

**Kritische Analyse klinischer und autoptischer Befunde  
bei Patienten mit AIDS**  
Critical Analysis of Clinical and Post Mortem  
Findings in Patients with AIDS

Dr. A. Krämer<sup>1</sup>, Dr. D. Sommer<sup>1</sup>, Dr. W. D. Ludwig<sup>1</sup>, Dr. U. Stölzel<sup>1</sup>, Dr. G. Höffken<sup>1</sup>, Prof. Dr. Th. Dissmann<sup>1</sup>,  
Prof. Dr. E. O. Riecken<sup>1</sup>, Priv.-Doz. Dr. H. Hampl<sup>2</sup>, Dr. C. Metelmann<sup>3</sup>, Dr. G. Niedobitek<sup>4</sup>, Dr. J. Schwenk<sup>5</sup>,  
Prof. Dr. C. E. Orfanos<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Gastroenterologie, <sup>2</sup>Institut für Klinische und Experimentelle Virologie,  
<sup>3</sup>Institut für Medizinische Mikrobiologie, <sup>4</sup>Institut für Pathologie, <sup>5</sup>Institut für Neuropathologie, <sup>6</sup>Hautklinik und  
Poliklinik des Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin, Hindenburgdamm 30, 1000 Berlin 45

**Zusammenfassung:** Trotz umfangreicher diagnostischer Bemühungen bleibt die Ursache für Fieberzustände bei AIDS-Patienten häufig unklar. In Anbetracht dieser Problematik zielen die Überlegungen der Autoren auf eine rationelle Diagnostik bei diesen Patienten, um Erkrankungen frühzeitig sichern und behandeln zu können - vor dem Hintergrund, daß derzeit eine gesicherte „kausale“ Therapie des Syndroms nicht zur Verfügung steht.

Übliche klinische Diagnosen bei 17 AIDS-Patienten wurden durch wesentliche zusätzliche Diagnosen ergänzt, die bei 13 verstorbenen Patienten erst post mortem gestellt werden konnten: Dreimal Infektionen mit Mykobakterien (zweimal *Mycobacterium avium* intracellulare disseminiert), dreimal Infektionen des ZNS mit *Toxoplasma gondii*, jeweils einmal eine Infektion des Hirnstamms mit Herpes-simplex-Virus, eine progressive multifokale Leukenzephalopathie, ein Non-Hodgkin-Lymphom des Gehirns und eine generalisierte Zytomegalie-Virusinfektion.

Die Autoren ziehen daraus folgende Schlüsse:

1. Nach Möglichkeit sollte bei jedem verstorbenen AIDS-Patienten eine Autopsie angestrebt werden.
2. Es wird für AIDS-Patienten mit unklaren Fieberzuständen ein diagnostisches Procedere vorgeschlagen, welches ermöglichen soll, üblicherweise seltene und schwierig nachzuweisende Infektionen und Tumoren zu sichern.
3. Die Perfektionierung der Diagnostik bringt allerdings auch Probleme mit sich: Stellt der nachgewiesene Keim überhaupt einen ätiologisch relevanten Erreger dar, und welche Bedeutung hat diese Infektion für die Mortalität bei AIDS-Patienten? Zudem können zur Zeit bei diesem Kollektiv nur wenige Infektionen und Tumoren erfolversprechend behandelt werden (AIFO 2, 576-582, 1987).

**Summary:** In many cases the cause of febrile states in AIDS patients cannot be elucidated in spite of extensive diagnostic efforts. Hence the purpose of this study is to develop diagnostic procedures aiming at the early recognition and appropriate treatment of diseases in AIDS patients. The unlimited spread of opportunistic infections and tumors could be prevented, which is of special relevance, since a causal therapy for the syndrome is not yet available.

In addition to typical clinical diagnoses in 17 AIDS patients, the autopsy of 13 patients revealed important diagnoses that had not been established *intra vitam*: 3 cases with mycobacterial infections (2 *Mycobacterium avium* intracellulare, disseminated), 3 cases of *Toxoplasma encephalitis*, 1 infection of the brain stem with herpes simplex virus, 1 progressive multifocal leuko-

encephalopathy, 1 Non-Hodgkin lymphoma of the brain and 1 generalized cytomegalovirus infection.

**Conclusions:**

1. Whenever possible, an autopsy should be performed in all AIDS patients to achieve better understanding of the variety of the diseases.
2. The authors are proposing a diagnostic procedure for AIDS patients with febrile states of unknown etiology making it possible to detect unusual infections and tumors.
3. Perfect diagnostics, on the other hand, involve new problems: Are the detected pathogens relevant for the etiology of the clinical picture? Which role do they play in the morbidity and mortality of AIDS patients? Furthermore, up till now successful therapeutic regimens are available for only few opportunistic infections and tumors.

**Schlüsselwörter:** AIDS - Toxoplasmose - *Mycobacterium avium* intracellulare - Zytomegalievirus - Fieber unklarer Genese.

**Key words:** AIDS - Toxoplasmosis - *Mycobacterium avium* intracellulare - Cytomegalovirus - Fever of unknown origin.

### Einleitung

Die vielfältige Phänomenologie der opportunistischen Infektionen und Tumoren beim erworbenen Immundefizienzsyndrom (AIDS) ist eine besondere Herausforderung für den Kliniker. Dabei ist bekannt, welche Erkrankungen welche Symptomatologie hervorrufen können. Umgekehrt ist es dagegen häufig schwierig, von bestimmten Krankheitszeichen - z.B. Fieber, Durchfälle - auf die zugrunde liegende Störung zu schließen. Dies stellt an den Kliniker, vor allem bei einem relativ neuen Krankheitsbild wie dem AIDS, besondere Anforderungen, zumal im Rahmen eines abgestuften diagnostischen Procedere zwischen einem aggressiven Vorgehen und der Zumutbarkeit der Maßnahmen für den einzelnen, häufig schwerkranken Patienten abzuwägen ist.

Sinn und Zweck dieser kritischen Analyse klinischer und autoptischer Befunde bei Patienten mit AIDS sind folgende Fragen: Welche zusätzlichen wichtigen Diagnosen konnten erst bei der Autopsie verstorbener AIDS-Patienten gestellt werden, deren frühzeitige Erkennung *intra vitam* die Lebenserwartung des einzelnen Patienten womöglich verlängert hätte?

## Analyse klinischer und autoptischer Befunde

Bestehen retrospektiv Hinweise, daß die Patienten bereits zu Lebzeiten an Krankheitserscheinungen litten, welche diese Diagnosen in Betracht ziehen ließen? Ziel dieser Analyse ist es somit, nach diagnostischen Methoden zu suchen, die Erkrankungen bei AIDS-Patienten frühzeitiger sichern und behandeln lassen.

### Patienten und Methoden

Nach einem prospektiven Protokoll sind die ersten 17 AIDS-Patienten, die alle in der Abteilung für Gastroenterologie und Infektiologie des Universitätsklinikums Steglitz stationär behandelt wurden, im Beobachtungszeitraum von August 1983 bis Dezember 1985 erfaßt worden. Die Patienten waren männliche Kaukasier im Alter zwischen 21 und 52 Jahren (Median 35 Jahre), welche alle der Risikopopulation der Homosexuellen angehörten. In den meisten Fällen wurde passiver Analverkehr praktiziert, und das Sexualverhalten der Patienten zeichnete sich durch ein hohes Maß an Promiskuität aus. Einige Patienten hatten vor dem Ausbruch ihrer Erkrankung sexuelle Kontakte in den USA. Am Ende des Beobachtungszeitraumes waren bereits 13 Patienten verstorben.

Gemäß der WHO/CDC-Definition waren alle Patienten am Vollbild des AIDS (Gruppe IV, Subgruppe C, Kategorie C-1 und Subgruppe D) erkrankt (1). Bei 16 von 17 Patienten wurden Antikörper gegen das Human Immundeficiency Virus (HIV) sowohl im Enzymimmunotest als auch im Western-Blot nachgewiesen; bei dem ersten von uns behandelten Patienten standen diese Untersuchungen noch nicht zur Verfügung.

**Tabelle 1: Laborbefunde I.**

	Median	(Bereich)
BSG (mm)	79/118	(22-118/ 49-126)
Hämoglobin (g/dl)	10,2	(8,5-15,6)
Thrombozyten (n/nl)	173	(56-380)
Leukozyten (n/ $\mu$ l)	3600	(1500-10800)

Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) im Median in der ersten Stunde 79 mm, in der zweiten Stunde 118 mm. Normalwerte: BSG 3 bis 8 mm/h, Hämoglobin 13,4 bis 18,5 g/dl, Thrombozyten 100 bis 300/nl, Leukozyten 4000 bis 10700/ $\mu$ l.

**Tabelle 2: Laborbefunde II.**

	Median	(Bereich)
Lymphozyten (n/ $\mu$ l)	385	(18-4277)
T-Helferzellen (%)	7	(0-18)
T-Helferzellen/ T-Suppressorzellen	0,2	(0-1,0)

Die Lymphozytenzahlen waren im Mittel deutlich vermindert, was vor allem auf Kosten der T-Helferzellen ging. Starke Erniedrigung des Verhältnisses von T-Helferzellen zu T-Suppressorzellen.

Ein prospektives Protokoll diente der systematischen Erfassung von körperlichen Untersuchungsbefunden, Laborbefunden - insbesondere immunologischen und infektiologischen Parametern - technischen Untersuchungen, Ergebnissen von Konsiliaruntersuchungen und bei den obduzierten Patienten der histopathologischen und mikrobiologischen Untersuchungen der Organe.

Die Laboruntersuchungen umfaßten übliche Routinebestimmungen wie Blutsenkungsgeschwindigkeit, Elektrolyte und Transaminasen im Serum, Blutbild mit Thrombozyten und Differentialblutbild. Nach Isolation der Lymphozyten im peripheren Blut durch Gradientenzentrifugation wurden die Anteile von T-Helferzellen und T-Suppressorzellen mit monoklonalen Antikörpern (OKT 4 bzw. OKT 8) und indirekter Immunfluoreszenz bestimmt (2). Zusätzlich wurden die Immunglobuline im Serum quantitativ gemessen.

Routinemäßig wurden mikrobiologische Untersuchungen von intra vitam gewonnenen Materialien durchgeführt: Sputum, Urin, Stuhl, Blut, Biopsien, Abstriche von verdächtigen Haut- bzw. Schleimhautarealen und Liquor auf Bakterien, Pilze, Parasiten und Viren. Darüber hinaus wurde serologisch außer nach Antikörpern gegen HIV nach Hepatitis B-Virus (HBV)-Markern (HBsAg, HBeAg, anti-HBs, anti-HBc, anti-HBe mit dem Radioimmunoassay), Antikörpern gegen Zytomegalievirus (CMV, KBR), Epstein-Barr-Virus (EBV, Paul-Bunnell-Test), Herpes-simplex-Virus (HSV, KBR), Lues (VDRL, FTA-ABS-Test, TPHA-Test), Toxoplasmose (IFT) und *Candida albicans* (HA) gesucht. Die Diagnose von Tumoren erfolgte histologisch.

Technische Untersuchungen schlossen regelmäßig mindestens eine Röntgenaufnahme des Thorax und eine sonographische Untersuchung des Abdomens ein. Bei entsprechenden Fragestellungen erfolgten computertomographische Untersuchungen des Schädels oder Abdomens, Liquor- und Sternalpunktionen, bei gastrointestinaler Symptomatik außer den mikrobiologischen Stuhluntersuchungen endoskopische Untersuchungen des oberen bzw. unteren Gastrointestinal-(GI)-traktes (3). Bei dem Verdacht auf pulmonale Manifestationen wurde nach einem zusätzlichen Protokoll verfahren, das die Bronchoskopie mit Lavage und Biopsie einschloß (4). In der Regel wurden die Patienten von einem neurologischen, dermatologischen und ophthalmologischen Kollegen mituntersucht.

Bei der Obduktion der verstorbenen Patienten, die in allen Fällen auch eine neuropathologische Untersuchung einschloß, wurden aus Gehirn, Leber, Milz, Lymphknoten, Lunge, Gastrointestinaltrakt, Niere, Herz und anderen Organen wiederum Materialien für mikrobiologische Untersuchungen entnommen. Darüber hinaus wurden routinemäßig histologische Schnittpräparate mit HE, van Gieson, PAS (Periodic Acid Schiff) und Berliner-Blau gefärbt. Bei entsprechenden Fragestellungen wurden zusätzlich Gram-, Grocott-, Ziehl-Neelsen- und Gomori-Färbungen angefertigt und immunhistologische Untersuchungen durchgeführt (5).

### Ergebnisse

Bei ihrer stationären Aufnahme wiesen 14 Patienten pathologische Befunde an der Haut oder den Schleim-

**Tabelle 3: Laborbefunde III.**

	Median	(Bereich)
Gesamteiweiß i. S. (g/l)	72,0	(56,2-93,3)
gamma-Globulin (%)	25,5	(13,2-45,8)
IgG (g/l)	20,2	(9,8-45,5)
IgA (g/l)	5,9	(1,4-11,7)
IgM (g/l)	2,0	(0,4-10,0)

Normalwerte: Gesamtprotein im Serum (i. S.) 65,6 bis 86,5 g/l, gamma-Globulin 9,8 bis 19,9 %, Immunglobulin G (IgG) 8,0 bis 18 g/l, Immunglobulin A (IgA) 0,9 bis 4,5 g/l, Immunglobulin M (IgM) 0,6 bis 2,8 g/l.

**Tabelle 4: Laborbefunde IV.**

	positiv/n
HIV (ELISA, Western-Blot)	16/17
HBV-Marker	13/15
CMV (KBR)	5/17
EBV (Paul-Bunnell-Test)	2/15
HSV (KBR)	1/17
Luesserologie (VDRL, FTA-ABS, TPHA)	7/11
Toxoplasmose (IFT)	9/17
Candidiasis (HA)	11/14

n: Anzahl der untersuchten Patienten. HIV: Human Immunodeficiency Virus. ELISA: Enzymimmunotest. HBV: Hepatitis B-Virus. CMV: Zytomegalie-Virus. KBR: Komplementbindungsreaktion. EBV: Epstein-Barr-Virus. HSV: Herpes-simplex-Virus. IFT: Immunfluoreszenztest. HA: Hämagglutinationstest.

**Tabelle 5: Klinische Diagnosen.**

	n
Mukokutane Candidiasis	10
Pneumocystis-carinii-Pneumonie	8
Kaposi-Sarkom	7
VZV-Infektion	4
HSV-Infektion	4
CMV-Infektion	3
Non-Hodgkin-Lymphom	2
Toxoplasmose-Enzephalitis	1
Isospora-belli-Enteritis	1
Kryptosporidienenteritis	1
Campylobacter-jejuni-Infektion	1

VZV: Varizellen-Zoster-Virus. HSV: Herpes simplex-Virus. CMV: Zytomegalie-Virus.

**Tabelle 6: Zusätzliche autoptische Diagnosen.**

	n
Mykobakteriose	3
Toxoplasmose des Gehirns	3
generalisierte CMV-Infektion	1
HSV-Infektion des Hirnstamms	1
progr. multif. Leukenzephalopathie	1
Non-Hodgkin-Lymphom des Gehirns	1

CMV: Zytomegalie-Virus. HSV: Herpes-simplex-Virus. progr. multif.: progressive multifokale.

häuten auf. Eine zum Teil erhebliche Abnahme des Körpergewichtes war bei zwölf und eine Temperaturerhöhung über 38,5°C bei elf Patienten festzustellen. Neun wiesen den Befund eines Lymphadenopathie-Syndroms auf (über 2 cm im Durchmesser große Lymphome an zwei oder mehr extralingualen Lymphknotenstationen), und neun hatten einen pathologischen Auskultationsbefund über den Lungen. Neurologische Auffälligkeiten hatten sechs und Fundusveränderungen (meistens Cotton-wool-spots und Blutungen) sieben Patienten.

Die Tabellen 1 bis 4 zeigen Laborbefunde unserer Patienten. Die Anämie war meistens hypochrom, nur zwei Patienten wiesen Thrombozytopenien auf, während die Lymphozytenzahlen im Mittel deutlich vermindert waren, was in typischer Weise vor allem auf Kosten der T-Helferzellen ging. IgG- und IgM-Fractionen der Gamma-Globuline waren im Serum vermehrt (Normalwerte siehe Legenden). Außer gegen HIV waren erhöhte Antikörpertiter im Serum auch gegenüber anderen Viren, Treponema pallidum, Toxoplasma gondii und Candida albicans vorhanden. Außerdem fanden sich häufig HBV-Marker im Serum.

Die klinisch gestellten Diagnosen zeigt Tabelle 5: Am häufigsten waren Infektionen aus der Herpesgruppe (viermal Varizellen-Zoster-Virusinfektionen, viermal HSV-Infektionen Typ 2, dreimal CMV-Infektionen, davon zweimal mit pulmonaler Manifestation, einmal kultureller Nachweis des Erregers aus dem Urin). Soorstomatitis und -ösophagitis in zehn Fällen waren ebenfalls erwartungsgemäß häufige opportunistische Infektionen. Achtmal wurde eine Pneumocystis-carinii-Pneumonie intra vitam diagnostiziert, während sich Manifestationen eines Kaposi-Sarkoms (KS) an Haut oder Schleimhäuten siebenmal fanden. Zweimal wurden ausgedehnte Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) diagnostiziert. Ein Patient litt an einer Toxoplasmose-Enzephalitis. Jeweils einmal bestand eine Darminfektion mit Isospora belli, Cryptosporidium und Campylobacter jejuni.

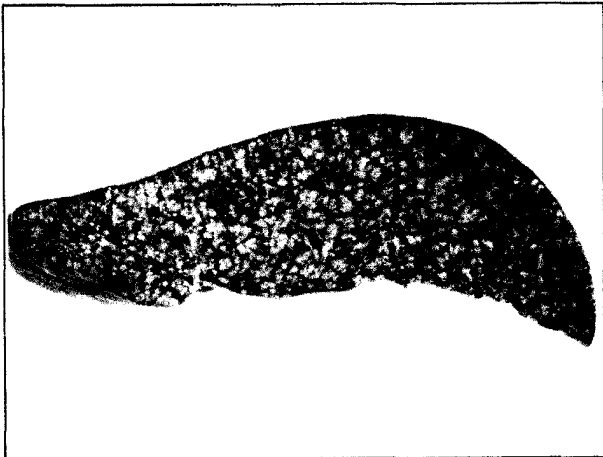
Auf eine Darstellung der auch sonst bei AIDS-Patienten üblichen Therapien dieser Erkrankungen und der klinischen Verläufe bei den einzelnen Patienten soll hier verzichtet werden. Bis Ende 1985 verstarben 13 von 17 Patienten.

Die Untersuchungen post mortem brachten wichtige zusätzliche Diagnosen hervor (Tab. 6): Bei drei von 13 Patienten fanden sich Infektionen mit Mykobakterien, zwei von drei mit Dissemination in Organe des lymphoretikulären Systems, Darm und Nieren. Kulturell ließen sich die Erreger in diesen Fällen als sogenannte atypische Mykobakterien dem Mycobacterium avium intracellulare (MAI)-Komplex zugehörig differenzieren (Abb. 1).

Bemerkenswert war der hohe Anteil pathologischer Befunde im Bereich des ZNS: In drei Fällen ergab die neuropathologische Untersuchung eine Infektion mit Toxoplasma gondii, wobei diese Infektion nur in einem Fall ausgedehnt war - Nachweis zahlreicher Mikrogliaknötchen und Toxoplasmose-Pseudozysten in grauer und weißer Substanz verschiedener Gehirnteile und im Rückenmark (Abb. 2). Jeweils einmal wurde eine HSV-Infektion des Hirnstamms, eine progressive multifokale Leukenzephalopathie und ein NHL des Gehirns diagno-

## Analyse klinischer und autoptischer Befunde

**Abbildung 1:** Infektion mit *Mycobacterium avium* intracelluläre. Disseminierte hellgraue Knötchen auf der Schnittfläche der Milz.



stiziert. Bei dem Patienten mit der generalisierten CMV-Infektion fanden sich außer einer Zerstörung der Tunica muscularis des Gastrointestinaltraktes die typischen Einschlußkörper (Eulenaugenzellen) auch in Nebennierenrinde, Retina und dem Gehirn. Dies ist an anderer Stelle ausführlich dargestellt (6).

In Tabelle 7 sind die intra-vitam-Diagnosen den zusätzlichen post-mortem-Diagnosen bei den einzelnen Patienten gegenübergestellt. Bei wie vielen Patienten bestanden retrospektiv bereits zu Lebzeiten Hinweise für die erst bei der Autopsie diagnostizierten zusätzlichen Erkrankungen?

Bei fünf von sechs Patienten: Vier Patienten hatten Fieber, 1/4 hatte zusätzlich Durchfälle. Der Patient mit der

**Abbildung 2:** Toxoplasmose-Enzephalitis. Nachweis von Toxoplasmose-Pseudozysten in der Hämatoxylin-Eosin-Färbung (links) und in der Immunfärbung mit Antiserum gegen Toxoplasma-Antigen (rechts).



progressiven multifokalen Leukenzephalopathie hatte unter einer Tetraparese gelitten. In seinem Liquor cerebrospinalis fanden sich entzündliche Veränderungen (lymphozytäre Pleozytose, Eiweißerhöhung), und im kranialen Computertomogramm waren kleine enzephalitische Herde in Höhe der Capsula interna und der parietalen Region links nachweisbar. Bei den übrigen Patienten mit post mortem diagnostizierten zerebralen Erkrankungen (Patienten 1, 2, 4 und 5 in Tabelle 7) waren intra vitam weder eine Lumbalpunktion noch eine computertomographische Untersuchung des Kopfes durchgeführt worden.

### Diskussion

Hinsichtlich Epidemiologie und Klinik bildeten die hier beschriebenen AIDS-Patienten ein repräsentatives Kollektiv. Es konnten intra vitam die für diese Patienten typischen Diagnosen gestellt werden:

11mal Infektionen der Herpesgruppe,

10mal mukokutane Candidiasis,

8mal Pneumocystis-carinii-Pneumonien,

7mal Kaposi-Sarkom und - seltener - andere Diagnosen.

Zwei disseminierte MAI-Infektionen und drei Toxoplasmose-Enzephalitiden wurden bei den 13 verstorbenen AIDS-Patienten erst post mortem diagnostiziert. Um solcher Erkenntnisse willen sollte bei jedem verstorbenen AIDS-Patienten nach Möglichkeit eine Autopsie durchgeführt werden. Zu Lebzeiten hatten diese Patienten nur allgemeine Krankheitszeichen, wie Kräfteverfall und Fieber, gehabt.

Vor der AIDS-Epidemie sind beim Menschen Infektionen mit MAI kaum beobachtet worden (7). Demgegenüber kommen diese bei AIDS-Patienten häufig vor (8). In Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen konnten die Diagnosen in der amerikanischen Literatur häufig erst post mortem gestellt werden (9). Manifestationen finden sich vor allem in Knochenmark, Leber, Milz, Lymphknoten und im Gastrointestinaltrakt.

Der Nachweis säurefester Stäbchen im Stuhl deutet auf eine disseminierte Infektion mit Befall des Gastrointestinaltraktes hin. Die gesamte Dünndarmmukosa ist dann mit PAS-positiven, schaumigen Makrophagen infiltriert, die massenhaft säurefeste Stäbchen enthalten können (8). Bei der computertomographischen Untersuchung des Abdomens sind dabei oft große retroperitoneale und mesenteriale Lymphome vorhanden (10). Nur selten gelingt der Nachweis des Erregers auch aus dem Blut.

Dagegen ist die diagnostische Ausbeute von Knochenmarkskulturen sehr hoch: In 16 von 17 Fällen konnte der Erreger so nachgewiesen werden (11). Allerdings benötigen kulturelle Verfahren bei der Mykobakteriendiagnostik bekanntermaßen Wochen bis Monate.

Deshalb kann die Leberbiopsie mit der Möglichkeit des sofortigen mikroskopischen Nachweises einen erheblichen Zeitgewinn bringen (12). Besondere Bedeutung gewinnt dies vor dem Hintergrund der in Europa gegenüber den USA vermutlich häufigeren typischen Mykobakteriosen bei AIDS-Patienten. Genaue Daten dazu sind unseres Wissens bisher nicht publiziert worden. Diese epidemiologischen Unterschiede gelten in noch stärkerem Maße für Patienten in Afrika und Haiti (13, 14).

Trotz zum Teil guter in vitro-Wirksamkeit einiger Antibiotika ist die klinische Ansprechrates bei MAI-Infektionen leider extrem gering. Bei 24 von 26 behandelten Patienten persistierten Bakteriämien (9). Dagegen sprechen typische Mykobakteriosen auf eine Behandlung mit den üblichen Tuberkulostatika gut an. Auch hinsichtlich der Toxoplasmose bestehen zwischen den USA und Europa erhebliche Unterschiede: Während sich Toxoplasmose-Antikörper nur bei 19% von amerikanischen Rekruten und in der Allgemeinbevölkerung bei 31% nachweisen ließen, beträgt die Antikörperprävalenz in Deutschland bei Graviden bis zu 81% (15). Dementsprechend fanden sich bei unseren AIDS-Patienten im Immunfluoreszenztest in 9 von 17 Fällen (ca. 53%) Antikörper gegen *Toxoplasma gondii*. Infolgedessen ist auch der zu erwartende Anteil von Toxoplasmose-Enzephalitiden an den Infektionen bei europäischen AIDS-Patienten höher als bei US-amerikanischen (16, 17). Von den Patienten aus unserem Kollektiv hatten zwei eine ausgedehnte zerebrale Toxoplasmose, von denen eine erst post mortem diagnostiziert wurde. Wiederholt wurde auf die Schwierigkeit bei der Diagnosestellung hingewiesen (16, 17, 18, 19): Weder ist die klinische Symptomatik im Anfangsstadium richtungsweisend, noch finden sich serologisch hohe IgG-Antikörpertiter. Spezifische IgM-Antikörper sind bei Patienten mit

dem erworbenen Immundefizienzsyndrom meistens nicht vorhanden. Die kraniale Computertomographie ist häufig die entscheidende diagnostische Maßnahme. Dabei lassen sich, oft fronto-temporal gelegene, Nekroseherde als hypodense Bezirke darstellen, welche häufig erst durch Kontrastmittelgabe verdeutlicht werden können. Differentialdiagnostisch sind zerebrale Lymphome und die progressive multifokale Leukenzephalopathie in Erwägung zu ziehen. Beim AIDS ist die Toxoplasmose-Enzephalitis aber die häufigste ZNS-Manifestation (20). Auch ohne biopsische Sicherung der Diagnose ist eine probatorische Therapie mit Pyrimethamin und Sulfonamiden gerechtfertigt. Durch deren Erfolg konnte bei einem unserer Patienten mit Fieber und typischen computertomographischen Veränderungen die Diagnose so bereits intra vitam wahrscheinlich gemacht werden. Erst wenn die Therapie nach zwei bis drei Wochen keine Besserung bringt, sollte eine Hirnbiopsie in Erwägung gezogen werden. Vorher ist diese risikoreiche Untersuchung wegen ihrer geringen diagnostischen Ausbeute nicht indiziert: Nur bei drei von sechs offenen Hirnbiopsien konnte *Toxoplasma gondii* histologisch nachgewiesen werden (19). Noch weniger ergiebig sind Liquoruntersuchungen für die Diagnosestellung der Toxoplasmose-Enzephalitis. Auffällig häufig litten unsere Patienten unter Fieberzu-

**Tabelle 7: Gegenüberstellung von intra-vitam-Diagnosen und zusätzlichen post-mortem-Diagnosen. Bemerkenswert ist, daß 4 von 6 Patienten vor ihrem Tode unter Fieber litten, dessen Ursache nicht gefunden werden konnte.**

Patient	intra-vitam-Diagnosen	Klinik prä morte	zusätzliche post-mortem-Diagnosen
1	Candidiasis PcP HSV-Infektion (perianal)	Fieber Durchfälle	Mykobakteriose (Hiluslymphknoten) CMV-Infektion (generalisiert, auch GI-Trakt) NHL HSV-Infektion (Hirnstamm)
2	Candidiasis CMV-Pneumonie KS	Fieber	MAI-Infektion (disseminiert) Toxoplasmose-Enzephalitis
3	Candidiasis HSV-Infektion	Barbiturat-intoxikation	MAI-Infektion (disseminiert)
4	Candidiasis NHL Chronische HBV-Infektion	Fieber	Toxoplasmose-Enzephalitis
5	Candidiasis PcP NHL KS	Fieber	Toxoplasmose-Enzephalitis
6	Candidiasis Chronische HBV-Infektion CMV-Pneumonie	Tetraparese	progressive multifokale Leukenzephalopathie

PcP: Pneumocystis-carinii-Pneumonie. HSV: Herpes-simplex-Virus. CMV: Zytomegalie-Virus. KS: Kaposi-Sarkom. NHL: Non-Hodgkin-Lymphom. HBV: Hepatitis-B-Virus. GI-Trakt: Gastrointestinaltrakt. MAI: Mycobacterium avium intracellulare.

## Analyse klinischer und autoptischer Befunde

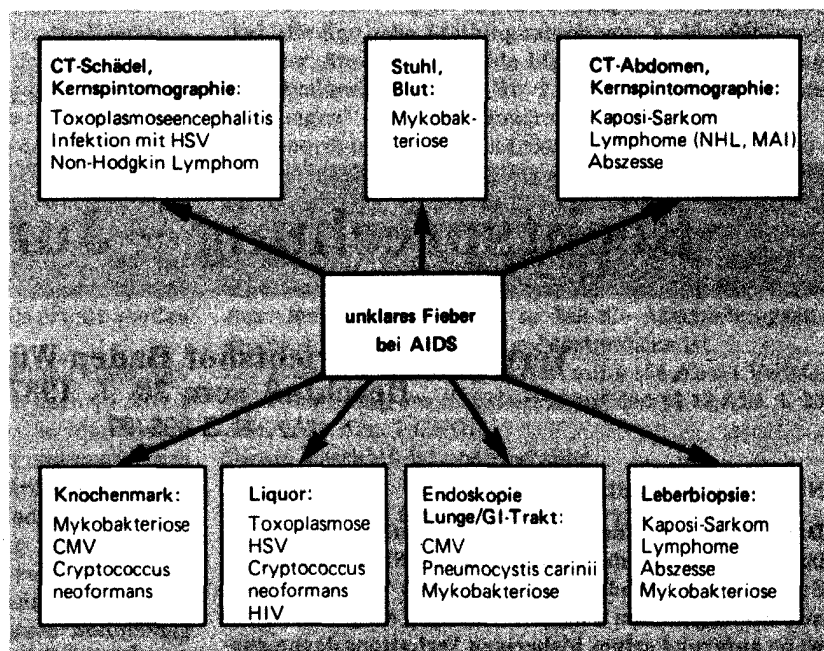
ständen, deren Ursache zu Lebzeiten nicht eruiert werden konnte. Erst die Autopsie erbrachte die Klärung. Bei AIDS-Patienten mit unklarem Fieber - d.h. ohne richtungsweisende Symptomatik - sind deshalb außer den üblichen mikrobiologischen und technischen Untersuchungen noch die folgenden in Erwägung zu ziehen (Abb. 3):

1. Ein kraniales Computertomogramm mit der Frage nach Läsionen im Sinne einer zerebralen Toxoplasmose oder von Lymphomen, ggf. Kernspintomogramm (21), offene Hirnbiopsie.
2. Eine Computertomographie des Abdomens mit der Frage nach Tumoren oder Abszessen, ggf. Kernspintomogramm.
3. Kulturelle Untersuchungen von Stuhl und Blut auf Mykobakterien.
4. Knochenmarksuntersuchungen, um generalisierte Mykobakteriosen, CMV- oder Cryptococcus-neofomans-Infektionen zu sichern.
5. Liquoruntersuchungen, wobei pathologische Befunde mitunter schwierig zu interpretieren sind, da sie außer durch opportunistische Infektionen auch durch eine Infektion des Zentralnervensystems mit HIV selbst verursacht sein können.
6. Bei gastrointestinaler Symptomatik endoskopische Untersuchungen, insbesondere mit der Frage nach einer CMV-Infektion des Gastrointestinaltraktes.
7. Ist eine Klärung mit den obengenannten Untersuchungen nicht möglich, sollte eine Leberbiopsie durchgeführt werden.

Die Perfektionierung der Diagnostik bringt allerdings auch Probleme mit sich: Handelt es sich bei dem nachgewiesenen Keim nur um einen „idle bystander“ oder um einen ätiologisch relevanten Erreger? Dies gilt gerade für Patienten mit einer MAI-Infektion, deren Mortalität häufig andere Ursachen hat (9). Was bedeuten ansteigende Antikörpertiter gegen einen potentiell pathogenen Erreger? Einerseits würde dies eine frühzeitige Behandlung erlauben, um eine Generalisation der Infektion zu verhindern, andererseits kann es sich lediglich um den Ausdruck einer unspezifischen polyklonalen Aktivierung des B-Zell-Systems handeln und beweist damit nur die früher stattgefundenen Auseinandersetzung mit dem betreffenden Antigen.

Diese Fragen haben große praktische Bedeutung vor dem Hintergrund, daß zur Zeit viele Infektionen beim AIDS (noch) nicht befriedigend behandelt werden können und häufig Rezidive zu beobachten sind. In einer Untersuchung von Nichols et al., Boston, zeigte sich, daß sich die Mortalität der Patienten trotz verbesserter Diagnostik nicht senken ließ (22). Deswegen müssen invasive diagnostische Maßnahmen hinsichtlich ihrer Zumutbarkeit für den einzelnen, oft schwerkranken Patienten und ihrer therapeutischen Konsequenzen besonders sorgfältig abgewogen werden.

**Danksagung:** Frau Dr. Luise Prüfer-Krämer danken wir für ihre wertvolle Kritik bei der Abfassung des Manuskriptes und Frau Karin Konopka für das Schreiben desselben.



**Abbildung 3:** Vorschlag zum diagnostischen Procedere bei AIDS-Patienten mit unklarem Fieberzuständen (siehe Text).

### Literatur

1. Classification System for Human T-Lymphotropic Virus Type III/Lymphadenopathy-Associated Virus Infections. Ann. Intern. Med. 105, 234 - 237 (1986).
2. Hiddemann, W., Ludwig, W.D., Herrmann, F., Harbott, J., Beck, J.D., Lampert, F., Odenwald, E., Riehm, H.: New Techniques in the Diagnosis and Pretherapeutic Characterization of Acute Leukemias in Children: Analyses by Flow

Cytometry, Immunology and Cytogenetics in the BFM Studies. Monogr. Paediat. 18, 106 - 127 (1986).

3. Krämer, A., Riecken, E. O.: Gastrointestinale Manifestationen beim erworbenen Immundefektsyndrom (AIDS). AIFO 1, 405 - 420 (1986).
4. Mülleneisen, N. K., Höffken, G., Lode, H., Lichey, J., Krämer, A., Dissmann, T., Riecken, E. O., Bratzke, B., Niedobi-

- tek, G., Nekarda, H., Wagner, J., Hampl, H., Serke, M., Janitschke, K., Horbach, I.: Pulmonale Manifestationen bei Patienten mit erworbenem Immundefekt-Syndrom (AIDS). *Atemw.-Lungenkrkh.* 12, Nr. 8, 386-389 (1986).
5. Niedobitek, G., Jautzke, G., Schwenk, J., Krämer, A., Sommer, D., Metelmann, C., Habermehl, K.-O., Stein, H.: Autopsiefunde bei Verstorbenen mit erworbenem Immundefektsyndrom. *Zentralbl. Allg. Pathol. Anat.* 132, 313-323 (1986).
  6. Krämer, A., Petersen, K., Schmidt, B., Menge, H., Gross, U., Riecken, E.O.: Besondere gastrointestinale Manifestationen einer generalisierten Zytomegalievirus-Infektion bei einem Patienten mit erworbenem Immundefektsyndrom. *DMW* 110, 462-468 (1985).
  7. Wolinsky, E.: Nontuberculous mycobacteria and associated diseases. *Am. Rev. Respir. Dis.* 119, 107-159 (1979).
  8. Gold, J.W.M., Armstrong, D.: Infectious complications of the acquired immune deficiency syndrome. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 437, 383-393 (1984).
  9. Hawkins, C.C., Gold, J.W.M., Whimbey, E., Kiehn, T.E., Brannon, P., Cammarata, R., Brown, A.E., Armstrong, D.: Mycobacterium avium Complex Infections in Patients with the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Ann. Intern. Med.* 105, 184-188 (1986).
  10. Nyberg, D.A., Federle, M.P., Jeffrey, R.B., Bottles, K., Wofsy, C.B.: Abdominal CT findings of disseminated Mycobacterium avium intracellulare in AIDS. *Am. J. Rad.* 145, 297-299 (1985).
  11. Bishburg, E., Eng, R.H.K., Smith, S.M., Kapila, R.: Yield of Bone Marrow Culture in the Diagnosis of Infectious Diseases in Patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome. *J. Clin. Microbiol.* 24, No. 2, 312-314 (1986).
  12. Prüfer-Krämer, L., Klein, E., Ruf, B., Rögler, G., Eichenlaub, D.: Leber- und Milzbiopsien zur Diagnostik unklarer Krankheitsbilder bei AIDS. *Aus AIDS II*, Hrsg. E.B. Helm, W. Stille, E. Vanek. W. Zuckschwerdt Verlag München, Bern, Wien, San Francisco, 156-162 (1986).
  13. Colebunders, R., Francis, H., Mann, J.M., Kapita, B., Ndingi, K., Piot, P. et al.: Clinical manifestations in African AIDS patients. *II<sup>nd</sup> International Conference on AIDS*, Abstract S 20b (1986).
  14. Pape, J.W., Liautaud, B., Thomas, F., Mathurin, J.-R., Amand, M.-M.A.St., Boncy, M., Pean, V., Pamphile, M., Larroche, A.C., Johnson, W.D.: Characteristics of the Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) in Haiti. *N. Engl. J. Med.* 309, 945-950 (1983).
  15. Mannweiler, E.: Methoden der Immunreaktionen und die Bedeutung ihrer Ergebnisse für die Diagnostik einzelner Erscheinungsformen der Toxoplasmose. *Behring Inst. Mitt.* 78, 1-69 (1985).
  16. Pohle, H.D., Eichenlaub, D.: Toxoplasmose des Zentralnervensystems bei AIDS - Krankheitsbild und therapeutische Ansätze. *Mitt. Österr. Ges. Tropenmed. Parasitol.* 8, 129-134 (1986).
  17. Pohle, H.D., Eichenlaub, D.: ZNS-Toxoplasmose bei AIDS-Patienten. *AIFO* 2, 122-135 (1987).
  18. Enzensberger, W., Helm, E.B., Hopp, G., Stille, W., Fischer, P.-A.: Toxoplasmose-Enzephalitis bei Patienten mit AIDS. *DMW* 110, 83-87 (1985).
  19. Wong, B., Gold, J.W.M., Brown, A.E., Lange, M., Fried, R., Grieco, M., Mildvan, D., Giron, J., Tapper, M.L., Lerner, Ch.W., Armstrong, D.: Central-Nervous-System Toxoplasmosis in Homosexual Men and Parenteral Drug Abusers. *Ann. Intern. Med.* 100, 36-42 (1984).
  20. Levy, R.M., Bredesen, D.E., Rosenblum, M.L.: Neurological manifestations of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): Experience at UCSF and review of the literature. *J. Neurosurg.* 62, 475-495 (1985).
  21. Levy, R.M., Mills, C.M., Posin, J.P., Moore, S., Rosenblum, M.L., Bredesen, D.E.: The superiority of cranial magnetic resonance imaging (MRI) to computed tomographic (CT) brain scans for the diagnosis of cerebral lesions in patients with AIDS. *II<sup>nd</sup> International Conference on AIDS*, Abstract S 26c (1986).
  22. Nichols, L., Balogh, K., Silverman M.: Opportunistic infections in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): A comparison of pre- and postmortem diagnoses. *IX. International Congress of Infectious and Parasitic Diseases*, München, Abstract 454 (1986).

## Rechtsprechung - Jurisdiction

### Verwaltungsgerichtshof Baden-Württemberg Beschuß vom 30. 7. 1987

Az. 11 S 805/87

#### Nichtamtlicher Leitsatz

**Die Verlängerung der Aufenthaltserlaubnis eines HIV-infizierten Ausländers nach § 7 Abs. 2 Satz 2, § 2 Abs. 1 Satz 2 des Ausländergesetzes (AuslG) ist nicht schon aus Rechtsgründen (Negativschränke) ausgeschlossen, wenn aufgrund seines bisherigen Verhaltens davon ausgegangen werden kann, daß er trotz seiner HIV-Infizierung die öffentliche Gesundheit im Sinne des Ausweisungstatbestandes des § 10 Abs. 1 Nr. 9 AuslG nicht gefährdet.**

#### Sachverhalt

Die Antragstellerin, eine im Bundesgebiet lebende philippinische Staatsangehörige, war von ihrem zwischen-

zeitlich verstorbenen deutschen Ehemann mit dem die Immunschwächekrankheit AIDS hervorrufenden HIV-Virus infiziert worden. Ihren Ehemann hatte sie bis zu seinem Tod versorgt und gepflegt. Sie befindet sich in ständiger ärztlicher Kontrolle; eine Gefahr für die Allgemeinheit besteht nach Einschätzung der behandelnden Ärzte nicht. Aufgrund der HIV-Infizierung der Antragstellerin lehnte die zuständige Ausländerbehörde am 12. 9. 1986 die beantragte Verlängerung der Aufenthaltserlaubnis ab und drohte die zwangsweise Abschiebung an. Die Antragstellerin legte gegen diese Entscheidung Widerspruch ein und beantragte gleichzeitig beim Verwaltungsgericht Karlsruhe die aufschiebende Wirkung des Widerspruchs gegen die Verfügung der Ausländerbehörde gemäß § 80 Abs. 5 VwGO anzuordnen. Das