

4. Diskussion

Die dargelegten Ergebnisse unterstreichen, dass im Rahmen der HIV-Infektion multiple immunologische Regelkreise gestört sind. Die Untersuchung der differenten B-Lymphozyten-Populationen zeigt heterogene Resultate im Hinblick auf die gefundenen Veränderungen. Neben Reduktionen der absoluten $CD5^+$ B-Lymphozyten und den Assoziationen mit einzelnen Subgruppen der Patientenpopulation findet sich eine relative Vermehrung der B1-Zellen über alle Patienten, die für einzelne Kollektive eine klinische Relevanz haben kann.

Wesentlicher Punkt für eine Applikation solcher Untersuchungen in der täglichen Routine ist die Frage nach klinischen Konsequenzen: für die Bestimmung von B-Lymphozyten existieren bislang nur einzelne widersprüchliche Daten [57-60], die eine klare Tendenz nicht erkennen lassen.

Es war eine der Fragestellungen der Arbeit, die Relevanz solcher Surrogatmarker-Bestimmungen hinsichtlich der untersuchten Zellpopulation zu analysieren.

4.1. Surrogatmarker im Rahmen der HIV-Infektion

Neben klinischen Parametern sind bei chronischen Erkrankungen zur sicheren Beurteilung des Krankheitsverlaufs sowie zur Therapieoptimierung laborchemische Surrogatmarker von zunehmender Bedeutung [63]. Die Ableitung klinischer Entscheidungen aus Labor-generierten Daten ist insbesondere bei Erkrankungen mit einer langen Latenzphase hinsichtlich signifikanter Symptome von hohem Wert. Wichtige Beispiele in der internistischen Medizin sind dabei die Proteinurie (Mikroalbuminurie) als Mortalitätsprädiktor bei älteren Menschen [64] sowie die Analyse metabolischer Risikofaktoren (Cholesterin, Homocystein) bei der koronaren Herzkrankheit [65]. Pathologische Befunde dieser Parameter führen regelhaft zu therapeutischen Entscheidungen mit langfristigen, die Morbidität und Mortalität beeinflussenden Konsequenzen.

Im Rahmen der HIV-1-Infektion, die typischerweise mit einer durchschnittlichen klinischen Latenzphase von im Median 11 Jahren einhergeht [66], gibt die Bestimmung

virologischer und immunologischer Surrogatmarker eine wesentliche Hilfestellung in der Betreuung HIV-infizierter Patienten. Sie dient neben der prognostischen Abschätzung *quoad vitam* und für die Entwicklung des Vollbildes des erworbenen Immundefektsyndroms auch der Frage der Einleitung oder Umstellung einer antiretroviralen Therapie, der Gabe von Antiinfektiva zur Prophylaxe opportunistischer Infektionen sowie der Beurteilung der Effizienz therapeutischer Maßnahmen [67]. Es lassen sich zwei Gruppen von Surrogatmarkern unterscheiden: virologische und immunologische Parameter, die sich in ihrer Aussage oftmals ergänzen können.

4.1.1. Virologische Parameter

Nimmt man die reziproke Korrelation der absoluten Zahl der CD5⁺ B-Lymphozyten mit dem untersuchten HIV-1 p24-Antigen als Kernaussage der Vergleiche zwischen virologischen Parametern und B-Zell-Subpopulationen, müssen die folgenden Punkte diskutiert werden:

Virologische Surrogatmarker haben heute im wesentlichen zwei Ziele: 1) die Evaluation der Replikationskompetenz des Virus sowie 2) die Adaptation therapeutischer Interventionen an die bestehende virale Resistenz. Im Zuge des Wissenszuwachses hinsichtlich der Pathogenese der HIV-Infektion sind die entsprechenden Nachweise methodologisch immer weiter verfeinert worden. Stand am Anfang der Entwicklung noch die virale Kultur mit unteren Nachweisgrenzen um 10⁴ Virusäquivalente per ml und einem erheblichen logistischen und technischen Aufwand, wurde der HIV-Direktnachweis durch die Bestimmung des HIV-1 p24-Antigens mittels ELISA mit einer Nachweisgrenze von 10 pg/ml erheblich erleichtert. Die präanalytische Lyse von p24-beinhaltenden Immukomplexen hat die Sensitivität des Tests weiter erhöht [68]. In der hier untersuchten Population lag das p24-Antigen nur sieben der 110 Patienten unterhalb der Nachweisgrenze. Das macht die Anwendung dieses Tests für die untersuchte Population ausreichend sensitiv und damit sinnvoll. Zum Untersuchungszeitpunkt nicht verfügbar waren die aus der qualitativen HIV-1 PCR evolvierten derzeit vorzugsweise verwandten quantitativen molekularbiologischen Testsysteme: die Bestimmungsmethoden der HIV-1 Viruslast auf dem Boden der PCR, der bDNA-Analyse sowie der NASBA-Technik. In den neuesten Versionen dieser Test

lassen sich die unteren Detektionsgrenzen bis in den Bereich um 10 – 50 Viruskopien (Genomäquivalente)/ml Plasma bzw. 5 – 10 Viruskopien (Genomäquivalente)/ml Vollblut zu senken [69]. Eine solche Sensitivität erlaubt den Virusnachweis auch bei Patienten ohne eine klinische Symptomatik in den Stadien klinischer Latenz, in denen dennoch eine kontinuierliche virale Replikation mit deletären Effekten für das Immunsystem des Wirtes stattfindet. Die durch die neueren Methoden gewonnen Erkenntnisse in der Pathogenese der HIV-Infektion haben zu einer dramatischen Änderung therapeutischer Ansätze geführt. Bei den untersuchten Patienten befanden sich insgesamt 22 in einem klinisch unauffälligen Stadium, von diesen war bei zwei das p24-Antigen nicht nachweisbar (je einmal Stadium A1 und Stadium A2 nach CDC 1993), während die anderen fünf Patienten mit negativem p24-Antigen eine klinische Symptomatik hatten (einmal Stadium B2 und viermal Stadium B3 nach CDC 1993), sodass hinsichtlich der Validität des verwandten Testverfahrens eine erhöhte Sensitivität durch die Anwendung molekulargenetischer Testsysteme nicht zu erwarten ist. Somit kann das untersuchte HIV p24-Antigen als sicherer Marker für die virale Replikation in der untersuchten Patientenpopulation angesehen werden, umso mehr, als eine Korrelation zwischen dem Antigen-Nachweis und der genomischen Virusdetektion beschrieben worden ist [70]. Entsprechend sind Abhängigkeiten der Höhe des p24-Antigen vom klinischen oder immunologischen Krankheitsstadium im untersuchten Patientengut nachweisbar. Wie schon in der Zusammenfassung der Ergebnisanalysen erwähnt, ist die absolute Zahl der CD5⁺ B-Lymphozyten abhängig von der Gesamtzahl der Lymphozyten im peripheren Blut. Es gilt also: je höher die virale Replikation, desto geringer die Zahl der Lymphozyten und somit auch der CD5⁺ B-Lymphozyten.

Ein direkter Vergleich der absoluten CD5⁺ B-Lymphozyten-Zahl mit dem HIV-1 p24-Antigen, wie in einzelnen Publikationen erfolgt [59], gibt daher die Korrelation mit CD5⁺ B-Lymphozyten, sondern die mit der Gesamt-Lymphozytenzahl wieder und ist daher als Aussage hinsichtlich einer Bedeutung der CD5⁺ B-Lymphozyten nicht zulässig.

Weitere virologische Tests haben Einzug in die klinische Routine gefunden: die Untersuchung der viralen Resistenz mit vollständiger Sequenzierung der Gene für die Reverse Transkriptase sowie der Protease (genotypische Resistenztests) sowie die

phänotypische Resistenztestung mit Transfektion vom Patienten isolierter RT- und Protease-Gene in virale Kulturstämme oder in Isolate von SIV [71]. Beide Tests haben neben der Relevanz für eine Therapieoptimierung auch nachgewiesene Einflüsse auf das Überleben [72]. Neuere virologische Parameter, die jedoch noch nicht in die klinische Routine Eingang gefunden haben, sind der Nachweis semizirkulärer integrierter DNA in peripheren Blutlymphozyten als Ausdruck einer produktiven Neu-Infektion von Lymphozyten [73] sowie die HIV-1 Genotypisierung mittels ELISA-Techniken und die Untersuchung lymphatischer Gewebe auf Einzelzellniveau mittel Hybridisierungs- oder PCR-basierten Amplifikationstechniken [74]. Zu diesen Methoden kann keine Stellung genommen werden, da sie zum Untersuchungszeitpunkt nicht verfügbar waren.

4.1.2. Immunologische Surrogatmarker

Es konnte schon früh gezeigt werden, dass das Ausmaß der auch pathophysiologisch wesentlichen Reduktion der $CD4^+$ T-Lymphozyten kennzeichnend für den Verlauf der HIV-Infektion ist [75]. Nicht nur lässt sich ein Einfluss auf die Mortalität [76,77], sondern auch auf das Risiko, an distinkten opportunistischen Infektionen zu erkranken [78], darstellen. Dieser Umstand hat zu der Tatsache beigetragen, dass in den Klassifikationen der HIV-Infektion die absolute oder relative Zahl der $CD4^+$ T-Lymphozyten zur Klassifikation der Schwere inkorporiert wurde.

Hinsichtlich der überragenden Bedeutung der $CD4^+$ T-Lymphozyten-Zahl bestehen keine Zweifel, wie auch die Datenanalyse im untersuchten Kollektiv zeigt. Hier sind bei den im Beobachtungszeitraum verstorbenen Patienten signifikant niedrigere Werte als bei den überlebenden Patienten feststellbar. Gleiches gilt für die Untersuchung der verschiedenen klinischen Kategorien sowie der Patienten mit Vollbild AIDS versus diejenigen ohne AIDS.

Gegenüber den $CD4^+$ T-Lymphozyten verhalten sich die absoluten $CD5^+$ B-Lymphozyten konkordant über die untersuchten Patientenpopulationen. Es wird jedoch keine signifikante Korrelation erreicht. Divergente Befunde zeigen sich bei den relativen Zahlen der $CD5^+$ B-Lymphozyten: ein Anstieg in Abhängigkeit vom immunologischen Stadium kann über zwei Mechanismen erklärt werden: es befinden sich mehr $CD5^+$ B-Lymphozyten in der peripheren Zirkulation, die aus ihren

angestammten Kompartimenten rekrutiert werden oder ein präferentieller Verlust von B2-Lymphozyten, welcher zu einem relativen Anstieg der CD5⁺ B-Lymphozyten führt. Für beide Argumentationen existieren keine publizierten Daten, die Lymphknotenpathologie sowie die Pathologie der Milz im Rahmen der HIV-Infektion sprechen jedoch gegen eine exklusive Deletion von B2-Lymphozyten [79,80].

Weitere, in den letzten Jahren jedoch immer weniger genutzte immunologische Parameter sind die Zahl der CD8⁺ T-Lymphozyten, die CD4/CD8-Ratio, die Anzahl der CD8⁺CD38⁺ aktivierten zytotoxischen T-Lymphozyten sowie weitere Aktivierungs- und Differenzierungsmarker auf CD4⁺ T-Lymphozyten [81], das β_2 -Mikroglobulin und das Makrophagen-Protein Neopterin [82].

In der Analyse der Daten zeigt sich auch für die untersuchten weiteren Marker eine Korrelation mit der CD4⁺ T-Lymphozyten-Zahl sowie eine negative (CD4/CD8-Ratio, β_2 -Mikroglobulin und Neopterin) bzw. positive Assoziation (CD8⁺ T-Lymphozyten) mit dem klinischen oder immunologischen Stadium. Es bestehen jedoch keine Assoziationen oder wesentliche Korrelationen zu den untersuchten B-Zell-Markern.

Allen bislang diskutierten immunologischen Surrogatmarkern gemeinsam ist der relativ geringe Vorraussagewert für die „Minor“-Symptome der HIV-Infektion wie das Auftreten von Soor-Stomatitiden oder eines Zoster bzw. die Entwicklung von analen oder zervikalen Neoplasien auf dem Boden einer bestehenden HPV-Infektion oder der Entwicklung von B-Zell-Lymphoproliferationen. Dieses wird in der großen Streuung der immunologischen Parameter bei Patienten mit fehlender oder Nicht-AIDS Symptomatik evident.

4.2. Störungen der humoralen Immunregulation und ihre prognostische Bedeutung

Eine weitere Gruppe der prognostisch schwerer einzuschätzenden Patienten ist die derjenigen, die hypererge klinische Krankheitsbilder zeigen. Diese reichen im untersuchten Patientengut von kutanen (Neurodermitis-ähnliche bzw. atopische Dermatitis, rezidivierende Arzneimittellexantheme), gastrointestinalen (Colitis

ulzerosa, sklerosierende Cholangitiden) und vaskulären (Vaskulitis, Anti-Phospholipid-Syndrom) bis hin zu hämatologischen Manifestationen (Immunthrombozytopenie).

4.2.1. Klinische Relevanz von Auto-Antikörpern

Aus Untersuchungen von Patienten mit systemischen Lupus Erythematoses (SLE) [83,84] sowie am Mausmodell [85] ist bekannt, dass sowohl Anti-Phospholipid-Antikörper (vor allem die Krankheits-spezifischen Antikörper gegen β_2 -Glykoprotein) mit dem klinischen Krankheitsverlauf korrelieren können, klinischen Manifestationen sogar vorausgehen können [84]. Die präferentielle Synthese dieser Antikörper durch B1-Lymphozyten wurde postuliert, um so mehr, als bei Krankheiten wie dem SLE erhöhte Zahlen von B1-Lymphozyten nachgewiesen werden konnten [86]. Das Postulat der Synthese nicht Organ-spezifischer Auto-Antikörper durch B1-Lymphozyten ist jedoch in den letzten Jahren zunehmend in Frage gestellt worden [87,88].

Im Setting der HIV-Infektion mit klinischen Manifestationen autoimmunologisch getriggelter Erkrankungen existieren bislang keine solchen spezifischen Surrogatmarker, die eine Korrelation der humoralen Immunregulationsstörung mit klinischen Befunden erlauben. Untersuchungen der Arbeitsgruppe aus Erlangen haben zwar eine Korrelation des Nachweises von Anti-Phospholipid-Antikörpern mit dem Auftreten einer HIV-Enzephalopathie gefunden [38], diese ließen sich in eigenen Untersuchungen mit einem größeren Patientenkollektiv jedoch nicht eindeutig bestätigen [39].

Auch ließen sich im untersuchten Kollektiv lediglich bei acht der untersuchten Patienten keine Auto-Antikörper nachweisen, sodass der qualitative Nachweis keine klinische Relevanz hat, der quantitative Nachweis jedoch nicht mit entsprechenden klinischen Symptomen korreliert ist. Es ist evident, dass der Nachweis von Auto-Antikörpern bei der HIV-Infektion lediglich Ausdruck einer gestörten B-Zell-Synthese solcher Antikörpern darstellt, die wahrscheinlich durch die vermehrte (pathologische) Präsentation von Phospholipid-Antigenen aus der mitochondrialen Membran initiiert wird. Hierbei spielt die durch HIV-1 getriggerte Expression von MDR-Proteinen (P-Glykoprotein), die als Membrantransporter Antigen aus der Mitochondrienmembran schleusen und damit die Kaskade der pathologischen Antigenpräsentation beginnen, eine nicht unwesentliche Rolle [89,90].

Eine Assoziation mit nicht Organ-spezifischen Auto-Antikörpern und der Zahl der CD5⁺ B-Lymphozyten läßt sich für keine der untersuchten Patientengruppen nachweisen. Im Gegenteil findet sich ein signifikant erniedrigtes relatives Risiko für das Vorhandensein von Anti-Phospholipid-Antikörpern bei hohen relativen CD5⁺ B-Lymphozyten. Es muß also bei der HIV-Infektion von einer primären Synthese von Anti-Phospholipid-Antikörpern durch B2-Lymphozyten ausgegangen werden.

4.2.2. Zelluläre Marker der humoralen Immunität

Die bei der HIV-Infektion nachweisbare B-Zell-Expansion sowie der überproportional häufige Nachweis von Auto-Antikörpern haben die Frage nach mono- oder oligoklonalen Proliferationen von B-Lymphozyten und deren etwaiger prognostischer Bedeutung aufgeworfen. Verschiedene Arbeitsgruppen [91,92] konnten zeigen, dass HIV-assoziierte lymphoproliferative Syndrome mit einer mono- und – häufiger – einer oligoklonalen Expansion von B-Lymphozyten einhergehen. Es ließ sich eine Restriktion in der Nutzung des Immunglobulin-Gen-Repertoires nachweisen [93]. Dieses betrifft sowohl die Immunglobulin-Schwerketten als auch die Leichtketten Kappa und Lambda. Während die konale Analyse des Immunglobulin-Schwerketten-Repertoires eine aufwendige molekulargenetische Untersuchungstechnik erfordert, steht mit der Analyse der Leichtketten-Expression auf reifen B-Lymphozyten eine einfache Methode zum Test einer mono- oder oligoklonalen Proliferation zur Verfügung. Mittels statistischer Analyse einer vergleichenden Normalverteilung (Kolmogorov-Smirnow-Analyse) kann eine entsprechende Proliferation sensitiv mittels Durchflusszytometrie detektiert werden [94]. Ob eine solche Proliferation im Rahmen der HIV-Infektion auch ohne maligne Transformation nachweisbar ist, war bislang nicht untersucht. Die eigenen Daten zeigen für die untersuchten Patienten keine signifikanten Differenzen in der Expression von Kappa- und Lambda-Leichtketten auf CD19⁺ B-Lymphozyten im peripheren Blut. Lediglich Patienten mit einem malignen Lymphom haben pathologische Differenzen im Sinne einer oligoklonalen Proliferation. Für den Krankheitsverlauf (klinisches oder immunologisches Stadium gibt es keine Unterschiede). Auch Patienten mit einer kontinuierlich gesteigerten Immunglobulin-Synthese (gemessen an den Konzentrationen der Immunglobuline im peripheren Blut) zeigen ein durchgängig polyklonales

Aktivierungsmuster. Eine Erklärung hierfür ist die Tatsache, dass eine fehlende Regulation der B-Zell-Aktivierung durch T-Helfer-Zellen von Typ 1 (Th1-Zellen) wesentlich zu dieser B-lymphozytären Störung beiträgt [95]. Daneben spielen weitere Faktoren eine wichtige Rolle: die fehlende Kontrolle der EBV-Replikation durch Virus-spezifische zytotoxische T-Lymphozyten [96], die Induktion polyreaktiver Antikörper durch HIV-1 gp120 [97], welches als B-Zell-Superantigen wirkt, natürlich präformierte Antikörper in hohen Konzentrationen binden und auch wiederum induzieren kann, und zu einer Proliferation Vh3-positiver B-Zell-Klone sowie – in geringerem Maße – einer polyklonalen B-Zell-Aktivierung führt [98,99].

Interessant ist auch die Tatsache, dass das Reservoir für EBV die peripheren B2-Zellen sind, die ja im klinischen Verlauf reduziert sind [100]. Periphere CD5⁺ B-Lymphozyten sind nicht latent mit EBV infiziert bzw. infizierbar. In anderen lymphatischen Kompartimenten lassen sich solche Einschränkungen jedoch nicht nachweisen. Es stellt sich hierbei die Frage, ob ein Teil der zirkulierenden B-Lymphozyten aus Kompartimenten wie der Milz, dem intestinalen Immunsystem, Lymphknoten oder den Tonsillen rekrutiert wird. Bedenkt man jedoch die Lymphknotenpathologie bei HIV-Infizierten [79,80], die einen Verlust an germinalen Zentren bis hin zu einer vollständigen Fibrose des Lymphknotens mit einer deutlichen Reduktion der Zahl vorhandener Lymphozyten, so ist diese Rekrutierung nicht sehr wahrscheinlich.

Es zeigt sich vielmehr, dass die Kapazität der Immunglobulinsynthese auf Einzelzellniveau zunimmt und dadurch bei einer im Krankheitsverlauf absinkenden Gesamtzahl der B-Lymphozyten die Konzentrationen der einzelnen Immunglobuline pathologisch erhöht sind. Die Quantitäten der Immunglobulinsynthese korreliert nicht mit der Fähigkeit spezifische Antikörper zu generieren [101]. Vielmehr ist die spezifische Antikörper-Synthese bei der HIV-Infektion stadienabhängig gestört [102] und es kommt trotz bestehender hoher Serumkonzentrationen von Immunglobulinen zur defizienten Antikörper-Antwort.

4.2.3. CD5⁺ B-Lymphozyten

Untersuchungen zu CD5⁺ B-Lymphozyten bei HIV-Infizierten sind schon 1991 von Vuillier et al [103] durchgeführt worden. Hierbei wurden keine Veränderungen der

Anzahl im Vergleich zu Nichtinfizierten gefunden. Im Gegensatz dazu wurde 1992 von Kouri [60] über eine Assoziation erhöhter $CD5^+$ B-Lymphozyten-Zahlen bei HIV-Infizierten mit einer Immunthrombozytopenie im peripheren Blut berichtet. Zudem war eine inverse Korrelation von $CD5^+$ B-Lymphozyten mit der Zahl der Thrombozyten nachgewiesen worden. Ein Jahr später publizierten Sampalo et al. [59] ihre Untersuchungen zu einer Gruppe von 72 HIV-Infizierten, bei der sie deutlich erhöhte $CD5^+$ B-Lymphozyten fanden, die zudem noch mit klinischen Symptomen von Autoimmunerkrankungen, dem Krankheitsstadium nach der Walter Reed-Klassifikation positiv sowie mit der $CD4^+$ T-Lymphozyten-Zahl und der $CD4^+/CD8^+$ -Ratio invers korreliert waren. Diese Ergebnisse waren vor allem bei HIV-infizierten Drogensüchtigen erhoben worden, die die Hauptrisikogruppe für die Akquisition der HIV-Infektion in Spanien darstellen. Auch bei HIV-negativen Drogenabhängigen waren die relativen Anteile für die $CD5^+$ B-Lymphozyten höher als bei dem untersuchten Normalkollektiv. Eine Analyse anderer Risikogruppen fand in der Untersuchung nicht statt.

Die eigenen Ergebnisse zeigen ein differenziertes Bild: unabhängig vom Risikofaktor für die HIV-Infektion sind erhöhte relative $CD5^+$ B-Lymphozyten im peripheren Blut bei HIV-Infizierten nachweisbar. Sie liegen bei fast dem doppelten der oberen Referenzbereiche. Daneben sind die Absolutzahlen wie auch die der anderen lymphozytäre Populationen konkordant zu der Lymphopenie vermindert. Dieses erläutert auch die Stadienabhängigkeit des letztgenannten Befundes: Patienten in fortgeschrittenen klinischen und immunologischen Stadien haben eine ausgeprägtere Lymphopenie als solche in früheren Stadien. Es lässt sich daraus ableiten, dass die absolute Zahl der $CD5^+$ B-Lymphozyten keinen unabhängigen Befund darstellt. Vergleiche mit anderen immunologischen oder gar klinischen Parametern müssen immer erst gegen die Gesamtzahl der Lymphozyten korrigiert werden.

Anders verhält es sich mit der Zahl der $CD5^+$ B-Lymphozyten relativ zur Anzahl aller Lymphozyten sowie zur Zahl der B-Lymphozyten. Hier finden sich in der Analyse keine Abhängigkeiten von anderen Variablen, die dann als Confounder eine Störgröße darstellen konnten. Es ist hierbei nicht nur eine höhere relative Anzahl zirkulierender $CD5^+$ B-Lymphozyten im peripheren Blut im Vergleich zu HIV-negativen nachweisbar, sondern auch ein stadienabhängiger Anstieg für die immunologischen Kategorien

darstellen. Dieses findet seinen Niederschlag auch in einer höheren Sterblichkeit solcher Patienten, die das Vollbild AIDS erreicht haben und deren $CD5^+$ B-Lymphozyten einen Anteil von 50% an den Gesamt-Lymphozyten überschreiten. In der Literatur existieren entsprechende Untersuchungen nicht. Lediglich die Arbeit von Vuillier [103] findet einen erhöhten Anteil von B-Lymphozyten an der Gesamt-Lymphozytenzahl vergesellschaftet mit einer ungünstigeren klinischen Konstellation. Die Tatsache ist nicht zuletzt dadurch erklärbar, dass es zum einen zur Rekrutierung von $CD5^+$ B-Lymphozyten aus anderen Kompartimenten kommt, aber auch dadurch, dass die durch HIV-induzierte Aktivierung von Th2-Klonen zu einer Sekretion präferentiell $CD5^+$ B-Lymphozyten-stimulierender Zytokine wie IL-10 und vor allem IL-5 kommt [95]. Ebenso von Bedeutung ist die Beobachtung im Lupus-Mausmodell, dass eine Stimulation von $CD5^+$ B-Lymphozyten zu einer Aktivierung vor allem von „memory“-T-Zell-Klonen führen kann [104]. Dieses könnte wiederum zur fortschreitenden T-Zell-Destruktion bei der HIV-Infektion beitragen. Die relative Zahl der $CD5^+$ B-Lymphozyten im peripheren Blut ist ein möglicher Ausdruck dieser immunologischen Störung.

Die fehlende Konsistenz dieser Befunde über alle untersuchten Gruppen verhindert die eindeutige Identifikation der $CD5^+$ B-Lymphozyten als Surrogatmarker für die B-Zell-Dysregulation.

Diskussionswürdig ist zudem die Tatsache erhöhter $CD5^+$ B-Lymphozyten bei Frauen. Hierfür gibt es keine hinreichende Erklärung, zumal die insgesamt weniger fortgeschrittene HIV-Infektion bei dem schmalen weiblichen Kollektiv den anderen erhobenen Befunden sogar diametral entgegen steht.

Verschiedene Ursachen müssen diskutiert werden: aus der Vakzineforschung ist bekannt, dass die Antikörperproduktion bei Frauen effektiver als bei Männer induzierbar ist [105], so dass eine verstärkte Stimulierbarkeit der B-Zellen postuliert werden kann. Ob dieses auch für die $CD5^+$ B-Lymphozyten gilt, ist bislang nicht untersucht. Autoimmunkrankheiten manifestieren sich bei Frauen häufiger als Männer. Es ist möglich, dass sich die durch das $CD5$ -Molekül vermittelte klonale Deletion autoreaktiver Antikörper, die von B1-Zellen produziert werden, bei Frauen leichter stören lässt.

Die klinischen Korrelate, die in anderen Studien gefunden wurden [57-60], lassen sich bei den eigenen Untersuchungen nicht nachvollziehen. Ein Grund hierfür dürfte in der unterschiedlichen Analyse der erhobenen Befunde liegen: nur der relative Anteil der CD5⁺ B-Lymphozyten ist als unabhängiger Parameter anzusehen, welches in den zuvor publizierten Untersuchungen nicht immer beachtet worden ist. Selbst eine Korrelation mit der HIV-assoziierten Immunthrombozytopenie lässt sich nicht ausmachen. Auch der Nachweis von IgM-Rheumafaktoren in Immunkomplexen mit Anti-Plättchen-Antikörpern [61] ist kein Beleg für die pathogenetische Beteiligung von CD5⁺ B-Lymphozyten an diesem Krankheitsbild, zumal nicht nur CD5⁺ B-Lymphozyten, sondern auch die konventionellen B-Lymphozyten solche Antikörper produzieren können [87].

Auch die Serumkonzentration von Anti-Phospholipid-Antikörpern jeglicher Immunglobulin-Klasse sind nicht mit der Zahl der CD5⁺ B-Lymphozyten korreliert.

Die fehlende Signifikanz der Veränderungen bei Patienten mit Vollbild AIDS bzw. einem schweren T-Zell-Immundefekt kann mit der Tatsache erklärt werden, dass bei zunehmender Virusreplikation und massivem Immundefekt die T-B-Zell-Interaktionen nicht mehr die gleiche Relevanz wie in den Stadien zuvor haben.

Dennoch finden sich prognostische Unterschiede bei solchen Patienten, die sich in einem gering oder nur mäßig fortgeschrittenen Krankheitsstadium befinden. Hier ist ein möglicher Einfluss von CD5⁺ B-Lymphozyten auf die Immunpathogenese möglich.

5. Zusammenfassung und Ausblick

Die publizierten Hinweise darauf, dass Veränderungen der CD5⁺ B-Lymphozyten typisch für Stadien oder Krankheitsentitäten im Rahmen der HIV-1-Infektion sind oder zumindest mit solchen korreliert oder assoziiert sind, konnten in der vorliegenden Untersuchung nicht bestätigt werden. CD5⁺ B-Lymphozyten stellen keinen Surrogatmarker wie z.B. die CD4⁺ T-Lymphozyten oder das HIV-1 p24-Antigen bzw. heutzutage die HIV-Viruslast dar. Auch ist das Risiko an definierten syndromatischen Entitäten zu erkranken, nicht mit Veränderungen der CD5⁺ B-Lymphozyten assoziiert. Dennoch sind sie in einzelnen Stadien für die Prognose verwertbare Marker.

Hervorstechendes Merkmal des Verhaltens der CD5⁺ B-Lymphozyten im Setting der HIV-Infektion ist die Divergenz zwischen absoluten (Verlust bzw. Reduktion) und relativen Anteilen (Anstieg bzw. Persistenz) an der Gesamtzahl der Lymphozyten.

Selbst in den fortgeschrittenen immunologischen Stadien können hohe relative Anteile von CD5⁺ B-Lymphozyten von einer klinischen Relevanz sein.

Ein potentieller Nutzen in der Analyse der CD5⁺ B-Lymphozyten sei hierbei aufgezeigt: Die immunologische Antwort gegen Kapselpolysaccharide von Pneumokokken und *Haemophilus influenzae* wird primär über die natürlich vorkommenden (innaten) Antikörper generiert und von CD5⁺ B-Lymphozyten vermittelt. Da die humorale Antwort gegen TI2-Antigene regelhaft schwach ausfällt, ist eine Boosterung dieser Antwort gerade bei Immundefizienten erwünscht. Eine Möglichkeit könnte in der adjuvanten Gabe von IL-12 zu entsprechend verfügbaren Vakzinen bestehen, welches auch in Abwesenheit von T-Lymphozyten die Antikörperantwort verbessern kann [106]. Hierin liegt dann auch die praktisch-klinische Bedeutung der Bestimmung von CD5⁺ B-Lymphozyten liegen: ist eine Vakzinierung von HIV-infizierten Patienten mit fortgeschrittenem Immundefekt gegen bekapselte Bakterien erforderlich, kann das Vorliegen hoher CD5⁺ B-Lymphozyten eine adjuvante Gabe von IL-12 sinnvoll machen und dadurch möglicherweise die humorale Impfantwort verbessern.

Zukünftige Strategien zur Behandlung der HIV-Infektion müssen neben der virologischen Therapie solche immunrestaurierenden Konzepte in eine umfassenden Behandlungsstrategie inkorporieren.