

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

-Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin-

Abteilung Klinische Forschung

Leiter: Prof. Dr. Gerd D. Burchard

Betreuer: Prof. Dr. Gerd D. Burchard

Prävalenz von *Helicobacter pylori* in einer Kohorte von HIV-Patienten in Kumasi, Ghana unter Berücksichtigung gastrointestinaler Symptome, CD4-Zellzahl, WHO Stadium und Viruslast

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von:

Mareike Soltau

aus Hamburg

Hamburg 2015

Angenommen von der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 12.10.2015

Veröffentlicht mit Genehmigung der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. G. Burchard

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Dr. R. Kobbe

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1 HIV	1
1.1.1 HIV Struktur und Morphologie	2
1.1.2 HIV Replikationszyklus.....	2
1.1.3 HIV Krankheitsverlauf.....	4
1.1.4 Pathophysiologie der HIV-Infektion	6
1.1.5 Klinische Surrogatparameter für die HIV-1 Progression.....	8
1.1.6 HIV Epidemiologie.....	8
1.1.7 HIV in Afrika	8
1.1.8 Coinfektionen und HIV-1 Progression	10
1.1.9 HIV und Mikrobielle Translokation.....	11
1.2 Helicobacter pylori.....	12
1.2.1 Bedeutung von H. pylori in Entwicklungsländern	15
1.2.2 Zusammenhang zwischen der Infektion mit H. pylori und der HIV-Infektion	16
1.3 Fragestellung.....	18
2. Methoden.....	19
2.1 Studienteilnehmer	19
2.2 Blutproben.....	19
2.3 Dicker Tropfen und Blutausstriche	20
2.4 Isolierung von mononukleären Zellen des peripheren Blutes (PBMC)	20
2.5 Durchflusszytometrie (Flow cytometry).....	21
2.6 Stuhlpräparation und DNA Extraktion.....	23
2.7 Stuhlmikroskopie	24
2.8 Enzymimmunoassay zum Nachweis von H. Pylori Antigen im Stuhl.....	24
2.9 Datenmanagement und statistische Auswertung	25

3. Ergebnisse.....	26
3.1 Patientenkollektiv	26
3.1.1 Prävalenz der H. pylori Infektion in der untersuchten HIV Kohorte	28
3.2 Zusammenhang der H. pylori Infektion mit gastrointestinalen Symptomen	28
3.2.1 Zusammenhang der H. pylori Infektion mit dem Auftreten von Bauchschmerzen	29
3.2.2 Zusammenhang H. pylori Infektion mit Übelkeit und Erbrechen	29
3.2.3 Zusammenhang der H. pylori Infektion mit Diarrhoen	30
3.2.4 Zusammenhang der H. pylori Infektion mit chronischen Diarrhoen	31
3.2.5 Zusammenhang der H. pylori Infektion mit Appetitverlust	31
3.2.6 Zusammenhang der H. pylori Infektion mit dem Gewichtsverlust der untersuchten Patienten	31
3.3 Deskriptive Beschreibung des WHO Stadiums in Zusammenhang mit einer H. pylori Infektion	32
3.4 Deskriptive Beschreibung des WHO Stadiums in Zusammenhang mit einer gastrointestinalen Parasiten Infektion	33
3.5 Beeinflusst die Infektion mit H. pylori den Immunstatus, gemessen an CD4- Zellzahl und Viruslast der HIV-Patienten?	34
3.5.1 Zusammenhang der H. pylori Infektion mit der CD4-Zellzahl	34
3.5.2 Zusammenhang der H. pylori Infektion mit der Viruslast der HIV- Patienten	35
3.6 Zusammenhang der H. pylori Infektion mit der Prävalenz gastrointestinaler Parasiten	36
3.7 Gastrointestinale Parasiten Infektion	36
3.7.1 Prävalenz der Infektion mit gastrointestinalen Parasiten	37
3.7.2 Zusammenhang der Infektion mit gastrointestinalen Parasiten und dem Body mass Index (BMI)	37
3.7.3 Zusammenhang der H. pylori Infektion und dem Auftreten einer Anämie	38
4. Diskussion	39

4.1 HIV und H. pylori Coinfektion	40
4.2 Zusammenhang zwischen Höhe der CD4 Zellzahlen und der H. pylori Prävalenz	42
4.3 Zusammenhang der H. pylori Infektion mit dem Auftreten gastrointestinaler Symptome sowie der HI-Viruslast der HIV-Patienten.....	43
4.4 Zusammenhang der H. pylori Infektion und dem WHO Stadium der HIV- Patienten.....	44
4.5 Zusammenhang der H. pylori Infektion und dem Auftreten einer Anämie	45
4.6 HIV und die Infektion mit gastrointestinalen Parasiten	47
5. Zusammenfassung	50
6. Abkürzungsverzeichnis.....	51
7. Literaturverzeichnis.....	54
8. Anhang	62
8.1 Materialien.....	62
8.1.1 Blutausstriche	62
8.1.2 PBMC.....	62
8.1.3 Stuhlpräparation und DNA Extraktion	63
8.1.4 Enzymimmunoassay	63
9. Danksagung	64
10. Lebenslauf	65
11. Eidesstattliche Erklärung	66

1. Einleitung

1.1 HIV

AIDS (acquired immunodeficiency syndrome) wird durch das HI-Virus (Humanes Immundefizienz Virus), einem Retrovirus aus der Familie der Lentiviren, verursacht. Man unterscheidet zwei Typen des HI-Virus, diese werden als HIV-1 und HIV-2 bezeichnet, wobei HIV-1 insgesamt häufiger vorkommt als HIV-2. HIV-2 kommt fast ausschließlich in Westafrika vor und scheint weniger pathogen zu sein als HIV-1.

Anfang der 1980er Jahre kam es zu gehäuftem Auftreten von opportunistischen Infektionen wie der Pneumocystis jirovecii Pneumonie, sowie seltenen Tumoren, wie dem Kaposi-Sarkom, bei zuvor gesunden, jungen, homosexuellen Männern in den USA. Es wurde eine Infektion mit einem bisher unbekanntem Virus vermutet, der einen Immundefekt auslöst, somit für opportunistische Infektionen und Malignome prädisponiert und letztendlich zum Tod der Betroffenen führt. Das Krankheitsbild wurde unter dem Begriff des erworbenen Immundefektes AIDS zusammengefasst.

Schließlich konnte 1983 HIV-1 und 1986 HIV-2 als Krankheitserreger erstmals isoliert werden [1, 2].

Retrospektiv konnte man vergleichbare Fälle eines Immundefizitsyndroms finden, die bereits mehrere Jahrzehnte zurücklagen [3, 4]. Die ersten, nachträglich diagnostizierten AIDS-Fälle, stammen aus Kinshasa, der heutigen Hauptstadt der Demokratischen Republik Kongo[5].

Das HI-Virus ist eng mit dem Simian Immunodeficiency Virus (SIV) verschiedener Primatenarten verwandt [6, 7]. Als man 1986 HIV-2 entdeckte, stellte man eine nur geringe virologische Ähnlichkeit mit HIV-1 fest, konnte aber eine sehr enge Verwandtschaft zu SIVmac in Rhesusmakaken zeigen [8]. Das Virus ging vermutlich Anfang des 20. Jahrhunderts, durch den engen Kontakt bei der Affenjagd auf den Menschen über [9, 10].

1.1.1 HIV Struktur und Morphologie

HIV-1 und HIV-2 sind morphologisch nicht zu unterscheiden, doch in ihren molekularen und virologischen Eigenschaften unterscheiden sie sich deutlich.

Das kugelförmige HI-Viruspartikel ist nur 100 bis 120 nm groß und besteht aus einer Lipoproteinhülle, einem Nukleokapsid und einem RNA-Enzymkomplex. Das Virusgenom setzt sich vor allem aus drei Strukturgenen zusammen: „gag“, „pol“ und „env“. Gag steht für groupantigen, pol für polymerase und env für envelope. Diese kodieren für die verschiedenen Virusproteine Protease, Integrase, reverse Transkriptase und für Matrix- und Kapsidproteine. Außerdem besitzt das HI-Virus noch akzessorische Gene, die vor allem regulatorische Funktionen besitzen. Dies sind, unter anderen, der negativ-regulationsfaktor „nef“ und die viralen Proteine U und R, „vpu“ und „vpr“.

In die Lipoproteinhülle sind env Glykoproteine eingebettet, diese bestehen jeweils aus einem externen Anteil, dem gp120 und einem Transmembranprotein, dem gp41. Gp120 ist für die Bindung an den CD4-Rezeptor der Wirtszelle von entscheidender Bedeutung. Die Kapsidproteine p24 bilden das Kapsid (oder Core), welches zwei Kopien der Virus-RNA enthält. Diese sind an das Nukleoprotein p7 und die reverse Transkriptase gebunden. Im Kapsid befinden sich ebenfalls die Integrase, sowie einige der akzessorischen Proteine. Da die Protease entscheidend an der Viruspartikel Bildung beteiligt ist, ist sie im gesamten Partikel zu finden.

1.1.2 HIV Replikationszyklus

Das HI-Virus befällt Zellen, die an ihrer Zelloberfläche CD4-Rezeptoren exprimieren, das sind vor allem T-Helferzellen, aber auch Monozyten, Makrophagen, dendritische Zellen und Mikrogliazellen des zentralen Nervensystems. Um in die Wirtszelle eindringen zu können, benötigt das HI-Virus, neben CD4, noch weitere Co-Rezeptoren an der Wirtszelle. Das sind vor allem zwei Chemokinrezeptoren, CXCR4 und CCR5.

T-trope Viren nutzen den *Alpha* Chemokinrezeptor CXCR4 zur Infektion von T-Lymphozyten, während der *Beta* Chemokinrezeptor CCR5 für M-trope Viren zur Infektion von monozytären Zellen dient [11, 12]. Darüber hinaus wurden auch

dualtrope Viren beschrieben, die sowohl CCR5, als auch CXCR4 als Corezeptoren benutzen können [13].

Die entscheidende Rolle der Corezeptoren zeigt sich besonders an Menschen die eine Deletion im CCR5 Gen aufweisen. Ist die Deletion homozygot, werden die Menschen als weitestgehend resistent gegen HIV-1 eingeschätzt [14]. Heterozygote zeigen meist eine ausgesprochen langsame Krankheitsprogression (longterm nonprogressors) [15].

Das Glykoprotein gp120, das in die Virushülle eingebettet ist, bindet an CD4 auf der Wirtszelle. Diese Bindung führt zu einer Konformationsänderung im HIV Transmembranprotein gp41 und zur Bindung an einen Co-Rezeptor. Daraufhin fusioniert die Virushülle mit der Zellmembran der Wirtszelle. Im Zytosol der Zelle kommt es nun zum „uncoating“, zur Freisetzung viraler RNA aus dem Viruskapsid, in das Zytoplasma der Wirtszelle. Die Viruseigene reverse Transkriptase schreibt dann die freiliegende Virus-RNA in eine cDNA, die sogenannte provirale DNA um. Zusammen mit zellulären und viralen Faktoren bildet die provirale DNA den Präintegrationskomplex (pre-integration complex, PIC) und wandert in den Zellkern. Im Karyoplasma der Wirtszelle wird die provirale DNA durch die HIV-Integrase in das Genom der Wirtszelle eingebaut. In einer ruhenden Zelle kann HIV in dieser Form über lange Zeit latent bleiben. Kommt es zu einer Aktivierung der Wirtszelle, zum Beispiel durch Antigenkontakt, führt das zur Transkription und Translation der retroviralen DNA und unter Mitnahme eines Teils der Wirtszellmembran, zur Abknospung („Budding“) neuer, noch unreifer, Vireonen. Erst nach diesem Schritt prozessiert die virale Protease Polyproteine, welches mit der Virusreifung und der Bildung des Kapsids einhergeht. Obwohl HIV kein lytisches Virus ist, also nicht direkt zum Untergang der Wirtszelle führt, können aktive Prozesse zum Zelltod führen.

„Budding“ eines Virons

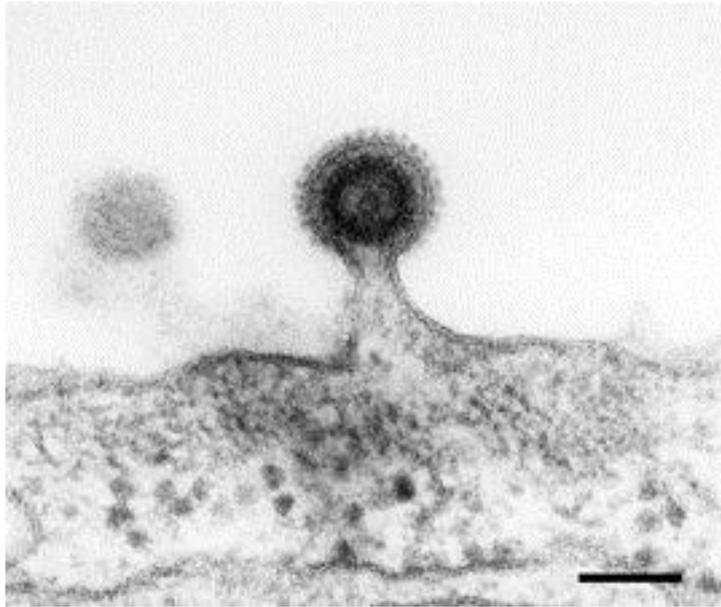


Abbildung 1: Elektronenmikroskopische Aufnahme eines unreifen Virons beim Verlassen der Wirtszelle durch „budding“. Quelle: Gelderblom H.R. / RKI 2014 [16]

1.1.3 HIV Krankheitsverlauf

HIV wird durch den Kontakt mit Körperflüssigkeiten wie Blut, Samenflüssigkeit, Vaginalsekret oder auch Muttermilch übertragen. Es lassen sich drei Phasen des Krankheitsverlaufes unterscheiden. Zunächst kommt es kurze Zeit nach der Erstinfektion mit dem HI-Virus zu mononukleoseähnlichen Symptomen, wie Fieber, Lymphadenopathie und häufig auch einem makulopapulären Hautexanthem. Gleichwohl kann die akute Phase der HIV-Infektion auch symptomlos oder allenfalls mit einer leichten grippeähnlichen Symptomatik verlaufen. Die akute Phase ist durch eine hohe Viruslast und einen ausgeprägten Verlust von CD4-Zellen gekennzeichnet. Dadurch sinken die CD4 T-Helferzellen stark ab, gleichzeitig kommt es zu einem Anstieg der CD8-positiven zytotoxischen T- Zellen. Einige Wochen nach der Infektion beginnt die Produktion von HIV spezifischen Antikörpern. Während dieser Phase der Serokonversion beginnt das Immunsystem die Virusreplikation teilweise zu kontrollieren und die Viruslast, sowie die CD4-Zellzahl zu stabilisieren.

Es folgt eine Phase der Latenzzeit, in der die CD4-Zellzahl meist wieder ansteigt und es zum Abfall der Viruslast kommt. Die Viruslast fällt bis zum sogenannten „viral setpoint“ ab. Dieser bezeichnet die Höhe der Viruslast am Ende der akuten Phase der Infektion und ist ein starker Prädiktor für den weiteren Krankheitsverlauf [17].

In der nun folgenden chronischen Phase verbleibt die fortlaufende Virusreplikation auf dem Niveau des individuellen viralen setpoints.

Während der chronischen Phase der Infektion schreitet die weitere Zerstörung des Immunsystems nur langsam fort. Die CD4-Zellen haben in dieser Zeit nur noch eine durchschnittliche Halbwertszeit von 1,6 Tagen, diese liegt normalerweise bei Monaten bis Jahren. Es kommt dadurch zu einem unphysiologisch hohen Zellumsatz (T-cell-turnover), also einer ständigen Überaktivierung des Immunsystems, die zur Erschöpfung des Immunsystems führt. Diese führt bei den meisten Patienten ohne Behandlung nach einem sehr variablen Zeitraum (etwa zehn Jahre nach der Erstinfektion) zu einem schweren Immundefekt mit AIDS definierenden Erkrankungen und zum Tod.

Eine allgemeingültige Klassifikation, die notwendig war, um die verschiedenen Stadien der HIV-Infektion einzuteilen, wurde 1987 von der amerikanischen Gesundheitsbehörde U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC, Atlanta, USA) veröffentlicht. Eine revidierte Fassung folgte 1993. Demnach werden die verschiedenen Stadien der HIV-Infektion in drei klinische Kategorien A-C und drei Laborkategorien 1-3 eingeteilt. Die Patienten werden entsprechend einer Kategorie A1-C3 zugeordnet. Kategorie A umfasst alle asymptomatischen HIV-Patienten, Kategorie C alle Patienten mit dem AIDS Vollbild. In der Kategorie B finden sich alle anderen HIV-Patienten, also diejenigen die nicht mehr asymptomatisch sind, aber auch noch nicht im Vollstadium der AIDS Erkrankung sind. Die Laborkategorien beschreiben die CD4-Zellzahl pro Mikroliter Blut: Laborkategorie 1: >500 Zellen, Laborkategorie 2: 200-499 Zellen, Laborkategorie 3: <200 Zellen.

Sinken die CD4-Zellzahlen auf unter 200 pro μl Blut ab, steigt das Risiko für schwere opportunistische Infektionen.

Die Patienten sind in dieser letzten Phase der Erkrankung, aufgrund des starken Immundefekts für viele, normalerweise harmlose oder sogar apathogene Erreger anfällig. Typische opportunistische AIDS definierende Erkrankungen sind unter anderen die Pneumocystis jiroveci Pneumonie, eine Toxoplasmose des zentralen Nervensystems und das Kaposi-Sarkom. Letztendlich ist der Krankheitsverlauf unbehandelt fast immer letal.

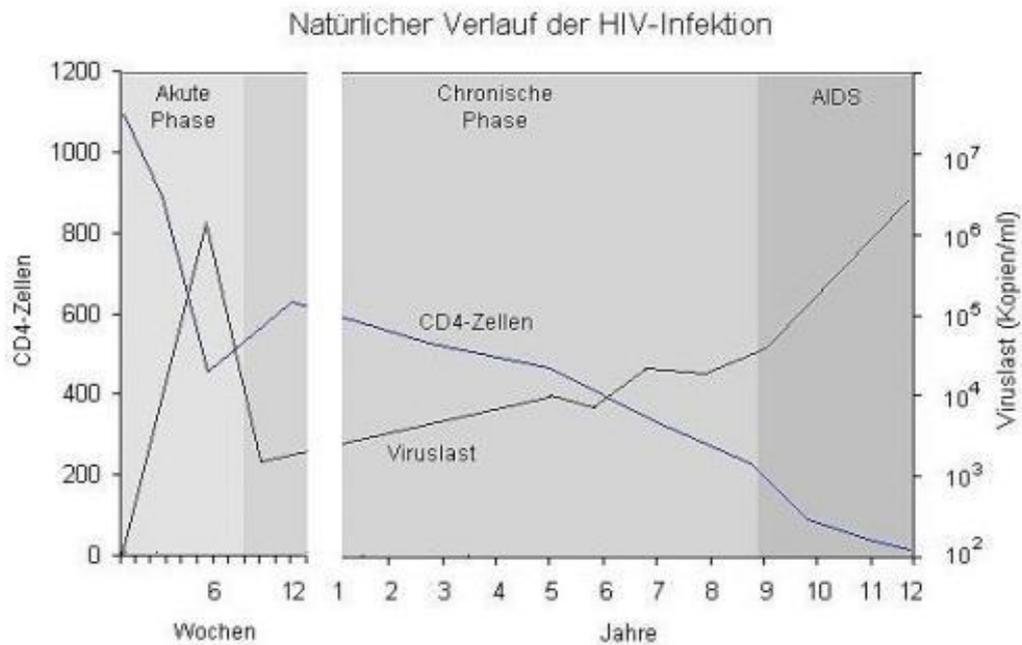


Abbildung 2: Der natürliche Verlauf der HIV-Infektion, Quelle: Hoffmann, C., Rockstroh, J.K., 2012 [18]

Der Nachweis der HIV-Infektion wird durch einen Suchtest, gefolgt von einem Bestätigungstest geführt. Als Suchtest wird ein Sandwich ELISA (enzyme-linked-Immunosorbent Assay) gegen HIV-1 und HIV-2 spezifische Antikörper, sowie dem HIV-1 Antigen p24 eingesetzt. Dieser ist meist 8 bis 12 Wochen nach einer Infektion positiv. Es folgt dann ein Westernblot auf HI-virale Proteine als Bestätigungstest. Dieser gilt als positiv wenn Antikörper gegen mindestens ein env-Protein und zusätzlich gegen ein gag-Protein und/ oder ein pol-Protein nachgewiesen werden können.

1.1.4 Pathophysiologie der HIV-Infektion

Ein Meilenstein der HIV-Infektion ist die progressive Abnahme der CD4 tragenden Zellen bis hin zum Vollbild des Immundefizits. CD4 ist ein Glykoprotein und Teil des T-Zell-Rezeptor-Komplexes (TCR). Dieser kann an MHC-Klasse-II Moleküle auf der Oberfläche von antigenpräsentierenden Zellen binden. Das Glykoprotein gp120, das in die Lipidhülle der HI-Viren eingebettet ist, bindet an CD4, hierdurch wird eine Konformationsänderung im HIV Transmembranprotein gp41 induziert, welche die Interaktion mit dem jeweiligen Chemokin-Corezeptor ermöglicht. Diese Bindung führt nicht nur zur Infektion der betroffenen Zelle, und so zur Vermehrung des HI-Virus,

sondern stört darüber hinaus intrazelluläre Signaltransduktionswege. Dieser Vorgang hat einen apoptosefördernden Effekt auf die CD4 tragenden T-Zellen und ist ein wichtiger Faktor für den T-Zellverlust im Verlauf der Erkrankung [19].

Die erhöhten Apoptoseraten von CD4 und CD8 tragenden Zellen sind somit auch Ausdruck der chronisch generalisierten Immunaktivierung. Die fehlgeleitete Immunaktivierung kann durch das HI-Virus selbst, wie auch durch Co-Infektionen oder mikrobielle Translokation aus dem Gastrointestinaltrakt hervorgerufen sein [20].

Es wird davon ausgegangen, dass von dem HI-Virus selbst zytopathische Effekte ausgehen. Grundlage für diese Annahme sind Beobachtungen bei der Isolation des Virus in vitro. Hierbei finden sich ausgeprägte zytopathische Effekte in der Zellkultur mit einem Tropismus für CD4 tragende T-Zellen. Es ist anzunehmen, dass diese Effekte auch in vivo auftreten [21].

Die fehlgeleitete Immunaktivierung geschieht auf mehreren Ebenen, unter anderem kommt es zur polyklonalen B-Zell Aktivierung [22], erhöhtem T-Zell turnover [23], einer relativen Zunahme von T-Zellen des aktivierten Phänotyps und einer Erhöhung proinflammatorischer Zytokine und Chemokine. Diese fehlgeleitete Immunaktivierung bleibt interessanterweise auch bei Patienten unter suffizienter HAART (highly active antiretroviral therapy) teilweise erhalten und sinkt nicht auf das Niveau von uninfizierten Patienten [24, 25].

Patienten unter HAART zeigen zwar weniger aktiv infizierte CD4-Zellen, also aktivierte CD4-Zellen, bei denen es zur Transkription des Provirus kommt und somit die Virusreplikation vorangetrieben wird, jedoch bleibt ein Reservoir an latent infizierten CD4-Zellen zurück. In ruhenden T-Zellen kann das Provirus latent persistieren, ohne dass eine Transkription stattfindet. Dies bezeichnet man als „latente Infektion“. Latent infizierte Zellen wie z.B. ruhende Makrophagen oder T-Gedächtniszellen (T-Memory-Zellen) stellen ein wichtiges Reservoir für HIV dar. Bei jedem neuen Antigenkontakt werden nun ruhende, latent infizierte Zellen aktiviert, welches zur Transkription des Proviruses damit zur Virusreplikation und letztendlich zu einer Progression der HIV-Infektion und zur weiteren Abnahme der CD4-Zellen führt.

1.1.5 Klinische Surrogatparameter für die HIV-1 Progression

Als Surrogatparameter zur Erfassung der HIV-1 Krankheitsprogression werden sowohl die absoluten CD4-Zellzahlen, ggf. ergänzt um die CD8-Zellzahl, bzw. die CD4/CD8-Ratio, als auch die HI-Viruslast verwendet [26-28].

Die CD4-Zellzahlen gelten dabei als Maß der Funktion des Immunsystems, die Menge der HIV-RNA Kopien gilt als Maß der Virusreplikation. Beide Werte gelten als Prädiktoren für die klinische Krankheitsprogression und die CD4-Zellzahlen als Richtwert zur Einleitung der antiretroviralen Therapie.

Durch die ständige Überaktivierung des Immunsystems können auch Infektionsparameter wie das C-reaktive Protein (CRP), Interleukin-6 (IL-6) oder D-Dimere als Surrogatparameter für das Voranschreiten der HIV Erkrankung dienen.

Viele Studien konnten eine Erhöhung von IL-6, hs-CRP (high-sensitivity CRP) und D-Dimeren in Zusammenhang mit erhöhter Mortalität und Auftreten opportunistischer Infektionen zeigen [29-33], wobei nicht abschließend geklärt ist, ob eine Erhöhung von IL-6 ursächlich für eine höhere Mortalität und Morbidität ist, oder ob es sich hier um einen Surrogatparameter für das Fortschreiten der Erkrankung handelt [34].

1.1.6 HIV Epidemiologie

Die AIDS Pandemie stellt weiterhin ein weltweites Problem dar. Ende 2013 lebten ca. 35 Millionen Menschen mit einer HIV-Infektion [35]. Afrika südlich der Sahara ist immer noch das Epizentrum der HIV-Infektion, 2013 lebten hier ca. 70% der weltweit mit HIV infizierten Personen.

Ghana lag Ende 2013, laut UNAIDS auf dem Rang 33 der weltweiten HIV Prävalenz, mit einer Prävalenz von 1,3 %. In der Ashanti Region, in der sich unser Studienzentrum befindet, lag Ende 2012 die HIV Prävalenz bei 2,6% [36].

1.1.7 HIV in Afrika

Die generalisierte AIDS Epidemie in Afrika unterscheidet sich deutlich von der in den USA und Europa. Zum einen ist der Hauptübertragungsweg hier ein heterosexueller,

zum anderen sind weit mehr Frauen infiziert. In Subsahara-Afrika machen Frauen knapp 60% der infizierten aus (UNAIDS 2013). Auch scheint die Krankheitsprogression schneller voranzuschreiten als in Europa oder Nordamerika [37]. In vergangenen Arbeiten wurde das vor allem auf die stärkere Immunaktivierung in afrikanischen Populationen zurückgeführt, die durch die Vielzahl an Infektionen, vor allen Wurminfektionen zu erklären sei [37-39]. So konnte in einer Studie von Chachage et al. (2014) eine Infektion mit *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura* und *Schistosoma mansoni* mit einer T-Zell Aktivierung in Verbindung gebracht werden, die auch nach der Behandlung mit Albendazol und Praziquantel nur unwesentlich vermindert wurde [40]. Die Arbeitsgruppe sah hierin einen Faktor der schnelleren HIV Ausbreitung in Afrika.

Jedoch führen nicht alle Helmintheninfektionen unbedingt zu einer T- Zell Aktivierung, die Infektion mit Hakenwürmern könnte möglicherweise eher einen gegenteiligen Effekt haben [40].

Die Überaktivierung des Immunsystems durch die oben beschriebenen Helminthen Infektionen führt zu einer Änderung des Zytokinmusters, die zu einer Verschiebung von Th1 zugunsten der Th 2 Zellantwort führt [41], die den Wirt anfälliger für die HIV-1 Infektion macht und gleichzeitig die Abwehr gegen HIV schwächt [37]. Dies könnte ein wichtiger Co-Faktor in der AIDS Pathologie sein.

Es wurde schon mehrfach eine erhöhte Aktivierung des Immunsystems im Zusammenhang mit der HIV Progression in Afrika beschrieben. Tatsächlich konnte eine verstärkte Immunaktivierung in Lymphozyten von afrikanischen HIV infizierten und nichtinfizierten Personen gezeigt werden [37, 42, 43]. Vergleicht man die Zytokinproduktion in antigenstimulierten mononukleären Zellen des peripheren Blutes (PBMC) von HIV infizierten und nicht infizierten Afrikanern mit denen von HIV infizierten und nicht infizierten Europäern, kann man eine deutlich höhere Produktion von Interleukin-2, Interferon gamma und Interleukin-10 in der Gruppe der Afrikaner sehen [42, 43]. Dies ist besonders interessant, da verschiedene Zytokine die Expression von CCR5 oder CXCR4 stimulieren [44, 45].

IL-2, IL-10 und Interferon gamma stimulieren die vermehrte Expression von CCR5, während IL-4 die Expression von CXCR4 stimuliert [44-47]. Die Chemokin-Corezeptoren befinden sich vornehmlich auf der Oberfläche von unterschiedlichen

Zellen, so exprimieren naive T-Zellen vor allen CXCR4, während Gedächtnis Zellen eher CCR5 exprimieren [45].

Auch Clerici et al. (2000) konnten zeigen, dass sich die HIV-Infektion in Afrika durch eine gesteigerte Expression von CCR5 auszeichnet. Es wurden sowohl italienische wie afrikanische Patienten, die in Uganda leben, untersucht wie auch Afrikaner und Italiener, die in Italien beheimatet sind. Es zeigte sich eine höhere CCR5 Expression bei der in Afrika lebenden Gruppe, sowohl bei den Einheimischen als auch den Zugezogenen [48]. Die Arbeitsgruppe macht eher Umweltfaktoren als genetische Unterschiede für dieses Phänomen verantwortlich, da Afrikaner, die schon lange in Italien lebten, die gleiche Zytokinproduktion zeigten wie die Einheimischen, und ebenso die Italiener, die lange in Uganda lebten ein Zytokinprofil wie die Afrikaner aufwiesen.

Da CCR5 als ein Cofaktor für die Infektion von CD4-Zellen mit HIV-1 dient, scheint dies einer der Mechanismen zu sein, der für die schnellere Ausbreitung des HI-Virus in Afrika verantwortlich ist.

Ganz im Gegensatz dazu gibt es einige Studien, die einen langsameren HIV Progress bei Menschen afrikanischer Herkunft zeigen. So wurde in der Studie von Müller et al. (2009) nicht nur ein langsamerer Abfall der CD4-Zellzahlen, sondern auch ein niedriger viraler setpoint bei afrikanisch stämmigen Patienten im Gegensatz zu Europäern, beschrieben [49]. Da alle untersuchten Individuen in der Schweiz lebten, konnten Umweltfaktoren als mögliche Einflussfaktoren auf den HIV Progress nicht berücksichtigt werden. Möglicherweise erklärt das die unterschiedlichen Ergebnisse der dargestellten Studien.

1.1.8 Coinfektionen und HIV-1 Progression

Die HIV-1 Krankheitsprogression scheint des Weiteren stark von verschiedenen Co-Infektionen abzuhängen. So ist bekannt, dass die Infektion mit dem Flavivirus GBV-C zu einem längeren Überleben durch langsames Fortschreiten der HIV-1 Infektion führt [50-52]. GBV-C ist ein lymphotropes Virus und repliziert vor allem in Zellen des Knochenmarks und der Milz, darunter auch in mononukleären Zellen des peripheren

Blutes wie den CD4-Zellen. GBV-C konnte bis heute nicht mit einer spezifischen Krankheit assoziiert werden und scheint für seinen Wirt nicht pathogen zu sein [53].

Ernst et. al konnten in einer Studie über 20 Jahre zeigen, dass HAART naive Patienten, die GBV-C coinfiziert waren eine langsamere HIV Progression zeigten, gekennzeichnet durch signifikant höheren CD4-Zellzahlen und niedrigeren Viruslasten, als eine nicht coinfizierte Kontrollgruppe. Dieser Effekt wird jedoch durch eine moderne HAART aufgehoben [54].

Es gibt unterschiedliche Theorien dazu, wie die Coinfektion mit GBV-C das Überleben der HIV-Patienten verlängert, so scheint das GBV-C einen Einfluss auf die Oberflächenexpression der HIV-Corezeptoren CCR5 und CXCR4, das Zytokinprofil HIV infizierter Patienten und die Replikation von HIV in vitro sowie auch in vivo zu haben [50, 53, 55, 56]. Auch die HIV-2 Coinfektion scheint einen solchen Effekt zu haben [57].

1.1.9 HIV und mikrobielle Translokation

Pathophysiologisch spielt der Gastrointestinaltrakt eine entscheidende Rolle im HIV/AIDS Krankheitsverlauf, da das lymphatische Gewebe im GI Trakt das größte Immunkompartiment des Körpers darstellt. Alleine die mit Dünndarmepithel assoziierten T-Zellen (GALT) machen schon mehr als 60% der gesamten Lymphozyten aus. Gastrointestinale CD4-Zellzahlen nehmen in der Phase der akuten HIV-Infektion dramatisch ab [58-60]. Gleichzeitig geht die HIV-Infektion mit einer Enteropathie und gesteigerter intestinaler Permeabilität einher, die zur mikrobiellen Translokation führt [61-63].

Die mikrobielle Translokation ist dadurch gekennzeichnet, dass mikrobielle Produkte die epitheliale Barriere des Gastrointestinaltraktes verlassen und gilt als eine der Hauptursachen der Immunaktivierung [64].

Lipopolysaccharid (LPS) ist ein Bestandteil der Bakterienwand gramnegativer Bakterien und gilt als ein Marker der mikrobiellen Translokation [65]. Diverse Studien konnten eine LPS Erhöhung bei Kindern und Erwachsenen mit einer HIV-Infektion, im Gegensatz zu nicht infizierten zeigen und einen positiven Zusammenhang zwischen erhöhten LPS Plasmaspiegeln und CD8 T-Zell Aktivierung darstellen [20,

66-69]. Die Menge an im peripheren Blut zirkulierendem LPS in den ersten Jahren des chronischen HIV Stadiums gilt als Prädiktor für die Krankheitsprogression, unabhängig von CD4-Zellzahl und Viruslast [70].

Gründe für die mikrobielle Translokation bei HIV Infizierten scheinen vielfältig zu sein. So ist ein Mechanismus wohl die erhöhte Permeabilität des GI Traktes, insbesondere des Colons, durch verminderte Expression epithelialer tight junction Gene, wie auch die Abnahme der Phagozytosefähigkeiten der Makrophagen in der Lamina propria [71-73].

Eine Coinfektion mit gastrointestinalen Erregern könnte die HIV Progression beschleunigen und einen Effekt auf die Abwehrfähigkeiten und auf die Fähigkeiten HIV zu kontrollieren, des Wirts haben. In einigen Studien konnte gezeigt werden, dass südliche Schweinsaffen (*Macaca nemestrina*), die eine präexistierende gastrointestinale Infektion hatten und dann mit HIV infiziert wurden, eine deutlich schnellere Krankheitsprogression zeigten als Affen ohne eine solche vorher bestehende Infektion [74, 75]. Es wird davon ausgegangen, dass es durch die vorbestehende Infektion bereits zu Epithelschäden im Colon kommt und so die mikrobielle Translokation, die wie bereits beschrieben zur Krankheitsprogression beiträgt, schon vorbesteht und schneller voranschreitet [74].

In Ghana zeigt sich nicht nur eine hohe HIV Prävalenz, sondern gleichzeitig auch eine hohe Zahl gastrointestinaler Infektionen, unter anderem mit *H. pylori* [76].

1.2 Helicobacter pylori

Helicobacter pylori konnte Anfang der 80er Jahre des letzten Jahrhunderts erstmals kultiviert werden, jedoch erst Jahre später wurde der kausale Zusammenhang zwischen der *H. pylori* Infektion und der Entstehung einer Gastritis bewiesen.

Barry Marshall und John Robin Warren entdeckten und kultivierten *H. pylori* bereits 1983 [77]. Schon früh vermuteten sie einen Zusammenhang zwischen der *H. pylori* Besiedelung der gastralen Schleimhaut und dem Auftreten von Ulcera [78], konnten dies aber bis zu einem Selbstversuch von Marshall nicht beweisen. Dieser erkrankte nach oraler Ingestion eines *H. pylori* Isolates an einer akuten Gastritis. Später folgte ein zweiter, unabhängiger Selbstversuch von Morris, der ebenfalls nach der Ingestion

von *H. pylori* an einer akuten Gastritis erkrankte [79, 80]. Nachdem das Bakterium zunächst zur Gattung der *Campylobacter* zugeordnet wurde [77], ist es seit 1987 als *Helicobacter pylori* bekannt [81, 82].

Helicobacter pylori



Abbildung 3: *Helicobacter pylori*, Quelle: Gelderblom, H.R. und Reissbrodt, R. / RKI 2014 [83]

Helicobacter pylori ist ein gram negatives, spiralförmiges Bakterium, das die Magenschleimhaut besiedelt. Um im sauren Magenmilieu zu überleben bildet es, mit Hilfe des Enzyms Urease, einen Ammoniakmantel, indem es Harnstoff zu Ammoniak und Kohlendioxid spaltet. Die Infektion mit *H. pylori* führt zu einer chronischen Typ B Gastritis, die mit 80-90% die häufigste Gastritis Form darstellt. Außerdem ist *H. pylori* mit Duodenalulcera, MALT-Lymphomen und dem Adenokarzinom des Magens assoziiert [84]. Aus diesem Grund hat die WHO *H. pylori* 1994 zu einem Karzinogen der Gruppe 1 erklärt [85]. Eine akute Infektion mit *H. pylori* führt über den oben genannten Mechanismus zu einer Hypochlorhydrie [86], welche durch Störung der Schutzfunktion des sauren Magenmilieus für eine weitere Besiedlung mit pathogenen Keimen prädisponiert [87, 88]. Nachfolgend führt dies zu Durchfallerkrankungen, Eisenmangelanämie und Wachstumsstörungen [89-95]. Das ist besonders für Kinder in den Entwicklungsländern von zentraler Bedeutung [96, 97]. Trotzdem bleibt die Mehrzahl der Infektionen mit *H. pylori* asymptomatisch und es wurden sogar positive Effekte der Infektion beschrieben. So wurde die Infektion mit *H. pylori* mit einem protektiven Effekt auf atopische Erkrankungen [98-100], die Refluxerkrankung (gastroesophageal reflux disease, GERD), den Barrett Ösophagus wie auch auf das Adenokarzinom des Ösophagus assoziiert [101], obwohl es auch gegenteilige Studien gibt [102]. Die Pathogenität von *H. pylori* und die sehr unterschiedlichen

klinischen Manifestationen, scheinen sowohl von seinen Virulenzfaktoren, als auch von bestimmten Faktoren des Wirts abzuhängen, diese komplexen Mechanismen sind bis heute noch nicht vollständig geklärt [103].

Zu den Virulenzfaktoren gehören, neben der starken Motilität durch die unipolaren Flagellen und die Bildung eines Ammoniakmantels durch die Urease, auch die Fähigkeit zur Adhäsion an der Magenschleimhaut durch verschiedene Adhäsionsproteine.

Weitere Virulenzfaktoren sind das vakuolisierende Zytotoxin (VacA), welches zur Ausbildung von Vakuolen in den Wirtszellen und somit zur Apoptose der Zelle führt [104], wie auch das Cag A Antigen (Zytotoxin assoziiertes Antigen), welches häufiger in *H.pylori* Stämmen bei Ulcus Patienten gefunden wird, aber dessen genaue Funktion noch unbekannt ist [105].

Die *H. pylori* Infektion ist eine der häufigsten chronischen bakteriellen Infektionen, ca. 50% der Weltbevölkerung sind betroffen [106], in Entwicklungsländern sind weit höhere Infektionszahlen bekannt [107]. Die Infektion, die unbehandelt meist ein Leben lang bestehen bleibt, wird zumeist in der frühen Kindheit erworben, dies gilt besonders für Kinder in den Entwicklungsländern [108]. Die Übertragung findet auf fäkal-oralem oder oral-oralem Weg statt, in Entwicklungsländern kann auch infiziertes Wasser eine Infektionsquelle darstellen [109, 110].

Risikofaktoren für eine Infektion mit *H. pylori* sind stark mit sozioökonomischen Faktoren wie Teilen des Bettes mit mehreren Geschwistern, Zugang zu sauberem Wasser, sanitären Anlagen und allgemeinen Hygienestandards vergesellschaftet [111-114]. Daher gilt die Infektion mit *H. pylori* als Armut-assoziierte Erkrankung.

Dies zeigt sich besonders daran, dass in den Industrieländern die Prävalenz von *H. pylori* rückläufig ist. Unter den älteren Menschen ist die Prävalenz noch vergleichsweise hoch, unter den Kindern und jungen Menschen sinken die Prävalenzen stetig [115]. Dies könnte damit zu erklären sein, dass die ältere Geburtskohorte *H. pylori* in ihrer frühen Kindheit erworben hat und ihr Leben lang infiziert bleibt, die jüngere Geburtskohorte steckt sich durch die verbesserten Bedingungen nicht so schnell an. Im Gegensatz dazu bleiben die *H. pylori* Infektionsraten in den Entwicklungsländern weiterhin hoch. In einer Studie in Nigeria wurden 230 Kinder zwischen einem halben und 15 Jahren auf *H. pylori* getestet. Es

zeigte sich insgesamt eine Prävalenz von 30,9%, wobei die Altersklasse von sechs bis zehn Jahren die höchste Prävalenz von 47% hatte und die niedrigste Prävalenz in der Gruppe der 11 bis 15-jährigen gezeigt wurde. Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu anderen Studien die ein Ansteigen der Prävalenz mit dem Alter zeigen konnten [112].

1.2.1 Bedeutung von H. pylori in Entwicklungsländern

Obwohl es in Afrika, besonders in Ländern südlich der Sahara, eine hohe Prävalenz an virulenten H. pylori Stämmen gibt, ist die Prävalenz an Magenerkrankungen und Magenkarzinomen vergleichsweise niedrig [116-120]. Die Prävalenz von H. pylori in Afrika variiert je nach Studie und untersuchten Kollektiv zwischen 75% [121] und 97% [122, 123].

Als mögliche Ursache für dieses Phänomen wird unter anderem die genetische Diversität des Wirtes diskutiert.

In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass die Immunantwort der afrikanischen Bevölkerung auf H. pylori eine andere ist als die der Menschen in den Industrieländern. Vermutlich durch den ständigen Kontakt mit Helminthen zeigt sich hier eher eine Th2 Antwort als eine Th1 Antwort [124, 125]. Dieses könnte ein protektiver Faktor in Bezug auf die Entstehung eines Magenkarzinoms sein [126].

Dieses „afrikanische Enigma“ wird kontrovers diskutiert. Es gibt viele Studien, die eine sehr hohe H. pylori Prävalenz und niedrige Prävalenz an Magenkarzinomen in Afrika zeigen können (s.o.). Auf der anderen Seite gibt es Studien, die diese Ergebnisse als Ausdruck eines Selektionsbias sehen, in denen man eine Bevölkerung mit sehr limitiertem Zugang zu medizinischer Versorgung und niedriger Lebenserwartung mit der Bevölkerung der westlichen Welt verglichen hat [127].

Ein weiterer wichtiger Aspekt warum die H. pylori Infektion, besonders in Entwicklungsländern, eine Rolle spielt, ist die Entwicklungsverzögerung, Wachstumsretardierung und Eisenmangelanämie, die mit einer H. pylori Infektion assoziiert ist [90-93]. Bei den hohen Infektionsraten mit H. pylori in Entwicklungsländern ist dies von besonderer Bedeutung. In verschiedenen Studien

wurden Eisenmangelanämien bei H. pylori infizierten Kindern beschrieben [89, 94, 95].

Yamanouchi et al. (2014) konnten eine prompte Normalisierung der Hämoglobinwerte bei H. pylori infizierten nach Eradikation zeigen und bestätigte so die Ergebnisse vorangegangener Arbeiten, in denen therapierefraktäre Eisenmangelanämien nach H. pylori Eradikation verschwanden [128]. Es wird davon ausgegangen, dass H. pylori durch eine Störung der Eisenaufnahme zur Anämie führt, weswegen auch die orale Eisensubstitution ohne vorherige Eradikation zu keiner Besserung der Symptome führt.

1.2.2 Zusammenhang zwischen der Infektion mit H. pylori und der HIV-Infektion

Sowohl die HIV-Infektion als auch die Infektion mit H. pylori sind besonders in Entwicklungsländern hoch prävalent und viele Menschen sind mit beiden Infektionen coinfiziert. In vorangegangenen Studien konnte eine deutlich geringere Prävalenz an H. pylori bei HIV-positiven Patienten im Gegensatz zu HIV-negativen Patienten gezeigt werden [129].

Diese Beobachtung lässt auf eine Interaktion der beiden Infektionen schließen. Würden beide Infektionen komplett unabhängig voneinander verlaufen, sollte man keine Unterschiede in der H. pylori Prävalenz bei HIV-positiven und HIV-negativen Patienten erwarten, wenn sie aus dem gleichen sozioökonomischen Umfeld stammen.

Einige vorangegangene Studien untersuchten die H. pylori Prävalenz stratifiziert nach der Höhe der CD4-Zellzahlen. Je niedriger die CD4-Zellzahl, desto niedriger war die H. pylori Prävalenz [130-132].

Für diese Beobachtung konnten verschiedene Erklärungsmodelle gefunden werden. Zum einen ist es denkbar, dass HIV infizierte Patienten durch die hohe Rate an opportunistischen und sonstigen Infektionen öfter als HIV negative Patienten mit Antibiotika behandelt werden und es so zu einer unbeabsichtigten Eradikation kommt. Bisher gibt es keine Studie die diesen Zusammenhang systematisch untersucht hat. Zum anderen wurde diskutiert, dass H. pylori um dauerhaft die

menschliche Magenschleimhaut besiedeln zu können, ein funktionales Immunsystem benötigt, welches so bei HIV infizierten Patienten oft nicht mehr vorhanden ist [129].

1.3 Fragestellung

Vor dem Hintergrund der hohen HIV Prävalenz in Subsahra-Afrika mit den hohen Zahlen an H. pylori Infektionen in diesem Gebiet, ist die Frage nach den Effekten einer H. pylori Eradikation essentiell. Es ist bereits bekannt, dass gastrointestinale Infektionen zu einer systemischen Immunaktivierung und damit zu schnelleren HIV Progression führen können. Nicht klar ist bisher, ob und wie die H. pylori Infektion den HIV-Krankheitsverlauf beeinflusst.

Da sich möglicherweise aus diesen Ergebnissen eine klinische Relevanz ableiten lässt, ist die Klärung dieser Fragen wichtig. In dieser Arbeit soll untersucht werden ob und in wieweit die Infektion mit H. pylori mit dem Progress der HIV-Infektion assoziiert ist.

Folgende Zusammenhänge sollen demnach untersucht werden:

- Wie hoch sind die Prävalenzen der H. pylori Infektion und gastrointestinaler Parasiteninfektionen in einer Kohorte HIV Infizierter im Vergleich zu einer nicht HIV infizierten Kontrollgruppe in Kumasi, Ghana?
- Wie beeinflusst die H. pylori Infektion den Immunstatus, gemessen an CD4-Zellzahl und Viruslast, HIV infizierter Patienten in Kumasi, Ghana?
- Führt die Infektion mit H. pylori in dieser Studienkohorte zu gastrointestinalen Symptomen?
- Wie ist der Einfluss der H. pylori Infektion und gastrointestinaler Parasiteninfektionen auf den Ernährungszustand, gemessen am BMI, einzuschätzen?
- Haben gastrointestinale Parasiteninfektionen und/- oder die Infektion mit H. pylori einen Einfluss auf den klinischen Verlauf der HIV Erkrankung?
- Begünstigt die Infektion mit H. pylori die Entstehung einer Anämie in der untersuchten Kohorte in Kumasi, Ghana?

2. Methoden

2.1 Studienteilnehmer

Die Studie wurde im November 2011 in Kumasi, Ghana, begonnen. Die Studienteilnehmer wurden, mit Zustimmung der Ethikkommissionen in Kumasi, Ghana und Hamburg, in der HIV Ambulanz des Komfo Anokye Teaching Hospitals (KATH) rekrutiert. Voraussetzungen zum Einschluss in die Studie waren eine bestehende HIV-Infektion, Volljährigkeit und eine schriftliche Einverständniserklärung. Patienten mit aktuellen, opportunistischen Infektionen oder Malignomen sowie Fieber in den vergangenen vier Wochen wurden von der Studie ausgeschlossen. Nach einer ausführlichen Aufklärung über die Studie wurde, mittels eines standardisierten Fragebogens, eine umfangreiche Anamnese erhoben. Es wurden dabei sowohl demographische, medizinische wie auch sozioökonomische Daten erfasst.

Die erhobenen Daten umfassten unter anderem: Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht, Komorbiditäten (u.a. Hepatitis B, Tuberkulose, arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus), opportunistische Infektionen, Medikation einschließlich Antibiotikagabe in den letzten sechs Monaten, antiretrovirale Therapie und pflanzliche Präparate, Wohnsituation, Zugang zu fließendem Wasser, Schulbildung, Beruf, Religion, Zeitpunkt der HIV Diagnose und aktuelle oder vorangegangene HIV assoziierte Ereignisse (nach WHO Klassifikation).

Zwischen November 2011 und Februar 2013 wurden insgesamt 1087 HIV-Patienten und 105 nicht infizierte Kontrollen rekrutiert. Aus den Blut- und Stuhlproben der Kontrollgruppe wurden die gleichen Tests, bis auf die HI-Viruslast, unter gleichen Bedingungen, durchgeführt wie bei der Studiengruppe.

2.2 Blutproben

Den Studienteilnehmern wurden jeweils 18ml Citratblut, 9ml EDTA-Vollblut und ein 9ml Serumröhrchen, venös abgenommen. EDTA-Vollblut und Serum wurden 15 Minuten bei 3500 rpm bei 20°C zentrifugiert, Serum und Plasma wurden abpipettiert, zu jeweils 1,5ml aliquotiert und bei -70°C eingefroren.

Differentialblutbild und die CD4-Zellzahl wurden bestimmt, des Weiteren wurde von jedem Patienten ein dicker Tropfen sowie ein Blutausstrich angefertigt um eine Malariainfektion auszuschließen.

2.3 Dicker Tropfen und Blutausstriche

Zum Ausschluss einer Malaria Parasitämie wurden dünne Blutausstriche und Dicke Tropfen aus EDTA-Blut der Patienten angefertigt. Zur Herstellung des Dicken Tropfens wurde ca. 10µl Blut gleichmäßig auf einen Objektträger aufgetragen und unfixiert luftgetrocknet. Anschließend folgte eine zehnminütige Färbung mit Giemsalösung. Die Färbelösung wurde täglich aus einer konzentrierten Lösung und Puffer (pH 7,2) im Verhältnis 1:10 hergestellt und gefiltert. Die dünnen Blutausstriche wurden mit Methanol fixiert und ebenfalls mit Giemsalösung gefärbt.

Ein erfahrener technischer Assistent wertete die Ausstriche und dicken Tropfen aus, wobei die Bestimmung der Parasitendichte im dicken Tropfen und die Speziesbestimmung im Blutausstrich erfolgte. Im Dicken Tropfen wurden 40 Gesichtsfelder unter Öl-Immersion (Objektiv x100, Okular x10) durchgesehen, wurden dabei keine Plasmodien gefunden, galt der Dicke Tropfen als negativ. Um die Plasmodium-Spezies zu bestimmen, wurde aufgrund der erhöhten Spezifität der Ausstrich verwendet.

2.4 Isolierung von mononukleären Zellen des peripheren Blutes (PBMC)

Die Isolierung von mononukleären Zellen des peripheren Blutes (Peripheral blood mononuclear cells, PBMC) aus dem mit Citrat versetztem Vollblut erfolgte mittels Dichtegradientenzentrifugation und fand direkt vor Ort in Kumasi statt. Mononukleäre Zellen werden dabei aufgrund ihrer Dichte mit Hilfe eines Ficoll-Gradienten durch Zentrifugation von Erythrozyten und Granulozyten getrennt. Nach Abschluss der Zentrifugation können vier Schichten unterschieden werden. Die mononukleären Zellen bilden direkt über dem Ficoll, als weißlicher Ring erkennbar, die Interphase. Erythrozyten und Granulozyten besitzen eine höhere Dichte als Ficoll und bilden daher die unterste Schicht. Plasma und Thrombozyten befinden sich in der obersten Schicht.

Dazu wurde das Citratblut 1:1 mit RPMI vermischt bevor es dann langsam auf die gleiche Menge Ficoll (Dichte: 1,077g/ml) geschichtet wurde. Nach der Zentrifugation bei 1000 rpm, ohne Bremse, konnte die Lymphozytenschicht entnommen werden, diese wurde mit 45 ml PBS in einem weiteren Zentrifugationsschritt gewaschen.

Das Zellpellet wurde mit 5ml RPMI verdünnt. 100 Mikroliter der mit RPMI versetzten Zellen wurden mit 5 µl Trypanblau angefärbt und in der Neubauerzählkammer ausgezählt.

Anschließend wurden die Zellen mit RPMI und 5ml Einfriermedium, bestehend aus FCS (50%), RPMI (30%) und DMSO (20%), bei -70°C eingefroren. Nach 24 Stunden wurden die Zellen, zur längerfristigen Lagerung, in flüssigen Stickstoff überführt. Alle Arbeiten wurden unter einem sterilen Abzug durchgeführt. Die weitere Auswertung der PBMC mittels Durchflusszytometrie fand in Deutschland statt. Die PBMCs wurden nach dem Auftauen mit fluoreszenzgekoppelten Antikörpern für CD3, CD4, CD8, HLA-DR, CD38, CD57, PD-1, CD45RA und CCR7 gefärbt. Anschließend folgte die Durchflusszytometrie zur Bestimmung und Quantifizierung der T Zell Subtypen und Markern der Immunaktivierung, mit Hilfe der FlowJo Software.

2.5 Durchflusszytometrie (Flow cytometry)

Die Durchflusszytometrie zur Bestimmung der CD4-Zellzahlen wurde in Kumasi, Ghana durchgeführt. Hierfür wurde ein FACS Calibur (Becton Dickinson, San Jose, USA) mit einem 488nm Argonlaser und einem zweiten, roten Dioden Laser (635nm) verwendet. Die Auswertung der Daten erfolgte mit der Multisetsoftware der Firma BD Biosciences.

Anhand der Durchflusszytometrie ist es möglich Zellen aufgrund ihrer physikalischen und biochemischen Eigenschaften zu unterscheiden. Die Zellen fließen dabei hintereinander, wie an einer Perlenkette aufgereiht (sog. hydrodynamische Fokussierung), durch eine dünne Messkammer und werden durch einen Laserstrahl seitlich angestrahlt.

Das entstehende Streulicht der Zellen wird, durch Photodetektoren, gemessen. Das Durchflusszytometer erfasst das Vorwärtsstreulicht (Forward Scatter, FSC), welches vor allem eine Aussage über die Größe der Zelle macht, und das Seitwärtsstreulicht

(Side Scatter, SSC), welches von der Innenbeschaffenheit und Granularität der Zelle abhängt. Je größer die Zelle, desto größer ist das entstehende Vorwärtsstreulicht. Zellen mit einer hohen Granularität erzeugen ein großes Seitwärtsstreulicht. So können Granulozyten, Monozyten und Lymphozyten voneinander unterschieden werden.

Aufbau des Durchflusszytometers

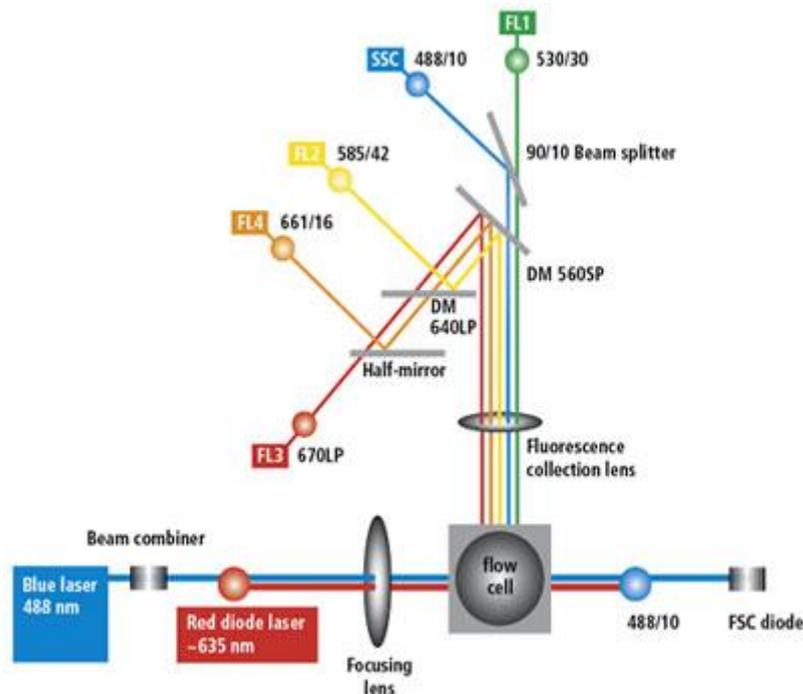


Abbildung 4: Aufbau des Durchflusszytometers, aus dem Handbuch für BD FACSCalibur, Seite 7, 2014, [Online im Internet, URL:<http://www.bd.com/resource.aspx?IDX=28433>, Stand 13.12.2014]

Werden die Zellen mit spezifischen, fluoreszenzmarkierten, monoklonalen Antikörpern konjugiert, können Oberflächenmoleküle der Zellen nachgewiesen werden und somit T-Zell-Subpopulationen unterschieden werden.

Photodetektoren leiten die gemessenen Signale digitalisiert an einen Computer weiter, wo diese mit einer speziellen Software ausgewertet werden. Die Daten wurden als zwei dimensionale „Dot plots“, in denen jeder Punkt eine Zelle repräsentiert, dargestellt und analysiert.

2.6 Stuhlpräparation und DNA Extraktion

Bei der Rekrutierung wurde den Patienten jeweils ein Stuhlprobenröhrchen ausgehändigt. Die frischen Stuhlproben wurden in drei Tubes á 0,2g und ein Tube à 1g aliquotiert und zunächst für 24 Stunden bei -20°C, danach bei -80°C gelagert. Der verbleibende Stuhl wurde mit SAF(sodium acetate-acetic-acid-formalin) versetzt und ebenfalls, wie oben beschrieben, eingefroren.

In Ghana wurde aus den eingefrorenen Stuhlproben eine DNA Extraktion mit Hilfe des Stool RNeasy Mini Kit der Firma Qiagen nach Herstellerangaben durchgeführt. Dazu wurde 1,4ml Buffer ASL zu den noch gefrorenen Proben gegeben und sofort eine Minute per Vortex vermischt. Die Suspension wurde für fünf Minuten bei 70°C erhitzt, erneut vermischt und anschließend bei 14000rpm eine Minute lang zentrifugiert.

1,2 ml des Überstandes wurden in ein 2 ml Eppendorftube pipettiert, das Pellet wurde verworfen. Nach Zugabe einer InhibitEX Tablette und erneutem vortexen wurde die Suspension für eine Minute bei Raumluft inkubiert. Es folgte ein erneuter Zentrifugationsschritt bei 14000rpm für drei Minuten, auch hier wurde der Überstand abpipettiert und das Pellet verworfen. Nach nochmaligen Zentrifugieren bei 14000rpm für drei Minuten konnten 200µl Überstand in ein vorher vorbereitetes Eppendorf tube mit 15µl Proteinase K pipettiert werden. Nach Zugabe von 200µl BufferAL wurde die Suspension bei 70°C für 10 Minuten inkubiert. Es folgte eine Zugabe von 200µl Ethanol (96%) und das Überführen der Suspension in die „QIAmp Spinsäule“ anschließend wurde erneut bei 14000rpm eine Minute lang zentrifugiert. Nach Zugabe von 500µl Buffer AW1 wurde ebenfalls bei 14000rpm eine Minute lang zentrifugiert, nach der Zugabe von 500µl Buffer AW2 dauerte der Zentrifugationsvorgang drei Minuten. Nun wurden 200µl Buffer AE zugegeben und nach einer Minute Inkubation bei Raumtemperatur ein letztes mal bei 14000rpm eine Minute lang zentrifugiert um die DNA herauszulösen. Die extrahierte DNA wurde im Gefrierschrank gelagert und per multiplex PCR untersucht auf das Vorhandensein von Giardia lamblia, Cryptosporidien und Entamoeba histolytica.

2.7 Stuhlmikroskopie

Aus den mit SAF versetzten Stuhlproben wurden Ausstrichpräparate für die Stuhlmikroskopie angefertigt. Dazu wurde eine kleine Menge SAF versetzter Stuhl auf den Objektträger aufgebracht, luftgetrocknet und Methanolfixiert. Es folgte die Färbung mit Kinyoun Carbol-Fuchsin Lösung und Entfärbung mittels 0,5%iger Sulfanilsäure. Abschließend wurde der Objektträger mit Löfflers Methyleneblau gefärbt, gewaschen und luftgetrocknet.

Die so präparierten Ausstrichpräparate wurden durch einen erfahrenen technischen Assistenten unter Öl-Immersion (Objektiv x100) auf das Vorhandensein von Amöben durchgesehen.

2.8 Enzymimmunoassay zum Nachweis von H. pylori Antigen im Stuhl

Zum qualitativen Nachweis von H. pylori wurde der RIDASCREEN® FemtoLab Test verwendet. Es handelt sich um ein Enzymimmunoassay mit dualer Amplifikationstechnologie zur Bestimmung von H. pylori Antigenen im Stuhl. Dazu sind die Microtiterplatten mit monoklonalen Antikörpern gegen H. pylori ausgestattet. Der Überstand der Stuhlsuspension wird zusammen mit Peroxidase-markierten monoklonalen Antikörpern (Enzymkonjugat) in die Kavitäten der Microtiterplatten pipettiert. Während der Inkubation verbinden sich H. pylori Antigene aus der Stuhlprobe mit den Antikörpern auf der Testplatte und dem Enzymkonjugat, es entsteht ein „Sandwich Komplex“. Ungebundenes Enzymkonjugat wird durch Waschen der Testplatte entfernt. Nach Zufügen des Einkomponentensubstrates (Tetramethylbenzidin-TMB) oxidiert gebundene Peroxidase das Substrat und es kommt zu einem Farbumschlag von farblos nach blau. Durch Zugabe der Stopplösung erfolgt ein erneuter Farbumschlag von blau nach gelb. Die Extinktion wird bei 450nm gemessen und ist proportional zur Konzentration an H. pylori Antigen in der Probe. Proben mit einer Extinktion $<0,13$ wurden als negativ, mit einer Extinktion $>0,17$ als positiv gewertet. Die Sensitivität des RIDASCREEN® FemtoLab Tests beträgt 95,3% (95% KI: 90,5 - 98,1%), die Spezifität 97,1% (95% KI: 93,8 – 98,9%).

2.9 Datenmanagement und statistische Auswertung

Die in Kumasi erhobenen Daten wurden direkt vor Ort in eine ACCESS (Microsoft Office ACCESS 2007) Datenbank eingepflegt.

Die in der ACCESS Datenbank vorliegenden Variablen wurden als Excel-Files (Microsoft Office Excel 2010) exportiert und zur weiteren Bearbeitung in das Statistikprogramm SPSS (IBM SPSS Statistics 20, Chicago, USA) importiert.

Der p-Wert für statistische Signifikanz war 0,05. Zur Prüfung auf statistisch signifikante Unterschiede beim Vergleich von Häufigkeiten wurde der Chi-Quadrat Test verwendet, für normalverteilte Werte wurde mit dem t-Test gerechnet.

Bei Normalverteilten Variablen, wie dem BMI, wurde mit einem normalen Regressionsmodell gerechnet, bei Berechnungen zu CD4-Zellzahlen und Viruslast wurde eine negativ binominale Regression gerechnet, da hier keine Normalverteilung vorlag. Bei dichotomen Variablen wurde mit einem logistischen Regressionsmodell gerechnet.

3. Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Für die vorliegende Arbeit wurden zwischen November 2011 und Februar 2013 im Komfo Anokye Teaching Hospital (KATH) in Kumasi, Ghana, 1087 HIV-positive Patienten und 105 HIV-negative Kontrollpatienten rekrutiert. Allen Patienten wurde am Tag der Aufnahme in die Studie, Blut- sowie Stuhlproben abgenommen, welche sowohl in Ghana als auch in Deutschland untersucht wurden.

In der Gruppe der HIV Infizierten Patienten befanden sich 832 Frauen (76,5 %) und 255 Männer (23,5 %). In der Kontrollgruppe war die Geschlechterverteilung ähnlich, mit 67 Frauen (63,8%) und 38 (36,2%) Männern.

Die Altersspanne in der HIV Gruppe betrug 18 bis 81 Jahre, in der Kontrollgruppe 19 bis 85 Jahre, mit einem Mittelwert von 40,1 bzw. 33,1 Jahren.

Unter den 998 HIV-Patienten, zu denen Angaben bezüglich der Einnahme von antiretroviraler Therapie (ART) vorliegen, wurden insgesamt 438 Patienten (43,9%) bei Studieneintritt, mit ART behandelt. Bei 349 Patienten (79,68%) war die ART erfolgreich (hier definiert durch eine Viruslast von unter 1000 RNA Kopien pro Milliliter), 89 Patienten (20,32%) waren Therapieversager mit einer Viruslast von über 1000 RNA Kopien pro Milliliter. Von den untersuchten HIV-Patienten haben 560 (56,1%) keine ART eingenommen.

Tabelle 1: Baseline Daten der HIV- und Kontrollgruppe, Angaben absolut und in Prozent

Untersuchte Variablen	HIV Gruppe	Kontrollgruppe
Mittelwert des Alters in Jahren (± Standardabweichung in Jahren)	40,1 (SD ± 9,4)	33,16 (SD ± 12,2)
Geschlecht, n (%)		
weiblich	832 (76,5)	67 (63,8)
männlich	255 (23,5)	38 (36,2)
ART Einnahme, n (%)	438 (43,9)	Nicht zutreffend
Religionszugehörigkeit, n (%)		k.A. von 9 Personen
Christentum	928 (85,4)	88 (91,7)
Islam	139 (12,8)	6 (6,3)
Traditionelle afrikanische Religion	2 (0,2)	0 (0,0)
Andere	18 (1,7)	2 (2,1)
Schulbildung, n (%)		k.A. von 7 Personen
Primary school	179 (16,5)	11 (11,2)
Junior High school	487 (44,8)	8 (8,2)
Senior High school	153 (14,1)	57 (58,2)
Hochschule	57 (5,2)	15 (15,3)
Keine formelle Schulbildung	211 (19,4)	7 (7,1)
Beruf, n (%)		k.A. von 7 Personen
Hausfrau	17 (1,6)	3 (3,1)
Landwirt	89 (8,2)	3 (3,1)
Händler	573 (52,7)	34 (34,7)
Arbeitnehmer in Festanstellung	64 (5,9)	27 (27,6)
Arbeitslos	213 (19,6)	27 (27,6)
Andere Berufe	131 (12,1)	4 (4,1)
Zugang zu fließendem Wasser, n (%)	580 (53,4)	k.A. von 5 Personen 64 (61)
Einnahme von TB Medikamenten (Rifampicin, Isoniacid, Ethambutol, Pyrazinamid)	39 (3,6)	k.A. von 8 Personen 0 (0,0)
Einnahme von Cotrimoxazol	270 (24,8)	k.A. von 8 Personen 0 (0,0)
Einnahme sonstiger Antibiotika	8 (0,7)	k.A. von 8 Personen 0 (0,0)

3.1.1 Prävalenz der H. pylori Infektion in der untersuchten HIV Kohorte

Die Prävalenz der H. pylori Infektion war in der Kontrollgruppe signifikant höher als in der Gruppe der HIV- Positiven ($p < 0,0001$). Zur H. pylori Prävalenz konnten die Daten von 935 HIV-positiven Patienten und 98 Kontrollpatienten erfasst werden. Die Prävalenz lag bei 52%, das entspricht 486 Patienten. In der Kontrollgruppe lag die Prävalenz bei 88,8%, das entspricht 87 Patienten.

Tabelle 2: Prävalenz von H. pylori in der HIV Kohorte und der Kontrollgruppe

H. pylori Infektion, n (%)	HIV Kohorte N= 935	Kontrollgruppe N= 98
positiv	486 (52,0)	87 (88,8)
negativ	449 (48,0)	11 (11,2)

3.2 Zusammenhang der H. pylori Infektion mit gastrointestinalen Symptomen

In diesem Abschnitt erfolgt die Darstellung des Zusammenhangs der H. pylori Infektion mit gastrointestinalen Beschwerden.

Zu jeder untersuchten Variable wurden als mögliche Einflussvariablen Geschlecht, Alter, Einnahme von ART und eine Infektion mit gastrointestinalen Parasiten berücksichtigt.

Insgesamt liegen die Daten von 1186 Patienten hierzu vor. Innerhalb der HIV positiven Gruppe gaben Patienten mit H. pylori Coinfektion signifikant weniger gastrointestinale Symptome an, als Patienten ohne H. pylori Coinfektion ($p=0,001$). Innerhalb der HIV Kohorte gaben 267 (24,6%) an, unter einem oder mehreren gastrointestinalen Symptomen zu leiden. Darunter waren 103 von 486 H. pylori coinfizierten Patienten (21,2%) und 136 von 449 HIV-positiven Patienten ohne H. pylori Coinfektion (30,4%). In der Kontrollgruppe gaben 30 Patienten (30%) gastrointestinale Symptome an, von fünf Patienten der Kontrollgruppe fehlen die Angaben hierzu.

3.2.1 Zusammenhang der H. pylori Infektion mit dem Auftreten von Bauchschmerzen

Hierzu liegen Angaben von 837 H. pylori infizierten Patienten, sowohl aus der HIV Kohorte sowie auch der Kontrollgruppe vor.

Bauchschmerzen in den vergangenen sechs Monaten gaben 58 (6,9%) der Patienten an.

Einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Vorkommen von Bauchschmerzen hatten die Einnahme von ART sowie das Alter der Patienten. Die Infektion mit H. pylori hatte ebenso wie das Geschlecht und eine gastrointestinale Parasiteninfektion, keinen statistisch signifikanten Einfluss darauf, ob die Patienten Bauchschmerzen angaben oder nicht.

Nahmen die Patienten zum Zeitpunkt der Datenerhebung ART ein, war die Chance für das Vorliegen von Bauchschmerzen 0,32-mal niedriger (Odds Ratio: 0,326) als bei Patienten ohne ART ($p=0,001$) (95% KI: 0,171-0,619).

Schlug die antiretrovirale Therapie bei den Patienten an (definiert durch eine Viruslast <1000 RNA Kopien/ml), so war die Chance für das Auftreten von Bauchschmerzen 0,3-mal (Odds Ratio: 0,3), (95% KI: 0,143-0,629) niedriger als bei Patienten ohne ART ($p=0,001$).

Patienten mit Therapieversagen hatten eine 0,5-mal (OR:0,506), (95% KI: 0,175-1,462) niedrigere Chance Bauchschmerzen zu bekommen als Patienten ohne ART. Dieser Unterschied war in unserer Studie allerdings nicht signifikant ($p=0,208$).

Auch der Einfluss des Alters auf die Bauchschmerzen war signifikant. Mit jedem Jahr, das die Patienten älter wurden, nahm die Chance Bauchschmerzen zu bekommen, um das 0,97-fache (OR: 0,965), (95% KI: 0,936-0,996) ab ($p=0,027$).

3.2.2 Zusammenhang der H. pylori Infektion mit Übelkeit und Erbrechen

Es liegen hierzu die Angaben von 837 H. pylori infizierten Patienten vor, davon litten 32 Patienten (3,8%) in den vergangenen sechs Monaten unter Übelkeit und

Erbrechen, 805 Patienten (96,2%) nicht. Von 355 Patienten fehlen die Angaben hierzu.

Die Infektion mit *H. pylori* hatte einen statistisch signifikanten Einfluss darauf ob die Patienten unter Übelkeit und Erbrechen litten oder nicht ($p= 0,042$). So war die Chance unter Übelkeit und Erbrechen zu leiden, bei den Patienten mit einer *H. pylori* Infektion 0,4-mal niedriger, als bei denen ohne *H. pylori* Infektion. Auch die antiretrovirale Therapie hatte einen signifikanten Einfluss auf Übelkeit und Erbrechen. Patienten unter ART hatten eine 0,39-mal niedrigere Chance Übelkeit und Erbrechen zu entwickeln als Patienten ohne ART ($p= 0,026$).

Patienten unter erfolgreicher ART hatten eine 0,3-mal niedrigere Chance Übelkeit und Erbrechen zu bekommen als Patienten ohne ART ($p= 0,042$).

Keinen statistisch signifikanten Einfluss hatte das Alter, das Geschlecht oder die Infektion mit gastrointestinalen Parasiten.

Tabelle 3: Einflussfaktoren auf Übelkeit und Erbrechen in den vergangenen sechs Monaten vor Studieneinschluss

Untersuchte Variablen	p-Wert	Odds Ratio	95% Konfidenzintervall
Infektion mit <i>H. pylori</i>	0,042	0,451	0,057 - 1,322
ART Einnahme	0,026	0,392	0,172 - 0,894
Erfolgreiche ART	0,042	0,385	0,153 - 0,967
ART Versagen	0,387	0,521	0,119 - 2,281
Alter	0,148	0,970	0,932 - 1,011
Parasiteninfektion	0,131	0,327	0,77 - 1,396

3.2.3 Zusammenhang der *H. pylori* Infektion mit Diarrhoen

Es liegen die Angaben von 837 Patienten vor, davon haben 50 Patienten (6%) Diarrhoen mit einer Dauer von weniger als drei Wochen, in den vergangenen sechs Monaten angegeben, 787 Patienten (94%) hatten keine Diarrhoen. Von 355 Patienten gibt es hierzu keine Angaben.

Die Infektion mit *H. pylori* hatte keinen statistisch signifikanten Einfluss darauf ob die Patienten Diarrhoen angaben oder nicht. Das Geschlecht hingegen hatte einen

signifikanten Einfluss ($p= 0,04$). Männer hatten eine 2,4-mal höhere Chance unter Diarrhoen zu leiden als die untersuchten Frauen (95% KI: 1,320-4,491).

3.2.4 Zusammenhang der H. pylori Infektion mit chronischen Diarrhoen

Zu diesem Symptom gibt es von 858 Patienten Angaben, bei 334 Patienten fehlen die Angaben hierzu. 15 Patienten (1,7%) haben chronische Diarrhoen, definiert als länger als drei Wochen anhaltende Diarrhoen, angegeben. 843 der Patienten (98,3%) hatten keine chronischen Diarrhoen.

Die Infektion mit H. pylori hatte keinen signifikanten Einfluss darauf ob die Patienten unter chronischen Diarrhoen litten oder nicht. Die Einnahme von ART hatte mit einem p-Wert von 0,018 statistisch signifikanten Einfluss, so hatten Patienten unter ART eine 0,085-mal niedrigere Chance chronische Diarrhoen zu entwickeln, als Patienten ohne ART (95% KI: 0,011- 0,654).

3.2.5 Zusammenhang der H. pylori Infektion mit Appetitverlust

Unter den 837 Patienten, von denen Daten hierzu vorliegen, haben 25 (3%) Appetitverlust in den letzten sechs Monaten angegeben, 812 (97%) Patienten nicht.

Die einzige Variable, die in unserer Studie einen signifikanten Einfluss auf den Appetitverlust hatte, war das Alter ($p=0,032$). So sank die Chance unter Appetitverlust zu leiden, mit jedem Jahr das die Patienten älter wurden um das 0,95-fache (95% KI: 0,904- 0,996).

3.2.6 Zusammenhang der H. pylori Infektion mit dem Gewichtsverlust der untersuchten Patienten

Von den 837 Patienten zu denen es diesbezüglich Angaben gibt, haben 202 Patienten (24,1%) einen ungewollten Gewichtsverlust, definiert als mehr als 10% des Körpergewichts in den vergangenen sechs Monaten, angegeben.

Die Infektion mit *H. pylori* hatte statistisch signifikanten Einfluss auf den Gewichtsverlust. Patienten die mit *H. pylori* infiziert waren, hatten eine 0,7-mal niedrigere Chance einen Gewichtsverlust zu verzeichnen, als Patienten ohne *H. pylori* Infektion ($p=0,041$).

Auch die Einnahme von ART hatte einen signifikanten Einfluss auf den Gewichtsverlust. Patienten unter ART hatten eine 0,14-mal niedrigere Chance auf einen ungewollten Gewichtsverlust als ART naive Patienten ($p= 0,0001$).

Patienten unter erfolgreicher ART hatten eine 0,1-mal niedrigere Chance unter Gewichtsverlust zu leiden, als Patienten ohne ART ($p=0,0001$).

Patienten mit Therapieversagen hatten eine 0,36-mal niedrigere Chance für einen ungewollten Gewichtsverlust als Patienten ohne ART ($p=0,001$).

Tabelle 4: Einflussfaktoren auf den ungewollten Gewichtsverlust in den vergangenen sechs Monaten

Untersuchte Variablen	p-Wert	Odds Ratio	95% Konfidenzintervall
Infektion mit <i>H. pylori</i>	0,041	0,699	0,496 – 0,985
ART Einnahme	0,0001	0,140	0,092 – 0,212
Erfolgreiche ART	0,0001	0,103	0,062 – 0,173
ART Versagen	0,001	0,356	0,189 – 0,670
Alter	0,790	1,003	0,984 – 1,021
Parasiteninfektion	0,055	0,616	0,376 – 1,010

3.3 Deskriptive Beschreibung des WHO Stadiums in Zusammenhang mit einer *H. pylori* Infektion

In diesem Abschnitt folgt die deskriptive Beschreibung des WHO Stadiums in Zusammenhang mit einer *H. pylori* Infektion oder einer Infektion mit einem gastrointestinalen Parasiten.

Von den 366 Patienten (51,3%) mit *H. pylori* Infektion befanden sich 247 (67,5%) zum Zeitpunkt der Datenerhebung im WHO Stadium 1. Im Stadium 2 befanden sich 54 Patienten (14,8%), 63 (17,2%) im Stadium 3 und nur zwei Patienten (0,5%) im WHO Stadium 4. Keiner der Patienten befand sich im Stadium der akuten HIV-Infektion.

Von den 347 HIV-Patienten ohne H. pylori Coinfektion befanden sich 233 (67,1%) im WHO Stadium 1, 44 Patienten (12,7%) im Stadium 2, 66 Patienten (19%) im Stadium 3 und vier Patienten (1,2%) im WHO Stadium 4.

Tabelle 5: WHO Stadium und H. pylori Infektion

WHO Stadium	Keine H. pylori Infektion, n (%)	H. pylori Infektion, n (%)
Stadium 1	233 (67,1)	247 (67,5)
Stadium 2	44 (12,7)	54 (14,8)
Stadium 3	66 (19,0)	63 (17,2)
Stadium 4	4 (1,2)	2 (0,5)
Akute HIV-Infektion	0 (0,0)	0 (0,0)

3.4 Deskriptive Beschreibung des WHO Stadiums in Zusammenhang mit einer gastrointestinalen Parasiten Infektion

Untersucht wurden die Infektionen mit Entamoeba histolytica, Entamoeba dispar, Entamoeba coli, Chilomastix mesnili, Endolimax nana, Iodamoeba butschlii, Gardia lamblia, Hakenwürmern, Blastocystis hominis und Balantidium coli.

Hierzu liegen Daten von 706 HIV-Patienten vor. Von den 591 (83,7%) Patienten ohne gastrointestinalen Parasiten befanden sich 384 (65%) zum Zeitpunkt der Datenerhebung im WHO Stadium 1.

Im WHO Stadium 2 befanden sich 91 Patienten (15,4%), im Stadium 3 waren 111 der Patienten (18,8%) und fünf Patienten (0,8%) im WHO Stadium 4.

Unter den 115 (16,3%) Patienten mit gastrointestinalen Parasiten befanden sich 80,9% (93 Patienten) im WHO Stadium 1. Im Stadium 2 befanden sich 8 Patienten (7%), 13 Patienten (11,3%) im Stadium 3 und ein Patient (0,9%) im Stadium 4.

Tabelle 6: WHO Stadium und gastrointestinale Parasiteninfektion

WHO Stadium	Keine Parasiteninfektion, n (%)	Parasiteninfektion, n (%)
Stadium 1	384 (65,0)	93 (80,9)
Stadium 2	91 (15,4)	8 (7,0)
Stadium 3	111 (18,8)	13 (11,3)
Stadium 4	5 (0,8)	1 (0,9)
Akute HIV-Infektion	0 (0,0)	0 (0,0)

3.5 Beeinflusst die Infektion mit H. pylori den Immunstatus, gemessen an CD4-Zellzahl und Viruslast der HIV-Patienten?

In diesem Abschnitt wird der Einfluss der H. pylori Infektion auf den Immunstatus HIV-infizierter Patienten dargestellt. Als Surrogatparameter für den Verlauf der HIV-Infektion dienen hier CD4-Zellzahl und Viruslast.

3.5.1 Zusammenhang der H. pylori Infektion mit der CD4-Zellzahl

Sowohl die Infektion mit H. pylori als auch die Einnahme von ART, hatten in unserer Studie einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Anzahl der CD4-Zellen.

Die Patienten mit H. pylori Infektion hatten im Mittel 17% höhere CD4-Zellzahlen als Patienten ohne H. pylori Infektion (95% KI: 4%-31,7%). Der Mittelwert der CD4-Zellen lag bei den H. pylori positiven HIV-Patienten bei 458 Zellen pro μl während er bei den H. pylori negativen bei 387 Zellen pro μl lag.

In der Gruppe der HIV positiven, ART naiven Patienten zeigten die H. pylori coinfizierten, verglichen mit den H. pylori negativen, signifikant höhere CD4-Zellzahlen ($p < 0,0001$). Sie lag bei den Coinfizierten im Mittel bei 312 Zellen/ μl , im Gegensatz zu 189 Zellen/ μl bei denjenigen ohne H. pylori Infektion.

In der mit ART behandelten Gruppe war der Unterschied in Bezug auf die CD4-Zellzahlen mit oder ohne H. pylori Coinfektion nicht signifikant ($p=0,78$)

Auch die Behandlung mit ART zeigte signifikanten Einfluss auf die Höhe der CD4-Zellzahlen ($p < 0,0001$). ART naive hatten eine mittlere CD4-Zellzahl von 249 Zellen/ μl , während die unter ART im Mittel 463 Zellen/ μl hatten. Keinen signifikanten

Einfluss auf die Höhe der CD4-Zellzahlen hatten das Alter und das Geschlecht der Patienten.

Tabelle 7: Einflussfaktoren auf die CD4-Zellzahlen

Untersuchte Variablen	Mittelwert der CD4-Zellzahlen in Zellen/ μ l	95% Konfidenzintervall	p-Wert
HIV positiv	380	173- 596	< 0,0001
HIV negativ	958	786- 1,161	
ART naiv, H. pylori positiv	312	128- 508	<0,0001
ART naiv, H. pylori negative	189	75- 403	
ART, H. pylori positive	450	270- 643	0,78
ART, H. pylori negativ	476	272- 654	

3.5.2 Zusammenhang der H. pylori Infektion mit der Viruslast der HIV-Patienten

Einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Viruslast der HIV-Patienten hatte die Einnahme von ART ($p= 0,0001$) und die Infektion mit gastrointestinalen Parasiten ($p= 0,011$). Unter den ART naiven HIV-Patienten, hatten die mit einer H. pylori Coinfektion signifikant niedrigere Viruslasten, als die ohne H. pylori Coinfektion ($p=0,006$).

Die Viruslast bei den H. pylori coinfizierten, ART naiven Patienten lag im Mittel bei 4,92 log₁₀ (95% KI: 4,09-5,51), bei denjenigen ohne H. pylori Coinfektion bei 5,21 log₁₀ (95% KI: 4,59-5,63)

In der Gruppe der ART behandelten Patienten lag die Viruslast bei denen mit H. pylori Coinfektion im Mittel bei 3,67 log₁₀ (95% KI: 3,10-4,57). Bei der Gruppe ohne H. pylori Infektion lag die Viruslast bei 3,09 log₁₀ (95% KI: 2,31-4,71). In der Gruppe der Patienten unter ART war dieser Unterschied nicht signifikant ($p= 0,54$).

Insgesamt hatten Patienten unter ART signifikant niedrigere Viruslasten als Patienten ohne ART ($p= 0,0001$). Bei den Patienten unter ART lag die Viruslast im Mittel bei

3,83 log₁₀ Kopien pro ml, während sie in der Gruppe der nicht behandelten bei 5,06 log₁₀ pro ml lag.

Tabelle 8: Einflussfaktoren auf die Viruslast der untersuchten HIV -Patienten

	ART naiv H. pylori positiv	ART naiv H. pylori negativ	ART Behandlung H. pylori positiv	ART Behandlung H. pylori negativ
Viruslast log ₁₀ Kopien/ml (95% Konfidenzintervall)	4,92 log ₁₀ (95% KI: 4,09-5,51)	5,21 log ₁₀ (95% KI: 4,59-5,63)	3,67 log ₁₀ (95% KI: 3,10-4,57)	3,09 log ₁₀ (95% KI: : 2,31-4,71)
p- Wert	0,006		0,54	

3.6 Zusammenhang der H. pylori Infektion mit der Prävalenz gastrointestinaler Parasiten

Hierzu liegen die Daten von 1005 Patienten vor, davon hatten 171 (17%) zum Zeitpunkt der Datenerhebung eine gastrointestinale Parasiteninfektion, 834 Patienten (83%) nicht.

In unserer Studie konnten wir keinen statistisch signifikanten Einfluss von Alter, Geschlecht, Einnahme von ART oder H. pylori Infektion auf die Wahrscheinlichkeit eine Parasiteninfektion zu haben, zeigen.

3.7 Gastrointestinale Parasiten Infektion

In diesem Abschnitt folgt die Darstellung der Prävalenz der gastrointestinalen Parasiteninfektionen und deren Einfluss auf den Ernährungszustand der Patienten, gemessen am BMI (Body mass index) und das Vorliegen einer Anämie.

Untersucht wurden die Infektionen mit Entamoeba histolytica, Entamoeba dispar, Entamoeba coli, Chilomastix mesnili, Endolimax nana, Iodamoeba butschlii, Gardia lamblia, Cryptosporidien, Hakenwürmern, Blastocystis hominis und Balantidium coli.

3.7.1 Prävalenz der Infektion mit gastrointestinalen Parasiten

Unter den 1005 untersuchten Patienten hatten 171 der Patienten zum Untersuchungszeitpunkt einen gastrointestinalen Parasiten. Die Prävalenz im Gesamtkollektiv lag bei 17%. In der Gruppe der HIV-positiven Patienten lag die Prävalenz bei 16,9%, während sie in der Kontrollgruppe der HIV-negativen bei 18,2% lag.

Tabelle 9: Prävalenz gastrointestinaler Parasiteninfektionen

Gastrointestinale Parasiteninfektion	HIV Gruppe, n (%) N= 906	Kontrollgruppe, n (%) N= 99
Infektion	153 (16,9)	18 (18,2)
Keine Infektion	753 (83,1)	81 (81,8)

3.7.2 Zusammenhang der Infektion mit gastrointestinalen Parasiten und dem Body mass Index (BMI)

Es liegen Ergebnisse von 840 Patienten vor, darunter waren 196 Männer und 644 Frauen. Der Mittelwert betrug in der Gruppe der HIV-Patienten 23,14kg/m². In der Kontrollgruppe 24,74kg/m². Einen statistisch signifikanten Einfluss auf den BMI hatte die Infektion mit H. pylori (p= 0,009) und das Geschlecht (p= 0,0001) der Patienten. Der BMI der H. pylori Infizierten lag im Mittel 0,822 Punkte über dem der Patienten ohne H. pylori Infektion (95% KI: 0,205- 1,438). Der BMI der Männer lag im Mittel 2,08 Punkte unter dem der Frauen (95% KI: -2,811- (-1,351)). Die gastrointestinale Parasiteninfektion, Einnahme von ART und das Alter der Patienten zeigten keinen statistisch signifikanten Einfluss auf den BMI.

Tabelle 10: Einflussfaktoren auf den Body mass Index

Untersuchte Variablen	p-Wert	Regressionskoeffizient	95% Konfidenzintervall	Mittelwert BMI in kg/m ²
Infektion mit H. pylori	0,009	0,822	0,205 – 1,438	23,48
Geschlecht: männlich	0,0001	-2,081	-2,811 – (-1,351)	21,81
Parasiteninfektion	0,586	0,231	-0,6 – 1,061	23,47

3.7.3 Zusammenhang der H. pylori Infektion und dem Auftreten einer Anämie

Hier wurde der Zusammenhang zwischen einer H. pylori Infektion mit dem Auftreten einer Anämie untersucht. Anamnestisch gaben 29 von 858 Patienten (3,4%) an unter einer Anämie zu leiden. Unter reiner Betrachtung der anamnestischen Angabe hatte nur die Einnahme von ART statistisch signifikanten Einfluss darauf ob die Patienten anämisch waren oder nicht ($p= 0,002$). Unter ART war die Chance unter einer Anämie zu leiden 0,042-mal niedriger als ohne ART (95% KI: 0,006-0,310).

Unter Betrachtung des gemessenen Hb- Wertes war in der Gruppe der ART naiven HIV-Patienten das Risiko für das Auftreten einer Anämie signifikant niedriger bei Patienten mit H. pylori Infektion ($p= 0,01$). Patienten mit H. pylori Coinfektion hatten einen mittleren Hämoglobinwert von 11,1g/dl (SD 1,79), während die ohne H. pylori Infektion einen mittleren Hb von 10,4g/dl (SD 2,02) zeigten. In der Gruppe der ART behandelten Patienten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Vorliegens einer Anämie.

Tabelle 11: Einflussfaktoren für das Auftreten einer Anämie

	ART- naiv H. pylori positiv	ART naiv H. pylori negativ	ART Behandlung H. pylori positiv	ART Behandlung H. pylori negativ
Mittelwert Hb in g/dl (Standardabweichung)	11,1 (SD 1,79)	10,4 (SD 2,02)	12,0 (SD 1)	12,0 (SD 1)
p-Wert	0,01		0,83	

4. Diskussion

Nach wie vor stellt die HIV Pandemie ein weltweites Problem dar, von dem besonders die Länder südlich der Sahara betroffen sind. In diesem Gebiet leben nicht nur ca. 70% der weltweit mit HIV infizierten Menschen, sondern auch viele Menschen mit gastrointestinalen Infektionen unter anderem H. pylori infizierte Menschen.

Im Verlauf der HIV Erkrankung spielt der Gastrointestinaltrakt, als größtes Immunkompartiment des Körpers, eine entscheidende Rolle. Im GALT (Gut associated lymphoid tissue) befindet sich ein Großteil der CD4-Zellen die das Hauptziel des HI- Virus darstellen. Dementsprechend kommt es besonders dort zu einer starken Abnahme der CD4-Zellen und somit der Immunkompetenz. Des Weiteren führt mikrobielle Translokation aus dem Gastrointestinaltrakt zu einer Aktivierung des Immunsystems und zu einer Beschleunigung der HIV Progression.

Der Zusammenhang zwischen den Vorgängen im Gastrointestinaltrakt und der HIV Progression wurde in vorangegangenen Arbeiten schon ausführlich diskutiert [64, 74, 75]. Die möglicherweise schnellere HIV Progression in Afrika, beschleunigt durch Coinfektionen mit gastrointestinalen Parasiten, ist Gegenstand aktueller Forschung. Hierzu gibt es unterschiedliche Studien, mit sich deutlich unterscheidenden Ergebnissen. In der Swiss HIV Cohort Study (2009) wurde beschrieben, dass Patienten afrikanischer Herkunft sowohl einen langsameren Abfall von CD4-Zellzahlen im Verlauf der HIV Erkrankung zeigten, wie auch einen niedrigeren viralen setpoint hatten, im Gegensatz zu Patienten europäischer Herkunft [49].

Die Autoren erklärten dieses Ergebnis eher bedingt durch Umweltfaktoren als durch genetische Unterschiede. Es wurde davon ausgegangen, dass afrikanisch stämmige Menschen durch den frühen Kontakt mit verschiedensten Infektionen und Antigenen eine grundsätzlich höhere Immunaktivierung zeigen als aus Europa stammende Menschen, die im Vergleich, in der Regel einen nicht so vielfältigen Antigenkontakt haben. So schlossen sie daraus, dass Menschen afrikanischer Herkunft, die in einem Industrieland mit geringerer Infektionslast leben, eine niedrigere Immunaktivierung zeigen als die Europäer in gleicher Umgebung.

Eine ähnliche, ebenfalls auf Umweltfaktoren basierende, Erklärung fand auch die Arbeitsgruppe von Clerici et al. (2000) obwohl ihre Ergebnisse sich von den oben genannten deutlich unterscheiden und sie eine schnellere Progression bei afrikanisch stämmigen HIV-Patienten zeigten [48].

Die meisten Autoren, die eine schnellere HIV Progression in Afrika beschrieben haben, gehen davon aus, dass die Aktivierung des Immunsystems durch Coinfektionen, unter anderem mit gastrointestinalen Parasiten, zu einer Änderung im Zytokinmuster und so zu einer schnelleren HIV Progression führt [37-39, 41].

Durch die häufigen parasitären Infektionen, soll es zu einem Shift in der Immunantwort kommen, die eine eher Th2 dominierte Immunantwort als Th1 dominierte nach sich zieht [41], die den Wirt anfälliger für die HIV-1 Infektion macht und gleichzeitig die Abwehr gegen das Virus schwächt [37]. Dies wird als ein wichtiger Cofaktor in der AIDS Pathogenese in Subsahara-Afrika diskutiert.

In der vorliegenden Arbeit wurde die *H. pylori* Prävalenz in einer Kohorte von HIV infizierten Patienten in Kumasi, Ghana untersucht, sowie die Assoziation der *H. pylori* Infektion mit dem klinischen Verlauf der HIV-Infektion, gemessen an Viruslast, CD4-Zellzahl und WHO Stadien.

Ziel dieser Arbeit war es, einen möglichen Zusammenhang zwischen Höhe der CD4-Zellzahlen, Höhe der Viruslast, und klinischen Symptomen mit dem Vorhandensein einer *H. pylori* Infektion bei HIV-Patienten darzustellen. Dies ist von besonderem Interesse, da die Zahl der *H. pylori* Coinfizierten HIV-Patienten in Subsahara-Afrika vergleichsweise hoch ist und ein möglicher Zusammenhang zwischen klinischer Symptomatik, HIV Progression und *H. pylori* Coinfektion Therapieentscheidungen im Sinne der Notwendigkeit einer Eradikation beeinflussen könnte. Das ist besonders in wirtschaftlich schwächeren Regionen, in denen die Versorgung mit Medikamenten nicht ausreichend gegeben ist, von Interesse.

4.1 HIV und *H. pylori* Coinfektion

In dieser Studie lag die Prävalenz der *H. pylori* Infektion in der Gruppe der HIV infizierten Patienten bei 52%, was im Gegensatz zu anderen Studien in Subsahara-Afrika vergleichsweise niedrig ist. In verschiedenen Studien wurde eine *H. pylori*

Prävalenz für Westafrika von 75% bis 97% gefunden [123]. Für Ghana wurden Prävalenzen von bis zu 75,4% beschrieben [76].

In unserer Kontrollgruppe HIV-negativer Individuen, lag die H. pylori Prävalenz bei 88%. Dieses Ergebnis entspricht denen vorangegangener Studien, in denen deutlich höhere Prävalenzen bei HIV- negativen Patienten im Gegensatz zu HIV-positiven Patienten gefunden wurden [129, 133, 134].

Da die Infektion mit H. pylori in vorangegangenen Studien oft als armutsassoziiert beschrieben wurde [111-114], liegt die Vermutung nahe, dass in der HIV- positiven Gruppe ein höherer sozioökonomischer Status vorlag als in der Kontrollgruppe. In unserer Studie war aber die Kontrollgruppe wirtschaftlich eher besser gestellt, gemessen an Zugang zu fließendem Wasser, Ausbildung an einer Hochschule und einem Arbeitsverhältnis in Festanstellung. Obwohl die Gruppe der HIV infizierten Patienten einen niedrigeren sozioökonomischen Status hatte, war die H. pylori Prävalenz signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe. Die Unterschiede in den Prävalenzen lassen sich hier also nicht durch den sozioökonomischen Status erklären.

Es lässt sich diskutieren, dass HIV infizierte Patienten durch die hohe Rate an opportunistischen und sonstigen Infektionen öfter als HIV- negative Patienten mit Antibiotika behandelt werden und es so zu einer unbeabsichtigten Eradikation kommt. Allerdings konnte in unserer Studie kein Zusammenhang zwischen Antibiotikaeinnahme und H. pylori Status gezeigt werden. In der Gruppe der HIV infizierten Patienten haben 24,8% angegeben aktuell oder in den vergangenen sechs Monaten Cotrimoxazol eingenommen zu haben, 3,6% wurden aufgrund einer Tuberkulose (TB) mit Antibiotika behandelt und 0,7% haben in den vergangenen sechs Monaten aus anderem Grund Antibiotika eingenommen. In der Kontrollgruppe hingegen hat kein Patient aktuell oder in den vergangenen sechs Monaten Antibiotika eingenommen. Es ist bekannt, dass Cotrimoxazol unwirksam zur Bekämpfung von H. pylori ist, hieraus lässt sich also keine unbeabsichtigte Eradikation ableiten. Unter den Antibiotika zur Behandlung von TB ist Rifampicin gegen H. pylori wirksam, in unserer Studie zeigte sich allerdings kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Einnahme von Rifampicin und der Prävalenz von H. pylori. Auch der Unterschied zwischen der Einnahme von sonstigen Antibiotika in der HIV infizierten Gruppe von 0,7% im Gegensatz zur HIV-negativen

Gruppe von 0,0% war nicht statistisch signifikant. Die höhere Rate an Antibiotikabehandlungen in der HIV-positiven Gruppe scheint also nicht die Erklärung für die unterschiedlichen Prävalenzen zu sein.

4.2 Zusammenhang zwischen Höhe der CD4-Zellzahlen und der H. pylori Prävalenz

In unserer Studie zeigte sich, wie erwartet, eine deutlich höhere H. pylori Prävalenz in der HIV-negativen Gruppe (Mittelwert 958 CD4-Zellen/ μ l) im Gegensatz zur HIV-positiven Gruppe (Mittelwert 380 CD4-Zellen/ μ l). Innerhalb der HIV-Gruppe war auch hier zu sehen, dass die H. pylori Prävalenz mit steigenden CD4-Zellzahlen anstieg. Es zeigte sich eine Risikoerhöhung für eine H. pylori Infektion um 8% je Zunahme von 100 CD4-Zellen pro μ l.

Die wenigen Studien, in denen bisher systematisch die Zusammenhänge zwischen der HIV-Infektion und der Infektion mit H. pylori untersucht wurden, konnten ebenfalls signifikant höhere CD4-Zellzahlen bei H. pylori-coinfizierten HIV-Patienten, im Gegensatz zu nicht-coinfizierten Patienten zeigen [134-136].

In einigen Studien wurde die H. pylori Prävalenz stratifiziert nach der Höhe der CD4-Zellzahlen untersucht. Je niedriger die CD4-Zellzahl war, desto niedriger war dabei die H. pylori Prävalenz [130-132].

Eine mögliche Schlussfolgerung könnte sein, dass durch den progressiven Verlust an CD4-Zellen, im Laufe der HIV-Infektion, eine dauerhafte Besiedelung der Magenschleimhaut mit H. pylori nicht möglich ist. Bisher gibt es allerdings keine Hinweise darauf, dass eine gestörte T-Zellantwort, im Rahmen der HIV-Infektion, ursächlich für den Verlust der H. pylori Infektion sein kann.

Bekannt ist, dass es im Rahmen der H. pylori-induzierten Gastritis, zu einer selektiven Vermehrung der CD4-Zellen in der Magenmukosa kommt [137]. Während die T1 und T17-Effektorzellen entscheidend für die Immunantwort gegen H. pylori sind, können regulatorische T-Zellen die Immunantwort unterdrücken und so die Inflammation abschwächen.

Obwohl die T-Zellveränderungen in der Magenmukosa im Zusammenhang mit der HIV-Infektion noch nicht abschließend verstanden sind, ist davon auszugehen, dass

die HIV-Infektion die suppressiven Eigenschaften der regulatorischen T-Zellen unterdrückt und so eher nicht zu einer Erhöhung der H. pylori Prävalenz führt.

4.3 Zusammenhang der H. pylori Infektion mit dem Auftreten gastrointestinaler Symptome sowie der HI-Viruslast der HIV-Patienten

In unserer Studie war die Coinfektion mit H. pylori bei HIV infizierten Patienten nicht mit einem erhöhten Auftreten an gastrointestinaler Symptomen vergesellschaftet, auf das klinische Stadium der HIV-Infektion zeigte sich kein direkter Einfluss.

Die Gruppe der H. pylori coinfizierten HIV- Patienten wies einen statistisch signifikant höheren BMI (im Mittel um 0,822 Punkte höher) auf, hatte keinen ungewollten Gewichtsverlust erlitten und zeigte zum Zeitpunkt der Datenerhebung weniger gastrointestinale Symptome als die nicht coinfizierten HIV-Patienten. Die ART naiven H. pylori coinfizierten HIV-Patienten zeigten zudem signifikant höhere CD4-Zellzahlen und niedrigere HI-Viruslasten als die nicht Coinfizierten ART naiven HIV-Patienten.

Insgesamt waren keine negativen Auswirkungen der H. pylori Infektion auf den klinischen Zustand der Patienten festzustellen. So verlief die Infektion mit H. pylori in unserer Studie, nicht nur meist asymptomatisch, sondern zeigte einen statistisch signifikanten Zusammenhang mit geringeren Raten von Übelkeit und Erbrechen. Patienten die mit H. pylori infiziert waren, hatten 0,4-mal niedrigere Chancen (Odds ratio) an Übelkeit und Erbrechen zu leiden, als die nicht infizierten. Darüber hinaus war die Infektion mit H. pylori weder mit Bauchschmerzen und Diarrhoen noch mit Appetitverlust assoziiert.

Des Weiteren hatten die H. pylori coinfizierten und ART naiven Patienten signifikant niedrigere Viruslasten als die Patienten ohne H. pylori Coinfektion ($p= 0,006$). Unter den ART naiven HIV infizierten Patienten hatten die Patienten mit einer H. pylori Coinfektion eine mittlere Viruslast von 4,92 log₁₀ Kopien pro ml, während die Patienten ohne H. pylori Coinfektion eine mittlere Viruslast von 5,21 log₁₀ Kopien pro ml aufwiesen.

Anders als bei gastrointestinalen Parasiteninfektionen, scheint die Infektion mit H. pylori nicht mit einem schnelleren Progress der HIV-Infektion assoziiert zu sein.

In diesem Zusammenhang wird diskutiert, ob *H. pylori* einen Überlebensvorteil, durch den Schutz vor in Entwicklungsländern überproportional häufig auftretenden Erkrankungen wie Tuberkulose oder HIV, bieten kann. Perry et al. (2010) beschreibt einen möglichen Schutz vor der Entwicklung einer aktiven TB durch eine *H. pylori* Coinfektion [138].

Ob eine *H. pylori* Infektion möglicherweise den Verlauf der HIV-Infektion positiv beeinflussen kann, gilt es weiter zu untersuchen. Unsere Studie liefert erste Hinweise darauf, dass das Allgemeinbefinden, die Viruslast sowie die Höhe der CD4-Zellzahlen bei ART naiven HIV-Patienten in einem signifikanten Zusammenhang zur *H. pylori* Coinfektion steht. In einer longitudinal angelegten Studie, könnte der Verlauf der HIV- *H. pylori* Coinfektion und die gegenseitigen Einflüsse untersucht werden.

4.4 Zusammenhang der *H. pylori* Infektion und dem WHO Stadium der HIV-Patienten

In unserer Studie war kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen klinischem Stadium der HIV-Infektion und der Prävalenz von *H. pylori* nachzuweisen, im Gegensatz zu vorangegangenen Studien. In einigen früheren Studien konnte ein inverser Zusammenhang zwischen der *H. pylori* Coinfektion und Entwicklung zum AIDS Stadium gezeigt werden [135]. Die Inzidenz der *H. pylori* Infektion unter den HIV-Patienten die sich nicht im AIDS Stadium befanden schien höher zu sein, als unter den AIDS Patienten. Diskutiert wurde, ob die CD4-Zellen hier in der Aufrechterhaltung der *H. pylori* Infektion eine Rolle spielen und so durch den Abfall der CD4-Zellen im AIDS Stadium ein Weiterbestehen der *H. pylori* Infektion nicht mehr möglich sei [135].

Eine andere Hypothese hierzu ist, dass die Infektion mit *H. pylori* einen inhibitorischen Effekt auf die Immunaktivierung, als ein Schlüsselmechanismus der HIV-Pathologie, haben könnte und so die HIV-Progression beeinflusst.

Der Verlauf der *H. pylori* Infektion ist sehr variabel, und dabei von Faktoren des Wirtes, wie auch von bakteriellen Faktoren abhängig. Während die Infektion bei einem Großteil der Infizierten überwiegend asymptomatisch verläuft, führt sie bei anderen zu verschiedensten Erkrankungen wie Ulcera und Magencarcinomen um

nur einige zu nennen. Da aber auch protektive Mechanismen für verschiedene Erkrankungen diskutiert werden, gehen einige Autoren von einem teilweise symbiontischen Verhalten von *H. pylori* aus [139]. *H. pylori* könnte hier möglicherweise im Sinne eines Probiotikums im Gastrointestinaltrakt wirken, und so positive Effekte für den Wirt haben.

Das Pro- oder Prebiotisch wirksame Substanzen den HIV Verlauf günstig beeinflussen können, wurde schon in mehreren Studien gezeigt [140].

Die Annahme, dass die Veränderung der gastrointestinalen Flora während der HIV-Infektion in Zusammenspiel mit der mikrobiellen Fehlbesiedelung durch pathogene Keime und darauffolgende mikrobielle Translokation zur schnelleren HIV Progression führt, wurde bereits früh diskutiert. Diese Annahme führte zu der Vermutung, dass durch Probiotika oder Prebiotika ein Aufrechterhalten der physiologischen Flora zu einer Minimierung der mikrobiellen Translokation und somit zu einer geringeren Immunaktivierung und letztlich langsameren HIV Progression führt [140].

In einer randomisierten Doppelblind Studie konnten 2012 signifikant höhere CD4-Zellzahlen und signifikant weniger bakterielle DNA im Plasma von HIV-Patienten gezeigt werden die mit Symbiotika, einer Kombination aus Pro- und Prebiotika, behandelt wurden. Die Autoren führten das auf die verminderte mikrobielle Translokation durch die Symbiotika gestärkte Barrierefunktion der Enterozyten zurück [141].

Die Ergebnisse unserer Studie stimmen überein mit den Ergebnissen der vorher erwähnten Studien, in denen eine klinisch relevante Interaktion mit möglicherweise protektiven Effekt der *H. pylori* Infektion auf den Verlauf der HIV Progression beschrieben wurde, obwohl wir keinen signifikanten Einfluss der *H. pylori* Infektion auf das WHO Stadium zeigen konnten.

4.5 Zusammenhang der *H. pylori* Infektion und dem Auftreten einer Anämie

In unserer Studie zeigten die ART naiven *H. pylori* coinfizierten Patienten signifikant höhere Hämoglobinwerte, als diejenigen ohne *H. pylori* Coinfektion (11,1g/dl im Gegensatz zu 10,4g/dl, $p= 0,01$). In der Gruppe der ART behandelten Patienten konnte kein signifikanter Unterschied zwischen *H. pylori* Infizierten und Uninfizierten,

bezüglich des Auftretens einer Anämie, festgestellt werden. Anders als in einigen vorangegangenen Studien war hier das Risiko unter einer Anämie zu leiden in der ART naiven Gruppe bei den Patienten ohne H. pylori Coinfektion signifikant höher als bei denjenigen mit H. pylori Coinfektion.

In den oben erwähnten Studien konnte ein Zusammenhang, zwischen der Infektion mit H. pylori und dem Auftreten einer Eisenmangelanämie beschrieben werden [89, 94, 95]. In der Studie von Choe et al. (2003) wurden höhere Prävalenzen von H. pylori Infektionen bei Kindern mit Eisenmangelanämie gefunden. Koreanische Kinder mit einer Eisenmangelanämie zeigten eine H. pylori Prävalenz von 44,8% während in der Gruppe der Kinder ohne Eisenmangelanämie eine Prävalenz von 20% zu finden war [95].

Yamanouchi et al. (2014) konnten eine prompte Normalisierung der Hämoglobinwerte bei H. pylori Infizierten nach Eradikation zeigen und bestätigte so die Ergebnisse vorangegangener Arbeiten, in denen therapierefraktäre Eisenmangelanämien nach H. pylori Eradikation verschwanden [128]. Es wird davon ausgegangen, dass H. pylori durch eine Störung der Eisenaufnahme zur Anämie führt, weswegen auch die orale Eisensubstitution ohne vorherige Eradikation oft zu keiner Besserung der Symptome führt.

Alleine die Infektion mit H. pylori reicht meist jedoch nicht aus um eine Anämie auszulösen, dazu scheinen verschiedene Cofaktoren nötig, die das Auftreten einer Anämie begünstigen. In der Studie von Xie et al. (2014) zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen einer H. pylori infizierten und einer uninfizierten Gruppe Rennmäuse, bezüglich der Häufigkeit der Anämie [142]. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass H. pylori ein begünstigender Faktor sein kann, jedoch nicht als alleiniger Anämie auslösender Faktor gesehen werden kann.

Auch das Ergebnis unserer Studie ist so zu bewerten. In der Gruppe der ART behandelten sahen wir keinen Unterschied bezüglich der Häufigkeit einer Anämie nach H. pylori Infektionsstatus, in der ART naiven Gruppe hatten Patienten mit H. pylori Infektion signifikant weniger Anämien. Es ist davon auszugehen, dass nicht die Infektion mit H. pylori alleine als Auslöser der Anämie gesehen werden kann. Diesen Zusammenhang gilt es in nachfolgenden Studien weiter zu untersuchen, dazu wären

besonders longitudinale Studien geeignet, um den Effekt über die Zeit zu beobachten.

4.6 HIV und die Infektion mit gastrointestinalen Parasiten

In der vorliegenden Arbeit lag die Prävalenz von gastrointestinalen Parasiteninfektionen im Gesamtkollektiv der untersuchten Patienten bei 17%. In der Gruppe der HIV infizierten Patienten lag die Prävalenz bei 16,9%, während sie in der Kontrollgruppe der nicht HIV infizierten bei 18,2% lag. Untersucht wurden die Infektionen mit *Entamoeba histolytica*, *Entamoeba dispar*, *Entamoeba coli*, *Chilomastix mesnili*, *Endolimax nana*, *Iodamoeba butschlii*, *Gardia lamblia*, Hakenwürmern, *Blastocystis hominis* und *Balantidium coli*.

Anders als in vorangegangenen Studien war die Infektion mit gastrointestinalen Parasiten bei HIV- positiven Patienten nicht mit fortgeschrittenen Krankheitsstadien assoziiert. Allerdings war die Prävalenz mit 17% in unserer Studie auch vergleichsweise niedrig. In der Studie von Kipyegen et. al (2012) lag die Prävalenz gastrointestinaler Parasiteninfektionen in einer Kohorte HIV infizierter Patienten in Kenia bei 50,9% [143]. Auch andere Studien beschreiben deutlich höhere Prävalenzen gastrointestinaler Parasiteninfektionen bei HIV-Patienten in Afrika [144-146].

In unserer Studie zeigte sich kein signifikanter Einfluss der Parasiteninfektion auf die Viruslast, nachdem die Effekte durch ART miteinbezogen wurden.

Dieses Ergebnis unterscheidet sich von den Ergebnissen vorangegangener Studien, bei denen eine schnellere Krankheitsprogression durch bestimmte Coinfektionen, besonders gastrointestinale Parasiteninfektionen, postuliert wurde [37, 40]. Es wurde diskutiert, ob parasitäre Infektionen eine Änderung des Zytokinmusters hervorrufen, die zu einer Th2 dominierten Immunantwort führt, welche wiederum begünstigend für die HIV Progression sein könnte [37, 41]. Die geringen Prävalenzen von Infektionen mit gastrointestinalen Parasiten in unserer Studie und die resultierenden kleinen Fallzahlen ermöglichen keine valide Analyse und keine differenzierte Betrachtung der parasitären Infektionen, welche möglicherweise auf unterschiedliche Art und Weise die Immunaktivierung begünstigen und so die Krankheitsprogression vorantreiben.

In der Studie von Chachage et al. (2014) wurde neben der Immunaktivierung und dadurch eine schnellere HIV Progression durch verschiedene gastrointestinale Parasiten, eine scheinbar langsamere Krankheitsprogression durch die Infektion mit Hakenwürmern beschrieben [40]. Es scheint also einen deutlichen Unterschied, je nach Parasit, auf die Auswirkungen auf die Krankheitsprogression zu geben.

In zukünftigen Studien sollte eine Population mit einer höheren Prävalenz an gastrointestinalen Parasiteninfektionen untersucht werden um eventuelle Unterschiede in der Immunmodulation verschiedener Parasiten darzustellen.

Warum die Prävalenz gastrointestinaler Parasiten in unserer Studie so niedrig war bleibt unklar, da nur 2,2% der Studienteilnehmer angegeben haben regelmäßig Wurmmedikamente einzunehmen. Am ehesten ist dieses Ergebnis durch das urbane Setting der Studie mit einem relativ hohen sozioökonomischen Status der Studienteilnehmer zu erklären.

Entgegen der Erwartungen zeigten die Patienten mit gastrointestinaler Parasiteninfektion nicht häufiger klassische Symptome einer gastrointestinalen Infektion als die Kontrollgruppe. Es wurde kein statistischer Zusammenhang zwischen der gastrointestinalen Parasiteninfektion und dem Auftreten von Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoen, Appetitverlust und Gewichtsverlust gefunden. Auch dies könnte an der geringen Prävalenz in der untersuchten Kohorte liegen, da auch hier Unterschiede in der klinischen Symptomatik je nach Parasit wahrscheinlich sind. Ebenfalls zu beachten ist, dass hier auch apathogene sowie fakultativ pathogene Parasiten untersucht wurden, welches auch den fehlenden Zusammenhang zwischen Infektion und klinischer Symptomatik erklären kann.

In nachfolgenden Studien sollte daher möglichst eine Studiengruppe mit höheren Prävalenzen an gastrointestinalen Parasiteninfektionen rekrutiert werden um eine Unterscheidung zwischen den verschiedenen Parasiten möglich zu machen.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse dieser Studie, dass die Infektion mit *H. pylori* in einem deutlichen Zusammenhang mit den Verlaufsparemtern der HIV-Infektion in Kumasi, Ghana steht.

HIV-Patienten die *H. pylori* coinfiziert waren, zeigten einen signifikant höheren BMI und litten weniger an gastrointestinalen Symptomen als HIV-Patienten ohne *H. pylori* Coinfektion. Unter den ART naiven zeigten sich zudem signifikant höhere CD4-

Zellzahlen, niedrigere Viruslasten und geringere Raten an Anämie bei den H. pylori coinfizierten.

Die Infektion mit H. pylori ist mit günstigen Verlaufsparemtern der HIV-Infektion assoziiert. Der breite Einsatz einer, möglicherweise in absehbarer Zeit zur Verfügung stehenden, H. pylori Impfung müsste daher kritisch hinterfragt werden.

Ob die H. pylori Infektion die Progression der HIV-Infektion beeinflusst, sollte in prospektiven, longitudinalen Studien weiter untersucht werden, wie auch mögliche Mechanismen der Interaktion

5. Zusammenfassung

Die HIV und H. pylori Coinfektion ist in vielen Ländern Subsahara-Afrikas hoch prävalent. Vorangegangene Arbeiten vermuteten einen Zusammenhang dieser beiden Erkrankungen und einen Einfluss der H. pylori Infektion auf den klinischen Verlauf der HIV Erkrankung.

Ziel dieser Arbeit war es, systematisch diese Zusammenhänge zu untersuchen und einen möglichen protektiven Einfluss der H. pylori Infektion auf den Verlauf der HIV-Infektion zu untersuchen.

Dazu wurden 1087 HIV-positive Patienten und 105 HIV-negative Blutspender im Universitätskrankenhaus (Komfo Anokye Teaching Hospital) in Kumasi, Ghana rekrutiert. Untersucht wurde die Infektion mit H. pylori durch einen Antigen- Stuhltest. Klinische und demographische Parameter, sowie CD4-Zellzahl und HI- Viruslast wurden analysiert und je nach H. pylori Infektionsstatus verglichen. Wir konnten zeigen, dass die Infektion mit H. pylori mit günstigeren Verlaufsparemtern der HIV-Infektion assoziiert ist.

Bei den H. pylori Infizierten ART naiven Patienten zeigten sich höhere CD4-Zellzahlen und niedrigere Viruslasten, ohne dass eine erhöhte Rate von gastrointestinalen Symptomen zu verzeichnen war, im Gegensatz zu den H. pylori negativen Patienten.

Des Weiteren konnten wir zeigen, dass die H. pylori Prävalenz unter den HIV-negativen Individuen signifikant höher war als unter den HIV-positiven.

Diese Unterschiede in der H. pylori Prävalenz ließen sich weder durch Unterschiede im sozioökonomischen Status noch in einer möglichen ungewollten Eradikation durch Antibiotikagabe erklären.

Insgesamt konnten die Ergebnisse dieser Arbeit die klinische Relevanz der HIV und H. pylori Coinfektion in Kumasi, Ghana zeigen.

Nachfolgend sollten die Ergebnisse in einer longitudinal angelegten Studie weiter beobachtet werden um zu untersuchen, ob sich diese gegenseitigen Effekte auch über einen längeren Zeitraum zeigen.

6. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AIDS	<i>acquired immunodeficiency syndrome</i>
BMI	<i>Body mass Index</i>
bzw.	beziehungsweise
ca.	Circa
Cag A Antigen	Zytotoxin assoziiertes Antigen
CCR5	Chemokinrezeptor, an dem die ersten beiden Aminosäuren (Cystein) direkt nebeneinander liegen
CD	<i>Cluster of differentiation</i> (Zelloberflächenantigene)
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
cDNA	<i>copy DNA</i>
CRP	C-reaktives Protein
CXCR4	Chemokinrezeptor, an dem eine andere Aminosäure (X) die ersten beiden Cysteine trennt
DMSO	Dimethyl sulfoxide
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
ELISA	<i>enzyme-linked-Immunosorbent Assay</i>
env	<i>envelope</i>
et al.	(<i>et alii</i>) und andere
FACS	<i>fluorescence activated cell sorting</i>
FCS	<i>fetal bovine serum</i>
FSC	<i>forward scatter</i>
gag	<i>groupantigen</i>
GALT	<i>Gut-associated lymphoid tissue</i>

GBV-C	<i>GB-virus-C</i>
GERD	<i>gastroesophageal reflux disease</i>
ggf.	Gegebenenfalls
GI Trakt	Gastrointestinaltrakt
gp	Glykoprotein
HAART	<i>highly active antiretroviral therapy</i>
Hb	Hämoglobin
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
H. pylori	Helicobacter pylori
IL	Interleukin
KATH	<i>Komfo Anokye Teaching Hospital</i>
k.A.	Keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
LPS	Lipopolysaccharid
MALT	<i>mucosa associated lymphoid tissue</i>
MHC	<i>major histocompatibility complex</i>
ml	Milliliter
µl	Mikroliter
nef	negativ-regulationsfaktor
nm	Nanometer
PBMC	mononukleäre Zelle des peripheren Blutes <i>(peripheral blood mononuclear cell)</i>
PBS	<i>Phosphate Buffered Saline</i>
PCR	Polymerasekettenreaktion (<i>polymerase chain reaction</i>)
PIC	<i>pre-integration complex</i>
pol	polymerase
rpm	<i>rounds per minute</i>

RNA	Ribonukleinsäure (<i>ribonucleic acid</i>)
RPMI	Roswell Park Memorial Institut: 1640-Zellkulturmedium
SAF	<i>sodium acetate-acetic-acid-formalin</i>
SD	<i>standard deviation</i> (Standardabweichung)
SIV	<i>Simian Immunodeficiency Virus</i> (Simiane Immundefizienz-Virus)
SIVmac	Simianes Immundefizienz-Virus in Rhesusmakaken
SSC	<i>side scatter</i>
TB	Tuberkulose
TCR	T-Zell-Rezeptor-Komplex
T-Zellen	T-Helfer-Zellen
UNAIDS	<i>Joint United Nations programme on HIV/AIDS</i>
VacA	vakuolisierende Zytotoxin
vpr	virales Protein r
vpu	virales Protein u
WHO	<i>world health organization</i>

7. Literaturverzeichnis

1. Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, *et al.* Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983,**220**:868-871.
2. Clavel F, Guetard D, Brun-Vezinet F, Chamaret S, Rey MA, Santos-Ferreira MO, *et al.* Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. *Science* 1986,**233**:343-346.
3. Saxinger C, Levine PH, Dean A, Lange-Wantzin G, Gallo R. Unique pattern of HTLV-III (AIDS-related) antigen recognition by sera from African children in Uganda (1972). *Cancer Res* 1985,**45**:4624s-4626s.
4. Williams G, Stretton TB, Leonard JC. AIDS in 1959? *Lancet* 1983,**2**:1136.
5. Worobey M, Gemmel M, Teuwen DE, Haselkorn T, Kunstman K, Bunce M, *et al.* Direct evidence of extensive diversity of HIV-1 in Kinshasa by 1960. *Nature* 2008,**455**:661-664.
6. Keele BF, Van Heuverswyn F, Li Y, Bailes E, Takehisa J, Santiago ML, *et al.* Chimpanzee reservoirs of pandemic and nonpandemic HIV-1. *Science* 2006,**313**:523-526.
7. Noireau F. HIV transmission from monkey to man. *Lancet* 1987,**1**:1498-1499.
8. Hahn BH, Shaw GM, De Cock KM, Sharp PM. AIDS as a zoonosis: scientific and public health implications. *Science* 2000,**287**:607-614.
9. Gessain A, Rua R, Betsem E, Turpin J, Mahieux R. HTLV-3/4 and simian foamy retroviruses in humans: discovery, epidemiology, cross-species transmission and molecular virology. *Virology* 2013,**435**:187-199.
10. Peeters M, Delaporte E. Simian retroviruses in African apes. *Clin Microbiol Infect* 2012,**18**:514-520.
11. Fauci AS. Host factors and the pathogenesis of HIV-induced disease. *Nature* 1996,**384**:529-534.
12. Moore JP, Trkola A, Dragic T. Co-receptors for HIV-1 entry. *Curr Opin Immunol* 1997,**9**:551-562.
13. Doms RW, Peiper SC. Unwelcomed guests with master keys: how HIV uses chemokine receptors for cellular entry. *Virology* 1997,**235**:179-190.
14. Samson M, Libert F, Doranz BJ, Rucker J, Liesnard C, Farber CM, *et al.* Resistance to HIV-1 infection in caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR-5 chemokine receptor gene. *Nature* 1996,**382**:722-725.
15. Dean M, Carrington M, Winkler C, Huttley GA, Smith MW, Allikmets R, *et al.* Genetic restriction of HIV-1 infection and progression to AIDS by a deletion allele of the CKR5 structural gene. Hemophilia Growth and Development Study, Multicenter AIDS Cohort Study, Multicenter Hemophilia Cohort Study, San Francisco City Cohort, ALIVE Study. *Science* 1996,**273**:1856-1862.
16. Gelderblom HR. In: Robert Koch- Institut,; 2014. [Online im Internet: URL: http://www.rki.de/SharedDocs/Bilder/InfAZ/HIVAIDS/EM_Tab_HIVAIDS.html, Stand: 12.03.2015, 10.00 Uhr]
17. Mellors JW, Rinaldo CR, Jr., Gupta P, White RM, Todd JA, Kingsley LA. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science* 1996,**272**:1167-1170.
18. Rockstroh J.K., C. H. hivbuch.de. In; 2012. [Online im Internet : URL: <http://hivbuch.de/2012/01/11/1-einleitung/>, Stand: 19.12.2014, 15.00 Uhr]
19. Banda NK, Bernier J, Kurahara DK, Kurrle R, Haigwood N, Sekaly RP, *et al.* Crosslinking CD4 by human immunodeficiency virus gp120 primes T cells for activation-induced apoptosis. *J Exp Med* 1992,**176**:1099-1106.
20. Brenchley JM, Price DA, Schacker TW, Asher TE, Silvestri G, Rao S, *et al.* Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nat Med* 2006,**12**:1365-1371.
21. McCune JM. The dynamics of CD4+ T-cell depletion in HIV disease. *Nature* 2001,**410**:974-979.

22. Lane HC, Masur H, Edgar LC, Whalen G, Rook AH, Fauci AS. Abnormalities of B-cell activation and immunoregulation in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1983,**309**:453-458.
23. Hellerstein M, Hanley MB, Cesar D, Siler S, Papageorgopoulos C, Wieder E, *et al.* Directly measured kinetics of circulating T lymphocytes in normal and HIV-1-infected humans. *Nat Med* 1999,**5**:83-89.
24. Hunt PW, Martin JN, Sinclair E, Brecht B, Hagos E, Lampiris H, *et al.* T cell activation is associated with lower CD4+ T cell gains in human immunodeficiency virus-infected patients with sustained viral suppression during antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2003,**187**:1534-1543.
25. Sauce D, Larsen M, Fastenackels S, Pauchard M, Ait-Mohand H, Schneider L, *et al.* HIV disease progression despite suppression of viral replication is associated with exhaustion of lymphopoiesis. *Blood* 2011,**117**:5142-5151.
26. O'Brien WA, Hartigan PM, Martin D, Esinhart J, Hill A, Benoit S, *et al.* Changes in plasma HIV-1 RNA and CD4+ lymphocyte counts and the risk of progression to AIDS. Veterans Affairs Cooperative Study Group on AIDS. *N Engl J Med* 1996,**334**:426-431.
27. Sterling TR, Vlahov D, Astemborski J, Hoover DR, Margolick JB, Quinn TC. Initial plasma HIV-1 RNA levels and progression to AIDS in women and men. *N Engl J Med* 2001,**344**:720-725.
28. Mellors JW, Munoz A, Giorgi JV, Margolick JB, Tassoni CJ, Gupta P, *et al.* Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 1997,**126**:946-954.
29. Bastard JP, Soulie C, Fellahi S, Haim-Boukobza S, Simon A, Katlama C, *et al.* Circulating interleukin-6 levels correlate with residual HIV viraemia and markers of immune dysfunction in treatment-controlled HIV-infected patients. *Antivir Ther* 2012,**17**:915-919.
30. Funderburg NT, Mayne E, Sieg SF, Asaad R, Jiang W, Kalinowska M, *et al.* Increased tissue factor expression on circulating monocytes in chronic HIV infection: relationship to in vivo coagulation and immune activation. *Blood* 2010,**115**:161-167.
31. Baker J, Ayenew W, Quick H, Hullsiek KH, Tracy R, Henry K, *et al.* High-density lipoprotein particles and markers of inflammation and thrombotic activity in patients with untreated HIV infection. *J Infect Dis* 2010,**201**:285-292.
32. Neuhaus J, Jacobs DR, Jr., Baker JV, Calmy A, Duprez D, La Rosa A, *et al.* Markers of inflammation, coagulation, and renal function are elevated in adults with HIV infection. *J Infect Dis* 2010,**201**:1788-1795.
33. El-Sadr WM, Lundgren J, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, Arduino RC, *et al.* CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med* 2006,**355**:2283-2296.
34. Nixon DE, Landay AL. Biomarkers of immune dysfunction in HIV. *Curr Opin HIV AIDS* 2010,**5**:498-503.
35. UNAIDS (Joint United Nations Programme on HIV/AIDS). World AIDS Day Report 2014. In; 2014. [Online im Internet: URL: <http://www.unaids.org/en/resources/campaigns/World-AIDS-Day-Report-2014/factsheet>, Stand: 19.12.2014]
36. UNAIDS (Joint United Nations Programme on HIV/AIDS), Ghana AIDS Commission. Country AIDS Response progress report - Ghana. In; 2014. [Online im Internet: URL: http://www.unaids.org/sites/default/files/country/documents//GHA_narrative_report_2014.pdf, Seite 30, Stand 13.12.2014]
37. Bentwich Z, Kalinkovich A, Weisman Z. Immune activation is a dominant factor in the pathogenesis of African AIDS. *Immunol Today* 1995,**16**:187-191.
38. Actor JK, Shirai M, Kullberg MC, Buller RM, Sher A, Berzofsky JA. Helminth infection results in decreased virus-specific CD8+ cytotoxic T-cell and Th1 cytokine responses as well as delayed virus clearance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993,**90**:948-952.
39. Kalinkovich A, Weisman Z, Greenberg Z, Nahmias J, Eitan S, Stein M, *et al.* Decreased CD4 and increased CD8 counts with T cell activation is associated with chronic helminth infection. *Clin Exp Immunol* 1998,**114**:414-421.

40. Chachage M, Podola L, Clowes P, Nsojo A, Bauer A, Mgaya O, *et al.* Helminth-Associated Systemic Immune Activation and HIV Co-receptor Expression: Response to Albendazole/Praziquantel Treatment. *PLoS Negl Trop Dis* 2014,**8**:e2755.
41. MacDonald AS, Araujo MI, Pearce EJ. Immunology of parasitic helminth infections. *Infect Immun* 2002,**70**:427-433.
42. Rizzardini G, Piconi S, Ruzzante S, Fusi ML, Lukwiya M, Declich S, *et al.* Immunological activation markers in the serum of African and European HIV-seropositive and seronegative individuals. *AIDS* 1996,**10**:1535-1542.
43. Rizzardini G, Trabattoni D, Saresella M, Piconi S, Lukwiya M, Declich S, *et al.* Immune activation in HIV-infected African individuals. Italian-Ugandan AIDS cooperation program. *AIDS* 1998,**12**:2387-2396.
44. Sozzani S, Ghezzi S, Iannolo G, Luini W, Borsatti A, Polentarutti N, *et al.* Interleukin 10 increases CCR5 expression and HIV infection in human monocytes. *J Exp Med* 1998,**187**:439-444.
45. Bleul CC, Wu L, Hoxie JA, Springer TA, Mackay CR. The HIV coreceptors CXCR4 and CCR5 are differentially expressed and regulated on human T lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997,**94**:1925-1930.
46. Loetscher P, Seitz M, Baggiolini M, Moser B. Interleukin-2 regulates CC chemokine receptor expression and chemotactic responsiveness in T lymphocytes. *J Exp Med* 1996,**184**:569-577.
47. Valentin A, Lu W, Rosati M, Schneider R, Albert J, Karlsson A, *et al.* Dual effect of interleukin 4 on HIV-1 expression: implications for viral phenotypic switch and disease progression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998,**95**:8886-8891.
48. Clerici M, Butto S, Lukwiya M, Saresella M, Declich S, Trabattoni D, *et al.* Immune activation in africa is environmentally-driven and is associated with upregulation of CCR5. Italian-Ugandan AIDS Project. *AIDS* 2000,**14**:2083-2092.
49. Muller V, von Wyl V, Yerly S, Boni J, Klimkait T, Burgisser P, *et al.* African descent is associated with slower CD4 cell count decline in treatment-naive patients of the Swiss HIV Cohort Study. *AIDS* 2009,**23**:1269-1276.
50. Tillmann HL, Heiken H, Knapik-Botor A, Heringlake S, Ockenga J, Wilber JC, *et al.* Infection with GB virus C and reduced mortality among HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2001,**345**:715-724.
51. Shankar EM, Balakrishnan P, Vignesh R, Velu V, Jayakumar P, Solomon S. Current Views on the Pathophysiology of GB Virus C Coinfection with HIV-1 Infection. *Curr Infect Dis Rep* 2011,**13**:47-52.
52. Yeo AE, Matsumoto A, Hisada M, Shih JW, Alter HJ, Goedert JJ. Effect of hepatitis G virus infection on progression of HIV infection in patients with hemophilia. Multicenter Hemophilia Cohort Study. *Ann Intern Med* 2000,**132**:959-963.
53. Williams CF, Klinzman D, Yamashita TE, Xiang J, Polgreen PM, Rinaldo C, *et al.* Persistent GB virus C infection and survival in HIV-infected men. *N Engl J Med* 2004,**350**:981-990.
54. Ernst D, Greer M, Akmatova R, Pischke S, Wedemeyer H, Heiken H, *et al.* Impact of GB virus C viraemia on clinical outcome in HIV-1-infected patients: a 20-year follow-up study. *HIV Med* 2014,**15**:245-250.
55. Heringlake S, Ockenga J, Tillmann HL, Trautwein C, Meissner D, Stoll M, *et al.* GB virus C/hepatitis G virus infection: a favorable prognostic factor in human immunodeficiency virus-infected patients? *J Infect Dis* 1998,**177**:1723-1726.
56. Xiang J, Wunschmann S, Diekema DJ, Klinzman D, Patrick KD, George SL, *et al.* Effect of coinfection with GB virus C on survival among patients with HIV infection. *N Engl J Med* 2001,**345**:707-714.
57. Esbjornsson J, Mansson F, Kvist A, Isberg PE, Biague AJ, da Silva ZJ, *et al.* Increased survival among HIV-1 and HIV-2 dual-infected individuals compared to HIV-1 single-infected individuals. *AIDS* 2014,**28**:949-957.

58. Mehandru S, Poles MA, Tenner-Racz K, Horowitz A, Hurley A, Hogan C, *et al.* Primary HIV-1 infection is associated with preferential depletion of CD4+ T lymphocytes from effector sites in the gastrointestinal tract. *J Exp Med* 2004,**200**:761-770.
59. Guadalupe M, Reay E, Sankaran S, Prindiville T, Flamm J, McNeil A, *et al.* Severe CD4+ T-cell depletion in gut lymphoid tissue during primary human immunodeficiency virus type 1 infection and substantial delay in restoration following highly active antiretroviral therapy. *J Virol* 2003,**77**:11708-11717.
60. Veazey RS, DeMaria M, Chalifoux LV, Shvets DE, Pauley DR, Knight HL, *et al.* Gastrointestinal tract as a major site of CD4+ T cell depletion and viral replication in SIV infection. *Science* 1998,**280**:427-431.
61. Brenchley JM, Douek DC. The mucosal barrier and immune activation in HIV pathogenesis. *Curr Opin HIV AIDS* 2008,**3**:356-361.
62. Brenchley JM, Douek DC. HIV infection and the gastrointestinal immune system. *Mucosal Immunol* 2008,**1**:23-30.
63. Brenchley JM, Schacker TW, Ruff LE, Price DA, Taylor JH, Beilman GJ, *et al.* CD4+ T cell depletion during all stages of HIV disease occurs predominantly in the gastrointestinal tract. *J Exp Med* 2004,**200**:749-759.
64. Klatt NR, Funderburg NT, Brenchley JM. Microbial translocation, immune activation, and HIV disease. *Trends Microbiol* 2012.
65. Vassallo M, Mercie P, Cottalorda J, Ticchioni M, Dellamonica P. The role of lipopolysaccharide as a marker of immune activation in HIV-1 infected patients: a systematic literature review. *Virol J* 2012,**9**:174.
66. Hunt PW, Brenchley J, Sinclair E, McCune JM, Roland M, Page-Shafer K, *et al.* Relationship between T cell activation and CD4+ T cell count in HIV-seropositive individuals with undetectable plasma HIV RNA levels in the absence of therapy. *J Infect Dis* 2008,**197**:126-133.
67. Nowroozalizadeh S, Mansson F, da Silva Z, Repits J, Dabo B, Pereira C, *et al.* Microbial translocation correlates with the severity of both HIV-1 and HIV-2 infections. *J Infect Dis* 2010,**201**:1150-1154.
68. d'Ettorre G, Paiardini M, Zaffiri L, Andreotti M, Ceccarelli G, Rizza C, *et al.* HIV persistence in the gut mucosa of HIV-infected subjects undergoing antiretroviral therapy correlates with immune activation and increased levels of LPS. *Curr HIV Res* 2011,**9**:148-153.
69. Wallet MA, Rodriguez CA, Yin L, Saporta S, Chinratanapisit S, Hou W, *et al.* Microbial translocation induces persistent macrophage activation unrelated to HIV-1 levels or T-cell activation following therapy. *AIDS* 2010,**24**:1281-1290.
70. Marchetti G, Cozzi-Lepri A, Merlini E, Bellistri GM, Castagna A, Galli M, *et al.* Microbial translocation predicts disease progression of HIV-infected antiretroviral-naive patients with high CD4+ cell count. *AIDS* 2011,**25**:1385-1394.
71. Estes JD, Harris LD, Klatt NR, Tabb B, Pittaluga S, Paiardini M, *et al.* Damaged intestinal epithelial integrity linked to microbial translocation in pathogenic simian immunodeficiency virus infections. *PLoS Pathog* 2010,**6**:e1001052.
72. Nazli A, Chan O, Dobson-Belaire WN, Ouellet M, Tremblay MJ, Gray-Owen SD, *et al.* Exposure to HIV-1 directly impairs mucosal epithelial barrier integrity allowing microbial translocation. *PLoS Pathog* 2010,**6**:e1000852.
73. Stein TP, Koerner B, Schluter MD, Leskiw MJ, Gaprindachvilli T, Richards EW, *et al.* Weight loss, the gut and the inflammatory response in aids patients. *Cytokine* 1997,**9**:143-147.
74. Canary LA, Vinton CL, Morcock DR, Pierce JB, Estes JD, Brenchley JM, *et al.* Rate of AIDS progression is associated with gastrointestinal dysfunction in simian immunodeficiency virus-infected pigtail macaques. *J Immunol* 2013,**190**:2959-2965.
75. Klatt NR, Harris LD, Vinton CL, Sung H, Briant JA, Tabb B, *et al.* Compromised gastrointestinal integrity in pigtail macaques is associated with increased microbial translocation, immune activation, and IL-17 production in the absence of SIV infection. *Mucosal Immunol* 2010,**3**:387-398.

76. Baako BN, Darko R. Incidence of Helicobacter pylori infection in Ghanaian patients with dyspeptic symptoms referred for upper gastrointestinal endoscopy. *West Afr J Med* 1996,**15**:223-227.
77. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984,**1**:1311-1315.
78. Marshall BJ, Armstrong JA, Francis GJ, Nokes NT, Wee SH. Antibacterial action of bismuth in relation to Campylobacter pyloridis colonization and gastritis. *Digestion* 1987,**37 Suppl 2**:16-30.
79. Marshall BJ, Armstrong JA, McGeachie DB, Glancy RJ. Attempt to fulfil Koch's postulates for pyloric Campylobacter. *Med J Aust* 1985,**142**:436-439.
80. Morris A, Nicholson G. Ingestion of Campylobacter pyloridis causes gastritis and raised fasting gastric pH. *Am J Gastroenterol* 1987,**82**:192-199.
81. Romaniuk PJ, Zoltowska B, Trust TJ, Lane DJ, Olsen GJ, Pace NR, *et al.* Campylobacter pylori, the spiral bacterium associated with human gastritis, is not a true Campylobacter sp. *J Bacteriol* 1987,**169**:2137-2141.
82. Goodwin CS, Armstrong JA, Chilvers T, Peters M, Collins MD, Sly L, *et al.* Transfer of Campylobacter pylori and Campylobacter mustelae to Helicobacter gen. nov. as Helicobacter pylori comb. nov. and Helicobacter mustelae comb. nov. Respectively *International Journal of systematic bacteriology* 1989,**Vol. 39, No. 4** 397-405.
83. Gelderblom HR, Reissbrodt R. In: Robert- Koch Institut,; 2014. [Online im Internet: URL: <http://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/H/HelicobacterPylori/Helicobacter.html>, Stand: 12.03.2015, 11.00Uhr]
84. Forman D. Helicobacter pylori and gastric cancer. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1996,**214**:31-33; discussion 40-33.
85. Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7-14 June 1994. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 1994,**61**:1-241.
86. El-Omar EM, Oien K, El-Nujumi A, Gillen D, Wirz A, Dahill S, *et al.* Helicobacter pylori infection and chronic gastric acid hyposecretion. *Gastroenterology* 1997,**113**:15-24.
87. Dale A, Thomas JE, Darboe MK, Coward WA, Harding M, Weaver LT. Helicobacter pylori infection, gastric acid secretion, and infant growth. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998,**26**:393-397.
88. Gilman RH, Partanen R, Brown KH, Spira WM, Khanam S, Greenberg B, *et al.* Decreased gastric acid secretion and bacterial colonization of the stomach in severely malnourished Bangladeshi children. *Gastroenterology* 1988,**94**:1308-1314.
89. Choe YH, Lee JE, Kim SK. Effect of helicobacter pylori eradication on sideropenic refractory anaemia in adolescent girls with Helicobacter pylori infection. *Acta Paediatr* 2000,**89**:154-157.
90. Patel P, Mendall MA, Khulusi S, Northfield TC, Strachan DP. Helicobacter pylori infection in childhood: risk factors and effect on growth. *BMJ* 1994,**309**:1119-1123.
91. Perri F, Pastore M, Leandro G, Clemente R, Ghos Y, Peeters M, *et al.* Helicobacter pylori infection and growth delay in older children. *Arch Dis Child* 1997,**77**:46-49.
92. Demir H, Saltik IN, Kocak N, Yuce A, Ozen H, Gurakan F. Subnormal growth in children with Helicobacter pylori infection. *Arch Dis Child* 2001,**84**:89-90.
93. Bravo LE, Mera R, Reina JC, Pradilla A, Alzate A, Fontham E, *et al.* Impact of Helicobacter pylori infection on growth of children: a prospective cohort study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003,**37**:614-619.
94. Russo-Mancuso G, Branciforte F, Licciardello M, La Spina M. Iron deficiency anemia as the only sign of infection with Helicobacter pylori: a report of 9 pediatric cases. *Int J Hematol* 2003,**78**:429-431.
95. Choe YH, Kim SK, Hong YC. The relationship between Helicobacter pylori infection and iron deficiency: seroprevalence study in 937 pubescent children. *Arch Dis Child* 2003,**88**:178.

96. Lee A. Early influences and childhood development. Does helicobacter play a role? *Helicobacter* 2007,**12 Suppl 2**:69-74.
97. Windle HJ, Kelleher D, Crabtree JE. Childhood Helicobacter pylori infection and growth impairment in developing countries: a vicious cycle? *Pediatrics* 2007,**119**:e754-759.
98. Chen Y, Blaser MJ. Helicobacter pylori colonization is inversely associated with childhood asthma. *J Infect Dis* 2008,**198**:553-560.
99. Herbarth O, Bauer M, Fritz GJ, Herbarth P, Rolle-Kampczyk U, Krumbiegel P, *et al.* Helicobacter pylori colonisation and eczema. *J Epidemiol Community Health* 2007,**61**:638-640.
100. McCune A, Lane A, Murray L, Harvey I, Nair P, Donovan J, *et al.* Reduced risk of atopic disorders in adults with Helicobacter pylori infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003,**15**:637-640.
101. Blaser MJ. Hypothesis: the changing relationships of Helicobacter pylori and humans: implications for health and disease. *J Infect Dis* 1999,**179**:1523-1530.
102. Graham DY. Helicobacter pylori is not and never was "protective" against anything, including GERD. *Dig Dis Sci* 2003,**48**:629-630.
103. Blaser MJ, Atherton JC. Helicobacter pylori persistence: biology and disease. *J Clin Invest* 2004,**113**:321-333.
104. Gebert B, Fischer W, Weiss E, Hoffmann R, Haas R. Helicobacter pylori vacuolating cytotoxin inhibits T lymphocyte activation. *Science* 2003,**301**:1099-1102.
105. Covacci A, Censini S, Bugnoli M, Petracca R, Burroni D, Macchia G, *et al.* Molecular characterization of the 128-kDa immunodominant antigen of Helicobacter pylori associated with cytotoxicity and duodenal ulcer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993,**90**:5791-5795.
106. Goodwin CS, Mendall MM, Northfield TC. Helicobacter pylori infection. *Lancet* 1997,**349**:265-269.
107. Bardhan PK. Epidemiological features of Helicobacter pylori infection in developing countries. *Clin Infect Dis* 1997,**25**:973-978.
108. Rowland M, Drumm B. Clinical significance of Helicobacter infection in children. *Br Med Bull* 1998,**54**:95-103.
109. Parsonnet J, Shmueli H, Haggerty T. Fecal and oral shedding of Helicobacter pylori from healthy infected adults. *JAMA* 1999,**282**:2240-2245.
110. Goodman KJ, Correa P, Tengana Aux HJ, Ramirez H, DeLany JP, Guerrero Pepinosa O, *et al.* Helicobacter pylori infection in the Colombian Andes: a population-based study of transmission pathways. *Am J Epidemiol* 1996,**144**:290-299.
111. Ndip RN, Malange AE, Akoachere JF, MacKay WG, Titanji VP, Weaver LT. Helicobacter pylori antigens in the faeces of asymptomatic children in the Buea and Limbe health districts of Cameroon: a pilot study. *Trop Med Int Health* 2004,**9**:1036-1040.
112. Etukudo OM, Ikpeme EE, Ekanem EE. Seroepidemiology of Helicobacter pylori infection among children seen in a tertiary hospital in Uyo, southern Nigeria. *Pan Afr Med J* 2012,**12**:39.
113. Ahmed KS, Khan AA, Ahmed I, Tiwari SK, Habeeb A, Ahi JD, *et al.* Impact of household hygiene and water source on the prevalence and transmission of Helicobacter pylori: a South Indian perspective. *Singapore Med J* 2007,**48**:543-549.
114. Malaty HM. Epidemiology of Helicobacter pylori infection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007,**21**:205-214.
115. van Blankenstein M, van Vuuren AJ, Looman CW, Ouwendijk M, Kuipers EJ. The prevalence of helicobacter pylori infection in the Netherlands. *Scand J Gastroenterol* 2013,**48**:794-800.
116. Yamaoka Y. Pathogenesis of Helicobacter pylori-Related Gastrointestinal Diseases from Molecular Epidemiological Studies. *Gastroenterol Res Pract* 2012,**2012**:371503.
117. Holcombe C, Omotara BA, Eldridge J, Jones DM. H. pylori, the most common bacterial infection in Africa: a random serological study. *Am J Gastroenterol* 1992,**87**:28-30.
118. Segal I, Ally R, Mitchell H. Helicobacter pylori--an African perspective. *QJM* 2001,**94**:561-565.

119. Holcombe C. *Helicobacter pylori*: the African enigma. *Gut* 1992,**33**:429-431.
120. Segal I, Ally R, Mitchell H. Gastric cancer in sub-Saharan Africa. *Eur J Cancer Prev* 2001,**10**:479-482.
121. Walker TD, Karemera M, Ngabonziza F, Kyamanywa P. *Helicobacter pylori* status and associated gastroscopic diagnoses in a tertiary hospital endoscopy population in Rwanda. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2014.
122. Pelsler HH, Househam KC, Joubert G, van der Linde G, Kraaij P, Meinardi M, *et al.* Prevalence of *Helicobacter pylori* antibodies in children in Bloemfontein, South Africa. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997,**24**:135-139.
123. Hunt RH, Xiao SD, Megraud F, Leon-Barua R, Bazzoli F, van der Merwe S, *et al.* *Helicobacter pylori* in developing countries. World Gastroenterology Organisation Global Guideline. *J Gastrointest Liver Dis* 2011,**20**:299-304.
124. Campbell DI, Pearce MS, Parker L, Thomas JE. IgG subclass responses in childhood *Helicobacter pylori* duodenal ulcer: evidence of T-helper cell type 2 responses. *Helicobacter* 2004,**9**:289-292.
125. Campbell DI, Pearce MS, Parker L, Thomas JE, Sullivan PB, Dale A. Immunoglobulin G subclass responses to *Helicobacter pylori* vary with age in populations with different levels of risk of gastric carcinoma. *Clin Diagn Lab Immunol* 2004,**11**:631-633.
126. Whary MT, Sundina N, Bravo LE, Correa P, Quinones F, Caro F, *et al.* Intestinal helminthiasis in Colombian children promotes a Th2 response to *Helicobacter pylori*: possible implications for gastric carcinogenesis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005,**14**:1464-1469.
127. Agha A, Graham DY. Evidence-based examination of the African enigma in relation to *Helicobacter pylori* infection. *Scand J Gastroenterol* 2005,**40**:523-529.
128. Yamanouchi J, Azuma T, Yakushijin Y, Hato T, Yasukawa M. Dramatic and prompt efficacy of *Helicobacter pylori* eradication in the treatment of severe refractory iron deficiency anemia in adults. *Ann Hematol* 2014.
129. Nevin DT, Morgan CJ, Graham DY, Genta RM. *Helicobacter pylori* Gastritis in HIV-Infected Patients: A Review. *Helicobacter* 2014.
130. Fabris P, Bozzola L, Benedetti P, Scagnelli M, Nicolin R, Manfrin V, *et al.* H. pylori infection in HIV-positive patients. A serohistological study. *Dig Dis Sci* 1997,**42**:289-292.
131. Werneck-Silva AL, Prado IB. Dyspepsia in HIV-infected patients under highly active antiretroviral therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2007,**22**:1712-1716.
132. Korac M, Brmbolic B, Salemovic D, Ranin J, Stojisic Z, Jevtovic D, *et al.* Diagnostic esophago-gastro-duodenoscopy (EGD) in patients with AIDS-related upper gastrointestinal abnormalities. *Hepatogastroenterology* 2009,**56**:1675-1678.
133. Cacciarelli AG, Marano BJ, Jr., Gualtieri NM, Zuretti AR, Torres RA, Starpoli AA, *et al.* Lower *Helicobacter pylori* infection and peptic ulcer disease prevalence in patients with AIDS and suppressed CD4 counts. *Am J Gastroenterol* 1996,**91**:1783-1784.
134. Panos GZ, Xirouchakis E, Tzias V, Charatsis G, Bliziotis IA, Doulgeroglou V, *et al.* *Helicobacter pylori* infection in symptomatic HIV-seropositive and -seronegative patients: a case-control study. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2007,**23**:709-712.
135. Romanelli F, Smith KM, Murphy BS. Does HIV infection alter the incidence or pathology of *Helicobacter pylori* infection? *AIDS Patient Care STDS* 2007,**21**:908-919.
136. Olmos M, Araya V, Pskorz E, Quesada EC, Concetti H, Perez H, *et al.* Coinfection: *Helicobacter pylori*/human immunodeficiency virus. *Dig Dis Sci* 2004,**49**:1836-1839.
137. Seifarth C, Deusch K, Reich K, Classen M. Local cellular immune response in *Helicobacter pylori* associated type B gastritis--selective increase of CD4+ but not gamma delta T-cells in the immune response to H. pylori antigens. *Z Gastroenterol* 1996,**34**:215-224.
138. Perry S, de Jong BC, Solnick JV, de la Luz Sanchez M, Yang S, Lin PL, *et al.* Infection with *Helicobacter pylori* is associated with protection against tuberculosis. *PLoS One* 2010,**5**:e8804.

139. Ani AE, Malu AO. Helicobacter pylori: pathogen and symbiont. *Niger Postgrad Med J* 2003,**10**:121-124.
140. Klatt NR, Canary LA, Sun X, Vinton CL, Funderburg NT, Morcock DR, *et al.* Probiotic/prebiotic supplementation of antiretrovirals improves gastrointestinal immunity in SIV-infected macaques. *J Clin Invest* 2013,**123**:903-907.
141. Gonzalez-Hernandez LA, Jave-Suarez LF, Fafutis-Morris M, Montes-Salcedo KE, Valle-Gutierrez LG, Campos-Loza AE, *et al.* Synbiotic therapy decreases microbial translocation and inflammation and improves immunological status in HIV-infected patients: a double-blind randomized controlled pilot trial. *Nutr J* 2012,**11**:90.
142. Xie C, Xu LY, Li W, Yang Z, Lu NH. Helicobacter pylori infection in Mongolian gerbils does not initiate hematological diseases. *World J Gastroenterol* 2014,**20**:12308-12312.
143. Kipyegen CK, Shivairo RS, Odhiambo RO. Prevalence of intestinal parasites among HIV patients in Baringo, Kenya. *Pan Afr Med J* 2012,**13**.
144. Wanyiri JW, Kanyi H, Maina S, Wang DE, Steen A, Ngugi P, *et al.* Cryptosporidiosis in HIV/AIDS patients in Kenya: clinical features, epidemiology, molecular characterization and antibody responses. *Am J Trop Med Hyg* 2014,**91**:319-328.
145. Adamu H, Petros B, Zhang G, Kassa H, Amer S, Ye J, *et al.* Distribution and clinical manifestations of Cryptosporidium species and subtypes in HIV/AIDS patients in Ethiopia. *PLoS Negl Trop Dis* 2014,**8**:e2831.
146. Fekadu S, Taye K, Teshome W, Asnake S. Prevalence of parasitic infections in HIV-positive patients in southern Ethiopia: a cross-sectional study. *J Infect Dev Ctries* 2013,**7**:868-872.

8. Anhang

8.1 Materialien

8.1.1 Blutausstriche

Giemsalösung

Lichtmikroskop: Zeiss, Deutschland

Methanol

Objektträger

8.1.2 PBMC

Abzug: AV-100 (Telstar)

DMSO: Dimethyl sulfoxide (Sigma-Aldrich)

FCS: Fetal Bovine Serum, inaktiviert (Biochrom AG, Berlin, Deutschland)

Ficoll: Biocoll Separating Solution Isotonic solution, Density: 1,077g/ml

(Biochrom AG, Berlin, Deutschland)

Gefrierschrank -80°C: ULTF 80, (Arctiko,Dänemark)

Lichtmikroskop: Zeiss, Deutschland

Neubauer Zählkammer: 0,0025mm² Tiefe: 0,100mm

PBS: Dulbeccos Phosphate Buffered Saline (GIBCO invitrogen)

RPMI: 1640 +L-Glutamine (GIBCO invitrogen)

Stickstoffcontainer: MVE Cryosystem 4000

Zentrifuge: 5702 R (Eppendorf, Deutschland) und Z 300 K (Hermle,

Deutschland)

Verbrauchsmaterialien für PBMC (Sterile Pipetten, Röhrchen, etc.) wurden

von Sarstedt bezogen

8.1.3 Stuhlpräparation und DNA Extraktion

Ethanol 96% und 50%

Kinyoun Carbol-Fuchsin-Lösung

Lichtmikroskop: Zeiss, Deutschland

Methanol 100%

Methylenblaulösung nach Löffler

Objektträger

RNeasy Mini Kit: Qiagen

Sulfanilsäure 0,5%

Wasserbad: 70°C

Zentrifuge: Eppendorf, Deutschland

8.1.4 Enzymimmunoassay

Abzug: Küttermann Labortechnik

Gefrierschrank -80°C: C585, ULTF (New Brunswick Scientific, England)

Photometer: MR 4000, Dynatech

RIDASCREEN® FemtoLab H. pylori Test (R-Biopharm AG, Darmstadt)

Schüttler: 900/min, IKA, Deutschland

Zentrifuge: 5424 (Eppendorf, Deutschland)

Verbrauchsmaterialien (Sterile Pipetten, sterile Tubes) für ELISA wurden von

Sarstedt bezogen

9. Danksagung

An erster Stelle danke ich Herrn Prof. Dr. Gerd Burchard herzlich für das Überlassen des Themas und die Möglichkeit der Promotion in seiner Arbeitsgruppe.

Ein großer Dank gilt Dr. Torsten Feldt für seine geduldige und aufmerksame Art und Unterstützung dieser Arbeit. Danke für die vielen Ideen und Denkanstöße, sowie die stete Bereitschaft zur Unterstützung, besonders in der Zeit in Ghana.

Dr. Fred Steven Sarfo und Dr. Albert Dompok für die sehr gastfreundschaftliche Aufnahme in Ghana sowie die kollegiale Zusammenarbeit. Des Weiteren ein herzlicher Dank an alle Mitarbeiter des HIV Labors, der Blutbank und der Dateneingabe in Kumasi, allen voran Shadrack Osei Assibey.

Danke an Dr. Kirsten Eberhardt für die Zusammenarbeit und Motivation, Impulse, Ideen und Anregungen sowie die ab und an dringend benötigte Ablenkung und wunderschöne Freizeit in Kumasi.

Aufrichtiger Dank allen Patienten die an unserer Studie teilgenommen haben für ihr Vertrauen und das Ermöglichen dieser Arbeit.

Danke an meine Kommilitoninnen und Freundinnen Sonja Dringenberg und Silvia Harasimowicz für die schöne gemeinsame Studienzeit und das Motivieren in eher weniger guten Zeiten.

Der größte Dank gilt meiner Familie, ohne die diese Arbeit und mein Studium nicht möglich gewesen wäre. Danke liebe Großeltern Edeltraut und Hans Soltau für die häufigen Einladungen zum Mittagessen, eure liebevollen Worte und die großzügige finanzielle Unterstützung. Danke an meine Schwester Kathrin Soltau mit Oliver, Lilly und Chalotta für eure liebevolle Art in stressigen Zeiten und eure alltägliche Unterstützung.

Besonders danke ich meinen Eltern Brigitte und Manfred Soltau, für einfach alles! Danke für eure geduldige, liebevolle Art, Nachsicht und starke Nerven. Euch ist diese Arbeit gewidmet.

10. Lebenslauf

Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen

11. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: