

1 EINLEITUNG

Weltweit leiden 50 bis 90 Prozent der HIV-Infizierten an Diarrhoe [65]. Bei 60 bis 85 Prozent der Patienten mit gastrointestinalen Symptomen konnten sekundäre Infektionen mit intestinalen Erregern identifiziert sowie eine bakterielle Fehlbesiedlung des Dünndarms, sekundäre Malignome, Arzneimittelnebenwirkungen und eine Schädigung des intestinalen autonomen Nervensystems nachgewiesen werden [92]. Trotzdem war die Ursache des Durchfalls bei einer signifikanten Anzahl der Fälle nicht zu erklären [7, 19, 84]. Deshalb wurde vermutet, dass HIV selbst die Zellen der intestinalen Mukosa infiziert und somit eine wichtige Rolle in der Pathogenese des Durchfalls spielt [15, 53, 112].

In vitro Untersuchungen, welche den pathogenetischen Effekt von HIV auf kultivierte Epithelzellen der intestinalen Mukosa beobachteten, stützen diese Hypothese [113]. Überdies konnte mittels in situ Hybridisierung, PCR und Zellkultur eine in vivo Infektion von Zellen der intestinalen Mukosa durch HIV nachgewiesen werden [52, 58, 64, 114]. Weitere in vitro Untersuchungen zeigten, dass HIV-infizierte intestinale Epithelzellen Viruspartikel an der apikalen und basolateralen Zelloberfläche ausscheiden [22, 122].

Diese Beobachtungen legten die Vermutung nahe, Bestandteile des Virus auch im Stuhl nachweisen zu können. Deshalb wurde in dieser Arbeit eine Methode zur quantitativen p24-Bestimmung in Stuhlüberständen entwickelt. Sie macht den Aktivitätsnachweis der intestinalen HIV-Infektion einer grösseren Patientenpopulation zugänglich als das bisher durch die Untersuchung von Biopsien der intestinalen Mukosa möglich war. Diese nichtinvasive Methode ermöglichte auch die Untersuchung der Frage, ob ein Zusammenhang zwischen Diarrhoe, sekundären Infektionen und intestinaler HIV-Infektion besteht.

Dabei interessierte 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.

Denn einige von diesen in Enterozyten [110], in enterochromaffinen Zellen [57] wie auch in den Lymphozyten der Darmwand [112] nachgewiesenen HIV-Bestandteile sind in der Lage, die Bildung von Zytokinen anzuregen. So konnte beispielsweise gezeigt werden, dass das Glykoprotein gp120 einerseits direkt an den mononukleären Zellen der intestinalen Lamina propria bindet [5] und ferner in der Lage ist, die Sekretion von Tumor Nekrose Faktor- α (TNF- α) und Interleukin-1 α (IL-1 α) zu stimulieren [103]. Mengenmäßig scheint jedoch von grösserer Bedeutung zu sein, dass intestinale Makrophagen zum einen Hauptreservoir für HIV sind [110] und gleichzeitig den wichtigsten Produktionsort für proinflammatorische Zytokine darstellen [66, 103], zumal nachgewiesen wurde, dass HIV die Bildung von TNF und Interleukin-1 in Makrophagen stimuliert [43]. Neben HIV können aber auch Lipopolysaccharide und Viruspartikel von sekundären intestinalen Erregern die Produktion von TNF- α und IL-1 α in den Makrophagen stimulieren [100, 103].

Wie verschiedene Studien andeuten, stimulieren TNF- α und IL-1 α nicht nur die Replikation von HIV [63], sondern vermitteln auch entzündliche Prozesse in der intestinalen Mukosa [15, 53, 66, 87, 100]. Beide proinflammatorischen Zytokine stimulieren sowohl die Chlorid-Sekretion als auch die Bildung von Prostaglandinen [66, 87]. Im Rahmen einer experimentell induzierten Kolitis konnte gezeigt werden, dass die Sekretion von IL-1 β der steigenden Produktion von Prostaglandinen vorausgeht [101]. Des Weiteren ist TNF- α in der Lage, die epitheliale Barriere durch eine erhöhte Durchlässigkeit der tight junction zu schwächen [86], wodurch die Permeabilität der Mukosa erheblich zunimmt [15, 53]. Aus diesem Grund erwarteten wir bei HIV-Infizierten mit Diarrhoe höhere Konzentrationen an TNF- α und IL-1 α im Stuhl als bei HIV-Infizierten ohne Diarrhoe.