

**Untersuchung zum Auftreten von Autoantikörpern und
rheumatologischen Manifestationen bei HIV-positiven
Patienten der Universitätsklinik Bonn**

Inaugural-Dissertation
zum Erlangen des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Erik Alexander Becker
aus Siegen

2010

Angefertigt mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät Bonn

1.Gutachter: Prof. Dr. med. Jürgen Rockstroh

2.Gutachter: Priv.-Doz. Dr. med. Christoph Reichel

Tag der Mündlichen Prüfung: 06. Januar 2010

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I der Universität Bonn

Direktor: Prof. Dr. med. T. Sauerbruch

Meinen Eltern und Linda
in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	8
2 EINLEITUNG	10
2.1 Epidemiologische Grundlagen von HIV	10
2.2 Übertragungswege	12
2.3 Der natürliche Verlauf der HIV-Infektion	12
2.4. Antiretrovirale Therapie	16
2.5 Autoimmunerkrankungen	18
2.5.1 Aufbau des Immunsystems	18
2.5.2 Mechanismen der Selbsttoleranz	20
2.5.3 Entstehung von Autoimmunität	21
2.6 Fragestellung	24
3 PATIENTEN UND METHODEN	25
3.1 Methodik	25
3.2 Epidemiologische Daten	25
3.3 Klinische Parameter	26
3.4 Laborparameter	29
3.4.1 Blutbild	29
3.4.2 Klinische Chemie und Routine immunologische Parameter	30
3.4.3 Spezifische Autoantikörper	30

3.4.4 Lymphozytentypisierung	31
3.4.5 HIV-Bestimmung	31
3.4.6 Koinfektionen	31
3.5 Statistik	33
4 ERGEBNISSE	34
4.1 Patientencharakteristika	34
4.1.1 Geschlecht der Patienten	34
4.1.2 Alter der Patienten	35
4.1.3 HIV-Transmissionsrisiko	35
4.1.4 Antiretrovirale Therapie	36
4.1.5 HIV-Surrogat-Marker und CDC-Stadien	37
4.1.6 Gelenkschmerzen und rheumatologische Erkrankungen	39
4.1.7 C-reaktives Protein (CRP) und Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG)	40
4.1.8 Koinfektionen	41
4.1.9 Autoantikörper	42
4.1.10 Immunglobuline und Komplementsystem der Patienten	43
4.1.11 Schilddrüsenparameter	45
4.2 Statistische Auswertung der Patientendaten	45
4.2.1 Korrelation von Muskelschmerzen, Autoantikörpern und anderen Faktoren	45
4.2.2 Korrelation von TAK, MAK und der Schilddrüsenfunktion	47
4.2.3 Korrelation von Autoantikörpern mit HIV-Surrogat-Markern und anderen getesteten Faktoren	49
4.2.4 Korrelation von immunologischen Parametern und CRP mit HIV-Surrogat-Markern	60

5 DISKUSSION	64
5.1 Methodik	64
5.2 HIV-Transmissionrisiko	65
5.3 Beurteilung von CRP, BSG, Immunglobulinbestimmung und des Komplementsystems	66
5.4 Autoantikörperstatus allgemein	68
5.5 Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper (ANCA)	71
5.6 Antinukleäre Antikörper (ANA)	72
5.7 Rheumafaktor (RF)	73
5.8 Anti-Cardiolipin-Antikörper (aCL)	74
5.9 Anti-Thyreoglobulin-Antikörper (TAK)	75
5.10 Mikrosomale-Antikörper (MAK)	75
5.11 Organmanifestation der Autoantikörper	76
5.12 Muskelschmerz und HAART	77
ZUSAMMENFASSUNG	78
LITERATURVERZEICHNIS	79
DANKSAGUNG	90

1 Abkürzungsverzeichnis

aCL	Anti-Cardiolipin-Antikörper
ACR	American College of Rheumatology
AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome
ANA	Antinukleäre Antikörper
ANCA	Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CD	Cluster of differentiation
CDC	Center for Disease Control
CRP	C-reaktives Protein
HAART	Hochaktive antiretrovirale Therapie
HAV	Hepatitis A Virus
HBV	Hepatitis B Virus
HCV	Hepatitis C Virus
HIV	Humanes Immunodefizienz Virus
HLA	Humane Lymphozytäre Antigene
IVDA	Intravenöser Drogenabusus
MAK	Mikrosomale Antikörper
MHC	Major Histocompatibility Complex
RF	Rheumafaktor
TAK	Anti-Thyreoglobulin-Antikörper
TSH	Thyroidea stimulierendes Hormon
UNAIDS	Joint United Nations Programme on HIV/AIDS

Antiretrovirale Medikamente

NRTI	Nukleosid- und Nukleotidartige Reverse Transkriptase-Inhibitoren
3TC	Lamivudin, Epivir®
ABC	Abacavir, Ziagen®

AZT	Zidovudin, Retrovir [®]
D4T	Stavudin, Zerit [®]
DDI	Didanosin, Videx [®]
FTC	Emtricitabin, Emtriva [®]
TDF	Tenofovir, Viread [®]

NNRTI **Nicht-Nukleosidartige Reverse Transkriptase-Inhibitoren**

EFV	Efavirenz, Sustiva [®]
NVP	Nevirapin, Viramune [®]

PI **Protease-Inhibitoren**

APV/r	Amprenavir, Agenerase [®]
ATV	Atazanavir, Reyataz [®]
IDV	Indinavir, Crixivan [®]
LPV/r	Lopinavir/Ritonavir, Kaletra [®]
NFV	Nelfinavir, Viracept [®]
RTV	Ritonavir, Norvir [®]

2 Einleitung

2.1 Epidemiologische Grundlagen von HIV

In den fünfziger Jahren des vergangenen Jahrhunderts entstand das Humane Immunodefizienz Virus (HIV) in Westafrika. Dort kam es zu einem Übertreten des bei in Afrika lebenden Schimpansen häufigen Simian Immunodefizienz Virus auf den Menschen (Worobey et al., 2004). Die älteste HIV-positive Blutprobe stammt aus dem Jahr 1959 und wurde einem in der Demokratischen Republik Kongo (damals Zaire) lebenden männlichen Erwachsenen entnommen (Zhu et al., 1998).

Zu einer ersten Beschreibung eines Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) kam es jedoch erst zwanzig Jahre später. 1981 wurde in den USA ein vermehrtes Auftreten von tödlich verlaufenden Erkrankungen bei homosexuellen Männern in Kombination mit Karposi-Sarkomen, Pneumocystis-jirovecii-Pneumonien (CDC 1981a,b,c), Cytomegalie-Virus-Infektionen und Candidosen (Gottlieb et al., 1981) beobachtet. Speziell die Pneumocystis-Pneumonie war zur damaligen Zeit nur bei immunsuprimierten Patienten bekannt. Schnell wurde erkannt, dass die Ursache der Erkrankungen eine erworbene Immunschwäche war. Im Jahr 1983 gelang französischen Forschern die Isolation eines Virus, welcher die vermutliche Ursache für AIDS ist. Dieser Verdacht wurde bestätigt (Barré-Sinoussi et al., 1983; Broder et al., 1984; Gallo et al., 1984).

In den folgenden Jahren kam es zu einer weltweiten Ausbreitung von HIV. Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es kein Land mehr, das frei von HIV ist.

Trotz immer besser werdendem Zugang zu Präventionsprogrammen und Behandlungsmöglichkeiten stiegen auch im Jahr 2006 sowohl die Zahlen der AIDS-Todesfälle als auch der HIV-positiven Menschen weltweit an. Nach den Zahlen von UNAIDS gab es im Jahr 2006 weltweit insgesamt 39,5 Millionen HIV-positiven Menschen. Das sind 2,6 Millionen mehr als noch im Jahr 2004. Auch die Zahl der Neuinfektionen stieg im Vergleich zum Jahr 2004 um ca. 400.000 Fälle auf ungefähr 4,3 Millionen. Schätzungsweise 63% aller HIV-positiven Menschen leben südlich der Sahara (UNAIDS, 2006).

Laut Robert-Koch-Institut lebten in Deutschland im Jahr 2006 ungefähr 56.000 HIV-positiven Menschen. 47.000 davon waren Männer, 8.500 Frauen und ungefähr 400 Kinder. Insgesamt leben

in Deutschland 8.500 Menschen mit AIDS. Die Zahl der Neuinfektionen lag bei 2.700. (RKI, 2006). Die Tabelle 1 zeigt die aktuellen epidemiologischen Daten für Deutschland.

Tabelle 1: HIV/AIDS in Deutschland - Eckdaten; Epidemiologische Kurzinformation des Robert Koch-Instituts (Stand: Ende 2006)

<p>Menschen, die Ende 2006 mit HIV/AIDS leben: ~56.000 Männer: ~47.000 Frauen: ~8.500 Kinder : ~400 darunter Menschen, die mit AIDS leben: ~8.700</p> <p>Zusammensetzung nach Infektionsrisiko Männer, die Sex mit Männern haben: ~34.000 Personen, die sich über heterosexuelle Kontakte infiziert haben: ~6.500 Personen aus sog. Hochprävalenzregionen: ~7.500 i.v. Drogengebraucher: ~6.500 Hämophile und Bluttransfusionsempfänger: ~550 Mutter-Kind-Transmission: ~ 400</p> <p>Zahl der Neuinfektionen in Deutschland* i. J. 2006: ~2.700 Männer: ~2.200 Frauen: ~500 Kinder: ~20</p>	<p>Infektionswege (geschätzt): Männer, die Sex mit Männern haben: 70% Heterosexuelle Kontakte: 20% i.v. Drogengebrauch: 9% Mutter-Kind-Transmission 1%</p> <p>Neue AIDS-Erkrankungen* im Jahr 2006: ~1.200 Männer: ~975 Frauen: ~225 Kinder : ~5</p> <p>Todesfälle bei HIV-Infizierten* im Jahr 2006: ~600</p> <p>Gesamtzahl der HIV-Infizierten seit Beginn der Epidemie: ~82.000</p> <p>Gesamtzahl der AIDS-Erkrankungen* seit Beginn der Epidemie: ~32.500 Männer: ~28.100 Frauen: ~4.400 Kinder: ~200</p> <p>Gesamtzahl der Todesfälle bei HIV-Infizierten* seit Beginn der Epidemie: ~26.000</p>
---	---

2.2 Übertragungswege

Die Übertragungswege für HIV sind heute klar definiert und wissenschaftlich untersucht. Die Übertragung erfolgt entweder über Blut, Vaginalsekret oder Spermienflüssigkeit. Daraus ergeben sich verschiedene Möglichkeiten der Infektion. Häufig findet sich als Ursache einer Infektion der sexuelle Kontakt mit einer infizierten Person oder das Benutzen einer schon gebrauchten Spritze, wie es unter Drogenabhängigen vorkommt. Seltener ist inzwischen die Infektion über die Transfusion von Blutprodukten. In Ländern, in welchen jede Blutkonserve routinemäßig getestet wird, wie z.B. in den USA oder Deutschland, ist dieser Weg jedoch so gut wie ausgeschlossen (Lackritz et al., 1995). Ein weiterer Übertragungsweg ist die vertikale Infektion eines Neugeborenen durch die HIV-positive Mutter. Diese kann sowohl vor, als auch während der Geburt sowie durch das Stillen geschehen. HIV wird aber nicht durch das normale tägliche Zusammenleben übertragen (Castro et al., 1988; Friedland et al., 1986; Friedland et al., 1990).

Allgemein lässt sich sagen, dass bevorzugt Personen aus den so genannten Hochrisikogruppen an HIV erkranken. Dazu gehören homosexuelle Männer, i.v.-Drogenabhängige und Personen in der Prostitution. In den Industriestaaten ist der häufigste Übertragungsweg der homosexuelle Geschlechtsverkehr. In Osteuropa konsumieren ca. 5-8% der Männer unter 30 Jahren Drogen intravenös. Auf Grund dessen ist dort der i.v.-Drogenkonsum der häufigste Ansteckungsweg.

In Afrika hingegen ist der heterosexuelle Geschlechtsverkehr der häufigste Weg der Ansteckung, auf Grund der höheren Anzahl HIV-positiver Menschen in der Bevölkerung.

Von den 2.700 Neuinfektionen in Deutschland im Jahr 2006 entfallen 70% auf homosexuelle Männer, 20% auf heterosexuelle Kontakte, 9% auf i.v.-Drogengebrauch und 1% auf die vertikale Übertragung von Mutter auf Kind.

2.3 Der natürliche Verlauf der HIV-Infektion

Der natürliche Verlauf der HIV-Infektion beschreibt den Verlauf ohne den Einsatz der hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART).

Nach der HIV-Erstinfektion kommt es bei der Mehrzahl der Fälle zu grippeähnlichen Symptomen, die zuerst als Mononukleose-ähnlich beschrieben wurden (Cooper et al., 1985). Die häufigsten Symptome sind Fieber, Appetitverlust, allgemeine Abgeschlagenheit, Myalgie,

Arthralgien, Hautausschlag und eine Lymphadenopathie. Diese Symptome dauern ungefähr 7-10 Tage, jedoch selten länger als 28 Tage an.

Im Anschluss daran kommt es zu einem über mehrere Jahre andauernden Intervall, in dem der Patient völlig beschwerdefrei ist.

Dann können Erkrankungen, wie sie häufig bei einer Immunsuppression anzutreffen sind, auftreten, z.B. Herpes Zoster oder eine oropharyngeale Candidose. Diese Erkrankungen werden in der von dem Center for Disease Control (CDC) eingeführten Einteilung nach klinischen Kategorien der Kategorie B zugeordnet (siehe Tabelle 3). Diese Erkrankungen sind zwar noch nicht AIDS definierend, sehr wohl aber auf die HIV-Infektion bzw. die damit verbundene Störung des Immunsystems zurückzuführen.

Nach ungefähr 8-10 Jahren kommt es dann zum Auftreten der AIDS definierenden Krankheiten. Diese entsprechen der CDC Kategorie C. Ohne HAART führen diese Erkrankungen meist innerhalb von 2 Jahren zum Tod.

Tabelle 2: Labor-Kategorien der CDC-Klassifikation für HIV

Kategorie 1	>500 CD4-Zellen/ μ l
Kategorie 2	200 - 499 CD4-Zellen/ μ l
Kategorie 3	<200 CD4-Zellen/ μ l

Im Mittel kommt es 11-15 Tage nach der Infektion zu einem rapiden Anstieg der HI-Viruslast. Dabei werden Werte von ungefähr 10^6 bis 10^7 Kopien/ml im Plasma erreicht. Parallel dazu kommt es in dieser Zeit zu einem initialen Abfall der CD4-Zellen um mehrere 100 CD4-Zellen/ μ l. Die CD4-Zellzahl stabilisiert sich nach einigen Monaten wieder. Teilweise werden auch die ursprünglichen Zellzahlen vor der Infektion wieder erreicht. Nach 4-6 Wochen kommt es erstmals zum Auftreten von Antikörpern gegen HIV. Zugleich kommt es zu einem Abfall der Viruslast auf ca. 1% des höchsten Wertes während der Serokonversion. Dieser Wert der Viruslast wird viraler Setpoint genannt. Auch ohne jegliche Therapie bleibt dieser Wert über mehrere Jahre auf gleichem Niveau bestehen. Die Höhe des Setpoints ist individuell unterschiedlich. Je höher der virale Setpoint ist, desto schneller kommt es im Verlauf der HIV-Infektion zu einem erneuten Abfall der CD4-Zellzahl. Fallen die CD4-Zellzahlen unter 200/ μ l, so ist mit dem Auftreten von AIDS definierenden Krankheiten zu rechnen. Ab dieser CD4-Zellzahl spricht man vom Stadium

3 der HIV-Infektion (siehe Tabelle 2). Siehe hierzu Abbildung 1 (Hoffmann et al., 2006).

Ohne jegliche Therapie kommt es bei 90% der HIV-Infizierten zum Ausbruch der Erkrankung oder zum Tod.

Die Einteilung der HIV-Infektion erfolgt nach dem Schema der CDC. Diese Klassifikation orientiert sich zum einen an der CD4-Zellzahl und zum anderen an dem Auftreten typischer Begleiterkrankungen. Die Tabellen 2 und 3 stellen die genaue Einteilung der CDC da.

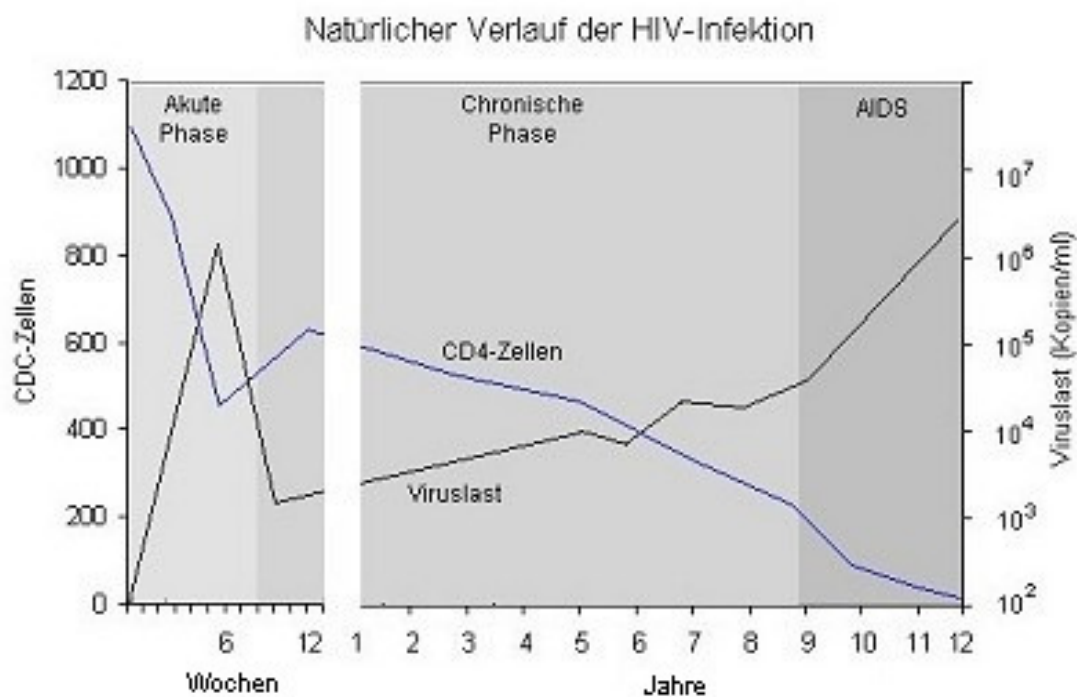


Abbildung 1: Natürlicher Verlauf der HIV-Infektion ohne antiretrovirale Therapie (Hoffman et al., 2006)

Tabelle 3: Klinische Kategorien der CDC-Klassifikation für HIV

Klinische Kategorien der CDC- Klassifikation
<p>Kategorie A</p> <ul style="list-style-type: none"> • Asymptomatische HIV-Infektion • Akute symptomatische (primäre) HIV-Infektion • Persistierende generalisierte Lymphadenopathie (LAS)
<p>Kategorie B</p> <p>Krankheitssymptome oder Erkrankungen, die nicht in die Kategorie C fallen, dennoch aber der HIV-Infektion ursächlich zuzuordnen sind oder auf eine Störung der zellulären Immunabwehr hinweisen. Hierzu zählen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bazilläre Angiomatose • Entzündungen des kleinen Beckens, besonders bei Komplikationen eines Tuben- oder Ovarialabszesses • Herpes zoster bei Befall mehrerer Dermatome oder nach Rezidiven in einem Dermatom • Idiopathische thrombozytopenie Purpura • Konstitutionelle Symptome wie Fieber über 38,5 Grad oder eine > 1 Monat bestehende Diarrhoe • Listeriose • Orale Haarleukoplakie (OHL) • Oropharyngeale Candidose • Vulvovaginale Candidose, die entweder chronisch (>1 Monat) oder nur schlecht therapierbar ist • Zervikale Dysplasie oder Carcinoma in situ • Periphere Neuropathie
<p>Kategorie C</p> <p>AIDS definierende Krankheiten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Candidose von Bronchien, Trachea oder Lunge • Candidose, ösophageal • CMV-Infektion (außer Leber, Milz, Lymphknoten) • CMV-Retinitis • Enzephalopathie, HIV bedingt • Herpes simplex-Infektionen: chronische Ulzera (>1 Monat bestehend; oder Bronchitis, Pneumonie, Ösophagitis) • Histoplasmose, disseminiert oder extrapulmonal • Isosporiasis, chronisch, interstinal, >1 Monat bestehend • Kaposi-Sarkom • Kokzidiomykose, disseminiert oder extrapulmonal • Kryptokokkose, extrapulmonal • Kryptosporidiose, chronisch, interstinal, >1 Monat bestehend • Lymphom, Burkitt • Lymphom, immunoblastisch • Lymphom, primär zerebral • Mycobacterium avium complex oder M. kansasii, disseminiert oder extrapulmonal • Mycobacterium, andere oder nicht identifizierte Spezies disseminiert oder extrapulmonal • Pneumocystis-Pneumonie • Pneumonien, bakteriell rezidivierend (>2 innerhalb eines Jahres) • Progressive multifokale Leukenzephalopathie • Salmonellen-Septikämie, rezidivierend • Tuberkulose • Toxoplasmose, zerebral • Wasing-Syndrom • Zervixkarzinom, invasive

2.4. Antiretrovirale Therapie

Trotz der rasanten Entwicklung von antiretroviralen Medikamenten in den letzten zwanzig Jahren ist es heute dennoch nicht möglich eine Viruseradikation zu erreichen. Trotz jeglicher Therapie kommt es zu einer Viruspersistenz in ruhenden T-Zellen, von denen man heute noch nicht genau weiß, wie lange diese Zellen leben bzw. wie viele dieser Zellen genügen, um einen erneuten Anstieg der Viruslast nach Absetzen der antiretroviralen Therapie zu verursachen. Nach den neuesten Hochrechnungen aus dem Jahre 2003 ist mit einer völligen Eradikation dieser latent infizierten T-Zellen erst nach einer antiretroviralen Therapie über die Dauer von 73,3 Jahren zu rechnen (Siliciano et al., 2003).

Das bedeutet, dass in den nächsten Jahren nicht von einer möglichen Heilung einer HIV-Infektion auszugehen ist. Somit präsentiert sich die Infektion mit HIV als eine chronische Erkrankung, welche durch eine lebenslange Therapie lediglich kontrolliert werden kann. Ziel ist also eine Lebensverlängerung, eine Verbesserung bzw. Erhaltung der Lebensqualität, eine Verminderung der Infektiosität und die Verminderung des Auftretens von opportunistischen Infektionen.

Eine entsprechende Therapie setzte bis vor kurzem noch ein hohes Maß an Disziplin von Seiten des Patienten voraus, da zwanzig bis dreißig Tabletten täglich über viele Jahre zu festen Tageszeiten regelmäßig eingenommen werden mussten. Die neuen Therapien sind jedoch einfacher zu handhaben. Eine once-daily-Therapie ist schon auf dem Markt, und eine once-weekly-Therapie wird eventuell folgen.

Zum jetzigen Zeitpunkt stehen zur Therapie der HIV-Infektion sechs Wirkstoffklassen zur Verfügung:

1. Nukleosid- und Nukleotidanaloga (NRTI), sog "Nukes"
2. Nicht-Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)
3. Proteaseinhibitoren (PI)
4. Fusionshemmer T-20
5. CCR5-Antagonisten (dieses Jahr in Deutschland zugelassen)
6. Integrasehemmer (Zulassung seit einigen Wochen)

Die NRTI's waren 1987 die erste Wirkstoffklasse, die zur Verfügung stand. Die Monotherapie brachte jedoch keinen bleibenden Benefit (Concorde, 1994), so dass sich Mortalität und Morbidität bis 1996 nicht wesentlich verbesserten. Das Wirkprinzip der NRTI's beruht auf ihrer Ähnlichkeit mit körpereigenen Nucleosiden. Sie unterscheiden sich von diesen lediglich durch eine modifizierte Seitengruppe an der Ribosestruktur. Dadurch konkurrieren sie als falsche Bausteine mit den körpereigenen Nucleosiden um die Bindung an das katalytische Zentrum der Reverse-Transkriptase. Durch den Einbau der NRTI's kommt es zu einem Abbruch der Synthese der Virus-DNA auf Grund der fehlenden Bildung der Phosphodiesterbrücken zur Stabilisierung der DNA. Typische Vertreter der Klasse sind AZT, FTC, 3TC, D4T, DDI und ABC.

Etwa zeitgleich kamen die NNRTI's und Proteaseinhibitoren im Jahr 1996 auf den Markt. Die NNRTI's unterscheiden sich in ihrer Wirkungsweise trotz des gleichen Angriffspunktes, der Reversen-Transkriptase, wesentlich von NRTI's. Die NNRTI's binden nicht wie die NRTI's an das katalytische Zentrum der Reversen-Transkriptase, sondern binden nicht kompetitiv an eine Stelle in der Nähe des katalytischen Zentrums. Dadurch kommt es zu einer Änderung der Struktur der Substratbindungsstelle, wodurch die Affinität für die Nucleoside gesenkt wird und die Geschwindigkeit der Polymerisation abnimmt. Vertreter dieser Gruppe sind Nevirapin und Efavirenz.

Die Protease-Inhibitoren haben einen ganz anderen Angriffspunkt. Sie passen in das aktive Zentrum der Protease, ein viruseigenes Enzym, das Polyproteine des Virus in seine funktionstüchtigen Untereinheiten spaltet. Durch die Blockade unterbleibt die Prozessierung des Proteins, und die Virusvermehrung verlangsamt sich. Indinavir und Saquinavir gehören in diese Wirkstoffklasse.

Der Fusionshemmer T-20 ist ein neueres Medikament. Es wurde 2003 zugelassen. Das Wirkprinzip beruht auf einer Bindung an das Virushüllprotein Gp41, welches bei der Fusion des Virus mit der Wirtszelle eine zentrale Rolle spielt. Durch die Bindung von T-20 kommt es zu einer Blockade von Gp41, und die Fusion unterbleibt.

Heute wird typischerweise die hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART) verwendet. Diese ist eine Kombination aus mehreren Wirkstoffklassen. Klassisch besteht sie aus zwei NRTI's, sog. Nuke-Backbone, kombiniert mit einem Protease-Inhibitor oder einem NNRTI. Durch die Möglichkeit der HAART mit der Einführung der PI's 1996 kam es zu einer Reduktion von AIDS bei HIV-Patienten auf ein Zehntel.

Diese Therapie ist jedoch nicht ohne Nebenwirkungen. Die NRTI's verursachen über eine

mitochondriale Toxizität (Brinkmann et al., 1999) Langzeitnebenwirkungen wie Myelotoxizität, Laktatazidose, Polyneuropathie und auch Pankreatitiden. PTs führen zu Lypodystrophie und Dyslipidämie (Nolan, 2003). T-20 führt häufig zu Entzündungen an der Injektionsstelle, welche nicht selten Grund für einen Therapieabbruch sind.

In den nächsten Jahren ist mit weiteren neuen Wirkstoffklassen zu rechnen. Zu diesen zählen: Attachment-Inhibitoren und Maturationinhibitoren.

2.5 Autoimmunerkrankungen

2.5.1 Aufbau des Immunsystems

Im gesunden menschlichen Organismus besteht die Funktion des Immunsystems darin, "fremd" von "Körper-eigen" zu unterscheiden und somit den Körper vor fremden Entitäten zu schützen (Lentz et al., 2003). Die Hauptaufgabe liegt hierbei in der Infekt- und in der Tumorabwehr. Das Immunsystem lässt sich zum einen unterteilen in die unspezifische, angeborene Immunität und die spezifische, erworbene Immunität sowie zum anderen in eine humorale und zelluläre Komponente.

Zur angeborenen Immunität zählt auf humoraler Seite das Komplementsystem, welches eine zentrale Rolle spielt in der Elimination von Bakterien und Viren und in der Aktivierung von Entzündungsmediatoren (Barrington et al., 2001) und somit auch beim Verlauf einer Sepsis (Ward P.A., 2008). Es besteht aus 20 löslichen Proteinen, deren kaskadenartige Aktivierung auf dem "klassischen" Weg durch IgM oder IgG geschieht oder auf dem "alternativen" Weg durch die direkte Aktivierung von Endotoxinen bzw. Mannose. Beide Wege führen durch Bildung einer Pore in der Zellmembran zur Lyse der fremden Zelle.

Zur zellulären Komponente des angeborenen Immunsystems gehören die Natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) und die Granulozyten. Vor allem die neutrophilen Granulozyten, durch Chemokine angeregt, phagozytieren in einer Entzündung Erreger oder Fremdstoffe und zerstören diese durch die Synthese mikrobizider Sauerstoffradikale, respiratory burst genannt. NK-Zellen sind eine eigene Gruppe von Lymphozyten, die zytotoxisch auf virusinfizierte oder tumorös veränderte Zellen wirken.

Die erworbene Immunität besteht auf zellulärer Seite aus den B- und T-Lymphozyten und auf humoraler Seite aus den durch die Plasmazellen gebildeten Antikörpern.

Die Prägung der T-Lymphozyten geschieht im Thymus. Hier kommt es zu einer Elimination von T-Vorläuferzellen, welche körpereigene Proteine als fremd erkennen. Dieser ist einer von mehreren Mechanismen zur Schaffung der Selbsttoleranz und Vermeidung von Bildung autoaggressiver T-Lymphozyten. Nach der Prägung differenzieren sich die T-Lymphozyten in die CD4-positiven, sog. T-Helferzellen, und CD8-positiven T-Lymphozyten, sog. Zytotoxische T-Zellen.

Die CD4-positiven T-Lymphozyten werden nochmals in Th1- und Th2-Zellen unterteilt. Die Th1-Zellen sezernieren bestimmte Zytokine, vornehmlich $\text{Ifn-}\gamma$ und IL-2, welche zytotoxische T-Zellen und Makrophagen aktivieren und somit eine zelluläre Abwehr aktivieren. Die Th2-Zellen sezernieren andere Zytokine, vor allem IL 4/5, welche die B-Lymphozyten aktivieren und somit eine Bildung von Antikörpern fördern.

Die CD8-positiven Zellen entwickeln sich auf der einen Seite zu zytotoxischen T-Zellen, welche nach ihrer Aktivierung virusinfizierte Zellen oder Tumorzellen lysieren, und auf der anderen Seite zu regulatorischen T-Zellen, sog. T_{reg} -Zellen, welche die Immunantwort von T-Zellen und anderen Effektorzellen unterdrücken können. Dies ist ein weiterer Weg der Schaffung von Selbsttoleranz und Verhinderung von autoaggressiven Prozessen im Körper.

Die B-Lymphozyten entwickeln sich weiter zur Gedächtniszelle und zur Plasmazelle, deren Aufgabe in der Bildung von Antikörpern besteht.

Eine weitere wichtige Entität des Immunsystems ist das Humane-Leukozyten-Antigen-System (HLA, auch Major Histocompatibility Complex (MHC)-System genannt). Dieses auf dem kurzen Arm von Chromosom 6 gelegene System besteht aus einer großen Zahl individueller unterschiedlicher Gene, die dazu führen, dass jedes Individuum sein eigenes Gewebsantigen besitzt. Dieses spielt eine entscheidende Rolle bei Organ- oder Knochen transplantationen, da die Wahrscheinlichkeit der Abstoßung mit zunehmender Übereinstimmung der HLA-Eigenschaften von Spender und Empfänger abnimmt.

Das HLA-System wird in drei Klassen eingeteilt (Kalden, 1988):

- MHC-Klasse I kodiert Antigene, die auf allen kernhaltigen Zellen vorhanden sind.
- MHC-Klasse II kodiert Antigene, die nur auf Lymphozyten, Monozyten, Makrophagen und dendritischen Zellen vorhanden sind.
- MHC-Klasse III kodiert für das Komplementsystem.

2.5.2 Mechanismen der Selbsttoleranz

Die Selbsttoleranz ist die zentrale Eigenschaft des Immunsystems zur Vermeidung der Bildung von autoaggressiven Zellklonen, welche körpereigene Peptide als fremd erkennen und sie zerstören. Bei T- und B-Zellen gibt es verschiedene Wege diese Toleranz zu erreichen. Natürlich gibt es hier auch Überschneidungen.

Bei den T-Zellen kommt es, wie schon erwähnt, bei deren Differenzierung im Thymus zu einer Selektion. Von dendritischen Zellen werden hier den unreifen T-Zellen Autoantigene präsentiert. Kommt es dabei zum Kontakt zwischen Autoantigen und autoreaktiver T-Zelle, so wird bei dieser die Apoptose eingeleitet und diese Zelle selektioniert. Ein weiterer Mechanismus ist die so genannte T-Zellanergie. Wird einer autoaggressiven T-Zelle von einer dendritischen Zelle ein Autoantigen präsentiert, so führt dies nicht zu einer Immunantwort, da hierzu von Seiten der dendritischen Zelle eine Kostimulation durch die Sezernierung von IL-1 nötig wäre. Solange hier kein Defekt der dendritischen Zelle vorliegt, bleibt die autoaggressive T-Zelle anerg, und es kommt nicht zu einer Selbstschädigung. Ein weiterer, auch schon oben angesprochener Mechanismus ist die regulatorische T-Zelle. Diese ist in der Lage die autoreaktive T-Zelle direkt zu supprimieren.

Bei den B-Zellen gibt es ähnliche Mechanismen. Hier kommt es jedoch nicht wie bei den T-Zellen zu einer Selektion autoaggressiver B-Zellen, sondern alle Klone verlassen das Knochenmark in die Blutbahn. Trifft hier ein autoreaktiver B-Zellklon auf sein Autoantigen, kommt es nicht zu einer Immunantwort, weil hier eine Kostimulation durch die T-Helferzelle fehlt. Solange diese nicht auch autoreaktiv ist, bleibt die B-Zelle anerg. Aber auch eine T-Zellunterstützung durch Zytokine und Zellkontakt führt bei B-Zellen nur dann zu einer Aktivierung, wenn exakt das gleiche Antigen von beiden Zellen gebunden wird.

Ein weiterer Weg, der sowohl für B- als auch T-Zellen gilt, ist die Abschottung von Geweben durch die Abwesenheit von Blutgefäßen. Dadurch ist es Lymphozyten und damit auch autoaggressiven Zellen nicht möglich in dieses Gewebe einzudringen und es zu schädigen. So gibt es keine Autoimmunerkrankung, die beispielsweise die Augenlinse befällt, da hier jegliche Blutgefäße fehlen.

2.5.3 Entstehung von Autoimmunität

Bei einer Autoimmunerkrankung oder auch Autoaggressionserkrankung kommt es trotz der zuvor beschriebenen Selbsttoleranz zur Bildung von Autoantikörpern gegen Autoantigene. Eine zentrale Rolle spielen hierbei die spezifisch sensibilisierten Lymphozyten. Die Entstehung einer solchen Erkrankung ist scheinbar ein multifaktorielles Geschehen, bei welchem sowohl genetische Faktoren als auch Umweltfaktoren eine wesentliche Rolle spielen.

Ein wichtiger genetischer Faktor sind die HLA-Antigene des Körpers. Diese spielen eine entscheidende Rolle bei der Entstehung von Autoimmunerkrankungen (Kolostova et al., 2002). So sind bestimmte HLA-Antigene mit bestimmten Autoimmunerkrankungen vergesellschaftet (s. Tabelle 4). Das Vorhandensein von HLA-B27 erhöht besonders die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des Morbus Bechterew um ein Vielfaches. Außerdem scheinen DR3- und DR4-Allele generell mit einer immunologischen Hyperreaktivität einherzugehen (Tiwari und Terasaki, 1985). Dies könnte das oft beobachtete, familiär gehäufte Auftreten von Autoimmunerkrankungen erklären.

Ein Beispiel für Umweltfaktoren als Ursache für die Entstehung von Autoimmunerkrankungen ist das so genannte molekulare Mimikry. Diese Theorie besagt, dass infektiöse Antigene die Struktur von körpereigenen Antigenen nachahmen und dadurch die Bildung von Autoantikörpern triggern (Albert und Inman, 1999; Oldstone, 1998). Das HLA-B27-Antigen hat zum Beispiel Ähnlichkeit mit Oberflächenproteinen verschiedener Gram-neg. Bakterien.

Weitere Hypothesen zur Entstehung von Autoimmunität sind:

- Eine Veränderung von MHC-I/II-Antigenen, so dass fälschlicherweise B-Zellen aktiviert werden können.
- Ein Fremdanigen verändert körpereigene Substanzen so weit, dass sie als fremd erkannt werden.
- Fremdanigene stimulieren T-Zelle, während diese gleichzeitig eine autoreaktive B-Zelle gebunden hat.
- Eine Verlangsamung der Phagozytose nach abgeschlossener Apoptose, welches zu einer Überforderung der Toleranzentwicklung führen kann und somit die Bildung von Autoantikörpern fördert (Herrmann et al., 2000).

Tabelle 4: Assoziation von HLA-Antigenen und Erkrankungen

Erkrankung	HLA-Antigen
Rheumatoide Arthritis	DR4
Juvenile idiopathische Arthritis	DR5
Systemischer Lupus erythematoses	DR3, DR4
Morbus Bechterew	B27
Morbus Reiter	B27
Morbus Behcet	B51
Psoriasisarthritis	B27
Reaktive Arthritis	B27
Diabetes mellitus Typ I	DR3, DR4
Zöliakie	DR3
Myasthenia gravis	DR3

Aus der großen Zahl der zum jetzigen Zeitpunkt bekannten Autoantikörper wurden in dieser Studie speziell die Schilddrüsenantikörper Anti-Thyreoglobulin-Antikörper (TAK) und Mikrosomale Antikörper (MAK) sowie die Autoantikörper Anti-Cardiolipin-Antikörper (aCL), Rheumafaktor (RF), Anti-Neutrophile Cytoplasmatische Antikörper (ANCA) und Antinukleäre Antikörper (ANA) bestimmt. Im Folgenden soll kurz die Charakteristik der einzelnen Autoantikörper beschrieben werden:

ANCA`s sind Autoantikörper, die speziell bei Vaskulitiden beobachtet werden und dort eine wichtige Rolle in der Diagnostik spielen. Als Beispiel sei die Wegenersche Granulomatose genannt, deren Diagnose durch c-ANCA`s gesichert wird. Eine Unterteilung in die verschiedenen ANCA-Klassen ist in dieser Arbeit nicht vorgenommen worden.

ANA`s sind Autoantikörper, die bei vielen rheumatologischen Erkrankungen beobachtet werden. Besonders beim systemischen Lupus erythematoses spielen sie eine wichtige diagnostische Rolle. Die Autoantikörper sind gegen verschiedenste Zellkernbestandteile gerichtet und können unter diesem Gesichtspunkt noch in weitere Unterklassen eingeteilt werden. Diese genaue

Untersuchung war jedoch nicht Ziel dieser Arbeit, so dass lediglich der allgemeine ANA-Titer bestimmt wurde.

Der **Rheumafaktor** ist ein Autoimmunantikörper der verschiedenen Immunglobulinklassen, die mit denaturiertem IgG reagieren. Ein nachweisbarer Rheumafaktor ist typisch für die rheumatoide Arthritis, ein negativer schließt sie aber nicht aus.

Bei den **Anti-Cardiolipin-Antikörpern** handelt es sich um Antikörper, die gegen die Membranen der Endothelzellen gerichtet sind, diese zerstören und somit die Gerinnungskaskade aktivieren. Sie sind typisch für das Antiphospholipidantikörper-Syndrom, bei dem es gehäuft zu Thrombosen und Schwangerschaftskomplikationen kommt. Es werden IgM- und IgG-Autoantikörper unterschieden. Hier wurde jedoch nur eine Sammelgröße bestimmt, was die Ergebnisse nur bedingt vergleichsfähig macht.

TAK's sind Antikörper, die sich gegen das Thyreoglobulin, den Speicherstoff der Schilddrüse, richten. Ihr Vorkommen ist typisch für die Hashimoto Thyreoditis, welche nach einer eventuell kurzzeitigen Hyperthyreose schlussendlich in einer Hypothyreose endet.

MAK's sind Antikörper, die sich gegen die thyroideale Peroxidase richten. Sie kommen, wie die TAK's, bei einer Hashimoto Thyreoditis vor.

2.6 Fragestellung

Wie in der Einleitung beschrieben, spielen die T-Lymphozyten eine zentrale Rolle innerhalb des Immunsystems und somit auch in der Entstehung von Autoimmunerkrankungen. Bei einer Infektion mit HIV wird durch den Befall der T-Lymphozyten in das Immunsystem eingegriffen. Es ist denkbar, dass hierbei besonders die regulatorischen T-Zellen betroffen sind, wodurch es zu einer Enthemmung autoaggressiver Prozesse mit dem vermehrten Auftreten von Autoimmunphänomenen kommt.

Vor diesem Hintergrund soll die vorliegende Studie prüfen, ob es beim Bonner HIV-Patientenkollektiv zu einem vermehrten Auftreten von Autoantikörpern bei HIV-positiven Patienten kommt und inwieweit das Vorliegen von Autoantikörpern mit dem Auftreten von typischen Symptomen aus dem autoimmunen Erkrankungsformenkreis, wie etwa Muskel- oder Gelenkschmerzen, zusammen hängt. Darüber hinaus soll geklärt werden, inwieweit wichtige Surrogat-Marker der HIV-Infektion, wie CD4-Zellzahl und HIV-Viruslast, einen Einfluss auf das Auftreten von Autoantikörpern oder die klinische Symptomatik haben. Des Weiteren soll nach sonstigen prädiktiven Faktoren für das Auftreten von Autoimmunphänomenen bei HIV-Infizierten gesucht werden.

3 Patienten und Methoden

Für diese Arbeit wurden die Krankenakten von insgesamt 64 HIV-positiven Patienten der Immunologischen Ambulanz der Medizinischen Klinik I der Universität Bonn gesichtet. Der Zeitraum der Datenerhebung erstreckte sich von April 2004 bis Juli 2007. Die Patienten stellten sich entweder zur Kontrolluntersuchung ihrer HIV-spezifischen Surrogat-Marker oder mit akuten Beschwerden vor. Bei allen Patienten wurden eine Anamnese erhoben, eine klinische Untersuchung sowie eine Labordiagnostik durchgeführt. Alle erhobenen Daten wurden von dem/der behandelnden Arzt/Ärztin auf einem speziellen Untersuchungsbogen dokumentiert.

3.1 Methodik

Die Auswertung erfolgte mit Hilfe eines angefertigten Fragebogens zur Erfassung von epidemiologischen Daten, anamnestischen Daten, klinischen Parametern, Routinelaborparametern, immunologischen Laborparametern, krankheitsspezifischen Parametern und Daten über die laufende bzw. stattgehabte antiretrovirale Therapie sowie Therapien anderer momentan vorliegender Nebenerkrankungen.

3.2 Epidemiologische Daten

Als epidemiologische Daten wurden das Geburtsdatum des Patienten, das Herkunftsland, der Zeitpunkt der HIV-Erstdiagnose und die Risikogruppe bezüglich der HIV-Infektion erfasst.

3.3 Klinische Parameter

Klinische Parameter wurden den normalen Anamnesebögen oder den speziellen Auswertungsbögen entnommen. Hierbei wurde insbesondere nach dem Vorliegen von Arthralgien, Gelenkschwellungen, Bursitiden und Myalgien sowie deren Dauer und Lokalisation bzw. der Anzahl betroffener Gelenke gefragt.

Die Abbildungen 2, 3 und 4 zeigen die verwendeten erkrankungsspezifischen Anamnesebögen.

Lupus erythematoses

Chronisch kutaner LE : Diskoider LE LE tumidus LE profundus

Subakut kutaner LE

Systemischer LE

ARA-Kriterien zur Beurteilung des SLE

Kriterium	ja	nein	Kommentar
Schmetterlingserythem			Rötung i.B. der Wangen
Lichtempfindlichkeit			Hautveränderungen nach UV-Exposition
Schleimhautulzerationen			
Arthritis			Schmerzen, Schwellung, Ergüsse
Serositis			Pleurareiben, EKG-Veränderungen
Nierenbeteiligung			Proteinurie
ZNS-Beteiligung			z.B. Krampfanfälle, psychiatrische Auffälligkeiten
Diskoider LE			
Hämolytische Anämie			
Leukopenie			
anti-ds-DNA-AK			
ANA			
Komplementerniedrigung			
Positiver Rheumafaktor			
Kryoglobuline			

Medikamenteneinnahme (ausgeschlossen antiretrovirale Therapie)? Ja Nein

Wenn ja, welche?

Name des Präparates	Indikation

Abbildung 2 : Verwendeter Anamnesebogen für Lupus erythematoses

Anti-Phospholipid-Antikörper-Syndrom

Netzförmige Gefäßzeichnungen, v.a. i.B. der Beine?	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Thrombosen / Embolien?	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Fehl- oder Frühgeburten?	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Schwere Kopfschmerzen?	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Raynaud-Syndrom?	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>

Dermatomyositis, Polymyositis

Symptomatik	ja	nein	Kommentar
Muskelschmerzen und -schwäche			beim Kämmen, Tragen und Heben
Hautveränderungen 1. fliederfarbene Schwellung im Augenbereich 2. Flecken an Stirn und Wangen 3. schuppende Papeln über den Fingerknöchelchen 4. Veränderungen i.B. des Fingernagelfalzes 5. „Mechanikerhände“			
Schleimhautveränderungen			offene Stellen an der Mundschleimhaut
Kalzinoze der Haut			Verkalkungen der Haut und Muskulatur
Herz- und Lungenveränderungen			
Magen-Darm-Beteiligung			
Fieber			
Tumoren in der Vorgeschichte			
Medikamenteneinnahme			insbesondere Litalir

Abbildung 3: Verwendeter Anamnesebogen für Anti-Phospholipid-Antikörper-Syndrom und Dermatomyositis/Polymyositis.

Im Falle von Gelenkbeschwerden wurden auch die ACR-Kriterien des American College of Rheumatology (ACR) zur Diagnose der rheumatoiden Arthritis erfragt. Auch gab es spezielle

Fragebögen für die Erkrankungen Lupus erythematodes, Anti-Phospholipid-Antikörper-Syndrom, Dermatomyositis, Polyomyositis, und Sklerodermie, sowie eine Liste anderer Autoimmunerkrankungen.

Sklerodermie

Zirkumskripte Sklerodermie

Progressiv systemische Sklerodermie

Symptomatik	ja	nein	Kommentar
Fliederfarbener Fleck mit zentraler Aufhellung			
Bandförmig verhärtete Hautareale			
Umschriebener Knochendefekt v.a. im Schädelbereich			
Schmerzhafte Nekrosen an den Fingerspitzen			
Raynaud-Syndrom der Hände (weiß/blau/rot)			
Verhärtung der Haut allgemein			
„Besenreißer“ im Gesichtsbereich und an den Nagelfälzen			
Verkleinerung der Mundöffnung			
Abnahme des Lippenrots			
Verstärkte Fältelung in der Lippenumgebung			
Atemstörungen			
Reduzierte Belastbarkeit			
Schluckstörungen			
Nierenveränderungen			
Herzprobleme			
Lebererkrankungen			
Schmerzhafte Gelenkgüsse			
Abnahme der Knochendichte			
Muskelentzündungen			

Zeckenbiß erinnlich?

Ja
Nein

Vorbehandlung mit Antibiotikum erfolgt?

Ja
Nein

Tätigkeiten mit chemischen Substanzen?

Ja
Nein

Medikamenteneinnahme?

Ja
Nein

Knochenmarkstransplantation?

Ja
Nein

Abbildung 4: Verwendeter Anamnesebogen für Sklerodermie

Zudem wurde auch das jeweilige CDC-Stadium der HIV-Infektion erfasst. Die Abbildung 5 zeigt die ACR-Kriterien zur Diagnose einer rheumatoiden Arthritis (Arnett et al., 1988).

Morgensteifigkeit (in einem Gelenk während mindestens einer Stunde)
Arthritis in drei oder mehr Gelenkregionen (objektiv beobachtete fluktuierende Kapselschwellung in mindestens drei von vierzehn Gelenkregionen: beidseits Metacarpophalangealgelenke (MCP), proximale Interphalangealgelenke (PIP), Hand-, Ellenbogen-, Knie-, Sprung- und Metatarsophalangealgelenke (MTP))
Arthritis an Hand- oder Fingergelenken (Befall mindestens eines Hand-, Metacarpophalangeal- oder proximalen Interphalangealgelenkes)
Symmetrische Arthritis (gleichzeitig beidseitiger Befall der gleichen Gelenkregion)
Subkutane Rheumaknoten (objektiv beobachtete subkutane Knoten über Knochenvorsprüngen oder gelenknahen Streckseiten)
Rheumafaktornachweis (mit einer Methode, deren positiver Nachweis unter 5% einer normalen Kontrollgruppe liegt)
Radiologische Veränderungen der Gelenke (typische Veränderungen der dorsovolaren Handaufnahme mit gelenknaher Osteoporose und/oder Erosionen der betroffenen Gelenke)

Chronische Polyarthritis: mindestens 4 von 7 Kriterien (wobei Kriterien 1 bis 4 während mindestens 6 Wochen bestehen müssen)

Abbildung 5: ACR-Kriterien für die Diagnose einer chronische Polyarthritis

3.4 Laborparameter

Die folgenden Laborparameter mit den jeweiligen Normbereichen (jeweils in Klammern angegeben) wurden nur einmalig bestimmt. Eine Verlaufsbeobachtung wurde nicht vorgenommen. Alle Werte wurden, soweit möglich, zum selben Zeitpunkt bei der Vorstellung der Patienten in der Ambulanz bestimmt. Die Serologie der Koinfektionen hingegen wurde hier nicht bei allen Patienten zu diesem Zeitpunkt bestimmt, da bei vielen Patienten schon frühere Testergebnisse vorlagen oder auch kein Anhalt für eine Infektion bestand und somit keine Testung durchgeführt wurde.

3.4.1 Blutbild

Das Blutbild der Patienten wurde im Institut für Klinische Biochemie der Universität Bonn bestimmt. Hierbei wurden folgende Parameter bestimmt (Normwerte in Klammern):

- Hämoglobin (Männer: 14-18 g/dl; Frauen: 12-16 g/dl)
- Leukozyten (4,3-10,5 G/l)

3.4.2 Klinische Chemie und Routine immunologische Parameter

Diese Werte wurden ebenfalls im Institut für Klinische Biochemie der Universität Bonn bestimmt.

Erfasst wurden:

- Lactatdehydrogenase; LDH (104-248 U/l)
- Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GOT (<35 U/l)
- Thyroidea stimulierendes Hormon; TSH (0,4-4 mU/l)
- Kreatinin (0,59-1,4 mg/dl)
- Creatinkinase; CK (<171 U/l)
- C-reaktives Protein; CRP (<3 mg/dl)
- Blutsenkungsgeschwindigkeit; BSG (1h: 3-8mm; 2h: 5-18mm)
- Rheumafaktor; RF (<15 IU/ml)
- IgG (7-16 mg/dl)
- IgA (0,4-2,3 mg/dl)
- IgM (0,7-4 mg/dl)
- Komplement C3 (0,5-1,8 g/l)
- Komplement C4 (0,1-0,4 g/l)

3.4.3 Spezifische Autoantikörper

Die Bestimmung der quantitativen immunologischen Werte erfolgte im Immunologischen Labor der Medizinischen Klinik I der Universität Bonn. Es wurden hierbei folgende Antikörper mit den jeweils angegebenen Methoden bestimmt (Normwerte in Klammern):

- Anti-Thyreoglobulin-Antikörper; TAK (<150 IU/ml): Elisa Anti-Tg ORG 502 der Firma Orgentec
- Anti-Cardiolipin-Antikörper; aCL (<10 IU/ml): Elisa Cardiolipin Screen ORG 515S der Firma Orgentec
- Anti-Mikrosomale Antikörper; MAK (<75 IU/ml): Elisa Anti-Tpo ORG 503 der Firma Orgentec

- Antinukleäre Antikörper; ANA (<1:40): Testung mittels indirekter Immunfluoreszenz auf Hep2-Zellen
- Antineutrophile Cytoplasmatische Antikörper; ANCA (<1:20): Testung durch indirekte Immunfluoreszenz an neutrophilen Granulozyten

3.4.4 Lymphozytentypisierung

Die Lymphozytentypisierung erfolgte im Immunologischen Labor der Medizinischen Klinik I der Universität Bonn mit Hilfe eines FACS Calibur und monoklonaler Antiseren des Herstellers Beckton & Dickensen. Erfasst wurden sowohl die absoluten CD4-Zahlen als auch der prozentuale Anteil mit dem Multitest Mik-Test.

3.4.5 HIV-Bestimmung

Die HIV-Tests wurden im Institut für Medizinische Mikrobiologie der Universität Bonn in der Abteilung für Virologie durchgeführt. Der Suchtest erfolgte mit einem HIV-ELISA (Organon oder Abbott) und der Bestätigungstest mit Hilfe der Immunfluoreszenzmethode oder Western-Blot (Dupont oder Biorad), kombiniert mit einem p24-Antigen-ELISA (Abbott oder Dupont). Die Bestimmung der Viruslast erfolgte mit HIV-b-DNA Bayer Diagnostics (Bayer Vital, Leverkusen) mit dem Test Versant™ HIV-1 RNA 3.0 Assay (bDNA)

3.4.6 Koinfektionen

Die Bestimmung der Serologie der Koinfektionen erfolgte wie die HIV-Bestimmung im Institut für Medizinische Mikrobiologie der Universität Bonn. Die Bestimmung der jeweiligen Parameter wurde jedoch nur bei vorliegenden Symptomen oder begründetem Verdacht durchgeführt. Bestimmt wurden hier die Serologien für: Hepatitis A, Hepatitis B, Hepatitis C, Lues, Chlamydien, Borrelien und Tuberkulose.

Hepatitisserologie:

Für die Hepatitisserologie wurden HBs-Antigen, Anti-HCV-Antikörper, Anti-HAV-Antikörper, sowie bei positivem Testergebnis HBV-DNA und HCV-RNA bestimmt. Hierzu wurde das Abbott AxSYM™ System der Firma Abbott (Wiesbaden) verwendet. Die Bestimmung der Viruslast erfolgte ebenfalls mittels des Bayer System 340 sowie den Tests Versant™ HCV RNA 3.0 Assay (bDNA) und Versant™ HBV DNA 3.0 Assay (bDNA). Die qualitativen HCV und HBV Nukleinsäurenachweise erfolgten mittels in-house PCR.

Lues:

Die Testung auf eine Infektion mit Lues erfolgte mittels Serodia Treponema pallidum Partikelagglutinationstest (TPPA) der Firma Mast Diagnostica. Als Bestätigungstests wurden der FTA-ABS-IgG-Test und der FTA-ABS-IgM-Test durchgeführt. Für die Verlaufsbeobachtung wurde der VDRL Cardiophilin Flockungs-Test der Firma Dade Behring verwendet.

Tuberkulose:

Der Tuberkulosenachweis erfolgte durch verschiedene Nachweisverfahren. Zum einen wurde eine gewonnene Morgen-Sputum-Probe sowohl mikroskopisch mit Hilfe einer Färbung nach Ziehl-Neelsen auf säurefeste Stäbchen untersucht, als auch eine Testung der Probe mittels der PCR ProbeTec ET Mycobacterium tuberculosis Complex (DTB) Direct Detection Reagent Pack der Firma Becton Dickinson auf spezifische Gensequenzen durchgeführt sowie eine Kultur auf den Festmedien Löwenstein-Jensen bzw. Stonebrink der Firma Haipha oder Flüssigmedien der Firma Becton Dickinson zum Nachweis angelegt. Außerdem erfolgte ein serologischer Nachweis mittels Interferon assays. Verwendet wurden entweder QuantiFERON-TB Gold der Firma Cellestis limited oder T-SPOT-TB der Firma Oxford Immunotec.

Chlamydien:

Eine Chlamydieninfektion wurde zum einen durch PCR mittels Chlamidia pneumoniae PCR-Kit der Firma Andiatec und ProbeTec ET Chlamydia trachomatis Amplified DNA Assay der Firma Becton Dickinson nachgewiesen. Zum anderen wurden Antikörper mittels des ELISA Anti-Chlamydia pneumoniae/trachomatis-ELISA der Firma Euroimmun bestimmt.

Borrelien:

Eine Borrelieninfektion wurde durch den Westernblot Euroline-WB der Firma Euroimmun nachgewiesen.

3.5 Statistik

Die statistische Auswertung der so gewonnenen Daten erfolgte vollständig mit dem Programm SPSS. Zur Bestimmung von Signifikanzen wurden verschiedene Testverfahren angewandt. Ab einem p-Wert $<0,05$ ist ein signifikanter Zusammenhang gegeben.

Verwendet wurden hierzu:

- Kreuztabelle mit Exakt-Test nach Fischer
- die Logistische Regression
- ANCOVA.

4 Ergebnisse

Für die vorliegende Arbeit wurden die Daten von insgesamt 64 Patienten aus der Immunologischen Ambulanz der Universitätsklinik Bonn ausgewertet. Der Zeitraum der Datenerhebung erstreckte sich von April 2004 bis Juli 2007. Die Patienten kamen hierbei entweder zur vierteljährlichen Kontrolluntersuchung ihrer HIV-spezifischen Surrogat-Marker oder stellten sich mit akuten Beschwerden vor.

4.1 Patientencharakteristika

4.1.1 Geschlecht der Patienten

Von den 64 erfassten Patienten waren 16 weiblich (25%) und 48 männlich (75%). Dieser Sachverhalt wird in Abbildung 6 verdeutlicht.

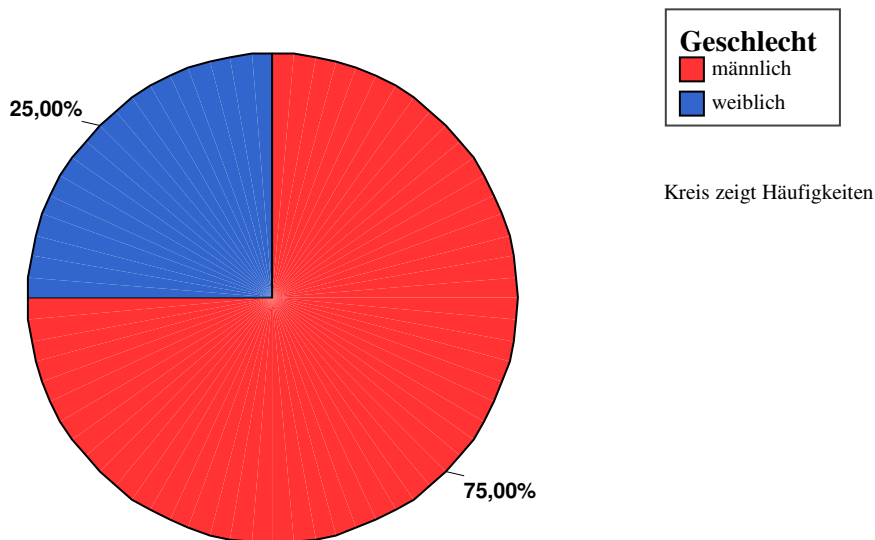


Abbildung 6: Geschlecht der untersuchten Patienten

4.1.2 Alter der Patienten

Die 64 in dieser Arbeit erfassten Patienten hatten ein durchschnittliches Alter von 44,31 Jahren. Der jüngste Patient war 28 Jahre und der älteste 80 Jahre alt. Die männlichen Patienten hatten ein Durchschnittsalter von 44,77 Jahren und die weiblichen Patienten ein Durchschnittsalter von 42,94 Jahren.

Die Tabelle 5 zeigt die Altersverteilung innerhalb des Patientenkollektivs.

Tabelle 5: Altersverteilung der untersuchten Patienten

Geschlecht			Statistik
Alter	männlich	Mittelwert	44,7708
		Minimum	28,00
		Maximum	65,00
	weiblich	Mittelwert	42,9375
		Minimum	29,00
		Maximum	80,00

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert
Alter	64	28,00	80,00	44,3125
Gültige Werte (Listenweise)	64			

4.1.3 HIV-Transmissionsrisiko

36 Patienten (56,25%) waren homosexuell und infizierten sich vermutlich auf diesem Wege mit HIV. 4 Patienten (6,25%) waren bisexuell. 10 Patienten (15,63%) waren heterosexuell. 1 Patient (1,56%) hatte als Risiko Hämophilie A und hat sich wahrscheinlich durch die Substitution des Faktors VIII infiziert. 4 Patienten (6,25%) wiesen den intravenösen Drogenabusus (IVDA) als Risikofaktor auf. 6 Patienten (9,38%) kamen aus Endemiegebieten, und bei insgesamt 3 Patienten (4,69%) war das Transmissionsrisiko unbekannt.

Abbildung 7 zeigt das Transmissionsrisiko, welches wahrscheinlich zur Infektion mit HIV geführt hat.

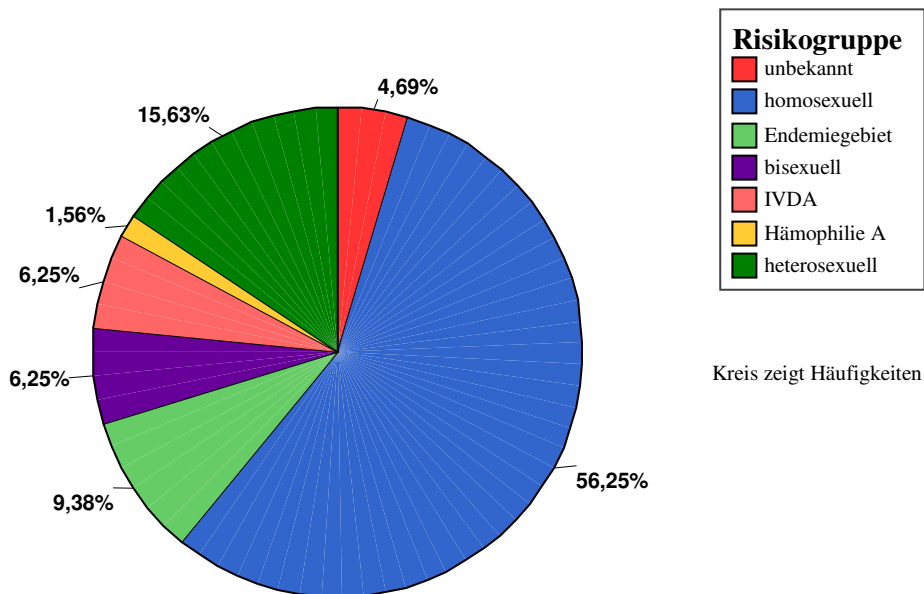


Abbildung 7: HIV-Transmissionsrisiko der untersuchten Patienten

4.1.4 Antiretrovirale Therapie

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung erhielten 51 der 64 Patienten (79,7%) eine antiretrovirale Therapie (ART), und 13 Patienten (20,3%) bekamen keine ART. Zu erwähnen ist jedoch, dass von diesen 13 Patienten zwei zu einem früheren Zeitpunkt schon einmal antiretroviral therapiert worden waren. Nur 11 Patienten (17,2%) waren wirklich als antiretroviral naiv zu bezeichnen. Abbildung 8 zeigt nochmals die genauen Prozentsätze der Patienten mit und ohne Erhalt einer ART auf.

Die Tabelle 6 gibt die Häufigkeiten der einzelnen in der Therapie verwendeten Medikamente an.

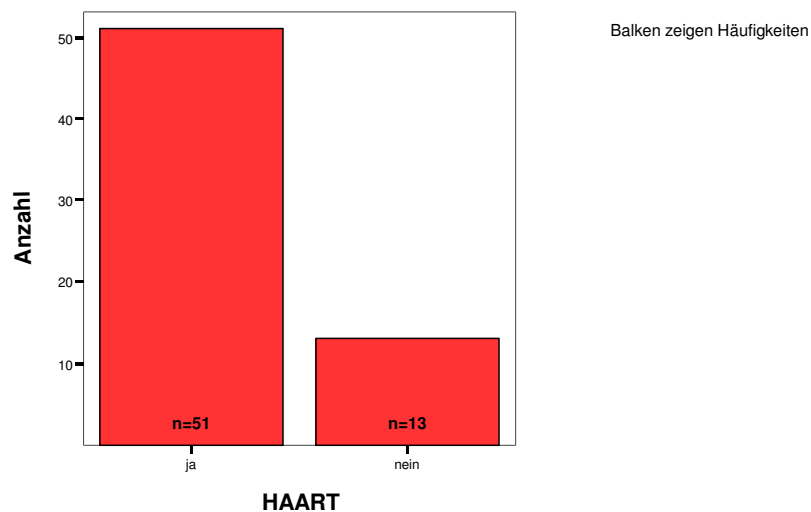


Abbildung 8: Aktueller Therapiestatus der untersuchten Patienten

Tabelle 6: Häufigkeiten der in der HIV-Therapie verwendeten Medikamente (Summe der Prozente größer 100% auf Grund Substanzkombination)

Medikament	Anzahl Patienten (n=51)
IDV	1 Patient (1,6%)
NVP	8 Patienten (12,5%)
ABC	20 Patienten (31,3%)
FTC	13 Patienten (20,3%)
3TC	31 Patienten (48,4%)
TDF	29 Patienten (45,3%)
D4T	6 Patienten (9,4%)
AZT	12 Patienten (18,8%)
LPV/r	20 Patienten (31,3%)
EFV	5 Patienten (7,8%)
APV/r	2 Patienten (3,1%)
NFV	1 Patient (1,6%)
DDI	2 Patienten (3,1%)
ATV/r	11 Patienten (17,2%)
RTV	7 Patienten (10,9%)

4.1.5 HIV-Surrogat-Marker und CDC-Stadien

Die Bestimmung der Viruslast und der CD4-Zellzahl, absolut wie auch prozentual, brachte folgendes Ergebnis:

Die Viruslast der Patienten lag im Mittel bei 8547,95 cop/ml. Die höchste Viruslast betrug 131980 cop/ml. 35/64 Patienten (54,7%) hatten eine Viruslast von weniger als 50 cop/ml.

Die CD4-Zellzahl lag im Mittel bei absolut 450,42/ μ l und prozentual bei 25,14%. Der minimale CD4-Wert lag bei 9/ μ l absolut und bei 3% prozentual. Der höchste Wert lag bei 1115/ μ l absolut und prozentual bei 54%.

Die Tabelle 7 gibt die genauen Daten der HIV-Surrogat-Marker nochmals wieder. Abbildung 9 zeigt die genaue Verteilung des Patientenkollektives in den CDC-Stadien.

Tabelle 7: Statistische Aufarbeitung der HIV-Surrogat-Marker der Patienten

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert
HIV-RNA	64	50	131980	8547,95
CD4/ μ l	64	9	1115	450,42
CD4/%	64	3	54	25,14
Gültige Werte (Listenweise)	64			

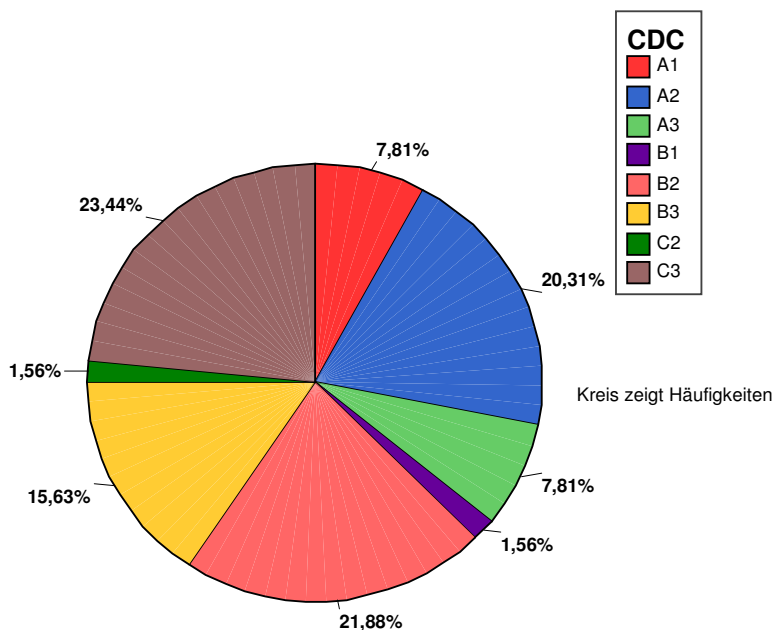


Abbildung 9: CDC-Stadien der Patienten

4.1.6 Gelenkschmerzen und rheumatologische Erkrankungen

Besonderes Augenmerk wurde bei der Anamnese auf das Vorliegen von Gelenk-, Muskelschmerzen und Gelenkschwellungen gelegt. Hierbei stellte sich heraus, dass 21 Patienten (32,81%) entweder Muskel-/Gelenkschmerzen oder Gelenkschwellungen in der Anamnese angaben. 43 Patienten (67,19%) gaben in der Anamnese an nicht unter Gelenkschmerzen zu leiden. Es wurde unterschieden zwischen dem Befall der oberen und der unteren Extremität sowie des gesamten Bewegungsapparates.

5 Patienten (7,8%) klagten über Gelenkschmerzen am gesamten Bewegungsapparat, 8 Patienten (9,4%) an der unteren Extremität und 6 Patienten (12,5%) in der oberen Extremität. Die Dauer der Schmerzen betrug maximal 150 Wochen, minimal 1 Woche und im Durchschnitt 28,32 Wochen. Bei 6 Patienten (9,38%) gingen die Gelenkschmerzen mit Schwellungen desselben Gelenkes einher. 1 Patient (1,56%) zeigte jedoch eine über 1 Woche andauernde Schwellung der unteren Extremität, die ohne Auftreten von Gelenkschmerzen auftrat.

Muskelschmerzen fanden sich bei insgesamt 6 Patienten (9,38%) und dauerten im Mittel 33,16 Wochen.

Abbildung 10 zeigt die prozentuale Verteilung der unter Gelenk-/Muskelschmerzen und Gelenkschwellung leidenden Patienten und Abbildung 11 die jeweils von Gelenkschmerzen betroffenen Körperregionen.

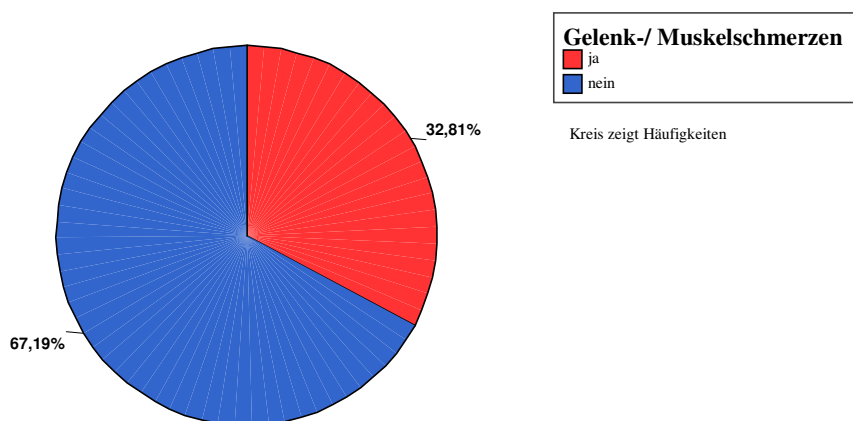


Abbildung 10: Auftreten von Gelenk-/Muskelschmerzen bei den Patienten

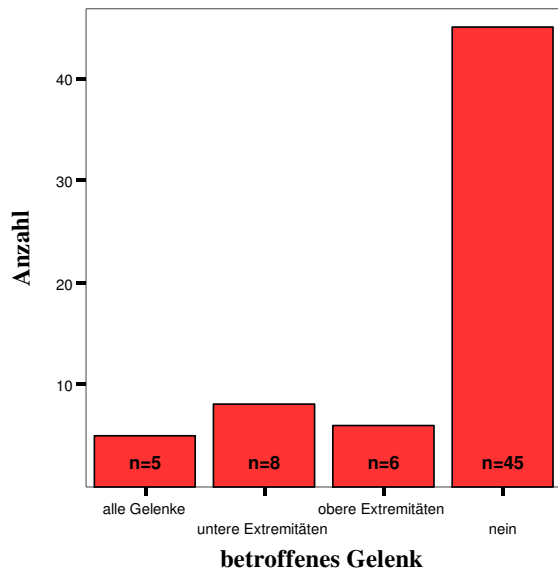


Abbildung 11: Verteilung der Gelenkschmerzen auf Körperregionen bei den Patienten

Bei keinem der 21 Patienten, die Gelenk-/Muskelschmerzen in der Anamnese angaben, fanden sich die vom American College of Rheumatology für das Vorliegen einer rheumatoiden Arthritis geforderten Kriterien (ACR-Kriterien).

Generell fand sich bei zwei Patienten (3,02%) eine rheumatologische Erkrankung. Davon hatten ein Patient ein gesichertes Sharp-Syndrom und der andere eine HLA-B27 positive Sakroiliitis. Alle anderen Patienten waren aus rheumatologischer Sicht unauffällig.

4.1.7 C-reaktives Protein (CRP) und Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG)

Im Patientenkollektiv zeigte sich bei 20 von 64 Patienten (31,25%) ein CRP-Wert von größer als 3mg/dl. Bei den anderen 44 Patienten (68,75%) war dieser Wert kleiner 3mg/dl und somit unauffällig. Der durchschnittliche CRP-Wert lag bei 6,34mg/dl und hatte eine Spannweite von 0,1-81mg/dl.

Anders verhielt es sich mit der BSG nach einer Stunde. Bei 45 von 63 getesteten Patienten (71,42%) zeigte sich eine beschleunigte BSG. Lediglich bei 18 Patienten (28,58%) war die BSG

im Normbereich. Im Mittel lag die BSG bei 24,44/h und hatte eine Spannweite von minimal 1/h bis maximal 102/h.

Bei 19 Patienten (29,69%) waren sowohl die BSG beschleunigt, als auch der CRP-Wert erhöht.

In Abbildung 12 sind CRP- und BSG-Werte der Patienten dargestellt.

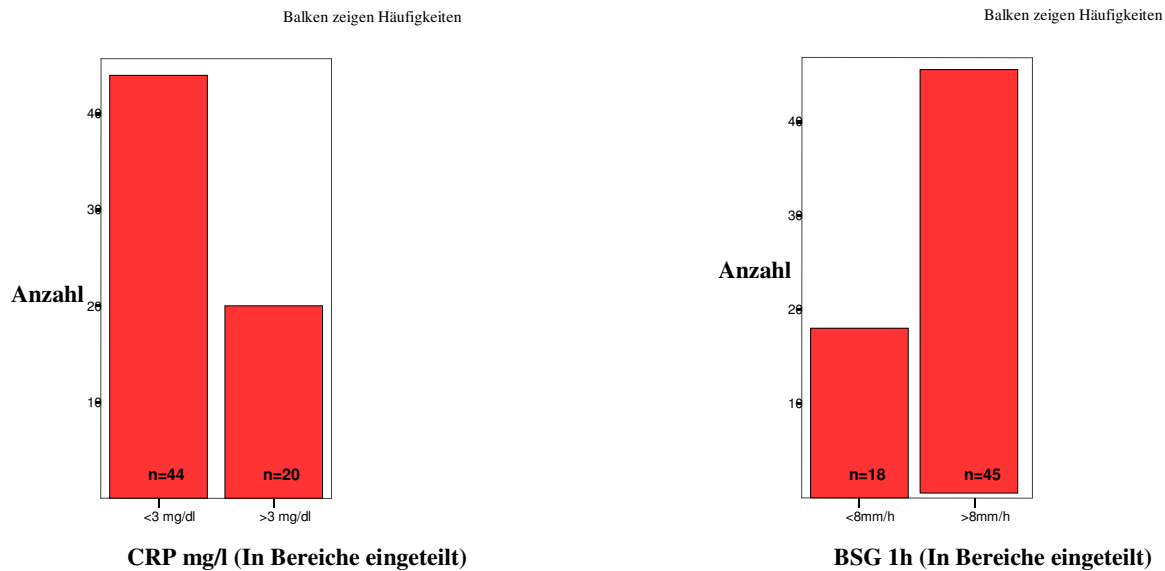


Abbildung 12: CRP- und BSG-Werte des Patientenkollektives

4.1.8 Koinfektionen

Die Patienten wurden auf das Vorliegen von Koinfektionen zusätzlich zur Infektion mit HIV getestet. Dabei zeigte sich folgendes Bild:

Insgesamt lag bei 8 der untersuchten Patienten (12,50%) eine Koinfektion vor. Bei 7 Patienten (10,94%) bestand eine chronische Hepatitis C-Infektion und bei einem Patienten (1,56%) eine akute, in der Behandlung befindliche Infektion mit Tuberkuloseerregern.

Für die anderen untersuchten Krankheiten ergaben sich weder akute noch chronische Infektionen, womit diese nicht als Koinfektionen zu bewerten sind. Hier zeigte sich, dass 21 von 64 Patienten (32,8%) früher eine Hepatitis A-Infektion erlitten haben, die jedoch zwischenzeitlich ausgeheilt ist. 15 Patienten (23,4%) hatten einen Zustand nach einer ausgeheilten Hepatitis B-Infektion, und 10 der 64 Patienten (15,6%) hatten eine positive Serologie für eine durchgemachte aber

ausgeheilte, nicht akute Lues-Infektion. Bei 1 Patienten (1,56%) lag ein Zustand nach Borreliose vor. Abbildung 13 zeigt das Vorliegen von Koinfektionen im Allgemeinen.

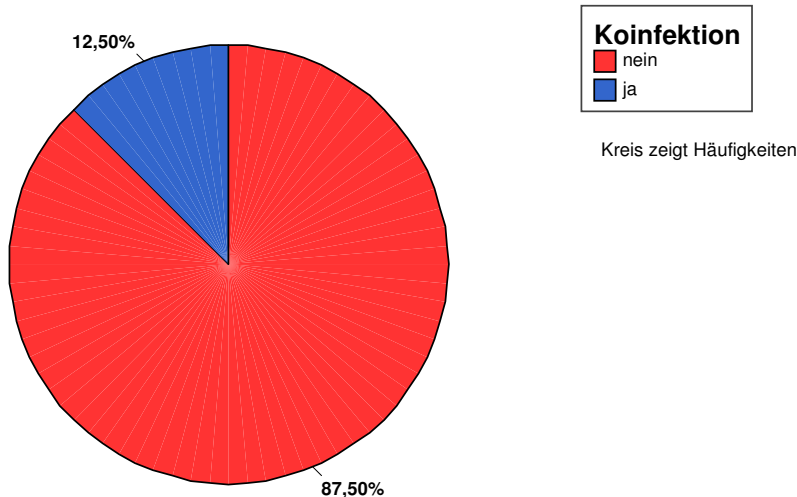


Abbildung 13: Vorliegen von Koinfektionen bei den Patienten

4.1.9 Autoantikörper

Alle Patienten wurden auf das Vorliegen verschiedener Antikörper getestet, unabhängig davon, ob Symptome einer eventuellen Autoimmunerkrankung vorlagen oder nicht. Der Datensatz ist hier nicht vollständig. Bei den Schilddrüsenantikörpern und den aCL`s fehlen die Daten von 7 und bei den ANCA`s und ANA`s von 8 Patienten. Somit ergeben sich folgende Werte, die auf die jeweils gültigen Wertezahlen korrigiert wurden:

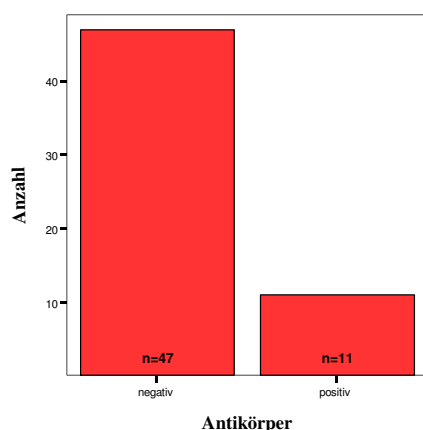
Bei allen 64 Patienten wurde eine Testung auf Rheumafaktor durchgeführt. Bei 2 Patienten (3,1%) war der Test positiv. Diese Patienten zeigten bei keinem anderen Antikörpertest ein positives Ergebnis.

Von den 56 auf ANA`s und ANCA`s getesteten Patienten hatten sowohl 2 Patienten einen positiven ANA-Nachweis als auch 2 Patienten eine positiven ANCA-Wert (3,6%). Dabei handelte es sich jeweils um verschiedene Patienten. Kein Patient hatte sowohl einen positiven Test auf ANA`s als auch auf ANCA`s.

57 Patienten wurden auf das Vorliegen schilddrüsenpezifischer Autoantikörper getestet. 3 von 57 Patienten (5,3%) waren positiv für Mikrosomale-Antikörper. 1 von 57 Patienten (1,8%) hatte einen positiven Test auf Anti-Thyreoglobulin-Antikörper.

Und 2 von 57 Patienten (3,5%) waren positiv für Anti-Cardiolipin-Antikörper. Keiner der getesteten Patienten war für zwei oder mehrere schilddrüsenpezifische Antikörper positiv. Bei 1 Patienten fand sich jedoch ein positiver Test für ANCA's und gleichzeitig ein positiver Test für Anti-Thyreoglobulin-Antikörper.

Insgesamt zeigten 11 von 58 Patienten (18,97%) einen positiven Test auf einen der hier getesteten Antikörper. Bei 6 Patienten fehlen die Testergebnisse von allen Antikörpern. Abbildung 14 zeigt die Antikörperverteilung der Patienten.



	getestete Patienten	positive Ergebnisse	Prozent
ANCA	56	2	3,6%
ANA	56	2	3,6%
Rheumafaktor	64	2	3,1%
MAK	57	3	5,3%
TAK	57	1	1,8%
Cardiolipin-AK	57	2	3,5%

Abbildung 14: Auftreten von Autoantikörpern im Allgemeinen bei den Patienten und genaue Darstellung der einzelnen Autoantikörperhäufigkeiten

4.1.10 Immunglobuline und Komplementsystem der Patienten

Bei allen Patienten wurde zur genauen Differenzierung in die verschiedenen Immunglobulinklassen IgM, IgG und IgA eine Immunelektrophorese durchgeführt. Dies sollte weitere Informationen sowohl über den aktuellen, aber vor allem über den chronischen Entzündungszustand der Patienten bringen. Ebenso wurden bei allen Patienten die Komplementfaktoren C3 und C4 bestimmt.

Dabei ergaben sich die folgenden Werte:

38 Patienten (59,4%) hatten einen erhöhten Wert für IgA im Serum. Bei 26 Patienten (40,6%) fanden sich erhöhte IgG-Werte. Lediglich bei einem Patienten (1,56%) war der IgM-Wert oberhalb der Norm. Bei einem Patienten (1,56%) lagen alle drei Ig-Werte außerhalb des unter 3.4.2 angegebenen Normbereiches, und bei insgesamt 9 Patienten (14,1%) waren sowohl die IgA- als auch die IgG-Werte erhöht. Bei keinem der Patienten lag ein erniedrigter Ig-Wert vor.

Weniger auffällig war die Testung der Komplementfaktoren C3 und C4. Bei einem Patienten (1,56%) war der C3-Wert erhöht und bei 4 Patienten (6,25%) erniedrigt. 13 Patienten (20,3%) hatten einen C4-Wert unterhalb der Norm und nur 2 Patienten (3,1%) darüber. 2 Patienten (3,1%) zeigten eine gleichzeitige Erniedrigung von C3 und C4. Ein Patient (1,56%) hatte einen Wert oberhalb des Normbereiches sowohl von C3 als auch von C4.

Abbildung 15 zeigt die Verteilung von C3 und C4 sowie die Ergebnisse der Immunelektrophorese und die jeweiligen Häufigkeiten.

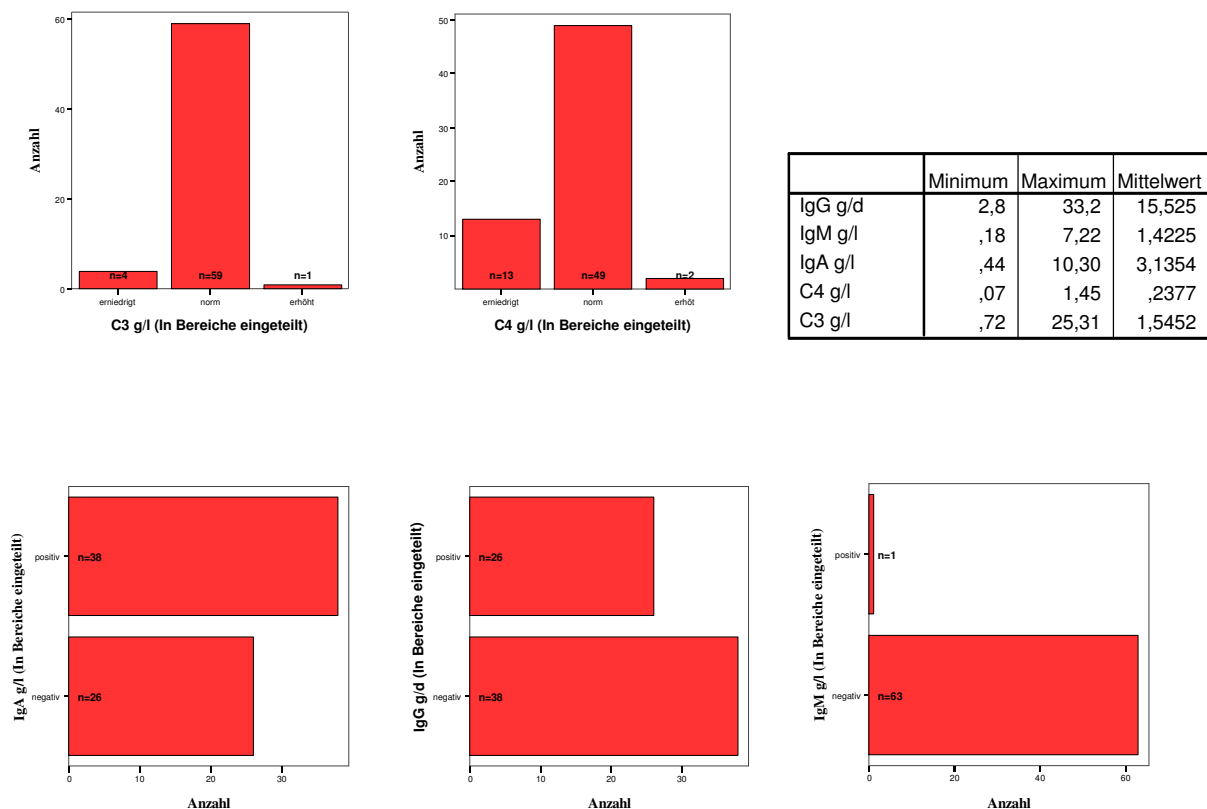


Abbildung 15: Graphische sowie statistische Auswertung der C3/C4-Werte und der IgM/G/A-Werte der Patienten

4.1.11 Schilddrüsenparameter

8 der 64 getesteten Patienten (12,5%) hatten einen TSH-Wert kleiner 0,4 mU/l. 2 Patienten (3,1%) hatten einen erhöhten TSH-Wert, und bei 54 Patienten (84,4%) war der TSH-Wert im Normbereich. Im Mittel lag der TSH-Spiegel bei 1,69 mU/L. Der maximale Wert betrug 32 mU/L und der minimale Wert 0,01 mU/L.

4.2 Statistische Auswertung der Patientendaten

4.2.1 Korrelation von Muskelschmerzen, Autoantikörpern und anderen Faktoren

Wie schon beschrieben, fanden sich bei 21 der 64 Patienten (32,8%) Gelenk-/Muskelschmerzen oder Gelenkschwellungen. Hier wurden allerdings nur 57 Patienten betrachtet, da nur von diesen Patienten die kompletten Daten der Antikörperbestimmung vorlagen. Davon gaben 19 Patienten (33,33%) Gelenk-/Muskelschmerzen an. Zu prüfen war, ob es einen Zusammenhang gibt zwischen dem Auftreten der Beschwerdesymptomatik und dem Vorliegen von Autoantikörpern. Die schilddrüsen-spezifischen Antikörper MAK und TAK wurden hier erst einmal nicht mit untersucht. Es wurden zunächst nur ANCA`s, ANA`s, aCL und der Rheumafaktor als Sammelgröße betrachtet.

Die Tabellen 8 und 9 zeigen die statistische Aufbereitung der Fragestellung mittels ANCOVA und Kreuztabelle.

Tabelle 8: Untersuchung auf Korrelation der Antikörper ANCA`s, ANA`s, aCL und dem Rheumafaktor als Sammelgröße mit Gelenkschmerzen durch ANCOVA

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)	Punkt-Wahrscheinlichkeit
Chi-Quadrat nach Pearson	,774 ^b	1	,379	,652	,325	
Kontinuitätskorrektur ^a	,179	1	,672			
Likelihood-Quotient	,738	1	,390	,652	,325	
Exakter Test nach Fisher				,397	,325	
Zusammenhang linear-mit-linear	,760 ^c	1	,383	,652	,325	,232
Anzahl der gültigen Fälle	57					

a. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

b. 2 Zellen (50,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 2,04.

c. Die standardisierte Statistik ist -,872.

Table 9: Statistische Darstellung von Gelenkschmerzen und dem Vorliegen von Autoantikörpern (Kreuztabelle)

		Antikörper		Gesamt
		negativ	positiv	
Gelenk-/ Muskel-schmerzen	ja	15	4	19
	nein	34	4	38
Gesamt		49	8	57

In der Kreuztabelle zeigte sich, dass bei 15 von 19 Patienten (78,95%), die Schmerzen angaben, keine Antikörper vorlagen. Lediglich bei 4 Patienten (21,05%) dieser Gruppe war der Antikörpernachweis positiv. In der Gruppe der Patienten, die keine Schmerzen angaben, hatten 34 von 38 Patienten (89,47%) einen negativen und 4 Patienten (10,53%) einen positiven Antikörpernachweis.

Die Auswertung nach dem exakten Test nach Fischer ergab einen Wert für die exakte Signifikanz (2-seitig) von $p=0,325$. Es bestand somit kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Gelenk-/Muskelschmerzen bzw. Gelenkschwellungen und Autoantikörpern. Diese Antikörper traten also ohne eine in der Anamneseerhebung festgestellte Organmanifestation auf.

In einer zweiten Auswertung wurde nun ein Sammelfaktor aus allen bestimmten Antikörpern untersucht. Ebenso wurden das allgemeine Vorliegen von Koinfektionen (keine genaue Unterteilung in verschiedene Infektionen), der Therapiestatus und die absolute CD4-Zellzahl als feste Faktoren untersucht. Die logistische Regression ergab für den Faktor Koinfektion mit einem $p=0,023$ und einer Odds-Ratio (hier EXP(B)) von 0,129 mit dem Konfidenzintervall von 0,022 bis 0,751 einen signifikanten Zusammenhang mit Muskel-/Gelenkschmerzen. Alle anderen p-Werte lagen weit oberhalb der Signifikanzgrenze von 0,05. Interessant ist jedoch der Faktor HAART mit der Odds-Ratio von 0,891 und speziell mit dem Konfidenzintervall. Es reichte von 0,212 bis 3,746. Hier bestand zwar mit einem $p=0,875$ kein signifikanter Zusammenhang. Jedoch ist hier fraglich, inwieweit doch eine Abhängigkeit besteht. Die Interpretation des Konfidenzintervalls ergibt, dass der Erhalt einer HAART das Auftreten von Gelenkschmerzen im Extremfall entweder um 78,8% erniedrigt oder um 274,6 % erhöht. Somit ist hier trotz des $p>0,05$ ein Zusammenhang nicht völlig auszuschließen.

Die Tabelle 10 zeigt die genauen Ergebnisse der logistischen Regression.

Table 10: Logistische Regression auf Korrelation von Gelenkschmerzen mit HAART, Koinfektionen, CD4-Zellzahl sowie allgemeinem Vorliegen von Autoantikörpern

	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% Konfidenzintervall für EXP(B)		
							Unterer Wert	Oberer Wert	
Schritt 1	HAART	-,166	,733	,025	1	,875	,891	,212	3,746
	CD4 μ l	,000	,001	,001	1	,919	1,000	,998	1,003
	Koinfektionen	-2,050	,900	5,189	1	,023	,129	,022	,751
	AKS	-1,051	,724	2,105	1	,147	,350	,085	1,446
	Konstante	1,246	1,115	1,248	1	,264	3,476		

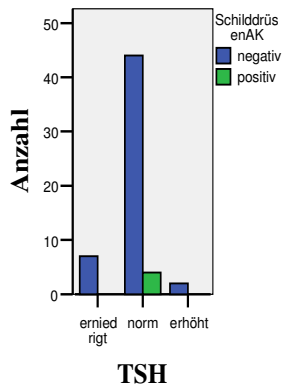
a. In Schritt 1 eingegebene Variablen: HAART, CD4 μ l, Koinfektionen, AKS.

4.2.2 Korrelation von TAK, MAK und der Schilddrüsenfunktion

Es ist zu prüfen, ob ein positiver Nachweis der gegen Schilddrüsengewebe gerichteten Autoantikörper TAK und MAK einen Einfluss auf die Schilddrüsenfunktion, hier stellvertretend auf den TSH-Wert, hat oder ob, wie schon bei den Muskelschmerzen beschrieben, das Vorliegen von Autoantikörpern keine hier erfasste organische Manifestation zeigt. Getestet wurde die Abhängigkeit der Schilddrüsenfunktion zum einen von dem allgemeinen Vorliegen einer der beiden Antikörper MAK und TAK als ein Sammelparameter in einer Kreuztabelle und zum anderen noch von jedem einzelnen Autoantikörper durch die ANCOVA. Auf Grund fehlender Daten der Antikörperbestimmung wurden nur 57 Patienten getestet. 7 der 57 Patienten (12,3%) hatten erniedrigte TSH-Werte, 48 Patienten (84,2%) lagen im Normbereich und 2 Patienten (3,5%) lagen mit ihren Werten oberhalb des Normbereichs; eine ähnliche Verteilung wie im Gesamtkollektiv.

Keiner der 7 Patienten mit erniedrigtem TSH (0%) war positiv für Autoantikörper, und auch kein Patient (0%) mit einem erhöhten TSH-Spiegel hatte einen positiven Antikörpernachweis. Hingegen hatten 4 von 48 Patienten (8,3%) mit normalen TSH-Werten Antikörper im Serum. Der exakte Test nach Fischer ergab für die Größe Antikörper ein p von 0,693. Hier lag also kein signifikanter Zusammenhang vor. Auch das Balkendiagramm deckt sich damit, da alle auf Antikörper positiv getesteten Patienten einen normalen TSH-Wert aufweisen.

Abbildung 16 zeigt die genaue Auswertung.



	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)	Punkt-Wahrscheinlichkeit
Chi-Quadrat nach Pearson	,807 ^a	2	,668	,693		
Likelihood-Quotient	1,430	2	,489	,693		
Exakter Test nach Fisher	,732			1,000		
Zusammenhang linear-mit-linear	,217 ^b	1	,642	1,000	,624	,533
Anzahl der gültigen Fälle	57					

a. 4 Zellen (66,7%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist ,14.

b. Die standardisierte Statistik ist ,465.

		Schilddrüsen-AK		Gesamt
		negativ	positiv	
TSH μ U/ml	erniedrigt	7	0	7
(In Bereiche eingeteilt)	norm	44	4	48
	erhöht	2	0	2
Gesamt		53	4	57

Abbildung 16: Graphische und statistische Auswertung von Schilddrüsenfunktion und dem Vorliegen von Schilddrüsenautoantikörpern mittels Exakt-Test nach Fischer

Im zweiten Test wurden diese Antikörper einzeln und in Verknüpfung miteinander in der ANCOVA getestet. Für die MAK war $p=0,691$ und für TAK war $p=0,815$. Wie bei der Testung als Sammelgruppe, war auch bei jedem einzelnen Antikörper der p-Wert größer 0,05. Somit lag keine Signifikanz vor.

Die Tabelle 11 zeigt die genaue Auswertung in der ANCOVA.

Tabelle 11: ANCOVA von TSH-Werten mit MAK und TAK

Abhängige Variable: TSH μ U/ml (In Bereiche eingeteilt)

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
Korrigiertes Modell	,033 ^a	2	,017	,105	,901
Konstanter Term	18,333	1	18,333	116,082	,000
MAKBereich	,025	1	,025	,160	,691
TAKBereich	,009	1	,009	,055	,815
MAKBereich * TAKBereich	,000	0	.	.	.
Fehler	8,528	54	,158		
Gesamt	217,000	57			
Korrigierte Gesamtvariation	8,561	56			

a. R-Quadrat = ,004 (korrigiertes R-Quadrat = -,033)

4.2.3 Korrelation von Autoantikörpern mit HIV-Surrogat-Markern und anderen getesteten Faktoren

Die zentrale Fragestellung dieser Arbeit ist, ob das Auftreten von Autoantikörpern bei HIV-positiven Patienten durch andere Faktoren in positiver oder auch negativer Weise beeinflusst wird.

Untersucht wurde zunächst das allgemeine Auftreten von Autoantikörpern, ohne in die verschiedenen Gruppen zu unterscheiden. Getestet wurden auf Grund fehlender Daten 58 der insgesamt 64 Patienten. Dies gibt Tabelle 12 wieder.

Tabelle 12: Anzahl getesteter Patienten auf Vorliegen eines der getesteten Autoantikörper

Ungewichtete Fälle ^a		N	Prozent
Ausgewählte Fälle	Einbezogen in Analyse	58	90,6
	Fehlende Fälle	6	9,4
	Gesamt	64	100,0
Nicht ausgewählte Fälle		0	,0
Gesamt		64	100,0

a. Wenn die Gewichtung wirksam ist, finden Sie die Gesamtzahl der Fälle in der Klassifizierungstabelle.

Zunächst wurden folgende Faktoren auf einen möglichen Zusammenhang mit dem Auftreten von Autoantikörpern mit Hilfe der logistischen Regression getestet: CD4-Zellzahl (absolut), Alter, Geschlecht, HIV-Viruslast, CDC-Stadium, die Risikogruppe, Erhalt einer HAART allgemein und Dauer der Therapie insgesamt sowie Dauer seit Erstdiagnose von HIV.

Für zwei getestete Faktoren ergab sich ein signifikanter Zusammenhang. Für den Faktor Geschlecht war der p-Wert 0,026, und es ergab sich eine Odds-Ratio von 16,595 mit einem Konfidenzintervall von 1,398 bis 196,983. Für das Alter ergaben sich ein p-Wert von 0,018 und eine Odds-Ratio von 1,130. Das Konfidenzintervall hierfür betrug 1,022 bis 1,250. Die Interpretation beider Odds-Ratios ergab, dass das weibliche Geschlecht und ein höheres Alter das Auftreten von Antikörpern fördern. Alle anderen Faktoren hatten einen p-Wert oberhalb von 0,05. Interessant scheint aber dennoch der Faktor HAART mit einer Odds-Ratio von 0,376 und einem 95%igen Konfidenzintervall von 0,002 bis 86,851. Das Auftreten von Antikörpern unter Durchführung einer HAART hat also im Extremfall entweder einen sehr negativen oder positiven

Zusammenhang. In der Kreuztabelle zeigte sich, dass 9 von 11 Patienten (81,8%), die alle einen positiven Antikörpernachweis hatten, eine HAART erhielten. Hingegen waren lediglich 2 dieser 11 Patienten (18,2%) zum Zeitpunkt der Datenerhebung ohne jegliche antiretrovirale Therapie. Die Tabelle 13 zeigt die gesamte Kreuztabelle, jedoch ohne eine statistische Auswertung mittels Fischer Exakt-Test.

Die Tabelle 14 zeigt die exakten p-Werte für alle getesteten Faktoren.

Tabelle 13: Kreuztabelle Erhalt einer HAART und Vorliegen von Antikörpern im Allgemeinen

Anzahl		HAART		Gesamt
		ja	nein	
Antikörper	negativ	37	10	47
	positiv	9	2	11
Gesamt		46	12	58

Tabelle 14: Logistische Regression auf Korrelation von Antikörpern im Allgemeinen mit HIV-Parametern

	Regressions koeffizientB	Standardf ehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% Konfidenzintervall für EXP(B)	
							Unterer Wert	Oberer Wert
Schritt 1 ^a								
Alter	,122	,051	5,642	1	,018	1,130	1,022	1,250
Sex	2,809	1,262	4,953	1	,026	16,595	1,398	196,983
CD4 μ l	,000	,002	,006	1	,937	1,000	,996	1,004
CDC	-,320	,192	2,780	1	,095	,726	,499	1,058
Erkrankungsdauer	-,020	,079	,066	1	,797	,980	,840	1,143
HIVRNA	,000	,000	,255	1	,613	1,000	1,000	1,000
HAART	-,977	2,776	,124	1	,725	,376	,002	86,851
DauerARTgesamt	-,005	,032	,025	1	,875	,995	,935	1,059
Risiko	-,557	,310	3,236	1	,072	,573	,312	1,051
Konstante	-6,431	3,548	3,286	1	,070	,002		

a. In Schritt 1 eingegebene Variablen: Alter, Sex, CD4 μ l, CDC, Erkrankungsdauer, HIVRNA, HAART, DauerARTgesamt, Risiko.

Auf Grund des extremen Bereiches des Konfidenzintervalles des Faktors HAART wurden auch die einzelnen Medikamente der HAART auf einen Zusammenhang mit dem Auftreten von Autoantikörpern untersucht. Hier zeigte sich für keinen Faktor ein signifikanter Zusammenhang. Alle p-Werte lagen weit oberhalb 0,05. Jedoch fielen hier ebenfalls die extremen Konfidenzintervalle der Faktoren NVP, LPVr und ATVr auf. Es lag weder ein eindeutig positiver noch negativer Zusammenhang vor.

Sowohl die deskriptive Auswertung mittels Kreuztabelle als auch die statistische Auswertung durch die logistische Regression scheinen einen Zusammenhang nicht gänzlich abzulehnen, auch wenn sich hier kein signifikanter Zusammenhang zeigen ließ.

Die Tabelle 15 zeigt die gesamte logistische Regression.

Tabelle 15: Logistische Regression auf Korrelation von Antikörpern im Allgemeinen mit HAART-Medikamenten

	RegressionskoeffizientB	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% Konfidenzintervall für EXP(B)		
							Unterer Wert	Oberer Wert	
Schritt 1	IDV	-20,910	46600,159	,000	1	1,000	,000	,000	.
	NVP	2,302	3,897	,349	1	,555	9,999	,005	20752,393
	ABC	-2,029	2,425	,700	1	,403	,131	,001	15,231
	FTC	-,450	2,583	,030	1	,862	,638	,004	100,763
	@3TC	-,910	1,914	,226	1	,634	,402	,009	17,120
	TDF	-1,912	2,319	,679	1	,410	,148	,002	13,929
	d4T	18,789	18596,167	,000	1	,999	1E+008	,000	.
	AZT	21,251	11450,145	,000	1	,999	2E+009	,000	.
	LPVr	1,591	4,018	,157	1	,692	4,910	,002	12912,481
	EFV	21,211	17440,952	,000	1	,999	2E+009	,000	.
	CBV	-1,235	41791,873	,000	1	1,000	,291	,000	.
	APVr	21,410	28067,085	,000	1	,999	2E+009	,000	.
	NFV	23,437	40192,934	,000	1	1,000	2E+010	,000	.
	DDI	-61,381	29721,778	,000	1	,998	,000	,000	.
	ATVr	2,348	5,121	,210	1	,647	10,461	,000	239287,002
	RTV	20,224	14501,226	,000	1	,999	6E+008	,000	.
	Konstante	-89,181	165188,0	,000	1	1,000	,000		

^a. In Schritt 1 eingegebene Variablen: IDV, NVP, ABC, FTC, @3TC, TDF, d4T, AZT, LPVr, EFV, CBV, APVr, NFV, DDI, ATVr, RTV.

Im dritten Test wurden die Faktoren Koinfektion als Sammelfaktor, CRP-Wert, IgM, IgG, IgA, BSG, C3 und C4 ebenfalls mittels logistischer Regression auf Signifikanz getestet.

Für keinen der hier getesteten Faktoren lag ein signifikanter Zusammenhang mit dem Auftreten von Autoantikörpern vor. Der p-Wert lag stets oberhalb von 0,05.

Die Tabelle 16 illustriert die genauen p-Werte für alle getesteten Faktoren.

Tabelle 16: Logistische Regression auf Korrelation von Autoantikörpern im Allgemeinen mit anderen immunologischen Parametern sowie Koinfektionen

	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% Konfidenzintervall für EXP(B)		
							Unterer Wert	Oberer Wert	
Schritt 1	Koinfektionen	,237	1,267	,035	1	,852	1,267	,106	15,193
	C3Bereich	18,532	17898,339	,000	1	,999	1,118E8	,000	.
	C4Bereich	19,564	10974,833	,000	1	,999	3,136E8	,000	.
	CRPBereich	1,238	,979	1,601	1	,206	3,449	,507	23,483
	BSG1Bereich	-,503	1,161	,188	1	,665	,604	,062	5,885
	IgGBereich	,979	,832	1,383	1	,240	2,661	,521	13,595
	IgMBereich	42,037	41664,365	,000	1	,999	1,805E1	,000	.
	IgABereich	,261	,947	,076	1	,783	1,298	,203	8,307
	Konstante	-122,211	63094,384	,000	1	,998	,000		

a. In Schritt 1 eingegebene Variablen: Koinfektionen, C3Bereich, C4Bereich, CRPBereich, BSG1Bereich, IgGBereich, IgMBereich

Eine Testung des allgemeinen Auftretens von Antikörpern mit den einzelnen Koinfektionen und durchgemachten Infektionen mittels logistischer Regression ergab folgendes Ergebnis:

Für den Faktor Zustand nach Lues-Infektion ergab sich ein p von 0,040. Somit ist der Zusammenhang zwischen Z.n. Lues und dem Auftreten von Antikörpern signifikant. Die Odds-Ratio (EXP(B)) für diesen Faktor war 5,733 mit dem 95%igen Konfidenzintervall von 1,082 bis 30,377. Die Interpretation dieses Wertes ergibt auch hier einen positiven Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Autoantikörpern und einer durchgemachten Lues-Infektion.

Für die anderen Koinfektionen Z.n Hepatitis B, Z.n. Hepatitis A, Hepatitis C, Borreliose und Tuberkulose war der p-Wert größer als 0,05. Somit war eine Signifikanz nicht gegeben.

Die Tabelle 17 zeigt die p-Werte der verschiedenen Koinfektionen.

Tabelle 17: Logistische Regression auf Korrelation von Autoantikörpern im Allgemeinen mit Koinfektionen sowie durchgemachten Infektionen

	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% Konfidenzintervall für EXP(B)		
							Unterer Wert	Oberer Wert	
Schritt 1	Z.n.HAV	-1,435	,838	2,934	1	,087	,238	,046	1,230
	Z.n.HBV	,386	,927	,173	1	,677	1,471	,239	9,042
	HCV	-,825	,981	,708	1	,400	,438	,064	2,995
	Z.n.Lues	1,746	,851	4,213	1	,040	5,733	1,082	30,377
	TBC	18,606	40192,933	,000	1	1,000	1E+008	,000	.
	Z.n.Borreliose	-23,800	40192,933	,000	1	1,000	,000	,000	.
	Konstante	11,540	113682,8	,000	1	1,000	102724,6		

a. In Schritt 1 eingegebene Variablen: Z.n.HAV, Z.n.HBV, HCV, Z.n.Lues, TBC, Z.n.Borreliose.

Als Nächstes folgte die Testung der einzelnen Antikörper und zweier gebildeter Untergruppen, zum einen bestehend aus ANCA+ANA+RF+aCL (AK-Gruppe-1) und zum anderen aus MAK+TAK (AK-Gruppe-2), auf einen Zusammenhang mit den Faktoren Geschlecht, Alter, CDC-Stadium, Viruslast (HIV-RNA), CD4-Zellzahl, Zeitraum seit Erstdiagnose von HIV, Erhalt einer HAART und Dauer der antiretroviralen Therapie mit Hilfe der logistischen Regression.

Bei der Untersuchung der AK-Gruppe-1 konnten auf Grund fehlender Daten nur 57 Patienten untersucht werden. Davon hatten 8 Patienten (14,04%) einen positiven Antikörpernachweis. In der Betrachtung zeigte sich für den Faktor CDC-Stadium eine p von 0,038 und somit ein signifikanter Zusammenhang. Die Odds-Ratio (EXP(B)) war 0,600 mit einem 95%igen Konfidenzintervall von 0,371 bis 0,972. Somit lag hier ein negativer Zusammenhang beider Faktoren vor. Je höher das CDC-Stadium ist, desto geringer ist die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten gelenkspezifischer Antikörper. Ebenfalls zeigte sich mit einem p von 0,008 ein signifikanter Zusammenhang der AK-Gruppe-1 mit dem Alter. Die Odds-Ratio lag hier bei 1,198 mit einem Konfidenzintervall von 1,049 bis 1,369. Mit höherem Alter steigt also die Inzidenz von Autoantikörpern der AK-Gruppe-1 an. Für die anderen getesteten Faktoren ergab sich $p > 0,05$. Hier bestand kein signifikanter Zusammenhang. Jedoch zeigte sich auch hier, wie schon bei der Testung aller Antikörper als Gruppe, ein Konfidenzintervall für den Faktor HAART, der sowohl einen extrem positiven als auch negativen Zusammenhang zulässt.

Die Tabelle 18 zeigt die p-Werte der getesteten Größen.

Tabelle 18: Logistische Regression auf Korrelation von AK-Gruppe-1 (ANCA+ANA+RF+aCL) mit HIV-Parametern

	Regressions koeffizientB	Standardf ehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% Konfidenzintervall für EXP(B)	
							Unterer Wert	Oberer Wert
Schritt 1 ^a								
Alter	,181	,068	7,058	1	,008	1,198	1,049	1,369
Sex	2,722	1,517	3,221	1	,073	15,215	,778	297,425
CD4 μ l	,000	,002	,030	1	,863	1,000	,995	1,004
HIVRNA	,000	,000	,004	1	,948	1,000	1,000	1,000
Erkrankungsdauer	-,171	,116	2,157	1	,142	,843	,672	1,059
CDC	-,510	,246	4,303	1	,038	,600	,371	,972
DauerARTgesamt	,009	,036	,068	1	,795	1,009	,941	1,083
HAART	-2,466	3,397	,527	1	,468	,085	,000	66,170
Konstante	-7,078	4,031	3,083	1	,079	,001		

a. In Schritt 1 eingegebene Variablen: Alter, Sex, CD4 μ l, HIVRNA, Erkrankungsdauer, CDC, DauerARTgesamt, HAART.

Die Einzelauswertung der Antikörper ANA, ANCA, RF und aCL ergab für keinen der Faktoren ein $p < 0,05$. Alle Faktoren waren nicht signifikant abhängig.

Tabelle 19: Logistische Regression auf Korrelation von aCL mit HIV-Parametern

	Regressions koeffizientB	Standardf ehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% Konfidenzintervall für EXP(B)		
							Unterer Wert	Oberer Wert	
Schritt 1 ^a	Alter	-,502	1556,911	,000	1	1,000	,605	,000	.
	Sex	-24,375	17850,042	,000	1	,999	,000	,000	.
	CD4 μ l	,096	25,893	,000	1	,997	1,101	,000	1,21E+022
	HIVRNA	,000	,516	,000	1	1,000	1,000	,364	2,749
	Erkrankungsdauer	-,803	1455,091	,000	1	1,000	,448	,000	.
	CDC	-5,881	7897,750	,000	1	,999	,003	,000	.
	DauerARTgesamt	-,030	394,383	,000	1	1,000	,970	,000	.
	HAART	-22,879	69775,876	,000	1	1,000	,000	,000	.
	Konstante	133,720	68069,567	,000	1	,998	1,2E+058		

a. In Schritt 1 eingegebene Variablen: Alter, Sex, CD4 μ l, HIVRNA, Erkrankungsdauer, CDC, DauerARTgesamt, HAART.

Auffällig war, dass die Viruslast sowohl bei der Testung der ANA's als auch bei der Testung des Rheumafaktors einen Konfidenzintervall hatte, der im Minimalfall einen extrem negativen oder im Maximalfall einen extrem positiven Zusammenhang der beiden Faktoren angab. Trotz einer fehlenden signifikanten Abhängigkeit ist hier ein Zusammenhang nicht auszuschließen. Auch der Konfidenzintervall der CD4-Zellzahl bei der Testung des Rheumafaktors war in keinsten Weise eindeutig und der Einfluss der CD4-Zellzahl nicht festzulegen.

Die Odds-Ratio der Erkrankungsdauer bei der Analyse der ANA's hatte eine sehr große Spannweite, so dass auch hier trotz eines p-Wertes größer 0,05 ein Zusammenhang nicht völlig auszuschließen ist.

Die Tabellen 19, 20, 21 und 22 zeigen die exakten p-Werte der einzelnen Faktoren für jeden Antikörper.

Tabelle 20: Logistische Regression auf Korrelation von ANA mit HIV-Parametern

	Regressions koeffizientB	Standardf ehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% Konfidenzintervall für EXP(B)		
							Unterer Wert	Oberer Wert	
Schritt 1 ^a	Alter	-,523	,489	1,143	1	,285	,593	,227	1,546
	Sex	-15,105	14,018	1,161	1	,281	,000	,000	235621,025
	CD4 μ l	,021	,020	1,170	1	,280	1,022	,983	1,062
	HIVRNA	,929	2,244	,171	1	,679	2,533	,031	206,121
	Erkrankungsdauer	1,870	1,809	1,069	1	,301	6,491	,187	224,793
	CDC	1,220	1,378	,784	1	,376	3,387	,227	50,442
	DauerARTgesamt	-1,161	1,144	1,029	1	,310	,313	,033	2,951
	HAART	130,100	1192,092	,012	1	,913	3,2E+056	,000	.
	Konstante	-154,037	1196,624	,017	1	,898	,000		

a. In Schritt 1 eingegebene Variablen: Alter, Sex, CD4 μ l, HIVRNA, Erkrankungsdauer, CDC, DauerARTgesamt, HAART.

Tabelle 21: Logistische Regression auf Korrelation von ANCA mit HIV-Parametern

	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% Konfidenzintervall für EXP(B)	
							Unterer Wert	Oberer Wert
Schritt 1 ^a								
Alter	-1,313	401,566	,000	1	,997	,269	,000	.
Sex	14,992	8424,808	,000	1	,999	3241767	,000	.
CD4 μ l	,050	23,982	,000	1	,998	1,051	,000	2,72E+020
HIVRNA	,001	,399	,000	1	,999	1,001	,458	2,188
Erkrankungsdauer	7,736	1156,516	,000	1	,995	2288,709	,000	.
CDC	20,387	3990,604	,000	1	,996	7E+008	,000	.
DauerARTgesamt	-9,483	2160,256	,000	1	,996	,000	,000	.
HAART	906,972	203613,7	,000	1	,996	.	,000	.
Konstante	-924,848	213515,1	,000	1	,997	,000		

a. In Schritt 1 eingegebene Variablen: Alter, Sex, CD4 μ l, HIVRNA, Erkrankungsdauer, CDC, DauerARTgesamt, HAART.

Tabelle 22: Logistische Regression auf Korrelation von Rheumafaktor mit HIV-Parametern

	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% Konfidenzintervall für EXP(B)	
							Unterer Wert	Oberer Wert
Schritt 1 ^a								
Alter	6,516	495,890	,000	1	,990	675,821	,000	.
Sex	53,357	38671,339	,000	1	,999	1E+023	,000	.
CD4 μ l	,138	42,748	,000	1	,997	1,148	,000	2,80E+036
HIVRNA	,001	1,112	,000	1	,999	1,001	,113	8,845
Erkrankungsdauer	-2,497	5430,489	,000	1	1,000	,082	,000	.
CDC	-24,749	2638,810	,000	1	,993	,000	,000	.
DauerARTgesamt	1,686	1159,313	,000	1	,999	5,395	,000	.
HAART	-131,522	110778,3	,000	1	,999	,000	,000	.
Konstante	-280,372	36684,886	,000	1	,994	,000		

a. In Schritt 1 eingegebene Variablen: Alter, Sex, CD4 μ l, HIVRNA, Erkrankungsdauer, CDC, DauerARTgesamt, HAART.

Die Testung der AK-Gruppe-2 mit den Parametern HIV-RNA, CD4-Zellzahl, Erhalt von HAART, Dauer der antiretroviralen Therapie, CDC-Stadium, Geschlecht, Alter und Erkrankungsdauer auf Korrelation ergab für keinen Faktor einen signifikanten Zusammenhang. Der p-Wert lag stets oberhalb 0,05. Auf Grund fehlender Antikörperbestimmung wurden hier nur 57 Patienten untersucht. 4 Patienten (7,1%) der 57 hatten einen positiven Antikörpernachweis. Anders als bei AK-Gruppe-1 scheint das CDC-Stadium hier keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten von AK-Gruppe-2 zu haben.

Die Tabelle 23 zeigt die ganze Auswertung der Schilddrüsenantikörper.

Tabelle 23: Logistische Regression auf Korrelation von AK-Gruppe-2 (MAK+TAK) mit HIV-Parametern

	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% Konfidenzintervall für EXP(B)		
							Unterer Wert	Oberer Wert	
Schritt 1 ^a	Alter	-,019	,069	,076	1	,782	,981	,857	1,123
	Sex	,841	1,633	,265	1	,606	2,319	,095	56,877
	CD4 μ l	-,001	,003	,276	1	,599	,999	,993	1,004
	HIVRNA	,000	,000	,317	1	,573	1,000	,999	1,001
	Erkrankungsdauer	-,166	,216	,588	1	,443	,847	,555	1,294
	CDC	-,144	,245	,347	1	,556	,866	,536	1,399
	DauerARTgesamt	,338	,244	1,920	1	,166	1,402	,869	2,263
	HAART	-49,466	8399,537	,000	1	,995	,000	,000	.
	Konstante	47,853	8399,537	,000	1	,995	6E+020		

a. In Schritt 1 eingegebene Variablen: Alter, Sex, CD4 μ l, HIVRNA, Erkrankungsdauer, CDC, DauerARTgesamt, HAART.

Die Testung der einzelnen Schilddrüsenantikörper MAK und TAK zeigte keinen signifikanten Zusammenhang mit den beschriebenen HIV-Parametern. Alle p-Werte lagen oberhalb 0,05. Die Tabellen 24 und 25 zeigen die gesamten Daten der logistischen Regressionen.

Tabelle 24: Logistische Regression auf Korrelation von TAK mit HIV-Parametern

	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% Konfidenzintervall für EXP(B)		
							Unterer Wert	Oberer Wert	
Schritt 1 ^a	Alter	1,570	524,065	,000	1	,998	4,808	,000	.
	Sex	50,100	31736,686	,000	1	,999	6E+021	,000	.
	CD4 μ l	-,040	13,274	,000	1	,998	,961	,000	1,91E+011
	HIVRNA	,001	,663	,000	1	,998	1,001	,273	3,669
	Erkrankungsdauer	-6,130	1935,187	,000	1	,997	,002	,000	.
	CDC	-23,803	5425,240	,000	1	,996	,000	,000	.
	DauerARTgesamt	7,412	2579,228	,000	1	,998	1655,891	,000	.
	HAART	-780,543	266841,7	,000	1	,998	,000	,000	.
	Konstante	722,942	275527,5	,000	1	,998	.		

a. In Schritt 1 eingegebene Variablen: Alter, Sex, CD4 μ l, HIVRNA, Erkrankungsdauer, CDC, DauerARTgesamt, HAART.

Tabelle 25: Logistische Regression auf Korrelation von MAK mit HIV-Parametern

	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% Konfidenzintervall für EXP(B)		
							Unterer Wert	Oberer Wert	
Schritt 1 ^a	Alter	-,108	,099	1,197	1	,274	,898	,740	1,089
	Sex	,634	1,680	,143	1	,706	1,886	,070	50,801
	CD4 μ l	-,001	,004	,070	1	,791	,999	,992	1,006
	HIVRNA	,000	,000	,248	1	,619	1,000	,999	1,000
	Erkrankungsdauer	-,031	,228	,018	1	,893	,970	,621	1,515
	CDC	,160	,319	,253	1	,615	1,174	,628	2,195
	DauerARTgesamt	,309	,261	1,395	1	,238	1,361	,816	2,272
	HAART	-44,775	9053,418	,000	1	,996	,000	,000	.
	Konstante	43,462	9053,420	,000	1	,996	8E+018		

a. In Schritt 1 eingegebene Variablen: Alter, Sex, CD4 μ l, HIVRNA, Erkrankungsdauer, CDC, DauerARTgesamt, HAART.

Als Nächstes wurde die Abhängigkeit der beiden Sammelgruppen und der einzelnen Antikörper von dem Vorliegen von Koinfektionen als Sammelgruppe, sowie einzelner Koinfektionen und durchgemachter Infektionen geprüft.

Die Testung der Sammelgruppe AK-Gruppe-1 ergab sowohl für das allgemeine Vorliegen einer Koinfektion, als auch für die einzelnen Faktoren einen p-Wert größer 0,05. Somit bestand hier kein signifikanter Zusammenhang.

Die Tabelle 26 zeigt die exakten p-Werte für alle getesteten Parameter.

Tabelle 26: Logistische Regression auf Korrelation von AK-Gruppe-1 (ANCA+ANA+RF+aCL) mit Koinfektionen sowie durchgemachten Infektionen

	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% Konfidenzintervall für EXP(B)	
							Unterer Wert	Oberer Wert
Schritt 1 ^a	Koinfektionen	-18,817	40192,846	,000	1	1,000	,000	.
	Z.n.HAV	-1,173	,900	1,698	1	,193	,310	1,806
	Z.n.HBV	,181	1,009	,032	1	,858	1,199	8,668
	HCV	,714	43324,606	,000	1	1,000	2,042	.
	Z.n.Lues	,688	,987	,486	1	,486	1,990	13,762
	Z.n.Borreliose	-23,589	40192,896	,000	1	1,000	,000	.
	Konstante	45,348	118194,7	,000	1	1,000	5E+019	.

a. In Schritt 1 eingegebene Variablen: Koinfektionen, Z.n.HAV, Z.n.HBV, HCV, Z.n.Lues, Z.n.Borreliose.

Die Einzeltestung der Antikörper ANA, ANCA, RF und aCL auf Korrelation mit Koinfektionen sowie durchgemachten Infektionen zeigte bei keinem Antikörper einen signifikanten Zusammenhang mit einem $p < 0,05$. Die Tabellen 27, 28, 29 und 30 zeigen die Werte der logistischen Regression der Antikörper.

Tabelle 27: Logistische Regression auf Korrelation von ANA mit Koinfektionen sowie durchgemachten Infektionen

	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% Konfidenzintervall für EXP(B)	
							Unterer Wert	Oberer Wert
Schritt 1 ^a	Koinfektionen	17,984	40192,933	,000	1	1,000	6E+007	.
	Z.n.HAV	1,427	1,485	,923	1	,337	4,167	76,601
	Z.n.HBV	-18,414	10209,858	,000	1	,999	,000	.
	HCV	,202	42773,636	,000	1	1,000	1,224	.
	Z.n.Lues	18,000	12037,827	,000	1	,999	7E+007	.
	Konstante	36,790	87950,550	,000	1	1,000	9E+015	.

a. In Schritt 1 eingegebene Variablen: Koinfektionen, Z.n.HAV, Z.n.HBV, HCV, Z.n.Lues.

Tabelle 28: Logistische Regression auf Korrelation von ANCA mit Koinfektionen sowie durchgemachten Infektionen

	RegressionskoeffizientB	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% Konfidenzintervall für EXP(B)		
							Unterer Wert	Oberer Wert	
Schritt 1	Koinfektionen	,273	40573,672	,000	1	1,000	1,313	,000	.
	Z.n.HAV	,693	1,871	,137	1	,711	2,000	,051	78,250
	Z.n.HBV	-19,133	9032,154	,000	1	,998	,000	,000	.
	HCV	-17,954	42555,785	,000	1	1,000	,000	,000	.
	Z.n.Lues	-20,237	5545,442	,000	1	,997	,000	,000	.
	Konstante	93,720	87886,611	,000	1	,999	5,0E+040		

a. In Schritt 1 eingegebene Variablen: Koinfektionen, Z.n.HAV, Z.n.HBV, HCV, Z.n.Lues.

Tabelle 29: Logistische Regression auf Korrelation von aCL mit Koinfektionen sowie durchgemachten Infektionen

	RegressionskoeffizientB	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% Konfidenzintervall für EXP(B)		
							Unterer Wert	Oberer Wert	
Schritt 1	Koinfektionen	,468	40674,290	,000	1	1,000	1,596	,000	.
	Z.n.HAV	19,126	6238,981	,000	1	,998	2E+008	,000	.
	Z.n.HBV	-18,360	9702,674	,000	1	,998	,000	,000	.
	HCV	-16,736	42456,099	,000	1	1,000	,000	,000	.
	Z.n.Lues	17,675	10891,789	,000	1	,999	5E+007	,000	.
	Z.n.Borreliose	41,938	40674,315	,000	1	,999	2E+018	,000	.
	Konstante	-31,199	118032,9	,000	1	1,000	,000		

a. In Schritt 1 eingegebene Variablen: Koinfektionen, Z.n.HAV, Z.n.HBV, HCV, Z.n.Lues, Z.n.Borreliose.

Tabelle 30: Logistische Regression auf Korrelation von RF mit Koinfektionen sowie durchgemachten Infektionen

	RegressionskoeffizientB	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% Konfidenzintervall für EXP(B)		
							Unterer Wert	Oberer Wert	
Schritt 1	Koinfektionen	-,456	40579,576	,000	1	1,000	,634	,000	.
	Z.n.HAV	,916	1,643	,311	1	,577	2,500	,100	62,605
	Z.n.HBV	-20,054	5588,397	,000	1	,997	,000	,000	.
	HCV	17,529	42524,578	,000	1	1,000	4E+007	,000	.
	Z.n.Lues	-18,677	10838,924	,000	1	,999	,000	,000	.
	Z.n.Borreliose	,456	40579,621	,000	1	1,000	1,577	,000	.
	Konstante	-18,441	116625,7	,000	1	1,000	,000		

a. In Schritt 1 eingegebene Variablen: Koinfektionen, Z.n.HAV, Z.n.HBV, HCV, Z.n.Lues, Z.n.Borreliose.

Die Testung der AK-Gruppe-2 auf Zusammenhang mit Koinfektionen im Allgemeinen, den verschiedenen Koinfektionen und durchgemachten Infektionen zeigte ein ähnliches Ergebnis wie bei der Testung der AK-Gruppe-1. Bei keinem der getesteten Parameter fand sich ein signifikanter Zusammenhang mit den Schilddrüsenantikörpern MAK oder TAK in der Sammelgruppe. Der gefundene p-Wert war immer größer als 0,05.

Die Tabelle 31 zeigt die exakten Werte der logistischen Regression.

Tabelle 31: Logistische Regression auf Korrelation von AK-Gruppe-2 (MAK+TAK) mit Koinfektionen sowie durchgemachten Infektionen

	Regressions koeffizientB	Standardf ehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% Konfidenzintervall für EXP(B)		
							Unterer Wert	Oberer Wert	
Schritt 1 ^a	Koinfektionen	,685	40640,531	,000	1	1,000	1,984	,000	.
	Z.n.HAV	-1,132	1,502	,568	1	,451	,322	,017	6,123
	Z.n.HBV	,630	1,529	,170	1	,680	1,878	,094	37,610
	HCV	-19,180	40192,915	,000	1	1,000	,000	,000	.
	Z.n.Lues	20,381	6015,182	,000	1	,997	7E+008	,000	.
	Z.n.Borreliose	-,685	40640,574	,000	1	1,000	,504	,000	.
	Konstante	18,846	113841,8	,000	1	1,000	2E+008		

a. In Schritt 1 eingegebene Variablen: Koinfektionen, Z.n.HAV, Z.n.HBV, HCV, Z.n.Lues, Z.n.Borreliose.

Im Folgenden wurden die Schilddrüsenantikörper einzeln auf eine mögliche Korrelation mit Koinfektionen und durchgemachten Infektionen untersucht. Dabei zeigte sich weder für TAK`s noch für MAK`s ein signifikanter Zusammenhang mit einer vorliegenden bzw. einer durchgemachten Koinfektion. Der p-Wert blieb bei allen Tests größer 0,05.

Die Tabellen 32 und 33 zeigen die exakten Werte der logistischen Regression von TAK und MAK mit der Entität Koinfektionen.

Tabelle 32: Logistische Regression auf Korrelation von TAK mit Koinfektionen sowie durchgemachten Infektionen

	Regressions koeffizientB	Standardf ehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% Konfidenzintervall für EXP(B)		
							Unterer Wert	Oberer Wert	
Schritt 1 ^a	Koinfektionen	-,785	40544,025	,000	1	1,000	,456	,000	.
	Z.n.HAV	17,699	6971,219	,000	1	,998	5E+007	,000	.
	Z.n.HBV	17,255	7894,718	,000	1	,998	3E+007	,000	.
	HCV	17,185	42086,529	,000	1	1,000	3E+007	,000	.
	Z.n.Lues	19,725	5323,886	,000	1	,997	4E+008	,000	.
	Z.n.Borreliose	,785	40544,042	,000	1	1,000	2,192	,000	.
	Konstante	-126,266	117922,3	,000	1	,999	,000		

a. In Schritt 1 eingegebene Variablen: Koinfektionen, Z.n.HAV, Z.n.HBV, HCV, Z.n.Lues, Z.n.Borreliose.

Tabelle 33: Logistische Regression auf Korrelation von MAK mit Koinfektionen sowie durchgemachten Infektionen

	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% Konfidenzintervall für EXP(B)	
							Unterer Wert	Oberer Wert
Schritt 1 ^a								
Koinfektionen	32,344	41127,616	,000	1	,999	1E+014	,000	.
Z.n.HAV	-17,661	3612,589	,000	1	,996	,000	,000	.
Z.n.HBV	,495	1,727	,082	1	,774	1,640	,056	48,360
HCV	-3,170	40355,011	,000	1	1,000	,042	,000	.
Z.n.Lues	35,018	6070,594	,000	1	,995	2E+015	,000	.
Z.n.Borreliose	-32,344	41127,539	,000	1	,999	,000	,000	.
Konstante	51,813	114016,5	,000	1	1,000	3E+022		

a. In Schritt 1 eingegebene Variablen: Koinfektionen, Z.n.HAV, Z.n.HBV, HCV, Z.n.Lues, Z.n.Borreliose.

4.2.4 Korrelation von immunologischen Parametern und CRP mit HIV-Surrogat-Markern

Neben den Autoantikörpern wurden auch noch andere immunologische Parameter in dieser Studie bestimmt. Bei allen 64 Patienten wurden gesamt IgM, IgG, IgA, C3, C4 und CRP bestimmt. Untersucht wurde der Zusammenhang der genannten Größen mit den festen Größen CD4-Zellzahl, Viruslast, Alter und Geschlecht.

Für IgG ergab sich ein p-Wert von 0,049 für den Faktor Geschlecht und ein p-Wert von 0,015 für die CD4-Zellzahl. Die Odds-Ratio für das Geschlecht war 3,606 mit einem Konfidenzintervall von 1,004 bis 12,954. Für die CD4-Zellzahl ergab sich eine Odds-Ratio von 0,997 und ein Konfidenzintervall von 0,994 bis 0,999. Das weibliche Geschlecht und eine niedrige CD4-Zellzahl begünstigen also das Auftreten von erhöhten IgG-Werten. Die Kreuztabelle zeigt dies auch nochmals in Prozenten. 10 von 16 weiblichen Patienten (62,5%) hatten erhöhte IgG-Werte, und nur 16 von 48 männlichen Patienten (33,3%) hatten einen hohen IgG-Wert.

Die Tabelle 34 zeigt sowohl die Kreuztabelle als auch die logistische Regression der Parameter.

Tabelle 34: Kreuztabelle von IgG-Werten und Geschlecht und logistische Regression auf Korrelation von IgG-Werten mit Geschlecht, CD4-Zellzahl, Alter sowie Viruslast

		IgG g/d (In Bereiche eingeteilt)		Gesamt
		negativ	positiv	
Geschlecht	männlich	32	16	48
	weiblich	6	10	16
Gesamt		38	26	64

	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% Konfidenzintervall für EXP(B)		
							Unterer Wert	Oberer Wert	
Schritt 1 ^a	Sex	1,283	,652	3,865	1	,049	3,606	1,004	12,954
	CD4 μ l	-,003	,001	5,887	1	,015	,997	,994	,999
	HIVRNA	,000	,000	1,958	1	,162	1,000	1,000	1,000
	Alter	-,028	,028	,979	1	,323	,973	,920	1,028
	Konstante	,860	1,741	,244	1	,621	2,364		

a. In Schritt 1 eingegebene Variablen: Sex, CD4 μ l, HIVRNA, Alter.

In der Auswertung der anderen beiden Ig-Klassen IgM und IgA ergab sich für keinen der getesteten Faktoren ein signifikanter Zusammenhang. Alle p-Werte lagen oberhalb der 0,05. Die Tabellen 35 und 36 zeigen die exakten p-Werte der logistischen Regressionen von IgA und IgM.

Tabelle 35: Logistische Regression auf Korrelation von IgA mit Geschlecht, CD4-Zellzahl, Alter sowie Viruslast

	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% Konfidenzintervall für EXP(B)		
							Unterer Wert	Oberer Wert	
Schritt 1 ^a	Sex	-,918	,614	2,237	1	,135	,399	,120	1,330
	CD4 μ l	-,001	,001	1,506	1	,220	,999	,996	1,001
	HIVRNA	,000	,000	,413	1	,521	1,000	1,000	1,000
	Alter	-,021	,027	,631	1	,427	,979	,929	1,032
	Konstante	3,208	1,771	3,283	1	,070	24,738		

a. In Schritt 1 eingegebene Variablen: Sex, CD4 μ l, HIVRNA, Alter.

Tabelle 36: Logistische Regression auf Korrelation von IgM mit Geschlecht, CD4-Zellzahl, Alter sowie Viruslast

	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% Konfidenzintervall für EXP(B)		
							Unterer Wert	Oberer Wert	
Schritt 1 ^a	Sex	68,999	4478,697	,000	1	,988	9E+029	,000	.
	CD4 μ l	-,377	20,135	,000	1	,985	,686	,000	9,45E+016
	HIVRNA	,000	,030	,000	1	,998	1,000	,943	1,060
	Alter	,630	56,284	,000	1	,991	1,878	,000	1,523E+048
	Konstante	-101,327	7276,478	,000	1	,989	,000		

a. In Schritt 1 eingegebene Variablen: Sex, CD4 μ l, HIVRNA, Alter.

Für den Parameter C4-Wert ergab sich, wie schon für IgG, ein signifikanter Zusammenhang mit der Größe Geschlecht. Der p-Wert betrug 0,010 mit einer Odds-Ratio von 0,154 und einem Konfidenzintervall von 0,037 bis 0,639. Anders als bei IgG scheint hier das weibliche Geschlecht mit einem eher niedrigen C4-Wert und das männliche Geschlecht mit einem hohen Wert vergesellschaftet.

Die Tabelle 37 zeigt die genaue Auswertung.

Tabelle 37: Logistische Regression auf Korrelation von C4 mit Geschlecht, CD4-Zellzahl, Alter sowie Viruslast

	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% Konfidenzintervall für EXP(B)		
							Unterer Wert	Oberer Wert	
Schritt 1 ^a	Sex	-1,870	,726	6,644	1	,010	,154	,037	,639
	Alter	,030	,033	,844	1	,358	1,031	,966	1,099
	CD4 μ l	,003	,002	2,894	1	,089	1,003	,999	1,007
	HIVRNA	,000	,000	1,848	1	,174	1,000	1,000	1,000
	Konstante	,891	2,040	,191	1	,662	2,438		

a. In Schritt 1 eingegebene Variablen: Sex, Alter, CD4 μ l, HIVRNA.

Dieser Zusammenhang ließ sich für den C3-Wert nicht bestätigen. Die Auswertung in der Kreuztabelle mittels Fischer Exakt-Test zeigte mit einem p-Wert von 1,000 keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Geschlecht und der Höhe des C3-Wertes.

Die Tabelle 38 zeigt die gesamte Auswertung in der Kreuztabelle.

Tabelle 38: Kreuztabelle C3-Werte und Geschlecht und Exakt-Test nach Fischer

Anzahl

		C3 g/l (In Bereiche eingeteilt)			Gesamt
		erniedrigt	norm	erhöht	
Geschlecht	männlich	3	44	1	48
	weiblich	1	15	0	16
Gesamt		4	59	1	64

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)	Punkt-Wahrscheinlichkeit
Chi-Quadrat nach Pearson	,339 ^a	2	,844	1,000		
Likelihood-Quotient	,581	2	,748	1,000		
Exakter Test nach Fisher	,605			1,000		
Zusammenhang linear-mit-linear	,068 ^b	1	,795	1,000	,585	,376
Anzahl der gültigen Fälle	64					

a. 4 Zellen (66,7%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist ,25.

b. Die standardisierte Statistik ist -,260.

Die Auswertung der CRP-Werte auf Korrelation mit den genannten Faktoren ergab keinen signifikanten Zusammenhang mit diesen Größen. Der p-Wert lag immer oberhalb 0,05.

Die Tabelle 39 zeigt die genaue Auswertung mittels logistischer Regression.

Tabelle 39: Logistische Regression auf Korrelation von CRP-Wert mit CDC-Stadium, Geschlecht, Alter sowie HIV-Surrogat-Markern

	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% Konfidenzintervall für EXP(B)		
							Unterer Wert	Oberer Wert	
Schritt 1 ^a	CDC	,075	,115	,428	1	,513	1,078	,861	1,350
	Sex	-1,175	,804	2,136	1	,144	,309	,064	1,493
	Alter	-,012	,032	,132	1	,716	,988	,928	1,052
	CD4 μ l	,000	,001	,000	1	,997	1,000	,998	1,002
	HIVRNA	,000	,000	2,295	1	,130	1,000	1,000	1,000
	Konstante	,549	1,987	,076	1	,782	1,732		

a. In Schritt 1 eingegebene Variablen: CDC, Sex, Alter, CD4 μ l, HIVRNA.

5 Diskussion

5.1 Methodik

Für die vorliegende Arbeit wurden die Patientenakten von 64 Patienten der Immunologischen Ambulanz der Medizinischen Klinik I der Universität Bonn gesichtet und ausgewertet. Die Auswertung erfolgte wie im Teil „3 Patienten und Methoden“ beschrieben.

Hierbei ist zunächst einmal zu beachten, dass das Patientengut nicht auf einmal, sondern in zwei Gruppen gesichtet wurde, zuerst im Jahr 2004 und dann nochmals im Jahr 2007. Noch fehlende Werte innerhalb der ersten Gruppe wurden im Jahr 2007 noch nach bestimmt. Ein völliger Zusammenhang aller bestimmten Daten bei einem der Patienten der ersten Gruppe ist somit nicht gegeben. Inwieweit sich die Laborwerte, hier speziell die Antikörpertiter, in diesen drei Jahren verändert haben ist somit nicht nachzuvollziehen.

Einen weiteren Schwachpunkt stellt die Unvollständigkeit mehrerer Datensätze dar, die sich durch unregelmäßiges Vorstellen der Patienten in der Immunologischen Ambulanz und in zwei Fällen auch durch den Tod der jeweiligen Patienten erklärt. Besonders sind hier die Antikörpernachweise betroffen, wodurch die zu untersuchende Patientengruppe bis auf teilweise 56 Patienten dezimiert wurde.

Auch die geringe Patientenzahl von insgesamt lediglich 64 Patienten stellt eine Limitation dieser Arbeit dar. Mit einer höheren Zahl an Patienten wäre eine größere Aussagekraft möglich gewesen. Auch das Mitführen einer Kontrollgruppe hätte diese nochmals erhöht. Dies war hier auf Grund der rein explorativen Studienführung nicht möglich.

Die statistische Auswertung mit Hilfe von SPSS bedarf auch einiger Erklärungen und Kritik. Die Durchführung mehrerer Tests an ein und derselben Gruppe bringt mehrere Probleme mit sich. Ein Problem stellt die Nicht-Unabhängigkeit der Tests dar. Da es sich bei den getesteten Personen stets um die gleichen handelt, tritt ein Problem auf, falls zwei Größen, die ich in verschiedenen Tests auf Abhängigkeit von anderen Parametern prüfe, miteinander korreliert sind. Dadurch wäre der zweite Test nur eine Bestätigung des ersten, jedoch ohne neue Informationen. Ein zweites Problem ist das Multiple Testing. Auf Grund meiner begrenzten Daten müssen mit

dem einen Patientenkollektiv mehrere Tests durchgeführt werden. So werden beispielsweise bei der Durchführung von 100 Tests an einem Datensatz 5 falsch signifikante Testergebnisse generiert, aber nur, wenn immer neue Patienten getestet würden. Dies war bei dieser Arbeit jedoch nicht möglich, wodurch eine genaue Aussage über die Signifikanz hier nicht möglich ist. Dies liegt, wie schon erwähnt, an der Nicht-Unabhängigkeit der Tests.

Beide Probleme lassen sich jedoch in einer explorativen Studie wie dieser nicht, beziehungsweise kaum umgehen.

Nochmals darauf hinweisen möchte ich, dass es sich hierbei um eine explorative Studie handelt, deren Zweck es ist Beobachtungen zu präsentieren und Hypothesen zu generieren. P-Werte und Signifikanzlevel dienen hier der Wichtung der gemachten Beobachtungen und sollen einen Vergleich mit anderen Studien möglich machen.

5.2 HIV-Transmissionrisiko

Im Bonner Kollektiv gaben 56,25% der Patienten an homosexuell zu sein. 6,25% waren bisexuell, 15,63% heterosexuell, 1,56% waren an Hämophilie A erkrankt, 6,25% waren intravenös drogenabhängig, 9,38% kamen aus Endemiegebieten, und bei 4,69% war das Transmissionrisiko unklar. Diese Verteilung ähnelt den Zahlen des Robert Koch-Institutes aus dem Jahr 2006. Danach sind 60,7% aller HIV-positiven Menschen, die in Deutschland leben, homosexuell, 11,6 % heterosexuell, 11,6% sind intravenös drogenabhängig, ca. 1% leidet an Hämophilie A und 13,4% stammen aus sog. Hochprävalenzregionen.

Die hier verwendete Stichprobe ist somit, was das Transmissionrisiko angeht, im weitesten Sinne eine für Deutschland repräsentative Gruppe.

5.3 Beurteilung von CRP, BSG, Immunglobulinbestimmung und des Komplementsystems

Der CRP-Wert ist ein objektiver und reproduzierbarer Marker für einen Entzündungsprozess im Körper. Bei normaler BSG kann das CRP sogar ein besserer Wert zur Einschätzung der Entzündungssituation sein. Akute Entzündungsschübe können frühzeitig an einer Erhöhung des CRP-Wertes erkannt werden. Höchstwerte von 40-200mg/dl und mehr werden meistens nur bei bakteriellen Infektionen erreicht (Clyne und Olshaker, 1999; Jupe, 1996; Stuart und Whicher, 1988). Für die Beurteilung des aktuellen Aktivitätsgrades einer autoimmunen Entzündungsreaktion ist der Wert also von großem Interesse. Die Rolle des CRP-Wertes für die Beurteilung der HIV-Infektion ist noch immer unklar. Niedrige CRP-Werte scheinen mit einem längeren Überleben von HIV-Patienten einherzugehen (Feldman et al., 2003; Melchior et al., 1999; Süttmann et al., 1995) und können durch eine Erhöhung eine Progression der Erkrankung anzeigen (Lau et al., 2006). Eine HIV-Infektion scheint generell zu einem erhöhten CRP-Wert zu führen, unabhängig von dem Vorliegen einer anderen bakteriellen oder viralen Infektion (Noursadeghi und Miller, 2005).

In dieser Studie lag der durchschnittliche CRP-Wert bei 6,34mg/dl und hatte eine Spannweite von 0,1-81mg/dl. Im Mittel lag der CRP-Wert also oberhalb des normalen Bereiches. Der durchschnittliche CRP-Wert der HIV-negativen Bevölkerung der USA wird in der Literatur mit 1,5mg/dl angegeben (Ridker et al., 2002; Ridker, 2003) und dient hier als Referenzwert.

Die in dieser Arbeit gefundenen Werte liegen weit oberhalb der hier auf Grund des Nichtvorhandenseins einer Kontrollgruppe als Referenzbereich der normalen Bevölkerung angenommenen Werte. Die beschriebene Korrelation von CRP-Wert und fortschreitender HIV-Infektion konnte hier nicht nachvollzogen werden. Es zeigte sich weder mit dem CDC-Stadium, noch mit der CD4-Zellzahl, noch mit der HIV-Viruslast ein signifikanter Zusammenhang. Diese Aussage ist aber durch diese Studie nur bedingt zu prüfen, da es sich bei allen anderen Studien um longitudinale Studien handelt mit einem wesentlich größeren Patientengut. Vielmehr scheint es bei dem Bonner Patientengut zu einer allgemeinen Erhöhung des CRP-Wertes zu kommen. Da jedoch keine spezielle Anamnese bezüglich aktueller Infektionen in dieser Arbeit verarbeitet wurde, kann eine durch Infektionen verursachte Erhöhung nicht ausgeschlossen werden, da speziell die hohen Werte von bis zu 81mg/dl eigentlich nicht durch eine chronische Infektion zu erklären sind.

Die BSG ist als Laborparameter wesentlich unspezifischer als das CRP. Die BSG verhält sich in dieser Studie ähnlich wie das CRP. Bei 19 Patienten waren sowohl die BSG als auch das CRP erhöht. Bei insgesamt 45 von 63 Patienten (71,43%) war die BSG erhöht und lag im Mittel bei 24,44/h. Zu prüfen, inwieweit die BSG, ähnlich wie das CRP, als Prognosefaktor für den Verlauf einer HIV-Infektion dienen kann, übersteigt die Aufgabe dieser Studie. Auf Grund der relativ großen Unspezifität der BSG im Vergleich zum CRP ist es jedoch fraglich, ob eine solche Studie eine Korrelation aufzeigen würde oder nicht. Eine hohe BSG ist alleine auch schon durch die HIV-Infektion zu erklären, womit die Aussagekraft der BSG abnimmt.

Die Laborparameter IgM, IgG und IgA dienen, ähnlich wie BSG und CRP, zur Beurteilung einer Entzündung. Sie spielen jedoch eher bei der Einschätzung einer chronischen, denn einer akuten Entzündung eine Rolle. Auf Grund individuell starker Schwankungen ist die Aussagekraft dieser Werte jedoch wesentlich geringer. Wichtiger ist eigentlich die Erkennung von eventuellen Immunglobulinmangelsyndromen, die sich etwa unter einer immunsuppressiven Therapie entwickeln können. Seit mehr als 20 Jahren wird über eine Erhöhung der Immunglobulinkonzentrationen bei HIV-positiven Patienten diskutiert (Chess et al., 1984; Skokanová et al., 1993a). Vor allem beim weiblichen Geschlecht kommt es hier zu einer Erhöhung der IgG-Konzentrationen (Konstantinopoulos et al., 2007). Frühe Studien zeigten, dass es bei HIV-positiven Patienten vermehrt zum Auftreten von abnormalen Immunglobulinmustern kommt (Heriot et al., 1985). Inwieweit ein Zusammenhang besteht zwischen dem Auftreten von Plasmazell-Neoplasien und einer HIV-Infektion wird diskutiert (Kumar et al., 1994; Lallemand et al., 1998; Nosari et al., 1996; Pantanowitz et al., 2003). Hier wurde lediglich das gesamte IgM, IgA und IgG betrachtet. Somit ist eine Aussage zu monoklonalen oder oligoklonalen Gammopathien nicht möglich und war auch nicht Ziel dieser Arbeit.

Die statistische Analyse der Immunglobulinkonzentrationen ergab, dass es einen signifikanten Zusammenhang der IgG-Konzentration mit dem Geschlecht und der CD4-Zellzahl gibt. Das weibliche Geschlecht sowie niedrige CD4-Zahlen scheinen das Auftreten von erhöhten IgG-Werten zu begünstigen. Eine Korrelation zwischen erhöhtem IgG und dem weiblichen Geschlecht ist schon beschrieben worden (Konstantinopoulos et al., 2007). In derselben Arbeit wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen erhöhten IgA-Werten und dem männlichen Geschlecht beschrieben. Diese Aussage lässt sich hier nicht bestätigen. Grund könnte auch hier die wesentlich geringere Patientenzahl sein.

Der signifikante Zusammenhang der CD4-Zellzahl mit dem IgG-Wert ist interessant, jedoch ohne

weitere Konsequenzen. Der Zusammenhang zwischen erhöhten Immunglobulinen der Klassen M, G und A und HIV-Infektionen ist schon lange bekannt und wurde bereits in Studien aus den achtziger Jahren beschrieben (Nath et al., 1987) mit der Folge, dass dieser Wert als Marker für das Fortschreiten der HIV-Infektion genommen wurde. Dieser Marker wurde jedoch auf Grund höherer Aussagekraft durch die CD4-Zellzahl und vor allem aber durch die HIV-Viruslast abgelöst, die in ihrer Wertigkeit teilweise sogar die CD4-Zellzahl übertrifft.

Letztlich wurde noch das Komplementsystem untersucht. Dem Komplementsystem kommt in der Bekämpfung einer HIV-Infektion eine zentrale Rolle zu. Gegenstand der aktuellen Forschung ist es, die genauen Angriffspunkte des Komplementsystems in der Abwehr der HIV-Infektion zu untersuchen (Datta und Rappaport, 2006). Zu diesen molekularen Fragen des Komplementsystems kann hier verständlicherweise keine Aussage gemacht werden. Festzuhalten bleibt jedoch, dass vor allem der C4-Wert bei vielen Patienten erniedrigt war und sich ein signifikanter Zusammenhang ergeben hat zwischen niedrigen C4-Werten und dem weiblichen Geschlecht. Ein denkbarer Grund für die hohe Zahl erniedrigter C4-Werte (21,88%) ist der ständige Verbrauch von Komplementfaktoren durch die chronische Infektion mit HIV, ähnlich wie er bei einer Erkrankung an Lupus erythematodes beobachtet wird. Dies widerspricht einer Studie aus dem Jahr 1993, in welcher ein erhöhtes C3 und C4 für HIV-Patienten beschrieben wurde (Skokanová et al., 1993b). Eine mögliche Erklärung für diesen Unterschied könnte in der Verwendung anderer Testverfahren liegen. Ein weiterer wichtiger Faktor, der einen Unterschied erklären würde, ist die Einführung der HAART 1996. Dadurch hat sich der Verlauf einer HIV-Infektion stark geändert und mit ihr wohlmöglich auch der Verlauf des Komplementsystems innerhalb einer HIV-Infektion. Auch spielt es eine Rolle, ob es sich um eine akute Infektion mit dem HI-Virus oder schon um ein symptomatisches Stadium handelt (Speth et al., 2003)

5.4 Autoantikörperstatus allgemein

Das Auftreten von Autoantikörpern bei HIV-positiven Patienten wird schon seit vielen Jahren untersucht und gerade in den frühen 90er Jahren teils kontrovers diskutiert (Lafeuillade et al., 1993; Muller et al., 1992). Der genaue Entstehungsmechanismus von Autoantikörpern bei HIV-positiven Patienten ist auch zum jetzigen Zeitpunkt nicht völlig geklärt. In der Literatur wird eine Kreuzreaktion zwischen viralen und körpereigenen Proteinen beschrieben im Sinne eines

molekularen Mimikry, durch welches es zu einer Bildung der Autoantikörper kommt (Blackburn et al., 1991; Golding et al., 1989; Susal et al., 1992; Susal et al., 1994).

Zwischen dem Auftreten von Autoantikörpern und dem weiblichen Geschlecht besteht ein enger Zusammenhang (Cutolo, 2000; Cutolo et al., 2002; Wilder, 1998). Ein möglicher Erklärungsansatz hierfür scheint die immunmodulatorische Wirkung der verschiedenen Geschlechtshormone Östrogen, Progesteron und Androgenen sowie deren geschlechtsspezifischen Konzentrationen zu sein (Zandman-Goddard et al., 2007). Tabelle 14 zeigt, dass es einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Antikörpern und dem weiblichen Geschlecht gibt. Somit bestätigt sich in dieser Studie die Bevorzugung des weiblichen Geschlechts beim Auftreten von Autoantikörpern.

Des Weiteren zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Autoantikörpern und einem hohen Lebensalter. Dieser ist zuvor noch in keiner publizierten Arbeit für ein Kollektiv aus HIV-positiven oder HIV-negativen Patienten beschrieben worden. Ein Zusammenhang zwischen rheumatischen Erkrankungen und dem Alter ist zum Beispiel für die rheumatoide Arthritis oder den systemischen Lupus erythematodes bereits beschrieben worden, jedoch nicht in der Weise, wie hier festgestellt. Um diese Hypothese zu prüfen, sollte eine eigene Studie angelegt werden, die sich speziell mit dem Auftreten von Autoantikörpern und dem Alter befasst. Die Patientenzahl müsste dabei wesentlich höher liegen als bei dieser Studie. Eine Trennung zwischen weiblichem und männlichem Geschlecht wäre sinnvoll. Außerdem sollten auch verschiedene Altersgruppen gebildet werden, jeweils im Intervall von 5 Jahren. Pro Gruppe sollten mindestens 20 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Ebenfalls sollten zwei Kontrollgruppen mitgeführt werden, sowohl für das weibliche als auch für das männliche Geschlecht. Um weitere Einflussfaktoren zu vermeiden, sollten die Gruppen bezüglich anderer Koinfektionen und dem Erhalt einer HAART gematcht sein. Somit dürfte eine Prüfung auf Korrelation möglich sein. Diese Gruppen könnten dann auch longitudinal verfolgt werden, um eine Entstehung von Autoantikörpern zu erkennen.

In anderen Arbeiten findet sich ein Zusammenhang beschrieben zwischen der CD4-Zellzahl, der HIV-Viruslast und dem HIV-Stadium mit dem allgemeinen Auftreten von Autoantikörpern (Gentric et al., 1991; Susal et al., 1992; Zandman-Goddard und Shoenfeld, 2002). Die hier gewonnenen Daten widersprechen diesen Thesen. Hier zeigte sich weder mit der CD4-Zellzahl, noch mit der Viruslast oder dem HIV-Stadium ein signifikanter Zusammenhang. Ursächlich kann hierfür die geringe Anzahl an Patienten, eine ungenügende Schärfe der hier durchgeführten Tests

oder auch die andere Einteilung der HIV-Stadien sein. In der vorliegenden Arbeit wurde die Einteilung der CDC verwendet, in den Vergleichsarbeiten jedoch eine eigens entworfene, die sich mehr an der Aktivität und dem zeitlichen Fortschreiten der Erkrankung orientiert. Lediglich für die AK-Gruppe-1, bestehend aus ANCA, ANA, RF und aCL, fand sich ein signifikanter Zusammenhang mit dem CDC-Stadium. Diese Gruppenzusammenstellung findet sich jedoch in keiner anderen publizierten Arbeit, so dass hier entsprechende Vergleichswerte fehlen.

Des Weiteren ergab die Auswertung der Daten bezüglich des Einflusses der HAART auf das Vorkommen von Autoantikörpern ein Ergebnis, das meines Erachtens nach einer weiteren Untersuchung zugetragen werden sollte. Es stellte sich ein nicht signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Autoantikörpern und dem Erhalt einer HAART heraus. Nicht signifikant bedeutet jedoch nicht zwangsläufig, dass es keinen Zusammenhang dieser Größen gibt. Eine zu kleine Stichprobe oder ein unzureichend scharfer Test könnten auch der Grund für das Ausbleiben einer Signifikanz sein. Besonders der 95%ige-Konfidenzintervall der Odds-Ratio, der sowohl einen positiven als auch einen negativen Zusammenhang beider Parameter zulässt, sollte hier Grund für weitere Untersuchungen geben. In der Testung der einzelnen HAART-Medikamente fielen besonders NVP, LPVr und ATVr durch einen sehr großen Konfidenzintervall auf. In der Literatur findet sich zu dieser Fragestellung keine Arbeit. Es wäre in einer neuen Studie zu prüfen, inwieweit eine HAART, ähnlich wie z.B. die Interferon-Therapie bei HCV-Infizierten (Marazuela et al., 1996; Peoc'h et al., 2001), das Auftreten von Autoantikörpern fördert oder nicht. Wenn man vermeiden will, dass nicht signifikante Ergebnisse einer zu kleinen Stichprobe zugeschrieben werden, kann eine Studie mit mehr Patienten geplant werden. Die exakte Berechnung der Stichprobengröße für eine solche zukünftige Studie bei Verwendung eines logistischen Regressionsmodells mit einer festzulegenden Irrtums- und Powerwahrscheinlichkeit würde den Rahmen dieser Arbeit übersteigen. Sollte eine solche geplant sein, so liefert die vorliegende Studie die notwendigen Kenngrößen, die zur Berechnung notwendig sind. Zu bedenken wäre dabei jedoch, dass in der neueren Literatur die Verwendung der dahinterliegenden Test-Theorie für die Epidemiologie kontrovers diskutiert wird (Rothman et al., 2008). Als "Daumenregel" gilt: Eine Patientenzahl kleiner 100 sollte vermieden und ein Kollektiv von 500 Patienten angestrebt werden, da dies eine adäquate Zahl für jegliche Untersuchung darstellt. Wenn also mittels eines Programms (wie z.B. powerlog von STATA) eine Patientenzahl von weniger als 100 errechnet wird, sollte dennoch die Patientenzahl auf 100 erhöht werden um Fehler zu minimieren. Wenn mit Powerlog ein N von

110 Patienten als ausreichend berechnet wird, sind dennoch mehr Patienten einzuschließen (Long, 1997). Als Kontrollgruppe für diese Studie sollten HAART-naive Patienten dienen. Speziell sollten auch die Medikamente NVP, LPVr und ATVr untersucht werden. Eine longitudinale Studie wäre anzustreben um zu sehen, ob mit der Dauer der Therapie das Ergebnis verändert wird. Zwar stellte sich in dieser Arbeit kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Autoantikörpern und der Dauer einer HAART heraus, jedoch könnte dies, wie schon gesagt, auch an der geringen Patientenzahl oder einem Test mit zu geringer Schärfe liegen. Bei der statistischen Datenauswertung zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem allgemeinen Auftreten von Autoantikörpern und Koinfektionen als unklassifizierte Größe. In der Einzelfaktorenanalyse, in der auch die durchgemachten Infektionen berücksichtigt wurden, zeigte sich hingegen für eine durchgemachte Erkrankung an Syphilis ein signifikanter Zusammenhang und nicht für HAV, HBV, HCV, TBC und Borelliose. Beschrieben ist aber auch ein vermehrtes Auftreten von Antikörpern speziell für eine Koinfektion von HIV-Patienten mit HCV (Woitas et al., 2005). Eine Infektion mit HAV oder HBV kann im Zuge einer Chronifizierung in eine autoimmune Hepatitis übergehen, die durch das Auftreten von Antikörpern, wie etwa ANA, gekennzeichnet ist (Mikata et al., 2005; Shantha et al., 2002). Diese Ergebnisse lassen sich hier nicht bestätigen, was an der geringen Patientenzahl, aber auch an der Nicht-Chronifizierung der HBV/HAV-Infektion liegen kann. Borelliose scheint im frühen Stadium nicht zu einer Bildung von Autoantikörpern zu führen (Spiewak et al., 2004). Da jedoch kein Patient eine positive Borellien-Serologie für eine akute Infektion aufzubieten hatte, kann zu diesem Sachverhalt hier keine Aussage gemacht werden.

Ein falsch-positiver Nachweis für aCL durch eine Syphilisreaktion ist mehrfach beschrieben. Inwieweit aber dadurch das allgemeine Auftreten von Autoantikörpern gefördert wird, ist in der Literatur nicht eindeutig. Ob hier jedoch genügend medizinisches Interesse besteht für weitere Untersuchungen ist fraglich.

5.5 Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper (ANCA)

Das Vorliegen von ANCA's bei HIV-positiven Patienten ist ein Thema, das in der Literatur kontrovers diskutiert wird. Es wird sowohl von einem vermehrten Auftreten positiver ANCA-Werte bei HIV-positiven Patienten (Koderisch et al., 1990; Savige et al., 1994) als auch von

gleich hohen ANCA-Werten HIV-Positiver im Vergleich zu einem HIV-negativen Vergleichskollektiv berichtet (Chretien et al., 2003; Massabki et al., 1997). Die in der Literatur beschriebene Inzidenz variiert von 0-25%. Auffällig ist jedoch, dass gerade in den älteren Arbeiten wesentlich höhere Inzidenzen angegeben werden als in den neueren. Eine Ausnahme bildet hier eine Studie aus dem Jahre 2005, in der 25% ANCA`s bei einem Kollektiv von 41 Patienten gefunden wurden (Mertins et al., 2005). In der vorliegenden Arbeit hatten 3,6% der untersuchten Patienten einen positiven Titer für ANCA`s. Dieses Ergebnis ordnet sich eher bei den neueren Studien ein, in denen keine Erhöhung festzustellen ist.

Ein weiterer Diskussionspunkt ist eine eventuelle Abhängigkeit des Auftretens von ANCA`s von dem CDC-Stadium. Sowohl ein positiver (Habegger de Sorrentino et al., 1997; Klaassen et al., 1992; Solinger et al., 1988) als auch gar kein Zusammenhang beider Parameter wird in der Literatur diskutiert (Koderisch et al., 1990; Savige et al., 1993). Ein signifikanter Zusammenhang mit der absoluten CD4-Zellzahl wird nach neuesten Studien weitestgehend ausgeschlossen (Chretien et al., 2003). Es fand sich weder ein signifikanter Zusammenhang mit dem CDC-Stadium, noch mit der CD4-Zellzahl. Sicherlich spielt die Verwendung anderer Nachweisverfahren, vor allem in den älteren Studien, sowie die unterschiedlichen Patientenzahlen eine große Rolle bei dieser Kontroverse. Ein weiterer denkbarer Grund wäre die Einführung der HAART 1996, wodurch es zu einer Veränderung des Autoantikörperbildes bei HIV-positiven Patienten gekommen sein könnte. So scheinen in der Post-HAART-Ära die Inzidenzen der Autoantikörper bei HIV-positiven Patienten im Vergleich zur Prä-HAART-Ära erniedrigt zu sein.

Wie unter 5.5 beschrieben, ist weder ein positiver, noch ein negativer Einfluss der HAART auf den Antikörperstatus auszuschließen. Inwieweit diese Studie zur Lösung des Problems beiträgt, ist auf Grund der geringen Patientenzahl eher fraglich.

5.6 Antinukleäre Antikörper (ANA)

In der Literatur ist man über die Inzidenz der ANA`s ebenso wie bei den ANCA`s geteilter Meinung. Es wurden sowohl stark erhöhte (Massabki et al., 1997; Savige et al., 1994) als auch der Normalbevölkerung entsprechende Inzidenzen beschrieben (Chretien et al., 2003; Kulthanan et al., 2002). Die Inzidenzen schwanken dabei zwischen 3% und 23%. Auch hier scheint es

wieder, ähnlich wie bei den ANCA`s, speziell in den etwas älteren Studien zu einer höheren Anzahl an ANA`s zu kommen.

Diese Arbeit ordnet sich mit ihren Ergebnissen bei den neueren Studien ein. Mit einer Inzidenz von 3,6% ANA`s lag das Patientenkollektiv im Bereich der Normalbevölkerung. Die Inzidenz von ANA`s in der gesunden Normalbevölkerung wird mit 0-6% angegeben. Es wurde kein Zusammenhang mit dem CDC-Stadium oder der absoluten CD4-Zellzahl festgestellt. Auch hier stimmen die Ergebnisse mit der Literatur überein (Chretien et al., 2003; Cornely et al., 1999). Der momentan aktuelle Erkenntnisstand wird bestätigt.

Der hier in der logistischen Regression der ANA`s gefundene Konfidenzintervall für die Entität HIV-Viruslast bedarf noch einer kurzen Diskussion. Er lässt sowohl einen positiven als auch einen negativen Zusammenhang zu. In der Literatur wird zwar ein Zusammenhang für einige Autoantikörper mit dem CDC-Stadium oder einer symptomatischen HIV-Infektion beschrieben (Habegger de Sorrentino et al., 1997; Klaassen et al., 1992), jedoch kein Zusammenhang mit der HIV-Viruslast. Eine weitere Untersuchung wäre hier nicht unbegründet, um einen möglichen Einfluss zu klären.

Auch zu erwähnen ist das große und zudem nicht eindeutige Konfidenzintervall des Parameters Erkrankungsdauer. Es scheint, dass mit der Dauer einer Erkrankung an HIV das Auftreten der ANA`s sowohl zu- als auch abnehmen kann. In der Literatur findet sich zu diesem Thema keine Arbeit, die einen Zusammenhang, welcher Art auch immer, von Erkrankungsdauer und ANA`s beschreibt. Dieser Sachverhalt wäre in weiteren Studien zu klären.

5.7 Rheumafaktor (RF)

Über das Vorliegen von Rheumafaktoren bei HIV-positiven Patienten findet sich, bis auf eine Ausnahme, in allen Arbeiten, dass es keinen signifikanten Unterschied zur jeweils HIV-negativen Kontrollgruppe gibt. Die Inzidenzen des Rheumafaktors werden mit 3-6,9% angegeben (Chretien et al., 2003; Solinger et al., 1988; Woitas et al., 2005). Lediglich eine Studie aus dem Jahre 1987 bildet mit einem gemessenen Rheumafaktor bei 67% der untersuchten Patienten die Ausnahme (Procaccia et al., 1987). Im Bonner Patientenkollektiv zeigten 3,1% der Patienten einen positiven Nachweis des Rheumafaktors. Somit wird hier die mehrheitliche Meinung in der Literatur bestärkt. Der 1987 gemessene hohe Wert ist eventuell durch die damalige Verwendung eines

ELISA als Nachweisverfahren für den Rheumafaktor zu erklären, welcher sensitiver als die heute üblichen Latex-Verfahren ist.

Es fand sich auch eine nicht eindeutige Odds-Ratio für die Korrelation mit der CD4-Zellzahl. Sowohl ein positiver wie auch ein negativer Zusammenhang scheinen möglich. In der Literatur findet sich sowohl ein signifikanter negativer als auch kein signifikanter Zusammenhang (Chretien et al., 2003; Gentric et al., 1991). Der signifikante Zusammenhang wurde jedoch nur für eine Korrelation zwischen dem Auftreten von Autoantikörpern allgemein und der CD4-Zellzahl beschrieben. Ob diese These ohne Einschränkungen auf den Rheumafaktor übertragen werden kann ist jedoch fraglich.

Auch der Konfidenzintervall der Odds-Ratio für die Größe HIV-Viruslast ist nicht eindeutig. Ob und in welcher Weise ein Zusammenhang besteht ist nicht klar. Es finden sich in der Literatur auch keine Daten über einen eventuellen Zusammenhang. Da jedoch der medizinische Nutzen einer weiteren Untersuchung meiner Meinung nach nicht wesentlich ist, sollten hier keine weiteren speziellen Untersuchungen vorgenommen werden.

5.8 Anti-Cardiolipin-Antikörper (aCL)

In dieser Arbeit wurden bei 3,5% der Patienten aCL gefunden. Diese Zahl deckt sich mit keiner der in der Literatur gefunden Inzidenzen. Es wird generell eine erhöhte Inzidenz für aCL bei HIV-positiven Patienten beschrieben (Abuaf et al., 1997; Coll-Daroca et al., 1992; de Larrañaga et al., 1999; Massabki et al., 1997; Petrovas et al., 1999). Die Inzidenz schwankt dabei zwischen 23,3% und 74%. Diese Abweichung lässt sich durch die geringe Patientenzahl und möglicherweise durch den fehlenden Nachweis der einzelnen Ig-Klassen erklären. Des Weiteren fand sich in dieser Arbeit kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem CDC-Stadium oder absoluter CD4-Zellzahl und dem Auftreten von aCL. Diese Beobachtung wird durch andere Arbeiten bestätigt (Bernard et al., 1990; Chretien et al., 2003).

5.9 Anti-Thyreoglobulin-Antikörper (TAK)

Im Bonner Patientenkollektiv fanden sich bei 1,8% der Patienten TAK`s. In der Literatur werden Werte von bis zu 11,4% für das Vorkommen von TAK`s angegeben (Chretien et al., 2003). Die hier beobachteten Werte liegen also weit unterhalb der Vergleichsstudien. In derselben Studie wurde auch ein Zusammenhang zwischen dem weiblichen Geschlecht und TAK`s beschrieben. Auch dieses lässt sich mit den hier gewonnenen Daten nicht bestätigen. Es zeigt sich ein nicht signifikanter Zusammenhang. Dies schließt jedoch keineswegs einen Zusammenhang, wie er beschrieben wurde, aus. Mögliche Ursachen könnten ein zu unscharfer Test oder auch die schon oft genannte zu geringe Patientenzahl sein. Insgesamt zeigte aber nur ein Patient TAK`s, wodurch eine aussagekräftige statistische Analyse für diesen Wert im Allgemeinen eher fraglich erscheint.

5.10 Mikrosomale-Antikörper (MAK)

Im untersuchten Patientenkollektiv zeigte sich eine Inzidenz von MAK`s von 5,3%. In anderen Studien werden die Häufigkeiten des Auftretens mit 0 bis 8,8% angegeben (Chretien et al., 2003; Woitas et al., 2005). Die hier gemessenen Werte liegen also im mittleren Bereich der Literaturangaben. Eine Wichtung, ob eher höhere oder niedrige Werte bei HIV-Patienten vorliegen, bleibt offen.

Es fand sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer HCV-Infektion und MAK`s. Dieser Zusammenhang wurde in früheren Arbeiten beschrieben (Woitas et al., 2005). Grund dafür wird die wesentlich geringere Patientenzahl in dieser Studie im Vergleich zur Referenzstudie sein.

Andere Arbeiten beschreiben zwar auch einen Zusammenhang beider Parameter, jedoch erst nachdem eine Interferontherapie durchgeführt wurde (Marazuela et al., 1996; Peoc'h et al., 2001). Vor der Therapie lag hier eine völlig unauffällige MAK-Konstellation vor. Dieser Zusammenhang konnte hier nicht untersucht werden, da in der Anamnese und der Aktenauswertung keine Informationen über eine Interferontherapie gewonnen werden konnten.

Das allgemeine Vorliegen von Schilddrüsenantikörpern ohne genaue Unterteilung wird in der Literatur mit 6,5% angegeben (Ketsamathi et al., 2006). Im Bonner Kollektiv wurden bei 7,3%

der Patienten Schilddrüsenantikörper nachgewiesen. Diese Zahl deckt sich also mit der in der Literatur angegebenen Inzidenz.

5.11 Organmanifestation der Autoantikörper

Das vermehrte Auftreten von Autoantikörpern ist bei HIV-positiven Patienten häufig beschrieben worden, jedoch wurde hier nie eine Korrelation mit dem Auftreten spezifischer rheumatischer Erkrankungen festgestellt (Berman et al., 1988 Cornely et al., 1999; Solinger et al., 1993). Vielmehr kommt es zum Auftreten unspezifischer Symptome. Ähnliche Beobachtungen ließen sich auch in dieser Studie machen. Als Zielorgane für die Auswirkungen von Autoantikörpern dienten einmal die Schilddrüse, sowie das Muskel- und Skelettsystem.

21 der 64 Patienten (32,81%) gaben unspezifische Gelenk- oder Muskelschmerzen an, jedoch zeigt Tabelle 10, dass sich kein signifikanter Zusammenhang für das Auftreten von Muskel- oder Gelenkschmerzen und Autoantikörpern finden lässt. Das unspezifische Auftreten von Gelenk- und Muskelschmerzen ist, wenn auch in größerer Zahl, bereits in anderen Studien beschrieben worden (Kulthanan et al., 2002).

Als weiteres Zielorgan für die Manifestation autoimmuner Prozesse wurde die Schilddrüsenfunktion stellvertretend durch den TSH-Wert untersucht. Eine thyroideale Dysfunktion ist gerade bei HIV-positiven Patienten ein häufiges Symptom. Die Zahlen schwanken hier zwischen 12,6 und 16% abnormer Schilddrüsenfunktion (Ketsamathi et al., 2006; Madeddu et al., 2006). Im Bonner Kollektiv zeigte sich bei insgesamt 16,6% ein pathologischer TSH-Wert. Wie in der Literatur beschrieben, zeigte sich auch im Bonner Kollektiv ein vermehrtes Auftreten von Schilddrüsenfunktionsstörungen. Wie Abbildung 16 zeigt, fand sich jedoch kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Autoantikörpern und einer gestörten Schilddrüsenfunktion. Alle Patienten mit positivem Antikörpernachweis hatten eine normale Schilddrüsenfunktion.

Bei zwei Patienten ist mit der Diagnose Sharp-Syndrom und HLA-B27 positive Sakroiliitis eine spezifische Erkrankung des rheumatischen Formenkreises diagnostiziert worden. Alle anderen 62 Patienten hatte keine solche Diagnose, trotz Vorliegen von den hier getesteten Autoantikörpern bei 10 dieser Patienten.

Es fand sich jedoch ein signifikanter Zusammenhang von Gelenkschmerzen und Koinfektionen

mit $p=0,023$ und einer Odds-Ratio von 0,129 mit einem Konfidenzintervall von 0,022 bis 0,751. Das Fehlen einer Koinfektion scheint also das Auftreten von Gelenkschmerzen zu fördern. Dies verwundert, da doch gerade eine chronische HCV-Infektion mit Gelenkschmerzen einhergeht. Grund für dieses Ergebnis wird auch hier die zu geringe Patientenzahl sein.

5.12 Muskelschmerz und HAART

Myopathien sind ein häufiges Symptom bei HIV-positiven Patienten. Die Inzidenz wird in den Studien mit bis zu 50% angegeben. Auch in dieser Studie gaben 32,81% an unter Gelenk- oder Muskelschmerzen zu leiden.

In der Auswertung der Daten zeigte sich in der logistischen Regression zwischen dem Faktor Gelenk-/Muskelschmerz und dem Erhalt einer HAART zwar kein signifikanter Zusammenhang, jedoch fand sich ein 95%iges Konfidenzintervall, welches sowohl einen positiven, als auch einen negativen Zusammenhang möglich macht. Der Grund für diese unklare Korrelation liegt höchstwahrscheinlich an den verschiedenen Ursachen für Muskel- oder Gelenkschmerzen bei HIV-Patienten (Authier et al., 2005; Authier und Gherardi, 2006):

1. HIV-assoziierte Myopathien
2. muskuläre Komplikationen der HAART
3. opportunistische Infektionen
4. Rhabdomyolyse

Gerade die Punkte 1 und 2 zeigen auf, dass es sowohl muskuläre Schmerzen gibt, die durch die HIV-Infektion an sich verursacht werden, als auch durch HAART verursachte Muskelschmerzen. Die HIV-assoziierten Myopathien werden unter HAART besser, wo hingegen die HAART-induzierten Schmerzen sich unter einer weiteren Therapie noch weiter verschlimmern würden. In der Anamnese war jedoch eine genaue Unterscheidung beider Entitäten nicht möglich bzw. wurde nicht angestrebt. Dies sollte der Grund für den so großen und wenig eindeutigen Konfidenzintervall sein.

Zusammenfassung

In der Literatur ist ein Zusammenhang zwischen einer HIV-Infektion und einem vermehrten Auftreten von Autoantikörpern beschrieben. Inwieweit ein Zusammenhang der Autoantikörper mit einer rheumatologischen Manifestation besteht ist jedoch unklar.

In der vorliegenden Arbeit wurden 64 HIV-positive Patienten der Immunologischen Ambulanz der Bonner Universitätsklinik auf das Vorliegen rheumatologischer Erkrankungen untersucht. Hierzu wurden die Autoantikörper ANA, ANCA, MAK, TAK, aCL und RF bestimmt und spezielle Fragebögen bezüglich der Manifestation rheumatologischer Erkrankungen ausgefüllt, wobei hier ein besonderes Augenmerk auf Muskel- bzw. Gelenkschmerzen gelegt wurde. Das Vorkommen von Autoantikörpern und körperlichen Beschwerden wurde auf Korrelation mit HIV-spezifischen Laborparametern sowie dem Erhalt einer HAART untersucht.

21 der 64 Patienten (32,81%) klagten in der Anamnese über Muskel- oder Gelenkschmerzen. Keiner erfüllte die ACR-Kriterien zur Diagnose einer rheumatoiden Arthritis. Es fand sich hier kein Zusammenhang zwischen Muskel- oder Gelenkschmerzen und dem Auftreten von Autoantikörpern jeglicher Art. Auch fand sich kein signifikanter Zusammenhang von CD4-Zellzahl, CDC-Stadium oder HIV-Viruslast und dem vermehrten Auftreten von Autoantikörpern. Ein signifikanter Zusammenhang fand sich für CD4-Zellzahl und IgG-Werte ($p=0.015$), sowie für Alter ($p=0.018$) und Geschlecht ($p=0.026$) mit einem vermehrten Auftreten von Autoantikörpern. Kein signifikanter Zusammenhang ergab sich für den Erhalt einer HAART und dem Auftreten von Autoantikörpern ($p=0.725$), sowie für das Vorliegen einer Koinfektion und einem positiven Autoantikörpernachweis ($p=0.852$).

Das Auftreten von Muskel- oder Gelenkschmerzen war mit 32,81% das häufigste Symptom dieses Patientenkollektives. Das allgemeine Auftreten von Autoantikörpern war mit 18,97% höher als in der Allgemeinbevölkerung. Es zeigte sich in dieser kleinen Patientengruppe jedoch weder ein Zusammenhang zwischen HIV-Surrogat-Markern und dem Auftreten einer rheumatologischen Erkrankung, noch mit dem vermehrten Auftreten von Autoantikörpern.

Literaturverzeichnis

Abuaf N, Laperche S, Rajoely B, Carsique R, Deschamps A, Rouquette AM, Barthet C, Khaled Z, Marbot C, Saab N, Rozen J, Girard PM, Rozenbaum W. Autoantibodies to phospholipids and to the coagulation proteins in AIDS. *Thromb Haemost* 1997; 77: 856-861

Albert LJ, Inman RD. Molecular mimicry and autoimmunity.
N Engl J Med 1999; 341: 2068-2074

Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healey LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315-324

Authier FJ, Chariot P, Gherardi RK. Skeletal muscle involvement in human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy (HAART).
Muscle Nerve 2005; 32: 247-260

Authier FJ, Gherardi RK. Muscular complications of human immunodeficiency virus (HIV) infection in the era of effective anti-retroviral therapy. *Rev Neurol (Paris)* 2006; 162: 71-81

Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, Dautet C, Axler-Blin C, Vézinet-Brun F, Rouzioux C, Rozenbaum W, Montagnier L. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983; 220: 868-871

Barrington R, Zhang M, Fischer M, Carroll MC. The role of complement in inflammation and adaptive immunity. *Immunol Rev* 2001; 180: 5-15

Berman A, Espinoza LR, Diaz JD, Aguilar JL, Rolando T, Vasey FB, Germain BF, Lockey RF. Rheumatic manifestations of human immunodeficiency virus infection.
Am J Med 1988; 85: 59-64

Bernard C, Exquis B, Reber G, de Moerloose P. Determination of anti-cardiolipin and other antibodies in HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1990; 3: 536-539

Blackburn R, Clerici M, Mann D, Lucey DR, Goedert J, Golding B, Shearer GM, Golding H. Common sequence in HIV-1 and HLA class II beta chains can generate crossreactive autoantibodies with immunosuppressive potential early in the course of HIV-1 infection. *Adv Exp Med Biol* 1991; 303: 63-69

Brinkman K, Smeitink JA, Romijn JA, Reiss P. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy. *Lancet* 1999; 354: 1112-1115

Broder S, Gallo RC. A pathogenic retrovirus (HTLV-III) linked to AIDS. *N Engl J Med* 1984; 311: 1292-1297

Castro KG, Lieb S, Jaffe HW, Narkunas JP, Calisher CH, Bush TJ, Witte JJ. Transmission of HIV in Belle Glade, Florida: lessons for other communities in the United States. *Science* 1988; 239: 193-197

Center for Disease Control, (1981a): Pneumocystis pneumonia - Los Angeles.
<http://www.cdc.gov/hiv/resources/reports/mmwr/pdf/mmwr05jun81.pdf>
(Zugriffsdatum: 18.09.2006)

Center for Disease Control, (1981b): Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men-New York City and California.
<http://www.cdc.gov/hiv/resources/reports/mmwr/pdf/mmwr04jul81.pdf>
(Zugriffsdatum: 18.09.2006)

Center for Disease Control, (1981c): Follow-up on Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia.
<http://www.cdc.gov/hiv/resources/reports/mmwr/pdf/mmwr28aug81.pdf>
(Zugriffsdatum: 18.09.2006)

Chess Q, Daniels J, North E, Macris NT. Serum immunoglobulin elevations in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): IgG, IgA, IgM and IgD. *Diagn Immunol* 1984; 2: 148-153

Chretien P, Monier JC, Oksman F, San Marco M, Escande A, Goetz J, Cohen J, Baquey A, Humbel RL, Sibilia J. Autoantibodies and human immunodeficiency viruses infection: a case-control study. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: 210-212

Clyne B, Olshaker JS. The C-reactive protein. *J Emerg Med* 1999; 17: 1019-1025

Coll Daroca J, Gutiérrez-Cebollada J, Yazbeck H, Bergés A, Rubiés-Prat J. Anticardiolipin antibodies and acquired immunodeficiency syndrome: prognostic marker or association with HIV infection? *Infection* 1992; 20: 140-142

Concorde: MRC/ANRS randomised double-blind controlled trial of immediate and deferred zidovudine in symptom-free HIV infection. Concorde Coordinating Committee. *Lancet* 1994; 343: 871-881

Cooper DA, Gold J, Maclean P, Donovan B, Finlayson R, Barnes TG, Michelmore HM, Brooke P, Penny R. Acute AIDS retrovirus infection. Definition of a clinical illness associated with seroconversion. *Lancet* 1985; 1: 537-540

Cornely OA, Hauschild S, Weise C, Csernok E, Gross WL, Salzberger B, Fatkenheuer G, Diehl V, Schrappe M. Seroprevalence and disease association of antineutrophil cytoplasmic autoantibodies and antigens in HIV infection. *Infection* 1999; 27: 92-96

Cutolo M. Sex hormone adjuvant therapy in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2000; 26: 881-895

Cutolo M, Villaggio B, Craviotto C, Pizzorni C, Seriola B, Sulli A. Sex hormones and rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2002; 1: 284-289

Datta PK, Rappaport J. HIV and complement: hijacking an immune defense.

Biomed Pharmacother 2006; 60: 561-568

de Larrañaga GF, Forastiero RR, Carreras LO, Alonso BS. Different types of antiphospholipid antibodies in AIDS: a comparison with syphilis and the antiphospholipid syndrome.

Thromb Res 1999; 96: 19-25

Feldman JG, Goldwasser P, Holman S, DeHovitz J, Minkoff H. C-reactive protein is an independent predictor of mortality in women with HIV-infection.

J Acquir Immune Defic Syndr 2003; 32: 210-214

Friedland GH, Saltzman BR, Rogers MF, Kahl PA, Lesser ML, Mayers MM, Klein RS. Lack of transmission of HTLV-III/LAV infection to household contacts of patients with AIDS or AIDS-related complex with oral candidiasis. N Engl J Med 1986; 314: 344-349

Friedland G, Kahl P, Saltzman B, Rogers M, Feiner C, Mayers M, Schable C, Klein RS. Additional evidence for lack of transmission of HIV infection by close interpersonal (casual) contact. AIDS 1990; 4: 639-644

Gallo RC, Salahuddin SZ, Popovic M, Shearer GM, Kaplan M, Haynes BF, Palker TJ, Redfield R, Oleske J, Safai B, White G, Foster P, Markham PD. Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS.

Science 1984; 224: 500-503

Gentric A, Blaschek M, Julien C, Jouquan J, Pennec Y, Berthelot JM, Mottier D, Casburn-Budd R, Youinou P. Nonorganspecific autoantibodies in individuals infected by type 1 human immunodeficiency virus. Clin Immunol Immunopathol 1991; 59: 487-494

Golding H, Shearer GM, Hillman K, Lucas P, Manischewitz J, Zajac RA, Clerici M, Gress RE, Boswell RN, Golding B. Common epitope in human immunodeficiency virus (HIV) I-gp41 and HLA class II elicits immunosuppressive autoantibodies capable of contributing to immune dysfunction in HIV I infected individuals. J Clin Invest 1989; 83: 1430-1435

Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, Weisman JD, Fan PT, Wolf RA, Saxon A. Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. N Engl J Med 1981; 305: 1425-1431

Habegger de Sorrentino A, Motta P, Iliovich E, Sorrentino AP. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in patients with symptomatic and asymptomatic HIV infection. Medicina (B Aires) 1997; 57: 294-298

Heriot K, Hallquist AE, Tomar RH. Paraproteinemia in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) or lymphadenopathy syndrome (LAS). Clin Chem 1985; 31: 1224-1226

Herrmann M, Voll RE, Kalden JR. Etiopathogenesis of systemic lupus erythematosus. Immunol Today 2000; 21: 424-426

Hoffman C, Rockstroh JK, Kamps BS. In: Hoffman C, Rockstroh JK, Kamps BS, Hrsg. HIV.net 2006. Wuppertal: Steinhäuser Verlag, 2006: 33

Jupe D. The acute phase response and laboratory testing. Aust Fam Physician 1996; 25: 324-329

Kalden JR, Baenkler HW. In: Kalden JR, Hrsg. Klinische Rheumatologie. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag, 1988: 15-16

Ketsamathi C, Jongjaroenprasert W, Chailurkit LO, Udomsubpayakul U, Kiertiburanakul S. Prevalence of thyroid dysfunction in Thai HIV-infected patients. Curr HIV Res 2006; 4: 463-467

Klaassen RJ, Goldschmeding R, Dolman KM, Vlekke AB, Weigel HM, Eeftinck Schattenkerk JK, Mulder JW, Westedt ML, von dem Borne AE. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies in patients with symptomatic HIV infection. Clin Exp Immunol 1992; 87: 24-30

Koderisch J, Andrassy K, Rasmussen N, Hartmann M, Tilgen W. "False-positive" anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in HIV infection. *Lancet* 1990; 335: 1227-1228

Kolostova K, Cerna M, Anel M. Association of HLA molecules with autoimmune diseases. *Cas Lek Cesk* 2002; 141: 755-762

Konstantinopoulos PA, Dezube BJ, Pantanowitz L, Horowitz GL, Beckwith BA. Protein electrophoresis and immunoglobulin analysis in HIV-infected patients. *Am J Clin Pathol* 2007; 128: 596-603

Kulthanan K, Jiamton S, Omcharoen V, Linpiyawan R, Ruangpeerakul J, Sivayathorn A. Autoimmune and rheumatic manifestations and antinuclear antibody study in HIV-infected Thai patients. *Int J Dermatol* 2002; 41: 417-422

Kumar S, Kumar D, Schnadig VJ, Selvanayagam P, Slaughter DP. Plasma cell myeloma in patients who are HIV-positive. *Am J Clin Pathol* 1994; 102: 633-639

Lackritz EM, Satten GA, Aberle-Grasse J, Dodd RY, Raimondi VP, Janssen RS, Lewis WF, Notari EP 4th, Petersen LR. Estimated risk of transmission of the human immunodeficiency virus by screened blood in the United States. *N Engl J Med* 1995; 333: 1721-1725

Lafeuillade A, Ritter J, Pellegrino P, Quilichini R, Monier JC. Lack of antinuclear antibodies during HIV infection. *AIDS* 1993; 7: 893-902

Lallemand F, Fritsch L, Cywiner-Golenzer C, Rozenbaum W. Multiple myeloma in an HIV-positive man presenting with primary cutaneous plasmacytomas and spinal cord compression. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 506-508

Lau B, Sharrett AR, Kingsley LA, Post W, Palella FJ, Visscher B, Gange SJ. C-reactive protein is a marker for human immunodeficiency virus disease progression. *Arch Intern Med* 2006; 166: 64-70

Lentz AK, Feezor RJ. Principles of immunology. *Nutr Clin Pract* 2003; 18: 451-460

Long JS. In: Long JS, Hrsg. *Regression Models for Categorical and Limited Dependent Variables*. Thousand Oaks: SAGE Publications Inc, 1997

Madeddu G, Spanu A, Chessa F, Calia GM, Lovigu C, Solinas P, Mannazzu M, Falchi A, Mura MS, Madeddu G. Thyroid function in human immunodeficiency virus patients treated with highly active antiretroviral therapy (HAART): a longitudinal study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 64: 375-383

Marazuela M, García-Buey L, González-Fernández B, García-Monzón C, Arranz A, Borque MJ, Moreno-Otero R. Thyroid autoimmune disorders in patients with chronic hepatitis C before and during interferon-alpha therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 44: 635-642

Massabki PS, Accetturi C, Nishie IA, da Silva NP, Sato EI, Andrade LE. Clinical implications of autoantibodies in HIV infection. *AIDS* 1997; 11: 1845-1850

Melchior JC, Niyongabo T, Henzel D, Durack-Bown I, Henri SC, Boulier A. Malnutrition and wasting, immunodepression, and chronic inflammation as independent predictors of survival in HIV-infected patients. *Nutrition* 1999; 15: 865-869

Mertins G, Kuntzen T, Potthoff AV, Rockstroh J, Altmeyer P, Brockmeyer NH, Competence Network HIV and AIDS. Spectrum of autoimmune phenomena in HIV-infected individuals: a pilot study. *Eur J Med Res*. 2005; 10: 102

Mikata R, Yokosuka O, Imazeki F, Fukai K, Kanda T, Saisho H. Prolonged acute hepatitis A mimicking autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 3791-3793

Muller S, Richalet P, Laurent-Crawford A, Barakat S, Rivière Y, Porrot F, Chamaret S, Briand JP, Montagnier L, Hovanessian A. Autoantibodies typical of non-organ specific autoimmune diseases in HIV- seropositive patients. *AIDS* 1992; 6: 933-942

Nath N, Wunderlich C, Darr FW 2nd, Douglas DK, Dodd RY. Immunoglobulin level in donor blood reactive for antibodies to human immunodeficiency virus.

J Clin Microbiol 1987; 25: 364-369.

Nolan D. Metabolic complications associated with HIV protease inhibitor therapy.

Drugs 2003; 63: 2555-2574.

Nosari AM, Landonio G, Cantoni S, Errante D, Volonterio A, Morra E. Multiple myeloma associated to HIV infection: report of two patients. Eur J Haematol 1996; 56: 98-99

Noursadeghi M, Miller RF. Clinical value of C-reactive protein measurements in HIV-positive patients. Int J STD AIDS 2005; 16: 438-441

Oldstone MB. Molecular mimicry and immune-mediated diseases.

FASEB J 1998; 12: 1255-1265

Pantanowitz L, Dezube BJ. Multiple myeloma and HIV infection: casual or causal coincidence?

AIDS Read 2003; 13: 386-387

Peoc'h K, Dubel L, Chazouillères O, Ocwieja T, Duron F, Poupon R, Johanet C. Polyspecificity of antimicrosomal thyroid antibodies in hepatitis C virus-related infection.

Am J Gastroenterol 2001; 96: 2978-2983

Petrovas C, Vlachoyiannopoulos PG, Kordosis T, Moutsopoulos M. Anti-phospholipid antibodies in HIV infection and SLE with or without anti-phospholipid syndrome: comparisons of phospholipid specificity, avidity and reactivity with beta2-GPI.

J Autoimmun 1999; 13: 347-535

Procaccia S, Lazzarin A, Colucci A, Gasparini A, Forcellini P, Lanzanova D, Foppa CU, Novati R, Zanussi C. IgM, IgG and IgA rheumatoid factors and circulating immune complexes in patients with AIDS and AIDS-related complex with serological abnormalities.

Clin Exp Immunol 1987; 67: 236-244

Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events.

N Engl J Med 2002; 347: 1557-1565

Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. Circulation 2003; 107: 363-369

Robert Koch-Institut, 2006: Epidemiologisches Bulletin, 24.November 2006/ Nr.47.

http://www.rki.de/cln_091/nn_208946/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2006/47__06,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/47_06.pdf (Zugriffsdatum: 20.12.2006)

Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. In: Rothman KJ, Greenland S, Lash TL, Hrsg. Modern Epidemiology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008

Savige JA, Chang L, Crowe SM. Anti-neutrophil cytoplasm antibodies in HIV infection.

Adv Exp Med Biol 1993; 336: 349-352.

Savige JA, Chang L, Horn S, Crowe SM. Anti-nuclear, anti-neutrophil cytoplasmic and anti-glomerular basement membrane antibodies in HIV-infected individuals. Autoimmunity 1994; 18: 205-211

Shantha S, Thyagarajan SP, Premavathy RK, Sukumar RG, Mohan KV, Palanisamy KR, Rajasambandam P. Correlation of autoimmune reactivity with hepatitis B and C virus (HBV and HCV) infection in histologically proven chronic liver diseases.

Indian J Med Microbiol 2002; 20: 12-15

Siliciano JD, Kajdas J, Finzi D, Quinn TC, Chadwick K, Margolick JB, Kovacs C, Gange SJ, Siliciano RF. Long-term follow-up studies confirm the stability of the latent reservoir for HIV-1 in resting CD4+ T cells. Nat Med 2003; 9: 727-8.

Skokanová V, Kamínková J, Vacek Z, Stanková M. Immunologic study in HIV-positive patients. Hypergammaglobulinemia in HIV infection.

Cas Lek Cesk (1993a); 132: 369-372

Skokanová V, Kamínková J, Vacek Z, Stanková M. Immunologic follow-up of HIV-positive patients. C3, C4 complement components during HIV infection.

Cas Lek Cesk (1993b); 132: 526-528

Solinger AM, Adams LE, Friedman-Kien AE, Hess EV. Acquired immune deficiency syndrome (AIDS) and autoimmunity--mutually exclusive entities?

J Clin Immunol 1988; 8: 32-42

Solinger AM, Hess EV. Rheumatic diseases and AIDS--is the association real?

J Rheumatol 1993; 20: 678-683

Speth C, Stoiber H, Dierich MP. Complement in different stages of HIV infection and pathogenesis. Int Arch Allergy Immunol 2003; 130: 247-257

Spiewak R, Stojek NM, Chmielewska-Badora J. Antinuclear antibodies are not increased in the early phase of Borrelia infection. Ann Agric Environ Med 2004; 11:145-148

Stuart J, Whicher JT. Tests for detecting and monitoring the acute phase response.

Arch Dis Child 1988; 63: 115-117

Susal C, Daniel V, Oberg H-H, Terness P, Huth-Kuhne A, Zimmerman R, Opelz G. Striking inverse association of IgG-anti-Fab antibodies and CD4 cell counts in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)/AIDS-related complex. Blood 1992; 79: 954-957

Susal C, Oberg H-H, Daniel V, Dorr C, Terness P, Huth-Kuhne A, Zimmermann R, Opelz G. Isotypes and IgG subclasses of anti-Fab antibodies in human immunodeficiency virus-infected hemophilia patients. Vox Sang 1994; 66: 37-45

Süttmann U, Ockenga J, Selberg O, Hoogestraat L, Deicher H, Müller MJ. Incidence and prognostic value of malnutrition and wasting in human immunodeficiency virus-infected outpatients. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995; 8: 239-246

Tiwari J, Terasaki P. *HLA and Disease Associations*. Berlin: Springer, 1985

UNAIDS, 2006: Die AIDS-Epidemie. Statusbericht: Dezember 2006.

http://data.unaids.org/pub/EpiReport/2006/2006_EpiUpdate_de.pdf (Zugriffsdatum: 12.01.2007)

Ward PA. Role of the complement in experimental sepsis. *J Leukoc Biol* 2008; 83: 467-470

Wilder RL Hormones, pregnancy, and autoimmune diseases.

Ann N Y Acad Sci 1998 ; 840: 45-50

Woitars RP, Stoschus B, Terjung B, Vogel M, Kupfer B, Brackmann HH, Rockstroh JK, Sauerbruch T, Spengler U. Hepatitis C-associated autoimmunity in patients coinfecting with HIV. *Liver Int* 2005; 25: 1114-1121

Worobey M, Santiago ML, Keele BF, Ndjango JB, Joy JB, Labama BL, Dheda A, Rambaut A, Sharp PM, Shaw GM, Hahn BH. Origin of AIDS: contaminated polio vaccine theory refuted.

Nature 2004; 428: 820

Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. HIV and autoimmunity.

Autoimmun Rev 2002; 1: 329-337

Zandman-Goddard G, Peeva E, Shoenfeld Y. Gender and autoimmunity.

Autoimmun Rev 2007; 6: 366-372

Zhu T, Korber BT, Nahmias AJ, Hooper E, Sharp PM, Ho DD. An African HIV-1 sequence from 1959 and implications for the origin of the epidemic.

Nature 1998; 391: 531-532.

Danksagung

Ein großer Dank gilt:

- Prof. Dr. med. J. Rockstroh für die Überlassung dieses Themas und die Unterstützung bei der Umsetzung
- Esther Voigt für stetige Unterstützung und Hilfe bei der Gewinnung neuer Patienten
- Dem ganzen Team der Immunologischen Ambulanz Bonn für die viele Hilfe
- Guido Lüchters für die Unterstützung in der Datenauswertung mittels SPSS
- Meinen Eltern für die Unterstützung
- Linda für alles