

Aus dem Zentrum für Operative Medizin III
der Heinrich Heine Universität Düsseldorf:
Frauenklinik

Direktor: Prof. Dr. D. Bender

FRAUEN UND AIDS:

Immunologische Untersuchungen im
Zervikovaginalsekret bei Candida Vulvovaginitis
und
eine retrospektive Erhebung zur Inzidenz
von Genitalinfektionen

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich Heine Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Birgit Stolze

2001

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der
Heinrich Heine Universität Düsseldorf

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Dieter Häusinger
Dekan
Referentin: Prof. U. Koldovsky
Korreferentin: Prof. Dr. G. Arendt

Die Erde ist gleichzeitig rund und flach.
Daran gibt es nichts zu deuteln.
Daß sie rund ist, scheint unbestreitbar;
daß sie flach ist, ist unsere gemeinsame Erfahrung,
die ebenfalls unbestreitbar ist.
Der Globus macht die Landkarte nicht überflüssig; die Landkarte ist keine Entstellung des
Globus.

Landkarten werden ständig umgeschrieben, so,
wie unser Wissen zuzunehmen scheint.
Aber nimmt unser Wissen tatsächlich zu,
oder häufen sich nur die Details?

Die Landkarte kann mir sagen, wie ich einen Ort finde,
den ich noch nie gesehen, mir aber oft vorgestellt habe.
Wenn ich ihn erreiche, indem ich der Karte getreulich folge,
ist der Ort nicht der Ort meiner Vorstellung.
Landkarten, die immer realer werden, entsprechen immer weniger der Wahrheit.

Faltet die Landkarten zusammen und stellt den Globus beiseite.
Wenn jemand anders sie gezeichnet hat, kümmert euch nicht darum.
Fangt eine neue Zeichnung an, mit Walen unten
und Kormoranen oben,
und identifiziert dazwischen, wenn ihr könnt, die Orte,
die ihr auf den anderen Karten nicht gefunden habt,
die Verbindungen, die nur für eure Augen offensichtlich sind.

Ob rund oder flach,
bisher wurde nur ein sehr kleiner Teil entdeckt.

Aus "Das Geschlecht der Kirsche" Jeanette Winterson

Danksagung

Zu Beginn dieser Arbeit stand mein Auslandsstudium an der University of Hawaii in den USA. Durch den Public Health Kurs "AIDS and the Human Condition" wurde ich für das Thema in vielerlei Richtungen sensibilisiert.

Innerhalb meiner Studienarbeit "Women and AIDS -Gynecological Symptomatology-" begann ich meine ersten klinischen Studien am Hawaiian Leahi Hospital zum Thema Candida Vaginitis bei HIV-infizierten Frauen. Zu besonderem Dank bin ich Dr. Al Katz verpflichtet der mich zu dieser Arbeit ermutigte und mich ausgiebig unterstützte. Mein Dank gilt auch Dr. Chiozzi die mir den Zugang zu den Patientendaten verschaffte.

An meinem Studienort der Universität Köln konnte ich leider niemanden für das Thema „Frauen und AIDS“ entflammen, daher war ich überaus dankbar als Fr. Dr. Eckhardtstein als verantwortliche Gynäkologin der HIV-Ambulanz der Frauenklinik Düsseldorf und Frau Prof. Koldovsky als Leiterin des onkologischen Labors der Klinik großes Interesse signalisierten. Besonders groß war meine Freude darüber eine experimentelle immunologische Arbeit zum Thema "Candida Vaginitis bei HIV-Infektion" beginnen zu können.

Fr. Dr. Eckhardtstein möchte ich für die Betreuung des klinischen Teils der Arbeit danken. Sie hat mir viele Anregungen gegeben und hat viel Geduld bei der Beantwortung meiner Fragen aufgebracht. Mein Dank gilt dem gesamten Team der HIV-Ambulanz, die die Sekretproben gesammelt und konserviert haben.

Besonders bedanken möchte ich mich bei den Mitarbeiterinnen des Onkologischen Labors und hier besonders bei Frau Deepke, die mir stets mit Rat und Tat im Labor zur Seite stand.

Zu großem Dank bin ich auch Lasse Kajala aus der Mx-Klinik (HIV-Ambulanz) verpflichtet. Er hat mit mir zusammen die internistischen Akten der Studien-Patientinnen zusammengesucht und mich in regelmäßigen Abständen bei der Archivarbeit aufmuntert.

Bei der statistischen Auswertung hat mich Karl Siegler aus dem Institut für medizinische Statistik der Uni Düsseldorf tatkräftig unterstützt. Ich möchte mich ganz besonders herzlich bei ihm bedanken, da er sehr viel Zeit für diese Arbeit aufgewendet hat und stets ansprechbar war.

Meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. U. Koldovsky bin ich überaus dankbar für ihre Spontanität und Offenheit, die dieser Arbeit vorausgingen. Durch ihre unkomplizierte und begeisterte Art regt sie dazu an, Sachen neu auszuprobieren und neue Denkrichtungen einzuschlagen. Sie war stets ansprechbar, auch wenn sie öfters mit gleich mehreren Sachen auf einmal beschäftigt war, hatte sie immer ein offenes Ohr. Für ihre Geduld bei der Beantwortung meiner beharrlichen Fragen und ihre ausgiebige und zügige persönliche Betreuung möchte ich mich besonders herzlich bedanken.

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG

1.1 Struktur und Zielsetzung der Arbeit

A) Frauen und AIDS

1.2. Einführung

1.3. Epidemiologie

1.4. Transmission

1.5. Verlauf und Symptome

1.6. Überlebenszeiten

1.7. Die Rolle der Frau in der AIDS Forschung und im Gesundheitswesen

B) Gynäkologische Erkrankungen

1.8. Einführung

1.9. Candida Vulvovaginitis

1.10. Adnexitis („Pelvic Inflammatory Disease“)

1.11. Human Papilloma Virus (HPV) und Zervix Karzinom

1.12. Genitaler Herpes

1.13. Syphilis

1.14. Menstruationsstörungen

C) Vulvovaginale Candidiasis

1.15. Candida Vulvovaginitis

2. MATERIAL UND METHODE

A) Immunologische Untersuchungen im Zervikovaginalsekret

- 2.1. Untersuchungskollektiv
- 2.2. Anamnestische Parameter
- 2.3. Probeentnahme
- 2.4. Untersuchungen auf Immunzellen im Zervikovaginalsekret
- 2.5. Erstellung einer sIgA- Muttermilchstandardkurve
- 2.6. Bestimmung von sIgA im Zervikovaginalsekret
- 2.7. Bestimmung des Gesamteiweißgehaltes in den Zervikovaginalsekreten und der Muttermilch

B) Retrospektive Studie

- 2.9. Kollektive
- 2.10. Anamnestische Parameter
- 2.11. Genitalinfektionen
- 2.12. Follow up Untersuchung

C) Statistik

- 2.13. Statistische Auswertung

3. ERGEBNISSE

A) Immunologische Untersuchungen im Zervikovaginalsekret

- 3.1. Anamnestische Parameter der Kollektive
- 3.2. Immunzellen im Zervikovaginalsekret
- 3.3. Gesamteiweiß im Zervikovaginalsekret und in der Muttermilch
- 3.4. sIgA-Muttermilchstandardkurve
- 3.5. sIgA im Zervikovaginalsekret

B) Retrospektive Studie

- 3.6. Auswertung der Anamnestischen Parameter
- 3.7. Auswertungen zum Lymphozytenstatus und HIV-Krankheitsstadium
- 3.8. Auswertungen zu den Gynäkologische Erkrankungen

4. DISKUSSION

A) Immunologische Untersuchungen im Zervikovaginalsekret

- 4.1. Das Vaginamilieu
- 4.2. Immunzellen und zelluläre Abwehr in der Vagina
- 4.3. Immunologische, zellvermittelte Abwehrprozesse gegen *Candida albicans*
- 4.4. HIV-Infektion und immunologische Prozesse an der Vagina: Zellvermittelte Abwehr
- 4.5. Vulvovaginale Candidiasis bei HIV-Infektion (zellvermittelte immunologische Reaktionen)
- 4.6. Humorale Abwehrfunktionen in der Vagina
- 4.7. Humorale Abwehrmechanismen gegen *Candida albicans*
- 4.8. Vulvovaginale Candidiasis bei HIV-Infektion (humorale immunologische Reaktionen)

B) Retrospektive Studie zu HIV Infektion bei Frauen

ANAMNESTISCHE PARAMETER:

- 4.9. Alter
- 4.10. Risikogruppe
- 4.11. Kontrazeption
- 4.12. Menstruationsstörungen
- 4.13. Medikamentenanamnese
- 4.14. CD4-Lymphozytenzahl und CDC Krankheitsstadium

GENITALINFEKTIONEN:

4.16. Candida Vulvovaginitis

4.17. Bakterielle Vaginose

4.18. Mykoplasmen und Ureaplasmen

4.19. Chlamydien

4.20. Zervixzytologie und HPV

5. ZUSAMMENFASSUNG

6. ANHANG: FOTONACHWEIS

7. LITERATURVERZEICHNIS

Abkürzungen und Begriffserklärungen

AG	Antigen
AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome
Ak	Antikörper
AVT	Antiretrovirale Therapie
AZT	Zidovudine (Retrovir®)
bzw.	beziehungsweise
CD	Cluster of Differentiation
CD 4	CD 4 positive T-Helferzelle
CDC	Center of Disease Control , Atlanta, USA
CIN	zervikale intraepitheliale Neoplasien
CK	Cervix Karzinom
CMV	Cytomegalie-Virus
DDC	Zalcitabin
DDI	Didanosin
d.h.	das heißt
d4T	Stavudin
ELISA	Enzyme-Linked-Immunsorbent-Assay
GN	Gonadotropin
GV	Geschlechtsverkehr
HIV	Human Immunodeficiency Virus
Hetero	heterosexueller Geschlechtsverkehr
HLA	Humanes Leukozytenantigen
i.v.	intravenös

IDU	Intra-Uterine Device (Spirale)
IFNγ	Interferon γ
IgA	Immunoglobulin A
IgG	Immunoglobulin G
IgM	Immunoglobulin M
IL	Interleukin
IVDA	Intra-venöse-Drogen-AnwenderInnen
k.A.	keine Angaben
KBE	Koloniebildende Einheiten
Lfd Nr.	Laufende Nummer
n	Anzahl
OI	Opportunistische Infektion
OH	Ovulationshemmer
OHL	Orale Harhleukoplakie
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
PCP	Pneumocystis carinii Peumonie
PCR	Polymerase Chain Reaction
PG	Prostaglandin
PID	Pelvic Infammatory Disease (Adnexitis)
RCVV	Rezidivierende Candida Vulvovaginitis
RIK	Robert Institut Koch
SC	Secretory Component
sIgA	sekretorisches Immunoglobulin A
SIN	Squamous Intaepithelial Neoplasia
SIL	Squamous Intraepithelial Lesion
STD	Sexually Transmitted Disease
TBC	Tuberculose

TH	T-Helferzelle
T4-Zelle	CD4-Zelle (T-Helferzelle)
vs	versus
VVC	Vulvovaginale Candidose
z.B.	zum Beispiel
z.Zt.	zur Zeit

EINLEITUNG

A) FRAUEN UND AIDS

1.1. Struktur und Zielsetzung der Arbeit

Diese Arbeit umfaßt 2 Studien, eine experimentelle Untersuchung und eine klinische retrospektive Erhebung. Der experimentelle Teil der Arbeit beinhaltet immunologische Untersuchungen bei *Candida* Vulvovaginitiden HIV seropositiver Frauen im Vergleich zu HIV seronegativen Frauen. In der klinischen retrospektiven Studie wurden 67 nicht-schwangere HIV-seropositive Patientinnen der HIV Ambulanz der Düsseldorfer Universitäts-Frauenklinik in Hinblick auf die Häufigkeit des Auftretens von Genitalinfektionen untersucht.

43% der HIV-seropositiven Menschen weltweit sind laut Schätzungen der WHO (12/98) Frauen. Der überwiegende Anteil der in den westlichen Ländern durchgeführten prospektiven Studien zu AIDS findet an männlichen Kollektiven statt. Die ermittelten Daten sind, wie auch Studien aus anderen medizinischen Bereichen, z.B. der Kardiologie, nicht ohne weiteres auf Frauen übertragbar. Hervorzuheben ist in diesem Zusammenhang das frühe und massive Auftreten von gynäkologischen Erkrankungen, insbesondere Genitalinfektionen, die minimale Prävalenz des Kaposi Sarkoms bei den weiblichen Infizierten gegenüber Prävalenzraten von fast 20% bei den Männern, das häufigere Auftreten von *Candida* Ösophagitiden und die differierenden Überlebenszeiten. In der medizinischen Betreuung fordern die zervikalen Dysplasien, der Umgang mit Kontrazeption und Schwangerschaft besondere Aufmerksamkeit.

Mit dieser Arbeit möchte ich einen Beitrag zum besseren Verständnis des Verlaufs der HIV-Infektion bei Frauen und im Besonderen zur Problematik der gynäkologischen Erkrankungen liefern. In dieser Untersuchung wird beschrieben, in welcher Häufigkeit gynäkologische Beschwerden bei den Infizierten auftreten und analysiert, welche

möglichen anamnestischen und immunologischen Parameter diese Prävalenz beeinflussen können. Die Beschreibung der demographischen und anamnestischen Parameter soll die Lebensumstände der Betroffenen näher darstellen.

Im experimentellen Teil der Arbeit wird die vaginale immunologische Situation HIV seropositiver Frauen mit *Candida* Vulvovaginitis näher untersucht. Zum einen wird mit dem indirekten Immunfluoreszenz-Test die Verteilung der Immunzellen im Zervikovaginalsekret analysiert. Und zum anderen wird der sIgA Gehalt per ELISA-Verfahren ermittelt. Ziel dieser Untersuchungen ist es, aufzuzeigen, welche möglichen vaginalen immunologischen Veränderungen mit dem Auftreten von vaginalen Mykosen einhergehen. Der Wissenszuwachs auf dem Gebiet der Vaginalimmunologie bei der HIV-Infektion soll dazu beitragen, die klinischen Verläufe der vaginalen Infektionen besser zu verstehen und neue therapeutische Strategien zu entwickeln. Das Verständnis über die immunologischen Vorgänge an der weiblichen Mukosa ist zudem extrem wichtig in Hinblick auf die heterosexuelle Übertragung von HIV und ihre mögliche Prävention. Die WHO schätzt, dass mehr als 70% aller HIV-Infektionen weltweit heterosexuell übertragen werden (UNAIDS 7/96). Um gezielte Strategien gegen die Übertragung entwickeln zu können, ist ein genaues Verständnis der Vorgänge an der weiblichen Mukosa unerlässlich. Das Interesse an den lokalen vaginalen Vorgängen ist innerhalb der AIDS-Forschung unterrepräsentiert. Die weltweite Entwicklung von Vakzinen gegen HIV ist auf die parenterale Anwendung ausgerichtet. Beachtenswert sind zudem auch Impfstrategien, die einen direkten Schutz auf mukosomaler Ebene anstreben. Vaginal oder oral applizierbare Impfstoffe könnten hier, ohne einen eventuell abschwächenden Umweg über das System, direkt die lokale humorale oder zelluläre Immunabwehr stimulieren und so einen Schutz aufbauen bevor das Virus Zugang zum System bekommt. Nicht-parenteral anwendbare Impfstoffe haben, wie im Fall der oralen Polioimpfung gezeigt, dass sie zum einen hoch effektiv sind und zum anderen billig und leicht anwendbar. Gerade im Hinblick auf die hohe Zahl von HIV-Übertragungen in den sich entwickelnden Ländern Afrikas und Asiens wäre die Verwendung von lokal applizierbaren, einfach und kostengünstig anzuwendenden Impfstoffen von großem Vorteil.

Voraussetzung für die Entwicklung derartiger Impfstrategien ist Grundlagenwissen über die immunologischen lokalen Vorgänge an der weiblichen genitalen Mukosa bei HIV-Infektion.

1.2. Einführung

Die Vulnerabilität von Frauen, infiziert mit dem Human Immunodeficiency Virus (HIV), ist multifactoriell.

Partiell bestimmt wird sie durch geschlechtsspezifische, anatomische und biologische Kriterien; ausschlaggebend sind allerdings oft gesellschaftliche, kulturelle, politische und rechtliche Bedingungen. Diese nicht-biologischen Bedingungen bestimmen in eklatanter Weise das Risiko und die Risikobereitschaft der Frauen sich zu infizieren und deren Zugangsmöglichkeiten zu Präventions- und Therapiemaßnahmen. Sie sind bestimmend für die Entscheidungsprozesse der Frau in Hinblick auf Reproduktion und Sexualität.

Diese Arbeit befaßt sich überwiegend mit den naturwissenschaftlichen und medizinischen Problemen der HIV-Infektion von Frauen. Ich möchte aber am Anfang der Arbeit darauf hinweisen, dass diese Betrachtungsweise unvollständig ist. Die medizinische Aufarbeitung eines Krankheitsbildes sollte im gesellschaftlichen Kontext erfolgen und die Bedingungen miteinschließen, die Prävention, Infektion, Verlauf und Therapie bestimmen. Betrachtet man das weltweite Präventionsprogramm gegen AIDS, so ist dieses zum Großteil auf den Gebrauch von Kondomen ausgerichtet, eine Präventionsmaßnahme des männlichen Partners, auf die Frauen vielfach keine Einflußmöglichkeiten haben. Notwendig sind daher medizinische Empfehlungen und Maßnahmen, die im Kontext zur gesellschaftlichen Realität stehen.

Der Großteil frauenspezifischer AIDS-Forschung stammt aus den USA, dementsprechend findet die US-amerikanische Literatur am stärksten Eingang in diese Arbeit. Die Problematik der HIV-Infektion allgemein und speziell von Frauen in den USA ähnelt der in Westeuropa mit einigen Einschränkungen. In den USA sind überproportional häufig Frauen aus Minoritätsgruppen betroffen. Über 70% der Frauen mit AIDS sind Nicht-Weiße, davon sind 53% Afro-Amerikanerinnen und 20% Hispano-Amerikanerinnen (CDC 10/1993). Ein Grund hierfür kann in dem niedrigeren sozioökonomischen Status ethnischer Minoritäten in den USA und damit dem erschwerten Zugang zum Gesundheitssystem erklärt werden. Der niedrige sozioökonomische Status von HIV-infizierten Frauen in der Bundesrepublik kann z.T. durch das staatlich subventionierte Gesundheitssystem aufgefangen werden. Früh einsetzende Therapien und stationäre Aufnahmen sind von großer Bedeutung in Hinblick auf die Abschwächung des Krankheitsverlaufs und die Verlängerung der Überlebenszeiten.

1.3. Epidemiologie

Die WHO schätzt die Zahl der weltweit an HIV infizierten Frauen für 2001 auf knapp 18 Millionen. Mittlerweile sind 52% der infizierten Menschen Frauen. 95% der Infizierten leben in den sogenannten Entwicklungsländern. Die Zahl der infizierten Frauen in West Europa liegt bei 100.000, in Nord Amerika bei 180.000 (WHO-UNAIDS 12/98).

Epidemiologische Erhebungen unterscheiden zwischen Infizierten aus sogenannten Pattern I- und Pattern II- Gebieten. Pattern I beschreibt Länder, in denen das Virus in den frühen 80-iger Jahren vornehmlich unter männlichen Homosexuellen und intravenösen Drogenanwendern (IVDA) aufgetreten ist. In Pattern II-Gebieten trat das Virus mehrheitlich in der heterosexuellen Bevölkerung auf. Das sind besonders Länder Zentralafrikas und der Karibik. Das Verhältnis von HIV-infizierten Frauen zu Männern liegt hier bei 1:1. In den Pattern I Gebieten, wie z.B. Nordamerika und Europa, ist ein steter Anstieg der weiblichen Infiziertenzahlen seit Beginn der Epidemie zu verzeichnen. Lag das Verhältnis der weiblichen zu den männlichen Infizierten in Nordamerika 1987 noch bei 1: 10,7, so veränderte es sich 1991 auf 1: 6,5; ähnlich sind die Zahlen für Europa, 1987: 1:6,5 und 1991: 1:5,2 (Ancelle-Park & Vincenzi 1993). Studien, durchgeführt an US-amerikanischen Bewerbern für den Militärdienst, zeigen Veränderungen im Verteilungsmuster, das dem der Pattern-II Gebiete entspricht (0,9:1) (Burke *et al* 1990).

Die Zahl der weiblichen Infizierten an der Gesamtzahl der Infizierten in der Bundesrepublik Deutschland stieg von 14,3% 1989 auf 22,6% 1998 an.(RKI IV/98). Von 1989 bis zum letzten Quartal 1998 registrierte das Robert Koch Institut 14.992 bestätigte positive HIV-Antikörpertests (unter Ausschluß von Mehrfachmeldungen) unter den weiblichen Patienten. Die Zahl der gemeldeten weiblichen AIDS-Patienten für IV/98 beträgt 2025 für das gesamte Bundesgebiet (RKI IV/98).

74% der HIV-positiven Frauen in der Bundesrepublik sind im Alter von 20-39 Jahren (RIK IV/98). 1996 war die HIV-Infektion in den USA die dritthäufigste Todesursache für Frauen im Alter von 25-44 Jahren und die häufigste für schwarze Amerikanerinnen im gleichen Alter (CDC,1996).

1.4. Transmission

Die Mehrzahl der Frauen infiziert sich durch „needle-sharing“ beim intravenösen Drogenkonsum, kumulativ 55% in den USA und 59% in Europa. Transmission durch heterosexuellen Geschlechtsverkehr (HETERO) akkumuliert zu 37% in den USA und 32% in Europa (Ancelle-Park & Vincenzi 1993). Für die Bundesrepublik registrierte das Robert Koch Institut in der Gesamtstatistik für die Risikogruppe Intra Venöse Drogen Anwenderinnen (IVDA) 46,3% der infizierten Frauen und 29,9% für die Risikogruppe HETERO. Beachtenswert ist der Anstieg der Infiziertenzahlen in der Risikogruppe HETERO in der jüngeren Zeit, von Januar 1996 bis Dezember 1997 wurden 36,7% zu dieser Kategorie gezählt, von Januar 98 bis Dezember 98 stieg der Anteil auf 40;9%. Dementsprechend fiel der Anteil in der Kategorie IVDA von 28,7% auf 19,7% von Januar 96 bis Dezember. 98 (RKI IV/98). Die Risikogruppen HETERO und Pattern II sind die Kategorien mit dem größten prozentualen Anstieg in Deutschland und den USA (RIK IV/98, CDC 1993). Die Interpretation und Darstellung der Zahlen wird erschwert durch die bestehenden Einordnungskriterien in die entsprechenden Transmissions- bzw. Risikogruppen.

Das CDC in den USA hat ein hierarchisches Klassifizierungssystem eingeführt, nach dem Transmissionswege eingeordnet werden. Nach diesem System wird jedem gemeldeten HIV/AIDS-Fall eine Transmissionskategorie zugeordnet. Das CDC erfaßt somit kein multiples Risikoverhalten einer Person. Den iv-Drogen wird das größte Übertragungsrisiko zugedacht, als zweitgrößtes wird Hämophilie genannt, als drittes heterosexueller Geschlechtsverkehr mit einem Partner einer Risikogruppe, als viertes Bluttransfusion und als letztes ein nicht-identifiziertes Risiko (Tabelle 1, Uni of Mass & The Multicultural AIDS Coalition 1992).

Tabelle 1 *Transmissionskategorien nach Infektionsrisiko*

-
1. Nadeltausch beim intravenösem Drogenkonsum (IVDA)
 2. Hämophilie
 3. Heterosexueller Geschlechtsverkehr (HETERO)
 4. Bluttransfusion
 5. Nicht identifizierbares Risiko
-

Nach diesen Kriterien werden alle Personen, die jemals in ihrem Leben i.v. Drogen injiziert haben, zur Risikogruppe IVDA gezählt, ohne jegliche Aussage über Risikoverhalten, Zeitdauer und Häufigkeit der Applikation.

Fleming *et al* beschrieben, dass 35% der Frauen, die der Transmissionsgruppe IVDA zugeordnet waren, gleichzeitig heterosexuellen Kontakt mit einer Person mit AIDS oder dem erhöhten Risiko dafür hatten (Fleming *et al* 1993). Eine eindeutige Risikogruppe ist diesen Frauen nicht zuordbar, sie können sich sowohl durch „needle sharing“ als auch durch Geschlechtsverkehr infiziert haben (Chu & Wortley 1995).

Ein diskussionswürdiger Punkt ist zudem die Einführung der Risikogruppe „Pattern II“ in die bundesdeutsche Statistik. In Pattern II Ländern liegt der Anteil der heterosexuellen Übertragung bei mehr als 90%. Naturgemäß müßte der Anteil der „Pattern II“ Risikogruppe zur heterosexuellen Risikogruppe gezählt werden. Dadurch würde sich der Anteil derer, die sich heterosexuell infiziert haben, erhöhen. Dieses Klassifizierungssystem wirft erneut die Frage nach der Marginalisierung von HIV-infizierten Menschen auf. Seit Beginn der Epidemie 1980 in den USA wird von unterschiedlichen gesellschaftlichen Gruppen z.B. Kirche, Medien, Parteien versucht, das Problem der Möglichkeit der HIV Infektion, Randgruppen der Gesellschaft zuzuordnen, sprich Homosexuellen, Drogenabhängigen etc.. Die Gefahr der Marginalisierung und somit der Negierung des Problems für die Gesamtbevölkerung wird offensichtlich im rasanten Anstieg der Infektionen durch heterosexuellen Geschlechtsverkehr. Personen, die sich den gefährdeten Randgruppen nicht zuordnen, schätzen die Übertragungsgefahr ihrer sexuellen Praktiken als zu gering ein.

1.5. Verlauf und Symptome (Natürlicher Verlauf)

Der größte Teil der Kenntnisse über Infektion und Verlauf der HIV-Krankheit von Menschen stammt aus prospektiven Studien an homosexuellen Männern.

Der Krankheitsverlauf von Frauen kann sich von dem der Männer unterscheiden. Insbesondere frühe klinische Manifestationen gestalten sich bei Frauen anders und bedürfen besonderer Aufmerksamkeit.

Kofaktoren

Kofaktoren, die den Verlauf von AIDS beschleunigen, sind hauptsächlich an männlichen Kollektiven untersucht worden.

Als Kofaktoren für einen rapideren Verlauf gelten Koinfektionen mit anderen Viren (CMV, EBV) oder mit *Mycobacterium avium* Komplex, Rauchen, Rezidive sexuell übertragbarer Erkrankungen (STD), weiterführender Gebrauch von i.v. -Drogen, genetische Faktoren, spezielle HLA-Typisierungen und höheres Alter bei Serokonversion. Der Kofaktor, der durch Studien auch an weiblichen Kollektiven bestätigt werden konnte, ist höheres Alter bei Serokonversion (Downs *et al* 1991, Pezzotti *et al* 1991).

Ein potentieller Kofaktor spezifisch für Frauen ist Gravidität. Sowohl Schwangerschaft als auch HIV-Infektion führen zur Immunsuppression. Während der Schwangerschaft fällt der T-Zell-Helfer/Suppressor Quotient ab; daraus folgt eine Schwächung der zellulären Abwehr (DeHovitz 1995).

In ersten Studien wurden fulminantere Verläufe der HIV Infektion bei schwangeren im Vergleich zu nichtschwangeren Frauen festgestellt (Minkhoff *et al* 1987). Diese Erkenntnis konnte allerdings in aktuellen Studien nicht bestätigt werden (Alger *et al* 1993). Es konnte weder eine Veränderung der Immunmarker, noch eine Krankheitsprogression im Vergleich zu nichtschwangeren Kohorten festgestellt werden. Eine Verminderung der zellvermittelten Immunreaktion liegt zwar vor, diese scheint aber keinen Einfluss auf den Gesamtverlauf zu haben (Landers *et al* 1997, DeHovitz 1995, Kesson & Sorelli 1993).

Die Marker, die die Immunopathogenese von HIV gut beschreiben und z.Zt. als wichtigste Verlaufsparemeter gelten, sind der Abfall der CD4 Zellzahl und die Plasmaviruslast. In Studien an Männern wurde ein durchschnittlicher Abfall von 80 Zellen/ μ l /Jahr ermittelt (DeHovitz 1995). In Kohortstudien an Frauen wurden jährliche Abfallraten von 50 (+/- 160)Zellen/ μ l (Carpenter *et al* 1991) und 60 Zellen/ μ l (Sha *et al* 1995) registriert. Ancelle-Park und DeVincenzi (1993) beschreiben in ihrem „review“-Artikel einen geschlechtsunabhängigen Verlauf der CD4 Zellzahl im Krankheitsverlauf.

Weitere Marker, die der Beschreibung des Krankheitsverlaufes dienen, sind Serum HIV p 24 Antigen, Neopterin und β 2-Mikroglobulin. Erhöhte Raten der genannten Marker gehen mit einer Krankheitsprogression einher. Studien an Frauen unter Einbeziehung dieser Marker liegen z.Zt. noch nicht vor, es ist allerdings anzunehmen, dass sich diese Parameter bei Frauen und Männern ähnlich verhalten (DeHovitz 1995, Hankins & Handley 1992).

Besonders frühe Manifestationen von HIV bei Frauen unterscheiden sich von denen bei Männern. Initial ist besonders der weibliche Genitaltrakt betroffen. Die häufigsten HIV-assoziierten Manifestationen sind vulvovaginale Candidiasis, "Pelvic Inflammatory Disease" und zervikale Dysplasie.

Pneumocystis Carinii Pneumonie (PCP) ist die häufigste opportunistische Infektion (OI) unter Frauen. Die zweithäufigste OI ist die *Candida* Ösophagitis, gefolgt vom Wasting Syndrom als dritthäufigste Erkrankung (Fleming *et al* 1993; Clark *et al* 1993; DeHovitz 1995). Abweichend hiervon, wurde in Kohortstudien in Rhode Island und Chicago als häufigste AIDS-definierende Erkrankung die *Candida* Ösophagitis ermittelt, als zweithäufigste PCP (Carpenter *et al* 1991; Sha *et al* 1993). Das häufigere Auftreten von *Candida* Ösophagitis bei Frauen im Vergleich zu Männern wurde von mehreren Autoren bestätigt, (Carpenter *et al* 1991; Hankins & Handley 1992; Fleming *et al* 1993, DeHovitz 1995). In einer Auswertung epidemiologischer CDC Daten von 1988 bis Juni 1991 ermittelten auch Fleming *et al* höhere Inzidenzen für *Candida* Ösophagitis, sowie auch *Herpes simplex*- und *Zytomegalie*-Virusinfektionen bei Frauen. DeHovitz 1995 berichtet zudem von einem häufigeren Auftreten von Mycobacteriämien.

Kaposi Sarkom

Frauen entwickeln nur selten ein Kaposi Sarkom (KS). Fleming *et al* ermittelten in einer retrospektiven Studie von landesweiten CDC Daten 1,4% KS-Fälle bei Frauen, im Vergleich zu 2,8% bei heterosexuellen Männern und 17,4% bei homosexuellen/bisexuellen Männern (Fleming *et al* 1993). Es wird vermutet, dass KS mit einem sexuell übertragbaren Agens, assoziiert mit seiner Angiogenese, übertragen wird. Sexueller Kontakt mit einem bisexuellen Partner wird häufiger bei Frauen mit KS als bei Frauen mit anderen AIDS definierenden Erkrankungen als möglicher Transmissionsweg genannt (DeHovitz 1995; Ancelle-Park & De Vincenz 1993). Diese Erkenntnisse haben zu der Vermutung geführt, dass das Auftreten von KS in Zusammenhang mit der sexuellen Übertragung eines Faktors steht, der besonders bei homosexuellen Männern vorkommt. Während das Kaposi Sarkom bei Männern häufig sehr früh im Verlauf der HIV Infektion auftritt und oft eine bessere Prognose zeigt als andere AIDS-bedingte Krankheitszustände, ist das KS bei Frauen mehr diffus wachsend und progressiv und kann mit schwerer Immunsuppression in Verbindung gebracht werden (DeHovitz 1995). Ungeklärt jedoch bleibt die geringere Inzidenz von KS bei Frauen gegenüber heterosexuellen Männern (Fleming *et al* 1993).

1.6. Überlebenszeiten

Die Überlebenszeit bei der HIV-Infektion und AIDS wird maßgeblich durch Krankheitsprogression und Zugang zum medizinischen Versorgungssystem mit entsprechender Therapie bestimmt.

In ersten Studien von Rothenberg und Kollegen über die Überlebenszeit nach Diagnose wurden für Frauen kürzere Überlebenszeiten ermittelt als für Männer. Eine wichtige Erkenntnis dieser Studie waren die verschleppten Diagnosestellungen bei weiblichen Patienten. Signifikant häufiger wurde die AIDS-Diagnose erst zum Todeszeitpunkt gestellt. Die schlechteste Prognose innerhalb dieser Studie hatten afro-amerikanische i.v.-Drogenbenutzerinnen mit PCP. Die Autoren interpretierten die Unterschiede als Konsequenz verschleppter, verspäteter Diagnose und schlechterer Zugangsmöglichkeiten zum medizinischen Versorgungssystem (Rothenberg *et al* 1987).

Hankins & Handley vergleichen in einer Veröffentlichung von 1992 sechs Überlebenszeit-Studien miteinander. In allen, außer einer, wurden keine geschlechtsspezifischen Überlebenszeit-Unterschiede festgestellt, wenn antiretrovirale Therapie, Initialdiagnose und Alter der Patientinnen und Patienten in der Auswertung berücksichtigt wurden. Neuere Studien aus San Francisco und Chicago kommen zu ähnlichen Ergebnissen. In beiden Erhebungen werden signifikant kürzere Überlebenszeiten für Frauen nach AIDS-Diagnose zwar beobachtet; dieser Unterschied bestätigte sich allerdings nicht beim Vergleich von Patientinnen und Patienten, die beide antiretroviral behandelt worden sind (Lemp *et al* 1992; Sha *et al* 1995).

Frauen erhalten weniger häufig antiretrovirale Therapien als Männer und nehmen weniger häufig an klinischen Studien teil, daraus ergeben sich Nachteile im Krankheitsverlauf (Sha *et al* 1995; Ancelle-Park & De Vincenzi 1993; Lemp *et al* 1992; University of Massachusetts & The Multicultural AIDS Coalition 1992; Carpenter *et al* 1991).

In weltweiten Untersuchungen ist demonstriert worden, dass antivirale Therapien, z.B. mit Zidovudine, die Progressionsrate zu AIDS bei immunsupprimierten Patienten signifikant verringern kann. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer opportunistischen Infektion kann durch die Anwendung von Impfsenen und Antibiotika wie auch durch die spezielle Prophylaxe mit Pentamidine und Cotrimoxazol gegen PCP vermindert werden (Mercey *et al* 1996).

Frauen haben schlechteren Zugang zu “state of the art” Therapien. Mögliche Erklärungen hierfür sind vielfältig. Genannt werden kann z.B. ethnische Zugehörigkeit, Abstammung, Risikogruppe und Versicherungsstatus (DeHowitz 1995).

Auch in afrikanischen Studien werden demographische Charakteristika für kürzere Überlebenszeiten verantwortlich gemacht. Kürzere Überlebenszeiten korrelieren eng mit niedrigem sozioökonomischen Status (niedriges Einkommen, weniger als 4 Jahre Schulbildung) und dem Familienstatus (unverheiratet) (Lindan *et al* 1992).

1.7. Die HIV-positive Frau im Gesundheitssystem und in der AIDS Forschung

Eine frühe Diagnose der HIV Infektion ist von Vorteil, um Morbidität und Mortalität der Patienten durch frühzeitige medizinische Interventionen zu verbessern.

Das CDC empfiehlt für Patientinnen mit einer CD4 Zahl unter 200/ μ l und bei Patienten mit nichterklärbarem Fieber oder oralem Soor eine primäre PCP Prophylaxe. Die Einnahme von Zidovudine verlängert die Überlebenszeiten bei Patienten mit AIDS und schwerer Symptomatologie. Pneumovax wird allen HIV positiven Patienten empfohlen. Gynäkologen wird empfohlen mindestens 1 mal jährlich zytologische Abstriche durchzuführen. Für Patienten mit Herkunft aus Tuberkulose endemischen Gebieten erhöht die Möglichkeit des Screenings per Röntgen-Thorax die Lebenserwartung. Ein großer Vorteil für den Verlauf ergibt sich vor allem auch aus der Teilnahme an klinischen Studien und der Einnahme neu entwickelter antiretroviraler Medikamente (Mercey *et al* 1996).

Mercey *et al* untersuchten bei 400 HIV positiven Frauen an 15 verschiedenen Kliniken in England und Irland die Häufigkeit von Diagnostik- und Therapiemaßnahmen an weiblichen Patientinnen. Fast ein Viertel (24%) der Frauen mit AIDS-Diagnose haben niemals eine PCP Prophylaxe erhalten. 24% der AIDS-Patientinnen wurden keiner antiviralen Therapie zugeführt. Nur an $\frac{2}{3}$ aller Patientinnen afrikanischer Abstammung war jemals eine Thorax- Röntgenaufnahme vorgenommen worden. Nur eine einzige Patientin von 400 hat Pneumo-vax verabreicht bekommen. An klinischen Studien haben nur 4% des Kollektivs teilgenommen (Mercey *et al* 1996).

Frauen unterscheiden sich von anderen Risikogruppen auch durch ethnische Abstammung, Einkommen und Risikoverhalten. Sie leben oft in Kommunen mit geringem Serviceangebot oder müssen aufgrund finanzieller Erwägungen häufig Institutionen oder Ambulanzen mit langen Wartezeiten und oder geringer Kontinuität in der Versorgung wählen (University of Mass. & The Multicultural AIDS Coalition 1992).

Zusätzlich sind Frauen oft in der Position der Mutter und Ehefrau. Sie müssen häufig ihre eigenen Ansprüche nach Versorgung und Pflege denen anderer Familienmitglieder, besonders Kindern, unterordnen. Die eigene medizinische Versorgung tritt in den Hintergrund. Der mangelhaften Versorgung folgen rapidere Krankheitsverläufe und frühzeitiger Tod. (DeHovitz 1995; University of Mass. & The Multicultural AIDS Coalition 1992).

Hellinger zeigt für die USA auf, dass Frauen trotz Diagnose und Zugang zum medizinischen Versorgungssystem weniger medizinische Dienste erhalten als Männer (Hellinger 1993).

Bastian und Kollegen überprüften die Versorgung von Patientinnen mit Aufnahmediagnose PCP in Krankenhäusern im Staat New York. Festzustellen war zwar kein Unterschied in der Mortalität; es stellte sich allerdings heraus, dass bei Frauen weniger häufig Bronchoskopien durchgeführt worden waren. Daraus leitet der Autor die Hypothese ab, dass Frauen weniger intensiv und aggressiv behandelt werden als Männer (Bastian *et al* 1993).

Im Juli 1991 haben das "New England Journal of Medicine" und das "Journal of the American Medical Association" je einen Artikel veröffentlicht, indem die geringe Präsenz von weiblichen Patienten in Forschung, Diagnostik und Therapie hervorgehoben wird. "JAMA Council on Ethical and Judicial Affairs" hat drei Bereiche aufgezeigt, in denen ein Ungleichgewicht für den Erhalt medizinischer Dienstleistungen bei den Geschlechtern existiert: 1. Zugang zur Nierendialyse und Transplantation, 2. Diagnose und Behandlung von Herzerkrankungen und 3. Diagnose von Lungenkrebs. Das Komitee stellte fest, dass Frauen im Gesundheitssystem benachteiligt werden, da medizinische Behandlungskonzepte auf Forschungen an männlichen Kollektiven beruhen, ohne Prüfung der Übertragbarkeit (AMA's Council 1991).

Die geringe Präsenz frauenspezifischer Forschung ist zum einen durch die geringere Anzahl von HIV-Infektionsfällen unter Frauen in der westlichen Welt erklärbar. Die Epidemie ist noch in der Anfangsphase, wenn auch im Anstieg begriffen. Zum anderen ist festzustellen, dass überproportional viel Forschungsinteresse der Infektion während der Schwangerschaft gilt, im besonderem der maternalen-foetalen (vertikalen) Transmission. Ein weiterer Bereich größeren Forschungsinteresses ist die weibliche Prostitution und ihre Rolle in der Transmission von HIV, besonders in Teilen Afrikas und Asiens. Die Fokussierung auf Schwangerschaft und Prostitution tendiert dazu, Frauen als Vektoren der Übertragung von HIV zu betrachten (Hankins & Handley 1992, Ancelle-Park & De

Vincenzi 1993). Eine Perspektive, die besonders durch das Interesse von Männern geprägt wird und die Rolle der Frau in der Gesellschaft widerspiegelt.

Wofsy berichtet 1991, dass nur 6,7% der Patienten in klinischen AIDS Studien Frauen sind. Zur Zeit laufen zwei große Studien an i.v. Drogenbenutzern, in denen zum ersten Mal mehrere hundert Frauen eingeschlossen worden sind (Studie im Montefiore Medical Center in New York City und ALIVE-Studie in Baltimore). Ansonsten liegen Ergebnisse aus kleineren Kohort Studien (San Francisco, Rhode Island, Brooklyn, Chicago, Louisiana) vor (Uni of Mass & The Multicultural AIDS Coalition 1992).

Veröffentlichungen aus prospektiven Europäischen Studien existieren zur Zeit noch nicht.

B) GYNÄKOLOGISCHE ERKRANKUNGEN BEI HIV-INFIZIERTEN FRAUEN

1.8. Einführung

Die klinische Erstmanifestation der HIV-Infektion ist bei Frauen besonders häufig im Genitaltrakt lokalisiert. Als häufige gynäkologische Erkrankungen treten vulvovaginale Candidiasis, Adnexitis („Pelvic Inflammatory Disease“), zervikale Dysplasie und das Zervixkarzinom sowie genitaler Herpes, bakterielle Vaginose und seltener Syphilis auf. Beobachtet werden auch Menstruationsunregelmäßigkeiten und Infertilität.

Die 1993 überarbeitete Version der CDC-Klassifikation teilt die HIV-Erkrankung in die drei klinischen Kategorien 1 bis 3 und in die drei CD4-Zellzahlbereiche 1 bis 3 ein. In der so entstehenden 3x3-Matrix werden die Patienten in die Untergruppen A1 bis C3 eingeordnet (Tabelle 2). Die AIDS-Falldefinition des CDC umfaßt die klinische Kategorie C sowie alle Patienten mit weniger als 200 CD4-Zellen/ μ l.

In die neu eingeführten Kategorie B wurden unter anderen gynäkologische Erkrankungen hinzugefügt (Vulvovaginale Candidiasis, zervikale Dysplasie /Carcinoma *in situ* und „Pelvic Inflammatory Disease“). Die Kategorie B umfaßt Krankheitssymptome oder Erkrankungen, die nicht in die AIDS-definierenden Kategorie C fallen, dennoch aber der HIV Infektion ursächlich zuzuordnen sind oder auf eine Störung der zellulären Immunabwehr hinweisen (Tabelle 3).

Tabelle 2 Die CDC Klassifikation : Subgruppen A1 bis C3

Labor-kategorie CD4-Zellen/ μ l	Klinische Kategorie		
	A	B	C
1 ≥ 500	asymptomatisch A1	Symptome, kein AIDS B1	Symptome, AIDS C1
2 200-499	A2	B2	C2
3 < 200	A3	B3	C3

Bis 1993 war keine frauenspezifische Erkrankung dem Klassifikationssystem zugeordnet. Erst Anfang 1993 wurde das Zervixkarzinom in die AIDS-definierende Kategorie C aufgenommen. In einer weiteren Überarbeitung der CDC-Klassifikation erfolgten dann die obengenannten Ergänzungen in die neueingerichtete Kategorie B.

Tabelle 3 Die klinischen Kategorien A bis C der CDC-Klassifikation

Kategorie A

- Asymptomatische HIV-Infektion
- Persistierende generalisierte Lymphadenopathie (LAS)
- Akute, symptomatische (primäre) HIV-Infektion (auch in der Anamnese)

Kategorie B

- Bazilläre Angiomatose
- Oropharyngeale Candida-Infektion
- Vulvovaginale Candida-Infektion, die entweder chronisch (länger als einen Monat) oder schlecht therapierbar sind
- Zervikale Dysplasien oder Carcinoma *in situ*
- Konstitutionelle Symptome wie Fieber über 38,5 C° oder länger als 4 Wochen bestehende Diarrhoe
- Orale Haarleukoplakie
- Herpes zoster bei Befall mehrerer Dermatome oder nach Rezidiven in einem Dermatom
- Idiopathische thrombozytopenische Purpura
- Listeriose
- Entzündungen des kleinen Beckens, besonders bei Komplikationen eines Tuben- oder Ovarialabzesses
- Periphere Neuropathie

Kategorie C

AIDS-definierende Erkrankungen

- *Pneumocystis Carinii* Pneumonie
 - Toxoplasma-Enzephalitis
 - Ösophageale Candida-Infektion oder Befall von Bronchien, Trachea oder Lungen
 - Chronische *Herpes simplex*-Ulzera oder Herpes-Bronchitis, -Pneumonie oder -Ösophagitis
 - CMV-Retinitis
 - generalisierte CMV-Infektion (nicht von Leber oder Milz)
 - Rezidivierende Salmonellen-Septikämien
 - Rezidivierende Pneumonien innerhalb eines Jahres
 - Extrapulmonale Kryptokokkeninfektionen
 - Chronische intestinale Kryptosporidieninfektion
 - Chronische intestinale Infektion mit *Isospora belli*
 - Disseminierte oder extrapulmonale Histoplasmose
 - Tuberkulose
 - Infektion mit *Mykobakterium avium complex* oder *M. kansasii*, disseminiert oder extrapulmonal
 - Kaposi-Sarkom
 - Maligne Lymphome (Burkitt's, immunoblastisches oder primäres zerebrales Lymphom)
 - Invasives Zervixkarzinom
 - HIV-Enzephalopathie
 - Progressive multifokale Leukoenzephalopathie
 - Wasting Syndrom
-

Das CDC Klassifikationssystem ist bei einigen Autoren sehr umstritten. Insbesondere die zu geringe Berücksichtigung von gynäkologischen Erkrankungen innerhalb des Systems wird kritisiert. Die meisten gynäkologischen Erkrankungen entsprechen nicht der C Kategorie, infolgedessen kann bei Frauen die Diagnose AIDS nicht gestellt werden. Zwar ist 1993 die AIDS-Falldefinition erweitert worden, auch Patienten mit weniger als 200 CD4 Zellen/ μ l gelten als AIDS-krank, aber gerade Frauen mit rezidivierenden *Candida* Vaginitiden weisen CD4 Zellzahlen von über 200/ μ l auf (Carpenter *et al* 1991, Hawaiian Leahi Hospital Study / Stolze B.D. 1994).

Patienten, die nicht als AIDS-krank gelten, haben besonders in den USA weniger Zugang zu öffentlichen Leistungen und Behandlungen. Nachteilig ist auch die geringere Teilnahme an klinischen Studien und Medikamentenstudien (Smeltzer & Whippel 1991). Wenn zum Beispiel eine Frau eine *Candida* Infektion des Ösophagus bekommt, gilt sie als AIDS-krank. Liegt allerdings eine *Candida* Infektion der Vagina vor, so ist sie es nicht (Anastos & Marte 1992).

1.9. *Candida* Vulvovaginitis

Die vaginale Candidiasis wird als die häufigste und am frühesten auftretende Infektion bei HIV seropositiven Frauen beschrieben (Rhoads, *et al* 1987; Imam *et al* 1990; Carpenter *et al* 1991; Sha *et al* 1995).

Vaginaler *Candida*-Befall ist auch bei immungesunden Frauen nicht ungewöhnlich, aber bei HIV-positiven Frauen sind die Verläufe meist schwerwiegender und therapierefraktärer und stellen ein klinisches Problem dar (Allen & Marte 1992; Baker 1994). Die Candidiasis spricht auf herkömmliche Antimykotika gut an, rezidiert aber sehr schnell nach Therapiebeendigung (DeHovitz 1995).

Rezidivierende *Candida*-Vaginitis war die häufigste klinische Erstmanifestation von HIV in einer Kohortenstudie von 200 Frauen in Rhode Island, USA (Carpenter *et al* 1991). Die Symptome traten 6 Monate bis 3 Jahre vor Diagnosestellung der HIV Infektion auf und waren während des gesamten Krankheitsverlaufs ein immerwiederkehrendes Problem. Bei 44,5% der Studienteilnehmerinnen wurde diese Diagnose gestellt.

Die Schwere und Lokalisation der Infektion ist eng mit dem Grad der Immunsuppression verknüpft. In schwer immunsupprimierten Fällen kann die Infektion von vaginal nach oral-pharyngeal und ösophageal bis in den Magen wandern (Smeltzer & Whippel 1991).

Imam *et al* ermittelten in einer Kohortenstudie mittlere CD4 Zahlen von 506/ μ l für Patientinnen mit vaginaler Candidiasis, von 230/ μ l bei oropharyngealer und von 30/ μ l bei ösophagealer Candidiasis (Imam *et al* 1990).

Interessanterweise wird in der Rhode Island Studie von schweren rezidivierenden Verläufen vaginaler Candidiasis in Abwesenheit von Immunsuppression berichtet (Carpenter *et al* 1991). Die Mehrheit der Patientinnen mit *Candida*-Vaginitis haben CD4 Zahlen von 200-500/ μ l (Hawaiian Leahi Hospital Study: Stolze 1994 (Studienarbeit)).

Candida Vulvovaginitis wird bei HIV-positiven Frauen auch durch *Non-albicans* Spezies verursacht. Dieses Spezies können eine erhöhte Resistenz gegen herkömmliche Antimykotika, wie z.B. Azole, aufweisen (DeHovitz 1995). Es ist bis jetzt noch ungeklärt, welchen Einfluss die unterschiedlichen Hefepilzarten auf die Entwicklung symptomatischer Vulvovaginitiden bei HIV-positiven Frauen haben.

1.10. Adnexitis („Pelvic Inflammatory Disease“)

Die Adnexitis beschreibt im deutschen den im angloamerikanischen üblichen Begriff des Pelvic Inflammatory disease (=PID). Einer Entzündung des oberen Genitaltraktes bei der von der Vagina und Zervix aufsteigende Mikroorganismen, Endometrium, Adnexen und anliegende Strukturen befallen und zu einem akuten klinischen Syndrom führen (Weström & Mardh 1990).

Die Ätiologie der Adnexitis ist vielfältig. Häufig handelt es sich um ascendierende Infektionen bei sexuell aktiven Frauen. Die häufigsten Erreger sind *Chlamydia trachomatis* und *Neisseria gonorrhoeae*, die als sexuell übertragbar gelten und 50% aller Fälle ausmachen (Paavonen & Lehtinen 1996). Als weitere Erreger kommen aerobe und fakultativ anaerobe Bakterien wie Staphylokokken, Streptokokken, ferner anaerobe und mikroaerophile Keime: Bacteroidesarten, Pepto- und Peptostreptokokken, Fusobacterien (endogen) vor. Die Pathogenität von Mykoplasmen im Hinblick auf die Entstehung von Adnexitiden ist umstritten bzw. weitgehend ungeklärt (Weström & Mardh 1990; Spinillo *et al* 1994 (1); Wang *et al* 1997).

Studien und klinische Erfahrungen legen dar, dass der Symptomenkomplex der Adnexitis häufig bei HIV-Infektion und AIDS auftritt. Da es sich bei beiden Erkrankung um sexuell übertragbare Erkrankungen handelt, ist diese Koexistenz nicht überraschend und die Annahme einer höheren Prävalenz von HIV bei Frauen mit Adnexitis naheliegend

(DeHovitz 1995). Eine Studie aus San Francisco, die 333 stationär behandelte Frauen mit der Eingangsdiagnose „Pelvic Inflammatory disease“ (=PID) untersuchte, ermittelte eine HIV-Seropositivitätsrate von 4,2% (Safrin *et al* 1990). Ähnlich auch die Ergebnisse einer New Yorker Studie, auch hier war der Anteil der Frauen mit positiven HIV Test unter den Frauen mit PID erheblich höher als unter den gebärenden Frauen ohne PID in der gleichen Institution (16,7% vs. 2,7%) (Sperling *et al* 1991).

Asymptomatische Chlamydien Infektionen sind häufig persistent und können zur Adnexitis mit endometrialer Ausbreitung führen. In einer italienischen Studie wurde die Häufigkeit von asymptomatischen urogenitalen *Chlamydia trachomatis* Kolonisationen bei HIV seropositiven Frauen im Vergleich zu HIV seronegativen und Frauen mit unbekanntem HIV Status untersucht. Signifikant mehr HIV-positive Frauen (18,3%) wiesen asymptomatische Chlamydien Kolonisationen, im Vergleich zu HIV-negativen (8,1%) und Frauen mit unbekanntem HIV-Status (5,5%), auf. Bei entsprechender Neuschichtung der Untersuchungsgruppen ergaben sich interessanterweise annähernd gleiche Infektionsraten bei Frauen in konstanten Partnerschaftsbeziehungen unabhängig vom HIV-Serostatus. Die urogenitale asymptomatische Kolonisation von Chlamydien scheint somit in enger Beziehung zum Sexualverhalten zu stehen (Spinillo *et al* 1994 (1).)

Der Verlauf von Adnexitiden bzw. PID bei HIV-positiven Frauen wird von den einzelnen Autorentams unterschiedlich geschildert. Die Beschreibungen gehen von aggressiveren Verläufen mit einem häufigeren Trend zur Abzeßbildung und chirurgischer Intervention über atypische bis subakute Verläufe mit geringer Schmerzsymptomatik (Hoegsberg *et al* 1990; Korn *et al* 1993; Allen & Marte 1992). Korn *et al* führt das geringere Auftreten von Leukozytosen sowie verminderte abdominelle Druckempfindlichkeiten auf den immunsupprimierenden Charakter der HIV-Infektion zurück. Die gestörte zelluläre Abwehr scheint nach Meinung der Autoren auch die Ursache für das häufigere chirurgische Eingreifen, vor allem bei symptomatischen HIV-Infizierten und AIDS-Patientinnen zu sein (Korn *et al* 1993). Das CDC empfiehlt für diese Patientinnen eine frühzeitige stationäre Aufnahme und entsprechende intravenöse antibiotische Therapien (CDC 1993).

In prospektiven Studien bleibt zu klären, ob die hohe Inzidenz von PID bei HIV positiven Frauen eine direkte Konsequenz von ungeschütztem Geschlechtsverkehr und risikoreichem Sexualverhalten ist, oder ob es ein direktes Ergebnis der HIV-induzierten Immunsuppression ist.

1.11. Human Papilloma Virus (HPV) Infektionen und Zervix Karzinom

Mehrere Studien der letzten Jahre haben dargelegt, dass zervikale intraepitheliale Läsionen bzw. Neoplasien (CIN) bei HIV-positiven Frauen häufiger auftreten und aggressiver verlaufen.

Das umfangreichste Wissen zu den HIV assoziierten gynäkologischen Erkrankungen existiert über die zervikalen Dysplasien. Das in aufwendigen Studien gesammelte Datenmaterial differiert in den einzelnen Erhebungen voneinander. Diese Variabilität der Daten ist auf die unterschiedliche Kohortengröße der einzelnen Untersuchungen zurückzuführen. Geographische Unterschiede im Risiko der Übertragung von STD's könnten hierbei auch eine Rolle spielen, z..B. würde man in Kohortenstudien mit Prostituierten höhere HPV-Prävalenzen erwarten (Warren & Duerr 1993).

Zervikale intraepitheliale Neoplasien (CIN) I-III gelten als Vorstadium des Zervixkarzinoms, welches eng mit dem Auftreten von *Human Papilloma Viren* (HPV) assoziiert wird. Mehr als 70 verschiedene molekulare Typen wurden bis jetzt identifiziert, 20 davon aus dem Genitaltrakt. Als „high oncogenic risk“ Viren werden HPV 16, 18, 31, und 45 bezeichnet. Ihr Auftreten wird verbunden mit CIN III und dem invasiven Zervix Karzinom. HPV 6, 11, 42, 43, und 44 sind „low oncogenic risk“ Viren und werden mit Genitalwarzen assoziiert (Elkas & Farias-Eisner 1998).

Risikofaktoren für die Entstehung von hochgradigen CIN oder Krebs sind Promiskuität durch wiederholte virale Reinfektionen, koexistente andere sexuell übertragbare Erkrankungen mit zervikaler Beteiligung, Infektion mit mehr als einem HPV Typ, Zigarettenrauchen und Immunsuppression. Diskutiert wird unter anderem auch die geographische Lage und die ethnische/kulturelle Herkunft als mögliche Kofaktoren (Vermund & Melnick 1995).

CIN beschreibt die *Zervikalen* Dysplasien, die nach Schweregrad von I-III, nach leichten, mittelschweren, bis schweren Dysplasien bzw. Carcinoma *in situ* eingeteilt sind.

Häufiger als das invasive Zervixkarzinom treten präinvasive zervikale Neoplasien bei HIV-Patientinnen auf. Mittlere und schwere Dysplasien und das Carcinoma *in situ* werden dementsprechend der Kategorie B der CDC Klassifikation zugeordnet. Seit Januar 1993 gilt das invasive Zervixkarzinom als AIDS-definierende Erkrankung. Mit Einführung der überarbeiteten Klassifikation kam es zum Anstieg der registrierten weiblichen AIDS-Fälle in den USA um 151%. Eine vorsichtige US-amerikanische Schätzung der HIV-positiven Frauen mit Zervixkarzinom liegt bei 914 pro 100.000

AIDS-Fälle. Im Vergleich liegt die jährliche Inzidenzrate für das Zervixkarzinom in den USA bei 10,4 pro 100.000 (Korn & Landers 1995).

Zervikale intraepitheliale Läsionen treten in einer höheren Frequenz und Schwere auch bei Immunsupprimierten auf, die nicht HIV-infiziert sind. Höhere Inzidenzen des Zervixkarzinoms wurden bei Nieren-transplantierten Patientinnen und bei Patientinnen, die sich einer krebshandelnden Chemotherapie unterzogen haben, beobachtet (DeHovitz 1995).

Obgleich die Entwicklung von AIDS-bedingten malignen Tumoren eng mit der Immundefizienz verbunden ist, scheint diese nicht der alleinige Faktor zu sein. Sexuelles Risikoverhalten und die Interaktion von HIV und HPV auf molekularem Level sind wesentliche Einflussfaktoren (Maiman *et al* 1997). Zu klären bleibt auch, inwieweit HPV-verursachte zervikale Läsionen das Risiko einer HIV-Akquisition und Transmission erhöhen. In Studien Ende der 80-er Jahre wurde der anamnestiche Parameter Genitalwarzen mit einem erhöhten Risiko der HIV-Infektion assoziiert. Die Behandlung von HPV verursachten Läsionen könnte eine Art von iatrogenen Ulzera auslösen, die die Inokkulation von HIV erhöht. In gleicher Weise könnte die gestörte mukosomale Integrität die Übertragung von HIV steigern (Vermund & Melnick 1995).

Eine enge Beziehung sehen mehrere Autoren zwischen Prävalenz von CIN und Immunsuppression. In mehreren Studien wurde das signifikant häufigere Auftreten von CIN mit abfallender CD4-Zellzahl beobachtet (Baker 1994, Korn *et al* 1995).

Der rapidere Verlauf des Zervixkarzinom bei HIV Infektion verlangt eine zügigere Diagnosestellung. Deshalb sollte bei einer Prävalenz von CIN bei HIV-Infektion von bis zu 70% (in einzelnen Kohortenstudien), Kolposkopie und Biopsie ihren festen Platz in der Diagnostik haben. Zu beachten bleibt auch das häufigere Vorkommen von vulvaren, vaginalen und analen Läsionen, die durch einen routinemäßigen PAP-Zervix Abstrich nicht erfaßt werden (Korn *et al* 1995). Der Vorteil eines kolposkopischen Screenings bei HIV-positiven Frauen liegt im direkten Auffinden von den oben genannten nicht-zervikalen Läsionen und vor allem in der schnelleren Diagnose und Therapieeinleitung, besonders bei dieser meist schlecht zu führenden Patientinnengruppe (Korn *et al* 1994).

Zur Zeit wird eine routinemäßige Kolposkopie bei HIV-infizierten Frauen nicht empfohlen. Das CDC empfiehlt ein PAP Abstrich Screening bei HIV-Diagnosestellung mit Wiederholung in 6 Monaten. Bei Frauen mit unauffälligen Abstrichen wird eine jährliche Kontrolle empfohlen (CDC 1993).

Mehrere Autorenteams haben aggressive Verläufe von zervikalen Dysplasien bei HIV-Infektion beschrieben. Häufiger Progress (Korn *et al* 1995), hohe Rezidivraten (Mainman *et al* 1993) und atypische Verläufe (Singh *et al* 1993) verlangen ein dezidiertes Vorgehen in Vorsorge, Therapie und Nachsorge.

1.12. Genitaler Herpes

Die *Herpes simplex* Typ 2- Infektion der anogenital Region ist ein häufiges Krankheitsbild bei HIV-positiven Frauen. In der Regel handelt es sich um eine Reaktivierung des persistierenden Erregers nach bereits durchgemachten früheren Infektionen. In der Rhode Island Studie hatten alle Patientinnen mit genitalem Herpes, in ihrer Vorgeschichte frühere Episoden von *Herpes genitalis* angegeben (Carpenter *et al* 1991).

HSV Ulzerationen, die länger als einen Monat persistieren, geben den Hinweis auf eine stärkere Immundefizienz, und gelten, laut CDC Klassifikation, als AIDS-definierende Erkrankung.

Untersuchungen zur Prävalenz der HSV-2 Infektion in HIV-positiven und HIV-negativen Kollektiven liegen nur sehr wenige vor. In den vorliegenden Studien wurde das Serum der Patientinnen auf HSV-2 Antikörper untersucht. Das Vorhandensein von HSV 2 Antikörpern gibt keinen Hinweis darauf, ob eine klinisch relevante Infektion bzw. Erkrankung vorgelegen hat. In einer Fall-Kontroll-Studie aus Baltimore waren HSV-2 Antikörper bei 78% der Frauen mit und bei 58% der Frauen ohne HIV-Infektion präsent, nur 2,3% des gesamten Studienkollektivs hatten in der Anamnese über behandelte Episoden von Genitalherpes berichtet (Hook *et al* 1992). In einer Kohorten-Studie mit 51 HIV seropositiven heterosexuellen Patienten (35:weiblich, 16:männlich) aus Süd-London wurde bei 43% der Frauen und 38% der Männer *Herpes genitalis* klinisch diagnostiziert. Im Vergleich dazu lag der Anteil der *Herpes genitalis* Fälle am Gesamtpatientengut der STD's Kliniken Englands bei 5,8% (Frauen) bzw. 6,3% (Männer) (O'Farrell & Tovey 1994).

Rezidivierende mukosomale HSV Infektionen waren die dritthäufigste AIDS-definierende Diagnose bei 44 AIDS Patientinnen in der Rhode Island Studie, nach PCP-Pneumonie und *Candida* Ösophagitis (Carpenter *et al* 1991).

Der Verlauf von *Herpes genitalis* bei HIV-Infektion wird unterschiedlich beurteilt, die Mehrheit der Autoren beschreibt den Verlauf als persistenter, ausgedehnter und

schmerzreicher (Smeltzer & Whipple 1991, Warren & Duerr 1993). Die nur sehr geringe Zahl an frauenspezifischen Studien zu Herpes simplex-2 Infektionen bei HIV-Infektion lässt eine abschließende Beurteilung nicht zu.

In medizinischen Lehrbüchern wird die HSV Infektion bei Immunsuppression als Prozess beschrieben, der nur sehr selten generalisiert. Dagegen führen die Reaktivierungen, die beim immunologisch Gesunden oft asymptomatisch bleiben, beim Immundefizienten zu schweren und langwierigen Krankheitsprozessen. Infolge der mangelnden zellvermittelten Immunität bleibt die Viruselimination aus. Die Läsionen heilen nicht ab, sondern neigen drüber hinaus zur lokalen Progredienz (Schneweis 1994).

Es gibt Berichte, die den klinischen Verlauf der HSV Infektion als besonders fulminant bei Frauen mit HIV-Immunsuppression beschreiben (Maier *et al* 1986). In der Untersuchung von 200 HIV-positiven Frauen von Carpenter *et al* war die HSV-2 Infektion die einzig dokumentierte Infektion, die mit Genitalulzera in Verbindung gebracht werden konnte. 20 Patientinnen (10%) hatten chronisch rezidivierenden *Herpes genitalis*, der mindestens 8 mal pro Jahr auftrat und zweimal häufiger war als vor der HIV-Infektion (Carpenter *et al* 1991). Hingegen konnten Safrin *et al* weder eine erhöhte Frequenz noch eine schwerere Ausprägungen der Infektion bei HIV-positiven Patientinnen ermitteln. Mediane Rezidiv-Frequenzen von 6,5 Monaten und mediane Symptombdauer bei Behandlung von 10 Tagen überstiegen nicht die aus der Literatur bekannten Werte für immunkompetente Patienten (Safrin *et al* 1991).

Außer einer Ausnahme hatten alle Patientinnen mit chronischen genitalen herpetikalen Läsionen CD4 Zellzahlen von $< 200/\mu\text{l}$ (Carpenter *et al* 1991). O'Farrell & Tovey berichten von einer mittleren CD4 Zellzahl von $275/\mu\text{l}$ bei Erstdiagnose in der Klinik (O'Farrell & Tovey 1994). Bagdades *et al* (1992) ermittelten bei einer CD4 Zellzahl von $< 50/\mu\text{l}$ ein signifikant höheres Risiko für die Entwicklung von HSV Ulzerationen.

Der chronisch rezidivierende Charakter der Läsionen ist eng mit dem Grad der Immunsuppression verbunden (Safrin *et al* 1991). Obgleich die Patientinnen gut auf die orale Standardtherapie mit Aciclovir ansprechen, benötigen sie aber häufiger stationäre Unterbringungen und intravenöse Therapien. Zudem sind Fälle von Aciclovir Resistenz beschrieben worden, die aber gut auf Foscavir ansprechen (Carpenter *et al* 1991, Warren & Duerr 1993).

Genitaler Herpes ist ein Risikofaktor für die Transmission von HIV. Zum einen stellen genitale Läsionen in Form von Bläschen, Erosionen und Blutungen Eintrittspforten für HIV dar, zum anderen kann die Viruslast durch aktivierte Entzündungszellen und

Auflockerung des Gewebes erhöht sein (Holmberg *et al* 1988, Mayer & Anderson 1995). Es gibt Hinweise, dass die HSV Infektion den Verlauf von HIV beeinflussen kann. In Zellkulturen wurde nachgewiesen, dass HSV HIV in der Latenzphase aktivieren kann (Golden *et al* 1992). Desweiteren können mit HSV infizierte Keratinozyten und Makrophagen die Replikation von HIV *in vitro* steigern (Heng *et al* 1994). Eine Doppel-Blind Studie hat gezeigt, dass die Überlebenszeiten von AIDS-Patienten, die gleichzeitig eine hochdosierte Aciclovir und Zidovudine Therapie erhalten haben, länger waren als mit Zidovudine-Therapie alleine (Cooper *et al* 1993). Diese Beobachtungen lassen einen Effekt von HSV auf die Progression der HIV Infektion vermuten. Weitere Untersuchungen und vor allem klinische Studien sind notwendig, um die Interaktion von HIV und HSV näherer beschreiben zu können.

1.13. Syphilis

Syphilis wird bei HIV-positiven Patienten häufiger beobachtet als bei Nicht-HIV-Infizierten (Allen & Marte 1992; Schmelzer & Whipple 1991). In New York City wurde eine Zunahme von primären und sekundären Syphilis Fällen unter den weiblichen Patienten von 541 (1986) zu 1841 (1988) im Jahr beobachtet. Drogenkonsum, besonders von Kokain, war eng mit positiven Testergebnissen für *Treponema pallidum* und HIV verbunden (Minkoff *et al* 1990).

Trotz der Zunahme von Syphilis in den letzten Jahren ist diese Erkrankung, im Vergleich zu den bereits aufgeführten Genitalerkrankungen, bei HIV-positiven Frauen eher selten. Die „German AIDS Study Group“ der Universität Frankfurt hat in ihrer Untersuchung von 11.368 positiven Patienten 151 Fälle von Syphilis registriert, 93% der Erkrankten waren Männer, zu 73% mit homosexueller bzw. bisexueller Orientierung (Schöfer *et al* 1996). In keiner der großen Kohortenstudien aus Rhode Island, Louisiana und Chicago ist eine Frau an Syphilis erkrankt. Epidemiologische Studien an größeren Kollektiven zur Prävalenz von Syphilis bei HIV-infizierten Frauen liegen z.Zt. noch nicht vor.

Die klinischen Zeichen der Syphilis können durch eine koexistierende HIV Infektion verändert sein. Zum einem sind die serologischen Parameter betroffen. Berichte über erhöhte Anzahlen atypischer Testergebnisse, in Form von häufigeren falsch positiven sowie auch falsch negativen Resultaten wurden von unterschiedlichen Autoren veröffentlicht (Hook 1995; Smeltzer & Whipple 1991). Falsch positive Ergebnisse tauchen besonders im frühem Stadium der HIV-Infektion auf, während falsch negative Ergebnisse

häufiger im fortgeschrittenen HIV-Stadium gesehen werden (Korn *et al* 1995). Zum anderen wurden rasantere Übergänge von frühen Syphilisstadien zu späteren Stadien beobachtet (Warren & Duerr 1993). Zusätzlich wird in Fallberichten das häufigere Auftreten von tertiärer Neuro-Syphilis beschrieben. Patienten mit HIV Infektion haben die Tendenz, aggressivere Verläufe zu zeigen (Anderson 1989; Johns *et al* 1987). Ungewöhnliche klinische Verläufe mit Auftreten von cerebralen syphilitischen Gummern wurden von Berger *et al* (1992) beobachtet.

In einer umfangreichen Studie von Hutchinson *et al* befanden sich die HIV-infizierten Patienten häufiger bereits im sekundären Krankheitsstadium im Vergleich zur HIV-negativen Vergleichsgruppe. Zudem wiesen sie signifikant häufiger coexistente „chancres“ zum Zeitpunkt der Diagnose auf (Hutchinson *et al* 1994). Ulzerierende sekundäre Syphilis mit generalisierten Symptomen (maligne Syphilis) war 60 mal häufiger bei HIV-Infizierten zu beobachten als allgemein in der Literatur beschrieben. Neurosyphilis hatte einer von 6 Patienten mit aktiver Syphilis (Schöfer *et al* 1996).

Schlechteres Ansprechen auf antibiotische Therapien ist ein weiterer, der HIV-Infektion zugeordneter differenter Parameter. Negative Einflüsse auf Standard-Therapien wurden besonders bei der Verwendung hoher Dosen von Penicillin beobachtet. Nur das intakte Immunsystem scheint in der Lage zu sein, effizient mit Antibiotika zu kooperieren um die Treponemen aus dem Organismus zu eliminieren (Podwińska 1996). HIV-infizierte Patienten zeigen weniger häufig aussagekräftige serologische Verläufe innerhalb einer 6-monatigen Therapie. Enge Beobachtungsintervalle sind notwendig, um Therapieversager frühzeitig zu erkennen und Nachbehandlungen schnell anschließen zu können (Hook 1995).

Patienten mit klinischen Zeichen einer Syphilis, aber negativem serologischen Test sollten, trotz negativer Diagnostik, einer empirischen Therapie zugeführt werden. Die Untersuchung des Liquors zum Ausschluß einer Neurolyues wird bei allen HIV Patientinnen mit positiven Treponemen Test empfohlen (Korn & Landers 1995). Umgekehrt sollten alle Patienten mit Neurolyues auf eine möglich HIV Infektion untersucht werden (Podwińska 1996). Cu-Uvin *et al* empfehlen, bei jeder HIV-Erstdiagnose ein serologisches Screenig auf Syphilis durchzuführen (Cu-Uvin 1996).

1.14. Menstruationsstörungen

Es besteht die Vermutung, dass HIV-infizierte Frauen häufiger an Menstruationsunregelmäßigkeiten leiden. Chronische Krankheiten, Gewichtsverlust und Stress-induzierte Krankheiten gelten als Ursache für Oligo- und Amenorrhöen.

Ob das HI-Virus einen direkten Einfluß auf die ovariellen und uterinen Funktionen hat oder auf indirektem Wege das endokrine System beeinflussen kann, ist noch weitgehend ungeklärt.

Studien zu Menstruationsstörungen bei HIV-Infektion kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen. Shah *et al* (1994) und Ellerbrock *et al* (1996) konnten in den Fallkontrollstudien mit jeweils 55 bzw. 197 HIV positiven Studienteilnehmerinnen keine Unterschiede im Menstrualverhalten von HIV-positiven- und HIV-negativen Frauen aufzeigen. HIV scheint somit keinen klinischen Einfluß auf den Menstruationszyklus zu haben. Auch der Immunstatus, gemessen an der CD4-Zahl, hatte keinen signifikanten Einfluß auf das Zyklusgeschehen. Die Amenorrhöeraten lagen bei 0 bzw. 7%.

Chirgwin *et al* hingegen berichteten in einer Fallkontrollstudie mit 248 HIV positiven Studienteilnehmerinnen ohne AIDS von signifikant erhöhten Amenorrhöeraten (5% vs. 0%). Zudem waren verlängerte Blutungsintervalle von >6 Wochen signifikant häufiger bei der HIV-positiven Gruppe zu finden (8% vs. 0%). Auffällig war auch die geringere Tendenz zum prämenstruellen Syndrom und zur Dysmenorrhoe bei den HIV-Patientinnen. Zyklusunregelmäßigkeiten wurden auch hier signifikant häufiger bei Drogenbenutzerinnen und bei Frauen mit bereits positiver Anamnese diagnostiziert. Die Autoren machen hierfür sozioökonomische Einflüsse verantwortlich und weniger biologische Gründe (Chirgwin *et al* 1996).

In keiner der aufgeführten Studien konnten Störungen der Infertilität bedingt durch die HIV-Infektion aufgezeigt werden.

C) VULVOVAGINALE CANDIDIASIS

1.15. *Candida* Vulvovaginitis

Candida: MIKROBIOLOGIE UND PATHOGENESE

Die Gattung *Candida* gehört zu den Sproßpilzen. Es gibt 204 verschiedene *Candida* Arten, von denen ca. 13 fakultativ pathogen sind und Genitalmykosen verursachen können.

80% der *Candida* Mykosen werden von *Candida albicans* verursacht. Seltener und weniger pathogen sind die Infektionen mit non-*albicans* Spezies, am häufigsten mit *Candida glabrata* (*Torulopsis*), *Candida tropicalis* und *Candida parapsilosis*. Die non-*albicans* Spezies weisen häufiger Resistenzen gegen herkömmliche antimykotische Therapien auf (Dennerstein 1998).

Candida ist ein dimorpher Hefepilz, der am Menschen in 2 phänotypischen Ausprägungen vorkommt, dem Blastosporen-Stadium und dem Pseudomyzel-Stadium. Chlamydosporen können den Pseudomyzelenden anhaften (Horowitz 1991).

Hefepilze können in der natürlichen Vaginalflora von Frauen vorkommen ohne einen Krankheitswert zu besitzen. Es wird angenommen, dass ca. 20-25% der gesunden Frauen im reproduktiven Alter vollkommen asymptomatisch mit *Candida albicans* besiedelt sind. *Candida albicans* als asymptomatischer Organismus wird häufiger im Blastosporenstadium gefunden, bei der symptomatischen Vaginitis sind häufiger Myzelstadien präsent (Sobel 1988). Als Hauptreservoir der vaginalen Kolonisation wird die Perianalregion bzw. der Gastrointestinaltrakt angenommen (Sobel, 1993).

Änderungen im vaginalen Milieu sowie lokaler vaginaler Abwehrmechanismen scheinen für den Umschwung zur Pathogenität bzw. hin zur symptomatischen Infektion verantwortlich zu sein (Sobel 1993; Sobel & Chaim 1996). Als Faktoren der Pathogenität werden diskutiert: Die Nutzung von Kohlenhydraten und Proteinen, hohe Temperatur- und pH- Toleranz, das Auftreten in der Wachstumsphase von Blastosporen und Pseudomyzelen, die Bildung von Proteasen und Phosphorlipiden, die Nutzbarmachung von Wirts-Eisen (Siderophoren), die Fähigkeit der Epitheladhärenz und das molekulare Mimikry, sowie Phänotyp-„switching“, und möglicherweise auch der Synergismus zu Bakterien (Mendling & Koldovsky 1996).

Voraussetzung für die Interaktion mit dem Wirtsorganismus ist die Adhärenz am Epithel durch komplementäre Oberflächenstrukturen. Ein Oberflächenmannoprotein der Hefe-

zelle, das Adhäsion, bindet an Fucose-Disaccharid-Rezeptoren des vaginalen Epithels (Sobel, 1993).

Die erhöhte Proteasenaktivität bei *Candida albicans* gegenüber den Non-*albicans* Spezies scheint mit erhöhter Pathogenität einherzugehen (Reinhold *et al*, 1987). Beobachtet wurde eine positive Korrelation zwischen der candidalen Adhärenzfähigkeit und Proteasenaktivität (Lehrer *et al* 1986).

Candida albicans ist *in vivo* zur antigenen Modulation befähigt. Beim Übergang in die hyphale Form gehen Oberflächenantigene verloren. Die bis dahin gewonnene zelluläre Immunität geht verloren und leistet der Ausbreitung von *Candida* Vorschub (Fidel & Sobel 1996).

KLINISCHES KRANKHEITSBILD

Es wird geschätzt, dass ca. 75% aller Frauen im reproduktiven Alter einmal in ihrem Leben an Vulvovaginal Candidose (VVC) erkranken, 40-50% dieser Frauen erfahren eine zweite Episode.

Im Vordergrund der Beschwerden bei VVC steht der quälende Juckreiz, zudem können ein unangenehmes Brennen, abnormer vaginaler Ausfluß (typisch: weißlich krümeliger Fluor), Dyspareunie, Dysurie und Zeichen eines vaginalen und vulvären Erythems und Ödems vorkommen (Mendling 1992; Fidel & Sobel 1996).

Bei der gynäkologischen Untersuchung wird meist eine flammende oder fleckige Rötung der Vaginalwand und Portio beobachtet. In schweren Fällen sind auch punktförmige oder flächenhafte weißliche Auflagerungen zu sehen, unter denen beim Abwischen Erosionen und Blutungen auftreten können (Mendling 1992). Die Zahl der intravaginalen Hefezellen korreliert jedoch nicht mit der Stärke der Beschwerden (Meech *et al*, 1985).

PRÄDISPONIERENDE FAKTOREN

Faktoren, die die asymptomatische Kolonisation und die Entstehung einer Vulvovaginitis durch *Candida* beeinflussen, wirken, indem sie den Östrogengehalt, das vaginale Milieu, den lokalen Glucose- und Glukogengehalt und die zelluläre Abwehr beeinflussen (Tabelle 4). Ansteigende Östrogenspiegel z.B. während der Schwangerschaft, erhöhen den vaginalen Glukogengehalt, welcher ein hervorragender Kohlenhydratlieferant für das Wachstum und die Entwicklung von *Candida* ist. Zudem ist es wahrscheinlich, das

Östrogene die Adhärenz von *Candida* am vaginalen Epithel und die Myzelifizierung des Pilzes steigern.

Tabelle 4

Factors Associated with Increased Asymptomatic Vaginal Colonisation and Candida Vaginitis:

Pregnancy
Uncontrolled diabetes mellitus
Corticosteroid therapy
Tight-fitting synthetic underclothing
Antimicrobial therapy (oral/parenteral/topical)
Estrogen therapy
Contraceptive:
 Intrauterine device
 Sponge
 Nonoxynol-9
 Diaphragma
 High-dose estrogen oral contraceptive
Increased frequency of coitus*
„Candy binge“*
Women frequenting STD clinics
HIV infection
Idiopathic

*Vaginitis only

STD= sexually transmitted disease

aus: Sobel, 1993.

Ein prädisponierende Effekt oraler Kontrazeptiva konnte nur für Kontrazeptiva mit hohen Östrogengehalten nachgewiesen werden (Sobel 1993; Odds 1988). Injektionen mit Depoprovera, einem Ovulationshemmer ohne zusätzliches Östrogen, vermindert sogar die Anzahl der symptomatischen *Candida*-Infektionen (Dennerstein 1998). Spinillo *et al* (1993) beschreiben zwar keinen prädisponierenden Effekt niedrig-östrogenhaltiger Kontrazeptiva, wohl aber die Tendenz zu kürzeren Intervallen zwischen den einzelnen Episoden bei chronisch rezidivierenden VVC. In einem Vergleich aller gängigen Kontrazeptionsmethoden im Hinblick auf die Auslösung symptomatischer VVC konnte bei keiner der Methoden eine positive Korrelation festgestellt werden (Nelson 1997).

Die Vaginalkolonisation mit *Candida* wird häufiger bei Diabetikerinnen beobachtet. Hierfür wird der lokale erhöhte Glucosegehalt verantwortlich gemacht. Auch Frauen mit Süßigkeitsexzeßen („candy binges“) leiden häufiger an stärker persistierenden Candidosen (Horowitz 1991).

Eine weitere Einflußgröße ist die therapeutische Anwendung von Antibiotika. Antibiotika, sowohl systemisch wie auch topisch angewendet, sind in der Lage, die normale protektive Vaginalflora zu eliminieren. Die natürliche Flora scheint einen Kolonisations-Resistenzmechanismus entwickelt zu haben, der die oberflächliche mukosomale Invasion und germinative Entwicklung von *Candida* verhindert bzw. vermindert. Ein empfindliches Gleichgewicht zwischen *Candida* und der residenten bakteriellen Flora ist die Grundlage des vaginalen Abwehrmechanismus (Sobel & Chain 1996).

CHRONISCH REZIDIVIERENDE VULVOVAGINALCANDIDOSE

Studien an kleinen Subpopulationen ergaben, dass ca. 5%-10% der erwachsenen Frauen an chronisch rezidivierender VVC leiden (Sobel 1993; Fidel 1998).

Chronisch rezidivierende VVC sind definiert mit dem Auftreten von drei oder mehr Episoden im Jahr (Fidel & Sobel 1996). Der genaue kausale Mechanismus der Entstehung ist nicht bekannt. Als mögliche Faktoren in der Pathogenese werden vor allem, der Intestinaltrakt als Rezidivquelle und die Reinfektion durch sexuelle Transmission diskutiert (Tabelle 5).

Tabelle 5 *Pathogenesis of Recurrent Vulvovaginal Candidiasis*

Source

- More frequent vaginal inoculation/reinfection
 - Intestinal reservoir theory
 - Sexual transmission
- Vaginal relapse

Mechanism

- Enhanced *Candida* virulence*
 - Host dependent
 - Depressed mucosal immunity
 - Immediate hypersensitivity reactivity
 - Loss of bacterial „colonization resistance“
-

* Rarely caused by antimycotic drug resistance

aus: Sobel, 1993

Die intestinale Rezidivquellen Hypothese geht von einem rektalen Reservoir aus, das zur erneuten vaginalen Infektion nach der Behandlung führt. Durch Studien zu belegen bleibt auch die These der sexuellen Reinfektion durch den asymptomatischen *Candida*-kolonisierenden männlichen Partner. Schließlich gilt noch die Annahme, dass in tieferen Schichten des Vaginalepithels vorhandene Hefepilzzellen mit lokalen Antimykotika nicht genügend erfasst werden, so dass die östrogenbedingte Epithelproliferation diese lebensfähigen Hefepilzzellen wieder an die Vaginaloberfläche bringen könnte (Spitzbart & Thust 1985). Spinillo *et al* (1993) konnten in einer Studie Korrelationen zwischen Genitalhygiene (Verwendung von Vaginalwaschlotionen und Vaginaldusche) und monatlicher Koitusfrequenz und der Manifestation von chronisch rezidivierenden VVC aufzeigen. Klinische Erfahrungen stehen diesen Theorien und Erkenntnissen insofern gegenüber, als dass auch Frauen trotz sexueller Enthaltbarkeit oder Partnertherapie, Antipilzdiät und oraler Antimykotikagabe, sowie der Vermeidung von Antibiotika, Hormontherapien und mit normalen Glucose Toleranztests unter chronisch rezidivierenden VVC leiden (Mendling 1992; Sobel 1993).

MATERIAL UND METHODEN

A) IMMUNOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN IM ZERVIKOVAGINALESEKRET

2.1. Untersuchungskollektive

Es wurden die Sekrete von 20 HIV-positiven nicht-schwangeren Frauen mit vulvovaginaler Candidose untersucht, die die HIV-Ambulanz der Universitäts Frauenklinik der Uni Düsseldorf in der Zeit von März 1995 bis März 1996 besuchten. Wir sammelten die Proben und konservierten sie bei -20°C. Die Diagnose Candida Vulvovaginitis wurde klinisch und durch Anlegen einer Kultur gestellt.

Als Vergleich diente ein Kollektiv von 17 HIV-negativen nicht-schwangeren Frauen mit vulvovaginaler Candidose. Diese Patientinnen besuchten die Praxis einer niedergelassenen Gynäkologin (Dr. Strauven) in der Düsseldorfer Innenstadt.

Die Untersuchung der Seren auf HIV erfolgte im Zentrallabor der Uni-Klinik Düsseldorf, zunächst mit dem HIV-1 ELISA Antikörpersuchtest und anschließend bestätigend mit dem Westernblot-Test (HIV-1 Immunoblot).

Bei der Kontrollgruppe handelt es sich um kein Risikokollektiv, auf einen HIV-Test konnte verzichtet werden, der Serostatus wird als negativ vorausgesetzt.

2.2. Anamnestische Parameter

Die anamnestischen Daten der HIV-Patientinnen wurden retrospektiv anhand eines standardisierten Datenbogens aus den Krankenakten entnommen. Erhoben wurden folgende Parameter:

- Alter
- Kontrazeption
- Zervixzytologie
- Infektionsrisiko/Transmissionsweg
- Krankheitsstadium und Immunstatus
- Vorerkrankungen

Bei den Kontrollpatientinnen wurde das Alter, die Kontrazeptionsmethode und die PAP-Abstrichergebnisse erhoben.

Das Durchschnittsalter der HIV-Patientinnen lag bei 32 Jahren, das der Kontrollpatientinnen bei 31 Jahren.

2.3. Probeentnahme

Die Gewinnung des Zervikovaginalsekrets erfolgte durch SpekulumEinstellung von Scheide und Portio, indem das hintere Blatt die vordere Vaginalwand abstrich. Der Vaginalinhalt wurde unter Vermeidung der Entnahme von sichtbarem Zervixschleim abgeschöpft. Direkt nach der Entnahme wurden die Proben bei -20°C eingefroren.

Die Aufarbeitung der Proben erfolgte in 2er bzw. 3er Einheiten.

Das bei Zimmertemperatur aufgetaute Sekret wurde zunächst mit 1 ml PBS-Tween (0,1%) versetzt und unter leichtem Rühren mit einem Plastikstäbchen gelöst. Nach Überführung in ein Eppendorff-Gefäß erfolgte die Mengenbestimmung des Sekrets durch Auswiegen. Die Proben wurden 30 Min unter leichtem Rütteln im Wasserbad bei 37°C inkubiert und anschließend bei 600U/min 30 Min. zentrifugiert. Der Überstand wurde abpipettiert und bei -20°C eingefroren, aus ihm erfolgt die Bestimmung des sIgA-Gehaltes. Das sich absetzende Pellet diente zur Bestimmung der Immunzellen im Sekret, die Antikörpertests schlossen sich der Probenaufarbeitung direkt an.

2.4. Untersuchung auf Immunzellen im Zervikovaginalsekret

Die Untersuchung auf unterschiedliche Immunzellen erfolgte bei je 16 HIV-positiven und 14 HIV-negativen Patientinnen, die rein zufällig aus dem Kollektiv ausgewählt wurden.

Als Test wurde ein indirekter Immunfluoreszenz Test verwendet. Beim indirekten Test wird der Probe im 1. Schritt ein antigenspezifischer Primärantikörper und im 2. Schritt ein Fluorochrommarkierter Sekundärantikörper zugegeben. Der Sekundärantikörper lagert sich an den bereits bindenden Antikörper an und kann unter einer Strahlenquelle sichtbar gemacht werden. Bei der indirekten Immunfluoreszenz können schwach exprimierte Antigene besser sichtbar gemacht werden, da am Primärantikörper gleich mehrere Moleküle des markierten Sekundärantikörpers binden können. Als Sekundärantikörper wurden FITC (Fluorescein-Iso-Cyanat) markierte Ak's verwendet.

Die Primärantikörper sind gegen spezifische Oberflächenantigene (CD =Cluster of Differentiation) von Granulozyten, Makrophagen, Monozyten, T-Zellen, B-Zellen und entsprechende Vorläuferzellen sowie zusätzlich gegen Candida gerichtet.

Das Pellet aus der anfänglichen Aufarbeitung (siehe Probegewinnung) wurde durch Zugabe eines erwärmten (37°C) Hanks „Wasch“-Puffers versetzt mit Bovin-Serum-Albumin (1%) und Schafserum (1%) für 10 Minuten auf dem langsamen Rotor gewaschen. Dann folgte 5-minütiges Zentrifugieren bei 900U und Absaugen des Überstandes. Das mit 150µl Hanks-Albumin (1%)-Schafserum (5%)-Puffer versetzte Pellet diente als Ausgangslösung für die Ak-Tests. Je 10 µl verdünnte Pellet-Ausschwemmung wurde in dreizehn Röhrchen überführt: Acht Tests auf Immunzellen per CD-Marker plus eine Kontrolle, ein Anti-Candida IgA -Test plus Kontrolle und ein Anti-Candida IgG-Test plus Kontrolle.

Die monoklonalen Antikörper sind gegen die antigenen Determinanten der Zelloberfläche (CD= Cluster of differentiation) gerichtet und dienen zur Identifizierung der verschiedenen Zellpopulationen.

Angewendet wurden die Antikörper gegen:

Oberflächenmarker: Ak-Typ:	Zellpopulation
1. HLA DR IgG _{2a}	Aktivierte T-Zellen
2. CD 15 IgM	Granulozyten, Monozyten
3. CD 33 IgG ₁	Myeloid Progenitor Zellen, Monozyten
4. CD 14 IgG _{2b}	Monozyten, einige Makrophagen und Granulozyten
5. CD 11 _c IgG _{2b}	Makrophagen, Monozyten
6. CD 2 IgG _{2a}	T-Zellen, E Rosette Rezeptor
7. CD 5 IgG _{2a}	T-Zellen, B-Zell Subset

8. CD19 IgG₁ Pan-B Zellen
9. Kontrolle
10. Anti-Candida-IgA (Ig zu *Candida albicans* aus dem Schwein)
11. Anti-Candida-IgA Kontrolle

12. Anti-Candida-IgG (Ig zu *Candida albicans* aus dem Kaninchen)
13. Anti-Candida-IgG Kontrolle

Die Tests 10 und 12 mit entsprechenden Kontrollen dienten ergänzend zum Candida Nachweis in den Sekreten.

Den Proben wurden 10µl Antikörperlösung in entsprechenden, in Vorversuchen ermittelten Verdünnungen zugeben. Bei den Kontrollproben erfolgte die Zugabe von 10µl Hanks-Pufferlösung.. Nach Inkubation für 30 Min. bei 4°C im Dunkeln (nach 15 Min: 1x Schütteln), erfolgte ein Waschvorgang mit der Hanks-Waschlösung und zweimaliges Waschen mit Hanks plus 0,5% Natriumacid. Anschließend wurde für 5 Min bei 900 U/Min zentrifugiert und der Überstand abgesaugt.

Den Tests Nr. 1-8 wurde im 2.Schritt 20µl eines FITC markierten Antikörpers zugegeben. Dieser Sekundärantikörper ist das FAB Fragment eines Schaf-Anti-Mouse Ak und wurde in der Verdünnung 1:60 zugesetzt. Nach erneuter 40minütiger Inkubation bei 4°C im Dunkeln und 3-maligem Waschen schloß sich die Fixierung mit Hanks-Formalin (0.05%) an.

Die Proben 10 und 11 wurden im 2. Schritt mit einem FITC markierten Anti-Schwein-Antikörper aus dem Kaninchen (Verdünnung 1:10) versetzt. Den Proben 12 und 13 wurde ein FITC markierter Anti-Kaninchen Antikörper aus dem Schwein (Verdünnung 1:40) zugegeben.

Der Grund für das häufige Waschen der Proben mit Hanks-Albumin-Schafserum Lösungen liegt darin, unspezifische Bindungen der primären und sekundären Antikörper zu vermeiden.

Den Kontrollproben wurde nur der sekundäre Antikörper zugesetzt. Sie dienen zur Kontrolle unspezifischer Bindungen des fluoreszenzmarkierten sekundären Antikörpers. Ein Test wurde nur positiv gewertet, wenn keine unspezifische Fluoreszenz vorlag und alle durchgeführten Kontrollen sich als negativ erwiesen.

Die angelegten Präparate wurden im Orthopan-Fluoreszenzmikroskop (Leitz) von nur einer Person ausgewertet. Zunächst wurden die Präparate nativ gemustert und anschließend auf Fluoreszenz untersucht. Die Beschreibung der Zelldichte erfolgte in 5 Abstufungen (<1%), (1%-25%), (25%-50%), (50%-75%) und (>75%).

2.5. Erstellung einer sIgA-Muttermilchstandardkurve

Als Vergleichsstandard der sIgA Extinktionen im Zervikovaginalsekret dienten sIgA Extinktionen einer Muttermilchverdünnungsreihe (1 Tag *postpartum*). Der Gehalt von sIgA in der Muttermilch ist im allgemeinen sehr hoch und liegt ca. bei 54g/l für Muttermilch (1 Tag *postpartum*).

Die sIgA-Extinktionen in der Muttermilch werden im Bezug zum Gesamteiweißgehalt der Milch gesetzt. Sie dienen als Vergleichswert zu den sIgA-Extinktionen im Zervikovaginalsekret.

Die Aufarbeitung der Muttermilch beinhaltete 20 minütiges Zentrifugieren bei 3200 U/Min und Abschöpfen der gebildeten Fettschicht. Der Überstand wurde abpipettiert und bei 20°C eingefroren, aus ihm erfolgte die sIgA-Bestimmung.

Es wurde eine Muttermilchverdünnungsreihe erstellt. Als praktikabel erwies sich eine Reihe beginnend bei 1:5000 um den Faktor 2 verdünnt, 1: 10000, 1:20000, 1:40000 bis $1:6120 \times 10^3$. Bei der kleinsten Verdünnung war kein Abfall der Extinktion mehr zu beobachten.

Die sIgA-Bestimmung in Muttermilch und Zervikovaginalsekret erfolgte mit der gleichen Methode.

2.6. Bestimmung von sIgA

Die Bestimmung erfolgte mit einem ELISA-Verfahren, nach der Methode von Sohl-Auckerland *et al* (1977) und Mellander *et al* (1984), die erstmalig in modifizierter Weise von Mendling (1992) durchgeführt worden ist. Das Prinzip des Enzymimmunoassay (ELISA) besteht darin, Antikörper oder Antigene mit Enzymen zu koppeln und diese durch eine Enzym-Substrat-Farbreaktion meßbar zu machen.

Im Groben erfolgte der Test in 5 Schritten:

1. Inkubation der Sekretproben bzw. der Muttermilch (MM-Verdünnungsreihe)
2. Inkubation mit Anti-Human IgA
3. Inkubation mit Anti-Human sIgA
4. Peroxidase-Farbreaktion
5. Extinktionsmessung

Die Idee des Tests besteht darin, die in den Sekretproben und der Muttermilch vorhandenen Immunglobuline an der Platte zu binden. Eventuell unspezifisch an sIgA bindendes IgA durch die Zugabe von Anti-IgA zu eliminieren und durch Zugabe von sIgA in Verbindung mit einer Peroxidase Farbreaktion den Gehalt von sIgA sichtbar und meßbar zu machen.

Für den Test wurden ELISA-Immunoplatten Maxisorp 8 x12 mit runden Vertiefungen (Nr. 449824) der Firma Nunc verwendet.

Im Einzelnen wurde der Test wie folgt durchgeführt:

1.Tag:

- Inkubation der Platten mit Zervikovaginalsekretproben oder Muttermilch (100µl pro well) im doppelten Ansatz bei 4°C im Dunkeln über Nacht. Die Sekretproben wurden unverdünnt verwendet. Anlegen von Negativ Kontrollen.

2. Tag:

- Ausklopfen der Platten und Blockierung mit Coating Puffer-1% Gelatine (200µl pro well). Inkubation für 1-2 Stunden bei Raumtemperatur, anschließend 2maliges Waschen mit PBS-Tween (Immunowasch) und Ausschlagen der Platten.
- Zugabe von 0,002%-ige Glutaraldehyd, Inkubation für 1 Std bei 37°C und 1 Std bei 4°C, danach 3-maliges Waschen mit PBS-Tween, Ausschlagen der Platten.
- Zugabe von Anti-Human IgA (Dako: Rabbit Anti-Human IgA, Nr.: A0262) in der Arbeitsverdünnung 1:300, 100µl pro well.

Zusätzlich wurde eine Positiv-Kontrolle mit 100µl Rabbit Serum normal (Dako Nr.:

X902) und eine Negativ Kontrolle mit Hanks HBSS, angelegt.

Ziel der Zugabe von Anti-IgA ist es, unspezifische Bindungen von sIgA an nicht-sekretorisches IgA zu vermeiden. Das IgA wird im Vorfeld sozusagen durch bindende Antikörper blockiert.

3.Tag:

- Nach 3-maligem Waschen und Ausklopfen der Platten wurde Anti-sIgA (Monoclonal Anti-Human Secretory Component (IgA), Sigma-Produkt Nr. I 6635), 100µl pro well, in der in Vorversuchen ermittelten Standardverdünnung von 1:40000 zugegeben. Die Inkubationszeit betrug 2-5h bei Raumtemperatur. Anlegen einer Negativ-Kontrolle mit Hanks.

ENZYMKONJUGAT-PEROXIDASE-FARBREAKTION:

Als entsprechendes Enzymkonjugat wurde Anti-Rabbit IgG -Peroxidase konjugiert (Sigma) zugegeben, bzw. für die Positiv Kontrolle (Rabbit Serum normal) Goat-Anti-Mouse IgG (Jackson).

- Zur Vermeidung von Kreuzreaktionen wurde das Enzymkonjugat in einer Vorreaktion präabsorbiert. Hierfür wurden 10µl inaktiviertes FCS (Foetales Kälber Serum) mit 10µl Enzymkonjugat versetzt, für 30 Min bei 37°C inkubiert und anschließend auf 10ml mit PBS-Tween aufgefüllt, 100µl wurden pro well zugesetzt. Nach einstündiger Inkubation bei Raumtemperatur wurden die Platten 4x gewaschen und ausgeklopft.
- Die Farbreaktion wurde durch die Zugabe eines ABTS-Gemisches erzielt. Das Gemisch bestand aus Substratpuffer plus 2mM ABTS und 2,5 mM H₂O₂. Zugabe von 100 µl pro well. Leerproben zum Meßausgleich wurden nur mit Substratpuffer angelegt. Dann folgte die Inkubation für 10-60 Min im Dunkeln.
- Stoppen der Farbreaktion mit 1n H₂SO₄ (50µl) und Messen der Extinktion im Photometer bei 405 nm.

2.7. Bestimmung des Gesamteiweißgehaltes im Zervikovaginalsekret und in der Muttermilch

Der Gesamteiweißgehalt wird in den Sekretproben und in der Muttermilch bestimmt. Er wird in Relation zur sIgA-Extinktion gesetzt. Aus der Verteilung der Extinktionen der Muttermilchverdünnungsreihe zum jeweiligen Proteingehalt wird eine Standardkurve ermittelt, die dem Vergleich der gemessenen Sekret-Extinktionswerte dient.

Die Bestimmung der Gesamteiweißkonzentration erfolgte im Klinischen Labor der Frauenklinik mit Hilfe eines Auto-Analysers (Hitachi Chemical Analyser #911). Der Analyser arbeitete nach dem Prinzip der Biuretmethode.

B) KLINISCHE RETROSPEKTIVE STUDIE

2.8. Kollektive

Bei dem Patientinnenkollektiv handelte es sich um 67 HIV-seropositive Frauen, die in der Zeit von Feb. 1988 bis Dez. 1996 die Frauenklinik der Universität Düsseldorf besuchten. Die Mehrheit der Patientinnen frequentierte die eigens eingerichtete HIV-Ambulanz, ein kleinerer Teil des Untersuchungskollektiv entstammte dem stationärem Patientenklientel der Klinik. Die Sprechstunde für HIV-seropositive Patientinnen wurde 1992 eingerichtet und findet einmal wöchentlich statt. In die Studie wurden nur nicht-schwangere Frauen aufgenommen. Lag in dem Beobachtungszeitraum eine Schwangerschaft vor, so wurden die Daten während der Gravidität sowie 3 Monate *postpartum* nicht erfaßt.

2.9. Anamnestische Parameter

Nach einem standardisierten Schema, per Datenbogen, wurden die Daten der Patientinnen aus den Krankenakten des Archivs der Frauenklinik und der Medizinischen Klinik (MX-Klinik) zusammengetragen.

Erfaßt wurden anamnestische Daten sowie die Daten zur Genitalinfektionshäufigkeit bzw. Krebsvorsorge.

Anamnestische Parameter:

- Alter zum Untersuchungszeitpunkt
- Alter bei Erstdiagnose der HIV-Infektion
- Hauptbetroffenengruppe
- Kontrazeption
- Menstruationsunregelmäßigkeiten, Menopause
- Mundsooranamnese
- Medikamentenanamnese: - Antiretrovirale Therapie
 - *Pneumocystis carinii* Pneumonie Prophylaxe
 - Chemotherapeutika (Antibiotika, Antimykotika, Virostatika)

2.10. Lymphozytenzahl

Die Lymphozytenoberflächenmarker wurden vom Zentrallabor der Uniklinik bestimmt und waren den Akten entnehmbar. Es wurden folgende Daten erfaßt:

- Lymphozytenzahl -gesamt
- CD4-T-Helfer-Zellzahl
- CD8-T-Supressor-Zellzahl
- CD4/CD8 Ratio

2.11. Genitalinfektionen

Ermittelt wurden folgende Parameter:

- Candida
- Bakterielle Vaginose
- Chlamydien
- Mykoplasmen
- Ureaplasmen
- PAP-Abstrich / Karzinom

Im Einzelnen geschah die Diagnosesicherung der Genitalerkrankungen nach standardisierten Routine-Labormethoden.

2.11.1. Candida

Eine Candida Vulvovaginitis lag vor, wenn der kulturelle Befund, angelegt aus Ausstrichmaterial des hinteren Scheidengewölbes, positiv war.

2.11.2. Bakterielle Vaginose

Bakterielle Vaginosen wurden diagnostiziert, wenn Clue-Zellen im Abstrich gefärbt nach Papanicolaou vorlagen und/oder Kokken das Ausstrichmaterial überwucherten und die Döderleinflora reduzierten. Zudem wurde ein positiver kultureller Nachweis von pathogenen Bakterien im zervikal-vaginalen Ausstrich angestrebt. Die im zytologischen Abstrich enthaltenen Daten über den Zustand der Vaginalflora und entsprechender

Entzündungszeichen (Leukozyten, Histiozyten) wurden ebenfalls bei der Beurteilung einer bakteriellen Vaginose herangezogen.

2.11.3. Chlamydien, Mykoplasmen und Ureaplasmen

Die Diagnostik von Chlamydien, Mykoplasmen und Ureaplasmen stützte sich auf einen kulturellen Nachweis des Instituts für Medizinische Mikrobiologie und Virologie der Universität Düsseldorf (Prof. Dr. Hadding). Mykoplasmen- und Ureaplasmen-Kulturen von zervikal und/oder urethral Abstrichen galten als positiv bei mehr als 1000 KBE (Kolonie bildende Einheiten) pro ml.

CHLAMYDIEN AK-TEST:

Zusätzlich zum kulturellen Nachweis auf Chlamydien wurde ein serologischer Nachweis aus konservierten (-70°C) Seren der Patientinnen angestrebt. Vom Gesamtkollektiv der 67 HIV-Patientinnen standen die Seren von 25 Patientinnen zur Verfügung. Bei 12 Frauen waren die Seren zum Zeitpunkt der ersten gynäkologischen Untersuchung in der HIV Ambulanz abgenommen worden. Die restlichen Seren der 13 Patientinnen waren zu einem späteren Zeitpunkt entnommen worden, der 6 Monate bis 3 Jahre nach dem ersten Untersuchungstermin, in der Zeit von Februar 1993 bis März 1996, liegt.

Von der Autorin wurde ein ELISA-Test auf IgA- und IgG Antikörper gegen *Chlamydia trachomatis* durchgeführt. Hierfür wurden entsprechende Testkits der Firma HAIN DIAGNOSTIK GmbH verwendet: SeroCT IgA und SeroCT IgG. Die Tests erlauben eine semiquantitative Bestimmung spezifischer *Chlamydia trachomatis* Antikörper im menschlichen Serum. Im Test mitgeführt wurde je eine Positiv- und drei Negativkontrollen. Die Seren der Patientinnen wurden im doppelten Ansatz angelegt.

Durchgeführt wurde der Test wie folgt:

- Einsetzen der vorbeschichteten Teststreifen in den mitgelieferten Rahmen und einpipettieren von je 50 µl Patientenserum und Kontrollserum. Inkubation für 1 Std. bei 37°C in der feuchten Kammer.
- Absaugen und 3mal mit Waschpuffer waschen, verbliebene Flüssigkeit ausklopfen.
- Einpipettieren von 50 µl verdünnten HRP-Konjugat und Inkubation für 1 Std. bei 37°C in der feuchten Kammer.
- Absaugen, waschen, ausklopfen.
- Einpipettieren von je 100 µl gebrauchsfertigem TMB-Substrates

- Inkubation für 15 Min bei Zimmertemperatur
- Einpipettieren von 100 µl Stopplösung
- Messung im Photometer mit 450 nm Filter (Referenzfilter: 620nm)

Testbewertung:

Zur Bewertung des Tests wird ein Cut-off Wert errechnet.

Cut-off = $N_c \times 2$

N_c = Durchschnittliche Absorption der drei Negativ Kontrollen bei 450 nm (Ref.: 620nm).

Die Messungen der Positiv Kontrollen und der Negativ Kontrollen lagen alle in den vom Hersteller angegebenen Referenzbereichen.

Qualitative Auswertung:

Absorption:	Ergebnis:
• < Cut-off-Wert	negativ
• Cut-off-Wert bis Cut-off-Wert x 1,1	grenzwertig
• > Cut-off-Wert x 1,1	positiv

Tabelle 6 Qualitative Auswertung des SeroCT Chlamydien Ak Tests

2.11.4. PAP Abstrich

Die zytologische Beurteilung des Abstrichs von Portio und Zervikalkanal erfolgte durch das zytologische Labor der Frauenklinik. Klassifiziert wurde nach der Gruppeneinteilung nach Papanicolaou. Durchgeführte Biopsien und Konisationen wurden pathologisch gemäß dem Grad der Dysplasie (CIN I-III) beurteilt.

2.12. Follow up-Untersuchung

Die oben aufgeführten vollständigen Daten zur Krankengeschichte, Immunstatus und Genitalerkrankungen wurden für den Zeitpunkt der ersten gynäkologischen Untersuchung in der Universitätsfrauenklinik bei bereits bekanntem positiven HIV-Status erhoben. In der Follow up-Untersuchung wurde der Verlauf der CD4-Lymphozytenzahl über die Zeit bei 41 Patientinnen registriert.

C) STATISTIK

2.13. Statistische Auswertung

Für den experimentellen Teil der Arbeit erfolgte die Auswertung mit dem Mann-Whitney-U-Test, für die Berechnung von kontinuierlichen nicht-parametrischen Unterschieden zwischen den Gruppen (unverbundene Stichproben). Dem Test wurde ein Signifikanzniveau von 0,05 zu Grunde gelegt.

Die statistische Auswertung der klinischen retrospektiven Studie erfolgte unter Anwendung verschiedener Testverfahren. Die Relationsprüfung zwischen anamnestischen Parametern und den Genitalinfektionshäufigkeiten/gynäkologischen Symptomen erfolgte mit Hilfe einer 4-Felder Tafel und Berechnung mit dem Chi-Quadrat Test. Zusätzlich wurde ein Fisher Exact Test (Left, Right, 2-Tail) durchgeführt. In keiner Prüfung kamen die Testverfahren Chi Quadrat und Fisher Exact zu unterschiedlichen Aussagen im Hinblick auf die Beibehaltung oder Verwerfung der Nullhypothese.

Zur Überprüfung der Zusammenhänge zwischen CD4-Lymozytenzahl, und der Genitalinfektionshäufigkeit wurde der Wilcoxon 2-Sample Test (Rang-Summen Test) angewendet, zusätzlich wurde ein t-Test durchgeführt. Der Wilcoxon 2 Sample Test ist für die Verrechnung von 2 Merkmalen zulässig. Der Parameter PAP-Abstrich weist in unserer Untersuchung sechs Merkmale bzw. Gruppen auf, deshalb wurde zur Relationsprüfung PAP/CD4, der Kruskal Wallis Test angewendet. Allen statistischen Testverfahren wurden ein Signifikanzniveau von 0,05 zu Grunde gelegt.

Für die Datenarbeit wurden die Softwarepakete Word 7.0 und Excel 7.0 für Windows 95 verwendet. Die statistische Berechnung erfolgte mit dem Programm SAS (Statistical Analysis Software).

ERGEBNISSE

A) IMMUNOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN IM ZERVIKOVAGINALSEKRET

3.1. Anamnestische Parameter der Kollektive

3.1.1. Alter

Das Alter der HIV Patientinnen liegt zum Tag der Probeentnahme zwischen 24 und 54 Jahren.

Altersverteilung der Untersuchungsgruppe:

Untersuchungsgruppe: HIV-Ä Frauen		
Alter in Jahren	n	%
20-24	1	5
25-29	7	35
30-34	5	25
35-39	2	10
40-50	3	15
>50	2	10
gesamt	20	100

Tabelle 7 *Altersstruktur des HIV-positiven Untersuchungskollektivs*

Das mittlere Alter ist 34 Jahre bei einer Standardabweichung von 8,5 Jahren. Die Patientinnen der Kontrollgruppe sind etwas jünger, das mittlere Alter beträgt dort 31 Jahre, Standardabweichung 6,8. Die jüngste Patientin ist 19, die älteste 47 Jahre.

Altersverteilung der Vergleichsgruppe:

Vergleichsgruppe: HIV-\ominus Frauen		
Alter in Jahren	n	%
<20	1	6%
20-24	3	18%
25-29	1	6%
30-34	6	35%
35-39	5	29%
40-50	1	6%
>50	0	0%
gesamt	17	100%

Tabelle 8 *Altersstruktur des HIV-negativen Vergleichskollektivs*

3.1.2. Kontrazeption

Die folgenden zwei Tabellen geben eine Übersicht über die Anzahl der Frauen, die orale Ovulationshemmer eingenommen haben. Die Anteile im Untersuchungs- und Kontrollkollektiv sind annähernd gleich.

Untersuchungskollektiv: HIV-\ominus Frauen orale Ovulationshemmer		
	n	%
Ja	5	25
Nein	15	75
gesamt	20	100

Tabelle 9 *Hormonelle Kontrazeption im Untersuchungskollektiv*

Vergleichskollektiv: HIV-\ominus Frauen orale Ovulationshemmer		
	n	%
Ja	4	24%
Nein	13	76%
gesamt	17	100%

Tabelle 10 *Hormonelle Kontrazeption im Vergleichskollektiv*

3.1.3. Zervixzytologie

Zum Zeitpunkt der Probeentnahme wurden routinemäßig bei den Frauen PAP-Abstriche angefertigt. In der HIV-Gruppe hatten vier Frauen ein pathologisch auffälliges Abstrichergebnis der Gruppe III-D. Die Mehrheit der Frauen (74%) hatten einen Abstrich der Gruppe II. Die Abstriche der Kontrollgruppe wurden zu 60% der Gruppe I zugeordnet. Die Befundergebnisse werden in den 2 folgenden Tabellen zusammengefaßt. Bei einer Frau im Kollektiv bzw. zwei Frauen im Vergleichskollektiv lag kein Abstrichergebnis vor.

PAP	Untersuchungskollektiv: HIV- A	
Gruppe	n	%
I	1	5
II	14	74
III-D	4	21
gesamt	19	100

Tabelle 11 PAP-Abstrichergebnisse im HIV-positiven Untersuchungskollektiv

PAP	Vergleichskollektiv: HIV- \ominus	
Gruppe	n	%
I	9	60
II	6	40
gesamt	15	100

Tabelle 12 PAP-Abstrichergebnisse im HIV-negativen Vergleichskollektiv

HIV-positives Untersuchungskollektiv:

3.1.4. Risikogruppe

Infektionsrisiko/Transmissionsgruppe der Untersuchungsgruppe HIV-positiver Patientinnen:

Infektionsrisiko	HIV- A Kollektiv	
	n	%
Heterosexuell	13	65
IVDA	6	30
unbekannt, k.A.	1	5
gesamt	20	100

Tabelle 13 Infektionsrisiko im HIV-positiven Untersuchungskollektiv

3.1.5. CDC-Krankheitsstadium und Lymphozytenzahl

Nach der CDC Klassifikation von 1993 befinden sich 50% der Frauen des Kollektivs im B-Stadium, 40% der Frauen sind bereits im AIDS-Stadium.

Tabelle 14 gibt eine Übersicht der Krankheitsstadien des Untersuchungskollektivs:

Klinische Kategorien der CDC Klassifikation	HIV- A Kollektiv	
	n	%
A2	2	10
A insgesamt	2	10
B1	1	5
B2	4	20
B3	5	25
B insgesamt	10	50
C2	2	10
C3	5	25
C (CD4 Zahl liegt nicht vor)	1	5
C insgesamt	8	40
gesamt	20	100

Tabelle 14 CDC Krankheitsstadium im HIV-positiven Untersuchungskollektiv

Über 50% der Frauen haben CD4-Helferlymphozytenzahlen von unter 200/ μ l. 42% wurden der Laborkategorie zwei, 200 bis 500 CD4-Zellen zugeordnet.

In Tabelle 15 wird die CD4 Lymphozyten-Zellzahl von 19 HIV-positiven Frauen der Untersuchungsgruppe dargestellt.

CD4-Zellzahl/ml	HIV- A Kollektiv	
	n	%
>500	1	5
200-500	8	42
<200	10	53
gesamt	19	100

Tabelle 15 CD4 Lymphozytenzahl im HIV-positiven Untersuchungskollektiv

3.1.6. Erkrankungsanamnese

In der Tabelle 16 sind alle Erkrankungen zusammengetragen, die seit Bekanntwerden des Serostatus bei den Patientinnen aufgetreten sind. Alle Patientinnen litten unter einer vaginalen Candidiasis, diese Erkrankung ist in der Tabelle nicht mit aufgeführt.

Als häufigste Erkrankung trat, mit 20% an den Gesamterkrankungen, oraler Mundsoor auf. Bei fünf der zwanzig Patientinnen ist eine sekundäre Amenorrhoe aufgetreten. Neben der Candida Vulvovaginitis sind 15 weitere gynäkologische Symptome aufgetreten. 9 von 62 aufgetretenen Erkrankungen gehören nach der CDC Klassifikation von 1993 in die C Kategorie der AIDS-definierenden Erkrankungen.

Erkrankungen insgesamt	B Kategorie		C Kategorie		Gesamtkollektiv	
	n	%	n	%	n	%
Amenorrhoe	1	5	4	13	5	10
chron. Unterbauchschmerzen	2	10	1	3	3	6
Oropharyn. Candidiasis	5	24	5	17	10	20
Candida Dermatitis		0	1	3	1	2
Ösophageale Candidiasis	0	0	2	7	2	4
Herpes Genitalis		0	1	3	1	2
Ck Dysplasien	3	14		0	3	6
Genital Abszesse	1	5	1	3	2	4
Condyloma accuminata	1	5		0	1	2
OHL	1	5		0	1	2
Konstitutionelle Symptome	1	5	2	7	3	6
Periphere Neuropathie	1	5	1	3	2	4
Herpes Zoster	2	10	1	3	3	6
Chron. Hepatitis	1	5	2	7	3	6
Bakterielle Pneumonie	2	10		0	2	4
PCP			2	7	2	4
TBC			2	7	2	4
CMV-Retinitis			1	3	1	2
Maligne Lymphome			1	3	1	2
HIV-Enzephalopathie			2	7	2	4
Salmonellen Septikämie			1	3	1	2
Krankheiten gesamt	21	100	30	100	51	100
 Patientinnen gesamt	10		8		20	

Tabelle 16 *Erkrankungsanamnese im HIV-positiven Untersuchungskollektiv*

3.2. Immunzellen im Zervikovaginalsekret

Im Nativ Präparat aller 16 HIV-Patientinnen und 14 Kontroll-Patientinnen konnten Immunzellen in Form von nicht näher differenzierbaren, monozytären Zellen nachgewiesen werden. Durch Auszählung im Fluoreszenzmikroskop wurden die Zellen differenziert. HLA-DR aktivierte Zellen wurden bei 75% der HIV-Patientinnen und 86% der Kontroll- Patientinnen nachgewiesen. CD-15 markierte Granulozyten und Monozyten waren bei allen Kontrollpatientinnen identifizierbar und bei 88% der HIV-Patientinnen. Der Nachweis von CD 11c markierten Makrophagen und Monozyten gelang bei 4 (29%) der HIV-negativen und 44% der HIV-positiven Frauen; der Test wurde im HIV-positiven Untersuchungskollektiv nur bei 9 Proben (Patientinnen) angewendet. Im HIV-positiven Kollektiv konnten CD 14 markierte Monozyten und Makrophagen häufiger (zu 50%) im Vergleich zum Kontrollkollektiv nachgewiesen werden, wo der Nachweis nur bei zwei Personen gelang (14%). Interessanterweise wurden CD 5 markierte T-Zellen bei 5 von 9 HIV-positiven Patientinnen ausgezählt. Die Tabellen 17 und 18 fassen die Anzahl HIV-positiver und HIV-negativer Patientinnen zusammen, bei denen die jeweiligen Lymphozytentypen nachgewiesen werden konnte:

Immunzellen	HIV-positive Patientinnen	
	n	%
Monozytäre Zellen -nativ-gesamt	16	100
HLA Aktivierte Zellen	12	75
CD 15 Granulozyten, Monozyten	14	88
CD 11 c Makrophagen, Monozyten	4 (9)	44
CD 33 Myeloide Zellen, Monozyten	6 (15)	40
CD 14 Monozyten, Makrophagen, (DC)	8	50
CD 2 T Zellen	6	38
CD 5 T-Zellen, B subsets	5 (9)	56
CD 19 Pan-B Zellen	5	31
HIV positive Patientinnen	16	
insgesamt	16	

In Klammern: () Anzahl der Pat bei denen der Test durchgeführt wurde

Tabelle 17 Verteilung der Immunzellen im HIV-positiven Untersuchungskollektiv

Immunzellen	HIV-\ominus Patientinnen	
	n	%
Monozytäre Zellen -nativ-gesamt	14	100
HLA Aktivierte Zellen	12	86
CD 15 Granulozyten, Monozyten	14	100
CD 11c Makrophagen, Monozyten	4	29
CD 33 Myeloide Zellen, Monozyten	2	14
CD 14 Monozyten, Markrophagen, (DC)	2	14
CD 2 T Zellen	3	21
CD 5 T-Zellen, B subsets	3	21
CD 19 Pan-B Zellen	2	14
Kontroll Patientinnen		
insgesamt	14	

Tabelle 18 *Verteilung der Immunzellen im HIV-negativen Kontrollkollektiv*

Im folgenden wird Aufschluß über die Intensität der Fluoreszenz-Markierungen in den einzelnen Tests gegeben. In fünf Abstufungen von <1% bis >75% wird der Anteil der markierten Zellen an den Gesamt-Immunzellen (nativ) wiedergegeben. Bei den HIV-negativen Patientinnen ist der hohe Anteil an CD 15 markierten Granulozyten und Monozyten an den Gesamtzellen hervorzuheben. Vereinzelt waren auch T-Lymphozyten nachweisbar, prozentual in dem Kollektiv der HIV-positiven Patientinnen etwas häufiger. In Tabelle 19 sind die quantitativen Anteile der markierten Zellen der Antikörper, HLA-DR, CD 15, CD 11c und CD 14 aufgeschlüsselt. Dem Anhang sind Fotos beigelegt, Foto 4 und 5 (Seite 140).

Immunzellen	HIV- \bar{A}		HIV- \ominus	
	Patientinnen		Patientinnen	
	n	%	n	%
HLA-DR aktivierte Zellen gesamt	12	75	12	86
<1%	5	42	2	17
1%-25%	7	58	8	67
25%-50%	0	0	1	8
50%-75%	0	0	1	8
>75%	0	0	0	0
CD 15 Granulozyten, Monozyten	14	88	14	100
<1%	6	43	0	0
1%-25%	5	36	7	50
25%-50%	2	14	0	0
50%-75%	1	7	3	21
>75%	0	0	4	29
CD 11c , Monozyten, Makrophagen	4 (9)	44	4	29
<1%	2	50	2	50
1%-25%	2	50	2	50
25%-50%	0	0	0	0
50%-75%	0	0	0	0
>75%	0	0	0	0
CD 14 Monozyten, Makrophagen, (DC)	8	50	2	14
<1%	4	50	1	50
1%-25%	4	50	1	50
25%-50%	0	0	0	0
50%-75%	0	0	0	0
>75%	0	0	0	0

In Klammern: () Anzahl der Pat., bei denen der Test durchgeführt wurde

Tabelle 19 Verteilung der im Test markierten Zellen an den Gesamt-Immunzellen

3.2.1. Candida Antigen Nachweis im Zervikovaginalsekret

Der mit IgA Antikörpern geführte Nachweis auf Candida-Antigen in den Zervikovaginalsekreten gelang bei allen Patientinnen. Der Nachweis mit Candida IgG gelang bei 85% der HIV-Patientinnen und bei 93% der Kontroll Patientinnen (Tabelle 20).

Es gelang der Nachweis von Hyphen und Blastosporen, sehr häufig war Candida Antigen an den Epithelien und auch in den Epithelien zu finden. Fluoreszenz trat auch vereinzelt

in den monozytären Zellen und an den Bakterien auf. Dem Anhang sind Fotos beigelegt, siehe Seite 138-140.

Semiquantitativ	HIV- positive Patientinnen		HIV- negative Patientinnen	
	n	%	n	%
Anti Candida IgA				
(+/-)	1	8%	0	0%
(+)	1	8%	3	21%
(++)	7	54%	5	36%
(+++)	3	23%	4	29%
(++++)	1	8%	2	14%
insgesamt	13	100%	14	100%
Anti Candida IgG				
(+/-)	3	23%	1	7%
(+)	4	31%	3	21%
(++)	3	23%	3	21%
(+++)	1	8%	5	36%
(++++)	0	0%	1	7%
insgesamt	11	85%	13	93%
Untersuchungen insgesamt	13		14	

Tabelle 20 *Candida Antigen-Nachweis im Untersuchungs- und Kontrollkollektiv*

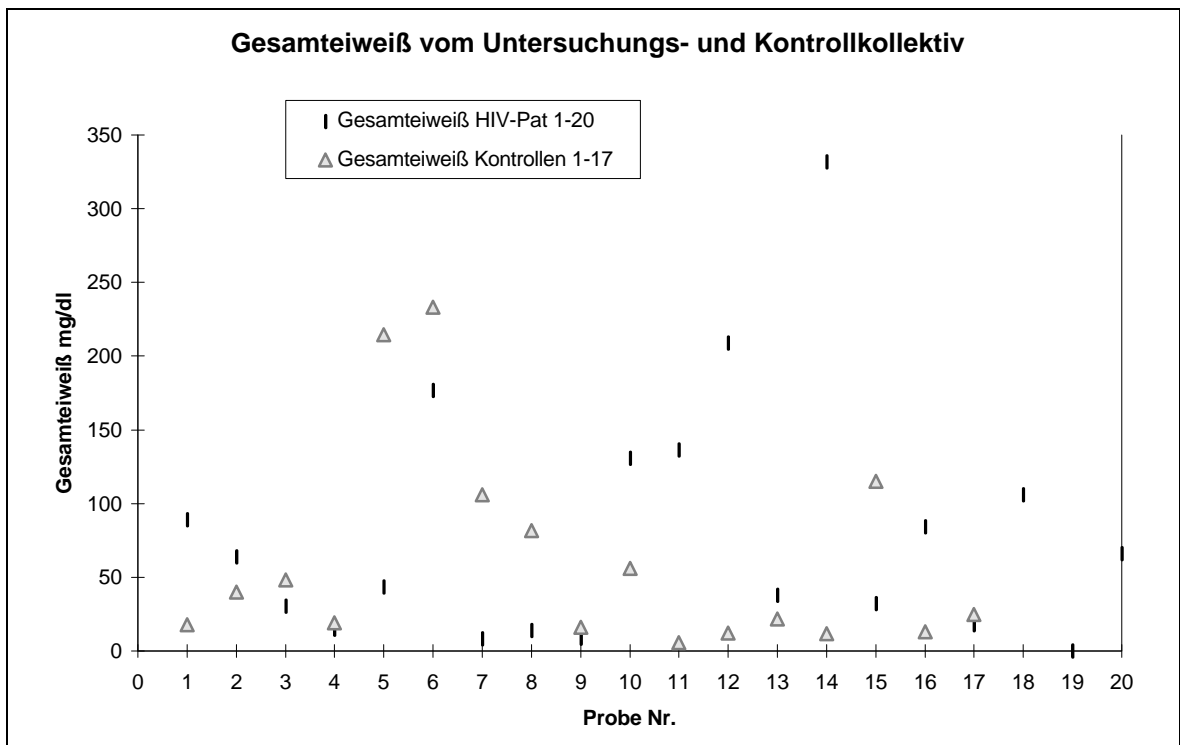
3.3. Gesamteiweiß im Zervikovaginalsekret und in der Muttermilch

Der Gesamteiweißgehalt der unverdünnten Muttermilch beträgt 900mg/dl. Die 1: 10 verdünnte Muttermilch hat einen Proteingehalt von 92mg/dl. Entsprechend wurden die Gesamteiweißgehalte für die Verdünnungen 1:2.000 bis 1: 1.280.000 berechnet und liegen zwischen 450 µg/dl bis 0,7 µg/dl.

Die Gesamteiweißgehalte der Zervikovaginalsekretproben der HIV-positiven Patientinnen liegen zwischen 0 und 331,8 mg/dl, der mittlere Wert beträgt 80,03, bei einer Standardabweichung von 81,63 mg/dl. Diese Werte wurden gewichtberechnet und stehen im Verhältnis zur Sekretaussgangsmenge.

Bei den HIV-negativen Kontrollpatientinnen lagen die Proteinwerte zwischen 5,5 und 233 mg/dl. Es ergibt sich ein Mittelwert von 60,98 mg/dl, die Standardabweichung ist 67,63 mg/dl.

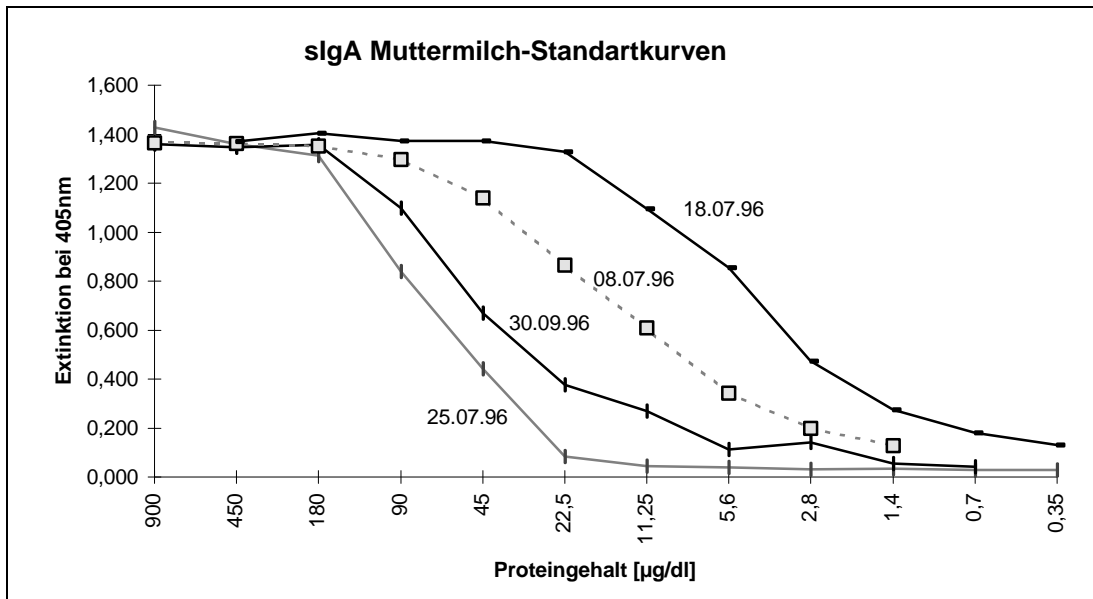
Die folgende Graphik gibt eine Übersicht der Verteilung des Gesamteiweißgehaltes im Zervikovaginalsekret von Untersuchungs- und Kontrollgruppe:



Graphik 1

3.4. sIgA-Muttermilchstandardkurve

Als Vergleichsstandard zur quantitativen Einordnung der sIgA-Extinktionen der Zervikovaginalsekrete wurden Standardkurven erstellt. Beispiele dieser Standardkurven sind in der Graphik 2 wiedergegeben.



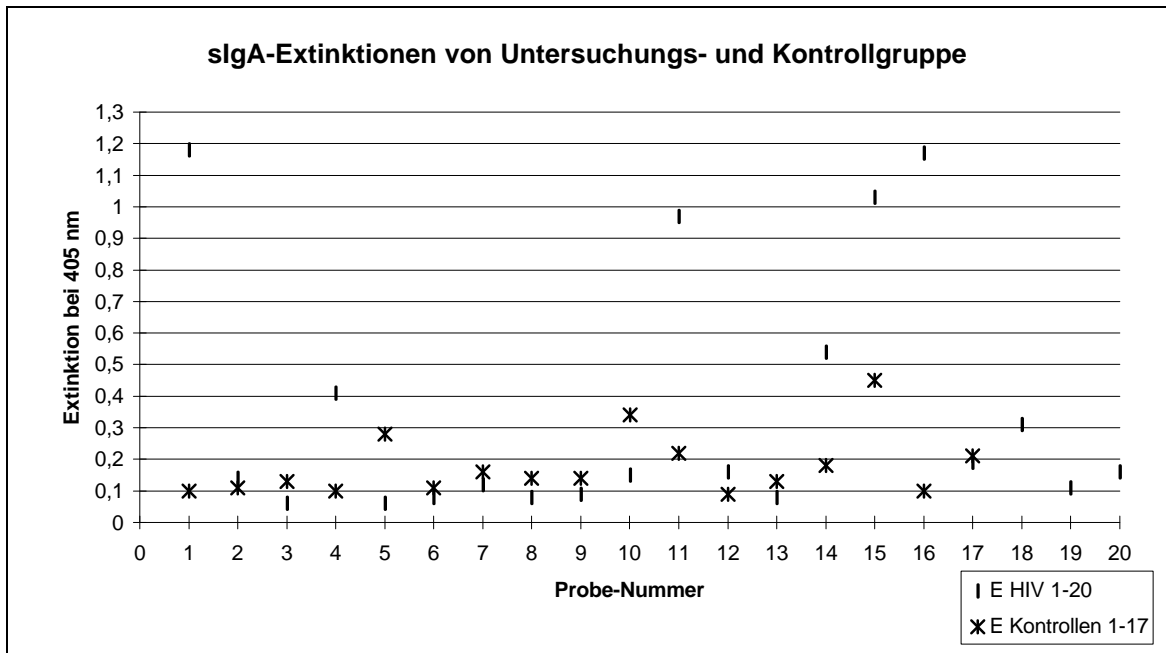
Graphik 2

3.5. sIgA im Zervikovaginalsekret

Die gemessenen Extinktionen wurden rechnerisch im Sinne der Verhältnisrechnung der Sekretaussgangsmenge angepaßt.

Die der Ausgangsmenge angeglichenen Extinktionen liegen im Bereich zwischen 0,06 und 1,18 bei den HIV-positiven Patientinnen. Die mittlere Extinktion beträgt 0,35, bei einer Standardabweichung von 0,39. Die Messungen bei den 17 HIV-negativen Kontrollpatientinnen ergeben Werte zwischen 0,09 und 0,45. Als Mittelwert der Extinktionen ergibt sich ein Wert von 0,18, bei einer Standardabweichung von 0,10. Aus der Beschreibung der Daten und der angeführten graphischen Abbildung wird deutlich, dass die Messungen der HIV-negativen Patientinnen stärker um den Mittelwert gruppiert sind. Die Werte der HIV-positiven Patientinnen haben eine größere Streuung, mit 3 gemessenen Werten über 1,0 (1,03; 1,17; 1,18).

Die Graphik 3 gibt eine Übersicht über die Verteilung der nach Ausgangsmenge adaptierten Extinktionswerte.



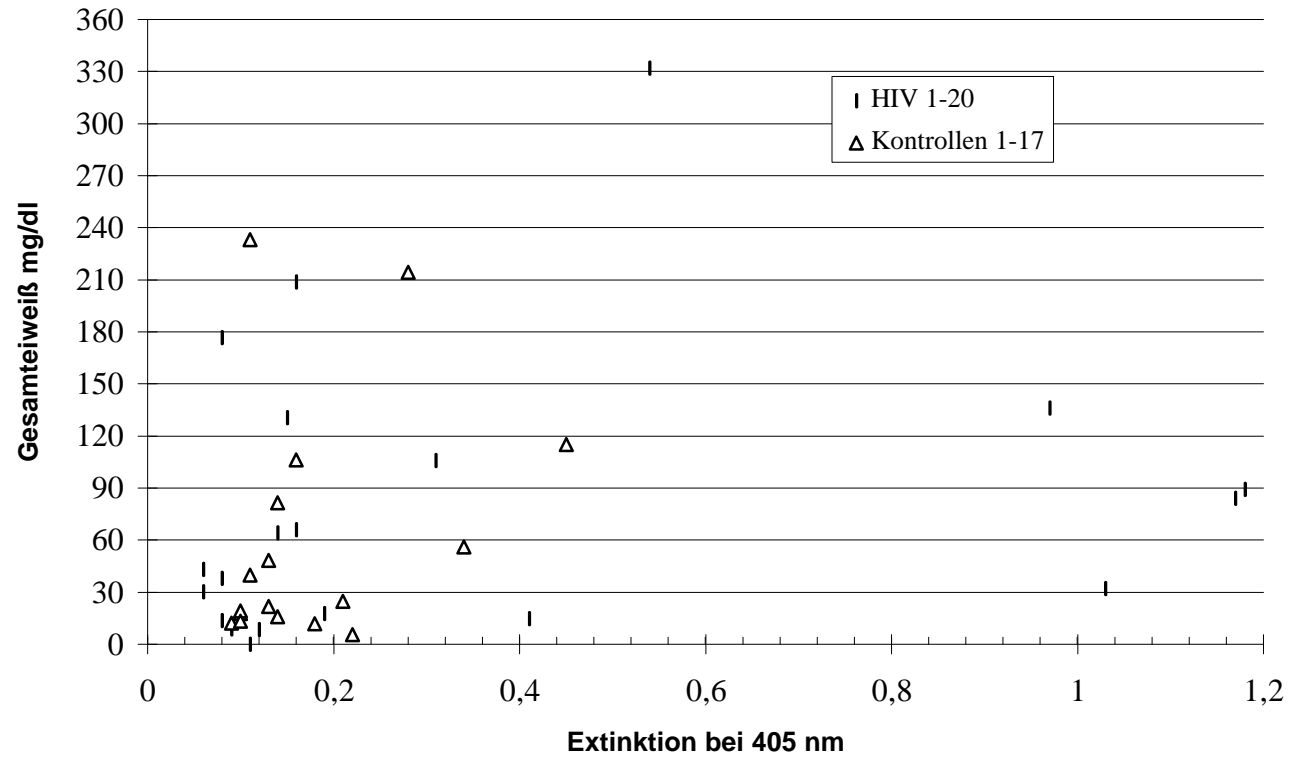
Graphik 3

3.5.1. Extinktion/Gesamteiweiß

In der Graphik Nr. 4 werden die sIgA Extinktionen in Abhängigkeit von den Gesamteiweißgehalten graphisch dargestellt. Eine stärkere Streuung der Werte bei den HIV-positiven Patientinnen wird auch hier deutlich.

Unter Einführung einer zweiten y-Achse (links) mit der Skalierung in 2 µg/dl Schritten, von 0 bis 50 µg/dl wird die Muttermilchstandardkurve (Extinktion in Bezug auf Gesamteiweiß) in die Darstellung eingeführt. Durch die Zuordnung eines auf die Muttermilchstandardkurve ausgerichteten neuen Wertes für das sIgA wird eine Standardisierung erreicht, die die Werte untereinander vergleichbar macht (Graphik 5).

Vergleich von sIgA mit dem Proteingehalt



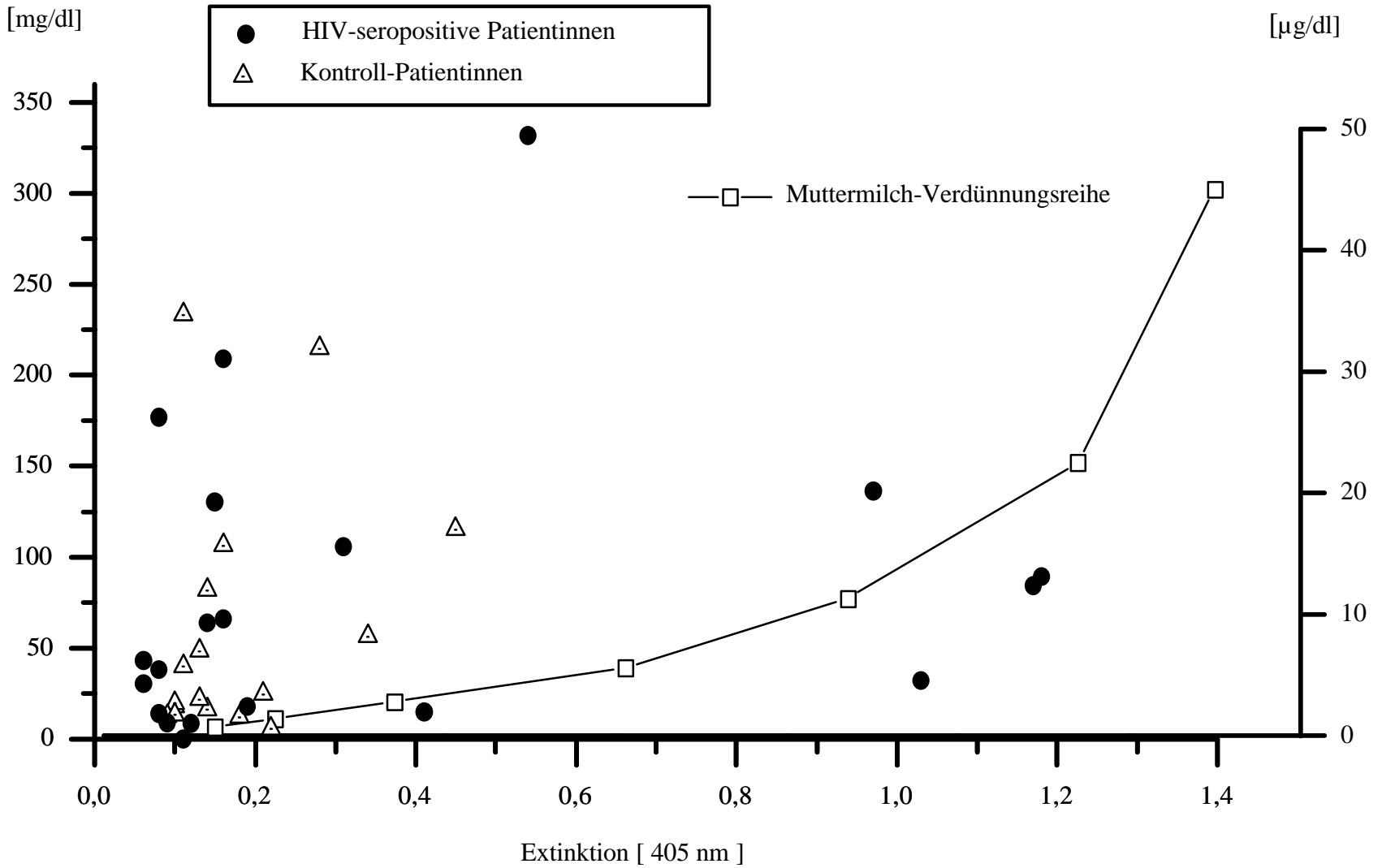
Graphik4

Proteingehalt

[mg/dl]

Proteingehalt

[μ g/dl]



Die folgende Tabelle 21 gibt eine Auflistung der an die Standardkurve angeglichenen sIgA-Werte wieder:

HIV-positive Patientinnen			HIV-negative Patientinnen		
Probe Nr.	Protein mg/dl	sIgA	Probe Nr.	Protein mg/dl	sIgA
1	89,2	0,9	1	17,8	0,325
2	64	0,785	2	39,9	0,59
3	30,4	0,49	3	48,3	0,67
4	14,8	0,27	4	19,3	0,335
5	43,3	0,625	5	214,3	1,195
6	176,7	1,133	6	233	1,23
7	8,4	0,17	7	106,1	0,925
8	13,8	0,25	8	81,7	0,87
9	8,7	0,17	9	15,9	0,295
10	13,5	1,035	10	56,2	0,73
11	136,2	1,05	11	5,5	0,13
12	208,8	1,175	12	12,3	0,235
13	37,9	0,57	13	21,6	0,375
14	331,8	1,345	14	11,8	0,230
15	32,2	0,51	15	115	0,950
16	84,2	0,88	16	13,2	0,240
17	17,6	0,35	17	24,7	0,400
18	105,9	0,955	Mittelwert	61,0	0,57
19	0	0	s	+/- 67,6	+/- 0,34
20	66,2	0,35			
Mittelwert	74,2	0,65			
s	+/- 82,0	+/- 0,38			

($p=0,87$)

Tabelle 21 Verteilung der standardisierten Extinktionswerte

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Mann-Whitney-U-Test (Verrechnung unverbundene Stichproben). Beim Signifikanzniveau von 0,05 erweisen sich die Unterschiede als nicht signifikant ($p=0,87$). Die bei der HIV-Untersuchungsgruppe aufgetretenen, im Mittelwert höheren, sIgA Extinktionswerte müssen als zufällig betrachtet werden.

3.5.2. Orale Ovulationshemmer und sIgA Extinktion

Untersucht werden soll, ob die Einnahme oraler Ovulationshemmer den lokalen Gehalt an sekretorischen IgA beeinflusst.

Der Vergleich der standardisierten Extinktionswerte der Frauen mit und ohne Ovulationshemmer kommt in den Kollektiven zu folgendem Ergebnis (Tabelle 22):

sIgA Extinktionen	HIV-positive Patientinnen		HIV-negative Patientinnen	
	OH	keine	OH	keine
Mittelwert	0,88	0,57	0,67	0,54
Standardabweichung	+/- 0,34	+/- 0,37	+/- 0,38	+/- 0,32
Maximum	1,35	1,13	1,20	1,23
Minimum	0,49	0	0,24	0,13
n	5	15	4	13

Tabelle 22 Verteilung der sIgA Extinktionen nach Ovulationshemmer-Einnahme

Der Vergleich der Extinktionswerte ergibt für Frauen, die Ovulationshemmer verwendet haben, im Mittel höhere sIgA-Extinktionswerte. Das gilt für das HIV-seropositive wie seronegative Kollektiv. Auf eine statistische Auswertung wird aufgrund der geringen Patientinnenzahl in der Gruppe „orale Ovulationshemmer“ verzichtet. Mit signifikanten Unterschieden ist nicht zu rechnen. Die höheren Mittelwerte in der Gruppe „Ovulationshemmer“ bei ähnlichen Standardabweichungen innerhalb der einzelnen Gruppen drücken eine Tendenz zu höheren sIgA Gehalten bei Ovulationshemmereinnahme aus.

B) RETROSPEKTIVE STUDIE

3.6. Auswertung der anamnestischen Parameter

3.6.1. Untersuchungszeitpunkte

Die Patientinnen, die in die Studie aufgenommen worden sind, waren nicht schwanger und haben in der Zeit von Februar 1988 bis März 1996 die HIV-Ambulanz der Universitätsfrauenklinik in Düsseldorf besucht.

Mehr als die Hälfte aller Untersuchungen (52%) fanden in den Jahren 1992 bis 1994 statt. Tabelle 23 gibt einen Überblick über die Anzahl der Untersuchungen in den Jahren 1988 bis 1996.

Jahr	Frequenz	Kumulative Frequenz
1988	1	1
1989	3	4
1990	10	14
1991	8	22
1992	11	33
1993	11	44
1994	13	57
1995	7	64
1996	3	67

Tabelle 23 *Untersuchungszeitpunkte des Studienkollektivs*

3.6.2. Alter

Das Lebensalter der Patientinnen beträgt zum Zeitpunkt der ersten gynäkologischen Untersuchung 16 bis 57 Jahre. Der Mittelwert liegt bei 31,5 Jahren, bei einer Standardabweichung von 8,6 Jahren. Folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die Altersstruktur des gesamten Studienkollektivs:

Lebensalter der HIV-Ä Frauen in Jahren	HIV-Ä Frauen	
	n	%
<20	2	3
20-24	9	13
25-29	20	30
30-34	15	22
35-39	15	22
40-50	1	1
>50	5	7
gesamt	67	100

Tabelle 24 *Altersstruktur des Studienkollektivs*

3.6.3. Alter bei Erstdiagnose

Das Alter bei Erstdiagnose beschreibt das Lebensalter, in dem die Diagnose HIV erstmalig gestellt worden ist, es liegt bei dem Studienkollektiv zwischen 15 und 56 Jahren. Der Mittelwert beträgt 28,8 Jahre bei einer Standardabweichung von 8,6 Jahren. Dieser Wert unterliegt dem Erinnerungsvermögen der Frauen. Es ist ein nur grober Annäherungswert an den tatsächlichen Infektionszeitpunkt, der unterschiedlich weit vom erinnerten Zeitpunkt entfernt liegen kann. Bei einigen Frauen wurde die HIV-Diagnose noch im guten Gesundheitszustand im Rahmen von Routineuntersuchungen gestellt wie z.B. der Schwangerschaftsvorsorge oder der Prostituiertenvorsorge, bei anderen Frauen erst später, im symptomatischen AIDS-Stadium. Bei drei Patientinnen konnte dieser Wert nicht erhoben werden. Tabelle 25 beschreibt die Altersstruktur bei Erstdiagnose:

Lebensalter bei Erstdiagnose in Jahren	HIV-Ä Frauen	
	n	%
<20	4	6
20-24	16	25
25-29	23	36
30-34	12	19
35-39	3	5
40-50	2	3
>50	4	6
gesamt	64	100

Tabelle 25 *Altersstruktur des Studienkollektivs bei Erstdiagnose HIV*

3.6.4 Risikogruppe

Bei der Einteilung nach Risikogruppe wurden 2 Prinzipien berücksichtigt, zum einem die Einteilung nach CDC/RKI, in dem ein hierarchisches Prinzip verfolgt wird (IVDA→ Transfusion→ Hetero) und die Risikogruppe Pattern II berücksichtigt wird. Zum anderen wird ein Prinzip verwandt, dass nicht hierarchisch wichtet, sondern bei Mehrfachnennung von Risikoverhalten eine Doppelnennung vornimmt; z.B. wird eine Frau, die intravenöse Drogen appliziert und Beschaffungsprostitution betreibt, in beiden Risikogruppen genannt, IVDA und Hetero. Zudem werden alle Frauen, die der Risikogruppe Pattern II angehören, der Gruppe Hetero zugeführt, der als Haupttransmissionweg in den sich entwickelnden Ländern (3. Welt) gilt. Nach beiden Einteilungsprinzipien ist heterosexueller Geschlechtsverkehr der Hauptübertragungsweg bei 43% bzw. 28% der Frauen des Kollektivs (Tabelle 26 und 27).

Einteilung der Risikogruppen nach CDC/RKI:

Infektionsrisiko	HIV Å Frauen	
	n	%
Hetero	28	42
IVDA	23	34
Transfusion	2	3
Pattern II	7	10
unbekannt, k.A.	7	10
gesamt	67	100

Tabelle 26 *Einteilung des Studienkollektivs nach Risikogruppe*

Nicht-hierarchischen Einteilungsprinzip:

Infektionsrisiko	HIV Å Frauen	
	n	%
Hetero	43	64
IVDA	23	34
Transfusion	2	3
unbekannt, k.A.	7	10
gesamt	67	112

Tabelle 27 *Einteilung des Studienkollektivs nach Risikogruppe*

Nach dem nicht-hierarchischen Einteilungsprinzip ergaben sich 7 Doppelbenennungen, dies betrifft Frauen, die angaben, intravenöse Drogen angewendet zu haben und gleichzeitig sexuellen Kontakt zu einem Mann einer Risikogruppe (IVDA, bisexuell) gehabt zu haben bzw. der Prostitution nachgingen. Bei 7 Frauen war der mögliche Übertragungsweg unbekannt oder sie wollten hierzu keine Angaben machen.

3.6.5. Kontrazeption

Von den 67 Frauen des Studienkollektivs gaben 28 an, Geschlechtsverkehr mit Kondom zu praktizieren. 3 von diesen 28 Frauen verwendeten zusätzlich ein orales Kontrazeptivum zum sicheren Schutz gegen Schwangerschaft. Insgesamt verwendeten 9 Frauen ein hormonelles Kontrazeptivum, eine von den 9 Frauen verhütete mit der 3-Monats-spritze, die restlichen 8 mit einem oralen Präparat. Von den 7 Frauen, die sich einer Tubensterilisationsoperation unterzogen hatten, verwendeten 4 zusätzlich Kondome zum Schutz vor HIV-Übertragung. 2 Patientinnen, die mit einem IDU (Intra-Uterine-Device) verhüteten, benutzten zusätzlich keine Kondome. 18 Patientinnen gaben an, keine Kontrazeption zu betreiben, hiervon hatten 10 keinen Geschlechtsverkehr, die restlichen 8 praktizierten ungeschützten Geschlechtsverkehr. 7 Patientinnen machten zur Kontrazeption keine Angaben. Insgesamt verwendeten 7 Frauen zusätzlich zu einem Kontrazeptivum mit hohem Perl-Index (orales Kontrazeptivum oder IDU) Kondome (Tabelle 28).

Kontrazeption	angewendet:	
	n	%
Kondome	28	42
Hormonelle	9	13
TS	7	10
IUD	2	3
keine	18	27
unbekannt, k.A.	7	10

Tabelle 28 *Verwendung von Kontrazeptiva im Studienkollektiv (n=67)*

3.6.6 Menstruationsstörungen

Bei 64 Frauen konnten aus den Akten Angaben zum Menstruationsverhalten entnommen werden. Menstruationsstörungen wurden in die Kategorien unregelmäßige Blutungen, Amenorrhoe, Hypermenorrhoe eingeteilt.

Menses-Störungen	HIV-Ä Frauen	
	n	%
unregelm. Blutung	4	6
Amenorrhoe	12	19
Hypermenorrhoe	1	2
keine	47	73
gesamt	64	100

Tabelle 29 Verteilung der Menstruationsstörungen im Studienkollektiv

Über ¼ der Patientinnen (28%) litten unter Menstruationsstörungen. Dabei traten sekundäre Amenorrhoen mit 20% am häufigsten auf. 4 Frauen berichteten über unregelmäßige Blutungen, hierunter fielen Zyklusunregelmäßigkeiten sowie Menorrhagien und Spottings. 3 Frauen befanden sich bereits in der Menopause, sie wurden der Kategorie „keine Menses Störungen“ zugeordnet. Bei 3 Frauen konnten hierzu keine Daten erhoben werden (Tabelle 29).

3.6.7 Soor Anamnese

57 Frauen des Studienkollektivs wurden nach dem Auftreten von oralem Soor befragt. 40% gaben an, eine oder mehrere Episoden von oropharyngealer Candidiasis durchlaufen zu haben.

3.6.8 Medikamentenanamnese

3.6.8.1. Antiretrovirale Therapie

26 Patientinnen des Kollektivs erhielten eine antiretrovirale Therapie.

Das am häufigsten eingesetzte Therapeutikum war AZT (Zidovudin) als Monotherapie und die Kombination von AZT mit DDI (Didanosin) sowie die Kombination AZT mit

DDC (Zalcitabin). Die unten angeführte Tabelle 30 gibt einen Überblick über die angewandten antiretroviralen Therapien.

Antiretrovirale Therapie	HIV-positive Frauen	
	n	%
AZT	15	22
DDI	1	1
AZT / DDI	4	6
AZT / DDC	3	4
AZT / d4T	1	1
AZT / DDI / DDC	1	1
AZT / DDI / d4T	1	1
gesamt (n=67)	26	39

Tabelle 30 Angewendete antivirale Therapien im Studienkollektiv

3.6.8.2. PCP (*Pneumocystis Carinii* Pneumonie) Prophylaxe

18% der Patientinnen erhielten eine PCP-Prophylaxe. Als Prophylaxe steht die Inhalation mit Pentamidin und die orale Anwendung von Cotrimoxazol Tbl. zur Verfügung. Tabelle 31 gibt einen Überblick über die Anwendung der PCP-Prophylaxe im Studienkollektiv.

PCP Prophylaxe	HIV- A Frauen	
	n	%
Penta-Inhalation	7	10
Cotrimoxazol Tbl.	5	7
Gesamt n=67	12	18

Tabelle 31 Anwendung der PCP-Prophylaxe Im Studienkollektiv

3.6.8.3. Chemotherapeutika

Bei den Patientinnen wurde zudem die Anwendung weiterer Chemotherapeutika erfaßt. Darunter fielen Antibiotika, Antimykotika und weitere oben nicht genannte Virostatika.

Medikamenten	HIV-Ä Frauen	
Einnahme	n	%
Antibiotika	18	27%
Antimykotika	9	13%
Virostatika	4	6%
gesamt (n=67)	30	45%

Tabelle 32 Anwendung von Chemotherapeutika im Studienkollektiv

Als zusätzliche Virostatika wurden verwendet: Aciclovir, Foscavir und die Kombination aus beiden. Eine Patientin hat gleichzeitig eine Antibiotika und ein Antimykotika eingenommen (Tabelle 32).

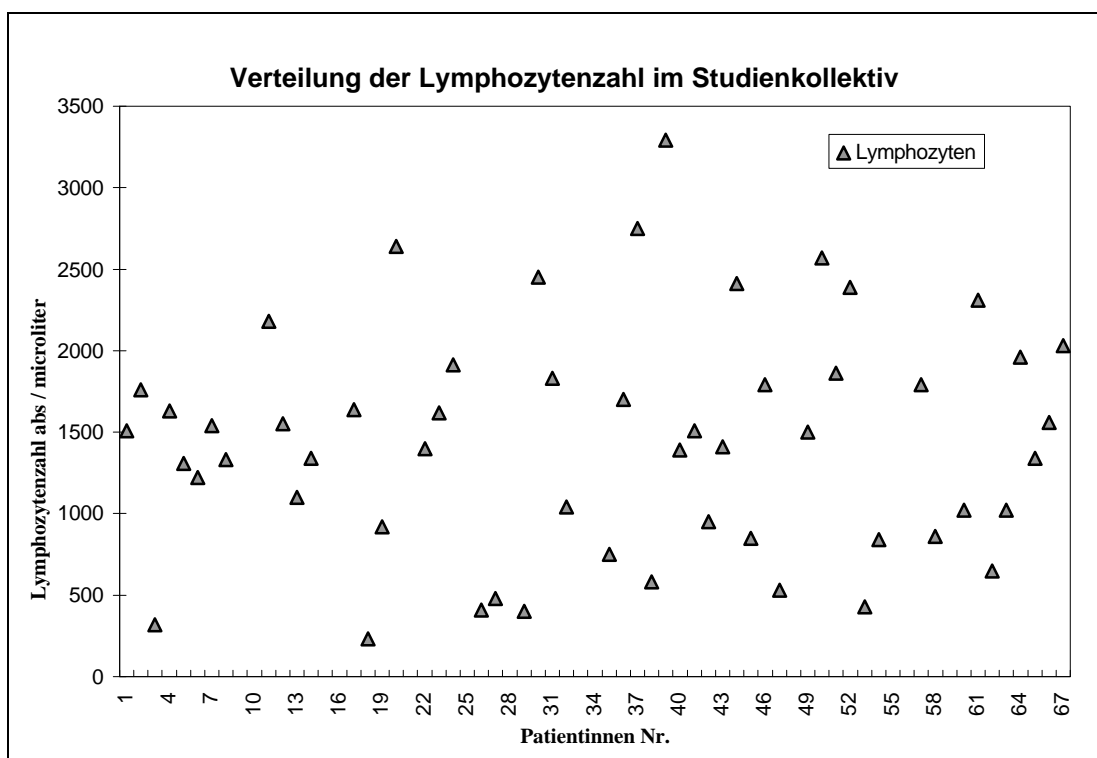
3.7. Auswertungen zum Lymphozytenstatus und HIV-Krankheitsstadium

3.7.1. Lymphozytenstatus

Zur Beschreibung des Lymphozytenstatus werden die Parameter Lymphozyten -gesamt-, CD4- Helferlymphozyten, CD8-Suppressorlymphozyten und der CD4/CD8-Ratio analysiert.

3.7.1.1. Lymphozyten -gesamt-

Die Lymphozytenzahl wurde bei 54 Patientinnen gemessen und liegt zwischen 230 und 3290 Lymphozyten abs./ μ l. Der Mittelwert beträgt 1441, bei einer Standardabweichung von 688 Zellen/ μ l (Graphik 6).



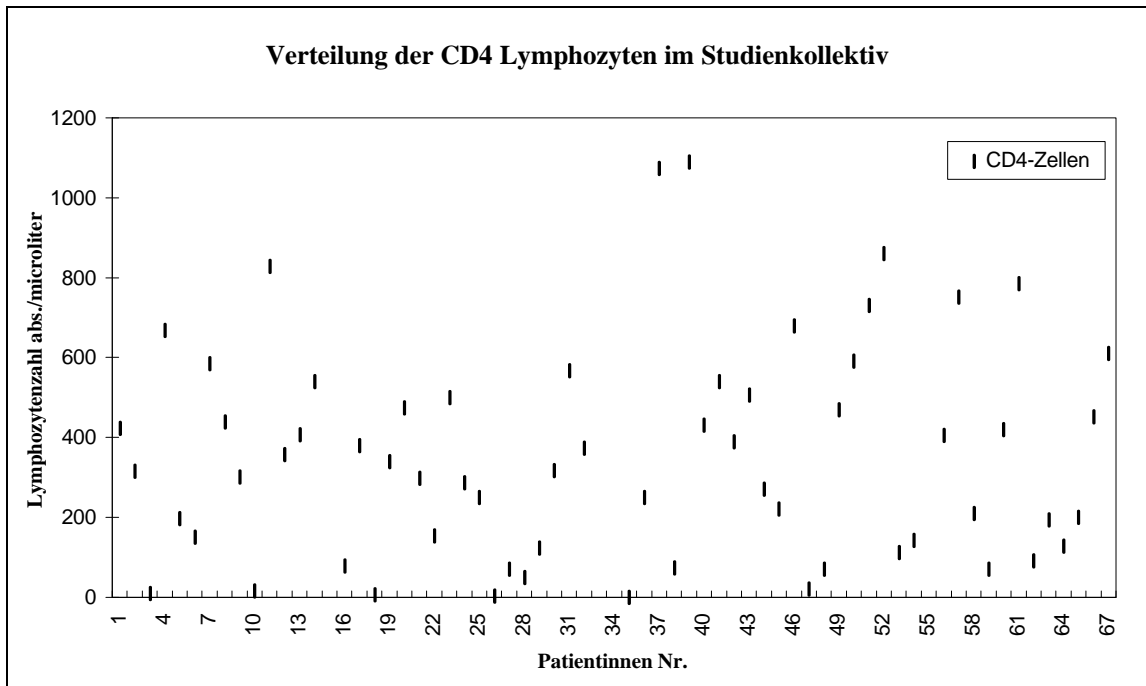
Graphik 6 Verteilung der Lymphozyten abs/ μ l im Studienkollektiv (n=54)

3.7.1.2. CD4 Helfer-Lymphozyten

Die Messungen der CD4-Zellzahlen wurden bei 63 Patientinnen durchgeführt. Die Werte liegen zwischen 0 und 1090 CD4-Zellen/ μ l. Es ergibt sich ein Mittelwert von 355 bei einer Standardabweichung von 263 Zellen. Der Großteil der Patientinnen (40%) weisen CD4-Zellzahlen von 200-500 / μ l auf (Tabelle 33, Graphik 8 und 9)

CD4 Zellzahl	HIV- A Frauen	
abs / μ l	n	%
≥ 500	17	27%
200 - 499	25	40%
<200	21	33%
gesamt	63	100%

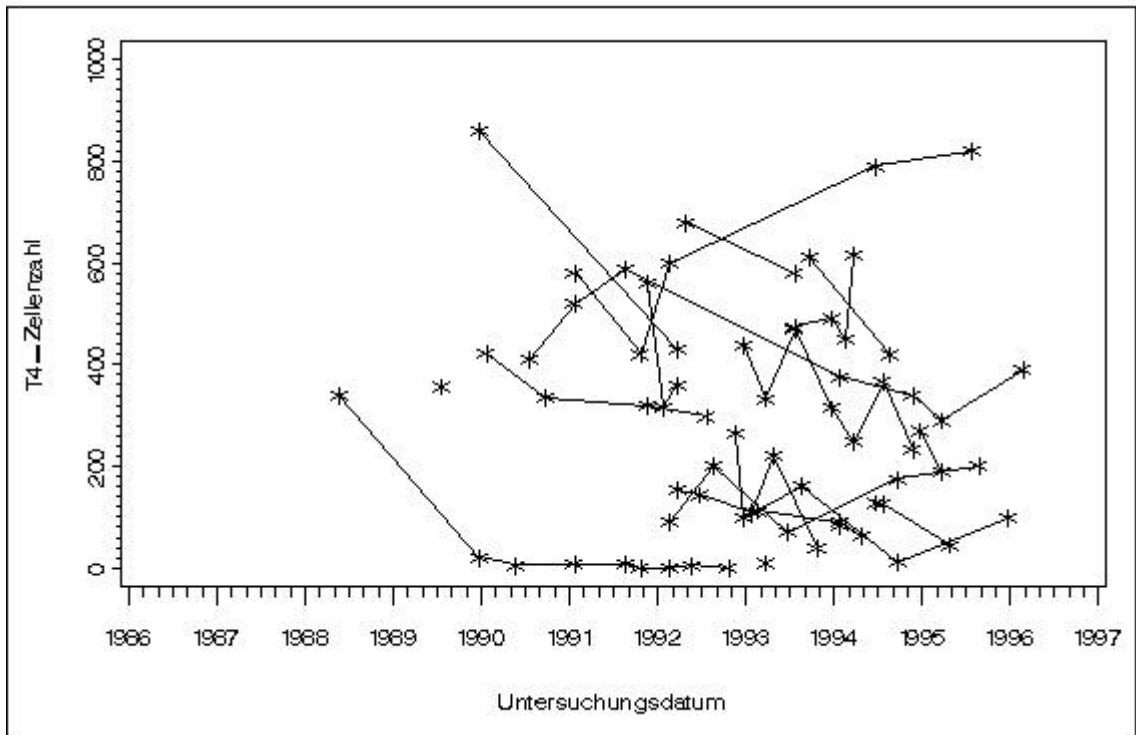
Tabelle 33 Verteilung der CD4-Helferlymphozyten in den Laborkategorien 1-3



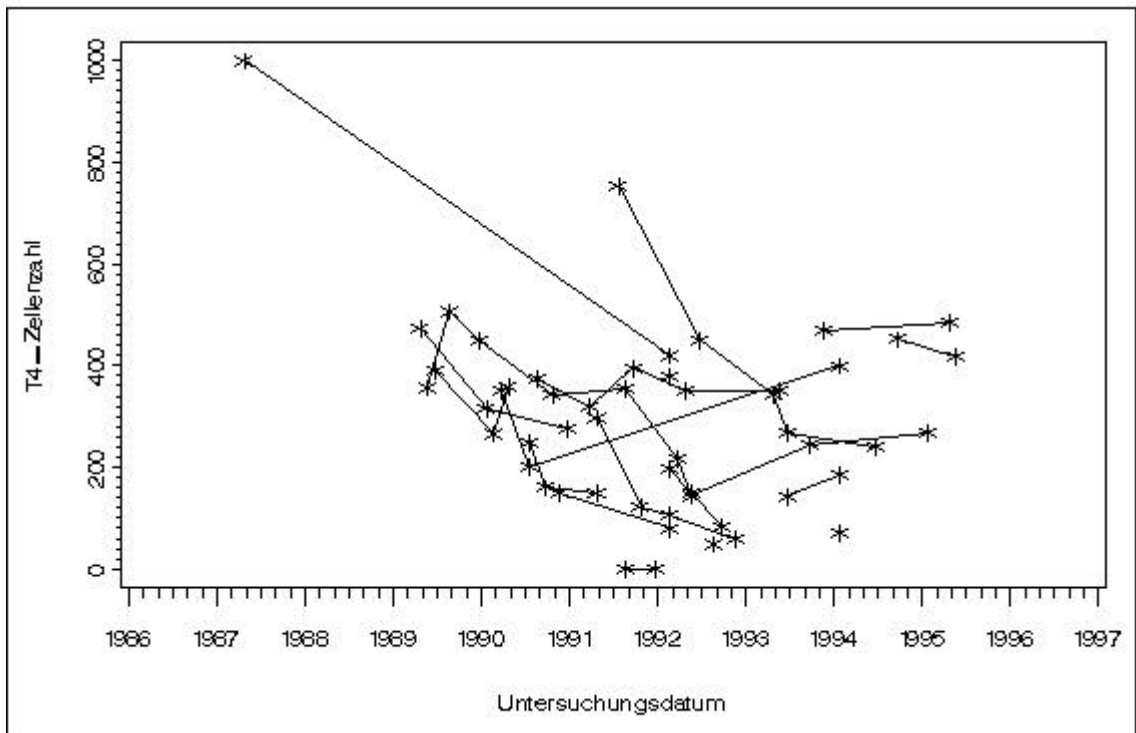
Graphik 7 Verteilung der CD4-Lymphozyten im Studienkollektiv (n=63).

41 der 67 Patientinnen konnten nachbeobachtet werden. Die Zahl der Untersuchungen liegen zwischen mindestens 2 bis maximal 13. Die kürzeste Nachbeobachtungszeit belief sich auf ein Jahr, die längste auf 8 Jahre. Die Zeiträume zwischen den einzelnen Untersuchungen variieren stark, daher ist es nicht möglich bei der eingeschränkten Patientinnenzahl einen mittleren Abfall der CD4-Zellen über die Zeit zu ermitteln. Bei zwei Patientinnen, die über 8 Jahre beobachtet wurden, fiel die CD4 Zahl von 1159 auf 400 bzw. im anderen Fall von 690 auf 572 Zellen/ μl . 5 Patientinnen wurden 7 Jahre lang nachuntersucht. Bei 2 von 5 Patientinnen stieg die Zellzahl (456 \rightarrow 900; 1578 \rightarrow 1581), bei den restlichen 3 Patientinnen fielen die Zellen mehr oder minder stark ab (700 \rightarrow 37, 1054 \rightarrow 380; 882 \rightarrow 804).

Die Verläufe der CD4-Helferzellen über die Zeit werden in den zwei folgenden Graphiken 8 und 9 nach Alter getrennt dargestellt werden:



Graphik 8 *Verläufe der CD4-Zellenzahl, hier sind die Patientinnen dargestellt, die beim Studieneintritt zwischen 16 und 30 Jahren alt waren .*



Graphik 9 *Verläufe der CD4-Zellenzahl, hier sind die Patientinnen dargestellt, die beim Studieneintritt zwischen 31 und 57 Jahren alt waren .*

3.7.1.3. CD8-Suppressorlymphozyten

Die Anzahl der CD8-Zellen schwankt im Kollektiv zwischen 60 und 2140. Der Mittelwert liegt bei 712, die Standardabweichung 460. Der CD8 Wert wurde bei 58 Patientinnen gemessen.

3.7.1.4. CD4/CD8 Ratio

Der CD4/CD8 Ratio ist eine abhängige Variable des CD4 und CD8 Wertes und konnte bei 58 Patientinnen erfaßt werden. Die Werte liegen zwischen 0 und 1,7; der mittlere Wert beträgt 0,6.

3.7.2. HIV Krankheitsstadium

Die Festlegung des Krankheitsstadiums erfolgte nach den klinischen Kategorien A1 bis C3 der CDC Klassifikation von 1993. Berücksichtigt wurden die mit der HIV-Infektion assoziierten Symptome und Erkrankungen und die CD4-Zellzahl.

Klassifiziert werden konnten 66 Frauen. Bei 4 Frauen lag die CD4-Zellzahl nicht vor, sie wurden der Klinischen Kategorie A-C (ohne Laborkategorie) zugeordnet (Tabelle 34).

Klinische Kategorien der CDC Klassifikation	HIV-Ä Frauen	
	n	%
A1	4	6
A2	9	14
A3	0	0
A (CD4 Zahl fehlt)	1	2
A insgesamt	14	21
B1	7	11
B2	17	26
B3	11	17
B (CD4 Zahl fehlt)	1	2
B insgesamt	36	55
C1	1	2
C2	3	
C3	11	17
C (CD4 Zahl fehlt)	1	2
C insgesamt	16	24
gesamt	66	100

Tabelle 34 Einteilung des Studienkollektivs nach CDC Klassifikation

Über 50% der Patientinnen wurden der Kategorie B zugeordnet. Die Kategorie B2 ist mit 26% der Patientinnen die am häufigsten vorkommende Einordnungskategorie (CD4-Zellzahlen:200-500/ μ l). Im AIDS-Stadium (C Kategorie) befinden sich insgesamt 24% der Frauen, am häufigsten mit einer CD4-Zellzahl von unter 200/ μ l (C3=17%).

Die Tabelle 35 gibt einen Überblick über die aufgetretenen HIV-assoziierten Erkrankungen, die zur Einordnung in die entsprechende Kategorie B oder C geführt haben. Vaginale sowie auch oropharyngeale Candidosen sind die häufigsten Erkrankungen der Kategorie B. Die genitalen Erkrankungen machen 47% der Gesamterkrankungen dieser Kategorie aus. 3 Patientinnen hatten bereits 2 Erkrankungen der Kategorie B durchlaufen.

In der Kategorie C, der AIDS-definierenden Erkrankungen traten 7 verschiedene Erkrankungen auf. Die *Pneumocystis carinii* Pneumonie (PCP) und die Lungentuberkulose (TBC) waren die am häufigsten vorkommenden Krankheiten mit je 31% am Kollektiv der C Kategorie. ¼ der C Kategorie Patientinnen hatten eine Candida-Ösophagitis, 13% eine CMV-Retinitis. Bei 4 Patientinnen waren bis zum Untersuchungszeitpunkt bereits 2 AIDS-definierende Erkrankungen aufgetreten (Tabelle 36).

B Klassifikation											
Klinische Symptome /Krankheiten	B1		B2		B3		B (ohne CD4)		B gesamt		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Vulvovaginale Cand.	1	17	6	35	4	33	1	100	12	33	
CK Dysplasien	2	33	1	6	3	25			6	17	
Ovarialabzeß	1	17							1	3	
Oropharyn. Cand.			5	29	5	42			10	28	
OHL	1	17	2	12	1	8			4	11	
Konstitutionelle Sympt.	1	17	3	18					4	11	
Herpes Zoster			1	6	1	8			2	6	
Anzahl der Pat. in der B Kategorie	6		17		12		1		36		

Tabelle 35 Verteilung nach Krankheitssymptomen innerhalb der B Kategorie

C Klassifikation		C									
Klinische Symptome /Krankheiten	C1		C2		C3		(ohne CD4)		C gesamt		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
PCP					4	36	1	100	5	31	
Tuberkulose			1	33	3	27			5	31	
Ösophageale Cand.			1	33	3	27			4	25	
CMV-Retinitis					2	18			2	13	
Maligne Lymphome			1	33					1	6	
HIV Enzephalopathie	1	100			1	9			1	6	
Wasting Syndrom					1	9			1	6	
Anzahl der Pat. in der C Kategorie	1		3		11		1		16		

Tabelle 36 Verteilung nach Krankheitssymptomen innerhalb der Kategorie C

3.8. Auswertungen zu den Gynäkologische Erkrankungen

3.8.1. CANDIDA

3.8.1.1. Prävalenz

Der kulturelle Nachweis von *Candida*-Wachstum wurde bei allen 67 Patientinnen des Studienkollektivs durchgeführt. 39% der Frauen zeigten einen positiven Befund (Tabelle 37).

Befunde	HIV-Ä Pat	
	n	%
Candida positiv	26	39
Candida negativ	41	61
gesamt	67	100

Tabelle 37 Befunde der Candida Kulturen

In der follow up Untersuchung konnten 39 Patientinnen nachbeobachtet werden. Die Nachbeobachtungszeiträume betragen 1 bis 5 Jahre. Insgesamt wurden 161 Candida-Kulturen angelegt, 42 waren positiv (26%).

3.8.1.2. Lymphozytenstatus und Candida Befund

Die mittlere CD4 Zellzahl beträgt bei den Patientinnen mit positivem Candida-Befund 313 Zellen/ μ l bei einer Standardabweichung von 202 Zellen/ μ l. Die Patientinnen mit negativem Candida-Befund zeigen einen mittleren CD4 Wert von 379 Zellen/ μ l (Standardabweichung: 289). Über 50% der Frauen mit positivem Candida Befund haben CD4 Zellzahlen von 200- 500 / μ l.

Die Unterschiede in der CD4-Zellzahl bei den Patientinnen mit und ohne Mykosen wurden statistisch mit dem Wilcoxon Scores (Rank Sums-, „CD4 classified by Candida“-) verglichen. Beim Signifikanzniveau von 0,05 ist kein signifikanter Unterschied

ermittelbar ($p=0,5487$). Auch die Auswertungen mit dem t-Test und dem Kruskal-Wallis Test („Chi-Square Approximation“) ergeben keine signifikanten Unterschiede. Die CD4 Zellzahl hat somit in unserem Studienkollektiv keinen signifikanten Einfluß auf die Häufigkeit des Auftretens von vaginalen Candida-Mykosen. Diese Aussage unterstreicht die Nullhypothese, die davon ausgeht, dass das Auftreten von den hier untersuchten Genitalinfektionen unabhängig von der CD4 Zahl ist. Tendenziell ist aber eine Häufung positiver Candida Befunde bei 200-500 CD4 Zellen/ μ l zu verzeichnen.

Zwischen der CD4 Lymphozytenzahl und dem Befund einer Candida Mykose besteht in den Laborkategorien 1-3 folgende Relation (Tabelle 38):

CD4 Zahl abs/ μ l	Candida positiv HIV- \ominus Frauen		Candida negativ HIV- \ominus Frauen	
	n	%	n	%
≥ 500	3	13	14	35
200 - 499	13	57	12	30
<200	7	30	14	35
gesamt n=63	23	100	40	100

Tabelle 38 *Candida-Befund in Relation zur CD4-Lymphozyten-Zellzahl*

3.8.1.3. Kontrazeption und Candida Befund

Untersucht werden soll, ob die Anwendung verschiedener Kontrazeptiva im Zusammenhang mit dem häufigeren Auftreten von vaginalen Mykosen steht.

Die Kontrazeptionsmethode der untersuchten Patientinnen in Relation zum Befund der Pilzkultur konnte bei 60 Patientinnen ermittelt werden und ist in der folgenden Tabelle 39 dargestellt:

Kontrazeptions- methode	HIV- \oplus Frauen insgesamt	Candida positiv	Candida negativ
Kondome	28	12 (43%)	16 (57%)
keine	32	12 (38%)	20 (62%)
Hormonell	9	1 (11%)	8 (89%)
keine	51	23 (45%)	28 (55%)

Tabelle 39 *Candida-Befund in Relation zur Kontrazeptionsmethode*

Im untersuchten Kollektiv beträgt die Häufigkeit positiver Candida Befunde bei den Kondomanwenderinnen 43% im Gegensatz zu den Nicht-Anwenderinnen, hier liegt sie bei 38%.

Die geringere Anzahl von positiven Befunden bei den Frauen, die Geschlechtsverkehr ohne Kondome praktizierten oder hormonelle Kontrazeptiva verwenden, erweisen sich nach statistischer Auswertung mit dem Chi-Quadrat Test und, Fisher Exact Test als nicht signifikant. In unserem Kollektiv hat die Nichtanwendung oder Anwendung von Kondomen keinen Einfluß auf die Mykosenhäufigkeit.

Aufgrund der geringen Anzahl von Patientinnen, die orale Kontrazeptiva verwenden, sind in dieser Kategorie keine Signifikanzen zu erwarten, der Vollständigkeit halber werden diese Berechnungen jedoch erwähnt.

3.8.1.4. Medikamentöse Therapie und Candida Befund

Geprüft werden soll, ob die häufig bei HIV-Infektion angewandten medikamentösen Therapien die Prävalenz von vulvovaginalen Candidosen erhöhen.

Aus der folgenden Tabelle 40 wird ersichtlich, dass die Einnahme der angeführten Medikamente das Auftreten von vaginalen Mykosen innerhalb des Studienkollektivs nicht fördert. Es ergeben sich sogar geringere Prävalenzen in allen drei Therapiekategorien. Die dargestellten Unterschiede sind nach Auswertung mit dem Chi-Quadrat-Test und Fisher Exact Test als zufällig zu werten (Signifikanzniveau=0,05).

Medikamente	HIV-⊕ Frauen insgesamt	Candida positiv	Candida negativ
Antivirale Therapie	25	7 (28%)	18 (72%)
keine	42	19 (45%)	23 (54%)
PCP-Prohylaxe	12	3 (25%)	9 (75%)
keine	55	23 (41%)	32 (58%)
Antibiotika	18	6 (33%)	12 (67%)
keine	48	19 (40%)	29 (60%)

Tabelle 40 *Candidabefund in Relation zur medikamentösen Therapie*

3.8.1.5. Sooranamnese und Candida Befund (vaginal)

Geprüft werden soll, ob Frauen mit positiven Candida Befund anamnestisch häufiger über Episoden von Mundsoor klagen.

Die prozentualen Zahlen veranschaulichen (Tabelle 41), dass Frauen mit positivem vaginalen Candida Befund nicht häufiger in ihrer Krankheitsgeschichte unter Mundsoor leiden. In unserem Kollektiv sogar seltener. Dieser Unterschied ist statistisch (Chi-Quadrat Test, Fisher Exact Test) nicht signifikant und kann als zufällig betrachtet werden.

Candida Befund	HIV \oplus -Frauen	
	insgesamt	Sooranamnese positiv
positiv	22	8 (36%)
negativ	35	15 (43%)

Tabelle 41 *Candida Befund in Relation zur oralen Sooranamnese*

3.8.2. BAKTERIELLE VAGINOSE

3.8.2.1. Prävalenz

Bei der Untersuchung auf bakterielle Vaginose im zytologischen Abstrich und oder nach Anlegen einer Kultur aus Zervikal- und Urethralabstrichen ergeben sich insgesamt 25 positive Befunde (Tabelle 42).

Befunde	HIV- \oplus Frauen	
	n	%
Bakterielle Vaginose positiv	25	37
Bakterielle Vaginose negativ	42	63
insgesamt	67	100

Tabelle 42 *Befunde der Bakteriellen Vaginose*

38 Patientinnen wurden auf bakterielle Vaginose nachuntersucht insgesamt wurden in der Zeit von Februar 1988 bis Dezember 1996 153 Tests durchgeführt von denen 49 positiv waren. Die Beobachtungszeiträume betragen 1 Jahr bis 5 Jahre.

3.8.2.2. CD4-Lymphozytenzellzahl und Bakterielle Vaginose

In der folgenden Tabelle 43 wird die CD4-Zellzahl dem positiven Befund auf bakterielle Vaginose gegenübergestellt(n=63):

CD4 Zahl absolut /mm ³	Bakt. Vaginose positiv		Bakt. Vaginose negativ	
	HIV-⊕ Frauen		HIV-⊖ Frauen	
	n	%	n	%
≥ 500	11	48	6	15
200 - 499	6	26	19	48
<200	6	26	15	38
gesamt	23	100	40	100

Tabelle 43 Bakterielle Vaginose in Relation zum Immunstatus (CD4 Lymphozyten)

Positive bakterielle Befunde sind häufiger bei Frauen mit noch gutem Immunstatus, gemessen an der CD4-Zahl, zu finden. Die mittlere CD4-Zahl der Frauen mit positiven Befund liegt bei 465 (Standardabweichung: 299) gegenüber 291 Zellen/μl (Standardabweichung: 215) bei negativem Befund. Die statistische Auswertung mit dem Wilcoxon 2-Sample Test ermittelt einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten bakterieller Vaginosen und der CD4-Helferlymphozytenzahl (p=0,0228). Das Auftreten von bakteriellen vaginalen Entzündungen ist somit nicht unabhängig von der CD4-Zahl, sondern tritt signifikant häufiger bei Frauen mit noch guter Abwehrlage gemessen an der CD4-Zellzahl auf.

3.8.3. MYKOPLASMEN UND UREAPLASMEN

3.8.3.1. Prävalenzen

Der Nachweis auf Mykoplasmen wurde bei 64 der auf Ureaplasmen bei 65 Patientinnen durchgeführt. Nachgewiesen wurden Mykoplasmen in 8%, und Ureaplasmen in 20% der Fälle (Tabelle 44).

Befunde			Befunde		
	n	%		n	%
Mykoplasmen positiv	5	8	Ureaplasmen positiv	13	20
Mykoplasmen negativ	59	92	Ureaplasmen negativ	52	80
insgesamt	64	100	insgesamt	65	100

Tabelle 44 *Befunde der Mykoplasmen- und Ureaplasmenkulturen*

3.8.4. CHLAMYDIEN

3.8.4.1. Prävalenzen

Kultureller Nachweis:

Chlamydienkulturen wurden bei 64 der 67 Patientinnen angelegt. Der kulturelle Nachweis war bei allen Patientinnen negativ.

Serologischer Nachweis:

Aus konservierten Seren wurde ein serologischer Test auf IgA und IgG Chlamydien Antikörper durchgeführt. Untersucht wurden die konservierten Seren von 25 Patientinnen. 12 der Seren waren zum Zeitpunkt der ersten gynäkologischen Untersuchung entnommen. Die restlichen Seren wurden sechs Monate bis drei Jahre später, in der Zeit von Februar 1993 bis März 1996 entnommen.

Serologischer Chlamydiennachweis				
Befund	IgA Ak-Test		IgG Ak-Test	
	n	%	n	%
positiv	12	48	15	60
negativ	13	52	10	40
gesamt	25	100	25	100

Tabelle 45 Serologischer Nachweis auf Chlamydien AK's

Die Tabelle 45 zeigt die Verteilung der Testergebnisse. 72% der Patientinnen hatten entweder einen positiven IgA- oder IgG-Chlamydien-Antikörpertest. Entsprechend waren bei 28% des Kollektivs weder ein positiver IgA- noch IgG Test zu finden. Ein gleichzeitig vorliegender positiver IgA und IgG-Test konnte in 36% der Seren nachgewiesen werden. Bei 12% war nur allein der IgA Test positiv und bei 24% nur der IgG Test.

72% des Kollektivs sind mit Chlamydien in irgendeiner Form in Berührung gekommen. Der alleinige Nachweis von IgG Antikörpern gibt einen Hinweis auf eine akute oder abgelaufene Infektion. Der Nachweis von IgG und IgA zusammen, sowie von IgA alleine gibt Hinweis auf eine akute oder chronische Infektion. In der Tabelle 46 sind die aufgetretenen Testkombinationsbefunde dargestellt:

Serologischer Chlamydiennachweis		
	n	%
Tests positiv		
IgA oder IgG	18	72
IgA und IgG	9	36
nur IgA	3	12
nur IgG	6	24
beide Tests negativ	7	28
gesamt	25	100

Tabelle 46 Befunde des serologischen Nachweises auf Chlamydien AK's

Auf Grund der geringen Fallzahl von 12 Untersuchungen, die zum Zeitpunkt der 1. gynäkologischen Untersuchung durchgeführt worden sind, wird auf die nähere Betrachtung dieses Parameters in Bezug auf Immunstatus, Kontrazeption und medikamentöse Therapie verzichtet.

3.8.6. ZERVIXZytoLOGIE / PAP-ABSTRICH

3.8.6.1. Prävalenzen

Von 65 Studienteilnehmerinnen ergibt die Beurteilung der Abstriche nach Papanicolaou bei 42 Teilnehmerinnen (65%) eine Einordnung in die Gruppen I, II und II-w. Diese Abstriche werden als unauffällig zusammengefaßt.

Zytologische Abstrichergebnisse nach Papanicolaou:

PAP Gruppe	HIV-⊕ Frauen	
	n	%
I	6	9
II	32	49
II-W	4	6
III	2	3
III-D	18	28
IV-a	3	5
gesamt	65	100

Tabelle 47 Verteilung der PAP-Abstrichergebnisse im Studienkollektiv

In der Gruppe III wurden die Abstriche von 20 Patientinnen (31%) eingeordnet, 18 (28%) davon mit III-D. Weitere 3 Frauen (5%) wiesen einen zytologischen Abstrich PAP IVa auf. Die Gruppe III und IV werden als pathologisch eingestuft und geben Hinweis auf ein dysplastisches Geschehen. Die Tabelle 47 gibt Einsicht in die Verteilung der PAP-Abstrichergebnisse im Kollektiv.

3.8.6.2. CD4-Lymphozytenzellzahl und Zervixzytologie

In der folgenden Tabelle 48 sind die Ergebnisse der PAP-Abstriche in Bezug zur CD4-Zellzahl der Patientinnen aufgezeichnet. PAP Abstriche der Gruppen I und II werden häufiger bei Patientinnen mit CD4 Zahlen über 200 / μ l gesehen. Pathologische Abstrichergebnisse der Gruppen III-D und IV-a werden häufiger in der Laborklasse 3, CD4 <200 / μ l, beobachtet.

Im weiteren soll untersucht werden, ob pathologische Abstriche signifikant häufiger mit Immunsuppression vergesellschaftet sind, d.h. mit abfallender CD4 Zahl gehäuft auftreten. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Kruskal-Wallis Test, da für mehr als 2 Gruppen (hier: 6) der Wilcoxon-Test, nicht anwendbar ist. Für p wurde ein Wert von 0,1574 ermittelt. Der Wert liegt über dem Signifikanzniveau von 0,05. Zwischen dem PAP-Abstrichergebnis und der CD4 Zahl besteht kein signifikanter Zusammenhang. Tendenziell ist aber eine Verteilung hin zu pathologischen Abstrichen bei Immunsuppression (CD4 <200/ μ l) zu erkennen.

PAP Gruppe	CD4 Zellen					
	$\geq 500/\text{ml}$		500 - 200 / ml		< 200 / ml	
	n	%	n	%	n	%
I	1	6	5	21	0	0
II	10	59	12	50	6	30
II-W	1	6	2	8	1	5
III	1	6	1	4	0	0
III-D	2	12	4	17	12	60
IV-a	2	12	0	0	1	5
gesamt	17	100	24	100	20	100

Tabelle 48 PAP-Abstrich Gruppe in Relation zur CD4 Zellzahl

3.8.7. MENSTRUATIONSSTÖRUNGEN

3.8.7.1. Prävalenzen

28% der Frauen des Kollektivs leiden unter Menstruationsstörungen. Im folgenden soll geklärt werden ob Genitalinfektionen und medikamentöse Therapien die Prävalenz von Menstruationsstörungen beeinflussen.

3.8.7.2. Genitalinfektionen und Menstruationsstörungen

In der Tabelle 49 ist der Anteil der Patientinnen aufgeführt die gleichzeitig unter einer Genitalinfektion und Menstruationsstörungen litten. Eine Tendenz zum vermehrten Auftreten von Zyklusunregelmäßigkeiten bei Patientinnen mit Genitalinfektionen ist unseren Zahlen nicht zu entnehmen.

Befund	gesamt	Menstruationsstörungen	
		ja	nein
Candida			
positiv	23	5 (22%)	18 (78%)
negativ	41	12 (29%)	29 (71%)
Bakt. Vaginose			
positiv	25	6 (24%)	19 (76%)
negativ	39	11 (28%)	28 (71%)

Tabelle 49 *Menstruationsstörungen in Relation zum vaginal Befund
Candida Vaginitis: $p=0,223$, Bakterielle Vaginose: $P=0,742$*

3.8.7.3. Medikamentöse Therapie und Menstruationsstörungen

Geprüft werden soll, ob die Anwendung von Chemotherapeutika Einfluß auf das Menstruationsverhalten nimmt.

Für das Auftreten von Menstruationsstörungen in Hinblick auf die Anwendung medikamentöser Therapien ergibt sich die unten aufgeführte Verteilung (Tabelle 50)

Menstruationsstörungen sind in unserem Kollektiv zu 2% häufiger unter antiretroviraler Therapie, zu 8% häufiger unter PCP-Prophylaxe und zu 9% häufiger unter Antibiotika Therapie zu beobachten. Zu 5% weniger häufig treten sie unter antimykotischer Therapie auf.

Die Unterschiede in den einzelnen Therapiegruppen erweisen sich im Chi Quadrat Test als nicht signifikant. Menstruationsstörungen verhalten sich in unserem Kollektiv unabhängig von der Durchführung der unten aufgeführten Therapien. Die dargestellten Unterschiede sind als zufällig zu werten.

Med Therapie	gesamt	Menstruationsstörungen	
		ja (%)	nein (%)
AVT	25	28	72
keine	39	26	74
PCP-Prophy	12	33	66
keine	52	25	75
Antibiotika	18	33	66
keine	46	24	76
Antimykotika	9	22	77
keine	54	27	72

Tabelle 50 *Menstruationsstörung in Relation zur medikamentösen Therapie*
 (AVT: $p=0,952$, PCP-Prophylaxe: $p=0,860$, Antimykotika: $p=0,824$,
 Antibiotika: $p=0,755$).

DISKUSSION

A) IMMUNOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN IM ZERVIKOVAGINALSEKRET

4.1. Das Vaginalmilieu

In der mikroskopischen nativen Musterung der Zervikovaginalsekrete fanden sich für die Proben typische Bestandteile. Im Präparat dominierten die Plattenepithelzellen der vaginalen Schleimhaut, zu finden waren zudem die Bakterien der typischen Vaginalflora, vor allem Döderlein Stäbchen und vereinzelt Kokken. Immunzellen waren in jeder Probe nativ nachweisbar. Mehr oder minder stark fanden sich in den Präparaten Pseudomyzelien und/oder Blastosporen des Hefepilzes. Die Sekrete der HIV-Patientinnen unterschieden sich nativ-mikroskopisch nicht von den Sekreten der HIV-negativen Patientinnen. Makroskopisch imponierten die Sekrete der HIV-Patientinnen vereinzelt durch ihren viskös klumpigen Charakter.

Die normale vaginale Flora der gesunden Frau wird von einer Reihe von Mikroorganismen gebildet, die eng und in stabiler Weise mit dem vaginalen Epithel assoziiert sind. Laktobazillen (Döderleinsche Stäbchen) und verschiedene Anaerobier der Gattungen *Bacteroides*, *Prevotella* und *Porphyromonas* sind der dominierende Anteil der Vaginalflora. In geringen Mengen finden sich auch Strepto- und Enterokokken, *Enterobakteriaceen*, Mykoplasmen und Ureaplasmen, anaerobe Kokken, Clostridien, Bifidiobakterien und Fusobakterien sowie auch Sproßpilze (Mittermayer 1994).

Die typische „Döderlein-Flora“ findet sich nur bei Frauen im geschlechtsreifen Alter. Diese Bakterien verwerten nämlich das unter Östrogeneinfluß in der Vagina gebildete Glykogen und bauen es zu Milchsäure ab. Sie sind deshalb für das saure Milieu des Vaginalsekretes (pH 4,0-4,5) verantwortlich.

Vaginalsekrete werden aus zervikalen, uterinen, follikulären und peritonealen Sekreten, abgeschilferten Epithelzellen und Bakterienprodukten sowie Plasma Transsudationen durch die vaginale Mukosa gebildet (Mardh 1991; Hill & Anderson 1992)

Das Vaginalepithel besteht aus 5 Schichten. Vom Vaginallumen werden die ersten drei Schichten von einer Superfizial-, Transitional- und einer Intermediärschicht gebildet. Jede besteht aus etwa 10 Reihen Plattenepithelzellen. Unterhalb dieser Schichten liegt die Parabasal- und die Basalschicht, gebildet aus 1-2 Reihen Zylinderepithel. Die Basalmembran schließt das Basalepithel nach unten ab.

Das Vaginalepithel wird von einem System aus interzellulären Kanälen durchzogen. Die Existenz dieses Netzwerkes liefert einen Mechanismus, mit dem Makromoleküle, Flüssigkeiten und Zellen von der Basalmembran ins Vaginallumen migrieren können bzw. auch umgekehrt vom Lumen zur Basalmembran (Roig de Vargas-Linares 1978).

4.2. Immunzellen und zelluläre Abwehr in der Vagina

An der menschlichen vaginalen Basalmembran sind Makrophagen, Lymphozyten, Plasmazellen, Langerhan'sche Zellen, Eosinophile und Mastzellen zu finden (Burgos & Roig de Vargas-Linares 1978). Im Zervikovaginalsekret können vornehmlich nur Granulozyten und Makrophagen nachgewiesen werden (Hill & Anderson 1992). Die Lymphozyten wandern hauptsächlich in den intrazellulären Kanälen, aber auch Langerhans Zellen und Makrophagen wurden dort entdeckt (Parr & Parr 1991). Witkin (1993) beschreibt in seinen Arbeiten, dass Lymphozyten vornehmlich nur in der Parabasal-/Basal- und Intermediärschicht des Vaginalepithels gesunder Frauen zu finden sind.

In unserer Untersuchung an Sekretproben von 16 HIV-positiven und 14 HIV-negativen Patientinnen fanden sich Granulozyten, monozytische Zellen, Makrophagen, dendritische Zellen in Form von CD 14 markierten Zellen (unspezifischer Nachweis) und vereinzelt T-Zellen, B-Zellen und myeloide Vorläuferzellen. Granulozyten und monozytische Zellen konnten am häufigsten nachgewiesen werden. Auffindbar waren auch Makrophagen, als gereifte Form der Monozyten. Monozyten kommen definitionsgemäß nur im Blut vor, ins Gewebe eingewanderte differenzierte Monozyten werden als Makrophagen bezeichnet. Mit dem Begriff monozytische Zellen (Phagozyten) werden die aus dem Blut ausgewanderten, gewebständigen Monozyten und die bereits zu Makrophagen differenzierten Zellen in einer Kategorie zusammengefasst.

Es gelang auch der Nachweis von Lymphozyten im Sekret. Hauptsächlich handelte es sich dabei um T-Zellen, B-Zellen wurden nur vereinzelt entdeckt. Bei den CD 14 markierten Zellen könnte es sich auch um dendritische Zellen (DC) handeln, der Nachweis mit einem Antikörper reicht zur Identifizierung allerdings nicht aus, da es kein DC-spezifisches Antigen gibt. Zum sicheren Nachweis müssen mehrere Antikörper kombiniert werden.

Die von uns im Zervikovaginalsekret nachgewiesenen Immunzellen entsprechen den Erkenntnissen, die in der Literatur beschrieben sind.

Cohen & Heine (1992) beschreiben die neutrophilen und monozytischen Phagozyten als die Hauptakteure der zellulären mukosomalen Verteidigung. Ähnlich auch die Beschreibung von Hill & Anderson (1992), die in vaginalen Lavages hauptsächlich Granulozyten und Makrophagen fanden, wenige T-Lymphozyten und keine B-Lymphozyten. Bei den T-Zellen handelte es sich um CD 4 und IL-2 positive Zellen. Witkin (1993) hingegen hebt in seiner Veröffentlichung besonders die Langerhans Zellen und die $\gamma\delta$ T-Zellen als Hauptelemente der vaginalen mukosomalen Verteidigung hervor. Der Nachweis dieser Zellen gelang bislang nicht in lokalen Sekreten, sondern immun-histochemisch im Stroma von Vaginal- und Zervixgewebe von Mäusen (Parr & Parr 1991).

Die eigentliche Bedeutung der Langerhans Zellen sieht Witkin in der Eigenschaft der Zellen, Antigene zu regionalen Lymphknoten zu transportieren und als antigen-präsentierende Zellen zu fungieren. Langerhans Zellen sind in der vaginalen Lamina propria und in der Zervix präsent (Lehner *et al* 1991; Parr & Parr 1991)

Die Verteilung und Konzentration der Immunzellen ist abhängig von den lokalen Bedingungen und entsprechenden krankheitserregenden Organismen. Die anhaltende Präsenz von Fremdanitigenen mikrobiellen, seminalen oder äußerlichen Ursprungs im Vaginallumen, sowie deren Fähigkeit das Vaginalepithel zu durchwandern, führt zu latenter immunologischer Stimulation und kann die lokale Situation verändern (Witkin 1993). Das Ejakulat ist z.B. in der Lage, die Zahl der T-Lymphozyten, Makrophagen, polymorphen Leukozyten und Immunglobuline im Zervix und in der Vagina zu erhöhen. Die Exposition von allogenen Immunzellen im Ejakulat stimuliert das zellvermittelte Immunsystem und erhöht die lokale Konzentration von Zytokinen und vaginalen lymphoiden Zellen. Im humoralen System führt die Immunisierung mit Sperma zur Bildung von Sperma-Antikörpern (Roig de Vargas-Linares 1978; Witkin 1993).

Interessant sind die Erkenntnisse von Hill und Anderson, die eine Zyklusabhängigkeit im Auftreten der Immunzellen feststellten. Granulozyten und Makrophagen waren nur in der

Menstruations- und Proliferativphase des Zyklus nachweisbar, T-Lymphozyten nur während der Menstruationsphase. In der präovulatorischen und sekretorischen Phase konnten gar keine Zellen nachgewiesen werden (Hill & Anderson 1992, Wira & Rossoll 1995).

Auch häufig zu beobachtende Genitalinfektionen wie durch *Candida albicans*, *Trichomonas vaginalis* und *Chlamydia trachomatis* resultieren in einer Anhäufung von Makrophagen, Lymphozyten und Granulozyten im vaginalen Lumen während aller Stadien des Menstruationszyklus (Mardh 1991).

Die Art und die Menge der lokalen Immunzellen unterliegen somit unterschiedlichen Einflußfaktoren wie Zykluszeitpunkt, Alter, sexuelle Aktivität, Krankheitsanamnese, Entnahmetechnik, Untersuchungstechnik. Vergleiche zwischen den einzelnen Untersuchungskollektiven sind nur eingeschränkt möglich und sollten die obengenannten Einflußgrößen berücksichtigen. In unseren Untersuchungen dominierten Granulozyten und monozytische Zellen in den Sekreten HIV-positiver wie HIV-negativer Frauen.

4.3. Immunologische, zellvermittelte Abwehrprozesse gegen

Candida albicans

Die immunologische Abwehr gegen *Candida* scheint primär eine zellvermittelte zu sein. Hohe Inzidenzen bei Erkrankungen mit beeinträchtigter zellulärer Defizienz, wie AIDS, sowie bei posttransplantierten Patientinnen und Patientinnen unter Kortikosteroid Therapie führen zu dieser Annahme. Im Vergleich dazu werden bei Frauen mit angeborenen oder erworbenen B-Zelldefekten bzw. Antikörpermangelsyndromen keine höheren Inzidenzen für Vulvovaginalcandidosen beobachtet (Witkin 1991; Fidel & Sobel 1996).

Die Art der Zellen, die in der zellulären Abwehr gegen *Candida* eine Rolle spielen sowie die Funktionsweise dieser zellvermittelten Abwehr werden kontrovers diskutiert. Nach Erkenntnissen von Fidel & Sobel dominieren in der zellulären Abwehr gegen *Candida* polynukleäre Neutrophile und Makrophagen als Zellen die zur Phagozytose befähigt sind (Fidel & Sobel 1996). Witkin *et al* (1991) hingegen, postulieren als die Hauptakteure der mukosalen zellulären Abwehr gegen *Candida*, Makrophagen und T-Lymphozyten. Polynukleäre Leukozyten seien an der vaginalen Mukosa nicht zu finden.

Eine wichtige Erkenntnis hierbei ist laut Witkin *et al* die in Experimenten ermittelte verminderte Proliferationsfähigkeit der Lymphozyten gegen *Candida* Antigen *in vitro* bei 70% von 71 Frauen mit chronisch rezidivierender *Candida* Vulvovaginitis. Eine Ursache für das Auftreten von rezidivierenden vulvovaginalen Candidosen sehen die Autoren in der Schwächung des T-zellulären Abwehrsystems, bedingt durch eine Überproduktion

von Prostaglandinen durch Makrophagen. Ausgangspunkt von Witkins Überlegungen ist die Erkenntnis, dass durch T-Lymphozyten gebildetes γ -Interferon die Keimschlauchbildung hemmt. Hingegen ist aus anderen Untersuchungen bekannt, dass Prostaglandin E₂ (PG E₂) die Keimschlauchbildung und den Übergang in das virulente Hyphenstadium fördert.

In einem lokalen zellulären Abwehrsystem bestehend aus Makrophagen und T-Helferzellen liegt ein interaktives System vor, in dem die Makrophagen das *Candida*-Antigen aufnehmen, es in Verbindung mit MHC II an der Oberfläche exprimieren, dadurch die T-Helferzellen aktivieren und diese zur Produktion von Zytokinen (IFN γ , IL-2) veranlassen. Das von den T-Helferzellen gebildete IL-2 stimuliert die Proliferation von Lymphozyten und somit den Abwehrprozeß. Das IFN γ der Helferzellen stimuliert die Makrophagentätigkeit während das IL-1 der Makrophagen die Helferzellen stimuliert. Im Gegenzug inhibiert das von den Makrophagen gebildete PG E₂ die Produktion von IL-2 und wirkt immunsuppressiv, indem es das zelluläre System „down“-reguliert. Die einsetzende Überproduktion von PG E₂ wird für die unzureichenden lokalen Abwehrprozesse gegen *Candida* bei chronisch rezidivierender VVC verantwortlich gemacht. Ursache hierfür soll zum einen die Steigerung der Virulenz des Erregers (Germination) und zum anderen die Hemmung der Lymphozytenproliferation (IL-2 Inhibition) sein (Witkin *et al* 1991; Witkin 1991).

Schon 1977 wies Hobbys *et al* bei Patientinnen mit vulvovaginaler Candidose, Defekte in der zellvermittelten Abwehr nach. Auffällig waren die verminderte Proliferationsfähigkeit der zirkulierenden peripheren Lymphozyten sowie eine verzögerte Hypersensitivitätsreaktion im Hauttest nach Stimulation mit *Candida* Antigen.

Die Untersuchungen von Fong *et al* (1992) bestätigen die Ergebnisse der verzögerten Reaktion im Hauttest. 24% der Frauen mit rezidivierender vulvovaginaler Candidiasis zeigten eine hypoergische bis anergische Antwort im *Candida* Antigen Hauttest versus 5% der Kontrollpatientinnen. Allerdings konnte im Proliferationsverhalten der separierten Blutlymphozyten kein Unterschied zwischen Patientinnen und Kontrollen registriert werden. Die Frauen mit rezidivierender Candidiasis zeigten auf systemischer Ebene ein normales zelluläres Abwehrverhalten (Fong *et al* 1992).

In einer Untersuchung von Kalo-Klein und Witkin (1991) wird ein Monozyten-abhängiger Mechanismus der zellvermittelten Immunabwehr postuliert. Die Fluktuation in der Monozytenaktivität bedingt durch genetische, hormonelle und Umwelteinflüsse beeinflusst die durch *Candida* Antigen stimulierte periphere Lymphozytenproliferation. Patienten mit niedriger monozellulärer Aktivität zeigten den größten Anstieg in der

Lymphozytenproliferation nach Entfernung der Monozyten. Diese Untersuchungen sind einer Studie von Witkin *et al* (1986) angelehnt, die einen Makrophagendefekt für das rezidivierende Auftreten von *Candida* Vaginitiden verantwortlich machen. Dieser Makrophagendefekt sei durch Prostaglandininhibitoren aufhebbar (*in vitro*). (Kalo-Klein & Witkin 1991; Witkin *et al* 1986).

Fidel und Kollegen untersuchen in ihren Studien zur zellvermittelten Immunreaktion die Reaktivität im Hauttest näher. Zwar stellen auch sie eine verzögerte Reaktion im Hauttest fest. Diese Reaktion scheint aber nicht permanent zu sein. Tests unter antimykotischer Therapie und nach Abheilung der Infektion zeigen eine normale kutane Reaktivität bei den Patientinnen. Die Autoren vermuten, dass die transiente Anergie im Hauttest ein temporärer Zustand der aktuellen Infektion ist und nicht als prädisponierender Faktor bei chronischer vulvovaginaler Candidiasis gewertet werden kann. Eine wichtige Feststellung dieser Untersuchungsreihe war zudem die Erkenntnis, dass Candidiasis-Patientinnen gegenüber den Kontrollpatientinnen keinen Unterschied in der Produktion von Th1-Typ Zytokinen (IL-2 und IFN- γ) und im Proliferationsverhalten peripherer Blutlymphozyten aufwiesen. Dieses Untersuchungsergebnis ist konträr zu früheren Feststellungen von Witkin *et al* und konstant nachgewiesen worden sowohl für die akuten Vaginitisepisodes als auch für die entzündungsfreien Intervalle (Fidel *et al* 1993).

In weiteren Untersuchungen von Fidel *et al* 1995 und 1996 bestätigen die Autoren ihre These, dass das vaskuläre zellvermittelte System keinen Einfluss auf die lokale Abwehr von *Candida* hat. Zum einen, wie schon oben erwähnt, weil bei lokaler Infektion die zirkulierenden Lymphozyten nicht zur Proliferation angeregt werden und auf systemischer Ebene die Th1-spezifische Zytokineproduktion nicht stimuliert wird, zum anderen, weil abfallende T 4 und T 8 Zellen keinen Einfluss auf die Klinik und die Prävalenz von vaginalen *Candida* Infektionen nehmen. Zudem unterscheiden sich die T-Lymphozyten der vaginalen Mukosa phänotypisch von denen im peripheren System (Blut und Lymphknoten) (Fidel *et al* 1995; 1996 (2)).

Abweichend hiervon weisen Corrigan *et al* (1998) bei Patientinnen mit rezidivierender vulvovaginaler Candidiasis eine Verminderung der *Candida* stimulierten γ -Interferon Synthese nach. Die Autoren vermuten in der verminderten Syntheseleistung der Blutlymphozyten eine partielle T-Zell-Dysregulation. Untersuchungen dieser Phänomene in verschiedenen Zyklusphasen geben den Hinweis auf Hormonabhängigkeit. Die γ -Interferon Reduktion tritt besonders in der folliculären Phase auf und weist auf ein erhöhtes Infektionsrisiko während dieses Zyklusabschnittes hin (Corrigan *et al* 1998).

Abweichend hierzu untermauern Fidel *et al* (1997) nochmals ihre These von der mangelnden Einflußnahme der systemischen zellvermittelten Abwehr auf die lokalen Abwehrprozesse gegen *Candida*. Ihre Studie zeigt, dass i.v. gegebene Thy-1.2. Antikörper in der Maus die Zahl der Thy-1 T-Lymphozyten im Blut vermindern, während ihre Zahl in der vaginalen Mukosa nicht beeinflusst wird. Intravaginal verabreichte Antikörper führen allerdings zur Verringerung der Thy-1 T-Zellen vaginal und systemisch (Fidel *et al* 1997 (1)).

Romani und Kollegen stellten 1991 erstmals die These des $T_H1 \rightarrow T_H2$ -switching als Ursache für die Entwicklung von chronisch rezidivierenden mukosomalen Candidosen auf. Eine erworbene Resistenz gegen *Candida* wird mit einer dominierenden T_H1 -Reaktion in Verbindung gebracht (Romani *et al* 1991; Puccetti *et al* 1995). Auch Fidel und Sobel greifen diese These in Hinblick auf die Entstehung von rezidivierenden vulvovaginalen *Candida* Infektionen auf. In einer Veröffentlichung aus 1997 versuchen sie das sogenannte $T_H1 \rightarrow T_H2$ -switching in Bezug zu den vaginalen Prozessen zu erklären. Darin beschreiben sie, dass das Wachstum von *Candida* sowie lokale mukosomale Veränderungen die T_H2 Antwort induzieren. Die T_H2 Reaktion fördert Hypersensitivitätsreaktionen und durch die Bildung von Il-4 die Umstellung der B-Zellen auf die IgE-Produktion. Der Schwerpunkt der T_H1 Reaktion ist weitestgehend die zytotoxische Reaktion, mit der Bekämpfung intrazellulärer Organismen. Mit der Favorisierung von T_H2 mit humoralem Schwerpunkt wird die gegen *Candida* schützende T_H1 Reaktion in ihrer Funktion geschwächt und chronische lokale Entzündungsprozesse können die Folge sein (Fidel & Sobel 1996; Fidel *et al* 1997(1)).

Fidel und Kollegen untermauern ihre These durch Untersuchungen an gesunden Frauen. Intravaginal verabreichtes *Candida* Antigen verursacht 14-16 Stunden später einen Anstieg der für die T_H1 -Reaktion typischen Zytokine (Il-2, Il-12, γ -Interferon) im Zervikovaginalsekret. Dieses zeigt, dass der T_H1 -Reaktion eine wichtige Funktion in der lokalen Abwehr von *Candida* zukommt (Fidel *et al* 1997 (1)).

Sehr interessant ist auch der Hinweis von Fidel in seiner jüngsten Veröffentlichung (1998), die Rolle der Epithelzellen in der Abwehr von *Candida* stärker zu berücksichtigen. Epithelzellen sind der häufigste Zelltyp, der mit *Candida* in der Vagina interagiert. In unseren Untersuchungen zeigten die Epithelzellen sehr häufig Anti-*Candida* Aktivität auf wobei der Aktivitätsnachweis häufiger bei den HIV-negativen Kontrollpatientinnen auftrat. Bei den HIV seropositiven Patientinnen konnte in 7 von 14 Sekretproben Anti-*Candida* IgA und in 3 von 14 Proben Anti-*Candida* IgG Aktivität an den Plattenepithelzellen nachgewiesen werden. Hingegen gelang der Aktivitätsnachweis am Epithel bei 10

von 14 Kontrollpatientinnen zu Anti-*Candida* IgA und bei 7 von 14 Patientinnen zu *Candida* IgG. Laut Fidel könnten Epithelzellen neben polynukleären Leukozyten und Makrophagen ein weiterer Effektor-Zelltyp in der Abwehr der vaginalen Mukosa gegen *Candida* sein. Dies scheint sehr wahrscheinlich zu sein, da Epithelzellen in der Lage sind Zytokine zu produzieren (Hedges *et al* 1995). Unterstützt wird diese These zudem durch die *Candida* Phagozytosefähigkeit umbilikaler Endothelzellen (Fratti *et al* 1996).

Immunologische Untersuchungen bei chronischen vulvovaginalen Candidosen geben auch den Hinweis auf eine allergische Beteiligung (Fidel & Sobel 1996; Witkin 1991). In Untersuchungen von Witkin und Kollegen korreliert der Nachweis von Prostaglandin E₂ häufig mit Anti-*Candida* IgE im Vaginalsekret. Die Autoren leiten daraus ein immunologisches System ab, in dem häufig in der Lamina propria vorkommende Mastzellen und Basophile, beladen mit IgE an *Candida*-Antigenen binden, die Ausschüttung von Histaminen und Mediatoren stimulieren und über diese Mediatoren die T-Lymphozyten zur Faktorenausschüttung aktivieren. Die sezernierten Faktoren aktivieren lokale Makrophagen und fördern dadurch die Produktion von PG E₂. PG E₂ inhibiert wiederum die T_H1-Reaktion (Zytokinexpression) und reguliert die zellvermittelte Abwehr „down“ (Witkin 1991; Witkin 1997).

Das klinische Erscheinungsbild der chronischen *Candida* Vulvovaginitis ist sehr vielfältig, deshalb sind unterschiedliche immunologische Phänomene wahrscheinlich. Neben dem allergischen Einfluss bleibt der humorale Einfluss näher zu untersuchen. Bekannt ist die hemmende Wirkung von Progesteron auf die Lymphozytenproliferation und die immunsuppressive Wirkung der Endorphine durch die Steigerung der PG E₂ Produktion (Witkin 1991; Fidel & Sobel 1996).

Die kontroversen Einschätzungen der Autoren in der Art der beteiligten Zellen und im Mechanismus der zellvermittelten Abwehr gegen *Candida* können sich aus patientenabhängigen, nur schwer beeinflussbaren Bedingungen ergeben. Zu nennen wäre hier der Zeitpunkt der Entnahme nach Auftreten der *Candida* Episode, der eng damit verbunden ist, wann Frauen nach Auftreten der Beschwerden zum Arzt gehen. Die Entnahmetechnik kann die Zusammensetzung des Sekretes beeinflussen. Wichtig ist auch der hormonelle Einfluss auf die lokalen vaginalen Bedingungen, d.h. die Entnahme zu einem einheitlichen Zykluszeitpunkt ist unerlässlich. Eine einheitliche Altersstruktur von Untersuchungs- und Kontrollkollektiv ist wesentlich, um die hormonellen Einflüsse zu minimieren. Auch der Einfluss der sexuellen Aktivität darf nicht unterschätzt werden, seminale Immunzellen und Fremdartigene können das Ergebnis beeinflussen. Der Mangel

eines antigen-spezifischen Nachweises der Zytokinexpression kann zur Fehlinterpretation der Daten führen.

4.4. HIV-Infektion und immunologische Prozesse an der Vagina: Zellvermittelte Abwehr

Die Betrachtung der vaginalen Abwehrprozesse bei HIV-Infektion ist von besonderem Interesse, um den Mechanismus der heterosexuellen Transmission besser beschreiben zu können, und um herauszufinden wie das HI Virus selber die mukosomale Abwehr beeinflusst. Eine Interaktion zwischen HIV und vaginaler Mukosa könnte für das häufige Auftreten von vaginalen Candidosen im Krankheitsverlauf verantwortlich sein. Beachtenswert ist, dass vaginale Candida-Infektionen besonders häufig bei noch normaler CD4-Zellzahl auftreten, also bei noch guter Abwehrlage, während oraler Mundsoor und *Candida* Ösophagitis zunehmend erst mit abfallender CD4-Zellzahl beobachtet werden (Iman *et al* 1990).

HIV-1 konnte in Endothelzellen sowie in Immunzellen, lymphoiden Zellen, Makrophagen und Leukozyten aus Zervikovaginalsekreten isoliert werden. Langerhanszellen und verwandte dendritische Zellen scheinen die am häufigsten mit HIV infizierten Zellen zu sein (Lehner *et al* 1991; Mayer & Anderson 1995).

Die lokale Virusmenge und die Menge der Abwehrzellen im weiblichen Genitaltrakt ist abhängig vom Krankheitsstadium sowie vom Menstruationszyklus bzw. Faktoren, die den Menstruationszyklus beeinflussen, wie Kontrazeption, Menopause, Hysterektomie, Schwangerschaft/Partus und allgemeiner Gesundheitszustand. Auch der lokale pH-Wert hat Einfluss auf die Überlebenszeit HIV-infizierter Lymphozyten. Zusätzlich können Beimengungen von Menstrualblut den lokalen HIV-Titer erhöhen (Mayer & Anderson 1995). Eine weitere Beeinflussung der lokalen Immunität wird durch lokale Infektionen verursacht. Auf lokaler Ebene können Genitalinfektionen Lymphozyten und Makrophagen zur Produktion von Viren aktivieren und diese Immunzellen für die Aufnahme von Viren sensibilisieren (Zack *et al* 1990).

Anderson *et al* untersuchte 156 HIV infizierte Frauen im Vergleich zu 206 HIV-negativen Frauen auf Immunzellen in zervikovaginalen Lavages. Die Zellzahlen aller untersuchten Immunzellreihen waren bei den HIV positiven Frauen massiv erhöht. Die Zahl der totalen weißen Blutzellen war um das 5-fache erhöht, die Zahl der polynukleären Neutrophilen und Makrophagen um das 4-fache. T Zellen und im Besonderen T 4

Zellen waren bei den HIV negativen Patientinnen gar nicht nachweisbar, wohl aber bei den HIV-seropositiven Patientinnen. Die Zahl der B-Zellen war bei den HIV-Patientinnen doppelt so hoch und die Zahl der T 8 Zellen war um ein vielfaches erhöht. Die Werte beziehen sich allerdings nicht auf einen einheitlichen Zyklusstermin (Anderson *et al* 1998).

Zum besseren Nachweis von HIV-relevanten Immunzellen sind Untersuchungen an vaginalen und zervikalen Schleimhautbiopsien anzustreben. Lymphozyten, Langerhanszellen und dendritische Zellen werden häufiger in den intrazellulären Kanälen und in der Basal- und Intermediärschicht der Mukosa gefunden und weniger im Vaginalsekret. Untersuchungen an zervikalen Biopsien HIV-positiven Frauen ermittelten eine verminderte Anzahl von Langerhans- und Plasmazellen. Gleichzeitig ist die CD 8 Zellzahl, speziell die der CD45 Gedächtniszellen, gegenüber den HIV-negativen Frauen erhöht. Die Expression des Bcl-2 Gens (Inhibitor der Apoptosis) war bei den CD8 Zellen gesteigert, dies lässt auf eine verminderte zytolytische Aktivität und somit reduzierte antivirale Funktion dieser Zellen schließen. Verantwortlich für die verminderte Langerhans- und Plasmazellzahl ist vermutlich der Verlust von CD4- Zellaktivität (Olaitan *et al* 1996). Zu ähnlichen Resultaten kamen Johnstone *et al* (1994) und Lim *et al* (1993) die Untersuchungen am Endometrium und anderen mukosomalen Oberflächen vornahmen. Sie ermittelten ebenfalls verminderte CD4 T-Zellkonzentrationen bei gleichzeitig erhöhter Zahl der CD8 T-Zellen. Mit abfallender CD4 Zellzahl im Serum fiel allerdings auch der Gehalt an CD8 Zellen an den Schleimhautoberflächen ab.

In unseren Untersuchungen wurde der Nachweis von HIV in den Immunzellen nicht geführt. Die Verteilung der Immunzellen im Vaginalsekret kann allerdings einen Hinweis auf die Präsenz von durch HIV-infizierbaren Zellen geben. Hierbei handelt es sich überwiegend um Lymphozyten. In den Sekreten der HIV-positiven Frauen unseres Kollektivs gelang vermehrt der Nachweis von CD2 und CD5 positiven T-Zellen sowie CD 14 positiven monozytären Zellen im Vergleich zum HIV-negativen Kollektiv. Dies sind Zellen, die zum einem durch HIV infizierbar sind, aber auch der Abwehr gegen *Candida* dienen. In Übereinstimmung mit der Literatur gelang auch in unserer Untersuchung vermehrt die Nachweis von T-Lymphozyten im HIV-positiven Kollektiv. Allerdings muß beachtet werden, dass, im unserem Kollektiv bei den Patientinnen eine lokale Infektion vorlag, deshalb ist ein direkter Vergleich zu den Arbeiten der oben aufgeführten Kollegen nur eingeschränkt möglich

Neben der Quantifizierung der Zellen sind Studien wichtig, die die Funktion der lokalen Immunzellen und ihre mögliche Veränderung durch HIV untersuchen. Eine Studie, die

die Funktion von Makrophagen allgemein bei HIV Infektion untersuchte, konnte keine Veränderung in der phagozytischen Funktion dieser Zellen feststellen (Nott *et al* 1993). Witkin (1993) postuliert als möglichen Mechanismus für die Progression von einer lokalen Infektion zu einer systemischen, die Migration von lokalen Langerhans Zellen zu regionalen Lymphknoten. Masurier *et al* (1998) entwarfen ein Studienmodell an Mäusen, mit dem sie den Weg von dendritischen Zellen (inkubiert mit HIV) zu den Lymphknoten verfolgen konnten. Vaginal appliziertes HIV konnte 24 Stunden später in iliakalen und sakralen Lymphknoten wiedergefunden werden. Die dendritischen Zellen der Maus lieferten einen Transportmechanismus, der nicht verlangte, dass die Zellen selbst vom Virus infiziert sein mußten.

4.5. Vulvovaginale Candidiasis bei HIV -Infektion

Zellvermittelte immunologische Reaktionen

Aus unseren Untersuchungen wird eine Verteilung der Immunzellen im Vaginalsekret ersichtlich, die tendenziell mehr Lymphozyten und Makrophagen in den Sekreten der HIV-positiven Patientinnen zeigt. Aufgrund der geringen Zahl der Studienteilnehmerinnen sind diese Ergebnisse nicht signifikant und drücken lediglich eine Tendenz aus. Das Ergebnis entspricht unseren Erwartungen, die zur Grundlage haben, dass der chronisch mit HIV infizierte Organismus verstärkt unter lokalen Entzündungen leidet und vermehrt Immunzellen aussendet. Auf der anderen Seite ist für die HIV Infektion eine Anergie und Deletion der T-Helfer Zellen typisch. Zudem weisen die T-Zellen ausgeprägte funktionelle Störungen auf. Dieses wiederum lässt vermuten, dass gerade der Anteil der T-Lymphozyten vaginal vermindert sein müßte bzw. die nachgewiesenen Zellen in ihrer Funktion deutlich beeinträchtigt sind.

Die 10 HIV Patientinnen, bei denen Lymphozyten nachgewiesen werden konnten, befanden sich in den Krankheitsstadien, A2(n=2), B2(n=1), B3(n=3), C2(n=1) und C3 (n=3). Keine der Patientinnen hatte CD4-Zellzahlen über 500, trotz der verminderten CD4-Zahl im Blut konnten Lymphozyten vaginal nachgewiesen werden.

Aus der Literatur ist bekannt, dass lymphoide Zellen nur schwer im Vaginalsekret nachweisbar sind, da diese Zellen hauptsächlich in der Mukosa zu finden sind und weniger im vaginalen Transsudat. Lymphoide CD 4-Zellen sind die Zielzellen des HI-Virus und zusammen mit den dendritischen Zellen sind sie die dominierenden Zellen in

der zellulären Abwehr von *Candida*. Anzustreben ist bei weiteren Untersuchungen der direkte Nachweis der Immunzellen aus Biopsien der vaginalen Schleimhaut.

Bei den HIV-negativen Patientinnen konnten häufiger Granulozyten und monozytäre Zellen nachgewiesen werden. Was hierfür die Ursache sein könnte ist schwer zu sagen. Zum einen könnte die geringe Zahl von Immunzellen bei HIV durch das anergische Reaktionsbild erklärt werden, zum anderen könnten auch Variationen in der Entnahmetechnik ursächlich sein.

Aus der Literatur sind immunologische Untersuchungen zur zellulären Abwehr bei *Candida* Vaginitis HIV-infizierter Frauen nicht bekannt. Überlegungen hierzu stammen aus Untersuchungen über orale Candidosen oder sind theoretisch und leiten sich aus den immunologischen Studien allgemeiner Art zur *Candida* Vaginitis und zur HIV Infektion ab.

Sweet *et al* stellten bei Untersuchungen am Speichel HIV infizierter Patienten mit Mundsoor fest, dass eine deutliche Interaktion zwischen HIV und *Candida* besteht. Sie beobachteten an der Mundschleimhaut HIV-positiver Patienten die Selektion von pathogeneren *Candida albicans* Linien mit stärkerer Adhärenz zum Mukosaepithel (Sweet *et al* 1995). Zudem haben *in vitro* Studien von Gruber *et al* 1998 gezeigt, dass *Candida albicans* inkubiert mit Envelope Proteinen von HIV-1 eine erhöhte Virulenz besitzt. Sie zeigten auch, dass *Candida albicans* versetzt mit gp160 und gp41 nicht nur eine erhöhte Proteinase Aktivität des Hefepilzes zu Folge hat, sondern das auch ein erhöhter Schutz des Pilzes vor Phagozytose durch polynukleäre Leukozyten induziert wird (Gruber *et al* 1998). Konträr zu diesem Ergebnis beschrieben Eversole *et al* 1994 keinen Effekt des HI-Virus auf die Phagozytosefähigkeit von Makrophagen gegen *Candida*. Die Arbeitsgruppe konnte 1997 in aufwendigen histopathologischen und immunhistochemischen Untersuchungen an der oralen Mukosa bei Patienten mit Soor, entgegen den oben beschriebenen Veränderungen, keine wesentlichen HIV-typischen immunologischen Veränderungen nachweisen. In der Expression von Interleukin 1 α , Interleukin 8, antimikrobiellen Calopektin und in der Lymphozytenpopulation der oralen Mukosa bestand kein Unterschied. Die Autoren konnten lediglich eine verminderte Leukozytenreaktion im Epithel und in der Submukosa von HIV-positiven Patienten im Vergleich zur HIV-negativen Kontrollgruppe beschreiben, der sie aber keine größere Bedeutung zumessen (Eversole *et al* 1994, 1997).

Bemerkenswert ist die Feststellung, dass die bei *Candida* Vaginitis und HIV Infektion unabhängig vorkommenden immunologischen Phänomene teilweise identisch sind bzw. sich sehr ähneln. Bei der Entstehung von chronisch rezidivierenden Vaginalcandidosen

und unabhängig davon bei der HIV Infektion wird ein $T_H1 \rightarrow T_H2$ „switching“ postuliert. Zudem tritt bei beiden Erkrankungen eine Anergie auf.

Die Anergie bei HIV wird mit dem Verlust der T-Helferzell-Fähigkeit, auf Recallantigene mit Proliferation oder Il-2-Produktion zu antworten, erklärt. In späteren Phasen treten die gleichen Funktionsstörungen nach Stimulation mit Alloantigenen und schließlich sogar nach Stimulation mit Anti-CD3 auf. Gleichzeitig nehmen intrakutane Immunreaktionen auf klassische Recallantigene ab, während eine verstärkte Immunglobulinproduktion eintritt (Meyaard *et al* 1993; Röcken & Thoma-Gerber 1997).

Die Anergie bei chronischen Vaginalcandidosen tritt nach kutaner Applikation von *Candida* Antigen auf und wurde von unterschiedlichen Autoren beobachtet (Syverson *et al* 1979; Fong *et al* 1992; Fidel *et al* 1993). Der Mechanismus dieser verzögerten Hypersensitivitätsreaktionen ist weitestgehend ungeklärt. Fidel *et al* vermuten, dass die Anergie ein transientes Phänomen der aktuell vorliegenden vaginalen Infektion ist und nicht ein permanenter prädisponierender Zustand des Immunsystems.

Das $T_H1 \rightarrow T_H2$ „switching“ wird bei HIV und chronischer *Candida* Vaginitis angenommen und leitet sich aus Zytokindysregulationen ab. Die These des $T_H1 \rightarrow T_H2$ „switchings“ als krankheitsbestimmendes Phänomen in der Ätiologie von AIDS wurde erstmals 1993 von Clerici und Shearer aufgestellt. Sie beruht auf den Beobachtungen, dass erstens die Progression zu AIDS mit einem Verlust in der Il-2- und IFN γ -Produktion bei gleichzeitiger Steigerung der Il-4 und Il-10 Produktion verbunden ist und zweitens viele HIV exponierte, seronegativ gebliebene Personen eine stark dominierende T_H1 -Antwort aufweisen. Die Erkenntnis, dass die Entwicklung zu AIDS mit einem Verlust der T-Helferzellfunktion und gleichzeitiger B-Zell-Entwicklung und Hypergammaglobulinämie vergesellschaftet ist, läuft konform mit der Imbalance von T_H2 über T_H1 . T_H1 fördert die zellvermittelte Immunreaktion, während T_H2 die Zytokinsynthese und B-Zell-Entwicklung steigert und damit die humorale Abwehr (Clerici & Shearer 1993).

Wie bereits oben beschrieben, wird für die chronisch rezidivierende vaginale Candidose auch ein $T_H1 \rightarrow T_H2$ „switching“-Phänomen angenommen. HIV und die Prädisposition zu chronisch rezidivierenden Candidosen könnten sich somit gegenseitig negativ verstärken. HIV führt zu Defiziten im T_H1 -System und verursacht die Schwächung des für die Abwehr von *Candida* wichtigen Abwehrsystems, damit macht es den Organismus in besonderer Weise für die Entwicklung von vaginalen Candidosen empfindlich.

Diese These wäre eine Erklärung, warum *Candida* Vaginitiden sehr früh im Verlauf einer HIV-Infektion auftreten und dieses besonders bei noch intaktem Immunstatus.

In unseren Untersuchungen kamen T-Zellen zahlenmäßig nur sehr gering zur Darstellung. Auf eine weiterführende Funktionsdiagnostik der Zellen im Sinne einer intrazellulären Zytokinfärbung zur Festlegung ob eine T_{H1} oder eine T_{H2} Antwort vorliegt wurde deshalb verzichtet.

4.6. Humorale Abwehrfunktionen in der Vagina

In unserer Untersuchung beschränken wir uns auf den Nachweis von sekretorischen IgA im Vaginalsekret. IgA ist das vorherrschende Immunglobulin in seromukösen Sekreten und gilt als bedeutend in der humoralen Abwehr gegen *Candida albicans*.

Es kommt in 2 Subklassen (IgA1, IgA2) vor und ist in der dimeren oder polymeren Form mit einer Proteinkette, dem sogenannten Sekretionsstück, assoziiert. IgA wird von subepithelialen Plasmazellen sezerniert und bindet aktiv die sekretorische Komponente (SC), wenn es epitheliale Zellschichten durchdringt. Es besteht aus einer J-Kette, die die Formation zu polymeren IgA ermöglicht. Im Genitaltrakt der Frauen werden IgA1 und IgA2 Plasmazellen zu gleichen Anteilen gefunden. Im Serum überwiegt der IgA1 Anteil mit 90% (Kutteh & Mestecky 1994; Cohen & Heine 1992). Gebundenes SC kann sowohl den Transport von sIgA in Sekreten erleichtern, als auch das Immunglobulin vor proteolytischen Angriffen schützen (Turner & Owen 1995).

IgA wirkt nur schwach opsonierend und aktiviert das Komplementsystem kaum. Die Hauptfunktion des IgA Antikörpers besteht darin, die epithelialen Oberflächen vor infektiösen Agentien zu schützen. Sie bildet die erste Verteidigungslinie gegen eine große Zahl von Erregern. Die Sekretion von IgA auf die Schleimhäute ist besonders wichtig, um die Adhäsion von Bakterien, Viren, oder anderen Pathogenen an den Epithelzellen zu verhindern (Janeway & Travers 1997). Weitere Informationen zur Funktion von sIgA an der genitalen Mukosa sind in Tabelle 51 zu finden.

Neben IgA, dessen Konzentration am größten ist, sind auch IgG produzierende Plasmazellen in der epithelialen Basalmembran und in den zugehörigen Kanälen ins Lumen nachgewiesen worden (Waldman *et al* 1971; Roig de Vargas-Linares 1978; Cohen & Heine 1992). In geringer Menge gelang auch der Nachweis von IgM produzierenden Plasmazellen (Kutteh & Mestecky 1994; Schuhmacher 1988) und IgE im Vaginalsekret (Witkin 1991). In früheren Berichten wurde dargestellt, dass es sich bei dem IgG weitgehend um ein Transsudat aus dem Serum handelt, während das IgA im Genitaltrakt selbst produziert wird. Roig de Vargas-Linares berichtet von IgG als

Transsudat, das vor allem in der Grundsubstanz der Lamina propria nachgewiesen worden ist und auch vom lokal produzierten IgG. Die Konzentration der lokalen Plasmazellen korreliert allerdings eng mit der Konzentration von IgA und IgG.

Tabelle 51

Funktionen von sIgA an der genitalen Mukosa

Neutralisation von Viren, Toxinen und Enzymen
Inhibition der Adhärenz an mikrobiellen Oberflächen
Synergismus mit antibakteriellen Faktoren (z.B. Peroxidase)
Elimination von bakteriellen Plasmiden
Opsonierung (?)
Komplementfixation

nach Heinen und Cohen 1992

Die Konzentration der Immunoglobuline ist durch den Hormonzyklus beeinflussbar. Hohe Mengen von Immunoglobulinen wurden vor allem postmenopausal gefunden. Endogen oder exogen zugeführte Östrogene vermindern die Konzentration von IgA und IgG, dabei ist auch eine Dosisabhängigkeit zu beobachten (Roig de Vargas-Linares 1978; Chipperfield & Evans 1975).

Grundlage unserer Untersuchungen ist die Feststellung, dass sIgA der dominierende Antikörper in Zervikovaginalsekret ist. Durch die Quantifizierung des Antikörpers können wir eine Aussage zur lokalen humoralen Abwehrlage des Organismus machen.

4.7. Humorale Abwehrmechanismen gegen *Candida albicans*

In der Literatur wird die Rolle des humoralen Abwehrsystems gegen *Candida albicans* unterschiedlich beurteilt. Einerseits wird die lokale Antikörperproduktion durch *Candida* nur mäßig stimuliert (Mendling & Koldovsky 1996) und der lokalen humoralen Abwehr wird wenig Bedeutung geschenkt (Witkin 1991). Andererseits ist eine *Candida*-abtötende Wirkung von Serum Antikörpern *in vitro* bekannt (Rogers & Balish 1980). Eine erhöhte

Inzidenzrate von *Candida* Vaginitis bei Patientinnen mit angeborenen oder erworbenen B-Zelldefekten oder sIgA-Mangelsyndrom besteht allerdings nicht (Cohen & Heine 1992; Fidel & Sobel 1996).

Die adhärenzhemmende Wirkung von sIgA und auch IgG ist wiederholt beschrieben worden. Eine Abwehr gegen Kolonisation und Invasion von *Candida*-Organismen ist somit anzunehmen (Fidel & Sobel 1996).

Beachtenswert erscheint die Beobachtung, dass Patientinnen mit hohen Serum Anti-*Candida* Titern leichtere klinische Verläufe systemischer Candidosen zeigen (Fidel & Sobel 1996). In Tierversuchen zeigten Mäuse, die intravaginal mit Anti-*Candida*-Antikörpern immunisiert worden sind, einen Schutz gegen vaginale Infektionen bei parallel ansteigenden Anti-*Candida* IgA-Titer (Polonelli *et al* 1994).

Alle drei Typen von IgA (IgA1, IgA2, sIgA) konnten durch die proteolytische Aktivität von *Candida albicans* degradiert werden. Die Spaltung von Disulfidbrücken in α -Ketten führte zum Verlust von ein oder zwei konstanten Fc $_{\alpha}$ -Regionen. Aus früheren Studien ist bekannt, dass die Adhärenzfähigkeit von sIgA eng mit der Funktion des Fc $_2$ Sc-Fragments verbunden ist. Die Degradation von IgA durch *Candida* wäre ein mögliche Erklärung für die geringe Aktivität von IgA in der mukosomalen Abwehr gegen *Candida* (Reinhold *et al* 1987).

4.8. Vulvovaginale Candidiasis bei HIV-Infektion

- Humorale immunologische Reaktionen -

Im Folgendem soll diskutiert werden welchen Einfluß die HIV-Infektion auf die Entstehung und Persistenz vulvovaginaler *Candida*-Infektionen nimmt.

HIV spezifische IgG und IgA Antikörper konnten gegen fast alle Virus Proteine und oberflächliche Glykoproteine im Vaginalsekret nachgewiesen werden, gp160 IgG dominierte am stärksten. Seltener gelang der Nachweis von IgA gegen das Glukoprotein gp120. Bei den Patientinnen mit positiven HIV Western Blot Test konnten HIV-Antikörper im Vaginalsekret zu 98% nachgewiesen werden. (Archibald *et al* 1987; Bélec *et al* 1989; Bélec *et al* 1994).

Das Vorhandensein von HIV im Speichel und die geringe Übertragungsrate von HIV durch den Austausch von Speichel lassen vermuten, dass die Präsenz von spezifischen Antikörpern oder anderer nicht-spezifischer Faktoren im Speichel das Virus neutralisie-

ren bzw. eliminieren können (Clemens 1995). Gleiches könnte auch für die Transmission auf genitaler Ebene gelten. Wofsy *et al* 1986 vermuten das spezifische Antikörper der genitalen Mukosa für die geringe Menge von Virus im Zervikovaginalsekret verantwortlich sind und in diesem Zusammenhang die Transmission von HIV reduzieren können.

Lu *et al* fanden im Vaginalsekret HIV-1 positiver Frauen 6,8-, 5,0-, und 2,5-fach höhere Konzentrationen von IgG, IgA bzw. IgM im Vergleich zu HIV-negativen Frauen, mit positiver Korrelation zwischen IgG und IgA Levels. Anti-gp160 IgG dominierte auch hier am stärksten. Der IgG-Vaginalgehalt korrelierte stark mit dem IgG im Serum. Dies lässt vermuten, dass es sich bei dem IgG um ein Transsudat von „serum-born“ Antikörpern handelt (Lu *et al* 1993). Bélec *et al* (1996) bestätigen dieses Ergebnisse auch für asymptomatische HIV positive Patienten der CDC Kategorie A1 und A2. Hier wurden 6 und 4-fach höhere IgG und IgA Konzentrationen gemessen im Vergleich zur HIV-negativen Kontrollgruppe.

Untersuchungen von Miller *et al* 1992 an chronisch mit dem „Simian Immunodeficiency Virus“ (SIV) infizierten Affen ergaben erhöhte IgG Titer mit verminderter IgA und IgM-Antwort bei den infizierten, im Vergleich zu den nicht-infizierten Tieren. Der Nachweis von IgG und IgA Plasmazellen und geringfügig auch von IgM-Plasmazellen gelang in der genitalen Lamina propria gesunder Tiere, während bei den SIV-positiven Tieren keine IgA Plasmazellen gefunden werden konnten. Auffällig waren auch die erhöhten Antikörpertiter im Serum der SIV-positiven Tiere. Der IgG Titer war 10-fach erhöht, IgA und IgM-Titer 4-fach bzw. 2-fach erhöht. Zwischen intravaginal und intravenös infizierten Tieren konnte kein Unterschied in der lokalen sekretorischen Immunantwort festgestellt werden. Die dargestellten Ergebnisse weisen darauf hin, dass das mukosomale Immunsystem des weiblichen Genitaltraktes durch die SIV-Infektion beeinträchtigt wird (Miller *et al*, 1992).

Bélec und Kollegen konnten diese Ergebnisse an Untersuchungen von Zervikovaginalsekreten HIV-infizierter Frauen bestätigen. IgG dominierte in den Sekreten gegenüber IgA. Der Serum IgG und IgA Level war 30 bzw. 12-fach höher als der Gehalt im Zervikovaginalsekret. Aufgrund des 2,3-fach erhöhten Albumin Gehaltes im lokalen Sekret wird eine Immunglobulin-Transsudation vermutet. Allerdings spricht die erhöhte mittlere spezifische Aktivität der vaginalen Immunglobuline für eine lokale Synthese von IgG und IgA. Die IgA Antikörper Abwehr gegen HIV schätzen die Autoren schwächer ein als die von IgG (Bélec *et al* 1995 (1 & 2)).

Untersuchungen der humoralen Abwehrsituation bei HIV-Infektion und gleichzeitiger vaginaler Candidose liegen zum Zeitpunkt der Abschlusses dieser Arbeit noch nicht vor.

In unserer Studie untersuchten wir die Zervikovaginalsekrete von 20 HIV-positiven und 17 HIV-negativen Frauen mit genitaler Candidiasis auf sekretorisches IgA. Es ergaben sich leicht erhöhte sIgA Werte in Relation zum Proteingehalt bei den HIV-positiven Patientinnen im Vergleich zu HIV-negativen Kontrollgruppe. Diese erhöhten Werte verhielten sich statistisch nicht signifikant und drücken lediglich eine Tendenz aus. Die 4 Patientinnen, bei denen besonders hohe sIgA Extinktionen gemessen wurden, befanden sich alle im Krankheitsstadium B nach der CDC Klassifikation (B, B1, B2, B3). D.h. diese Patientinnen besaßen noch ein relativ gutes Immunsystem, was sie vor schwerwiegenden Infektionskrankheiten bis zu dem Zeitpunkt der Untersuchung geschützt hat. Bei allen 5 Patientinnen im C3 Stadium wurden niedrige Extinktionswerte gemessen. Eine Erklärung hierfür könnte sich aus der Beeinträchtigung des zellulären Systems ableiten, dass durch verminderte Antigenpräsentation weniger stimulierte humorale System bildet entsprechend weniger Antikörper.

Aus der Literatur sind, wie bereits oben besprochen, die erhöhten lokalen vaginalen Antikörpertiter bei HIV-Infektion bekannt (Lu *et al* 1993; Miller *et al* 1992). In beiden Studien wurde allerdings nicht spezifisch das sIgA nachgewiesen, sondern lediglich IgA gesamt, welches 4 bzw. 5-fach erhöht war. Untersuchungen über den sIgA Gehalt im Vaginalsekret von HIV-infizierten Patientinnen liegen zur Zeit noch nicht vor. Die mäßige Erhöhung des vaginalen sIgA Gehaltes bei Candidose allein im Vergleich zu gesunden Patientinnen (Koldovsky & Mendling 1996) lässt vermuten, dass der sIgA Gehalt auch bei vaginaler Candidose und HIV-Infektion erhöht sein wird. Dieses These wird durch unser Untersuchungsergebnis unterstützt.

Auch Coogan *et al* (1994) ermittelte bei den HIV positiven Patienten mit oraler Candidose höhere Gesamt-IgA Konzentrationen und eine gesteigerte spezifische Aktivität des IgA's im Vergleich zur HIV-negativen Kontrollgruppe. Der AK-Level korrelierte signifikant positiv mit der Anzahl der Organismen. Eine mögliche Erklärung für den lokalen Titeranstieg könnte die erhöhte *Candida* Kolonisationsrate und/oder die Verschiebung hin zur verstärkten humoralen Abwehr bei dem durch HIV beeinträchtigten zellvermittelten Immunsystem sein (Coogan *et al* 1994).

Müller und Kollegen ermittelten in Speichelproben HIV-infizierter Patienten abfallende sIgA Konzentrationen mit Fortschreiten der Krankheit. Der sIgA Gehalt war signifikant vermindert bei den AIDS Patienten (10,4 µg/ml) verglichen mit der asymptomatischen Patientengruppe (17,1 µg/ml) und der HIV-negativen Kontrollgruppe (23,0 µg/ml). Umgekehrt verhielt sich in diesem Zusammenhang der Serum IgA Level, welcher bei den AIDS Patienten signifikant erhöht war (6,9 g/l), als gegenüber den asymptomatischen

Patienten (2,9g/l) und den Kontrollpatienten (2,8g/l). Niedrige sIgA Konzentrationen im Speichel waren mit niedrigen CD4 Lymphozyten Zellzahlen vergesellschaftet und traten besonders häufig bei Patienten mit oralen Infektionen auf. Die Autoren vermuten aufgrund des konträren Verhaltens von IgA im Speichel und im Serum, dass die Regulation von systemischen und mukosomalen Immunsystem bei HIV Infektion unterschiedlichen Mechanismen unterliegt. Die Abnahme der CD4 Helferlymphozyten scheint Einfluss auf das sekretorische Immunsystem zu nehmen (Müller *et al* 1991).

Auch Wray *et al* 1990 und Coogan *et al* 1994 beschrieben bereits dieses Phänomen. Sie beobachteten bei oraler Candidiasis mit fortschreitender HIV Infektion eine Umverteilung in der Antikörperverteilung. Mit verschlechternden Immunstatus dominierte im Verlauf IgG lokal im Speichel und im Serum bei parallel abfallenden IgA-Werten. Diese Beobachtungen stimmen mit unseren Ergebnissen überein. Niedrige sIgA Konzentrationen wurden vermehrt bei Patientinnen im C3 Stadium gemessen. Während die Patientinnen mit den Ausreißer-sIgA Werten ausnahmslos Patientinnen im B Stadium waren.

Interessant in diesem Zusammenhang sind zudem jüngste Beobachtungen von Mazzoli *et al*. Sie untersuchten HIV negative Partner HIV positiver Personen auf HIV spezifische mukosomale und systemische Abwehrmechanismen. Auffällig war, dass nur HIV-spezifisches IgA in den vaginalen und urethralen Lavages der HIV negativen Personen zu finden war, während bei den HIV positiven Partnern IgG und IgA nachgewiesen wurde. Unterschiedlich gestaltete sich auch die mit HIV-env stimulierte Interleukin Synthese der peripheren mononukleären Zellen des Blutes (PBMC's). Die HIV negativen Partner produzierten mehr Il-2 und weniger Il-10 im Vergleich zu den HIV-positiven Personen. Es bestand keine Korrelation zwischen der Virus Plasma load der HIV positiven Personen und dem Fehlen einer Infektion bei ihren sexuellen Partnern. Diese Studie zeigt auf, dass der mukosomale IgA Gehalt und die systemische zellvermittelte Immunität mit einer Protektivität HIV negativer Personen verbunden ist, die sich heterosexuell und in wiederholter Form der Exposition mit HIV ausgesetzt haben (Mazzoli *et al* 1997).

Diese Erkenntnis stimmt in umgekehrter Form mit den Beobachtungen an HIV infizierten Patienten und AIDS Patienten überein, bei denen es im Laufe des Krankheitsprozesses zu einer Zunahme des vaginalen lokalen IgG-Titers kommt, verbunden mit $T_H1 \rightarrow T_H2$ „switching“ und Schwächung der zellvermittelten Abwehr. Verminderte vaginale IgA-Konzentrationen und die Schwächung der T_H1 -Antwort scheinen entscheidende immunologische Mechanismen zu sein, die zum einen den Krankheitsverlauf einer HIV-Infektion verschlechtern und zum anderen HIV-negative Personen für die Infektion mit

HIV prädisponieren. Die Funktionsweise HIV-spezifischer lokaler vaginaler und zervikaler Antikörper wird kontrovers diskutiert und bleibt noch abschließend zu klären.

Vakzinationen, die eine humorale oder auch zelluläre Abwehr gegen HIV an der genitalen Schleimhaut aufbauen, könnten 98% der weltweiten Neuübertragungen verhindern. Aus den Arbeiten besonders von Fidel *et al* zu vaginalen *Candida*-Infektionen, aber auch von Mazzoli *et al* (1997) zu HIV Infektionen bei Frauen, haben gezeigt, dass die systemische Immunabwehr nicht, oder nur in eingeschränkter Weise einen Schutz gegen lokale, vaginale Infekte liefert. Die weibliche, genitale Mukosa hat selbst ein Immunsystem, das humoral durch die Produktion von sIgA, sowie zellulär durch gewebständige Phagozyten und eine dominierende Th₁ Antwort das Genitale vor Infektionen schützt. Versuche der Immunisierung gegen SIV bei Affen haben gezeigt, dass vaginal und oral verabreichtes rekombinantes SIV-Antigen das systemische Abwehrsystem stimuliert. Es kam zum Anstieg der CD4 T-Zellen, B-Zellen, Makrophagen und IgA Plasma Zellen (Panagiotidi *et al* 1995). Vaginale Immunisierungen könnten dementsprechend einen wirksamen und einfach zu verabreichenden Schutz vor sexueller Übertragung liefern.

Um gezielte Präventionsmaßnahmen zu definieren und um Impfstrategien zu entwerfen, ist ein genaues Verständnis der Veränderungen, die an der vaginalen und zervikalen Mukosa ablaufen, essentiell. Forschungen in diesem Bereich sollten in Zukunft stärker vorangetrieben werden.

B) RETROSPEKTIVE STUDIE ZUR HIV INFEKTION BEI FRAUEN

ANAMNESTISCHE PARAMETER:

4.9. Alter

Die jüngste Patientin in unserer Studiengruppe ist 16 und die älteste 57 Jahre alt. Das mittlere Alter beträgt 31,5 Jahre, der Median 30 Jahre. 87% der Patientinnen sind zwischen 20-39 Jahre alt. Den größten Anteil verzeichnen die Altersgruppen 25-30 (30%) und 30-39 (44%).

Die Altersstruktur dieses Düsseldorfer Kollektivs ähnelt der Altersstruktur der weiblichen HIV-seropositiven Personen in ganz Deutschland. Laut der Statistik des Robert Koch Instituts für das letzte Quartal '98 sind 74% aller in Deutschland anonym registrierten weiblichen HIV-Infizierten im Alter von 20-39 Jahren. 27,5 % sind in der Altersgruppe 25-29 Jahre und 29% in der Altersgruppe 30-39 Jahre. Infizierte Frauen in Deutschland sind jünger als die infizierten Männer.

In der umfangreichen Rhode Island Studie mit 200 Patientinnen von Carpenter *et al* lag das mittlere Alter je nach ethnischer Zugehörigkeit zwischen 32 und 36 Jahren. In der Chicago Studie mit 82 Patientinnen betrug das mittlere Alter 32 (Sha *et al* 1995).

In den USA sind ca. 88% der Frauen mit AIDS zwischen 13 und 44 Jahren alt, die Mehrheit ca. 21% der Frauen sind zwischen 20 und 29 Jahren (CDC 1997). In den Großstädten der USA wie New York, New Haven, New Jersey, Miami und Baltimore ist AIDS die häufigste Todesursache für Frauen im Alter zwischen 25 und 44 Jahren (Chu & Wortley 1995).

4.10. Risikogruppe

Nach dem Einteilungsprinzip des Center of Disease Control in den USA (CDC) und dem Robert Koch Institut in Berlin kann 42% der Patientinnen unseres Studienkollektivs der Risikofaktor „Heterosexueller Geschlechtsverkehr“ zugeordnet werden. 34% gehören der Risikogruppe „Intravenöse Drogen-Anwenderinnen (IVDA)“ an. 2 Patientinnen

(3%) gaben als mögliches Risiko eine Bluttransfusion an, 10% kommen aus Pattern II-Gebieten und bei 10% der Patientinnen ist der Übertragungsweg unbekannt bzw. sie wollten darüber keine Angaben machen. Ordnet man den Frauen, die zum Unterhalt ihres Drogenkonsums der Beschaffungsprostitution nachgingen, auch den Risikofaktor „heterosexueller Geschlechtsverkehr“ zu und zählt zudem die Frauen aus den Pattern II-Gebieten zu dieser Kategorie, dann vergrößert sich der Anteil der Frauen in der Risikogruppe „heterosexuell“ auf 64%.

Der Hauptrisikofaktor in unserem Düsseldorfer Studienkollektiv ist heterosexueller Geschlechtsverkehr (GV). Für ganz Deutschland ermittelte das Robert Koch Institut „IVDA“ als Risiko, das 46% der weiblichen Infizierten zugeordnet werden konnte.

In den USA löste die Hauptbetroffenengruppe „Heterosexuelle“ in der Häufigkeit die Gruppe „IVDA“ ab. 27% der HIV-seropositiven Frauen infizierten sich 1997 nur noch durch i.v. Drogenabusus, 41% und damit die Mehrheit, über heterosexuellen Geschlechtsverkehr. Die Gruppe „Hetero“ wird mehrheitlich von Frauen gebildet, die sexuellen Kontakt zu einem i.v. drogenabhängigen Partner hatten. Bei 30% der Frauen konnte kein Risikofaktor ermittelt werden, bzw. die Frauen machten hierzu keine Angaben (CDC 1997). Frauen kann zweimal so häufig wie Männern kein Risikofaktor zugeordnet werden. Viele dieser Fälle stellen wahrscheinlich nicht erkannte Transmission durch heterosexuellen Geschlechtsverkehr dar (Castro *et al* 1988; Uni of Mass & The Multicultural AIDS Coalition 1992).

Die Rhode Island Studie (1/1986-12/1990) ordnet 63% ihrer Studienteilnehmerinnen als Übertragungsweg intravenösen Drogenkonsum zu und 36% heterosexuellen Geschlechtsverkehr. In der Chicago Studie (1986-1992) wurde bei 22% der Teilnehmerinnen Drogenkonsum als Risiko ermittelt und bei 59% heterosexueller Geschlechtsverkehr.

Die Zuordnung eines eindeutigen Risikofaktors wird in der Literatur sehr kontrovers diskutiert. Zum einen ist die Zuordnung abhängig von den Angaben der Patientinnen und wird von der Atmosphäre zwischen Arzt/Ärztin und Patientin sowie bestehenden allgemeinen Vorurteilen stark beeinflusst. Zum anderen ist es problematisch, beim Vorliegen mehrerer Risikofaktoren nach Infektiosität zu wichten. Je nach Häufigkeit und der Art und Weise wie man sich diesem Risiko ausgesetzt hat, kann es zur Infektion geführt haben oder auch nicht.

Carpenter *et al* heben in ihrer 1991 veröffentlichten Studie hervor, dass die Anzahl der Sexualpartner in der Transmissionsgruppe “heterosexuell” bei Frauen kein risikobe-

stimmender Faktor in der Übertragung von HIV ist. Der Hauptrisikofaktor liegt in der monogamen Beziehung zu einem infizierten Partner. Ungeschützter Geschlechtsverkehr mit einem festen Beziehungspartner einer Hauptrisikogruppe ist somit der dominante Risikofaktor in der Übertragung vom Mann zur Frau (Carpenter *et al* 1991). Diese Aussage findet sich auch in den Arbeiten anderer Autorenteam, weder Safrin *et al* 1990 noch Parazzini *et al* 1991 können eine Korrelation zwischen verschiedenen Graden sexueller Aktivität und dem Risiko einer HIV-Infektion bei Frauen feststellen. Bei festen Partnerinnen HIV positiver Männer steigt das Risiko einer HIV-Infektion dagegen mit der Häufigkeit des wöchentlichen Geschlechtsverkehrs an (Lazzarin *et al* 1991).

Die Übertragung von HIV ist beim ungeschützten Geschlechtsverkehr vom Mann auf die Frau wesentlich wahrscheinlicher als umgekehrt (Vogt *et al* 1986; Rosenberg 1988, Jones & Catalan 1989; Pedian *et al* 1991; Mayer & Anderson 1995). Ursache dieser höheren Übertragungswahrscheinlichkeit ist sowohl die größere Menge des eingebrachten infektiösen Agens als auch die im Vergleich zum Vaginalsekret wesentlich höheren Konzentrationen des HIV im Sperma (Borzy *et al* 1988; Mayer & Anderson 1995).

Die Konzentrationen von HIV im Sperma ist abhängig von unterschiedlichen Faktoren. Z.B. übertragen männliche Partner mit einem symptomatischen Krankheitsbild oder mit schlechtem Immunstatus das Virus häufiger als weniger immungeschwächte Männer. Eine häufigere Übertragung korreliert zudem mit dem Nachweis von p24 Antigen im Serum (Saracco *et al* 1993). Als Kofaktor für die mögliche heterosexuelle Übertragung auf die Frau gelten symptomatische und asymptomatische Genitalinfektionen beim Partner (Mayer & Anderson 1995). Die antiretrovirale Therapie des Partners soll das Infektionsrisiko mindern, Zidovudine hat gezeigt, dass es die Virusload im Ejakulat infizierter Personen vermindern kann (Anderson *et al* 1992).

4.11 Kontrazeption

Inwieweit die unterschiedlichen mechanischen und hormonellen Kontrazeptionsmethoden den Krankheitsverlauf und die Übertragung von HIV beeinflussen, soll im folgenden Kapitel geklärt werden. In der aktuellen Literatur wird besonders der Einfluss oraler Ovulationshemmer und lokal anwendbarer Spermizide kritisch diskutiert. Auf die einzelnen Methoden wird im folgenden eingegangen.

MECHANISCHE METHODEN:

Kondome

Duerr und Howe arbeiteten in einem Vergleich von vier großen Studien heraus, dass kontinuierliche Latex-Kondombenutzung höchst effizient in der Prävention der Übertragung von HIV ist. Intermittierende und Nicht-Anwendung von Kondomen hat keinen protektiven Effekt auf die Übertragung (Duerr & Howe 1995; Saracco *et al* 1993)

In einer umfangreichen Studie von Saracco *et al* wurden 305 sexuell aktive Paare über einen Zeitraum von 24 Monaten (Median) beobachtet. Das Risiko der HIV-Infektion war 6 -fach für Paare, die diskontinuierlich Kondome benutzten, im Vergleich zu Paaren, die dieses immer taten (Saracco *et al* 1993). Die Studie ermittelte sogar höhere Inzidenzraten für Frauen, die Kondome intermittierend benutzten als für Frauen, die nie Kondome benutzten. Diskontinuierlicher Gebrauch hat somit keinen Vorteil in der Prävention gegenüber dem Nichtgebrauch.

Diaphragma

Das Diaphragma überdeckt primär die Zervix. In Studien wurde nachgewiesen, dass alleine schon vaginaler HIV Kontakt zur Infektion führen kann (Kell *et al* 1992).

Die Verwendung von Diaphragmen zum Schutz vor HIV Infektion wird als ungenügend eingeschätzt (Duerr & Howe 1995).

Weibliches Kondom

Über den protektiven Effekt des weiblichen Kondoms liegen z.Zt. noch keine klinischen Studien vor. *In vitro* Testungen sind sehr erfolgversprechend verlaufen (Duerr & Howe 1995). Unterschiedliche Autoren gehen nach Betrachtung der allgemeinen Mechanik und Wirkungsweise des weiblichen Kondoms davon aus, dass der Schutzeffekt ein ähnlicher ist, wie der des Kondoms (Saglio *et al* 1996; Duerr & Howe 1995; Potts 1993). Korrekt angewendet schützt es vor Trichomoniasis (Saglio *et al* 1996).

Das weibliche Kondom ist eine Präventionsmethode gegen die Übertragung von HIV und STD's, auf deren Anwendung Frauen direkten Einfluss haben. Hohe Kosten, schlechtere Verbreitung und die optische Erfassbarkeit durch den männlichen Partner limitieren allerdings die Anwendung (Potts 1993).

Spermizide

Die Verwendung von Spermiziden (Nonoxylol-9) wird kontrovers diskutiert.

Nonoxynol-9 hat einen viruziden Effekt gegen HIV *in vitro*. In Tierversuchen an Affen und Katzen konnte der viruzide Effekt bei der Übertragung von SIV (Simian Immunodeficiency Virus) und FIV (Feline Immunodeficiency Virus) bestätigt werden (Duerr & Howe 1995).

In Studien an Menschen sind transmissionssteigernde und -verringende Effekte nachgewiesen worden. Niruthisan *et al* (1991) dokumentieren Epithelverletzungen nach hochdosierter Anwendung von Nonoxylol-9. In anderen Studien wurden erhöhte Raten von Genitalinfektionen (Candidiasis, bakterielle Vaginitis) bei den Anwenderinnen festgestellt (Potts 1993). Meyer und Anderson (1995) berichten von höheren Transmissionsraten durch Inflammationen im Genitaltrakt von Frauen. Virusbeladene seminale Leukozyten können durch bestehende Epithelverletzungen und durch das entzündlich aufgelockerte Gewebe leichter Zugang zum System erlangen.

Hormonelle Kontrazeption

Auch hinsichtlich der Verwendung hormoneller Kontrazeptiva existieren unterschiedliche Meinungen.

In der Mehrzahl internationaler Studien wird die Verwendung oraler Kontrazeptiva mit einem erhöhtem Risiko der Serokonversion assoziiert.

Als mögliche Erklärungen werden das vermehrte Auftreten von zervikaler Ektopie, chlamydialer Zervizitis, vaginaler Candidiasis sowie der direkte immunsuppressive Effekt oraler Kontrazeptiva angeführt (Duerr & Howe 1995). Eine Studie aus Kenia beobachtete 124 Prostituierte von April 1985 bis März 1987 und testete in regelmäßigen Zeitabständen den HIV-Serostatus. 83 (67%) der Frauen serokonvertierten zu HIV-1-Trägerinnen in dieser Zeit. Ein erhöhtes Risiko für die Infektion mit HIV war mit der Einnahme oraler Ovulationshemmer assoziiert, neben der Infektion mit *Chlamydia trachomatis* und genitalen Ulzera (Plummer *et al* 1991).

Saracco *et al* hingegen beschreiben ein geringeres Risiko zur Serokonversion bei Verwenderinnen oraler Kontrazeptiva. Die Autoren vermuten, dass zäherer Vaginalschleim und die Stimulation des Immunsystems mögliche präventive Effekte sind (Saracco *et al* 1993).

Der Einfluss von Sexualhormonen auf die humorale und zellvermittelte Abwehr ist noch weitgehend ungeklärt. Nach Grossman sei bei Frauen ein aktiviertes zelluläres und humorales Immunsystem zu finden. Grund hierfür seien die Sexualhormone, im Besonderen das Östrogen. Elaviertes Östrogen soll über die Basis GN Produktion die Sekretion von Prolaktin und Tymosin steigern und so die B- und T-Zellfunktion im weiblichen Organismus stimulieren (Grossman 1989).

Weitere Forschung ist notwendig, um den Einfluss oraler Kontrazeptiva näher zu klären. Wichtig erscheint besonders, ob und in wie weit die Ovulationshemmer das Immunsystem und damit den Krankheitsverlauf der HIV-Erkrankung beeinflussen.

IDU (Intra uterine device)

Die Verwendung von IDU wird mit einem erhöhten Risiko der HIV Infektion in Verbindung gebracht (Saracco *et al* 1993).

Mögliche Erklärungen dafür sind Traumatisierung des Endometriums, Epithelverletzungen, verlängerte Menses sowie die erhöhte Rate von "pelvic inflammatory disease" bei den Anwenderinnen (Duerr & Howe 1995; Farly *et al* 1992).

Sterilisation

Untersuchungen über den Einfluss chirurgischer tubarer Sterilität auf die Transmission von HIV liegen z.Zt. keine vor. Es kann weder ein positiver noch negativer Effekt angenommen werden.

HIV-Prävention und Schwangerschaftsverhütung

Kontrazeptionsmethoden, die zuverlässig ungewollte Schwangerschaften verhüten, haben keinen oder einen fragwürdigen Schutzeffekt in der Übertragung von Geschlechtskrankheiten und HIV (hormonelle Kontrazeptiva, IUD's, chirurgische Sterilisation). Kondome und Spermizide, die gegen die Übertragung von Geschlechtskrankheiten und HIV schützen, weisen einen geringen Perl Index auf.

Als sichere Präventionsmethode gegen AIDS wird von Wissenschaftlern und Gesundheitsorganisationen die konsequente Anwendung von Kondomen genannt.

Um gleichzeitig einer ungewollten Schwangerschaft sicher vorbeugen zu können, müssen Kondome mit sicheren Verhütungsmethoden kombiniert werden. Empfohlen wird die

Kombination Kondome mit oralen Kontrazeptiva oder chirurgischer Sterilisation (Saracco *et al* 1993; Duerr & Howe 1995; Riehman *et al* 1998).

Problematisch bei der Kombinationsmethode ist die Verringerung der Compliance in der Kondomanwendung. Das CDC veröffentlichte Zahlen für 1992, die darlegen, dass Frauen, die orale Kontrazeptiva einnehmen oder sterilisiert sind, weniger wahrscheinlich und kontinuierlich Kondome anwenden. Eine positive Einstellung zu Kondomen ist eng mit dem Wunsch der Schwangerschaftsverhütung verbunden (Santelli *et al* 1992; Duerr & Howe 1995).

In unserer Untersuchung kombinieren 7 Frauen eine Kontrazeptionsmethode mit hohem Pearl-Index (Orale Ovulationshemmer (3) und Tubensterilität (4)) mit der Anwendung von Kondomen, das sind 10% der Studienteilnehmerinnen. 42% der Patientinnen gaben an, Geschlechtsverkehr mit Kondomen zu praktizieren. Über die Kontinuität der Anwendung von Kondomen kann leider keine Aussage gemacht werden und damit auch nicht, ob ein sicherer Schutz gegen die Virusübertragung gegeben ist.

Die Zahl der Frauen, die hormonelle Kontrazeption betreibt, ist in unserer Untersuchung mit 9 (13%) von 67 Frauen gering. Aufgrund der geringen Zahl können keine statistisch signifikanten Aussagen zur Beeinflussung des Immunstatus und der Prävalenz von Genitalinfektionen gemacht werden. In den folgenden Kapiteln zu den Genitalinfektionen wird ein Zusammenhang zwischen Kontrazeptionsmethode und der Häufigkeit von Genitalerkrankungen diskutiert.

4.12. Menstruationsstörungen

28% der Studienteilnehmerinnen in unserer Untersuchung klagten über Menstruationsstörungen. Am häufigsten kam es zu sekundären Amenorrhöen (19%). Unregelmäßige Blutungen wurden bei 6% der Patientinnen registriert und in einem Fall lag eine Hypermenorrhoe vor.

Das Auftreten von Menstruationsstörungen wird in Studien unterschiedlich beurteilt. Auf der einen Seite wird allgemein angenommen, dass chronische Krankheiten, Gewichtsverlust und Streß-induzierte Erkrankungen häufig die Ursache für Oligo- und Amenorrhöen sind. Daher ist auch anzunehmen, dass HIV-seropositive Patientinnen unter Menstruationsstörungen leiden. Auf der anderen Seite klagten Frauen im

reproduktiven Alter häufig, und für diese Altersgruppe nicht ungewöhnlich, über Unregelmäßigkeiten im Zyklusverlauf (McCarthy & Norman 1993).

Chirgwin *et al* (1996) haben in New York 248 prämenstruelle HIV-seropositive Frauen ohne AIDS und 82 HIV-seronegative Frauen auf Menstruationsunregelmäßigkeiten untersucht. Bei den HIV seropositiven Frauen traten häufiger verlängerte Intervalle (>6 Wochen) ohne Blutung auf (8% versus 0%) und es wurden vermehrt Amenorrhoeen (>3Monate) beobachtet (5% versus 0%). Im Vergleich zum Normalkollektiv war die Häufigkeit von unregelmäßigen Zyklusverläufen und Zwischenblutungen (spottings) nicht erhöht. Menstruationsstörungen korrelierten positiv mit dem in der Vergangenheit durchgeführten Abusus von Drogen. Die Autoren vermuten, dass vor allem sozioökonomische Faktoren, mehr als die biologischen Effekte des Drogenmißbrauchs, für die Menstruationsunregelmäßigkeiten verantwortlich sind. Interessanterweise klagten die HIV-seropositiven Patientinnen signifikant weniger häufig über prämenstruelle Beschwerden und Dysmenorrhoeen (Chirgwin *et al* 1996).

Abweichend hiervon, werden in zwei Fallkontrollstudien aus London und Atlanta keine erhöhten Raten von Menstruationsstörungen bei HIV-seropositiven Frauen registriert. Die Studie von Shah *et al* mit 55 HIV-seropositiven Patientinnen konnte keine signifikanten Prävalenzunterschiede bei den Oligomenorrhoeen, Amenorrhoeen, Menorrhagien, Dysmenorrhoeen und bei der Dyspareunie feststellen. Es bestanden weder Unterschiede zwischen asymptomatischen und symptomatischen HIV-Patientinnen noch konnte eine Korrelation zwischen der CD4-Lymphozytenzahl und dem Auftreten von Menstruationsstörungen aufgezeigt werden. Ellerbrock *et al* untersuchten 197 HIV-infizierte Frauen, auch in dieser CDC-Studie konnte nicht gezeigt werden, dass die Immunsuppression einen klinisch relevanten Effekt auf das Menstruationsverhalten hat. (Shah *et al* 1994; Ellerbrock *et al* 1996).

In den drei oben genannten Studien lagen die Amenorrhoeeraten bei 5%, 0% und 7% und damit deutlich niedriger als in unserer Erhebung mit 19%. In der Studie von Chirgwin *et al* wurden nur asymptomatische HIV-Patientinnen untersucht, dieses könnte die geringe Prävalenz erklären. In den beiden anderen Studien von Shah *et al* und Ellerbrock *et al* wurden auch AIDS-Patientinnen mit eingeschlossen. Die Prävalenzraten von asymptomatischen Patientinnen und AIDS-Patientinnen unterschieden sich in den Studien jedoch nicht signifikant. Allerdings war der Anteil der Patientinnen mit CD4 Zellzahlen von unter 200 in der Londoner Studie von Shah *et al* mit 31% sehr gering, die Mehrheit der Patientinnen waren auch hier asymptomatisch (71%).

In unserer Studie hatten 67% der Patientinnen mit Amenorrhoe CD4 Helferzellzahlen von unter 200/ μ l, Patientinnen ohne Menstruationsstörungen hatten zu 25% CD4 Zahlen unter 200/ μ l. Die mittleren CD4 Helferzellzahlen unterscheiden sich in den beiden Gruppen nur geringfügig: 316/ μ l (Menstruationsstörungen) versus 359/ μ l (regelmäßiger Zyklus). Eine statistische Analyse dieser Ergebnisse wurde nicht durchgeführt.

Ob das HI-Virus einen direkten Einfluss auf die ovariellen und uterinen Funktionen hat, oder auf indirektem Wege das endokrine System beeinflussen kann, bleibt noch zu klären. In keiner der angeführten Studien konnte ein Einfluss auf die Fertilität festgestellt werden.

Genitalinfektionen bei HIV-Infektion und Menstruationsstörungen

In unserer Untersuchung von 67 HIV-seropositiven nicht schwangeren Frauen konnte kein Einfluss der beschriebenen Genitalinfektionen auf das Menstruationsverhalten festgestellt werden. Untersucht wurde der Einfluss von bakterieller Vaginose und *Candida* Vaginitis auf das Zyklusgeschehen. In der aktuellen Literatur sind Angaben zu diesem Thema zur Zeit nicht zu finden.

Medikamentöse Therapie bei HIV-Infektion und Menstruationsstörungen

In unserer Studie hatten die angewandten medikamentösen Therapien keinen signifikanten Einfluss auf die Prävalenz von Menstruationsstörungen. Interessant ist diese Fragestellung besonders in Hinblick auf die antiretroviralen Therapien (ART). Aber weder die ART noch die antibiotischen Therapien und die PCP-Prophylaxe beeinflussten die Ergebnisse. In keiner der oben erwähnten, publizierten Studien wurde der Einfluss der ART auf das Menstruationsverhalten untersucht.

4.13. Medikamentenanamnese

4.13.1. Antiretrovirale Therapie

37% der 67 Patientinnen unseres Düsseldorfer Kollektivs erhielten eine antiretrovirale Therapie. Alle Patientinnen wurden mit Medikamenten aus der Gruppe der Reversen Transkriptase-Hemmer (RTI) behandelt. 22% erhielten eine Mono-AZT Therapie und 15% eine Kombinations-AZT-Therapie, davon waren 3% Triplet-Therapien. Eine

Patientin bekam eine Mono-ddI-Therapie. Keine Patientin erhielt im Untersuchungszeitraum (Februar 1988 - März 1996) ein Präparat aus der Gruppe der modernen Protease Hemmer oder der Nicht-Nukleosid-analogen-Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI).

In den US-amerikanischen Studien von Carpenter *et al* (1986-1990) und Sha *et al* (1986-1992) aus Rode Island und Chicago mit 200 bzw. 82 Patientinnen erhielten 61% bzw. 76% der HIV-seropositiven Frauen eine antiretrovirale Therapie.

In der Überlebenszeitstudie aus San Francisco von Lemp *et al* (1981-1990) wurden 139 Krankheitsverläufe von HIV-seropositiven Frauen und 7045 von HIV-seropositiven Männern ausgewertet. Ergebnis ist, dass längere Überlebenszeiten bei Frauen wie auch bei Männern signifikant mit der Therapie von AZT und ddI assoziiert sind. Allerdings stellten die Autoren auch hier fest, dass Frauen signifikant weniger häufig antiretrovirale Therapien erhalten (60,3% vs. 71,9%) haben. Dieser Umstand wird als ursächlich für die kürzeren Überlebenszeiten bei Frauen (11,1 Monate vs. 14,6 Monate) gesehen. Nach Auffassung der Autoren ist nicht das Geschlecht an sich für das kürzere Überleben verantwortlich, sondern die schlechteren Zugangsmöglichkeiten zu gängigen, antiretroviralen Therapien.

Mercey *et al* untersuchten die Verläufe von 400 HIV-positiven Frauen in England und Irland in der Zeit von Juni '92 bis August '94. Von den 90 Frauen mit AIDS hatten 24 % niemals eine antiretrovirale Therapie erhalten. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Clark *et al* (1993). In dem von ihnen untersuchten Kollektiv (Louisiana (1/87-12/91)) erhielten nur 50% der an AIDS verstorbenen Frauen antiretrovirale Therapien. Als Gründe hierfür werden genannt: 1. Wechsel in den Therapieregimen, 2. Schwangerschaft, 3. Compliance-Probleme, 4. Intoleranz gegenüber den Medikamenten.

Die antiretrovirale Therapie wird bei Patienten mit AIDS dringlich empfohlen. Die früher übliche AZT-Monotherapie wurde zunächst für Patienten mit CD4 Zellzahlen unter 500 Zellen/ μ l vorgeschlagen. Später wurde die Empfehlung auf eine CD4-Zellzahl von 200/ μ l festgelegt. Die Anwendung der AZT-Monotherapie bei Patienten mit CD4 Zellzahlen zwischen 200-500/ μ l und bei symptomatischen Patienten mit noch gutem Immunstatus wurde kontrovers diskutiert. Die Tendenz ging dahin, Patienten mit CD4 Zellzahlen von unter 200/ μ l sowie symptomatische Patienten zu therapieren. Aufgrund der empfohlenen Kombinationstherapien und der neu entwickelten Protease-Hemmer, die sich durch bessere Verträglichkeiten, eine geringere Resistenzentwicklung und höhere antiretrovirale Aktivität auszeichnen, ist eine früh einsetzende Therapie anzustreben („hit hard and early“). Aufgrund der überlegenden Wirkung der Kombinationstherapien in der

Virusreduktion ist eine AZT-Monotherapie zum jetzigen Zeitpunkt obsolet (Staszewski & Miller 1997).

Gegenwärtig gibt es keine empfohlene CD4 Zellzahl, die den Beginn einer antiretroviralen Therapie festlegt. Als zwingende bzw. harte Indikationen für den Beginn einer Therapie gelten: 1. kontinuierlicher Abfall von CD4 Zellzahlen, unabhängig von der absoluten CD4 Zellzahl, 2. hohe (>10.000 Kopien/ml) bzw. kontinuierlich steigende Virusbelastung, 3. schwer verlaufende Primärinfektionen, 4. das Vorliegen von HIV-assoziierten Symptomen (Staszewski & Miller 1997; Herold 1998; Rockstroh & Sprengler 1999).

Für die frühe antiretrovirale Therapie sprechen auch die Beobachtungen von Cu-Uvin *et al* 1998. Sie wiesen im Genitaltrakt von antiretroviral behandelten Frauen eine geringere Viruslast (HIV-1 RNS) im Vergleich zu nicht behandelten Frauen nach. Die geringere genitale Virusload von behandelten Frauen lässt ein geringeres Übertragungsrisiko auf den sexuellen Partner bzw. das Kind vermuten.

In unserer Untersuchung haben nur 39% der Patientinnen eine antiretrovirale Therapie erhalten, 33% der Patientinnen hatten CD4 Zellzahlen unter 200/ μ l und 73% CD4 Zellzahlen unter 500/ μ l. 79% der Patientinnen wiesen HIV assoziierte Symptome auf (B und C Kategorie der CDC Klassifikation). In unserer Düsseldorfer Untersuchung wurden vornehmlich nur Patientinnen mit CD4 Zellzahlen unter 200/ μ l antiretroviral behandelt. Aus den neueren Untersuchungen und aus den Überlebenszeitstudien wird deutlich, dass die Indikation zur antiretroviralen Therapie heute großzügig und frühzeitig gestellt werden sollte.

Für die geringe Anzahl der antiretroviralen Therapien im Düsseldorfer Kollektiv sind wahrscheinlich die damaligen strengen Indikationsvorschriften verantwortlich, die eine Therapie nur bei CD4 Zellzahlen von unter 200/ μ l vorsahen sowie die geringe Compliance im Kollektiv. Die heute kaum noch bei nicht-schwangeren Frauen angewandte AZT-Monotherapie hatte den Nachteil starker Nebenwirkungen und rascher Resistenzentwicklung gegen das HI-Virus.

4.13.2. PCP-Prophylaxe

Die PCP-Prophylaxe wird allgemein bei Patienten mit CD4 Zellzahlen unter 200/ μ l empfohlen. In unserem Düsseldorfer Kollektiv haben 18% der HIV-Patientinnen eine

PCP-Prophylaxe erhalten Die Indikation zur Prophylaxe war allerdings bei 33% der Patientinnen (CD4 <200/ μ l) gegeben. Die Ursachen hierfür sind vielfältig, nicht zuletzt ist auch die mangelnde Compliance bei dieser oft schlecht zu führenden Patientinnengruppe dafür verantwortlich. In der Studie aus Chicago von Sha *et al* (1995) war der Anteil der Frauen mit PCP-Prophylaxe wesentlich höher (51%), der Anteil der Patientinnen mit CD4 Zellzahlen unter 200/ μ l lag bei 40%. Auch Mercey *et al* (1996) bemängeln in ihrer epidemiologischen Studie den geringen Anteil der englischen Patientinnen mit PCP-Prophylaxe, in ihrer Untersuchung nur 24% der Frauen mit AIDS-Diagnose.

4.14. CD 4-Lymphozytenzahl und CDC Krankheitsstadium

CD4-Lymphozytenzahl

Ein wichtiger Verlaufsparmeter von HIV-Erkrankung und AIDS ist die CD4 Zellzahl.

In unserem Düsseldorfer Kollektiv lag die mittlere CD4-Zellzahl bei 355 Zellen/ μ l. 27% der Patientinnen hatten CD4 Zellzahlen über 500/ μ l, 40% zwischen 200 und 500/ μ l und 33% von unter 200/ μ l. Werte von über 500 gelten als immunkompetent, während Werte unter 200 als immuninsuffizient gewertet werden müssen.

In der Untersuchung aus Chicago von Sha *et al* (1995) hatten 29% der Patientinnen CD4 Zellzahlen >500, 31% von 200-500 und 40% <200/ μ l. Die mittlere Zeit, bis die Zellzahl von >500 auf Werte <500/ μ l fiel, betrug 39 Monate. Die mittlere Zeit, bei Zellzahlen zwischen 200 und 500, auf Werte unter 200/ μ l zu fallen, betrug 30 Monate; bei einem jährlichen Abfall von 60 Zellen/ μ l. Die Überlebenszeit der Patientinnen mit Zellzahlen <200/ μ l lag bei 36 Monaten (Kaplan Meier-Index). Die Überlebenszeit nach initialer HIV-Diagnose betrug 59 Monate, nach AIDS-Diagnose 27 Monate.

Carpenter *et al* ermittelte eine jährliche CD4 Abfallrate von 50 (+/-160) Zellen/ μ l (Beobachtungszeitraum: 20 Monate). Mit einer Ausnahme wurde AIDS nur bei Patientinnen mit Zellzahlen unter 200 Zellen/ μ l gesehen.

Die mittlere Zellzahl der Patientinnen, die innerhalb des Studienzeitpunktes (1987-1991) starben(35 von 224), betrug in der Studie von Clark *et al* (1993) aus Louisiana 94/ μ l.

CDC Krankheitsstadium

Nach den Kriterien der Klassifikation des CDC von 1993 gehören in unserem Düsseldorfer Studienkollektiv 21% der Frauen der Kategorie A an, 55% der Kategorie B und 24% der Kategorie C. Die Kategorie B2 (CD4 Zellen: 200-500/ μ l) bildet die größte Gruppe mit 26% der Studienteilnehmerinnen. Beachtenswert ist, dass 17% der Patientinnen CD4 Zellzahlen von unter 200/ μ l haben, ohne eine AIDS-definierende opportunistische Infektion (Kategorie C) durchgemacht zu haben.

Die bis 1998 publizierten frauenspezifischen Kohortenstudien erfassen Beobachtungszeiträume vor 1993 und benutzen die damals üblichen Klassifikationssysteme, die hier nicht weiter aufgeführt werden sollen. Ein Vergleich mit diesen Studien ist deshalb nur eingeschränkt möglich.

In der Studie aus Chicago von Sha *et al* hatten 17% der 82 Patientinnen zu Beginn der Studie AIDS, 43% waren symptomatisch, hatten allerdings keine AIDS-definierende Erkrankung und 40% waren asymptomatisch. Carpenter *et al* berichtet von 44 (22%) Frauen mit AIDS bei 200 Studienteilnehmerinnen, im Ganzen waren 117 (59%) Patientinnen symptomatisch (Symptome der B und C Kategorie), der Rest der Frauen war asymptomatisch (41%).

Flanigan *et al* registrierten einen mittleren jährlichen CD4 Zellabfall von 70/ μ l. Die mittlere Zeit, in der die Zellzahl auf unter 500 absank, betrug 5 Jahre, die mittlere Zeit für den Abfall auf unter 200, war 10 Jahre nach Serokonversion (Flanigan *et al* 1992).

Die am häufigsten vorkommenden AIDS-definierenden opportunistischen Infektionen in unserem Kollektiv aus 67 Düsseldorfer Frauen waren die *Pneumocystis carinii* Pneumonie (PCP) und die Lungentuberkulose. Sie kamen zu je 31% bei den AIDS-Patientinnen vor. 25% der AIDS-Patientinnen hatten eine ösophageale Candidiasis und 13% eine CMV Retinitis. In je einem Fall wurde das Auftreten von malignen Lymphomen, einer HIV-Enzephalopathie und das Wasting Syndrom beobachtet.

In den Studien von Carpenter *et al* und Sha *et al* war die *Candida* Ösophagitis (34% bzw. 42%) die häufigste opportunistische Infektion bei Frauen mit AIDS, gefolgt von der PCP (20% bzw. 35%). Clark *et al* beobachtete in dem Kollektiv aus Louisiana am häufigsten die PCP (45%), am zweithäufigsten *Candida* Ösophagitis (25%) und am dritthäufigsten das Wasting Syndrom (11%).

Fleming *et al* verglichen alle AIDS-definierenden Erkrankungen der Patientinnen, die von 1988-1991 landesweit in den USA beim „Center for Disease Control“ gemeldet wurden. Von den 14.117 gemeldeten Frauen hatten 52% eine PCP, 20% eine ösophageale Candidiasis und 19% ein Wasting Syndrom als initialen Zustand einer AIDS-Diagnose

erlitten. Bei den Männern wurden am häufigsten PC-Pneumonien (53%) und am zweithäufigsten Wasting Syndrome (16%) registriert. Signifikant häufiger traten bei Frauen ösophageale Candididen, HPV- und CMV Erkrankungen im Vergleich zu den Männern auf (Fleming *et al* 1993).

In unserer Düsseldorfer Erhebung ist der Anteil der Tuberkulose Diagnosen mit 31% an der Gesamtzahl der AIDS Diagnosen überdurchschnittlich hoch. In der AIDS Statistik des Robert Koch Institutes (IV/98) nimmt die TBC einen Anteil von 9% an der Gesamtzahl der opportunistischen Infektionen bei beiden Geschlechtern ein. Beim weiblichen Geschlecht ermittelten Fleming *et al* nach Auswertung der CDC Daten einen Anteil der TBC von 5%, bei den Männern lag er bei 9%.

Zwei der fünf TBC-Patientinnen unseres Düsseldorfer Kollektivs kamen aus TBC endemischen Pattern II Gebieten, zwei betrieben intravenösen Drogenabusus. Dies könnten mögliche Gründe für die hohe Prävalenz in unserem Kollektiv sein. Abschließend ist dieses allerdings nicht zu klären. Kliniker sollten sensibilisiert sein für das häufige Auftreten der TBC im Düsseldorfer Kollektiv.

Die ermittelte Häufigkeiten der PCP und der *Candida* Ösophagitis befinden sich Rahmen der ermittelten Häufigkeiten anderer Kohortstudien (Sha *et al* 1995; Carpenter *et al* 1991; Clark *et al* 1993).

37% der symptomatischen Frauen in unserer Studie hatten gynäkologische Probleme. Vulvovaginale Hefepilzinfektionen wurden unter den klinischen Symptomen der B-Kategorie am häufigsten beobachtet. Als zweithäufigste gynäkologische Komplikation traten zervikale Dysplasien auf. Eine Patientin hatte einen Tuboovarialabszeß.

Sha *et al* berichten bei 41% der Frauen ihres Kollektivs von gynäkologischen Komplikationen. Die dominierende Häufigkeit von gynäkologischen Symptomen bei den HIV-infizierten Frauen wird von verschiedenen Autorentams bestätigt (Carpenter *et al* 1991; Clark *et al* 1993; DeHovitz 1995; Korn & Landers 1995; Jay 1993, Allen & Marte 1992; Smeltzer & Whipple 1991).

GENITALINFEKTIONEN:

4.15. CANDIDA VULVOVAGINITIS

4.15.1. Prävalenz

In der vorliegenden Arbeit ist die Prävalenz für vulvovaginale *Candida* Mykosen im HIV-seropositiven weiblichen Kollektiv 39%.

In den Kohortstudien aus Rhode Island, Chicago, Louisiana, Pavia (Italien) und New York wurden Prävalenzraten von jeweils 44,5%, 32%, 35%, 62% und 36% ermittelt. In den drei erstgenannten Studien wurde die Häufigkeit der vaginalen Candidose mit der Häufigkeit des Auftretens anderer HIV-assoziiierter Erkrankungen verglichen. In allen drei Untersuchungen war die vaginale Candidainfektion die häufigste HIV-assoziierte Erkrankung (Carpenter *et al* 1991; Sha *et al* 1995; Clark *et al* 1993; Spinillo *et al* 1994 (2); Duerr *et al* 1997). Spinillo *et al* verglichen 84 HIV-seropositive und 384 HIV-seronegative Patientinnen hinsichtlich der Prävalenz der vaginalen *Candida* Infektionen. Die Prävalenz war bei den HIV-infizierten Frauen signifikant erhöht (61,9% versus 32,3%). Die HIV-seropositiven Frauen waren häufiger oral und rektal mit *Candida* kolonisiert. Schließlich war die Zeitspanne, in der die vaginalen Infektionen rezidierten, bei den HIV-infizierten Frauen signifikant kürzer im Vergleich zu den Nicht-Infizierten (Spinillo *et al* 1994 (2)).

Carpenter *et al* (1991), Rhoads *et al* (1987) und Iman *et al* (1990) arbeiteten heraus, dass die vaginale Hefepilzinfektion das häufigste Erstsymptom einer HIV-Infektion ist und als Indikatorkrankheit gewertet werden kann. In der Rhode Island Studie traten die Symptome 6 Monate bis 3 Jahre vor Diagnosestellung der HIV Infektion auf und waren während des gesamten Krankheitsverlaufs ein immer wiederkehrendes Problem. Das Auftreten einer vaginalen Candidainfektion scheint eine Veränderung in den lokalen immunologischen Prozessen zu signalisieren, wie unsere Arbeiten an den Zervikovaginalsekreten gezeigt haben.

4.15.2. Immunstatus und vulvovaginale Candidiasis

Ein Merkmal von Vaginalcandidosen bei HIV ist im Gegensatz zu anderen opportunistischen Erkrankungen, ihr frühes Auftreten im Krankheitsverlauf, d.h. im noch wenig immunsupprimierten Zustand (Carpenter *et al* 1991). Iman *et al* (1990) sprechen sogar

vom klassischen Auftreten der vaginalen Mykosen bei CD4 Zellzahlen über 500 Zellen/ μ l.

Duerr *et al* (1997) hingegen untersuchten 223 HIV-seropositive und 289 HIV-seronegative Patientinnen und kommen zu abweichenden Ergebnissen. Sie registrierten keine höheren Prävalenzraten bei HIV-positiven Frauen mit noch hoher CD4-Zellzahl (CD4 >500 Zellen/ μ l) gegenüber HIV-negativen Frauen. Erhöhte vaginale Infektionsraten wurden erst bei Frauen mit CD4 Zellzahlen von unter 200/ μ l entdeckt. Bei diesen Frauen war das Risiko 3-4 fach gegenüber den immunkompetenten (CD4 >500 Zellen/ μ l) Frauen, HIV positiv wie HIV-negativ, erhöht. Williams *et al* (1998) kamen zu ähnlichen Ergebnissen. Sie untersuchten 184 HIV-positive Frauen, bei einer Prävalenz von 35% im Kollektiv war das Auftreten von klinisch relevanten *Candida* Vaginitis Episoden eng mit CD4 Zellzahlen kleiner 100 / μ l assoziiert.

Aus unseren Ergebnissen lässt sich kein Einfluss der CD4-Lymphozytenzahl auf die Prävalenz von vaginalen Mykosen ableiten. Bei Frauen mit niedriger CD4 Zellzahl traten nicht signifikant vermehrt vaginale *Candida* Infektionen auf. Allerdings hatte die Mehrheit der Frauen mit positiver *Candida* Kultur CD4 Zellzahlen von 200-500/ μ l (57%). 13% hatten CD4 Zahlen von über 500 und 30% von unter 200/ μ l. Die mittlere CD4 Zellzahl betrug bei den Frauen mit positivem Befund 313 Zellen/ μ l und bei den Frauen mit negativem Befund 379 Zellen/ μ l. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant.

Sha *et al* errechneten mittlere CD4 Zellzahlen bei Patientinnen mit vaginaler Candidose von 279 Zellen/ μ l, 8 von 26 Patientinnen mit Candidose hatten Zellzahlen über 500/ μ l.

Spinillo *et al* (1994 (2)) berichten von signifikant höheren CD4 Zahlen bei den Patientinnen mit Vaginose im Vergleich zu denen ohne positiven *Candida* Befund. Zudem ermittelten die Autoren eine Korrelation zwischen den Zeitabständen der einzelnen *Candida* Episoden und dem Immunstatus. Bei Frauen mit reduziertem Immunstatus waren die Zeitabstände zwischen den Episoden signifikant verkürzt. Die Tabelle 52 gibt eine Übersicht über die Arbeiten zum Thema: „Vulvovaginale Candidiasis bei HIV-Infektion“.

Interessant ist die Beobachtung, dass dem Auftreten von Vulvovaginalen Candidosen rasch schwerwiegendere opportunistische Infektionen mit parallel abfallenden CD4 Zahlen folgten. Die vulvovaginale Candidose scheint ein früher Indikator einer Immundysfunktion bei HIV-Infektion zu sein (Rhoads *et al* 1987; Brady *et al* 1996). Brady *et al* vermuten eine Beeinträchtigung der dominierenden, zellvermittelten Immundefunktion noch vor Abfall der eigentlichen CD4-Zellzahl.

Tabelle 52*Veröffentlichungen zu Vulvovaginaler Candidiasis bei HIV-infizierten Frauen*

Autor und Jahr	Population	HIV-seropositive Frauen mit VVC	HIV-seronegative Frauen mit VVC	Association zum Immunstatus	CD4 Zellzahl, bei der die VVC am häufigsten auftrat
Rhoads <i>et al</i> (1987)	HIV-seropositive Frauen	24% (7/29)	NU	NU	(* 90)
Iman <i>et al</i> (1990)	Frauen, die eine AIDS-Klinik frequentierten	50% (33/66)	NU	ja	>500 (*506)
Carpenter <i>et al</i> (1991)	HIV-seropositive Frauen, die eine AIDS-Klinik besuchte	45% (89/200)	NU	NU	200-500
Clark <i>et al</i> (1993)	HIV-seropositive Frauen, die eine HIV-Ambulanz aufsuchten	35% (78/224)	NU	ja	<200
Spinillo <i>et al</i> (1994)	Pat. mit Symptomen der Vaginitis	62% (52/84)	32% (124/384)	ja	-
Sha <i>et al</i> (1995)	HIV-seropositive Frauen, die eine HIV-Ambulanz aufsuchten	32% (26/82)	NU	nein	(*279)
Duerr <i>et al</i> (1997)	HIV-seropositive Frauen, die die Ambulanzen zweier Kliniken aufsuchten	36% (81/223)	25% (72/289)	ja	<200

NU= nicht untersucht VVC= Vulvovaginale Candidose

*= mittlere CD4 Zellzahl / μ l aller Pat mit VVC

Mögliche Beeinträchtigungen der Immunfunktion noch vor Abfall der CD4 Zellen können sein: Veränderungen im Antigen-„Processing“, im Zytokinlevel lokal, systemisch, in der Einleitung der Apoptosis aktivierter T-Lymphozyten, in der Erweiterung des „Subsets“ zytolytischer CD8-Lymphozyten und in der erhöhten Rate der Virusreplikation in Wirtszellen (Brady *et al* 1996).

Rhoads *et al* legten dar, dass *Candida*-Infektionen bei HIV-positiven Frauen ein erhöhtes Risiko der rapiden Entwicklung zu AIDS darstellen. Während der 30-monatigen Beobachtungszeit entwickelten 86% der Frauen mit persistierender *Candida* Vaginitis andere schwerwiegendere opportunistische Infektionen und alle Frauen mit AIDS starben innerhalb dieses Zeitraumes. Im Gegensatz dazu entwickelte keine der 22 Frauen ohne vaginale Infektion AIDS. Rezidivierende bzw. persistierende vaginale *Candida*-Infektionen refraktär gegenüber den üblichen Therapien stellen somit einen Indikator für schwere immunsupprimierte Zustände und ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium dar (Rhoads *et al* 1987).

Die Frage, ob die durch HIV induzierte Immunsuppression das Auftreten von vaginalen *Candida* Infektionen fördert, wird sehr kontrovers beurteilt. Aus den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit und aus eigenen Untersuchungen am Leahi Hospital in Hawaii und nach Meinung der meisten Autoren kommen vaginale Candidosen vornehmlich bei CD4 Zellzahlen von 200-500/ μ l vor, d.h. der Zustand entspricht nicht dem einer schweren Immunsuppression sondern lediglich einer moderaten bis leichten Defizienz. Fidel macht für die widersprüchlichen Ergebnisse Ungenauigkeiten im Studiendesign verantwortlich. Problematisch in einigen Studien war die Selbstdiagnose der *Candida* Vaginitis ohne kulturellen Befund, zudem verursachte die Selbsttherapie durch nicht rezeptpflichtige Antimykotika Ungenauigkeiten bei den anamnestischen Angaben. Der Vergleich zwischen HIV-seropositiven und seronegativen Frauen verlangt ein Studiendesign, das sogenannte „matched pairs“ bildet und nach Alter und individuellen Risikofaktoren kontrolliert (Fidel 1998).

Das sehr frühe Auftreten der vaginalen Infektionen im Rahmen einer HIV-Erkrankung sollte Ärzte sensibilisieren, bei Frauen mit häufig rezidivierenden Infektionen und besonders mit Zuständen, die refraktär gegenüber den üblichen Therapien sind, einen HIV-Test durchzuführen. Die HIV-Infektion bei Frauen wird häufig viel zu spät erkannt. *Candida* Vaginitis als Indikatorkrankheit zu begreifen, kann helfen, frühzeitig im Konsultationsprozeß an eine HIV Infektion zu denken und entsprechend früher den Serostatus zu testen.

4.15.3. Sooranamnese und Vulvovaginale Candidiasis

Die Schwere und Lokalisation der Infektion ist eng mit dem Grad der Immunsuppression verknüpft. In schwer immunsupprimierten Patientinnen kann die Infektion von vaginal nach oral-pharyngeal und ösophageal bis in den Magen wandern (Smeltzer & Whippel 1991).

Imam *et al* (1990) ermittelten in ihrer Kohortstudie mittlere CD4 Zahlen von 506/ μ l für Patientinnen mit vaginaler Candidiasis, von 230/ μ l bei oropharyngealer und von 30/ μ l bei ösophagealer Candidiasis. Sie sprechen vom „Hierarchical Pattern“ der mukosomalen *Candida* Infektionen und dem klassischen Auftreten der vulvovaginalen Candidosen bei CD4 Zahlen von über 500. In der Untersuchung von Rhoads *et al* (1987) hatten alle Frauen mit vaginaler Mykose auch einen oralen Befall, die mittlere CD4-Zellzahl der betroffenen Patientinnen betrug in dieser Untersuchung 90 Zellen/ μ l und liegt weit unter den Zellzahlen anderer Autoren.

Aus dieser These von Imam *et al* könnte man umgekehrt die Schlußfolgerung ziehen, dass Frauen mit oraler Candidiasis auch an vaginalen Infektionen leiden. In unserer Düsseldorfer Untersuchung konnte kein Zusammenhang zwischen positiver Soor-Anamnese und dem häufigeren Auftreten einer vulvovaginalen Candidiasis ermittelt werden. Prozentual zeigten die Patientinnen mit positiver Sooranamnese häufiger negative vaginale *Candida* Befunde und mit negativer Sooranamnese entsprechend häufiger positive vaginale *Candida* Befunde. Diese Unterschiede verhielten sich allerdings statistisch nicht signifikant.

4.15.4. Medikamentöse Therapien und vulvovaginale Candidiasis

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob die bei HIV üblicherweise angewandten Medikamente einen Einfluss auf die Prävalenz vaginaler Hefepilzinfektionen haben. Es hat sich gezeigt, dass weder die antiretrovirale Therapie noch die PCP-Prophylaxe und die antibiotische Therapie die Anzahl positiver Befunde erhöhte. Überraschenderweise kam es unter allen aufgeführten Therapien prozentual zu weniger häufigen positiven *Candida* Befunden. Diese Unterschiede erwiesen sich als statistisch nicht signifikant und müssen als zufällig angesehen werden.

Untersuchungen über den Einfluss antiretroviraler und antibiotischer Therapien auf die Prävalenz von vaginalen *Candida* Infektionen bei HIV liegen zur Zeit noch nicht vor.

In Untersuchungen an nicht-HIV-infizierten Kollektiven wurden häufiger vaginale *Candida* Infektionen nach und während systemischer Antibiotika Therapie beobachtet (Gough *et al* 1985; Reed 1992; Sobel 1993).

In der Untersuchung von Gough *et al* zeigten Frauen, die im vorangehenden Monat unter einer Antibiotika Behandlung standen, deutlich mehr positive Befunde von *Candida albicans* auf. Sobel und Chaim berichten, dass die systemische und auch die topische Anwendung von Antibiotika die normale protektive Flora beeinträchtigen. Der geschädigte Resistenzmechanismus der normalen Flora scheint die Ausbreitung von *Candida* und damit die Pathogenität des Pilzes erst zu ermöglichen. Besonders Breitspektrumantibiotika wie Tetrazykline, Ampicillin und Cephalosporine sollen mit dieser Nebenwirkung belastet sein (Sobel & Chaim 1996).

4.15.5. Kontrazeption und Vulvovaginale Candidiasis

Die Kontrazeptionsmethode (Kondome und Ovulationshemmer) hatten in unserem Düsseldorfer Kollektiv keinen Einfluss auf die Befundshäufigkeit von *Candida*.

Auch in der Untersuchung von Spinillo *et al* (1994 (2)) konnten keinen unterschiedlichen Prävalenzraten in Hinblick auf HIV assoziierte Symptome bei den Kontrazeptionsmethoden Pille, Kondome, natürliche oder keine Kontrazeption im Vergleich zu HIV-seronegativen Frauen festgestellt werden.

Der Einfluss der hormonellen Kontrazeption auf die Entstehung und Persistenz von *Candida*-Infektionen wird kontrovers diskutiert. Die Mehrheit der Autoren vertreten die Auffassung, dass unter oraler Kontrazeption, insbesondere bei östrogenbetonten Präparaten, eher mit einer Mykose als unter anderen Kontrazeptionsmethoden zu rechnen ist (Sobel 1993; Odds 1988; Gough *et al* 1985). Dennerstein konnte zeigen, dass Ovulationshemmer ohne zusätzliches Östrogen die Zahl der symptomatischen *Candida*-Infektionen nicht erhöhte. Allerdings wurde in seiner Studie eine positive Diagnose rein klinisch, auf den Boden von Symptomen und makroskopischen Aspekt gestellt (Dennerstein 1998). Auch Davidson und Oates (1985) konnten in ihrer Londoner Untersuchung von 1363 Frauen orale Kontrazeptiva nicht als Risikofaktor für *Candida*-Infektionen ermitteln.

Die gegensätzlichen Tendenzen in den zitierten Veröffentlichungen sind wahrscheinlich durch unterschiedliche Östrogengehalte in den angewandten oralen Kontrazeptiva

begründet. Das Risiko einer Vaginalcandidose scheint erst ab einer bestimmten Östrogenkonzentration anzusteigen (Gough *et al* 1985).

Die sexuelle Übertragung kann eine mögliche Infektionsquelle für *Candida albicans* sein, scheint aber nicht der Hauptübertragungsweg zu sein (Sobel 1993; Spinillo 1993). Trotzdem könnte die Verwendung von Kondomen einen möglichen Schutz vor Reinfektionen liefern. *Candida albicans* wurde bei 5-36% der klinisch asymptomatischen Partner von Frauen mit *Candidakolpitis* (meist im Sulcus coronarius) nachgewiesen (Sobel 1985). Dabei liegen bei beiden Partnern meistens identische *Candida*-Stämme vor (Horowitz *et al* 1987). Alle von Horowitz *et al* (1987) untersuchten Frauen konnten nach Eliminierung des Erregerreservoirs beim Partner geheilt werden.

In den Vordergrund der Suche nach den Infektionsursachen für die *Candida* Vaginitis tritt auch vermehrt die These der Autoübertragung. Ein intestinales Reservoir kann als Quelle zur Reinfektion von rektal nach vaginal dienen (Sobel 1993). Eine defiziente zelluläre Abwehr (wie bei HIV-Infektion gegeben) könnte diesem Mechanismus Vorschub leisten und die in Schach gehaltene *Candida* Population wuchern lassen.

4.16. BAKTERIELLE VAGINOSE

Die bakterielle Vaginose ist eine Infektion des unteren Genitaltraktes und gilt als Hauptursache für den *Flour vaginalis* (Holmes 1990; Hillier & Holmes 1990). Bis Anfang der 90'er Jahre fand die bakterielle Vaginose im klinischen Alltag wenig Berücksichtigung, heute gilt sie als die häufigste Ursache der Vaginitis (Sobel 1990). Trotz hoher Prävalenzen in einigen Kohortenstudien hat die Diskussion um die bakterielle Vaginose bei HIV-seropositiven Patientinnen nur einen geringen Stellenwert. Als Hauptinfektionserkrankungen im Genitalbereich gelten *Candida* Vaginitis, PID und Infektionen mit HPV. In der Mehrheit der veröffentlichten Studien zu „HIV und Frauen“ bleibt die bakterielle Vaginose unberücksichtigt, obgleich eine HIV-transmissionssteigernde Wirkung von nicht-ulzerativen Genitalinfektionen bekannt ist und die bakterielle Vaginose als prädisponierend in der Entstehung des „Pelvic Inflammatory Disease“ gilt (Holmes 1990; Hook 1995).

Die bakterielle Vaginose beschreibt einen gestörten Zustand der normalen vaginalen Mikrobiologie. Massives Überwuchern von vorwiegend anaeroben Bakterien ist mit einer Reduktion von *Lactobacillus* Spezies verbunden. Besonders *Bacteroides* Arten,

Peptostreptokokken sowie *Gardnerella vaginalis* und *Mobiluncus* Spezies gelten als ursächlich für die bakterielle Vaginose. Pathogenetisch soll die exzessive Produktion von Polyaminen der Anaerobier für den Fluor vaginalis verantwortlich sein. Wenn *Gardnerella vaginalis* an die Zellwand von Epithelzellen bindet, entsteht das typische Bild der sogenannten „Clue cells“. Eine dichte Auflage von gramlabilen Stäbchen sorgt für ein granuläres bzw. punktiertes Aussehen. Die Reduktion der Laktobazillen führt zum Anstieg des vaginalen pH-Wertes (Sobel 1990; Hillier & Holmes 1990; Cook *et al* 1992; Saidi *et al* 1994).

Zum sicheren Nachweis einer bakteriellen Vaginose werden herangezogen (Eschenbach *et al* 1988; Sobel 1990):

1. stark verstärkter weißer, homogener Ausfluß
2. Vaginalsekret pH >4,5
3. positiver Amintest
4. Clue cells

Wichtig ist auch der direkte Nachweis von gram-variablen „Kokkenbazillen“ (besonders *Bacteroides* Spezies und *Gardnerella vaginalis*) im Ausstrichmaterial bei gleichzeitig reduzierter Zahl von Laktobazillen (Saidi *et al* 1994; Hillier & Holmes 1990). Saidi *et al* beschreiben die Gramfärbung von gram-variablen Bazillen als eine besonders sensitive und spezifische Methode. Der Nachweis korreliert mit der Präsenz von Clue cells und war ein hoch sensibler Marker für Anaerobier. Im Vergleich zum kulturellen Nachweis bestand eine größere Spezifität und ein höherer Vorhersagewert.

Auch der Nachweis von Mykoplasmen wird mit der bakteriellen Vaginose assoziiert. Ob Mykoplasmen ursächliche pathogene Organismen sind, oder aufgrund der veränderten vaginalen Bedingungen durch die Anaerobier (symbiotische Beziehung) besser gedeihen, ohne einen klinische Relevanz zu haben, ist Gegenstand der Diskussion (Sobel 1990; Hillier & Holmes 1990).

4.16.1. Prävalenz

In dem hier untersuchten Düsseldorfer HIV-seropositiven Kollektiv konnten insgesamt 25 (37%) positive Befunde einer bakteriellen Vaginose gestellt werden. Der Nachweis von Mykoplasmen wird separat angeführt.

In den großen amerikanischen Studien aus Rhode Island, Chicago, Louisiana zu „HIV bei Frauen“ wurde der Nachweis von bakteriellen Vaginosen nicht geführt.

Zum Zeitpunkt der Fertigstellung dieser Arbeit lagen nur zwei Publikationen zu diesem Thema vor. In der Untersuchung aus London mit 61 HIV-seropositiven Studienteilnehmerinnen hatten $\frac{1}{3}$ der Frauen vaginale Infektionen, wiederum $\frac{1}{3}$ hiervon (11%) Infektionen mit Anaerobiern und/oder *Gardnerella vaginalis*. Der Rest der vaginalen Infektionen wurde durch *Candida albicans* verursacht (McCarthy & Norman 1993). In einer US-amerikanischen Multicenter Studie mit 382 HIV-seropositiven Frauen hatten 31% der Frauen eine bakterielle Vaginose, 10% eine *Candida* Vaginitis und 10% eine Trichomoniasis (CuUvin *et al* 1995; CuUvin *et al* 1996).

Hillier und Holmes fassen in ihrem epidemiologischen „review“-Artikel zusammen, dass die Prävalenzen stark vom Untersuchungskollektiv abhängig sind. Sie beschreiben Häufigkeiten von 24-37% für Patientinnen städtischer „STD“-Kliniken. Hingegen lag die Prävalenz bei 19% für Frauen, die sich einer Routinediagnostik bei ihren niedergelassenen Gynäkologen unterzogen (Hillier & Holmes 1990). In einer Düsseldorfer Untersuchung mit 311 Prostituierten wurden 8% positive Befunde ermittelt (Schroers, Doktorarbeit 1993). Wichtig bei der Beurteilung von Prävalenzen ist auch die Berücksichtigung der Diagnosemethode. Unterschiede können sich zwischen klinisch, mikroskopisch und kulturell gestellten Diagnosen ergeben.

Die in unserer Untersuchung ermittelte Prävalenz von 37% ähnelt der von CuUvin *et al* (1996) ermittelten Häufigkeit von 31%. Sie liegt aber deutlich über 10% nach der Untersuchung von McCarthy & Norman (1993). Deutlich höher ist auch die Häufigkeit im Vergleich zum HIV-negativen Düsseldorfer Prostituierten Kollektiv mit 8%. Es scheint, dass die HIV Infektion für das Auftreten von bakteriellen vaginalen Infektionen sensibilisiert. Cohen *et al* konnten in einer Studie mit 144 thailändischen Prostituierten einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer bakteriellen Vaginose und HIV-Infektion feststellen. Klinisch als auch per Gramfärbung diagnostizierte Vaginosen waren signifikant häufiger mit HIV-Seropositivität vergesellschaftet. Ob die HIV Infektion zur Veränderungen in der Vaginalflora führt oder ob die bakterielle Vaginose als Kofaktor in der Transmission von HIV fungiert, bleibt spekulativ (Cohen *et al* 1995). Untersuchungen an amerikanischen schwangeren Kollektiven (n=724) und an ländlichen ugandischen Frauen (n=4718) konnten ebenfalls eine starke Assoziationen zwischen HIV-1 und bakterieller Vaginose herstellen (Royce *et al* 1999; Sewankambo *et al* 1997). Die Autoren vermuten, dass das bei bakteriellen Vaginosen veränderte Vaginalmilieu, besonders der Verlust von Laktobazillen, den Organismus für die Aufnahme von HIV empfindlicher macht. Wenn dieses der Fall wäre, würden die gezielte Behandlung von bakteriellen Vaginosen die Übertragung von HIV vermindern

(Sewankambo *et al* 1997; Mayaud 1997). Weitere Studien, die den Einfluss von HIV auf die Entstehung von bakteriellen Vaginosen untersuchen und umgekehrt, sind dringend notwendig, um derartige Thesen abschließend zu klären.

4.16.2. CD4-Lymphozytenzahl und bakterielle Vaginose

In unserer Untersuchung hatten 48% der HIV-seropositiven Frauen mit bakterieller Vaginose CD4 Zellzahlen über 500/ μ l. Die Frauen ohne bakterielle Vaginose hatten nur zu 15% Zellzahlen über 500. Die mittlere CD4 Zellzahl lag bei den Patientinnen mit bakterieller Vaginose bei 465, ohne bakteriellen Befund bei 291/ μ l. Statistisch ($p=0,0228$) ist das Auftreten von bakteriellen Vaginosen in unserem Kollektiv signifikant vom Immunstatus abhängig. Positive Befunde werden häufiger bei Zellzahlen über 500/ μ l gesehen und treten somit gehäuft bei noch relativ gutem Immunstatus auf.

Im Vergleich trat die *Candida* Vaginitis tendenziell gehäuft bei CD4 Zellzahlen zwischen 200-500/ μ l auf. Beide Vaginitis Zustände tendieren dazu bei noch gutem bzw. moderat supprimierten Immunstatus aufzutreten. In der Mehrzahl der Untersuchungen (Iman *et al* 1990, Rhoads 1987; Carpenter *et al* 1991; Sha *et al* 1995) wird die *Candida* Vaginitis mit moderat beeinträchtigtem Immunstatus in Verbindung gebracht (200-500 bzw. >500 Zellen/ μ l). Das frühe Auftreten der Vaginitiden im HIV-Krankheitsprozess lässt vermuten, dass frühe HIV-bedingte Veränderungen im Immunsystems (T_H1 - T_H2 Switching), das vaginale mukosomale Abwehrsystem und/oder die vaginale Mikrobiologie in der Form beeinträchtigen, dass fakultativ pathogene Erreger die normale Flora überwuchern können. Denkbar zur Einleitung des Krankheitsprozesses wäre auch eine direkte Interaktion von vaginalem Virus mit Bakterien und Pilzen. Weitere Studien sind dringend notwendig, um die HIV bedingten lokalen immunologischen Veränderungen zu analysieren, die die Entstehung von bakteriellen Vaginosen begünstigen.

4.17. MYKOPLASMEN UND UREAPLASMEN

Mycoplasma hominis und *Ureaplasma urealyticum* sind beides Mykoplasmen Arten und werden häufig zusammen unter ähnlichen Bedingungen im Urogenitaltrakt gefunden. Sie

sind nicht Erreger charakteristischer Krankheitsbilder, sondern sind zu einem wechselnden Prozentsatz an der Genese unspezifischer Erkrankungen mit unterschiedlicher Ätiologie, aber gleicher Symptomatik beteiligt. Beide Erreger gelten als fakultativ-pathogene Keime, die häufig den Urogenitaltrakt besiedeln und dort, unter nicht näher bekannten Umständen Erkrankungen hervorrufen. *U. urealytikum* ist dabei durch seine Wachstumsbedürfnisse besonders für das Milieu des Harntraktes geeignet. Im Genitaltrakt des Mannes ist *U. urealytikum* als Erreger der nicht-gonorrhöischen Urethritis und Prostatitis bekannt (Bredt 1994 (2)).

Im weiblichen Genitaltrakt wurde *U. urealytikum* und *M. hominis* aus Material von tubo-ovariellen Abszessen, Douglas-Abszessen, bei Bartholinitis, Salpingitis, Puerperalfieber, Infektionen *post abortum* sowie milden Septikämien nach Aborten und Geburt isoliert (Glatt *et al* 1990; Bredt 1994 (2)). Im weiblichen Genitaltrakt tritt *M. hominis* als Krankheitserreger stärker in den Vordergrund als *U. urealytikum*. Bei den bakteriellen Vaginosen und besonders beim Pelvic Inflammatory Disease ist *M. hominis* häufig nachweisbar. Eine ätiologische Beteiligung der Mykoplasmen am Krankheitsprozeß gilt als nicht gesichert und wird kontrovers diskutiert. Die Mehrheit der Autoren hält eine ursächliche Beteiligung, bzw. eine fördernde Eigenschaft im Krankheitsprozeß (Kofaktor) für wahrscheinlich (Glatt *et al* 1990; Luton *et al* 1994; Taylor-Robinson 1998).

4.17.1. Prävalenz

Der Nachweis auf Mykoplasmen erfolgte in unserer Untersuchung durch Kultur. Der Test wurde nur als positiv bewertet, wenn mehr als 1000 koloniebildene Einheiten (KBE) nachweisbar waren. Trotz der noch nicht ganz geklärten ätiologischen Bedeutungen von Mykoplasmen und Ureaplasmen gehen wir davon aus, dass von der mikrobiologischen Veränderung der Vaginalflora, mit gleichzeitiger Dominanz der genitalen Mykoplasmen und Ureaplasmen ein Krankheitsprozeß ausgeht.

Ein positiver Nachweis von *Mycoplasma hominis* konnte bei 5 (8%) Patientinnen erhoben werden. 13 (20%) der Patientinnen hatten positive *Ureaplasma urealytikum*-Kulturen.

Aufgrund der unterschiedlichen Verfahren zum Nachweis von Mykoplasmen und Ureaplasmen können die Ergebnisse der einzelnen Studien nur eingeschränkt verglichen werden. Zudem liegen zur Zeit noch keine Untersuchungen vor, die die Prävalenz von

genitalen Mykoplasmen und Ureaplasmen in HIV-seropositiven Kollektiven ermittelt haben.

In einer Untersuchung aus Wien mit 31.763 nicht explizit HIV-seropositiven Patientinnen einer Ambulanz für STD's fanden sich 32,4% positiv kulturelle Nachweise für *Ureaplasma urealytikum* und 6,8% für *Mycoplasma hominis*. Allerdings ist dieser Untersuchung kein bestimmter Grenzwert an koloniebildenden Einheiten entnehmbar. *Ureaplasma urealytikum* erwies sich als der häufigste Keim im menschlichen Urogenitaltrakt. Die Besiedlung von *Mycoplasma hominis* war häufiger bei Frauen, die gleichzeitig eine sexuell übertragbare Krankheit aufwiesen. Gemeinsam mit einer Infektion mit *Neisseria gonorrhoeae* oder *Chlamydia trachomatis* sowie bei bakterieller Vaginose und Trichomoniasis war *Mycoplasma hominis* signifikant häufiger im Vaginalsekret nachweisbar (Koch *et al* 1997).

In schwangeren Kollektiven lag die Prävalenz bei 79% bzw. 41% für *Ureaplasma urealytikum* und *Mycoplasma hominis*. Der Nachweis wurde in dieser Untersuchung allerdings mit einem Testkit durchgeführt, der biochemische Eigenschaften der Erreger testet und hoch sensitiv war (Luton *et al* 1994). Dies macht deutlich, wie wenig vergleichbar die einzelnen ermittelten Prävalenzen sind. Glatt *et al* sprechen von Kolonisationsraten von 21-53% für *Mycoplasma hominis* und 53-76% für *Ureaplasma urealytikum* ohne Hinweis auf die verwendete Nachweismethode (Glatt *et al* 1990).

Die Prävalenz in unserem HIV-seropositiven Kollektiv scheint ähnlich zu der Häufigkeit in nicht HIV-seropositiven Kollektiven (wie bei Koch *et al* 1997) zu sein. In unserer Untersuchung wurde allerdings ein Grenzwert berücksichtigt (>1000 KBE), deshalb könnte die Anzahl positiver Befunde im Vergleich zu anderen Studien zu niedrig ausfallen.

4.18. CHLAMYDIEN

Chlamydia trachomatis gilt als einer der Haupterreger der Adnexitis bei HIV-seropositiven Frauen (Spinillo *et al* 1994 (1); Sperling *et al* 1991). Neben u.a. *Neisseria gonorrhoeae* verursachen Chlamydien diese Infektionen des oberen Genitaltakts, die mit Befall von Endometrium, Adnexen und/oder anliegenden Strukturen verbunden sind. Daneben können genitale *Chlamydia trachomatis* Infektionen auch Zervitiden und

Urethriden hervorrufen. Häufig bleibt die Kolonisation mit Chlamydien allerdings symptomlos oder symptomarm (Bredt 1994 (1); Weström & Mardh 1990).

Die Besiedlung mit Chlamydien ist eng mit sexueller Aktivität verbunden. Die Prävalenzen in nicht-HIV-seropositiven Kollektiven betragen 3-5% bei asymptomatischen Frauen, die routinemäßig ein gynäkologische Ambulanz aufgesucht haben, bis zu 20% bei symptomatischen Patientinnen einer STD-Klinik und 5-7% in schwangeren Kollektiven (kulturelle Befunde) (Stamm & Holmes 1990). In Studien an afrikanischen Prostituierten-Kollektiven wurden asymptomatische Kolonisationsraten von 29 und 31% ermittelt (Nachweis per ELISA aus Abstrichmaterial) (Alary *et al* 1996; Vuylsteke *et al* 1993).

Die Prävalenz ist am höchsten bei Frauen im Alter zwischen 15 und 21 Jahren. Hingegen steigt der Nachweis von anti-chlamydialen Antikörpern bis zum 30-ten Lebensjahr stetig an und erreicht bei 50% der Frauen den Plateau-Wert (Stamm & Holmes 1990).

4.18.1. Prävalenz

In den Untersuchungen unseres Düsseldorfer HIV-seropositiven, nicht-schwangeren Kollektivs konnte per Kultur kein positiver Befund erhoben werden. Von den insgesamt 25 getesteten Patientinnen hatten 48% IgA Antikörper und 60% IgG Antikörper gegen *Chlamydia trachomatis*. 72% hatten entweder einen positiven IgA oder IgG Test. Nur der Nachweis von IgA Antikörpern, ohne dass IgG Antikörper vorlagen, war bei 12% gegeben. Umgekehrt nur IgG, ohne dass IgA Antikörper präsent waren, war zu 24% der Fall. Beides auf einmal, positive IgA und IgG Antikörper gegen *Chlamydia trachomatis*, lagen bei 36% der Patientinnen vor.

Die IgA Antikörper geben einen Hinweis auf eine akute oder chronische Infektion. Die IgG Antikörper alleine weisen auf eine akute oder abgelaufene Infektion hin. Der Nachweis von beiden Antikörpern gleichzeitig gilt als Hinweis für eine akute oder chronische Infektion und soll sensitiver als der Nachweis nur eines Antikörpers sein. Die Halbwertszeit der IgA Antikörper ist nach Lehrbuchmeinung länger als die der IgG Antikörper (Siegenthaler 1987). Diese lässt vermuten, dass IgA Ak eher als Marker einer akuten Infektion zu werten sind als IgG Ak. Außerdem soll die Bestimmung der IgA Ak spezifischer in der Diagnose einer Chlamydieninfektion sein (Miettinen *et al* 1990).

Durch die serologische Bestimmung von Chlamydien-Antikörpern kann weder eine Aussage über die klinische Relevanz der Infektionen gemacht werden, noch können

Rückschlüsse auf die Lokalisation gezogen werden (Stamm & Mardh 1990; Miettinen *et al* 1990). IgG Antikörper können über Jahre nach einer stattgefundenen Infektion persistieren. Es ist ungeklärt, ob antibiotische Behandlung die Persistenz beeinflusst. Patientinnen mit Adnexitis zeigen sehr individuelle Verläufe im Anstieg und in der Persistenz von anti-chlamydialen Antikörpern (Stamm & Mardh 1990). Ein positiver serologischer Nachweis kann lediglich einen Hinweis darauf geben, dass diese Frauen in irgendeinerweise mit *Chlamydia trachomatis* in Berührung gekommen sind. Es kann weder eine genitale Kolonisation abgeleitet, noch kann der Schluß gezogen werden, dass es sich um eine asymptomatische oder symptomatische Infektion gehandelt hat. IgA und IgG Ak lassen somit keinen Rückschluß auf den akuten oder bereits abgeschlossenen Charakter einer Chlamydieninfektion zu.

IgA-Serumtitel scheinen mit IgG-Serumtitern zu korrelieren. Häufig lassen sich bei positiven IgA-Titern auch IgG Ak nachweisen (Osborne *et al* 1988). Umgekehrt zeigen sich nicht bei jedem positiven IgG-Nachweis auch IgA Antikörper (Degen *et al* 1990). Dies wurde auch in unserer Untersuchung deutlich. Nur allein IgA-positiv waren 3 Serumproben, während 6 Proben ausschließlich IgG-positiv waren. Die Anzahl positiver IgG Nachweise überstieg die Zahl positiver IgA Nachweise mit 12%. Insgesamt wurden bei 72% der Patientinnen anti-chlamydiale Antikörper nachgewiesen (IgA und IgG).

Der Literatur sind Häufigkeiten zwischen 4% und 47,5% (asymptomatischen Patientinnen) in nicht spezifisch HIV-seropositiven Kollektiven beschrieben (Conway *et al* 1984; Chaim *et al* 1989), sowie von 32% und 75% (symptomatischen Patientinnen) (Sweet *et al* 1985; Conway *et al* 1984). Eine Prävalenz von 75% wurde in einem Kollektiv von sterilen Frauen mit pathologisch veränderten Tuben gemessen. In keiner der angegebenen Untersuchungen wurde zwischen IgA und IgG Antikörpern unterschieden.

B. Schroers (1993) untersuchte 311 Düsseldorfer HIV-negative Prostituierte auf Anti-Chlamydien IgA-Ak's und ermittelte 33,1 % eindeutig positive Befunde (+21% verdächtige Befunde). Der Nachweis in unserem HIV-positiven Kollektiv wurde deutlich häufiger geführt (48%).

Hoegsberg *et al* (1990) und Spinillo *et al* (1994 (1)) haben die Prävalenz von Chlamydien in HIV-seropositiven Kollektiven untersucht. In beiden Studien erfolgte der Nachweis kulturell, daher ist der Vergleich zu unserem serologischen Nachweis nicht gegeben. *et al* (1994 (1)) untersuchte 115 HIV-positive und 136 HIV-negative Patientinnen und ermittelte eine Prävalenz von 18,3% versus 8%. Die Prävalenz war bei HIV-Infektion signifikant erhöht. Hoegsberg untersuchte nur 13 HIV-positive Frauen

und fand 2 positive Kulturen (15%), die HIV-negativen Frauen hatten zu 16% positive Befunde. Unterschiede in der Prävalenz bei dieser eingeschränkt repräsentativen Untersuchung wurden nicht beschrieben (Hoegsberg *et al* 1990).

Laga *et al* untersuchten die urogenitalen Abstriche von 68 HIV-seropositiven Frauen (ELISA). Sie ermittelten 31% positive Befunde versus 7% positive Befunde bei den HIV-seronegativen Frauen (Laga *et al* 1993). In einer afrikanischen Studien lagen die Häufigkeiten bei 30,4% (HIV \oplus) versus 24,2% (HIV \ominus). Der Nachweis erfolgte hier allerdings uneinheitlich, zum Teil per Immunfluoreszenz aus Abstrichen und zum Teil serologisch (Meda *et al* 1995).

In mehreren Untersuchungen wird auf die steigende Prävalenz von HIV in Kollektiven mit Adnexitis hingewiesen (Hoegsberg *et al* 1990; Safrin *et al* 1990; Korn *et al* 1993).

Spinillo *et al* (1994 (1)) sind der Meinung, dass der hohe Anteil an Chlamydien Infektionen bei HIV-seropositiven Frauen weniger durch die HIV-Infektion an sich verursacht wird, sondern vielmehr durch das sexuelle Risikoverhalten der Patientinnen. Chlamydieninfektionen und HIV sind beide sexuell übertragbare Krankheiten und entsprechend eng mit risikoreichen sexuellen Verhaltensweisen assoziiert (Hoegsberg *et al* 1990). Im Gegensatz zu Spinillo *et al* (1994 (1)) und Hoegsberg *et al* (1990) konnten Safrin *et al* (1990) keinen Zusammenhang zwischen den Parametern für sexuelle Aktivität und HIV-Infektion feststellen. Als Variablen sexueller Aktivität wurden herangezogen: 1. Anzahl der gegenwärtigen sexuellen Partner, 2. Anzahl früherer Lebenspartner, 3. positive Anamnese für "STD", 4. Serumantikörper gegen *Chlamydia trachomatis* und 5. Prostitution. Keine der genannten Parameter korrelierte signifikant mit dem HIV-Status (Safrin *et al* 1990).

Die Prävalenz von Chlamydien ist abhängig vom untersuchten Kollektiv, sexueller Aktivität, geographischen Unterschieden sowie Bildungsstand (Stamm & Holmes 1990). Unterschiede ergeben sich auch aus der Art der Nachweismethode. Angewendet werden kulturelle Nachweise, ELISA- und Immunfluoreszenz-Verfahren aus urogenitalen Abstrichen, serologische Ak-Bestimmungen und seit neuerem auch PCR-Methoden aus Abstrichmaterial (Bydeman *et al* 1994; Stamm & Mardh 1990). Unterschiedliche Sensitivität und Spezifität der Testverfahren machen es schwer, die einzelnen Untersuchungen zu vergleichen. Zu fordern wäre ein einheitliches Standardverfahren.

Symptomatische Chlamydien Infektionen bei HIV verlangen zum einem besondere Aufmerksamkeit, weil die Verläufe von PID oft schwerwiegender sind und häufiger chirurgischer Interventionen bedürfen (Hoegsberg *et al* 1990; Allen & Marte 1992;

Korn *et al* 1993; Sweet & Landers 1997). Zum anderen haben auch asymptomatische Kolonisationen transmissionsteigernde Eigenschaften. Nicht ulzerative "STD's", vor allem durch *Chlamydia trachomatis*, Trichomonaden und *Neisseria gonorrhoeae* verursacht, gelten als Risikofaktoren für die sexuelle Übertragung von HIV-1 bei Frauen (Laga *et al* 1992; Plummer *et al* 1991). Levine *et al* untersuchten Frauen mit nicht ulzerativen "STD's" (u.a. Chlamydien-Infektionen) auf genitale Immunzellen und stellten fest, dass die Zahl der CD4 positiven endozervikalen Lymphozyten bei diesen Patientinnen erhöht war. Die Autoren sehen in der erhöhten Zahl lokaler, potentiell durch HIV infizierbarer Lymphozyten die Ursache für die transmissionssteigernde Wirkung (Levine *et al* 1998).

4.19. ZERVIXZYTOLOGIE UND HPV

Schon sehr früh, zu Beginn der AIDS-Epidemie ist das häufigere Auftreten von Zervix Karzinomen registriert worden und fortan von mehreren Autorenteamen untersucht und beschrieben worden. Das CDC (Atlanta-USA) erklärte im Januar 1993 das Zervix Karzinom zur AIDS-definierenden Erkrankung. Häufiger als das invasive Karzinom treten Vorstadien auf, die als zervikale Dysplasien in die Stadien I-III eingeteilt werden. 1993 erfolgte eine erneute Änderung des Klassifikationssystems und in der neu eingerichteten Kategorie B (HIV-assoziierte Erkrankungen) wurden die zervikalen Dysplasien und das Carcinoma *in situ* aufgenommen.

Über die Zuverlässigkeit des PAP-Abstrichs zum Ausschluß einer CIN bei HIV-positiven Frauen wird sehr kontrovers diskutiert. Hohe Anteile an falsch negativen Abstrichergebnissen haben zur Empfehlung von Kolposkopie und Biopsie geführt.

Neuere Studien, die die Zuverlässigkeit des Abstrichs bei HIV-positiven und HIV-negativen Frauen verglichen haben, konnten allerdings keine signifikanten Unterschiede in Sensitivität und Spezifität feststellen. Alarmierend bleibt aber die geringe Sensitivität des PAP-Abstrichs für CIN mit 57% bzw. 63%, bei einer Spezifität von 92% bzw. 84% (Del Priore *et al* 1995; Korn *et al* 1994).

Der klinische Verlauf zervikaler Dysplasien bei HIV-Infektion ist durch ein rascheres Fortschreiten und das schnellere Auftreten von Rezidiven nach Therapie gekennzeichnet. In der Literatur wird bei HIV-positiven Frauen eine 4 mal häufigere Progression von unbehandelten zervikalen Dysplasien zu invasiven Stadien im Vergleich zu HIV-

negativen Frauen beschrieben (Korn *et al* 1995). Maiman *et al* (1993) berichteten von einer CIN-Rezidivrate von 39% nach chirurgischer Therapie im Vergleich zu 9% bei HIV-negativen Frauen. Therapieversagen war am häufigsten nach Kryotherapie bei Patientinnen, die sich heterosexuell infiziert haben und bei starker Immunsuppression zu beobachten (Korn *et al* 1995). Die wenig differenzierten Karzinome fallen durch ihr aggressiveres Tumorverhalten auf, indem sie sehr frühzeitig disseminieren und Rezidive an untypischen Stellen auftauchen lassen (Rellihan *et al* 1990).

Beschrieben werden auch atypische Verläufe. Singh *et al* (1994) beobachteten bei einer Patientin mit Cervix-Ca und PID einen Tumor, der ungewöhnlich aggressiv und therapieresistent und in psoasabszeßtypischer Lage lokalisiert war. Die komplizierteren Verläufe von CIN bei HIV-positiven Frauen verlangen ein sorgfältigeres therapeutisches Vorgehen und regelmäßige Nachkontrollen.

Ungeklärt ist, in welcher Form die HIV-Infektion die Krankheitsausprägung der HPV-Infektion beeinflusst bzw. fördert. Es stellt sich die Frage nach der direkten Interaktion von HIV und HPV (Braun 1994). Der Nachweis von HIV im Genitaltrakt der Frau gelang in Stromazellen an der Basis der endozervivalen Drüsen, in der Transformationzone und in umliegenden Zellen der tiefen Submucosa (in Mikrogefäßennähe). Gelegentlich nachgewiesen wurde HIV auch in Endometrium-Epithelzellen und -Langerhans-Zellen. Die Mehrheit der HIV-positiven Zellen wurden als aktivierte Makrophagen identifiziert (Nuovo *et al* 1993). In ersten Studien gelang auch der HIV-Nachweis in Lymphozyten aus zervikalen Sekretionen (Van de Perre *et al* 1988).

Im Gegensatz dazu konnte HPV nur in Plattenepithelzellen aus atypischen Epithelien nachgewiesen werden (Nuovo *et al* 1991). Daraus lässt sich folgern, dass es keine Überschneidung in der Verteilung von HIV und HPV positiven Zellen gibt. Diese Annahme wirft viele Fragen nach dem eigentlichen Mechanismus der Entwicklung HPV-assoziierten CIN in HIV-infizierten Frauen auf. Interessant ist vor allem die Rolle der Makrophagen, die als Reservoir für infektiöse Viren in der Zervix dienen können.

In einigen Veröffentlichungen wurde über die direkte Interaktion von HIV mit anderen Viren in *in vitro*-Systemen berichtet. Mosca *et al* (1987) berichtete über eine Reaktivierung der Transkription von HIV in unterschiedlichen Zelltypen bei HSV-1. Ähnliches geschieht auch bei HPV 16, das Onkoprotein E6 stimuliert die Transkription von HIV in NIH 3T3 Zellen (Desaintes *et al* 1992). Das HIV Regulator-Protein, *tat*, steigert die HPV-Gen-Expression. Die HPV Produktion wiederum wird gesteigert durch vermehrte virale Transkription (Vernon *et al* 1993). Neben der direkten Interaktion der

Viren auf molekularer Ebene könnte auch eine Kommunikation zwischen HIV und HPV über Zytokine stattfinden, indem HIV induzierte Zytokine die Expression von HPV-Genen beeinflussen (Braun 1993).

Der Mechanismus, wie die Immunsuppression die Entstehung von Neoplasmen fördert, ist weitgehend unklar. Die Möglichkeit, dass die Immunsuppression zur Infektion mit HPV prädisponiert und somit die Entwicklung von Neoplasmen einleitet, ist Bestandteil der Diskussion (Rojansky & Anteby 1996).

4.19.1. Prävalenz

Korn und Landers erhoben in ihrer Aufarbeitung von 19 Studien zur Prävalenz von HIV und CIN mittlere Prävalenzen von 38% nach zytologischem Test (PAP) und von 42% bei histologischer Diagnose. Bei mehr als der Hälfte der Läsionen handelte es sich um schwere Dysplasien. 64% der Frauen mit AIDS und 36% der Frauen mit asymptomatischer HIV-Infektion hatten zervikale Dysplasien. Die Zusammenfassung von fünf Studien mit Kontrollgruppen ergab eine 4,9 mal höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von CIN bei HIV-Infektion (Korn & Landers 1995).

Maiman *et al* gruppieren in ihrer retrospektiven Erhebung an 725 AIDS-Patientinnen das Zervix Karzinom als die sechst häufigste AIDS-definierende Erkrankung (C Kategorie) und die häufigste maligne Tumorerkrankung bei Frauen ein. In 71% der Fälle wurde die HIV-Infektion erst zum Zeitpunkt der Karzinomdiagnose bekannt.

Die Rezidivrate lag bei 88%. 95% der Patientinnen verstarben an dieser Tumorerkrankung im Vergleich zu 60% bei anderen AIDS-bedingten malignen Tumoren (Maiman *et al* 1997).

Diese Variabilität der Daten ist auf die unterschiedliche Kohortengröße der einzelnen Untersuchungen zurückzuführen. Geographische Unterschiede im Risiko der Übertragung von STD's könnten hierbei auch eine Rolle spielen. Z.B. würde man bei Kohortenstudien mit Prostituierten höhere HPV-Prävalenzen erwarten (Warren & Duerr 1993). Zudem wird in angloamerikanischen Ländern eine verschiedenartige Zytologieklassifikation benutzt. Die Einteilung in den genannten Studien umfaßt in der Regel 4 Klassen: 1. normal, 2. atypisch/Cervicitis, 3. "low grade" SIL(=squamous intraepithelial lesion)/, 4. "high grade" SIL. Ab "low grade" SIL (CIN I)sprechen die Autoren von dysplastischen Veränderungen, "high grade" SIL umfassen CIN II und III.

Diese Einteilung entspricht auch dem Einteilungsprinzip, welches wir in der Düsseldorfer Universitätsfrauenklinik verwendet haben. Abstriche ab PAP III wurden von uns als Hinweis auf ein dysplastisches Geschehen gewertet. Allerdings ist nicht ausgeschlossen, dass aufgrund verschiedener Einteilungsprinzipien kleine Unterschiede in den Prävalenzen entstehen.

Bei 36% der HIV-seropositiven Frauen in unserer Studie geben die PAP-Abstrich-Ergebnisse Hinweise auf dysplastische Veränderungen. Diese Häufigkeit entspricht der von Korn *et al* (1995) aus 19 Studien ermittelten mittleren Häufigkeit von 38%. In einer deutschen Studie aus Berlin wurden bei 41% der Patientinnen (n=111) pathologisch veränderte Abstriche gefunden. Die HIV-negative Vergleichsgruppe zeigte zu 91% normale zytologische Abstriche.

4.19.2. CD4-Lymphozytenzahl und Zervixzytologie

In unserer Untersuchung haben 13 (57%) von 23 HIV-seropositiven Frauen mit einem auffälligen (dysplastischen) Abstrichergebnis CD4 Zellzahlen von unter 200/ μ l. Je 22% der Frauen haben Zellzahlen zwischen 200-500 bzw. über 500/ μ l. Die Mehrheit der Frauen mit Hinweis auf zervikale Dysplasien sind in unserer Untersuchung somit bereits immunsupprimiert. Statistisch ($p=0,1574$) erwies sich dieser Zusammenhang allerdings als nicht signifikant.

Diese Tendenz findet vielfach in den Arbeiten anderer Autorentteams ihre Bestätigung. Auch Baker (1994) und Korn *et al* (1995) kommen nach Auswertung mehrerer Studien in ihren „review“ Artikeln zu ähnlichen Ergebnissen. Zervikale Dysplasien scheinen signifikant häufiger mit Immunsuppression vergesellschaftet zu sein.

Auch Schafer *et al* (1991) berichten von signifikant höheren Dysplasie- und Karzinom-Prävalenzen bei Frauen mit CD4 Zellzahlen < 400/ μ l (52%) gegenüber Frauen mit CD4 Zellzahlen >400/ μ l (35%). In einer der größten US-amerikanischen Untersuchungen mit 303 HIV-positiven Frauen hatten 29% der Frauen mit CD4-Zellzahlen <200 und 17% der Frauen mit CD4-Zellzahlen >500/ μ l zervikale Dysplasien, bei einer Prävalenz für CIN im Kollektiv von 21% (Wright *et al* 1993).

Maiman *et al* (1993) beschreiben zudem bei immunsupprimierten Patientinnen aggressivere Verläufe des Zervix Karzinoms mit schlechter Prognose im Vergleich zu Patientinnen mit Zellzahlen über 500/ μ l.

ZUSAMMENFASSUNG

Die im Rahmen der vorgelegten Arbeit untersuchten HIV seropositiven Patientinnen mit *Candida* Vulvovaginitis zeigen nach Untersuchung ihrer Zervikovaginalsekrete geringe Unterschiede in den untersuchten immunologischen Parametern.

Diese Unterschiede sind statistisch nicht signifikant und drücken lediglich eine gewisse Tendenz der Werte aus. In den Zervikovaginalsekreten der HIV-seropositiven Patientinnen fanden sich vermehrt T und B Lymphozyten sowie „monocyte-derived“ Makrophagen, wobei die Gesamtzahl der Leukozyten bei den HIV seronegativen Frauen höher war. Auch der Nachweis von *Candida*-Antigen aktivierten Epithelzellen, die eine Phagozytosefähigkeit dieser Zellen vermuten lassen, gelang bei den Kontrollpatientinnen häufiger. Neben der veränderten Immunitätslage bei HIV können auch Entnahmetechnik, Dauer der bestehenden *Candida* Infektion, Anbehandlung durch die Patientin selbst mit nicht-rezeptpflichtigen lokalen Antimykotika sowie zyklusabhängige, hormonelle Einflüsse für diese Unterschiede verantwortlich sein.

Der sIgA Gehalt war bei den HIV-seropositiven Patientinnen leicht erhöht, eine statistische Signifikanz konnte nicht nachgewiesen werden. Dieses Ergebnis deckt sich mit den Angaben in der aktuellen Literatur. Der lokale sIgA-Gehalt fällt allerdings mit Verschlechterung des Immunstatus und Übergang ins AIDS Stadium ab. Dieses wurde auch in unserer Untersuchung angedeutet.

Signifikante Zusammenhänge zwischen den untersuchten immunologischen Parametern und der Anwendung oraler Ovulationshemmer sowie dem Immunstatus und dem Krankheitsstadium bei den HIV-seropositiven Patientinnen konnten nicht festgestellt werden.

Um die Genitalinfektionshäufigkeiten von HIV-seropositiven nicht-schwangeren Frauen abschätzen und bewerten zu können, wurden die Krankheitsverläufe von 67 Patientinnen der Universitätsfrauenklinik Düsseldorf der Jahre 1988 bis 1996 retrospektiv ausgewertet.

Die Mehrheit der Patientinnen waren im Alter von 25-40 Jahren, befanden sich im Krankheitsstadium B (CDC Klassifikation) und hatten T4-Helferzellzahlen von 200-500 Zellen/ μ l. AIDS Patientinnen (CDC-Kategorie:C) erkrankten am häufigsten an PCP und

Lungentuberkulose (je: 31%). Die Lungen-TBC trat in unserem Kollektiv überdurchschnittlich häufig auf.

64% unserer Patientinnen hatten die HIV-Infektion vermutlich über heterosexuellen Geschlechtsverkehr erworben.

Nach dem CDC-Klassifizierungssystem hatten 37% der Frauen rezidivierende gynäkologische Komplikationen, die den Kategorien B und C zugeordnet werden können. Die Prävalenz für Genitalinfektionen betrug im einzelnen für Candida Vulvovaginitis 39%, für bakterielle Vaginose 37%, für Mykoplasmen 8% und für Ureaplasmen 20%. 36% der Frauen hatten pathologisch auffällige PAP-Abstriche (>III). Eindrucksvoll in unserer Untersuchung war die hohe Zahl von Menstruationsunregelmäßigkeiten (27%), davon allein 19% sekundäre Amenorrhöen. Vergleichszahlen aus US-amerikanischen Kohortstudien liegen bei 0 bis 7%.

Diskussionswürdig ist der nur sehr geringe Anteil an Frauen, die eine antiretrovirale Therapie (39%) bzw. PCP-Prophylaxe (18%) erhalten haben. Im Kontrast hierzu waren 79% der Frauen symptomatisch (B und C Kategorie) bzw. hatten CD4 Zellzahlen unter 200/ μ l (33%) und waren somit nach allgemeinen Empfehlungen therapiebedürftig.

Es konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer bakteriellen Vaginose und der CD4-Helferzellzahl ermittelt werden. Bakterielle Vaginosen treten bevorzugt bei noch guten bis moderat supprimierten Immunstatus (200-500 Zellen/ μ l) auf.

Ein statistisch gefestigter Zusammenhang zwischen dem Auftreten der anderen untersuchten Genitalinfektionen (Candida, Ureaplasmen, Mykoplasmen, HPV) und dem Immunstatus konnte nicht ermittelt werden. Tendenziell treten die von uns untersuchten Genitalinfektionen frühzeitig im Verlauf einer HIV-Erkrankung auf und sind häufig gerade bei wenig bis moderat immunsupprimierten Patientinnen zu finden. Damit könnten der Nachweis von den hier aufgeführten Genitalerkrankungen (Bakterielle Vaginose, Candida, Ureaplasmen) als früher Indikator einer sich noch stärker entwickelnden Abwehrschwäche dienen. Regelmäßige gynäkologische Untersuchungen sind bei der hohen Prävalenz von Genitalerkrankungen zwingend erforderlich. Umgekehrt sollten Frauen die durch häufig rezidivierende Genitalinfektionen auffallen, nach Absprache mit der Patientin, auf eine mögliche HIV-Infektion untersucht werden.

Der Einfluß von Kontrazeption und antiretroviraler sowie antibiotischer Therapie auf die Häufigkeit von gynäkologischen Komplikationen konnte in unserer Untersuchung nicht gezeigt werden.

FOTONACHWEIS

Foto 1 Nativpräparat aus Zervikovaginalsekret einer HIV-seropositiven Patientin mit akuter Vaginalkandidose (400 fach)
Pilzmyzel und vaginale Plattenepithelzellen

Foto 2 Fluoreszenzmikroskopischer Nachweis von IgA an Pseudomyzelien von *Candida albicans*, aus Zervikovaginalsekret einer HIV-seropositiven Patientin mit akuter Vaginalcandidose (400 fach)

Foto 3 Fluoreszenzmikroskopischer Nachweis von IgA an **Pseudomyzelien** von *Candida albicans*, aus dem Zervikovaginalsekret einer HIV-seropositiven Patientin mit akuter Vaginalcandidose (400 fach)

Foto 4 Fluoreszenzmikroskopischer Nachweis von mononukleären Zellen am Myzel aus dem Zervikovaginalsekret einer HIV-seropositiven Patientin mit akuter Vaginalcandidose (400 fach)

Foto 5 Fluoreszenzmikroskopischer Nachweis von Granulozyten in Clustern aus dem Zervikovaginalsekret einer HIV-seropositiven Patientin mit akuter Vaginalcandidose (400 fach)

LITERATURVERZEICHNIS

Alary, M., Laga, M., Vuylsteke, B., Nzila, N., Piot, P., 1996. Signs and Symptoms of Prevalent and Incident Cases of Gonorrhoea and Genital Chlamydial Infection Among Female Prostitutes in Kinshasa, Zaire.

Clin Infect Dis 22: 477-484.

Alger L.S., Farly J.J., Robinson B.A., 1993. Interactions of Human Immunodeficiency Virus Infection and Pregnancy.

Obstet Gynecol 82: 787-796.

Allen, M.H., Marte, C. (1992). HIV Infection in Women: Presentations and Protocols. Hospital Practice (OffEd), 27(3): 155-162.

AMA's Council on Ethical & Judicial Affairs 1991. Gender Disparities in Clinical Decision Making.

JAMA 266 (4): 559-562.

Amstel, R., Totten, P.A., Spiegel, C.A., Chen, K.C.S., Eschenbach, D., Holmes, K.K. 1983. Diagnostic Criteria and Microbiologic and Epidemiologic Associations.

Am J Med 74: 14-22.

Anastasi, J.K. 1993. Symptomatology in HIV-Seropositive Women.

MEDSURG Nurs 2 (2): 121-125.

Anastos, K., Marte, C., 1992. Women--the Missing Persons in the AIDS epidemic.

Health PAC Bull 19(4):6-13.

Ancelle-Park, R., De Vincenzi, I., 1993. Epidemiology and Natural History of HIV/AIDS in Women.

In: Johnson, M.A., Johnstone, F.D.. *Hiv Infection in Women*. Churchill Livingstone Edinburgh, London, Madrid, Melbourne, New York, Tokyo 1993:1-15.

Anderson, J.R., 1989. Gynecologic Manifestation of AIDS and HIV Disease.

Female Patient 14: 57-68.

Anderson, D.J., Politch, J.A., O'Brien, T., 1992. Effects of Disease Stage and Zidovudine Therapy on the Prevalence of HIV in Semen.

JAMA 267: 2769-2774.

Anderson, D.J., Politch, J.A., Tucker, L.D., Fichorova, R., Haimovici, F., Tuomala, R.E., Mayer, K.H., 1998. Quantitation of Mediators of Inflammation and Immunity in Genital Tract Secretions and Their Relevance to HIV Type 1 Transmission. *AIDS Res Hum Retrovirus* 14 (Suppl. 1): S43-S49.

Archibald, D.W., Witt, D.J., Craven, D.E., Vogt, M.W., Hirsch, M.S., Essex, M., (1987). Antibodies to Human Immunodeficiency Virus in Cervical Secretions from Women at Risk for AIDS. *J Infect Dis* 156 (1): 240-241.

Aref, Z., El-Sheika, Hafez, E.S.E., 1978. Absorption of Drugs and Hormones in the Vagina. In: Hafez, E.S.E., Evans, T.N., (Edt). *The Human Vagina*. Elsevier/ North-Holland Biomedical Press 1978: 179-193.

Bagdades, E.K., Pillay, D., Squire, S.B., O'Neil, C., Johnson, M.A., Griffiths, P.D., 1992. Relationship between Herpes Simplex Virus Ulceration and CD4+ Cell Counts in Patients with HIV Infection. *AIDS* 6: 1317-1320.

Baker, D. A., 1994. Management of the Female HIV-Infected Patient. *AIDS Res Hum.Retroviruses* 10 (8): 935-938.

Bastian, L., Bennett, C.L, Adams, J.,1993. Differences between Men and Women with HIV-related *Pneumocystis Carinii* Pneumonia: Experience from 3070 Cases in New York City in 1987. *J Acquir Immune Defic Syndr* 6: 617-623.

Bélec, L., Georges, A. J., Steenman, G., Martin, P.M.V., 1989. Antibodies to Human Immunodeficiency Virus in Vaginal Secretions of Heterosexual Women. *J Infect Dis* 160 (3): 385-391.

Bélec, L., Grésenguet, G., Dragon, M-A., Meillet, D., Pilot, J., 1994. Detection of Antibodies to Human Immunodeficiency Virus in Vaginal Secretions by Immunoglobulin G Antibody Capture Enzyme-Linked Immunosorbent Assay: Application to Detection of Seminal Antibodies after Sexual Intercourse. *J Clin Microbiologie* 32 (5): 1249-1255.

Bélec, L., Dupré, T., Prazuck, T., Tévi-Bénissan, C., Kanga, J.-M., Pathey, O., Lu, X.S., Pilot, J., 1995 (1). Cervicovaginal Overproduction of Specific IgG to Human Immunodeficiency Virus (HIV) Contrasts with Normal or Impaired IgA Local Response in HIV Infection. *J Infect Dis* 172: 691-697.

Bélec, L., Meillet, D., Gaillard, O., Prazuck, T., Michel, E., Ngondi Ekome, Pillot, J., 1995 (2). Decreased Cervicovaginal Production of both IgA1 and IgA2 subclasses in Women with AIDS.
Clin Exp Immunol 101: 100-106.

Bélec, L., Tévi-Bénissan, C., Dupré, T., Mohamed, A.S., Prazuck, T., Gilquin, J., Kanga, J.-M., Pillot, J., 1996. Comparison of Cervicovaginal Humoral Immunity in Clinically Asymptomatic (CDC A1 and A2 Category) Patients with HIV-1 and HIV-2 Infection.
J Clin Immunol 16 (1): 12-20.

Berger, J.R., Waskin, H., Pall, L., Hensley, G., Ihmedian, I., Post, M.J.D., 1992. Syphilitic Cerebral Gumma with HIV Infection.
Neurol 42: 1282-1287.

Bernstein, L., Hamilton, A.S., 1993. The Epidemiology of AIDS-Related Malignancies.
Curr Opin Oncol 5: 822-830.

Borzy M.S., Connell, R.S., Kiessling, A.A., 1988. Detection of Human Immunodeficiency Virus in Cell-Free Seminal Fluid.
J AIDS 1: 419-424.

Brady, L.J., Walker, C., Oxford, G.E., Stewart, C., Magnusson, I., McArthur, W., 1996. Oral Disease, Mycology and Periodontal Microbiology of HIV-1-Infected Women.
Oral Microbiol Immunol 11: 371-380.

Braun, L., 1994. Role of Human Immunodeficiency Virus Infection in the Pathogenesis of Human Papillomavirus-Associated Cervical Neoplasia.
Am J Pathol 144 (2): 209-214.

Bredt, W., 1994 (1). Familie *Chlamydiaceae*, *Chlamydia*-Erkrankungen
In: Bradis, H., Köhler, W., Eggers, H.J., Pulverer, G., *Lehrbuch der Medizinischen Mikrobiologie-7Auflage*, Gustav Fischer Verlag Stuttgart, Jena, New York, 1994: 603-610.

Bredt, W., 1994 (2). Mycoplasmatataceae, Mykoplasma-Erkrankungen.
In: Bradis, H., Köhler, W., Eggers, H.J., Pulverer, G., *Lehrbuch der Medizinischen Mikrobiologie-7Auflage*, Gustav Fischer Verlag Stuttgart, Jena, New York, 1994: 610-617.

Burke, D.S.,(1990). Human Immunodeficiency Virus Infections in Teenagers: Seroprevalenz among Applicants for the US military service.
JAMA 263:2074-2077.

- Bygdeman, S., Jonasson, J., Lidbrink, P., Olsson, A.-K., Teichert, C., 1994.** PCR Technique Outrivals Immunoassays as an Alternative to Chlamydial Culture for the Laboratory Diagnosis of Genital Chlamydial Infection.
Int J STD AIDS 5: 231-232.
- Carpenter, C. C. J., Mayer, K. H., Stein, M. D., Leibman, B. D., Fisher, A., Fiore, T. C., (1991).** Human Immunodeficiency Virus Infection in North American Women: Experience with 200 Cases and a Review of the Literature.
Medicine 70 (5): 307-325.
- Cassulis, P., Farhangfar, R., DeBari, v.A., (1991).** Immunoglobulin A Subclass Distribution in Serum from Patients with the Acquired Immunodeficiency Syndrome.
Clin Biochem 24: 277-281.
- Castro, K.G., Lifson A.R., White, C.R.,(1988).** Investigations of AIDS Patients with no Previously Identified Risk Factors.
JAMA 259: 1338-1342.
- Center of Disease Control, 1993.** Sexuality Transmitted Disease Treatment Guidelines.
MMWR 42 (RR14): 14.
- Center of Disease Control, 1996.** Update: Trends in AIDS Incidence, Death, and Prevalence in the United States.
MMWR 1997; 46: 165-173.
- Center of Disease Control 1997.** Center of Disease Control, Atlanta, USA, June 1997.
HIV/AIDS Surveillance Report 9 (1): 28-31.
- Chaim, W., Sarov, B., Sarov, I., Piura, B., Cohen, A., Insler, V., 1989.** Serum IgG and IgA Antibodies to Chlamydia in Ectopic Pregnancies.
Contraception 40 (1): 59-71.
- Chipperfield, E.J., Evans, B.A., 1975.** Effect of Local and Oral Contraception on Immunoglobulin Levels in Cervical Mucus.
Infect Immun 11 (2): 215-221.
- Chirgwin, K.D., Feldman, J., Muneyyirci-Delale, O., Landesman, S., Minkoff, H., 1996.** Menstrual Function in Human Immunodeficiency Virus-Infected Women Without Acquired Immunodeficiency Syndrome.
J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 12: 489-494.
- Chu, S.Y., Wortley, P.M., 1995.** Epidemiologie of HIV/AIDS in Women.
In: Minkoff, H.L., DeHovitz, J.A., Duerr, A..(Editors). *HIV Infection in Women*. Raven Press, Ltd., New York, 1995: 1-12.

Clark, R.A., Brandon, W., Dumestre, J., Pindaro C., (1993). Clinical Manifestations of Infection with the Human Immunodeficiency Virus in Women in Louisiana. *Clin Infect Dis* 17: 165-172.

Clemens, M.L., 1995. HIV Vaccines.
In: Minkoff, H.L., DeHovitz, J.A., Duerr, A..(Editors). *HIV Infection in Women*. Raven Press, Ltd., New York, 1995: 33-56.

Clerici, M., Shearer, G.M., 1993. A $T_H1 \rightarrow T_H2$ Switch is a Critical Step in the Etiology of HIV Infection.
Immunol Today 14 (3): 107-111.

Cohen, C.R., Duerr, A., Pruithithada, N., Ruggao, S., Hillier, S., Garcia, P., Nelson, K., 1995. Bacterial Vaginosis and HIV Seroprevalence Among Female Commercial Sex Workers in Chiang Mai, Thailand.
AIDS (9): 1093-1097.

Cohen, M.S., Heine, R.P., 1992. Mucosal Defenses and Microbial Pathogens of the Genital Tract.
In: Quinn, T.C. (Editor). *Sexually Transmitted Diseases*. Raven Press, Ltd., New York, 1992: 39-55.

Conway D., Caul, E.O., Hull, M.G.R., Clarkes, S.K.R., Glazenger, C.M.A., Hodgson, J., Stirrat, G.M., 1984. Chlamydial Serology in Fertile and Infertile Women.
Lancet 28: 191-193.

Coogan, M. M., Sweet, S. P., Challacombe, S. J., (1994). Immunoglobulin A (IgA), IgA1, and IgA2 Antibodies to *Candida albicans* in Whole and Parotid Saliva in Human Immunodeficiency Virus Infection and AIDS.
Infect Immunity 62 (3): 892-896.

Cook, L.R., Redondo-Lopez, V., Schnitt, C., Meriwether, C., Sobel, J.D., 1992. Clinical, Microbiological, and Biochemical Factors in Recurrent Bacterial Vaginosis.
J Clin Microbiol 30 (4): 870-877.

Cooper, D.A., Pehrson, P.O., Pederson, C., Moroni, M., Oksenhendler, E., Rozenbaum, W., Clumeck, N., Faber, V., Stille, W., Hirschel, B., Farting, C., Doherty, R., Yeo, J.M. and a European-Australian Collaborative Group, (1993). The Efficiency and Safety of Zidovudine Alone or as Cotherapy with Acyclovir for the Treatment of Patients with AIDS and AIDS-Related Complex: A Double-Blind, Randomized Trial.
AIDS 7: 197-207.

Corrigan, E.M., Clancy, R.L., Dunkley, M.L., Evers, F.M., Beagley, K.W., 1998. Cellular Immunity in Recurrent Vulvovaginal Candidiasis.
Clin Exp Immunol: 11: 574-578.

Cronje, H.S., Joubert, G., Muir, A., Chapman, R. D., Divall, P., Bam, R.H., (1994). Prevalence of Vaginitis, Syphilis and HIV infection in Women in the Orange Free State. SAMJ 84 (9): 602-605.

Cu-Uvin, S., Warren, D., Mayer, K., 1995. Prevalence of Genital Tract Infections in HIV-seropositive Women. HIV Infection in Women Conference, Washington, DC, 1995. Abstract FCI-178.

Cu-Uvin, S., Flanigan, T.P., Rich, J.D., Mileno, M.D., Mayer, K.H., Carpenter, C.C.J., 1996. Human Immunodeficiency Virus Infection and Acquired Immunodeficiency Syndrome among North American Women. Am J Med: 101: 316-322.

Cu-Uvin, S., Caliendo, A.M., Reinert, S.E., Mayer, K.H., Flanigan, T.P., Carpenter, C.C.J. 1998. HIV-1 in the Female Genital Tract and the Effect of Antiretroviral Therapy. AIDS 12 (7): 826-827.

Davidson, F., Oates, J.K. 1985. The Pill Does Not Cause „Thrush“. Br J Obstet Gynaecol 92 (12): 1265-1266.

DeHovitz, J.A., (1995). Natural History of HIV Infection in Women. In: Minkoff, H.L., DeHovitz, J.A., Duerr, A. (Editors): *HIV Infection in Women*. Raven Press, Ltd., New York, 1995: 57-71.

Dennerstein, G., 1998. Pathogenesis and Treatment of Genital Candidiasis. Aust Fam Physician 27 (5): 363-369.

Del Priore, G., Maag, T., Bhattacharya, M., Garcia, P.M., Till, M., Lurain, J.R., (1995). The Value of Cervical Cytology in HIV-Infected Women. Gynecol Oncol 56: 395-398.

Desaintes, C., Hallez, S., Van Alphen, P., Burny, A., (1992). Transcriptional Activation of Several Heterologous Promoters by the E6 Protein of Human Papillomavirus Type 16. J Virol 1992: 325-333.

Degen, K.W., Distler, W., Graf, M., Krech, T., Rademacher, K., Vossel, R., Koldovsky, U., 1990. Kultureller und Serologischer Chlamydien-Nachweis in der Sterilitätsdiagnostik und bei erhöhten Infektionsrisiko. Geburtshilfe Frauenheilkd 1990 Mai: 371-374.

Downs, A.M., Ancelle Park, R.A., Costagliola, D., (1991). Transfusion Associated AIDS cases in Europe, Estimation of the Incubation Period, Distribution and Prediction of Future Cases. J Acq Immune Defic Synd 4: 805-813.

- Duerr, A., Howe, G.E., 1995.** Contraception.
In: Minkoff, H.L., DeHovitz, J.A., Duerr, A. (Editors). *HIV Infection in Women*. Raven Press, Ltd., New York, 1995: 157-172.
- Duerr, A., Sierra, M.F., Feldman, J., Clarke, L.M., Ehrlich, I., DeHovitz, J., 1997.** Immune Compromise and Prevalence of Candida Vulvovaginitis in Human Immunodeficiency Virus-Infected Women.
Obstet Gynecol 90: 252-256.
- Elkas, J., Farias-Eisner, R., 1998.** Cancer of the Uterine Cervix.
Curr Opin Obstet Gynecol 10: 47-50.
- Ellerbrock, T.V., Wright, T.C., Bush, T.J., Dole, P., Brudney, K., Chiasson, M.A., 1996.** Characteristics of Menstruation in Women Infected With Human Immunodeficiency Virus.
Obstet Gynecol 87 (6): 1030-1034.
- Eschenbach, D.A., Hillier, S., Critchlow, C., Stevens, C., DeRouen, T., Holmes, K.K., 1988.** Diagnosis and Clinical Manifestations of Bacterial Vaginosis.
Am J Obstet Gynecol 158 (4): 819-828.
- Eversole, L.R., Fleischmann, J., Baldwin, G.C., Sapp, J.P., 1994.** The Effects of Human Immunodeficiency Virus Infection on Macrophage Phagocytosis of *Candida*.
Oral Microbiol Immunol 9: 55-59.
- Eversole, L.R., Reichard, P.A., Ficarra, G., Schmidt-Westhausen, A., Romagnoli, P., Pimpinelli, N., 1997.** Oral Keratinocyte Immune Response in HIV-associated Candidiasis.
Oral Surg Oral Med Oral Path 84 (4): 372-380.
- Farley, T.M., Rosenberg M.J., Rowe, P.J., Chen, J.H., Meirik, O., (1992).** Intrauterine Devices and Pelvic Inflammatory Disease: An International Perspective.
Lancet 339: 785-788.
- Fidel, P.L., Lynch, M.E., Sobel, J.D., 1993.** *Candida*-Specific Cell-Mediated Immunity is Demonstrable in Mice with Experimental Vaginal Candidiasis.
Infect Immun 61 (5): 1990-1995.
- Fidel, P.L., Lynch, M.E., Redondo-Lopez, V., Sobel, J.D., Robinson, R., 1993.** Systemic Cell-Mediated Immune Reactivity in Women with Recurrent Vulvovaginal Candidiasis.
J Infect Dis 168: 1458-1465.

Fidel, P.L., Lynch, M.E., Conaway, D.H., Tait, L., Sobel, J.D., 1993. Mice Immunized by Primary *Candida albicans* Infection Develop Acquired Vaginal Mucosal Immunity.

Infect Immun 63 (2): 547-553.

Fidel, P.L., Lynch, M.E., Sobel, J.D., 1994. Effects of Preinduced *Candida*-Specific Systemic Cell-Mediated Immunity on Experimental Vaginal Candidiasis.

Infect Immun 62 (3): 1032-1038.

Fidel, P.L., Lynch, M.E., Sobel, J.D., 1995. Circulating CD4 and CD8 T-Cells Have Little Impact on Host Defense against Vaginal Candidiasis.

Infect Immun 63: 2403-2408.

Fidel, P.L., Jr, Sobel, J.D., 1996 (1). Immunopathogenesis of Recurrent Vulvovaginal Candidiasis.

Clin Microbiol Rev 9 (3): 335-348.

Fidel, P.L., Wolf, N.A., KuKuruga, M.A., 1996 (2). T Lymphocytes in the Murine Vaginal Mucosa Are Phenotypically Distinct from Those in the Periphery.

Infect Immun 64(9): 3793-3799.

Fidel, P.L., Kenneth, Jr., Ginsburg, A., Cutright, J.L., Wolf, N.A., Leaman, D., Duniap, K., Sobel, J.D., 1997 (1). Vaginal-Associated Immunity in Women with Recurrent Vulvovaginal Candidiasis: Evidence for Vaginal Th1-Type Responses following Intravaginal Challenge with *Candida* Antigen.

J Infect Dis 176: 728-739.

Fidel, P.L., Luo, W., Chabain, J., Wolf, N.A., Van Bueren, E., 1997 (2). Use of Cellular Depletion Analysis to Examine Circulation of Immune Effector Function between the Vagina and the Periphery.

Infect Immun 65 (9): 3939-3943.

Fidel P.L., 1998. Vaginal Candidiasis: Review and Role of Local Mucosal Immunity. AIDS Patient Care STD's: 12 (5) 1998.

Flanigan, T.P., Iman, N., Lang, N., 1992. Decline of CD4 Lymphocyte Counts from Time of Seroconversion in HIV positive Women.

J Women's Health 1: 231-234.

Fleming, P. L., Ciesielski, C. A., Byers, R. H., Castro, K. G., Berkelman, R. L., (1993). Gender Differences in Reported AIDS-Indicative Diagnoses.

J Infect Dis 168: 61-67.

Fong, I.W., McCleary, P., Read, St., 1992. Cellular Immunity of Patients with Recurrent or Refractory Vulvovaginal Moniliasis.

Am J Obstet Gynecol 166 (3): 887-890.

Forrest, B.D., (1991). Women, HIV, Mucosal Immunity.
Lancet 337: 835-836.

Fratti, R.A., Ghannoum, M.A., Edwards, J.E. Jr, 1996. Gamma Interferon Protects Endothelial Cells from Damage by *Candida albicans* by Inhibiting Endothelial Cells Phagocytosis
Infect Immun 64: 4714-4718.

Gardner H.L., Dukes, C.D., 1955. *Haemophilus vaginalis* Vaginitis.
Am J Obstet Gynecol 69: 962-976.

Glatt, A.E., McCormack, W.M., Tylor-Robinson, D., 1990. Genital Mycolasmas.
In: Holmes, K.K., Mardh, P-A., Sparling, P.F., Wiesner, P.J., Cates Jr, W., Lemon, S.M., Stamm, W.E.: *Sexually Transmitted Disease 2nd*. McGraw-Hill Information Services Company 1990:279-293.

Golden, M.P., Kim, S., Hammer, S.M., Ladd, E.A., Schaffer, P.A., DeLuca, N., Albrecht, M.A., 1992. Activation of Human Immunodeficiency Virus by Herpes Simplex Virus.
J Infect Dis 166: 494-499.

Gough P.M., Warnock, D.W., Turner, A., Richardson, M.D., Johnson, E.M., 1985. Candidosis of the Genital Tract in Non-Pregnant Women.
Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 19 (4): 237-246.

Grossman C., 1989. Possible Underlying Mechanisms of Sexual Dimorphism in the Immune Response, Fact and Hypothesis.
J Steroid Biochem 34 (Nos 1-6): 241-251.

Gruber A., Lukasser-Vogl, E., Borg-von-Zepelin, M., Dierich, M.P., Würzner, R., 1998. Human Immunodeficiency Virus Type 1 gp160 and gp41 Binding to *Candida albicans* Selectively Enhances Candidal Virulence *in vitro*.
J Infect Dis 177: 1057-63.

Hammil, H., Murtagh, C., 1991. Gynecologic Care of Human Immunodeficiency Virus Positive Women.
Clin Obstet Gynecol 34 (3): 599-604.

Hankins, C. A., Handley, M. A., 1992. HIV Disease and AIDS in Women: Current Knowledge and a Research Agenda.
J Acquir Immune Defic Syndr 5: 957-971.

Hart, G., 1993. Factors associated with Trichomoniasis, Candidiasis and Bacterial Vaginosis.
Int J STD AIDS 4: 21-25.

Hedges S.R., Agace, W.W., Svanborg, C., 1995. Epithelial Cytokine Responses and Mucosal Cytokine Networks.
Trends Microbiol 3: 266-270.

Hellinger, F.J.,1993. The Use of Health Services by Women with HIV Infection.
Heath Serv Res 28: 544-561.

Heng, M.C.Y., Heng, S.Y., Allen, S.G., 1994. Co-Infection and Synergy of Human Immunodeficiency Virus-1 and Herpes Simplex Virus-1.
Lancet 343: 255-258.

Herold, G. und Mitarbeiter 1998. HIV-Infektion und AIDS.
In: Herold G. und Mitarbeiter. *Innere Medizin 1998*. Gerd Herold, Köln: 714-720.

Hill, J.A., Anderson, D.J., 1992. Human Vaginal Leukocytes and the Effects of Vaginal Fluid on Lymphocyte and Macrophage Defense Functions.
Am J Obstet Gynecol 166 (2): 720-726.

Hillier, S., Holmes, K.K., 1990. Bacterial Vaginosis.
In: Holmes, K.K., Mardh, P-A., Sparling, P.F., Wiesner, P.J., Cates Jr, W., Lemon, S.M., Stamm, W.E.: *Sexually Transmitted Disease 2nd*. McGraw-Hill Information Services Company 1990: 547-559.

Hobbs, J.R., Brigden, D., Davidson, F., Kahan, M., Oats, J.K., 1977. Immunological Aspects of Candidal Vaginitis.
Proc Roy Soc Med 70 (suppl 4): 11-13.

Hoegsberg, B., Abulafia, O., Sedlins, A., Feldman, J., DesJalais, D., Landesman, S., Minkoff, H., 1990. Sexually Transmitted Disease and Human Immunodeficiency Virus Infection among Women with Pelvic Inflammatory Disease.
Am J Obstet Gynecol 163 (4): 1135-1139.

Holmberg, S., Steward, J., Gerber, A., Byers, R., Lee, F., O'Malley, P., Nahmias, A., 1988. Prior Herpes Simplex Virus Type 2 Infection as a Risk Factor for HIV Infection.
JAMA 259: 1048-1050.

Holmes, K.K., 1990. Lower Genital Tract Infections in Women: Cystitis, Urethritis, Vulvovaginitis ,and Cervicitis.
In: Holmes, K.K., Mardh, P-A., Sparling, P.F., Wiesner, P.J., Cates Jr, W., Lemon, S.M., Stamm, W.E.: *Sexually Transmitted Disease 2nd*. McGraw-Hill Information Services Company 1990: 527-545.

Hook, E.W., Cannon, R.O., Nahmias, A.J., Lee F.F., Campbell, C.H., Glasser, D., Quinn, T.C., 1992. Herpes Simplex Virus Infection as a Risk Factor for Human Immunodeficiency Virus Infection Heterosexuals.
J Infect Dis 165: 251-255.

Hook, E.W., 1995. HIV/Sexually Transmitted Disease Interactions Women.
In: Minkoff, H.L., DeHovitz, J.A., Duerr, A..(Editors): HIV Infection in Women. Raven Press, Ltd., New York, 1995: 57-71.

Horowitz B.J., Edelstein, S.W., Lippman, L., 1987. Sexual Transmission of Candida.
Obstet Gynecol 69 (6): 883-886-

Horowitz, B.J., 1991. Mycotic Vulvovaginitis: A Broad Review.
Am J Obstet Gynecol 165 (2): 1188-1192.

Hutchinson, C.M., Hook, E.W., Shepherd, M., Verley, J., Rompalo, A.M., (1994).
Altered Clinical Presentation of Early Syphilis in Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection.
Ann Intern Med 121: 94-99.

Iman, N., Carpenter, C.C.J., Mayer, K.H., Fisher, A., Stein, M., Danforth, S.B., (1990). Hierarchical Pattern of Mucosal Candida Infections in HIV-Seropositive Women.
Am J Med 89: 142-146.

Jackson, S., Dawson, L.M., Kotler, D.P., (1988). IgA1 Is the Major Immunoglobulin Component of Immune Complexes in the Acquired Immune Deficiency Syndrome.
J Clin Immunol 8 (1): 64-68.

Janeway, C.A., 1988. Frontiers of the Immune System.
Nature 333: 804-806.

Janeway, C.A., Travers, P.,1997. Verteilung und Funktion der Immunoglobulin-isotypen.
In: Janeway, C.A., Travers, P.. *Immunologie*. Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg, Berlin, Oxford, 1997: 302-308.

Jay, N., 1993. Gynecologic Issues of Women with Human Immunodeficiency Virus Infection.
AWHONN's Clin Issues 4 (2): 258-264.

Johns, D.R., Tierney, M., Felsenstein, D., 1987. Alteration in the Natural History of Neurosyphilis by Concurrent Infection with HIV.
N Engl J Med 316: 1569-1572.

Johnstone, F.D., Williams, A.R.W., Bird, G.A., Bjornsson, S., (1994).
Immunohistochemical Characterization of Endometrial Lymphoid Cell Populations in Women Infected with Human Immunodeficiency Virus.
ObstetGynecol 83 (4): 586-593.

Jones, L., Catalan, J.,1989. Women and HIV Disease.
Br J Hosp Med. 41(6):526-38.

Kalo-Klein, A., Witkin, S.S., 1991. Regulation of the Immune Response to *Candida albicans* by Monocytes and Progesterone.
Am J Obstet Gynecol 164 (5): 1351-1354.

Kell, P.D., Barton, S.E., Edmonds, D.K., Boags, F.C., 1992. HIV-infection in a patient with Meyer-Rokitansky-Kiistar-Hauser Syndrom.
J R Soc Med 85: 706-707.

Kent, M.R., 1990. Women and AIDS.
N Engl J Med 325 (13): 966.

Kesson, A., Sorelli, T., 1993. Human Immunodeficiency Virus Infection in Pregnancy.
Baillieres Clin Obstet Gynaecol 7 (1): 45-74.

Koch, A., Bilina, A., Teodorowicz, L., Stary, A., 1997. *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* in Patients with Sexually Transmitted Diseases.
Wien Klein Wochenschrift 109 (14-15): 584-589.

Korn, A.P., Landers, D.V., Green, J.R., Sweet, R.L., 1993. Pelvic Inflammatory Disease in Human Immunodeficiency Virus-Infected Women.
Obstet Gynecol 82 (5): 765-768.

Korn, A.P., Autrey, M., DeRemer, P.A., Tan, W., 1994. Sensitivity of the Papanicolaou Smear in Human Immunodeficiency Virus-Infected Women.
Obstet Gynecol. 83 (3): 401-404.

Korn, A.P., Landers, D. V., 1995. Gynecologic Disease in Women Infected with Human Immunodeficiency Virus Type 1.
J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 9: 361-370.

Kutteh, W.H., Mestecky, J., 1994. Secretory Immunity in the Female Reproductive Tract.
Am J Repod Immunol 31: 40-46.

Laga, M., Nzila, N., Munok, A.T., 1990. Nonulcerative Sexually Transmitted Diseases (STD) as Risk Factors for HIV Infection.
Abstract of the VI th International Conference on AIDS. San Francisco, CA. June 20-24. 1990.

Laga M., Manoka, A., Kivuvu, M., Malele, B., Tuliza, M., Nzila, N., Goeman, J., Behets, F., Batter, V., Alary, M., Heyward, W.L., Ryder, R.W., Piot, P., 1993. Non-Ulcerative Sexually Transmitted Diseases as Risk Factors for HIV-1 Transmission in Women: Results from a Cohort Study.
AIDS 7: 95-102.

Lassoued, K., Clauvel, J. P., Fegueux, S., Matheron, S., Gorin, I., Oksenhendler, E., 1991. AIDS-associated Kaposi's Sarcoma in Female Patients.
AIDS 5: 877-880.

Landers, D.V., Martinez de Tejada, B., Coyne, B.A., 1997. Immunology of HIV and Pregnancy. The effects of each other.
Obstet Gynecol Clin North Am 24 (4): 821-831.

Lazzarin, A., Saracco, A., Musicco, M., Nicolosi, A, 1991. Man to Women Sexual Transmission of the Human Immunodeficiency Virus-Risk Factors Related to Sexual Behavior, Man's Infectiousness, and Women's Susceptibility.
Arch Intern Med 151 (12): 2411-2416.

Lehner, T., Hussain, L., Wilson, J., Chapman, M., 1991. Mucosal Transmission of HIV.
Nature 353: 709.

Lehrer, N., Segal, E., Cihl, R.Z., Calderone, R.A., 1986. Pathogenesis of Vaginal Candidiasis: Studies with Mutant Which Has Reduced Ability to Adhere *in vitro*.
J Med Veter Mycol 24: 127-131.

Lemp, G. F. , Hirozawa, A. M., Cohen, J. B., Derish, P. A., McKinney, K. C., Hernandez, S. R., 1992. Survival for Women and Men with AIDS.
J Infect Dis 166: 74-79.

Levine, W.C., Pope, V., Bhoomkar, A., Tambe, P., Lewis, J.S., Zaidi, A.A., Farshy, C.E., Mitchell, S., Talkington, D.F., 1998. Increase in Endocervical CD4 Lymphocytes among Women with Nonulcerative sexually Transmitted Disease.
J Infect Dis 177: 167-174.

Lindan, C.P., Allen S., Serufilira, A., Lifson A.R., Van de Perre, P., Chen-Rundle, A., Batungwanayo, J., Nsengumuremyi, F., Bogaerts. J., Hulley, S., 1992. Predictors of Mortality Among HIV-Infected Women in Kigali, Rwanda.
Ann Intern Med 15;116 (4):320-8.

Lim, S.G., Condez, A., Lee, C.A., Johnson, M.A., Elias, C., Poulter, L.W., 1993. Loss of Mucosal CD4 Lymphocytes is an Early Feature of HIV Infection.
Clin Exp Immunol 93: 448-454.

Lu, X.S., Bélec, L., Pillot, J., 1993. Anti-gp160 IgG and IgA Antibodies Associated with a Large Increase in total IgG in Cervicovaginal Secretions from Human Immunodeficiency Virus Type 1-Infected Women.
J Infect Dis 167: 1189-1192.

Luton, D., Ville, Y., Luton-Sigy, A., Cousin, C., Narraido, B., Fassasi-Jarretou, A., Escarguel, C., 1994. Prevalence and Influence of *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* in 218 African Pregnant Women and Their Infants.
J Obstet Gynecol Reprod Biol 56: 95-101.

Maier, J.A., Bergmann, A., Ross, M.G., 1986. Acquired Immunodeficiency Syndrome Manifested by Chronic Primary Genital Herpes.
Am J Obstet Gynecol 155(4): 756-758.

Maiman, M., Fruchter, R.G., Serur, E., Levine, P.A., Arrastia, C.D., Sedlis, 1993. Recurrent Cervical Intraepithelial Neoplasia in Human Immunodeficiency Virus-Seropositive Women.
Obstet Gynecol 82 (2): 170-174.

Maiman, M., Fruchter, R.G., Clark, M., Arrastia, C.D., Matthews, R., Gates, E.J., 1997. Cervical Cancer as an AIDS-Defining Illness.
Obstet Gynecol 89 (1): 76-80.

Mardh, P.A., 1991. The Vaginal Ecosystem.
Am J Obstet Gynecol 165(4 Pt 2):1163-8.

Masurier, C., Salomon, B., Guettari, N., Pioche, C., Lachapelle, F., Guigon, M., Klatzmann, D., 1998. Dendritic Cells Route Human Immunodeficiency Virus to Lymph Nodes after Vaginal or Intravenous Administration to Mice.
J Virol: 72 (10): 7822-7829.

Mayaud, P., 1997. Tackling Bacterial Vaginosis and HIV in Developing Countries.
Lancet 350: 530-531.

Mayer, K.H., Anderson, D.J., 1995. Heterosexual Transmission of HIV.
In: Minkoff, H.L., DeHovitz, J.A., Duerr, A..(Editors). *HIV Infection in Women*. Raven Press, Ltd., New York, 1995: 73-85.

Mazzoli, S., Trabattoni, D., Lo Caputo, S., Piconi, S., Blé, C., Meacci, F., Ruzzante, S., Salvi, A., Semplici, F., Longhi, R., Fusi, M.L., Tofani, N., Biasin, M., Villa, M.L., Mazzotta, F., Clerici, M., 1997. HIV-Specific Mucosal and Cellular Immunity in HIV-Seronegative Partners of HIV-Seropositive Individuals.
Nature Medicine 3 (11) 1250-1257.

Meyaard, L., Schuitemaker, H., Miedema, F., 1993. T-cell Dysfunction in HIV Infection: Anergy Due to Defective Antigen-Presenting Cell Function?
Immunol Today 14: 161-164.

McCarthy, K.H., Norman, S.G., 1993. Gynaecological Problems in Women Infected with the Human Immunodeficiency Virus.
In: Johnson, M.A., Johnstone, F.D.: *HIV Infection in Women*. Churchill Livingstone, Edinburgh, London, Madrid, Melbourne, New York, Tokyo, 1993: 263-268.

Meda, N., Ledru, S., Fofana, M., Lankoandé, S., Soula, G., Bazié, A.J., Chiron, J.P., 1995. Sexually Transmitted Disease and Human Immunodeficiency Virus Infection Among Women with Genital Infections in Burkina Faso.
Int J STD AIDS 6: 273-277.

Meech, R.J., Smith, J.M.B., Chew, T., 1985. Pathogenic Mechanisms in Recurrent Genital Candidosis in Women.
N J Med 98: 1-5.

Mellander, C., Carlsson, B., Hanson, L.A., 1984. Appearance of Secretory IgM and IgA Antibodies to *Escherichia coli* in Saliva during Early Infancy and Childhood.
J Ped 104: 564-568.

Mendling, W., 1992. Die Vulvovaginalkandidose.
In: Mendling, W.. Habilitationsschrift. Immunologische Untersuchungen und Therapeutische Massnahmen bei Vaginalmykosen.

Mendling, W., Koldovsky, U., 1996. Immunological Investigations in Vaginal Mycoses.
Mycoses 39: 177-183.

Mercey, D., Griffioen, A., Woronowski, H., Stephenson, J., and the Study Group for MRC Collaborative Study of HIV Infection in Women, (1996). Uptake of Medical Interventions in Women with HIV Infection in Britain and Ireland.
Genitourin Med 72: 281-282.

Miettinen, A., Heinonen, P.K., Teisala, K., Punnonen, R., Paavonen, J., 1990. Antigen Specific Serum Antibody Response to *Chlamydia Trachomatis* in Patients with Acute Pelvic Inflammatory Disease.
J Clin Pathol 43 (9): 758-761.

Miller, C.J., Kang, D.W., Marthas, M., Moldoveanu, Z., Kiyono, H., Marx, P., Eldridge, J.H., Mestecky, J., McGhee, J.R., 1992. Genital Secretory Immune Response to Chronic Simian Immunodeficiency Virus (SIV) Infection: A Comparison between Intravenously and Genitally Inoculated Rhesus Macaques.
Clin Exp-Immunol 88: 520-526.

Minkhoff, H., Nanda, D., Menez, R., Fikrig, S., 1987. Pregnancies Resulting in Infants with Acquired Immunodeficiency Syndrome of AIDS-related Complex.
Obstet Gynecol 69: 288-291.

Minkoff, H.L., McCalla, S., Delke, I., Stevens, R., Salwen, M., Feldman, J., 1990. The Relationship of Cocaine Use to Syphilis And Human Immunodeficiency Virus Infections Among Inner City Parturient Women.
Am J Obstet Gynecol 163: 521-526.

Mittermayer, H., 1994. Mikrobielle Besiedlung des gesunden Menschen.
In: Brandis, H., Eggers, H.J., Köhler, W., Pulverer, G.(Edt). *Lehrbuch der Medizinischen Mikrobiologie*. Gustav Fischer Verlag Stuttgart, Jena, New York, 1994:

Moi, H., 1990. Prevalence of Bacterial Vaginosis and Its Association with Genital Infections, Inflammation, and Contraceptive Methods in Women Attending Sexually Transmitted Disease and Primary Health Clinics.
Int J STD AIDS 1: 86-94.

Mosca, J.D., Bednarik, D.P., Raj, N.B., Rosen, C.A., Sodroski, J.G., Haseltine, W.A., Pitha, P.M., (1987). Herpes Simplex Virus Type-1 Can Reactivate Transcription of Latent Human Immunodeficiency Virus.
Nature 325: 67-70.

Müller F., Froland, S.S., Hvatum, M., Radl, J., Brandtzaeg, P., 1991. Both IgA Subclasses are Reduced in Parotid Saliva from Patients with AIDS.
Clin Exp Immunol 83: 203-209.

Nelson, A.L., 1997. The Impact of Contraceptive Methods on the Onset of Symptomatic Vulvovaginal Candidiasis within the Menstrual Cycle.
Am J Obstet Gynecol 176: 1376-1380.

Niruthisard, S., Roddy R.E., Chutivonges, S., (1991). The Effects of Frequent Nonoxynol-9 Use on the Vaginal and Cervical Mucosa.
Sex Transm Dis 18: 176-179.

Nottet, H.S.L.M., De Graaf, L., De Vos, N.M., Bakker, L.J., Van Strijp, J.A.G., Visser, M.R., Verhoef, J., 1993. Phagocytic Function of Monocyte-Derived Macrophages Is Not Affected by Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection.
J Infect Dis 168: 84-91.

Nuovo, G.J., Forde, A., MacConnell, P., Fahrenwald, R., (1993). In Situ Detection of PCR-amplified HIV-1 Nucleic Acids and Tumor Necrosis Factor cDNA in Cervical Tissues.
Am J Pathol 143: 40-48.

Nuovo, G.J., MacConnell, P., Forder, A., Delvenne, P., 1991. Detection of Human Papillomavirus DNA in Formalin-Fixed Tissues by In Situ Hybridization after Amplification by Polymerase Chain Reaction.
Am J Pathol 139: 847-854.

Odds, F.C., 1988. Candidosis of the Genitalia.
In: Odds, F.C. (Edt). *Candida and Candidosis*. 2nd. ed. London, Balliere, Tindall, 1988: 124.

- O'Farrell, N., Tovey, S.T., 1994.** High Cumulative Incidence of Genital Herpes Amongst HIV-1 Seropositive Heterosexuals in South London.
Int J STD AIDS 5:415-418.
- Olaitan, A., Johnson, M. A., MacLean, A., Poulter, L. W., 1996.** The Distribution of Immunocompetent Cells in the Genital Tract of HIV-positive Women.
AIDS 10: 759-764.
- Osborne, N.G., Hecht, Y., Gorsline, J., Forbes, B.A., Morgenstern, F., Winkelman, J., 1988.** A Comparison of Culture, Direct Fluorescent Antibody Test, and a Quantitative Indirect Immunoperoxidase Assay for the Detection of *Chlamydia Trachomatis* in Pregnant Women.
Obstet Gynecol 71 (3 PT1): 412-415.
- Paavonen, J., Lehtinen, M., 1996.** Chlamydial Pelvic Inflammatory Disease.
Human Reprod Update 2 (6): 519-529.
- Panagiotidi, C., Bergmeier, L.A., Gearing, J.M., Adams, S.E., Lehner, T., 1995.** T Cell Responses in Macaques after Vaginal Immunization with Particulate SIV p27 Antigen.
In: Advances in Mucosal Immunology, Edited by J. Mestecky et al., Plenum Press, New York 1995: 1575-1580.
- Parazzini, F., Naldi, L., Sena, P., Cavalieri d'Oro, L., Bianchi, C., Manganoni, A., Pansera, B., Gramenzi, A., Goglio, A., Cainelli, T., 1991.** Risk Factors for HIV Infection in Adults Attending Sexually Transmitted Disease Clinics in Italy.
Int J Epidemiol 20 (3): 758-763.
- Parr, M.B., Parr, E.L., 1990.** Antigen Recognition in the Female Reproductive Tract: I. Uptake of Intraluminal Protein Tracers in the Mouse Vagina.
J Reprod Immunol 17: 101-106.
- Parr, M.B., Parr, E.L., 1991.** Langerhans Cells and T Lymphocyte Subsets in the Murine Vagina and Cervix.
Biol- Reprod 44: 491-498.
- Pedian, N.S., Shiboski, S.C., Jewell, N.P., (1991).** Female to Male Transmission of Human Immunodeficiency Virus.
JAMA 266: 1664-1667.
- Pezzotti, P., Rezza, G., Zerboni, R., (1991).** Influence of Gender, Age and Transmission Category on the Progression from HIV Seroconversion to AIDS. (Abstract TU.C.43) VII International Conference on AIDS, Florence, 1991: 67.

Plummer, F.A., Simson, J.N., Cameron, D.W., Ndinya-Achola, J.O., Kriss, J.K., Gakinya, M.N., Waiyaki, P., Cheang, M., Piot, P., Ronald, A.R., Ngugi, E.N., 1991. Cofactors in Male-Female Sexual Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1.
J Infect Dis 163: 233-239.

Podwińska, J., 1996. Syphilis and AIDS.
Arch Immunol Ther Exp 44: 329-333.

Polonelli, L., De Bernardis, F., Conti, S., Boccanera, M., Gerloni, M., Morace, G., Magliani, C., Chezzi, C., Cassone, A., 1994. Idiotypic Intravaginal Vaccination to Protect Against Candidal Vaginitis by Secretory Yeast Killer Toxin-Like Anti-Idiotypic Antibodies.
J Immunol 152: 3175-3182.

Potts, M., 1993. Better Barriers.
Lancet 3 (341) (8849): 887.

Puccetti, P., Romani, L., Bistoni, F., 1995. T_H1 - T_H2-like Switch in Candidiasis New Perspectives for Therapy.
Trends Microbiology 3 (6): 237-240.

Reed, D.B., 1992. Risk Factors for Candida Vulvovaginitis.
Obstet Gynecol Surv 47: 551-560.

Reinhold, J., Krogh, P., Holmstrup, P., 1987. Degradation of IgA1, IgA2, and sIgA by *Candida* and *Torulopsis* Species.
Acta Path Microbiol Immunol Scand Sect C 95: 265-274.

Rellihan, M.A., Dooley, D.P., Burke, T.W., Berkland, M.E., Longfield, R.N., (1990). Rapidly Progressing Cervical in a Patient with Human Immunodeficiency Virus Infection.
Gynecol Oncol 36: 435-438.

Rhoads, J.J., Wright, D.C., Redfield, R.R., Burke, D.S., (1987). Chronic Vaginal Candidiasis in Women with Human Immunodeficiency Virus Infection.
JAMA 257 (22): 3105-3107.

Riehman, K.S., Sly, D.F., Soler, H., Eberstein, I.W., Quadagno, D., Harrison, D.F., 1998. Dual Method Use Among an Ethnically Diverse Group of Women at Risk of HIV Infection.
Fam Pann Perspect 30 (5): 212-217.

Robert Koch Institut, IV/1998. 132. Bericht des AIDS-Zentrums im Robert Koch-Institut über aktuelle epidemiologische Daten
AIDS/HIV Quartalsbericht IV/98.

- Rockstroh, J., Spengler, U., 1999.** Einfluß der HAART auf opportunistische Infektionen.
In: Rockstroh, J., Spengler, U.(Hrsg.). *Opportunistische Infektionen und Tumore im Verlauf der HIV-Infektion*. Uni-Med Bremen 1999: 173-177.
- Röcken, M., Thoma-Greber, E., 1997.** HIV-Assoziierte, Funktionelle Änderungen in CD4+ T-Helferzellen.
In: Brockmeyer, N.H., Mertins, L.,(Hrsg). *HIV-Infekt*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1997: 1-5.
- Rogers, T.J., Balish, E., 1980.** Immunity to *Candida albicans*.
Microbiol Rev 44: 660-682.
- Roig de Vargas-Linares, C.E., 1978.** The Vagina as a Source of Immunoglobulins.
In: Hafez, E.S.E., Evans, T.N., (Edt). *The Human Vagina*. Elsevier/ North-Holland Biomedical Press 1978: 193-213.
- Rojansky, N., Anteby, S.O.,1996.** Gynecological Neoplasias in the Patient with HIV Infection. *Obstet Gynecol Surv* 51(11):679-83.
- Romani, L., Mocci, S., Bieta, C., Lanfaloni, L., Puccetti, P., Bistoni, F., 1991.** Th1 and Th2 Cytokine Secretion in Murine Candidiasis: Association of Th1 Responses with Acquired Resistance.
Infect Immun 59 (12): 4647-4654.
- Rosenberg, M.J., Weiner, J.M., 1988.** Prostitutes and AIDS: A Health Department Priority.
Am J Public Health 78: 418-423.
- Rothenberg R. , Woefel, M., Stoneburner, R., Milberg, J., Parker, R., Truman, B., 1987.** Survival with the Acquired Immuno Deficiency Syndrome.
N Engl J Med 317: 1297-1302.
- Royce, R.A., Thorp, J., Granados, J.L. Savitz, D.A., 1999.** Bacterial Vaginosis Associated with HIV Infection in Pregnant Women from North Carolina.
J Acquired Immune Defic Syndr Hum Retro 20: 382-386.
- Safrin, S., Dattel, B.J., Hauer, L., Sweet, R.L., 1990.** Seroprevalence and Epidemiologic Correlates of Human Immunodeficiency Virus Infection in Women with Acute Pelvic Inflammatory Disease.
Obstet Gynecol 75 (4): 666-670.
- Safrin, S., Ashley, R., Houlihan, C., Cusick, P.S., Mills, J., 1991.** Clinical and Serologic Features of Herpes Simplex Virus Infection in Patients with AIDS.
AIDS 5:1107-1110.

Saglio, S.D., Kurtzman, J.T., Radner, A.B.,1996. HIV Infection in Women: an Escalating Health Concern.

Am Fam Physician 54(5): 1541-8, 1554-6.

Saidi, S.A., Mandal, D., Curless, E., 1994. Bacterial Vaginosis in a District Genitourinary Medicine Department: Significance of Vaginal Microbiology and Anerobes.

Internat J STD'S AIDS 5: 405-408.

Santelli, J., Brunwell, L., Rozsenrich, C.,1992. Surgical Sterilisation among Women and the Use of Condomes - Baltimore 1989-1990.

MMWR 41: 568-575.

Saracco, A., Musicco, M., Nicolosi, A., 1993. Man-to-Women Sexual Transmission of HIV: Longitudinal Study of 343 Steady Partners of Infected Men.

J Acquir Immune Defic Syndr 6: 497-502.

Schafer, A., Friedmann, W., Mielke, M., Schwartlander, B., Koch, M.A., 1991. The Increased Frequency of Cervical Dysplasia-Neoplasia in Women Infected with the Human Immunodeficiency Virus Is Related to the Degree of Immunodepression.

Am J Obstet Gynecol 164: 593-599.

Schneweis, K.E., 1994. Herpes simplex Virus (HSV).

In: Brandis, H., Köhler, W., Eggers, H.J., Pulverer, G.: Lehrbuch der Medizinischen Mikrobiologie. Gustav Fischer Verlag-Stuttgart-Jena-New York-1994:770-792.

Schöfer, H., Imhof, M., Thoma-Gerber, E., Brockmeyer, N.H., Hartman, M., Gerken, G., Pees, H.W., Rasokat, H., Hartmann, H., Sadri, I., Emminger, C., Stellbrink, H.J., Baumgarten, R., Plettenberg, A., The German AIDS-Study Group (GASG), 1996. Active Syphilis in HIV Infection: A Multicentre Retrospective Survey.

Genitourin Med 72: 176-181.

Schroers, B., 1993.

In: Schroers, B., 1993, Dissertationschrift, *Infektionshäufigkeiten von Prostituierten am Beispiel von 311 Prostituierten aus dem Raum Düsseldorf.*

Schuhmacher, G.F.B.,1988. Immunology of Spermatozoa and Cervical Mucus.

Hum Reprod 3 (3): 289-300.

Schuman, P., Sobel, J.D., 1993. Women and AIDS.

Aust NZ J Obstet Gynaecol 33 (4): 341-350.

Selwyn, P.A., Alcabes, P., Hartel, D.,(1992. Manifestations and Predictors of Disease Progression in Drug Users with Human Immunodeficiency Virus Infection.

N Engl J Med 327: 1687-1703.

Settage, R H., 1989. AIDS in Obstetrics: Diagnosis, Course, and Prognosis.

Clin Obstet Gynecol 32: 437-444.

Sewankambo, N., Gray, R.H., Wawer, M.J., Paxton, L., McNairn, D., Wabwire-Mangen, F., Serwadda, D., Li, C., Kiwanuka, N., Hillier, S.L., Rabe, L., Gaydos, C.A., Quinn, T.C., 1997. HIV-1 Infection with Abnormal Vaginal Flora Morphology and Bacterial Vaginosis.

Lancet 350: 546-550.

Sha, B.E., Benson, C.A., Pottage, J.C., Urbanski, P.A., Daugherty, S.R., Kessler, H.A. (1995). HIV in Women: An Observational Study of Clinical Characteristics, Disease Progression, and Survival for a Cohort of Women in Chicago.

J Acquir Immune Defic Syn Hum Retroviro 8: 486-495.

Shah, P.N., Smith, J.R., Wells, C., Barton, S.E., Kitchen, V.S., Steer, P.J., (1994). Menstrual Symptoms in Women Infected by the Human Immunodeficiency Virus.

Obstet Gynecol 83 (4): 397-400.

Siegenthaler, W., 1987. Klinische Pathophysiologie.

Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 6Aufl., 1987

Smeltzer, S., Whippel, B., 1991. Women and HIV Infection.

Image 23 (4): 249-256.

Sobel, J.D., 1985. Epidemiology and Pathogenesis of Recurrent Vulvovaginal Candidiasis.

Am J Obstet Gynecol 152 (7): 924-935.

Sobel, J.D., 1988. Pathogenesis and Epidemiology of Vulvovaginal Candidiasis.

Ann N Y Acad Sci 544: 547-557.

Sobel, J.D., 1990. Bacterial Vaginosis.

Br J Clin Pract Suppl 71: 65-69.

Sobel, J.D., 1993. Candidal Vulvovaginitis.

Cli Obstet Gynecol 36 (1): 153-165.

Sobel, J.D., Chaim, W., 1996. Vaginal Microbiology of Women with Acute Recurrent Vulvovaginal Candidiasis.

J Clin Microbiol 34 (10): 2497-2499.

Sohl-Akerlund, A., Hansen, L.K., Ahlstedt, S., Carlsson, B., 1977. A Sensitive Method for Specific Quantification of Secretory IgA.

Sand J Immunol 6: 1275-1282.

Sperling, R.S., Friedman, F., Joyner, M., Brodman, M., Dottino, P., 1991.

Seroprevalence of Human Immunodeficiency Virus in Women Admitted to the Hospital with Pelvic Inflammatory Disease.

J Repro Med 36 (2): 122-124.

Spinillo, A., Pizzoli, G., Colonna, L., Nicola, S., DeSeta, F., Guaschino, S., 1993. Epidemiologic Characteristics of Women With Idiopathic Recurrent Vulvovaginal Candidiasis.
Obstet Gynecol 81 (5): 721-726.

Spinillo, A., Gorini, G., Regazzetti, A., De Seta, F., Nicola, S., Zara, C., 1994 (1). Asymptomatic Genitourinary *Chlamydia Trachomatis* Infection in Women seropositive for Human Immunodeficiency Virus Infection.
Obstet Gynecol 83 (6): 1005-1010.

Spinillo, A., Michelone, G., Cavanna, C., Colonna, L., Capuzzo, E., Nicola, S., 1994 (2). Clinical and Microbiological Characteristics of Symptomatic Vulvovaginal Candidiasis in HIV-Seropositive Women.
Genitourin Med 70: 268-272.

Spitzbart, H., Thust, U., 1985. Zur Problematik der Vaginalmykosen.
Zbl Gynäkol 107: 1520-1524.

Stamm, W.E., Holmes, K.K., 1986. Measures to Control *Chlamydia trachomatis* Infections: an Assessment of New National Policy Guidelines.
JAMA 5;256(9):1178-9.

Stamm, W.E., Maedh, P.-A., 1990. *Chlamydia trachomatis*.
In: Holmes, K.K., Mardh, P.-A., Sparling, P.F., Wiesner, P.J., Cates Jr, W., Lemon, S.M., Stamm, W.E.: *Sexually Transmitted Disease 2nd*. McGraw-Hill Information Services Company 1990: 917-925.

Staszewski, S., Miller, V., 1997. Antiretrovirale Therapie: Wie beginnen und wie fortsetzen.
In: Brockmeyer, N.H., Mertins, L., (Hrsg). *HIV-Infekt*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1997: 1-5.

St.Louis, M.E., 1991. Human Immunodeficiency Virus Infection in Disadvantaged Adolescents: Findings from the US Job Copes.
JAMA 266 (17): 2387-2391.

Stolze, B.D. 1994. HIV Disease and AIDS in Non-Pregnant Women in the United States, Gynecological Symptomatology
Term Paper PH 662, University of Hawaii, USA

Sweet, R.L., 1985. Importance of Differential Diagnosis in Acute Vaginitis.
Am-J-Obstet-Gynecol 152 (7): 921-923.

Sweet, S.P., Cookson, S., Challacombe, S.J., 1995. Candida albicans Isolates from HIV-Infected and AIDS Patients Exhibit Enhanced Adherence to Epithelial Cells.
J-Med-Microbiol 43: 452-457.

- Sweet, R.L., Landers, D.V., 1997.** Pelvic Inflammatory Disease in HIV-Positive Women.
Lancet 349: 1265-1266.
- Syverson, R.E., Buckley, H., Gibian, J., Ryan, G.M., 1979.** Cellular and Humoral Immune Status in Women with Chronic *Candida* Vaginitis.
Am J Obstet Gynecol 134 (6): 624-627.
- Taylor-Robinson, D., 1998.** The Role of *Ureaplasma urealyticum*.
Int J STD AIDS 9: 122-123.
- Turner, M., Owen, M., 1995.** Rezeptormoleküle, die Antigene binden.
In: Roitt, I.M., Brostoff, J., Male, D.K.. *Kurzes Lehrbuch der Immunologie*. Thieme Verlag Stuttgart, New York 1995: 43-61.
- University of Massachusetts-Boston, College of Public and Community Service and The Multicultural AIDS Coalition, 1992.** Epidemiology.
In: University of Massachusetts, College of Public and Community Service and The Multicultural AIDS Coalition. *Searching for Women*. University of Massachusetts-Boston 1992: 14-28.
- Van de Perre, P., Hitimana, D.G., Lepage, P., 1988.** Human Immunodeficiency Virus Antibodies of IgG, IgA, and IgM Subclasses in Milk of Seropositive Mothers.
J Pediatr. 113(6):1039-41.
- Vernon, S.D., Hart, C.E., Reeves, W.C., Icenogle, J.P., 1993.** The HIV-1 *tat* Protein Enhances E2-Dependent Human Papillomavirus 16 Transcription.
Virus-Res 27: 133-145.
- Vermund, S.H., Melnick, S.L., (1995).** Human Papillomavirus Infection.
In: Minkoff, H.L., DeHovitz, J.A., Duerr, A. (Editors): HIV Infection in Women. Raven Press, Ltd., New York, 1995: 57-71.
- Vogt, M.W., Craven, D.J., Crawford, D.E., 1986.** Isolation of HTLV-III/LAV from Cervical Secretions of Women at the Risk for AIDS.
Lancet: 1 (8480): 525-527.
- Vuylsteke, B., Laga, M., Alary, M., Gerniers, M.-M., Lebughe, J.-P., Nzila, N., Behets, F., Dyck, E.V., Piot, P., 1993.** Clinical Algorithms for the Screening of Women for Gonococcal and Chlamydial Infections: Evaluations of Pregnant Women and Prostitutes in Zaire.
Clin Infect Dis 17: 82-88.
- Waldman, R.H., Cruz, J.M., Rowe, D.S., 1971.** Immunoglobulin Levels and Antibody to *Candida albicans* in Human Cervicovaginal Secretions.
Clin Exp Immunol 9: 427-434.

Warren, D. L., Duerr, A., 1993. HIV Infection in Non-Pregnant Women: A Review of Current Knowledge.

Curr Opin Obstet Gynecol 5: 527-533.

Wang, Z., Orlikowsky, T., Dudhane, A., 1994. Deletion Of T-Lymphocytes in Human CD4 Transgenic Mice Induced by HIV-gp120 and gp120-specific Antibodies from AIDS Patients.

Eur J Immunol 24: 1553-1557.

Weström, L., Mardh, P.-A., 1990. Acute Pelvic Inflammatory Disease.

In: Holmes, K.K., Mardh, P.-A., Sparling, P.F., Wiesner, P.J., Cates Jr, W., Lemon, S.M., Stamm, W.E.: *Sexually Transmitted Disease 2nd*. McGraw-Hill Information Services Company 1990: 593-613.

Williams, A.B., Andrews, S., Tashima, K., Mezger, J., Yu, C., 1998. Factors Associated with Vaginal Yeast Infections in HIV-Positive Women.

JANAC 9 (5): 47-52.

Willoughby, A., 1989. AIDS in Women: Epidemiology .

Clin Obstet Gynecol 32 (3): 429-436.

Wira, R., Rossoll, R.M., 1995. Antigen-presenting Cells in the Female Reproductive Tract: Influence of Sex Hormones on Antigen Presentation in the Vagina.

Immunology 84: 505-508.

Witkin, S.S., Hirsch, J., Ledger, W.J., 1986. A Macrophage Defect in Women with Recurrent *Candida* Vaginitis and its Reversal *in vitro* by Prostaglandin Inhibitor.

Am J Obstet Gynecol 155: 790-795.

Witkin, S.S., 1987. Immunology of Recurrent Vaginitis.

Am J Reprod Immunol Microbiol 15: 34-37.

Witkin, S.S., 1991. Immunologic Factors Influencing Susceptibility to Recurrent Candidal Vaginitis.

Clin Obstet Gynecol 34 (3): 662-668.

Witkin, S.S., Kalo-Klein, A., Galland, L., Teich, M., Ledger, W.J., 1991. Effect of *Candida albicans* plus Histamine on Prostaglandin E₂ Production by Peripheral Blood Mononuclear Cells from Healthy Women and Women with Recurrent Candidal Vaginitis.

J Infect Dis 164: 396-399.

Witkin, S.S., 1993. Immunology of the Vagina.

Clin Obstet Gynecol 36 (1): 122-128.

WHO, UNAIDS Joint United Nation Programme on HIV/AIDS, 12/98. AIDS Epidemic Update: December 1998.

Wofsy, C.B., Cohen, J.B., Hauer, L.B., Padian, N.S., Michaelis, B.A., Evans L.A., Levy, J.A., 1986. Isolation of AIDS-Associated Retrovirus from Genital Secretions of Women with Antibodies to the Virus. *Lancet* 8;1(8480):527-9.

Wray, D., Felix, D.H., Cumming, C.G., 1990. Alteration of Humoral Responses to *Candida* in HIV Infection. *Br Dent J* 168: 326-329.

Wright, T., Chiasson, M., Ellerbrock, T., and the Cervical Disease Study Group, 1993. Cervical Intraepithelial Neoplasia in HIV Infected Women: Prevalenz, PAP Smear Validity, and the Role of Immunosuppression (Abstract 32). Presented at the 24th Annual Meeting of the Society of Gynecologic Oncologist, Palm Desert, Feb 1993.

Zack, J.A., Arrigo, S.J., Weitsman, S.F., Go, S.F., Haislip, A., Chen, I.S., 1990. HIV Enter into Quiescent Primary Lymphocytes: Molecular Analysis Reveals a Labile, Latent Viral Structure. *Cell* 20: 213-222.

Birgit Doris Stolze, Frauen und AIDS: Immunologische Untersuchungen im Zervikovaginalsekret bei *Candida* Vulvovaginitis und eine retrospektive Erhebung zur Inzidenz von Genitalinfektionen

Die im Rahmen der vorgelegten Arbeit untersuchten „Human Immunodeficiency Virus“ (HIV) seropositiven Patientinnen mit *Candida* Vulvovaginitis zeigen in ihren Zervikovaginalsekreten geringe Unterschiede in den untersuchten immunologischen Parametern. In den Sekreten der HIV-seropositiven Patientinnen fanden sich vermehrt T und B Lymphozyten sowie „monocytesderived“ Makrophagen, wobei die Leukozytengesamtzahl in den Sekreten der HIV seronegativen Frauen überwog. Auch der Nachweis von *Candida*-Antigen aktivierten Epithelzellen, denen eine Phagozytosefähigkeit zugeschrieben wird, gelang bei den Kontrollpatientinnen häufiger. Diese Tendenz in den Ergebnissen könnte durch die Veränderung der Immunitätslage, insbesondere durch die Schwächung der zellulären Abwehr bei einer HIV-Infektion begründet sein. Der sekretorische Immunglobulin A (IgA) Gehalt war bei den HIV-seropositiven Patientinnen prozentual leicht erhöht. Zu beobachten ist, dass der lokale IgA-Gehalt mit Verschlechterung des Immunstatus und Übergang ins AIDS Stadium im Verlauf abfällt.

Die retrospektive epidemiologische Untersuchung dieser Arbeit analysiert die Krankheitsverläufe von 67 HIV-positiven Patientinnen der Jahre 1988 bis 1996 im Hinblick auf ihre Genitalinfektionshäufigkeit. Die Mehrheit der Patientinnen waren im Alter von 25-40 Jahren, befanden sich im Krankheitsstadium B (Center of Disease Control Klassifikation) und hatten T4-Helfer-Lymphozytenzellzahlen von 200-500 Zellen/ μ l. AIDS Patientinnen erkrankten am häufigsten an *Pneumocystis Carinii* Pneumonie (PCP) und Lungentuberkulose (je: 31%). 64% unserer Patientinnen hatten die HIV-Infektion vermutlich über heterosexuellen Geschlechtsverkehr erworben. Nach dem CDC-Klassifizierungssystem hatten 37% der Frauen rezidivierende gynäkologische Komplikationen, die den Kategorien B und C zugeordnet werden können. Die Prävalenz für Genitalinfektionen betrug im einzelnen für *Candida* Vulvovaginitis 39%, für bakterielle Vaginose 37%, für Mykoplasmen 8% und für Ureaplasmen 20%. 36% der Frauen hatten pathologisch auffällige PAP-Abstriche (>III). Eindrucksvoll in unserer Untersuchung war die hohe Zahl von Menstruationsunregelmäßigkeiten (27%), davon allein 19% sekundäre Amenorrhöen. Vergleichszahlen aus US-amerikanischen Kohortstudien liegen bei 0 bis 7%. Diskussionswürdig ist der nur sehr geringe Anteil an Frauen, die eine antivirale Therapie (39%) bzw. PCP-Prophylaxe (18%) erhalten haben. Im Kontrast hierzu waren 79% der Frauen symptomatisch (B und C Kategorie) bzw. hatten CD4 Zellzahlen unter 200/ μ l (33%) und waren somit nach allgemeinen Empfehlungen therapiebedürftig. Es konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer bakteriellen Vaginose und der CD4-Helferlymphozytenzellzahl ermittelt werden. Bakterielle Vaginosen treten bevorzugt bei noch guten bis moderat supprimierten Immunstatus (200-500 Zellen/ μ l) auf. Tendenziell treten die von uns untersuchten Genitalinfektionen frühzeitig im Verlauf einer HIV-Erkrankung auf und sind häufig gerade bei wenig bis moderat immunsupprimierten Patientinnen zu finden. Damit könnten der Nachweis von den hier aufgeführten Genitalerkrankungen (Bakterielle Vaginose, *Candida*, Ureaplasmen) als früher Indikator einer sich noch stärker entwickelnden Abwehrschwäche dienen. Regelmäßige gynäkologische Untersuchungen sind bei der hohen Prävalenz von Genitalerkrankungen zwingend erforderlich. Umgekehrt sollten Frauen die durch häufig rezidivierende Genitalinfektionen auffallen, nach Absprache mit der Patientin, auf eine mögliche HIV-Infektion untersucht werden.

Lebenslauf

Name: Birgit Stolze
Geburtsdatum: 16.06.1966
Geburtsort: Duderstadt

Schulbildung:
1972 - 1976 Grundschule Duderstadt-Fuhrbach
1976 - 1982 St. Ursula Hauptschule des Bistums Hildesheim in Duderstadt
Abschluß: Erweiterter Sekundarabschluß I
1985 - 1988 Technisches Gymnasium der Beruflichen Schulen des Werra-Meißner Kreises in Witzenhausen
Abschluß: Allgemeine Hochschulreife

Berufsausbildung:
08/1982- -07/1984 Ausbildung zur Landwirtschaftlich technischen Assistentin an der Berufsfachschule für LTA der BBS II in Lüneburg
Abschluß: Landwirtschaftlich technische Assistentin

Berufstätigkeit:
02/1983 - 01/1984 Auszubildende zur LTA, Jahrespraktikum in der Saatzucht für Zuckerrübenzüchtung, A. Dieckmann-Heimburg in Sülbeck
08/1984 - 08/1985 LTA in der Saatzucht für Zuckerrübenzüchtung A. Dieckmann-Heimburg in Sülbeck
09/1988 - 02/1989 LTA in der Saatzucht für Gemüsezüchtung, agri-Saaten GmbH in Rellingen
07/1999 - 12/1999 ÄIP an der Medizinischen Klinik I, Klinik für Hämato-/Onkologie der Universitätskliniken Köln,
Leiter: Prof. Dr. V. Diehl
ab 01/2000 ÄIP und Weiterbildungsassistentin an der Medizinischen Klinik I, Klinik für Hämato-/Onkologie und Nephrologie des Klinikum Remscheid,
Leiter: Prof. Dr. A. Wehmeier

Programme / Praktika:
03/1989 - 03/1990 Work Study Programm in den USA, Programm der Carl Duisberg Gesellschaft in Köln in Zusammenarbeit mit der Ohio Sate University (OSU) in Columbus, Ohio, USA

Studium:

- 01/1990 - 03/1990 Auslandstudium an der Ohio State University (OSU), Columbus, Ohio, USA
Schwerpunkt: Pflanzenzüchtung und Molekulargenetik
- 04/1990 - 03/1992 Studium der Medizin an der Philipps Universität Marburg
Ärztliche Vorprüfung am 31.3.1992
- 04/1992 - 11/1998 Studium der Medizin an der Universität zu Köln
Abschluß: III. Staatsexamen am 16.11.1998
- 08/1993 - 06/1994 Auslandsstudium an der University of Hawaii at Manoa (UH), Hawaii, USA
Schwerpunkt: Biomedical Science

Praktisches Jahr:

- 10/1997 - 9/1998
- Chirurgie, Royal Hobart Hospital, University of Tasmania, Hobart, Tasmanien, Australien
 - Gynäkologie, Evangelischen Krankenhaus Kalk, Köln
 - Innere Medizin, Evangelischen Krankenhaus Kalk, Köln

Stipendien:

- 03/89 - 04/90 Förderung des Work Study Programms in den USA durch die Carl Duisberg Gesellschaft
- 04/90 - 11/98 Förderung des Medizin Studiums und der Auslandsstudien durch die Hans Böckler Stiftung
- 01/99 - 06/99 Promotionsstipendium der Hans Böckler Stiftung

Forschungsarbeit:

- 08/1993 - 02/1994 Projektarbeit zum Thema: „DNA Recognition by Flexible Protein Domains „, bei Prof. Dr. Steven E. Seifried (PhD), Department of Biochemistry and Biophysics, John A. Burns School of Medicine, University of Hawaii at Manoa, Hawaii, USA

Famulaturen:

- 09/1994 - 10/1994 - Innere Medizin im Krankenhaus der Augustinerinnen, Köln
- 03/1995 - 04/1995 - Gynäkologie im Evangelischen. Krankenhaus Kalk, Köln
- 08/1995 - 09/1995 - Neurologie im Neurologischen Krankenhaus der Stadt Wien, Österreich
- 04/1996 - 06/1996 - Tropenmedizin im Bumbuli Hospital, Bumbuli, Tansania

Köln, den 28.03.01