aufwiesen.

Tabelle 3. Deskriptive Statistik der humoralen immunologischen Parameter.

	<i>γ-Globuline (g/l)</i>	<i>IgG (mg/dl)</i>	<i>IgA (mg/dl)</i>	<i>IgM (mg/dl)</i>
<i>Mittelwert</i>	19,28	2397,48	476,76	266,72
<i>Median</i>	17,57	2130,00	357,00	193,00
<i>Standardabweichung</i>	6,99	1071,93	380,77	294,89
<i>Minimum</i>	7,6	809	59	43
<i>Maximum</i>	43,0	6030	1860	2800

Alle angegebenen Parameter sind in der untersuchten Population normalverteilt (p=0,002 für die Gammaglobuline sowie p<0,001 für alle Immunglobuline).

3.3.2. Zelluläre Immunologie

3.3.2.1. Normalwerte

Die Normalwerte für die Parameter der zellulären Immunologie waren die aus einer Analyse von 30 gesunden Erwachsenen im Alter zwischen 18 und 65 Jahren gewonnenen Abteilungs- und Geräte-spezifischen Normalwerte.

Für die Bestimmung der CD5⁺ B-Lymphozyten wurden die Werte von nur fünf Gesunden aus der o.a. Population zugrunde gelegt, für die Expression von Immunglobulin-Leichtketten waren keine eigenen Normalwerte verfügbar.

Die verwandten Normalbereiche für die verschiedenen Lymphozytenoberflächenmarker sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4. Normbereiche für die bestimmten Lymphozytenoberflächenmarker.

<i>Oberflächenantigen</i>	<i>Normalwertebereich (in %)</i>	
	<i>unteres Limit</i>	<i>oberes Limit</i>
<i>T-Lymphozyten</i>	<i>normal</i>	<i>normal</i>
<i>CD3⁺</i>	55	80
<i>CD3⁺CD4⁺</i>	25	40
<i>CD3⁺CD8⁺</i>	15	35
<i>CD4⁺CD8⁺-Ratio</i>	1,0	3,2
<i>B-Lymphozyten</i>		
<i>CD19⁺</i>	5	15
<i>κ⁺CD19⁺</i>	----	----
<i>λ⁺CD19⁺</i>	----	----
<i>κ⁺λ⁺-Ratio</i>	----	----
<i>CD5⁺CD19⁺</i>	0,5	11

3.3.2.2. Lymphozytenzahl

Die absolute Lymphozytenzahl betrug im Mittel 1,312/nl (Median 1,215/nl, Spannweite 0,01-4,428/nl, 95% Konfidenzintervall 1,145-1,479). Bei zunehmender klinischer Schwere der Erkrankung wurden niedrigere Werte beobachtet. Diese Zellpopulation ist nicht normalverteilt (p=0,117).

3.3.2.3. T-Lymphozyten-Marker

Bei den untersuchten Oberflächenantigenen für die T-Lymphozyten sind ebenfalls charakteristische Veränderungen der relativen und absoluten Zahlen in Abhängigkeit vom klinischen Stadium darstellbar (Abbildung 3). Die deskriptive Analyse für die Gesamtpopulation zeigen die Tabellen 5a und 5b.

Tabelle 5a. Relative Anteile der Lymphozytensubpopulationen in der Gesamtpopulation (% aller Lymphozyten, CD4/CD8-Ratio ohne Einheit).

	<i>CD3⁺- Lymphozyten</i>	<i>CD4⁺- Lymphozyten</i>	<i>CD8⁺- Lymphozyten</i>	<i>CD4/CD8- Ratio</i>
<i>Mittelwert</i>	71,03	11,96	57,11	0,226
<i>Standardabweichung</i>	17,48	10,23	14,34	0,233
<i>95% Konfidenzintervall</i>	67,60-74,47	9,95-13,97	54,29-59,93	0,180-0,272
<i>Median</i>	76,15	9,90	57,30	0,150
<i>Minimum</i>	7,6	0,0	16,4	0,00
<i>Maximum</i>	94,7	42,2	82,8	1,39

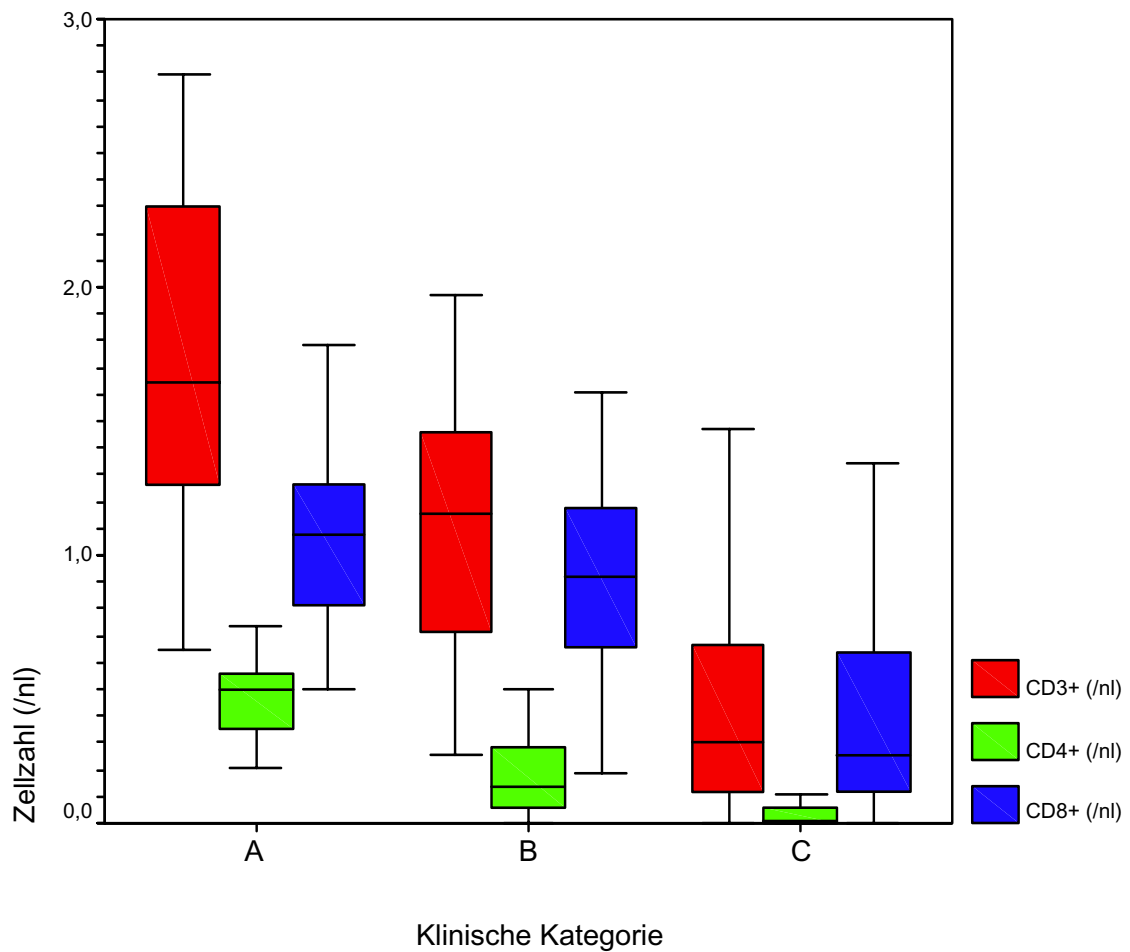
Die relativen Anteile für CD3⁺-Lymphozyten und CD4⁺-Lymphozyten sind in der untersuchten Population normalverteilt (p jeweils <0,001), während für die CD8⁺ T-Lymphozyten keine Normalverteilung nachweisbar ist (p = 0,123).

Tabelle 5b. Absolute Anteile der Lymphozytensubpopulationen in der Gesamtpopulation (Angaben in Zellen/nl).

	<i>CD3⁺-Lymphozyten</i>	<i>CD4⁺-Lymphozyten</i>	<i>CD8⁺-Lymphozyten</i>
<i>Mittelwert</i>	1,034	0,201	0,803
<i>Standardabweichung</i>	0,775	0,238	0,594
<i>95% Konfidenzintervall</i>	0,882-1,186	0,154-0,248	0,686-0,919
<i>Median</i>	1,008	0,120	0,792
<i>Minimum</i>	0,004	0	0,004
<i>Maximum</i>	3,870	1,414	3,197

Die absoluten Anteile für alle untersuchten T-Zell-Marker auf Lymphozyten sind normalverteilt (p-Werte für alle untersuchten Marker $< 0,05$).

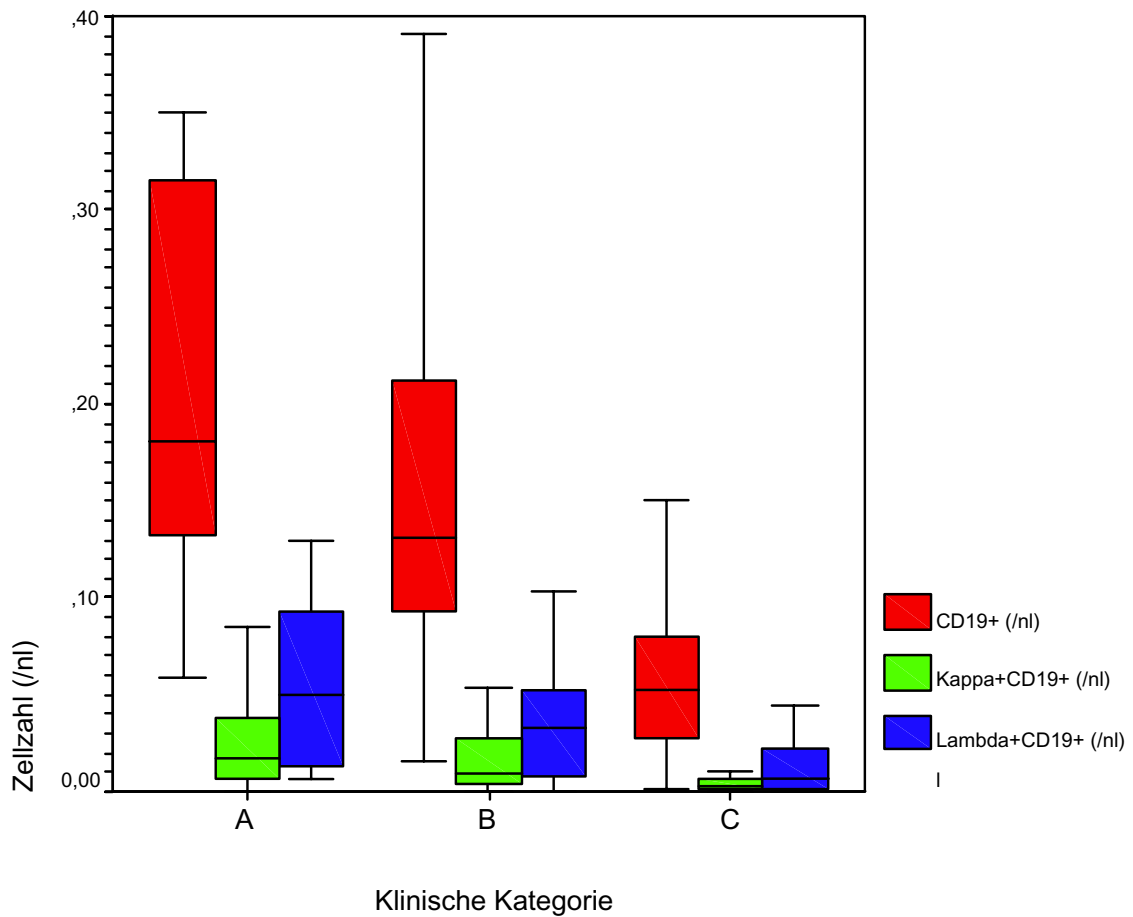
Abbildung 3. Nachweis der T-Zell-Oberflächenmarker in Abhängigkeit von der klinischen Kategorie (nach CDC-Klassifikation 1993).



3.3.2.4. B-Lymphozyten-Marker

Neben dem Verlust an T-Lymphozyten ist mit der Zunahme der Krankheitsschwere auch ein kontinuierlicher Abfall der B-Lymphozyten nachweisbar, parallel dazu kommt zu einer Reduktion der Leichtketten-exprimierenden B-Zellen (Abbildung 4).

Abbildung 4. Nachweis der B-Zell-Oberflächenmarker in Abhängigkeit von der klinischen Kategorie (nach CDC-Klassifikation 1993).



In der deskriptiven Analyse der Gesamtpopulation spiegeln sich die Differenzen zwischen den einzelnen Kategorien in einer weiten Spannbreite sowie einer hohen Standardabweichung wieder (Tabellen 6a und 6b). Typischerweise liegen Median und Mittelwert deutlich auseinander.

Tabelle 6a. Relative Anteile der B-Lymphozytensubpopulationen in der Gesamtpopulation (Angaben in % aller Lymphozyten, κ^+/λ^+ -Ratio ohne Einheit).

	<i>CD19⁺- Lymphozyten</i>	<i>κ^+ B- Lymphozyten</i>	<i>λ^+ B- Lymphozyten</i>	<i>κ^+/λ^+- Ratio</i>
<i>Mittelwert</i>	12,49	15,61	27,64	0,656
<i>Standardabweichung</i>	8,87	20,67	26,72	0,955
<i>95% Konfidenzintervall</i>	10,41-14,37	11,23-15,99	21,98-33,30	0,454-0,689
<i>Median</i>	9,6	6,7	18,9	0,388
<i>Minimum</i>	0,3	0	0	0
<i>Maximum</i>	51,2	97,2	98,8	5,82

Tests für die Normalverteilung sind aufgrund der Wertestreuung nicht sinnvoll und wurden nicht durchgeführt.

Tabelle 6b. Absolute Anteile der Lymphozytensubpopulationen in der Gesamtpopulation (Angaben in Zellen/nl).

	<i>CD19⁺-Lymphozyten</i>	<i>κ^+ B-Lymphozyten</i>	<i>λ^+ B-Lymphozyten</i>
<i>Mittelwert</i>	0,147	0,019	0,034
<i>Standardabweichung</i>	0,125	0,029	0,38
<i>95% Konfidenzintervall</i>	0,120-0,173	0,013-0,025	0,026-0,042
<i>Median</i>	0,111	0,006	0,022
<i>Minimum</i>	0,002	0	0
<i>Maximum</i>	0,622	0,206	0,206

Es zeigt sich, dass die relativen Werte im Vergleich zu den absolut erhobenen Parametern aufgrund der bei den Berechnungen der Absolutwerte eingefügte weiteren

Variablen (absolute Zahl der Lymphozyten im peripheren Blut) noch grösseren Schwankungsbreiten unterliegen.

3.3.3 CD5⁺ B-Lymphozyten

3.3.3.1. Allgemeine Statistik

Für die CD5⁺ B-Zellsubpopulation zeigt die deskriptive Statistik eine geringere Streuweite der Wertebereiche, wobei auch hier durch die Einbeziehung der absoluten Lymphozytenzahl die Streuung zunimmt (Tabelle 7). Sowohl die relative als auch die absolute Zahl der CD5⁺ B-Lymphozyten ist normalverteilt.

Tabelle 7. Deskriptive Statistik für die absolute und relative Anzahl der CD5-positiven B-Zellen in der Gesamtpopulation.

	<i>CD5⁺ B-Lymphozyten relativ (%)</i>	<i>CD5⁺ B-Lymphozyten absolut (/nl)</i>
<i>Mittelwert</i>	55,94	0,076
<i>Standardabweichung</i>	20,49	0,069
<i>95% Konfidenzintervall</i>	51,85-60,03	0,063-0,091
<i>Median</i>	60,0	0,058
<i>Minimum</i>	7,9	0,001
<i>Maximum</i>	97,9	0,351

Im Vergleich der Zahlen in verschiedenen klinischen und immunologischen Stadien fallen die exklusive Reduktion der absoluten CD5⁺ B-Lymphozyten bei Patienten mit schwerem zellulären Immundefekt (immunologische Kategorie 3 nach CDC, entsprechend CD4⁺ T-Lymphozyten < 0,2/nl) sowie bei solchen mit dem Vollbild AIDS (unabhängig von der Zahl der CD4⁺ T-Lymphozyten) auf. Patienten mit schwerem Immundefekt liegen mit 0,064 CD5⁺ B-Lymphozyten signifikant (p=0,001, Kruskal-Wallis-H) niedriger als solche mit einer noch günstigeren zellulären Immunität (0,123

CD5⁺ B-Lymphozyten pro nl für das Stadium 1 sowie 0,093 CD5⁺ B-Lymphozyten pro nl für das Stadium 2). Patienten mit dem Vollbild AIDS haben ebenfalls signifikant ($p < 0,001$, Kruskal-Wallis-H) niedrigere Werte (0,036/nl) als solche in den klinischen Kategorien A und B nach CDC (0,111/nl und 0,098/nl). Die relativen Werte der CD5⁺ B-Lymphozyten unterscheiden sich dabei weder für die klinischen ($p = 0,872$, Kruskal-Wallis-H) noch für die immunologischen Parameter ($p = 0,183$, Kruskal-Wallis-H).

3.3.3.2. Vergleich mit einzelnen immunologischen Parametern

Bei der Gesamtzahl der B-Lymphozyten ist im Vergleich zur Zahl der CD5⁺ B-Lymphozyten ein kontinuierlicher Abfall über die einzelnen Stadien sowohl hinsichtlich der klinischen als auch immunologischen Parameter zu sehen (Abbildungen 5a und 5b). Es zeigt sich also eine Divergenz zwischen der gesamten B-Zell-Population und der Subpopulation der B1-Zellen, die erst in den weit fortgeschrittenen immunologischen und klinischen Stadien absinken.

Abbildung 5a. B-Lymphozyten (grün) im Vergleich zur Zahl der CD5⁺ B-Lymphozyten (rot) in den klinischen Kategorien der HIV-Infektion.

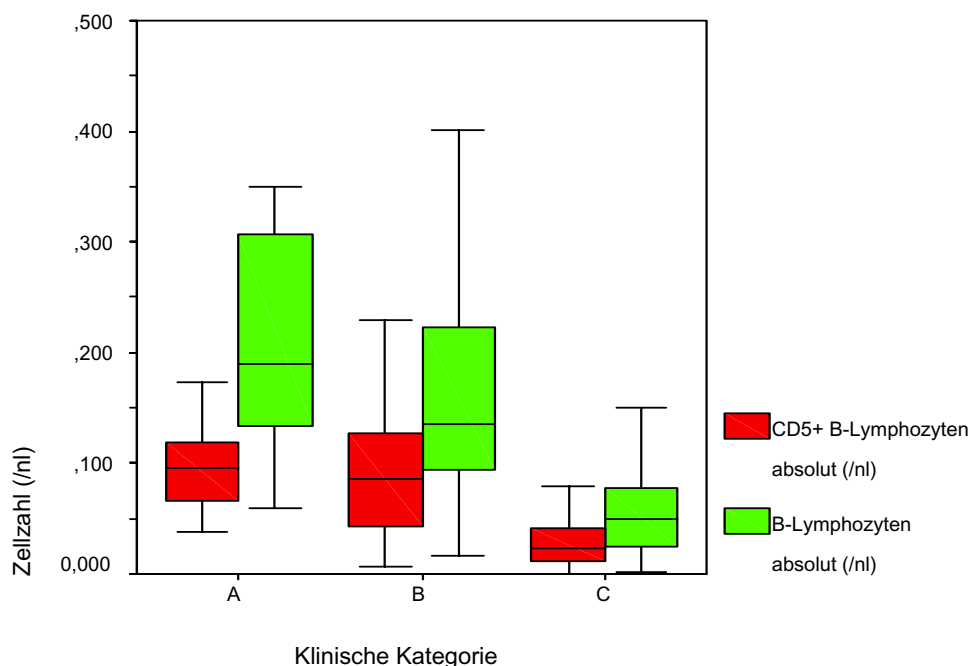
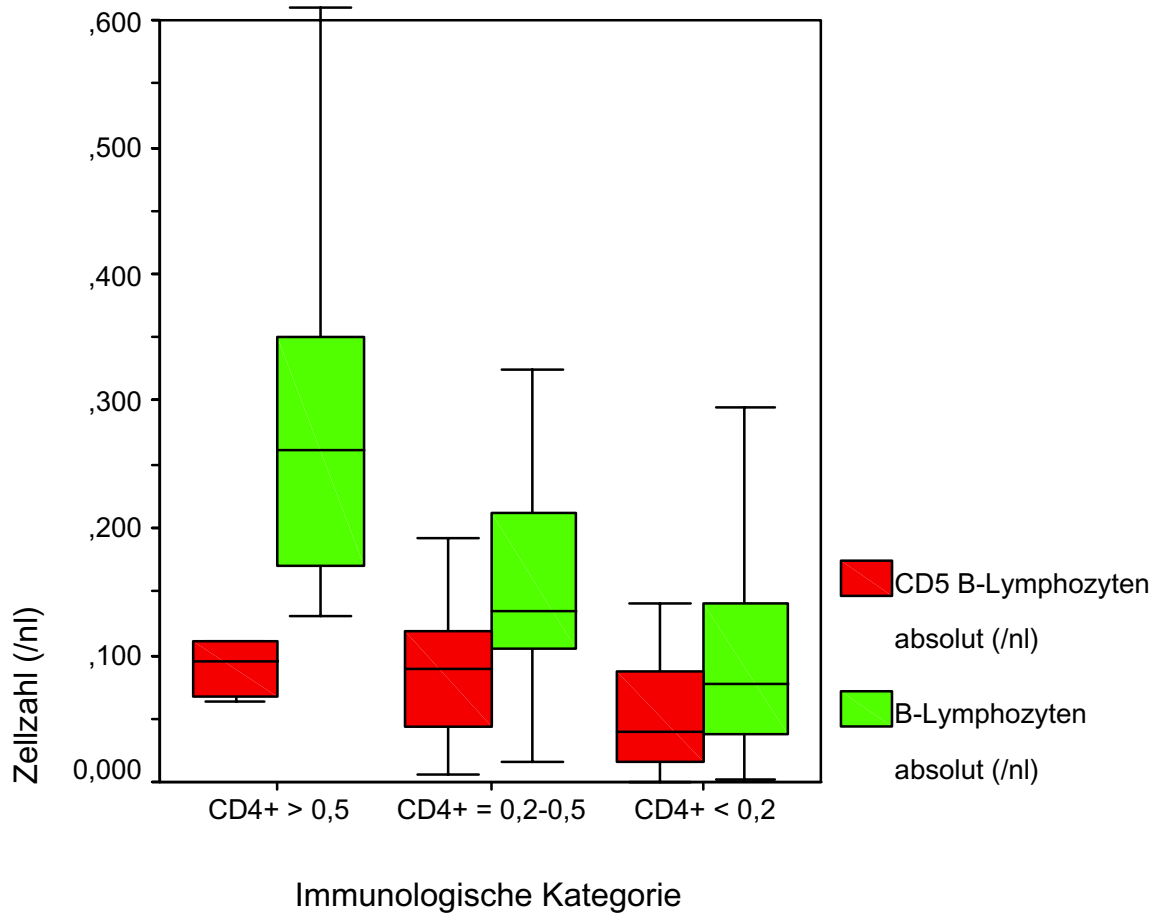


Abbildung 5b. B-Lymphozyten (grün) im Vergleich zur Zahl der CD5⁺ B-Lymphozyten (rot) in den immunologischen Kategorien der HIV-Infektion.



Dieses besondere Verhalten wird auch in den Untersuchungen zur Korrelation der Zahl der CD5⁺ B-Lymphozyten mit T-Zell-Parametern evident: Während die Zahl der B-Zellen positiv mit der Zahl der CD4⁺ T-Lymphozyten korreliert ist ($R^2=0,57$, Spearman's $p<0,001$), findet sich für den Anteil der B1-Zellen in der B-Zell-Population eine inverse Korrelation ($R^2= -0,274$, Spearman's $p=0,006$).

Diese reziproke Beziehung zwischen T-Zell-Immundefekt und B1-Zellen läßt sich auch graphisch anschaulich darstellen (Abbildungen 6a und 6b).

Abbildung 6a. Vergleich der relativen Anteile der $CD5^+$ B-Lymphozyten an den B-Lymphozyten mit der absoluten $CD4^+$ T-Zellzahl.

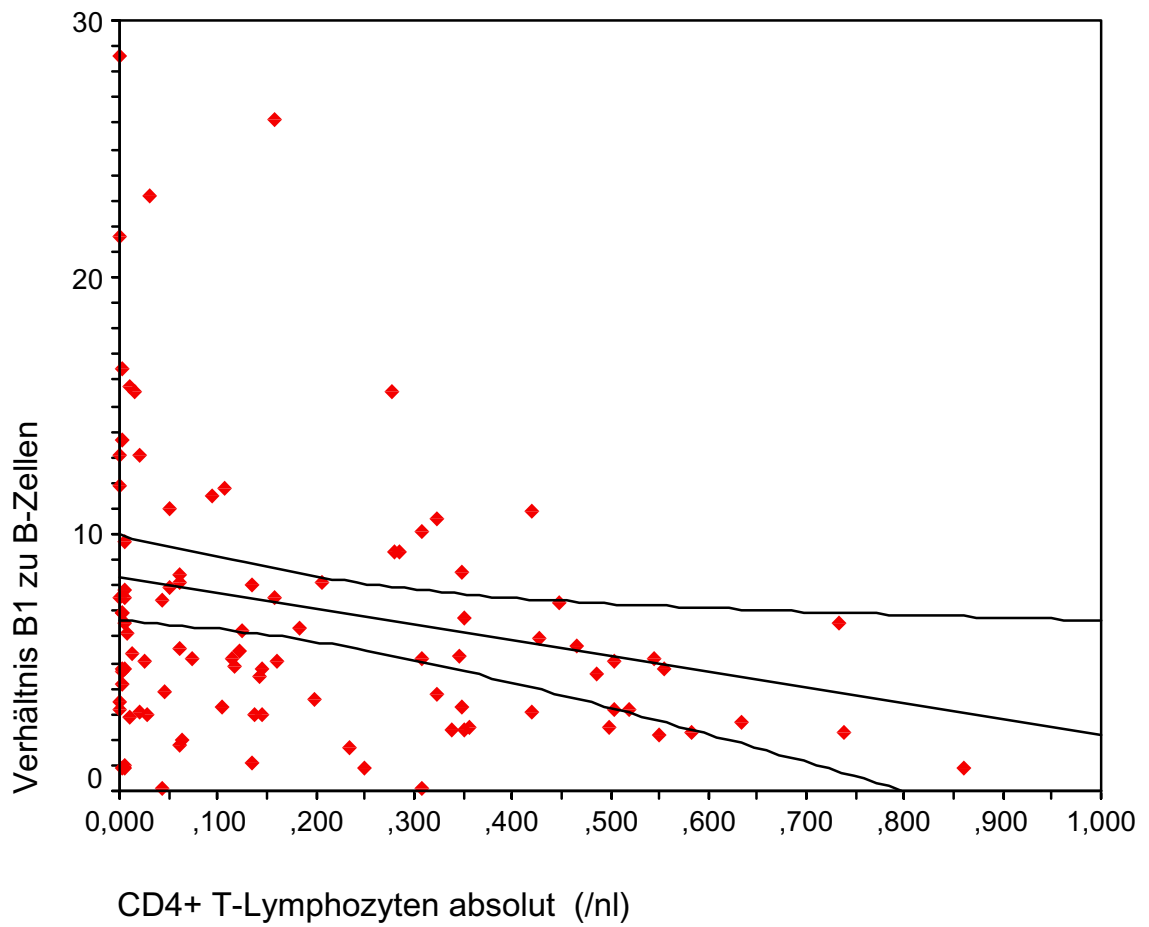
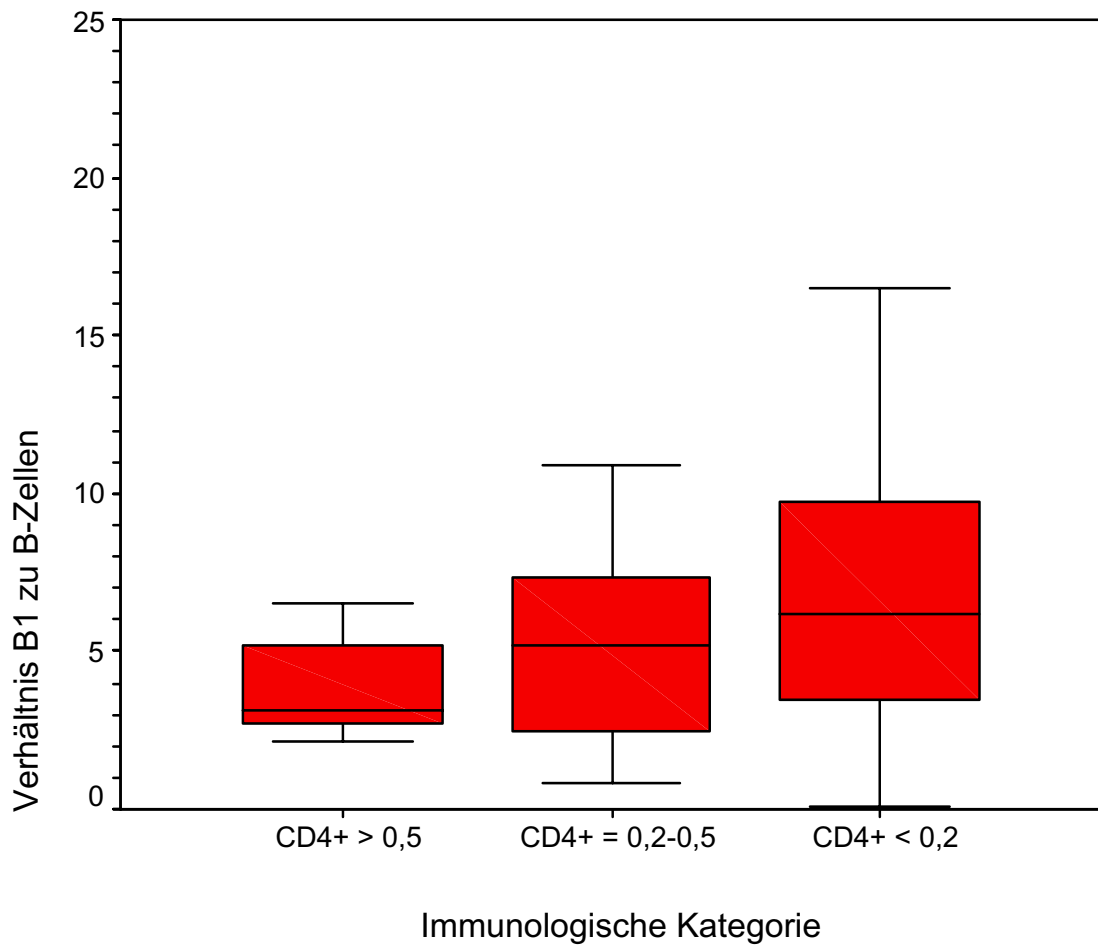


Abbildung 6b. Relative Anteile der CD5⁺ B-Lymphozyten an den B-Lymphozyten (in %) im Vergleich mit den einzelnen immunologischen Kategorien.



Vergleicht man die absolute Zahl oder die relative Anzahl von CD5⁺ B-Lymphozyten zu den Markern der humoralen Immunität, lassen sich keine signifikanten Korrelationen herstellen. Sowohl für die Serum-Immunglobuline (Immunglobuline G, A und M) als auch die Gesamtfraktion der Gammaglobuline ist keine Beziehung erkennbar.

3.3.3.4. B1-Zellen und klinische Parameter

Die Zahl der CD5⁺ B-Lymphozyten über die einzelnen Risikogruppen (homo-/bisexuelles vs. IVDU und heterosexuelles Risiko für den Erwerb der Infektion), zeigt z.T. signifikante Unterschiede in der Höhe sowohl der absoluten Zahlen als auch der relativen Anteile festzustellen:

- 1) Vergleich der absoluten CD5⁺ B-Lymphozyten: homo-/bisexuell infizierte Patienten haben signifikant niedrigere Zellzahlen (Median 0,046/nl, Mittel 0,065/nl, 95%CI 0,051-0,080) sowohl als intravenöse Drogenabuser (Median 0,077/nl, Mittel 0,092/nl, 95%CI 0,058-0,125; p=0,07, Mann-Whitney U Test) als auch als heterosexuell infizierte Patienten (Median 0,106/nl, Mittel 0,123/nl, 95%CI 0,049-0,198; p=0,04, Mann-Whitney U Test). Dagegen unterscheiden sich die Zahlen im Vergleich der beiden letztgenannten Risikogruppen nicht signifikant (p=0,45, Mann-Whitney U Test).
- 2) Vergleich der relativen Zahl der CD5⁺ B-Lymphozyten: hierbei haben heterosexuell infizierte Patienten (Median 64,25%, Mittel 62,02%, 95%CI: 47,38-76,6) zwar höhere relative Anteile als homo-/bisexuell infizierte (Median 60,15%, Mittel 56,60%, 95%CI: 51,84-61,37) und als solche mit IVDU (Median 50,95%, Mittel 50,20%, 95%CI: 39,29-61,11), während die relativen CD5⁺ B-Lymphozyten bei homo-/bisexuell infizierten noch höher liegen als bei intravenös Drogenabhängigen, diese Unterschiede sind jedoch nicht signifikant (alle p-Werte größer 0,14, Mann-Whitney U Test).

Eine Erklärung findet sich in der Tatsache, daß zur heterosexuell infizierten Patientengruppe ausschließlich Frauen gehören und auch bei den intravenös Drogengebrauchern die Frauen mit 9/22 (40,91%) einen wesentlichen Anteil stellen. Bei der geschlechtsspezifischen Analyse zeigt sich dementsprechend eine erniedrigte absolute und relative

Zellzahlen der CD5⁺ B-Lymphozyten (Tabelle 8). Dieses ist nicht von einem günstigeren immunologischen Stadium bei den untersuchten Frauen abhängig, sondern stellt einen unabhängigen Faktor dar.

Tabelle 8. Geschlechter-spezifische Verteilung der CD5⁺ B-Lymphozyten (zum statistischen Vergleich erfolgt die Darstellung der Anzahl der absoluten CD4⁺ T-Lymphozyten (p-Werte sind mit dem Mann-Whitney U Test ermittelt).

	<i>weiblich (n=19)</i>	<i>männlich (n=91)</i>	<i>p-Wert</i>
<i>CD5+ B-Lymphozyten absolut (/nl)</i>			0,031
<i>Median</i>	0,098	0,053	
<i>Mittel</i>	0,116	0,068	
<i>95% Konfidenzintervall</i>	0,097-0,165	0,055-0,080	
<i>CD5+ B-Lymphozyten relativ (%)</i>			0,350
<i>Median</i>	63,05	54,97	
<i>Mittel</i>	60,29	55,00	
<i>95% Konfidenzintervall</i>	50,52-70,06	50,40-59,54	
<i>CD4+ T-Lymphozyten absolut (/nl)</i>			0,374
<i>Median</i>	0,275	0,186	
<i>Mittel</i>	0,158	0,115	
<i>95% Konfidenzintervall</i>	0,113-0,436	0,142-0,229	

In den auswertbaren Überlebenskurven werden Unterschiede zwischen Patienten mit einem hohen Anteil an B1-Zellen und solchen mit niedrigen Anteilen sichtbar. So haben Patienten mit einem hohen Anteil an B1-Zellen ein kürzeres Überleben als solche mit niedrigen Anteilen. Dieses spielt jedoch nur in einzelnen Untergruppen eine Rolle: In der Gesamtpopulation der untersuchten Patienten lassen sich keine signifikanten Unterschiede darstellen, bei Patienten jedoch, die noch kein Vollbil AIDS haben, ist ein Trend zu einem längeren Überleben bei höheren relativen B1a-Zellen nachweisbar ($p=0,077$, Log Rank-Test), während bei denen mit Vollbild AIDS niedrigere relative B1a-Zellen zwar mit einem längeren Überleben vergesellschaftet sind, jedoch keine Signifikanz erreicht wird ($p=0,40$, Log Rank-Test; Abbildungen 7a und 7b).

Abbildung 7a. Kaplan-Meier-Kurve für diejenigen Patienten, die zum Untersuchungszeitpunkt noch keine AIDS-definierende Erkrankung erlitten haben. Ebenfalls gruppiert nach dem relativen Anteil der CD5⁺ B-Lymphozyten an den B-Lymphozyten ($p = 0,077$ im Log-rank-Test).

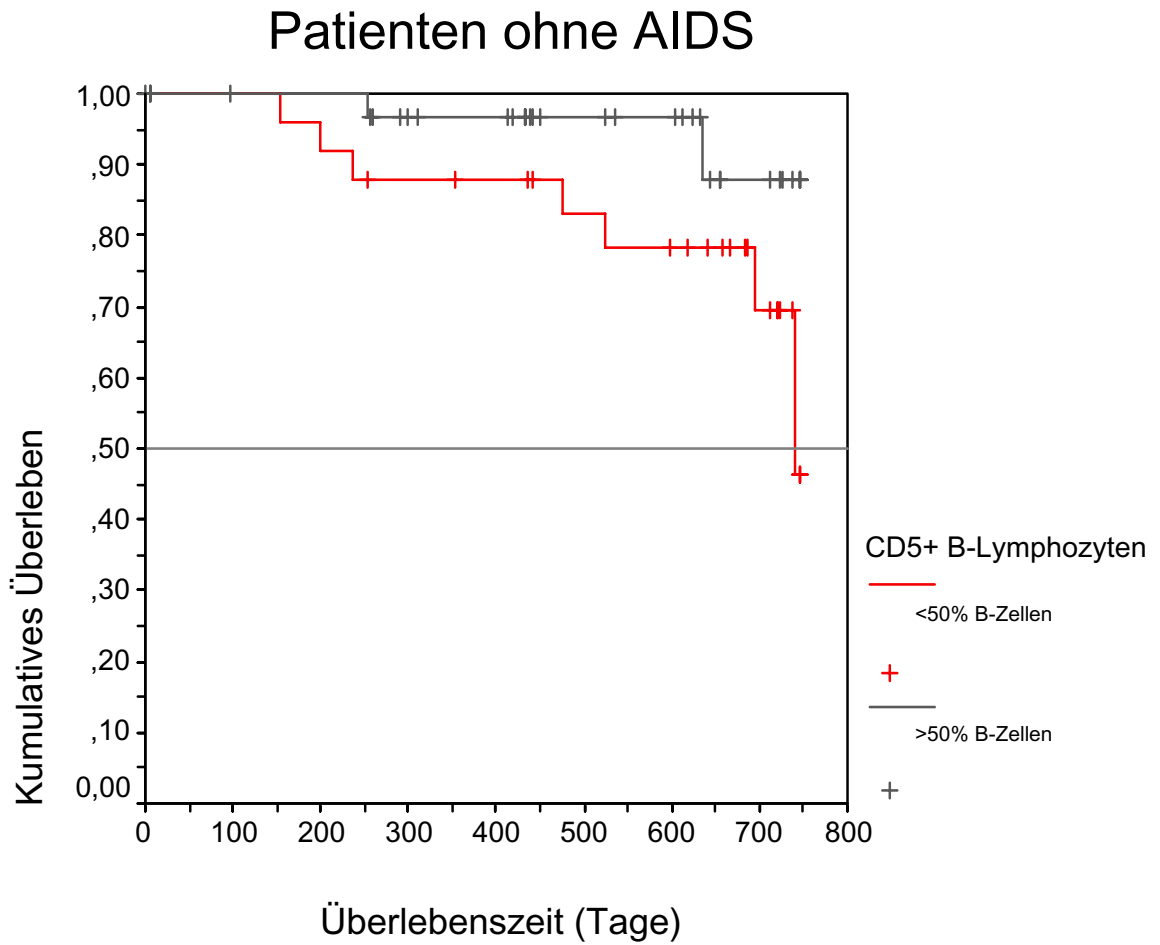
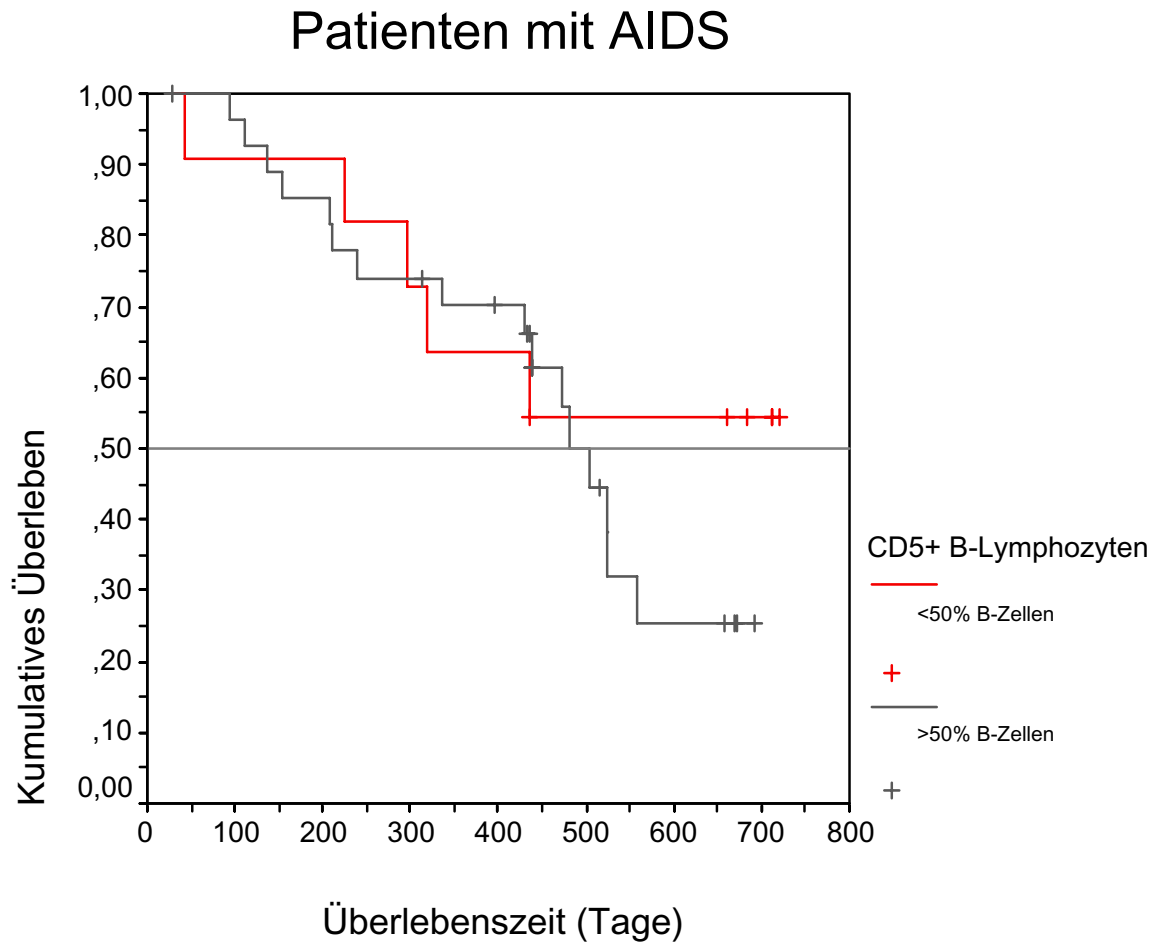


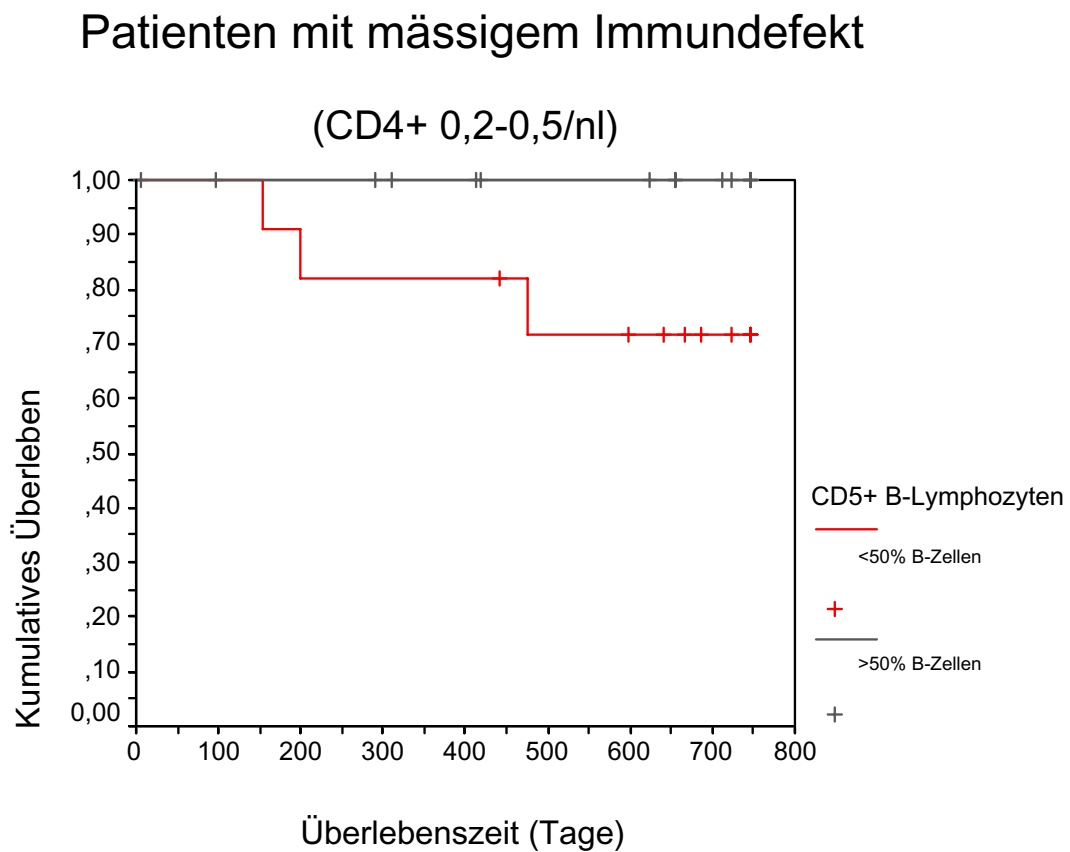
Abbildung 7b. Kaplan-Meier-Kurve für alle Patienten mit dem Vollbild AIDS, gruppiert nach dem relativen Anteil der CD5⁺ B-Lymphozyten an den B-Lymphozyten ($p = 0,40$ im Log-rank-Test).



Ähnliches lässt sich für die Unterscheidung der immunologischen Stadien der HIV-Infektion nachweisen: Patienten mit schwerem zellulären Immundefekt zeigen keine Unterschiede hinsichtlich der Überlebenszeit ($p=0,34$, Log Rank-Test), während Patienten in der Gruppe mit einem mäßigen zellulären Immundefekt ($CD4^+$ T-Lymphozyten zwischen 0,2 und 0,5/nl) bei höheren relativen B1a-Zellen eine längere Überlebenszeit haben, die fast ein signifikantes Niveau erreicht ($p=0,070$, Log Rank-Test; siehe Abbildung 8).

Natürlich müssen diese Daten bei z.T. kleinen Untersuchungsgruppen mit Vorsicht interpretiert werden. Es ist aber für die vorgestellten Daten keine Confounder-Variable nachweisbar, so daß der Effekt tatsächlich auf dem untersuchten Parameter (in diesem Falle die relative Anzahl der $CD5^+$ B-Lymphozyten) beruht.

Abbildung 8. Patienten mit nur mässig eingeschränkter zellulärer Immunität, welches der immunologischen Kategorie 2 der 1993 CDC-Klassifikation entspricht. Die Bildung der Gruppen erfolgte erneut nach der Höhe des relativen Anteils der CD5⁺ B-Lymphozyten an der gesamten Population der B-Lymphozyten ($p = 0,07$ im Log-rank-Test).



3.4. Virologische Parameter, Surrogatmarker und sonstige Laborparameter

3.4.1 HIV p24-Antigen

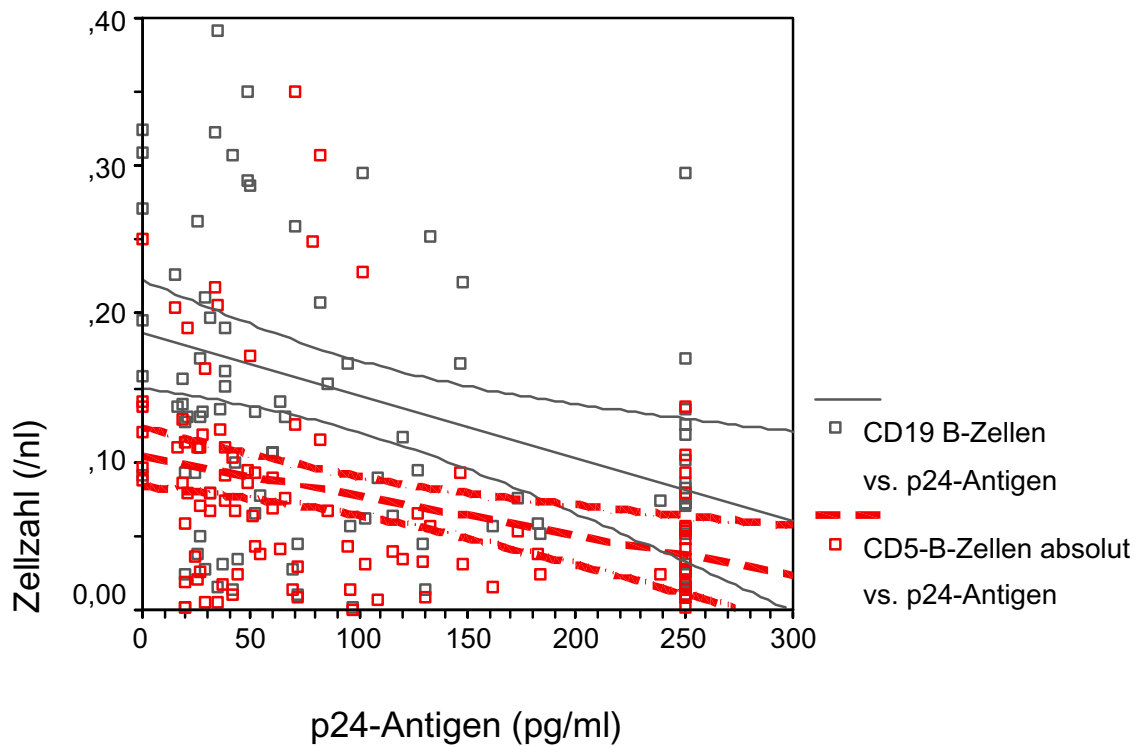
Zum Zeitpunkt der Untersuchung waren quantitative molekularbiologische zur direkten Detektion von HIV-1 noch nicht verfügbar. Der Nachweis des p24-core-Antigens von HIV-1 kann ebenso als Surrogatmarker für die Replikationskompetenz von HIV-1 im peripheren Blut eingesetzt werden. Problematisch für die zu treffende Aussage sind hierbei zwei Umstände: 1.) die Komplexierung des p24-Antigens mit im Plasma zirkulierenden humanen anti-p24-Antikörpern und 2.) geringere Sensitivität bei der Detektion einer low-level Replikation. Im Fall der Komplexierung kann die sogenannte Immunkomplex-Lyse (siehe Material und Methoden) die Sensitivität und damit die Aussage des Tests verbessern, während letzteres für die untersuchte Population keine Rolle spielt, da lediglich sieben von 110 Patienten unterhalb der Nachweisgrenze für das HIV-1 p24-Antigen (10 pg/ml) lagen. Nimmt man den ungünstigsten Fall an, dass mit Hilfe einer molekulargenetischen Detektionsmethode bei allen Untersuchten ein positives Ergebnis zu erwarten ist, besteht bei dem vorhandenen Kollektiv kein statistischer Unterschied in der Aussagekraft (einseitiges p für den Unterschied in Fisher's exaktem Test 0,935, zweiseitig 1,00). Dieses belegt die Möglichkeit, die Bestimmung des HIV-1 p24-Antigen mittels Enzymimmunoassay als Parameter der viralen Replikation bei einer Querschnittsanalyse wie hier dargelegt einzusetzen.

Der Mittelwert für das HIV-1 p24-Antigen betrug 98,98 pg/ml, der Median 65 pg/ml. Patienten mit dem Vollbild AIDS und solche mit einem schweren Immundefekt haben signifikant höhere Werte als die korrespondierenden Vergleichsgruppen ($p=0,001$ und $p=0,002$, Kruskal-Wallis H)

Korreliert man das p24-Antigen mit den erhobenen Parametern der B-Zelle-Reihe, finden sich keine Assoziationen zur Leichtkettenexpression auf B-Lymphozyten (alle $p>0,20$, Spearman-Test), während eine signifikante inverse Korrelation sowohl zur absoluten Zahl der Gesamt-B-Lymphozyten ($R^2=-0,32$, $p<0,01$, Spearman-Test) und auch zur absoluten Anzahl der B1a-Zellen ($R^2=-0,40$, $p<0,01$, Spearman-Test) besteht.

Abbildung 9. Korrelationsgeraden mit jeweiligem 95% Konfidenzintervall für die Beziehung zwischen HIV-1 p24-Antigen und CD19⁺ B-Lymphozyten ($R^2 = -0,32$, $p < 0,01$, Spearman-Test) bzw. CD5⁺ B-Lymphozyten ($R^2 = -0,40$, $p < 0,01$, Spearman-Test).

Korrelation zwischen p24-Antigen und B-Zell-Markern



3.4.2 Neopterin und β_2 -Mikroglobulin

Die früher benutzten Surrogatmarker wie Neopterin und β_2 -Mikroglobulin zeigen keine Korrelationen zu den untersuchten B-Zell-Populationen. Ebenso finden sich keine Veränderungen der Konzentrationen dieser Surrogatmarker in Abhängigkeit von hohen oder niedrigen relativen Anzahlen der CD5⁺ B-Lymphozyten.

3.5. Analyse des relativen Risikos und der Odds ratio

Um eine Abhängigkeiten klinischer Parameter von der Zahl der B1a-Zellen zu erhalten, wurde die Berechnung des relativen Risikos (bzw. bei retrospektiv vorhandenen Daten Analyse der Odds ratio) eingesetzt.

Für die B1a-Lymphozyten lassen sich so zu distinkten klinischen Entitäten Risikokorrelationen herstellen. Insbesondere wurde die Frage untersucht, ob es für solche Erkrankungen und Symptome ein erhöhtes Risiko bei erhöhter B1a-Zellzahl gibt, für die ein autoimmunologische Genese bekannt oder zumindest sehr wahrscheinlich ist: dazu zählen vor allem die Immunthrombozytopenien, Myelitiden und vaskulitische Syndrome sowie die Immunthrombozytopenie. Auch Erkrankungen, die mit einer verstärkten Präsentation von T12-Antigenen einhergehen, wurden kategorisiert.

Das Risiko für das Vorhandensein eines schweren Immundefektes (CD4⁺ T-Lymphozyten < 0,2/nl) ist bei einer hohen relativen Zahl an B1a-Lymphozyten in schwacher Ausprägung vorhanden, das Signifikanzniveau von $p = 0,05$ wird knapp verfehlt. Das Risiko für den Nachweis von Antikörpern gegen Phospholipide oder Cardiolipin ist bei einer hohen relativen CD5⁺ B-Lymphozytenzahl gering, aber signifikant vermindert ($p=0,05$, Fisher's exakter Test), bei einem hohen Anteil dieser Zellen an den Gesamt-Lymphozyten aber unverändert ($p=0,05$, Fisher's exakter Test).

Während bei den weiteren untersuchten insbesondere klinischen Parametern keine Risikoassoziation mit einer erhöhten relativen oder absoluten Anzahl der B-Lymphozyten nachzuweisen ist, ist ein erhöhter Anteil von B1a-Lymphozyten an der Population der Gesamt-Lymphozyten mit einem statistisch signifikant ($0,031$, Fisher's exakter Test) geringeren Risiko für eine virale Replikation vergesellschaftet.

Abbildung 10. Relatives Risiko für klinische und andere Variablen assoziiert mit einem hohen relativen Anteil der B1a-Lymphozyten an der Gesamt-B-Zell-Population († = nicht signifikant)

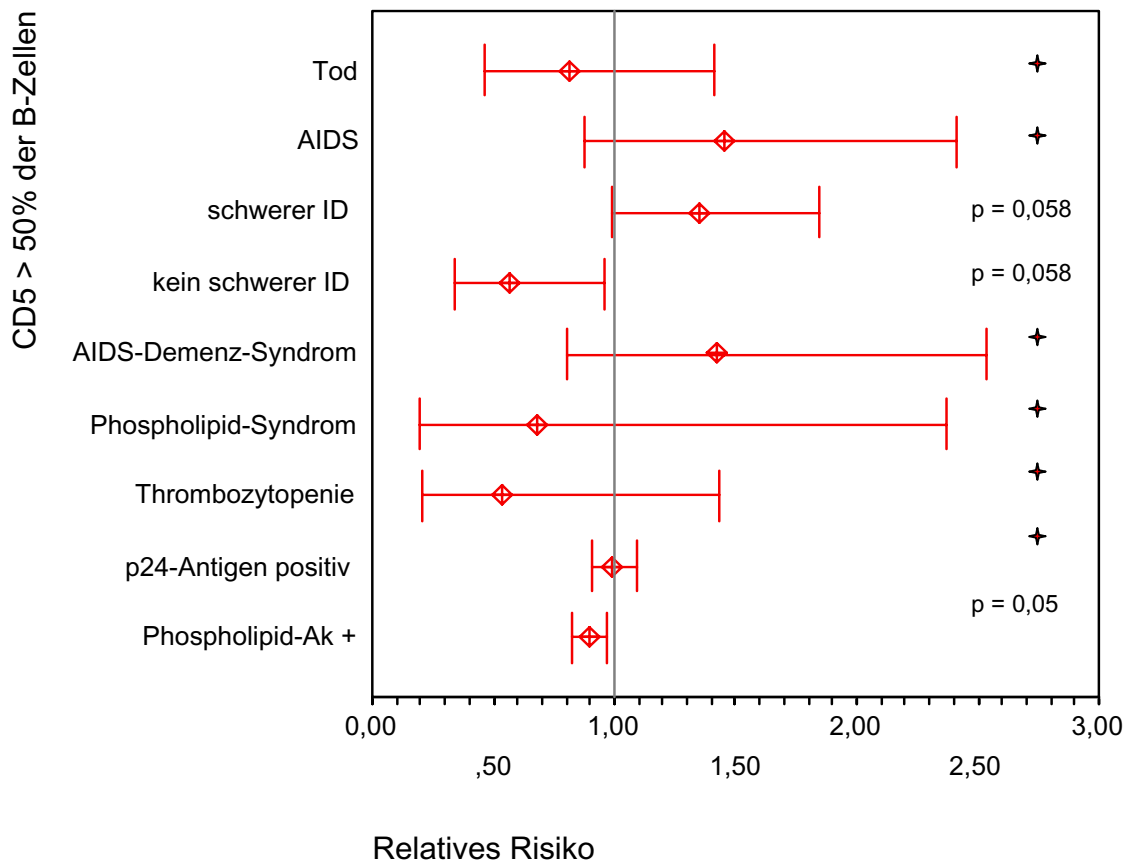
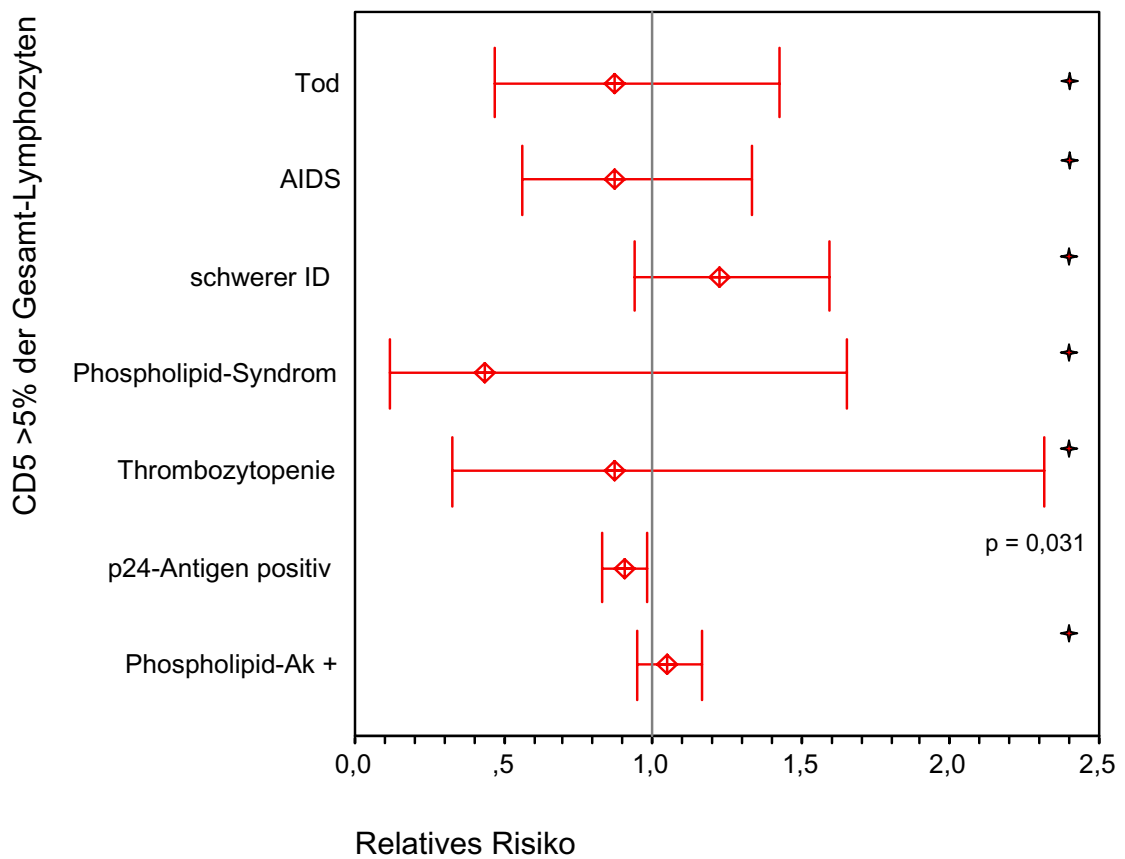


Abbildung 11. Relatives Risiko für klinische und andere Variablen assoziiert mit einem hohen Anteil der B1a-Lymphozyten an der Gesamt-Lymphozytenzahl (+ = nicht signifikant).



3.6. Zusammenfassung der Analysen

Die absolute Zahl der CD5⁺ B-Lymphozyten korreliert mit immunologischen Parametern (CD4⁺ T-Lymphozyten) und ist mit signifikanten Veränderungen in weit fortgeschrittenen klinischen Stadien der HIV-Infektion assoziiert. Dieses beruht aber zu einem großen Anteil auf den Variationen in der Zahl der Gesamtlymphozyten, so dass hier ein unabhängiger Effekt nicht nachgewiesen werden kann.

Demgegenüber ergeben die Assoziationen der relativen CD5⁺ B-Lymphozyten mit einem kontinuierlichem Anstieg in den fortgeschrittenen klinischen Stadien sowie eine signifikant höhere relative Anzahl von CD5⁺ B-Lymphozyten bei Patienten mit schwerem zellulären Immundefekt.

Dieses Ergebnis ist ebenso wie die günstigere Überlebensanalyse für Patienten ohne AIDS, aber mit hohen CD5⁺ B-Lymphozyten hinweisend auf einen von anderen Einflußgrößen (Confoundern) unabhängigen Faktor, der in den beschriebenen Patientenkollektiven eine prognostische Rolle spielen kann.