

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|-----------|
| Abkürzungen | 6 |
| 1. Einleitung | |
| 1.1 "Primary HIV Infection" (PHI) oder "Akutes HIV-Syndrom" | 8 |
| 1.2 Klinik | 12 |
| 1.3 Diagnostik | 15 |
| 1.4 Die Biologie der HIV-1 Expansion in der akuten Infektionsphase | 17 |
| 1.5 Immunologie der akuten HIV-1 Infektion | 21 |
| 1.5.1 Antwort der zytotoxischen CD8+ T-Lymphozyten (CTL) | 21 |
| 1.5.2 Immunantwort der CD4+ Zellen | 25 |
| 1.6 Genetisch prädiktive Faktoren des HIV-1 Erkrankungsverlaufs | 28 |
| 1.6.1 HLA-System | 29 |
| 1.6.2 CCR5 Δ 32-Polymorphismus | 30 |
| 1.6.3 SDF-1 Polymorphismus | 31 |
| 1.6.4 CCR2-64I-Polymorphismus | 32 |
| 1.7 "Time to hit – early and hard" ?! | 33 |
| 1.7.1 Frühe Therapie? – Internationale Richtlinien im Vergleich. | 35 |
| 1.7.2 HAART während der akuten HIV-1 Infektion. Welches Regime? | 37 |
| 1.7.3 Erwarteter Effekt einer antiretroviralen Therapie | 38 |
| 2. Fragestellung und Zielsetzung | 40 |
| 3. Material und Methoden | |
| 3.1 Material | 41 |
| 3.2 Methoden | 44 |
| 3.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien | 44 |
| 3.2.2 Patientengut | 45 |
| 3.2.3 Blutentnahme | 45 |
| 3.2.4 HIV-Therapie | 45 |
| 3.2.5 Gewinnung von mononukleären Blutzellen mittels Dichtegradienten-Zentrifugation | 47 |
| 3.2.6 Bestimmung von Zellzahl und Viabilität | 47 |
| 3.2.7 Einfrieren der Zellen | 48 |
| 3.2.8 Versand | 48 |
| 3.2.9 Bestimmung relevanter Marker der HIV Infektion | 48 |
| 3.2.10 HLA-Allel Klasse I und II Bestimmung | 49 |
| 3.2.11 Chemokin- und Zytokinrezeptorpolymorphismen | 50 |
| 3.2.12 Synthetisierung der HIV-1 Peptide | 50 |

| | |
|---|----|
| 3.2.13 Auftauen der Zellen | 51 |
| 3.2.14 IFN- γ Elispot | 51 |
| 3.2.15 Intracellular cytokine and surface staining (ICS) -Durchflusszytometrie | 52 |
| 3.2.16 CD107a assay | 57 |
| 3.1.17 Carboxyfluoresceindiacetatesuccinimidylester (CFSE)- Proliferationsassay | 58 |
| 3.1.18 Sequenzierung des gag- Gens bei #7298 | 59 |
| 3.1.19 Statistische Analyse | 60 |

4. Ergebnisse

| | |
|---|-----------|
| 4.1 Studienkohorte | 61 |
| 4.1.1 Zusammensetzung der Studienkohorte | 61 |
| 4.1.2 Antiretrovirale Therapie | 65 |
| 4.2 Einfluss einer Kurztherapie mit HAART während der akuten HIV-1 Infektion auf den longitudinalen Verlauf der HIV-1 Viruslast | 66 |
| 4.3 Einfluss einer Kurztherapie mit HAART während der akuten HIV-1 Infektion auf den longitudinalen Verlauf der CD4+ T-Zellzahl | 70 |
| 4.4 Der Einfluss einer antiretroviralen Therapie auf die Ausbildung einer IFN-γ Immunantwort der CD8+ T-Lymphozyten | 72 |
| 4.5 Longitudinale Analyse der CD107a Immunantwort der CD8+ T Lymphozyten gegen HIV-1 spezifische Peptide in Abhängigkeit einer antiretroviralen Frühtherapie | 80 |
| 4.6 Einfluss einer antiretroviralen Therapie auf den longitudinalen Verlauf der Interleukin-2 Immunantwort von CD8+ T-Lymphozyten | 84 |
| 4.7 Einfluss einer kurzzeitigen antiretroviralen Therapie auf die Differenzierungs- und Reifungsfähigkeit der IFN-γ sezernierenden HIV-1 spezifischen CD8+ T-Lymphozyten | 85 |
| 4.8 Longitudinaler Effekt einer antiretroviralen Frühtherapie auf die Funktion der CD4+ T-Lymphozyten | 91 |
| 4.9 Effekt einer antiretroviralen Frühtherapie auf den longitudinalen Verlauf der IL-2 Sekretion von CD4+ T Lymphozyten | 93 |
| 4.10 Darstellung der veränderten IFN-γ Sekretion und Antwort der CD4+ T Lymphozyten durch eine antiretrovirale Therapie in der akuten HIV-1-Infektion | 94 |
| 4.11 Veränderungen der Sekretionsfähigkeit der Subpopulation der IFN-γ/IL-2 doppelpositiven CD4+ T-Lymphozyten durch eine antiretrovirale Frühtherapie | 96 |

| | |
|---|------------|
| 4.12 Veränderung der Proliferationsfähigkeit von CD4+ und CD8+T-Lymphozyten im Zeitverlauf in Abhängigkeit einer antiretroviralen Therapie | 98 |
| 4.13 Sonderfall Patient #7298 | 99 |
| 5. Diskussion | |
| 5.1 Bewertung der angewandten Methodik und Fehleranalyse | 106 |
| <i>5.1.1 Bewertung der Studienpopulation</i> | <i>106</i> |
| <i>5.1.2 Stellenwert des IFN-γ Elispots</i> | <i>108</i> |
| <i>5.1.3 Stellenwert der Durchflusszytometrie (ICS)</i> | <i>109</i> |
| <i>5.1.4 Bewertung des Carboxyfluorescein diacetate succinimidyl ester (CFSE) Proliferationsassay</i> | <i>110</i> |
| <i>5.1.5 Stellungnahme zum CD107a assay</i> | <i>110</i> |
| <i>5.1.6 Stellungnahme zur Polymerase Kettenreaktion (PCR)</i> | <i>111</i> |
| 5.2 Diskussion und Bewertung der Ergebnisse | 112 |
| <i>5.2.1 Bewertung der klinischen Ergebnisse –Viruslast und CD4+ Zahl</i> | <i>113</i> |
| <i>5.2.2 IFN-γ Sekretion der CD8+ T-Lymphozyten</i> | <i>115</i> |
| <i>5.2.3 Ergebnisse zur Maturationsfähigkeit der CD8+ T Lymphozyten</i> | <i>118</i> |
| <i>5.2.4 Immunantwort der CD4+ T-Lymphozyten</i> | <i>120</i> |
| 5.3 Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse und Ausblick | 122 |
| 6. Zusammenfassung | 126 |
| 7. Literatur | 128 |
| 8. Danksagung | 150 |
| 9. Lebenslauf | 152 |