

Pulmonale Komplikationen beim erworbenen Immundefektsyndrom

Ergebnisse einer prospektiven Untersuchung

G. Höffken, H. Lode, T. Dissmann, W. D. Ludwig, K. F. Hunsdieck, A. Krämer, H. Hampl, B. Zorr, M. Mielke, B. Bratzke, D. Dienemann, A. Rolfs und K. Janitschke

Medizinische Klinik und Poliklinik des Klinikum Steglitz mit den Abteilungen für Kardiopneumologie (Leiter: Prof. Dr. R. Schröder) und für Gastroenterologie (Leiter: Prof. Dr. E. O. Riecken), Institut für klinische und experimentelle Virologie (Leiter: Prof. Dr. K. O. Habermehl), Institut für klinische Mikrobiologie (Leiter: Prof. Dr. H. Hahn), Klinik und Poliklinik (Leiter: Prof. Dr. C. E. Orfanos), Abteilung für Pathologie (Leiter: Prof. Dr. H. Stem), Abteilung für Röntgenologie (Leiter: Prof. Dr. K. J. Wolf), Abteilung für Neurologie (Leiter: Prof. Dr. R. Marx) der Freien Universität sowie Robert-Koch-Institut beim Bundesgesundheitsamt, Berlin

Zwischen 1983 und 1987 wurde bei 37 von 100 HIV-Antikörper-positiven Patienten mit 40 bronchopulmonalen Infektionen prospektiv ein abgestuftes diagnostisches Programm durchgeführt, das im wesentlichen aus einer flexiblen Bronchoskopie, verbunden mit einer Lavage, transbronchialen Biopsie und (oder) bronchialem Bürstenabstrich, bestand. Unter Berücksichtigung sämtlicher intravitaler und autoptischer Untersuchungsverfahren hatten 25 der 37 Patienten eine *Pneumocystis-carinii*-Pneumonie (67,5%), dreizehn Patienten bakterielle Pneumonien, davon sechs mykobakterielle Infektionen (atypische Mykobakterien $n = 4$), acht Patienten Neoplasien (pulmonales Kaposi-Sarkom $n = 5$, Plattenepithelkarzinom $n = 2$, M. Hodgkin $n = 1$) und vier Patienten eine Cytomegalievirus-Infektion. Die diagnostische Gesamtausbeute der flexiblen Bronchoskopie betrug 78%, bezogen auf die *Pneumocystis*-Pneumonie 91%.

Pulmonary complications in AIDS: results of a prospective study

Between 1983 and 1987, a stepwise diagnostic programme was undertaken prospectively in 37 of 100 HIV-positive patients with 40 bronchopulmonary infections. It consisted chiefly of flexible bronchoscopy combined with lavage, transbronchial biopsy and/or removal of bronchial brush cells. Taking into account all examinations performed in life and at autopsy, 25 of the 37 patients had *Pneumocystis carinii* pneumonia (67.5%), 13 had bacterial pneumonia, six of these were mycobacterial infections (atypical mycobacteria in four), eight had neoplasms (pulmonary Kaposi's sarcoma in five, squamous-cell carcinoma in two, and Hodgkin's disease in one), and four patients had cytomegalovirus infection. Total diagnostic success of bronchoscopy was 78%; related to *Pneumocystis* pneumonia it was 91%.

Das erworbene Immundefektsyndrom (AIDS) ist durch Infektionen mit opportunistischen Keimen, das Auftreten maligner Lymphome sowie die Entwicklung neurologischer Erkrankungen charakterisiert (17, 38). Die *Pneumocystis-carinii*-Pneumonie ist die häufigste sekundäre Infektionskrankheit und wird bei etwa 64% aller AIDS-Patienten angetroffen (40). Damit stellt die Lunge eines der wichtigsten Zielorgane sekundärer Erkrankungen beim AIDS dar (59).

In der vorliegenden Untersuchung wurden 37 HIV-Antikörper-positive Patienten mit pulmonalen Komplikationen, die sich in den letzten drei Jahren im Klinikum Steglitz vorstellten, prospektiv erfaßt. Dabei wurde versucht, Risikofaktoren für die Entwicklung pulmonaler Komplikationen zu erkennen und prognostische Indices zu erarbeiten. Ferner wurde die Sensitivität diagnostischer Verfahren anhand des Vergleiches intravital und autoptisch erhobener Befunde ermittelt.

Patienten und Methode

Patienten. Von Oktober 1983 bis Januar 1987 betreuten wir ambulant und stationär 100 HIV-seropositive Patienten, bei denen

aufgrund ihrer sexuellen Präferenz oder anderer Risikoparameter eine hohe Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines AIDS beziehungsweise das Vollbild des Immundefektsyndroms bestand. Bei den Patienten wurden neben einer ausführlichen Anamnese, körperlichen Untersuchung und den üblichen Blutuntersuchungen folgende Laborparameter bestimmt:

1. Immunelektrophorese, arterielle Blutgase, Lactat-Dehydrogenase.

2. Immunologische Zellmarker: Die quantitative Erfassung der T-Lymphozyten-Subpopulationen erfolgte durch Charakterisierung der Oberflächenantigene mittels monoklonaler Antikörper (MAK) in der indirekten Immunfluoreszenz. Die Auswertung erfolgte im Fluoreszenzmikroskop oder Durchflußzytometer (EPICS 752, Coulter).

3. Serologische Untersuchungen zum Nachweis von Antikörpern bzw. von Antigenen gegen *Candida* spp., *Aspergillus* spp., Mykoplasmen, Chlamydien, Spirochäten, *Toxoplasma gondii* sowie gegen Viren der Herpesgruppe, Adenoviren, RS-Viren und Influenza-Parainfluenza-Viren. Antikörper gegen das humane Immundefekt-Virus (HIV) wurden mit einem ELISA-Test (Abbott) bestimmt, der mit dem Westernblot-Verfahren bestätigt wurde.

Bronchoskopie. Die flexible Bronchoskopie mit dem Fiberendoskop BF-1 T (Olympus) wurde bei allen Patienten mit neu aufgetretenen pulmonalen Infiltraten oder akuten klinischen Beschwerden mit Luftnot, Husten oder Auswurf durchgeführt. Bei den meisten Patienten erfolgte zunächst eine bronchoalveoläre Lavage in Verschlussposition aus dem Segment mit den röntgenologisch stärksten Veränderungen oder aus dem medialen Mittellappensegment mit 6×25 ml physiologischer NaCl-Lösung. Je nach klinischem Zustand des Patienten ($pa\ O_2 > 50$ mm Hg) wurde eine transbronchiale Biopsie unter Röntgendurchleuchtung angeschlossen.

Verarbeitung des bronchoskopisch gewonnenen Materials. Die transbronchialen Biopsate (meist zwei transbronchiale Biopsien pro Patient) wurden in Formalin-Lösung und physiologischer NaCl-Lösung aufgenommen und histologisch sowie parasitologisch untersucht. Ein Teil wurde für die Durchführung eines Tierversuches zum Nachweis von *Toxoplasma gondii* verwendet.

Die bronchoalveoläre Flüssigkeit wurde in sterilen Röhren aufgefangan und folgendermaßen verarbeitet:

a) Mikroskopische Beurteilung des Zentrifugates nach Gram, Grocott, Giemsa, Hämatoxylin-Eosin sowie Ziehl-Neelsen bzw. mit Auramin.

b) Bei allen Patienten wurde die bronchoalveoläre Lavage zur Anzucht von Bakterien (Sediment in Traubenzuckerbouillon und Thioglykolat-Bouillon bzw. auf Hammelblutagar, Kochblutplatte, Endoagarplatte, Azidagar und Schaedler's Agar sowie Kultur nach Löwenthal-Jensen, Hohn IV, Stonebrink, BCYE-Agar zum Nachweis von Legionellen, kombiniert mit der direkten Immunfluoreszenz mit FITC-markierten Antisera), Pilzen (Sabouraud-Dextrose-Agar), Viren (menschliche Lungen-Fibroblasten, Nierenzellen der afrikanischen Grünen Meerkatze sowie Fibroblasten MRC 5, primäre PHA-stimulierte PBL-Zellen für die HIV-Anzüchtung) und von *Toxoplasma gondii* im Tierversuch innerhalb der ersten 4 Stunden nach Gewinnung des Materials verarbeitet. Die Identifizierung der Keime erfolgte nach konventionellen Methoden (28).

Autopsie. Alle Autopsien wurden innerhalb der ersten 48 Stunden nach Eintritt des Todes vorgenommen.

Die Überlebenszeiten wurden mit der Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung des Lograng-Tests ermittelt, die Signifikanz mit dem Wilcoxon-Test für Paardifferenzen berechnet (24).

Ergebnisse

Demographische Daten. Von den 100 ambulant und stationär betreuten HIV-Antikörper-positiven Personen (Risikofaktoren: Homo- oder Bisexualität $n = 78$, Transfusion/Hämophilie $n = 5$, intravenöser Drogenab-

usus $n = 4$, heterosexuelle Promiskuität $n = 5$) mit einem Durchschnittsalter von 35 (18–60) Jahren (96 Männer, 4 Frauen) entwickelte sich bei 37 während der Beobachtungszeit von drei Jahren eine pulmonale Komplikation. Mit einem Durchschnittsalter von 37 ± 8 Jahren unterschieden sich diese Patienten nicht von denen ohne pulmonale Komplikationen (34 ± 9 Jahre). Während die Zahl der Patienten mit Kaposi-Sarkomen in der Gruppe mit und ohne pulmonale Komplikation weitgehend gleich war, bestand bei vier Patienten der Gruppe mit pulmonaler Manifestation auch ein malignes Lymphom (bei keiner der Personen ohne Lungenbeteiligung). Der Quotient aus T-Helfer- und T-Suppressorzellen war in der Patientengruppe mit $0,3 \pm 0,2$ signifikant ($P < 0,05$) niedriger als in der HIV-Antikörper-positiven Kontrollgruppe ohne Lungenkomplikation ($0,7 \pm 0,5$).

Tab. 1. Diagnosen der 40 pulmonalen Episoden von 37 Patienten mit pulmonalen Komplikationen

Diagnosen	Diagnostik intravital	nur flexible Bronchoskopie	nur Autopsie	Gesamt
P.-carinii-Pneumonie	21	21	4	25
pulmonales Kaposi-Sarkom	1	0	4	5
Cytomegalievirus-Infektion	4	4	2	6
Mykobakterien	2	0	4	6
Bronchialkarzinom	2	2	0	2
M. Hodgkin	1	0	0	1
bakterielle Pneumonien	4	4	3	7
– S. aureus	1	1	3	4
– H. influenzae	1	1	0	1
– E. coli	1	1	0	1
– Ps. aeruginosa	1	1	0	1
Gesamt	35	31	17	52

Spektrum der pulmonalen Komplikationen. In der Tabelle 1 sind sämtliche intravital erhobenen klinischen Diagnosen aufgeführt, die bei den Patienten mit pulmonalen Komplikationen sowohl mit der flexiblen Bronchoskopie als auch mit anderen Verfahren (offene Lungenbiopsie $n = 1$, Thorakoskopie mit Lungenstanze $n = 1$, transkutane Feinnadelbiopsie $n = 2$) gesichert wurden. Infektiöse Ursachen der Lungenveränderungen dominierten mit 31 von 40 Episoden (78%). Dagegen waren Tumorerkrankungen (Bronchialkarzinom $n = 2$, M. Hodgkin $n = 1$, Kaposi-Sarkom $n = 1$) mit 4 von 40 (10%) zwar seltener, stellten aber immer noch nicht zu vernachlässigende Differentialdiagnosen dar. Die häufigste infektiöse Komplikation war die P.-carinii-Pneumonie.

Klinische Symptomatik. Die von den Patienten geschilderten Beschwerden variierten erheblich. Führende Sym-

ptome waren unproduktiver Husten (29 von 40) und Luftnot (27 von 40), während Auswurf nur bei vierzehn und atemabhängige Schmerzen nur bei neun Patienten aufgetreten waren. Hämoptysen hatten vier Patienten, davon drei mit Tumoren. An klinischen Befunden waren eine gesteigerte Atemfrequenz ($> 22/\text{min}$) bei 31 von 40 der Episoden und Fieber über 38°C bei 33 von 40 Episoden auffällig. Eine Tachypnoe war besonders häufig bei P.-carinii-Pneumonien anzutreffen. Patienten mit P.-carinii- oder mit bakteriellen Pneumonien berichteten über eine signifikant kürzere Dauer ihrer Beschwerden (Belastungsdyspnoe und Husten) von 15 ± 11 Tagen bzw. 12 ± 4 Tagen als Patienten mit Tumoren (118 ± 82 Tage, $P < 0,05$).

Röntgenologische Befunde. Die röntgenmorphologischen Veränderungen umfaßten diffuse (31 von 40) und lokalisierte (lobär oder segmental angeordnete) Infiltrate (6 von 40), die für keine der zugrunde liegenden Komplikationen charakteristisch waren. So waren flauere Zeichnungsvermehrungen sowohl bei P.-carinii-Pneumonie als auch Pneumonien durch CMV oder atypische Mykobakterien zu finden. Beim Kaposi-Sarkom zeigten sich sowohl feingranuläre und retikuläre bis zu milchglasähnliche Veränderungen als auch dichte Strukturen vom nodulären Typ. Nur die Endstadien von P.-carinii-Pneumonien waren mit diffusen, milchglasartigen, bilateralen Infiltraten relativ charakteristisch. Die Letalität der Patienten mit diesen Veränderungen (9 von 11) war signifikant von der mit nur flauen Infiltraten (3 von 11) verschieden ($P < 0,05$).

Flexible Bronchoskopie. Die diagnostische Sensitivität der flexiblen Bronchoskopie (Anzahl der bronchoskopisch gewonnenen Diagnosen zur Anzahl aller Diagnosen insgesamt) betrug 78% (31 von 40) (Tabelle 2). Die höchste diagnostische Sensitivität bestand für die P.-carinii-Pneumonien mit 21 von 23 (91%). Die Manifestation eines pulmonalen Kaposi-Sarkoms war bioptisch mit der Fiberendoskopie nicht nachzuweisen; bei drei

Patienten lag makroskopisch das Bild eines bronchialen Kaposi-Sarkoms vor. Eine histologische Sicherung unterblieb jedoch wegen der Gefahr von Blutungskomplikationen. Die beiden einzigen mit der flexiblen Bronchoskopie diagnostizierten Tumoren waren Karzinome. Bei allen vier Patienten mit CMV-Infektionen, die bronchoskopiert worden waren, gelang der Virusnachweis, während bei keinem Patienten intravital mit der Fiberendoskopie eine Infektion durch Mykobakterien festgestellt wurde.

Die seit Oktober 1986 routinemäßig durchgeführte Anzucht von HIV aus der Lavage führte bei einer von 13 Proben zu einem positiven Resultat.

Klinisch bedeutsame Komplikationen durch die Bronchoskopien wurden nicht gesehen. Bei 13 der insgesamt 36 Untersuchungen wurden leichte Unverträglichkeitsreaktionen beobachtet, wobei passagere Temperaturerhöhungen ($n = 7$) und transiente respiratorische Verschlechterungen zu registrieren waren. In einem Fall entwickelte sich ein Pneumothorax.

Pneumocystis-carinii-Pneumonie. Während der dreijährigen Beobachtungszeit wurden 25 P.-carinii-Pneumonien diagnostiziert, hiervon 21 intravital. Die Infektion war klinisch neben den erwähnten Symptomen durch einen innerhalb von Tagen stattfindenden raschen Wandel der röntgenologischen Infiltrate charakterisiert. Klinisch-chemisch wiesen die Patienten eine signifikant höhere Aktivität der Lactat-Dehydrogenase und einen niedrigeren arteriellen Sauerstoffpartialdruck auf als die nicht an P.-carinii-Pneumonie Erkrankten (Tabelle 3). Elf der zwölf Lungenszintigraphien zeigten eine erhöhte ^{67}Ga -Aufnahme.

Die Patienten mit P.-carinii-Pneumonie, die überlebt hatten, unterschieden sich sowohl in der Dauer der aktuellen klinischen Symptomatik (14 Tage gegenüber 20 Tagen), in der Höhe der Atemfrequenz bei stationärer Aufnahme (28/min versus 38/min) und hinsichtlich der Infiltrate im Thorax-Röntgenbild von jenen Patienten,

Tab. 2. Diagnostische Ausbeute der flexiblen Bronchoskopie

Diagnosen	Anzahl n	Anzahl FOB n	davon gesichert n	flexible Bronchoskopie (FOB)	
				mit Lavage n	mit transbronchialer Biopsie (positiv/gesamt) n
P.-carinii-Pneumonie	25	23	21 (91%)	18 von 22 (82%)	11 von 13 (85%)
Tumoren	8	7	2*	—	2 von 6
Cytomegalievirus-Infektionen	6	4	4	3 von 4	1 von 2
Mykobakterien	6	3	0	0 von 3	0 von 3
Sonstige	7	3	4	3 von 5	—
Gesamt	52	40	31 (78%)	24 von 34 (71%)	14 von 24 (58%)

* ausschließlich Bronchialkarzinome

Tab. 3. Laborbefunde bei 37 HIV-Antikörper-positiven Patienten mit 40 pulmonalen Komplikationen

Diagnose	Leukozyten 4-11 (10 ⁹ /l)	Lymphozyten 1-5 (10 ⁹ /l)	T4 400-700 (µl ⁻¹)	T4/T8 > 1,5 -	IgG < 22 (g/l)	IgA < 4 (g/l)	IgM < 0,6 (g/l)	paO ₂ > 74 (mm Hg)	LDH < 240 (U/l)
P.-carinii-Pneumonie (n = 25)	5,7 ± 3,0	1,0 ± 0,6	125 ± 48	0,24 ± 0,2	23 ± 9	8,6 ± 6,0	3,5 ± 3,0	57 ± 16	556 ± 374
- gestorben (n = 9)	6,7 ± 4,0	1,1 ± 0,8	117 ± 150	0,16 ± 0,1	22 ± 10	9,0 ± 8,0	3,0 ± 1,0	51 ± 14	760 ± 530
- überlebt (n = 16)	5,1 ± 3,0	1,0 ± 0,4	129 ± 68	0,3 ± 0,2	24 ± 8	8,2 ± 5,0	3,5 ± 3,0	60 ± 16	454 ± 196
Mykobakterien (n = 6)	5,1 ± 1,0	1,0 ± 0,5	74 ± 53	0,2 ± 0,2	24 ± 8	4,8 ± 3,0	3,7 ± 3,0	∅	∅
Tumoren (n = 8)	5,5 ± 2,0	1,3 ± 0,3	199 ± 138	0,34 ± 0,2	23 ± 6	5,3 ± 3,0	5,4 ± 4,0	72 ± 12	264 ± 96
Cytomegalievirus- Infektion (n = 6)	3,4 ± 1,5	1,0 ± 0,5	153 ± 206	0,3 ± 0,2	25 ± 7	5,7 ± 4,0	2,5 ± 2,5	73 ± 17	527 ± 63
ohne P.-carinii- Pneumonie (n = 12)	5,2 ± 3,0	0,8 ± 0,6	90 ± 97	0,32 ± 0,2	24 ± 9	5,1 ± 3,0	5,1 ± 4,0	78 ± 9	224 ± 103
Gesamt (37 Patienten)	5,8 ± 3,0	1,1 ± 0,7	153 ± 206	0,3 ± 0,2	24 ± 9	7,2 ± 5,0	3,8 ± 4,0	62 ± 18	519 ± 354

die innerhalb der ersten 30 Tage nach Therapiebeginn an der P.-carinii-Pneumonie gestorben waren.

Mykobakteriosen. Unter Berücksichtigung sowohl der intravital als auch autopsisch erhobenen Befunde hatten sechs der 37 Patienten eine pulmonale mykobakterielle Infektion (*M. avium-intracellulare* bei vier, *M. tuberculosis* bei zwei Patienten). Die Entwicklung der klinischen Symptomatik verlief protrahiert über im Mittel 43 ± 25 Tage und war vorwiegend durch Temperaturen um $38,5^\circ\text{C}$ und eine progrediente Gewichtsabnahme charakterisiert.

Neoplasien. Bei acht Patienten basierten die Infiltrationen auf der pulmonalen Manifestation einer malignen Erkrankung. Es handelte sich bei fünf Patienten um ein Kaposi-Sarkom (intravital in einem Fall diagnostiziert), bei zweien um ein verhornendes Plattenepithelkarzinom und bei einem um eine Lymphogranulomatose. Beide Karzinompatienten waren langjährige Raucher, so daß die Tabakinhalation als Cofaktor für die Tumorentstehung mitberücksichtigt werden muß. Bei dem Patienten mit Morbus Hodgkin handelte es sich um ein Rezidiv einer vor sechs Jahren nach totaler nodaler Bestrahlung erzielten Vollremission, bei dem die begleitende HIV-Infektion (T4/T8-Verhältnis 0,5) als zusätzlicher Cofaktor eingeschätzt wurde.

Autopsiebefunde. Bei 22 der gestorbenen Patienten wurde eine Autopsie durchgeführt. Ein Vergleich mit den klinisch gestellten Diagnosen oder Verdachtsdiagnosen zeigte, daß alle P.-carinii-Pneumonien bereits intravital diagnostiziert oder klinisch vermutet worden waren. Bei keinem der drei Patienten, die später als 30 Tage nach Beendigung einer Therapie ihrer nachgewiesenen P.-carinii-Pneumonie erlagen, ließ sich eine Persistenz dieser

Parasiten im Lungengewebe oder ein Rezidiv nachweisen. Jeder dieser Patienten hatte bis zu seinem Tod entweder Cotrimoxazol oder Pyrimethamin-Sulfadoxin als P.-carinii-Pneumonie-Prophylaxe erhalten.

Bei vier der fünf autopsierten Patienten mit Infektionen durch atypische Mykobakterien bestand eine Beteiligung des Lungenparenchyms bzw. der regionalen Lymphknoten (je 2 Patienten), die bei allen Patienten erst autopsisch nachgewiesen werden konnte. Bis auf einen Patienten manifestierte sich die *M. avium-intracellulare*-Infektion zusätzlich in Leber, Milz und Lymphknoten (in je 4 von 5 Fällen) und im Darm (2 von 5). Histologisch bestanden ausgedehnte, diffuse Infiltrationen durch Makrophagen mit dichter intrazytoplasmatischer Ablagerung von säurefesten Stäbchen; herdförmige Nekrosen waren die Ausnahme.

Eine histologische Bestätigung einer CMV-Pneumonie, die intravital durch kulturellen Nachweis von Cytomegalieviren in der Lavageflüssigkeit bei vier Patienten vermutet wurde, gelang intravital und autopsisch nur bei je einem Patienten durch Nachweis von typischen Kerneinschlußkörperchen.

Drei der vier erst autopsisch festgestellten Kaposi-Sarkomherde in der Lunge waren intravital weder vermutet noch nachgewiesen worden, bei jedem dieser Patienten bestand klinisch eine diffuse kutane Manifestation des Kaposi-Sarkoms. Weitere Manifestationsorgane waren der Gastrointestinaltrakt (4 von 4), Lymphknoten (3 von 4), Epiglottis, Nebennieren (je 2 von 4) sowie die Niere, Pankreas und Milz (je einmal). Bei keinem Patienten wurde eine Mitbeteiligung der Leber gefunden.

Hinweise auf bakterielle Pneumonien bestanden bei drei Patienten. Kulturell wurden *S. aureus* (n = 2) und *E. coli* angezüchtet.

Prognose. Innerhalb der Beobachtungsperiode von drei Jahren sind 22 von 34 Patienten (65%) gestorben. Zu drei Patienten ist der Kontakt abgebrochen, so daß sie für die Berechnung nicht berücksichtigt wurden. Die Wahrscheinlichkeit, die ersten sechs Monate nach Beginn der Therapie bzw. der Diagnostik der pulmonalen Komplikation zu überleben, berechnete sich für die gesamte Untersuchungsgruppe nach der Kaplan-Meier-Methode auf 0,43 (Abbildung 1). Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach zwölf Monaten betrug nur noch 0,08. Die Wahrscheinlichkeit, den ersten Monat nach Beginn der Therapie bzw. Diagnostik zu überleben, war in der Gruppe der Patienten mit *P. carinii*-Pneumonie geringer als in der Gruppe ohne *P. carinii*-Pneumonie (0,64 versus 0,75), wobei dieser Unterschied im Lograng-Test nicht signifikant war. Ein Auseinanderweichen der Überlebenskurven dieser beiden Gruppen konnte zwischen dem dritten und zehnten Monat mit einer geringeren Letalität in der Gruppe mit *P. carinii*-Pneumonie beobachtet werden (P [Zeitpunkt 6. Monat] = 0,54 versus 0,22, $P < 0,1$). Erst nach zwölf Monaten glichen sich die Sterbekurven der beiden Patientengruppen einander an.

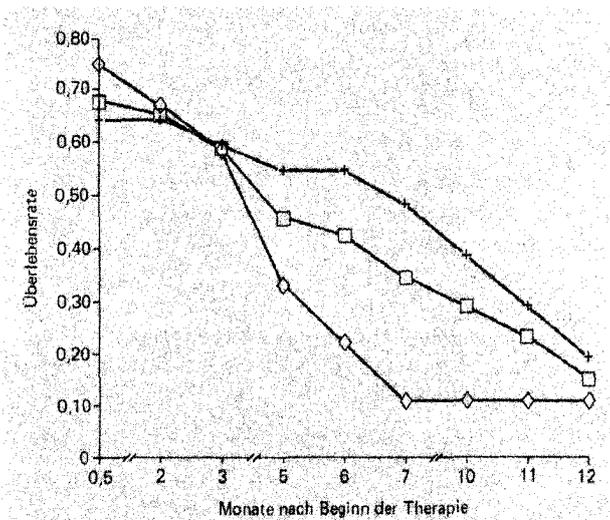


Abb. 1. Überlebensrate aller Patienten (□) sowie Patienten mit (+) und ohne (○) *Pneumocystis-carinii*-Pneumonie (Kaplan-Meier-Überlebenskurve).

Diskussion

Die Lunge ist beim AIDS für die meisten opportunistischen Erreger das Hauptmanifestationsorgan (37, 40, 44, 60). Stover und Mitarbeiter (59) berichteten von einer Inzidenz bronchopulmonaler Erkrankungen von 46% bei ihren 130 AIDS-Patienten, was der Häufigkeit pulmonaler Komplikationen in unserer Untersuchung weitgehend entspricht. In Übereinstimmung mit Befunden aus den USA kommt eine Vielzahl unterschiedlicher Ursachen hierfür in Betracht (7, 34, 40, 52).

Pulmonale Manifestationen. *P. carinii* ist der häufigste Erreger von Pneumonien beim AIDS und wird in einer

Häufigkeit von 57–85% nachgewiesen (21, 32, 38, 52, 53, 60). In 10–30% der *P. carinii*-Pneumonien werden noch andere Begleitinfektionen beobachtet (38, 59, 60). Eine retrospektive Erfassung von Patientendaten durch die Amerikanische Nationale Gesundheitsbehörde (NIH) ergab, daß bei in einem Drittel aller *P. carinii*-Pneumonien mit kulturellem Nachweis von Cytomegalieviren in der bronchoalveolären Lavage zu rechnen ist (38, 41, 59). Das steht in Gegensatz zu unseren Ergebnissen. Hierbei ist zu berücksichtigen, daß die kulturelle Anzucht von Cytomegalievirus aus der Lavage für eine CMV-Pneumonitis nicht beweisend ist und eine Differenzierung zwischen CMV-Kolonisation und Organinfektion durch den Nachweis charakteristischer Einschlusskörperchen im Gewebe notwendig ist (58).

Tumoren. Bei HIV-infizierten Patienten entwickeln sich überdurchschnittlich häufig maligne Tumoren, wie Kaposi-Sarkome und maligne Lymphome, die bei bis zu 40% aller AIDS-Patienten beobachtet werden (24). Die maligne Transformation wird als Ausdruck der Veränderungen des Immunsystems aufgefaßt (15). Solide Tumoren sind allerdings selten, so daß bei den beiden von uns diagnostizierten Plattenepithelkarzinomen, insbesondere im Hinblick auf die langjährige Tabakrauch-inhalation, eine zufällige Koinzidenz nicht ausgeschlossen werden kann (25). Die Häufigkeit der pulmonalen Beteiligung beim disseminierten Kaposi-Sarkom schwankt zwischen 5 und 13% in klinischen Studien und entspricht weitgehend der Häufigkeit in unserer Untersuchung (4 von 22, 18%); in Autopsien kann dieser Tumor bei 33–47% aller AIDS-Patienten mit kutanem Kaposi-Sarkom nachweisbar sein (34, 42, 43, 59). Bei einer wenig charakteristischen klinischen Symptomatik herrschen zwei Verschattungsmuster vor: lineare (retikuläre) und noduläre Strukturen (4, 7, 33, 34, 57).

Diagnostik. Das am besten geeignete Verfahren in der differentialdiagnostischen Klärung unklarer pulmonaler Infiltrate bei AIDS-Patienten ist die flexible Bronchoskopie, kombiniert mit der transbronchialen Biopsie, bronchoalveolären Lavage oder dem Bürstenabstrich (1, 5, 8, 10, 16, 32, 40, 53, 59). Für die Sicherung einer *P. carinii*-Pneumonie ist die bronchoalveoläre Lavage sensitiv und risikoarm mit einer Ausbeute zwischen 71 und 100% (32, 38, 52, 53). Ungünstiger sind die Ergebnisse mit induziertem Sputum und der Teleskopbürste (3, 59). Sowohl mit der Lavage als auch mit dem induzierten Sputum sind allerdings andere, mit der HIV-Infektion assoziierte Erkrankungen, deren Nachweis hauptsächlich auf der histologischen Beurteilung der Proben beruht, wie Kaposi-Sarkom, lymphoide interstitielle Pneumonie, malignes Lymphom oder Atemnotsyndrom des Erwachsenen, nicht mit einer entsprechenden Sensitivität zu sichern (32, 59). Wie unsere Autopsiefunde an 22 gestorbenen Patienten zeigten, war der intravitale Nachweis des pulmonalen Kaposi-Sarkoms und der atypischen Mykobakterien unbefriedigend (32, 43, 52). Eine

Verbesserung des intravitalen Nachweises von Mykobakterien scheint bisher nur durch Kultivierung zusätzlicher Gewebs- oder Flüssigkeitsproben wie Blut, Stuhl, Urin, Knochenmark oder von Leberbiopsaten möglich (6, 22).

Differentialdiagnose. Eine Unterscheidung der verschiedenen Erkrankungen war weder nach klinischen, klinisch-chemischen noch röntgenologischen Kriterien eindeutig möglich, so daß die Basis jeder Diagnostik die Gewinnung eines geeigneten Untersuchungsmaterials ist. Allerdings manifestieren sich Infektionen durch Mykobakterien beim erworbenen Immundefektsyndrom häufig extrapulmonal, vorwiegend in Lymphknoten (6, 20, 22, 47, 48, 55). Abbildung 2 zeigt eine ungewöhnliche, kutane Manifestation (Tuberkulid).

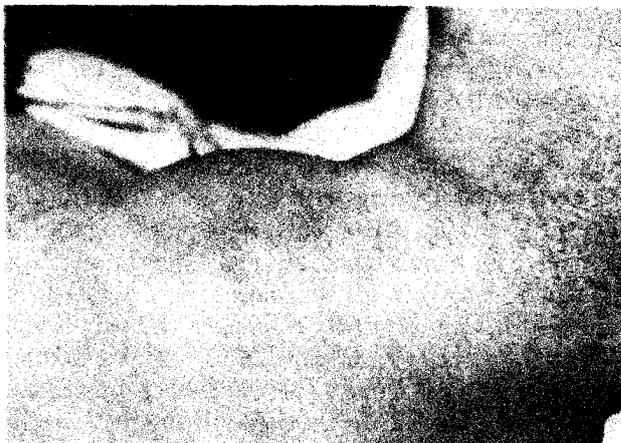


Abb. 2. Hauttuberkulose (kulturell nachgewiesen) bei einem Patienten mit pulmonaler Manifestation.

Marker für eine günstige Prognose der *P. carinii*-Pneumonie waren wie in anderen Untersuchungen eine kurze Symptombdauer (orientiert an Dyspnoe), ein hoher T4/T8-Wert bzw. arterieller Sauerstoffpartialdruck und eine niedrige Aktivität der Lactat-Dehydrogenase (12, 26, 27, 51, 56, 62). Nach Peters und Prakash (45) beeinflusst nur die Zahl gleichzeitig bestehender Infektionen die Letalität signifikant.

Von therapeutischer Bedeutung ist der Nachweis von bakteriellen Erregern bei 7 von 40 bronchopneumonischen Episoden. Entsprechende Beobachtungen wurden auch von anderen Arbeitsgruppen mitgeteilt (32, 50, 54, 60). Infektionen durch diese Erreger sind nicht ohne weiteres durch den zugrunde liegenden B- und T-Zell-Immundefekt beim AIDS zu erklären, da sie vorwiegend über unspezifische, zelluläre Abwehrsysteme begrenzt werden (19, 23, 39). Bei allen sechs unserer Patienten mit bakteriellen Pneumonien fehlte ein adäquater Anstieg der neutrophilen Zellen im peripheren Blut (\bar{x} = 2700/ μ l, Streuung 1720–3780/ μ l).

Ein T-Zell-Defekt disponiert zu Infektionen durch bestimmte intrazellulär lokalisierte Bakterien (23, 50). In Abhängigkeit von regionalen und saisonalen Faktoren wird die jährliche Inzidenz an Legionellenpneumonien in

Europa wie in den Vereinigten Staaten auf 2–8% aller Pneumonien geschätzt (2, 29, 31, 38). Dennoch entwickelte sich bei keinem unserer Patienten eine Legionellose, was auch den Erfahrungen anderer Untersucher (50, 63) entspricht.

Letalität. Die Letalität pulmonaler Komplikationen beim AIDS ist hoch (38, 43, 60). Für den Kliniker hat daher die Prävention HIV-assoziiertes pulmonaler Komplikationen erhebliche Bedeutung. Aus dieser Perspektive erscheint unsere Beobachtung wesentlich, daß sich bei keinem der 16 Patienten, die ihre Pneumocystis-Pneumonie initial überlebten, bisher ein Rezidiv entwickelte. Alle Patienten erhielten eine Prophylaxe entweder mit Cotrimoxazol, Dapson oder Pyrimethamin-Sulfadoxin. Der Wert einer Prophylaxe mit diesen Substanzen wurde in den letzten Jahren in zahlreichen Studien belegt und stellt bei einer spontanen Rezidivrate von über 50% eine gesicherte Indikation dar (9, 13, 18, 21, 37, 61).

Folgerungen

1. Neben einer Pneumocystis-carinii-Pneumonie ist ein breites Spektrum sehr unterschiedlicher infektiöser und maligner Komplikationen als Ursache pulmonaler Veränderungen beim AIDS zu berücksichtigen.

2. Die Fiberbronchoskopie ist zur Zeit das Verfahren der Wahl bei der Klärung dieser Komplikationen und sollte bei allen Patienten frühzeitig durchgeführt werden. Die konventionelle Röntgenuntersuchung des Thorax ist hingegen weniger ergiebig, aber besonders zur Verlaufsbeurteilung wertvoll.

3. Die Aufarbeitung des bronchoskopisch gewonnenen Materials muß den vielfältigen differentialdiagnostischen Ursachen gerecht werden.

4. Der Nachweis von Pneumocystis carinii kann aus provoziertem Sputum versucht werden, falls eine Bronchoskopie wegen nicht ausgleichender Hypoxie kontraindiziert ist. Klinisch besteht Verdacht auf diese Infektion bei unproduktivem Husten, Luftnot, pathologischem ⁶⁷Gallium-Szintigramm der Lunge und einer erhöhten Aktivität der Lactat-Dehydrogenase im Serum bei gleichzeitig bestehendem T-Zell-Defekt. Bei kritisch kranken Patienten sollte eine empirische Therapie mit Cotrimoxazol, Pentamidin oder mit Trimethoprim-Dapson eingeleitet werden.

5. Mykobakterien sollten aus möglichst vielen unterschiedlichen Materialien, wie Blut, Respirationssekret, Knochenmark, Faeces, Urin oder Leberbiopsaten, angezüchtet werden. Die gleichzeitige mikroskopische Untersuchung auf säurefeste Stäbchen ist obligat.

6. Die Prognose der AIDS-Patienten mit pulmonalen Komplikationen ist ungünstig. Neben dem Versuch einer Azidothymidintherapie als erstem Ansatz einer kausalen Therapie ist eine medikamentöse Prophylaxe zur Verhinderung eines Rezidivs der *P. carinii*-Pneumonie indiziert (14).

Literatur

- 1 Barrio, J. L., C. Harcup, J. Baier, A. E. Pitchenik: Value of repeat fiberoptic bronchoscopies and significance of nondiagnostic bronchoscopic results in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Amer. Rev. resp. Dis.* 315 (1987), 422.
- 2 Bartlett, J. G.: New developments in infectious diseases for the critical care physician. *Crit. Care Med.* 11 (1983), 563.
- 3 Bigby, T. D., D. Margolskee, J. L. Curtis, P. F. Michael, D. Sheppard, W. K. Hadley, P. C. Hopewell: The usefulness of induced sputum in the diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Amer. Rev. resp. Dis.* 133 (1986), 515.
- 4 Bratzke, B., R. Stadler, R. Eichhorn, G. Ehlers, C. E. Orfanos: Disseminiertes mukokutanes Kaposi-Sarkom bei AIDS. *Hautarzt* 38 (1987), 286.
- 5 Caughey, G., H. Wong, G. Gamsu, J. Golden: Nonbronchoscopic bronchoalveolar lavage for the diagnosis for *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. *Chest* 88 (1985), 659.
- 6 Centers for Disease Control: Diagnosis and management of mycobacterial infection and disease in persons with human immunodeficiency virus infection. *Ann. intern. Med.* 106 (1987), 254.
- 7 Cohen, B. A., S. Pomeranz, J. G. Rabinowitz, M. J. Rosen, J. S. Train, K. I. Norton, D. S. Mendelson: Pulmonary complications of Aids. Radiologic features. *Amer. J. Roentgenol.* 143 (1984), 115.
- 8 Coleman, D. L., P. M. Dodek, J. M. Luce, J. A. Golden, W. M. Gold, J. F. Murray: Diagnostic utility of fiberoptic bronchoscopy in patients with *Pneumocystis carinii* pneumonia and the acquired immunodeficiency syndrome. *Amer. Rev. resp. Dis.* 128 (1983), 795.
- 9 DeLorenzo, L. J., G. P. Maguire, G. P. Wormser, M. M. Davidian, D. J. Stone: Persistence of *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. *Chest* 88 (1985), 79.
- 10 Dörfler, H., R. Hehlmann, W. G. Zoller, F.-D. Goebel: Bronchoskopischer Nachweis der *Pneumocystis-carinii*-Pneumonie. *Med. Klin.* 82 (1987), 515.
- 11 Drew, W. L., L. Mintz, R. C. Miner, M. Sands, B. Ketterer: Prevalence of cytomegalovirus in homosexual men. *J. infect. Dis.* 143 (1981), 188.
- 12 Eichenlaub, D., H. D. Pohle: Klinisch-diagnostische Kriterien bei 48 AIDS-Patienten. In Helm, E. B., W. Stille, E. Vanek (Ed.): AIDS II (Zuckschwerdt: München-Bern-Wien-San Francisco 1986), 47.
- 13 Fischl, M. A., G. M. Dickenson: Trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. In: *Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy* (ASM: Minneapolis 1985), 741.
- 14 Fischl, M. A., D. R. Richman, M. H. Grieco, M. S. Gottlieb, P. A. Volberding, O. L. Laskin, J. M. Leedom, J. M. Groopman, D. Mildvan, R. T. Schooley, G. G. Jackson, D. T. Durack, D. Phil, D. King, and the AZT Collaborative Working Group: The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. *New Engl. J. Med.* 317 (1987), 185.
- 15 Gallo, R. C., W. C. Saxinger, R. E. Gallagher: Some ideas on origin of leukemia in man and recent evidence for the presence of acquired and endogenous type-C viral related sequences. In Watson, J. D., J. A. Winsten (Ed.): *Origins of Human Cancer, Book B* (Cold Spring Harbor-New York 1977), 1253.
- 16 Golden, J. A., H. Hollander, M. S. Stulberg, G. Gamsu: Bronchoalveolar lavage as the exclusive diagnosis modality for *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Chest* 9 (1986), 18.
- 17 Gottlieb, M. S., J. E. Groopman, W. M. Weinstein, J. L. Fahey, R. Detels: The acquired immunodeficiency syndrome. *Ann. intern. Med.* 99 (1983), 208.
- 18 Gottlieb, M. S., S. Knight, R. Mitsuyasu, J. Weisman, M. Roth, L. S. Young: Prophylaxis of *Pneumocystis carinii* infection in AIDS with pyrimethamine-sulfadoxine. *Lancet* 1984/II, 398.
- 19 Grant, I. H., D. Armstrong: Management of infectious complications in acquired immunodeficiency syndrome. *Amer. J. Med.* 81 (1986), 59.
- 20 Handwerker, S., D. Mildvan, R. Senie, F. W. McKinley: Tuberculosis and the acquired immunodeficiency syndrome at a New York City Hospital: 1978-1985. *Chest* 91 (1987), 176.
- 21 Haverkos, H. W.: Assessment of therapy for *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Amer. J. Med.* 76 (1984), 501.
- 22 Hawkins, C. C., J. W. M. Gold, E. Whimbey, T. E. Kiehn, P. Brannon, R. Cammarata, A. E. Brown, D. Armstrong: *Mycobacterium avium* complex infections in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann. intern. Med.* 105 (1986), 184.
- 23 Jacobs, J. L., H. W. Murray: Why is *Listeria monocytogenes* not pathogen in the acquired immunodeficiency syndrome? *Arch. intern. Med.* 146 (1986), 1299.
- 24 Kaplan, E. L., P. Meier: Nonparametric estimation from incomplete observation. *J. Amer. Statist. Ass.* 53 (1958), 457.
- 25 Kaplan, M. H., M. Susin, S. G. Pahwa, J. Fetten, S. L. Allen, S. Lichtman, M. G. Sarngadharan, R. C. Gallo: Neoplastic complications of HTLV-III infection. *Amer. J. Med.* 82 (1987), 389.
- 26 Kovacs, J. A., J. H. Hiemenz, A. M. Macher, D. Stover, H. W. Murray, J. Shelhammer, H. C. Lane, C. Urmacher, C. Honig, D. L. Longo, M. M. Parker, C. Natanson, J. E. Parrillo, A. S. Fauci, P. A. Pizo, H. Masur: *Pneumocystis carinii* pneumonia. A comparison between patients with the acquired immunodeficiency syndrome and patients with other immunodeficiencies. *Ann. intern. Med.* 100 (1984), 663.
- 27 Lee, N. A., E. Bellin, L. Fraulino, W. A. Andiman: Prognostic indicators of survival in AIDS patients with *Pneumocystis carinii* pneumonia. A biostatistical analysis. In: *IIIrd International Conference on AIDS* (Washington 1987), 150.
- 28 Lenette, E. H., A. Balows: *Manual of Clinical Microbiology* (ASM: Washington 1980).
- 29 Lode, H., R. Grote, H. Schäfer, G. Ruckdeschel, G. Höffken, B. Kemmerich, H. E. Müller, H. Fehrenbach, H. Hartmann: Bedeutung der Legionellen als Erreger nosokomialer und ambulanter erworbener Pneumonien. In Lode, H., B. Kemmerich, J. Klastersky (Hrsg.): *Aktuelle Aspekte der bakteriellen und nichtbakteriellen Pneumonien* (Thieme: Stuttgart-New York 1984), 113.
- 30 Macfarlane, J. T., R. G. Finch: *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Thorax* 40 (1985), 561.
- 31 Macfarlane, J. T., M. J. Ward, R. G. Finch, A. D. Macrae: Hospital study of adult community-acquired pneumonia. *Lancet* 1982/II, 255.
- 32 Marchevsky, A., M. J. Rosen, G. Chrystal, J. Kleinerman: Pulmonary complications of the acquired immunodeficiency syndrome. A clinicopathologic study of 70 cases. *Hum. Path.* 16 (1985), 659.
- 33 McCauley, D., D. P. Naidich, B. S. Leitman, D. L. Reede, L. Laubenstein: Radiographic patterns of opportunistic lung infections and Kaposi's sarcoma in homosexual men. *Amer. J. Roentgenol.* 139 (1982), 653.
- 34 Meduri, G. U., D. E. Stover, P. L. Myskowsky, J. F. Caravelli, M. B. Zaman: Pulmonary Kaposi's sarcoma in the acquired immunodeficiency syndrome. *Amer. J. Med.* 81 (1986), 11.
- 35 Meuwissen, J. H. E. Th., I. Tauber, A. D. E. M. Leeuwenberg, S. M. Beckers: Parasitologic and serologic observations of infection with *Pneumocystis* in humans. *J. infect. Dis.* 136 (1977), 43.
- 36 Meyers, J. D., D. Thomas: Infection complicating bone marrow transplantation. In Rubin, R. H., L. S. Young (Ed.): *Clinical Approach to Infection in the Compromised Host* (Plenum: New York 1981), 507.
- 37 Mills, J.: *Pneumocystis carinii* and *Toxoplasma gondii* in patients with AIDS. *Rev. infect. Dis.* 8 (1986), 1001.
- 38 Murray, J. F., C. P. Felton, S. M. Garay, M. S. Gottlieb, P. C. Hopewell, D. E. Stover, A. S. Teirstein: Pulmonary complications of the acquired immunodeficiency syndrome. Report of a National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop. *New Engl. J. Med.* 310 (1984), 1682.
- 39 Murray, H. W., R. A. Gellene, D. M. Libby: Activation of tissue macrophages from AIDS patients. In vitro response of AIDS alveolar macrophages to lymphokines and interferon-gamma. *J. Immunol.* 135 (1986), 2374.
- 40 Murray, J. F., S. M. Garay, P. C. Hopewell, J. Mills, G. L. Snider, D. E. Stover: Pulmonary complications of the acquired immunodeficiency syndrome. An update. *Amer. Rev. resp. Dis.* 135 (1987), 504.
- 41 Niedt, G. W., R. A. Schinella: Acquired immunodeficiency syndrome. *Arch. Path. Lab. Med.* 109 (1985), 727.
- 42 Ognibene, F. P., R. G. Steis, A. M. Macher, L. Liotta, E. Gelmann, H. I. Pass, H. C. Lane, A. S. Fauci, J. E. Parrillo, H. Masur, J. H. Shelhammer: Kaposi's sarcoma causing pulmonary infiltrates and respiratory failure in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann. intern. Med.* 102 (1985), 471.
- 43 Pass, H. I., D. A. Potter, A. M. Macher, C. Reichert, J. H. Shelhammer, H. Masur, F. Ognibene, E. Gelmann, H. C. Lane, H. Fauci, J. A. Roth, R. E. Clark: Thoracic manifestations of the acquired immunodeficiency syndrome. *J. thorac. cardiovasc. Surg.* 88 (1984), 654.

- 44 Pennington, J. E., N. T. Feldman: Pulmonary infiltrates and fever in patients with hematologic malignancies. Assessment of transbronchial biopsy. *Amer. J. Med.* 62 (1977), 581.
- 45 Peters, S. G., U. D. S. Prakash: Pneumocystis carinii pneumonia. *Amer. J. Med.* 82 (1987), 73.
- 46 Pifer, L. I., W. T. Hughes, S. Stagno, D. Woods: Pneumocystis carinii infection. Evidence for high prevalence in normal and immunosuppressed children. *J. Pediatr.* 61 (1978), 35.
- 47 Pitchenik, A. E., H. A. Rubinson: The radiographic appearance of tuberculosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and pre-AIDS. *Amer. Rev. resp. Dis.* 131 (1985), 393.
- 48 Pitchenik, A. E., J. Burr, M. Suarez, D. Fertel, G. Gonzalez, C. Moas: Human T-cell lymphotropic virus-III (HTLV-III) seropositivity and related disease among 71 consecutive patients in whom tuberculosis was diagnosed. *Amer. Rev. resp. Dis.* 135 (1987), 875.
- 49 Pohle, H. D., D. Eichenlaub: ZNS-Toxoplasmose und generalisierte Kryptokokkose bei AIDS. In Helm, E. B., W. Stille, E. Vanek (Ed.): AIDS II (Zuckschwerdt: München-Bern-Wien-San Francisco 1986), 136.
- 50 Polsky, B., J. W. M. Gold, E. Whimbey, J. Dryjanski, A. E. Brown, G. Schiffman, D. Armstrong: Bacterial pneumonia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann. intern. Med.* 104 (1986), 38.
- 51 Rainer, C. A., D. W. Feigal, G. Leoung, M. Clement, C. Wofsy: Prognosis and natural history of Pneumocystis carinii pneumonia. Indicators for early and later survival. In: IIIrd International Conference on AIDS (Washington 1987), 154.
- 52 Rosen, J. M., T. W. Tow, A. S. Teirstein, M. T. Chuang, A. Marchevsky, E. J. Bortone: Diagnosis of pulmonary complications of the acquired immunodeficiency syndrome. *Thorax* 40 (1985), 571.
- 53 Rust, M., H. Kraus, R. Brodt, E. B. Helm: Ergebnisse der bronchoalveolären Lavage bei Patienten mit AIDS. In Helm, E. B., W. Stille, E. Vanek (Ed.): AIDS II (Zuckschwerdt: München-Bern-Wien-San Francisco 1986), 107.
- 54 Schmidts, H. L., S. Falk, H. Müller, K. Berger: Obduktionsbefunde beim erworbenen Immundefektsyndrom (AIDS). In Helm, E. B., W. Stille, E. Vanek (Ed.): AIDS II (Zuckschwerdt: München-Bern-Wien-San Francisco 1986), 85.
- 55 Sherer, R., R. Sable, M. Sonnenberg, S. Cooper, P. Spencer, S. Schwimmer, F. Kocka, P. Muthuswamy, C. Kallick: Disseminated infection with Mycobacterium kansasii in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann. intern. Med.* 105 (1986), 710.
- 56 Silverman, B. A., A. Rubinstein: Serum lactate dehydrogenase levels in adults and children with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and AIDS-related complex. Possible indicator of B cell lymphoproliferation and disease activity. *Amer. J. Med.* 78 (1985), 728.
- 57 Sivit, C. J., A. M. Schwartz, S. D. Rockoff: Kaposi's sarcoma of the lung in AIDS. Radiologic-pathologic analysis. *Amer. J. Roentgenol.* 148 (1987), 25.
- 58 Springmeyers, S. C., R. C. Hackman, R. Holle, G. M. Greenberg, C. E. Weems, D. Myerson, J. D. Meyers, E. T. Thomas: Use of bronchoalveolar lavage to diagnose acute diffuse pneumonia in the immunocompromised host. *J. infect. Dis.* 154 (1986), 604.
- 59 Stover, D. E., D. A. White, P. A. Romano, R. A. Gellene: Diagnosis of pulmonary disease in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Amer. Rev. resp. Dis.* 130 (1984), 659.
- 60 Stover, D. E., D. A. White, P. A. Romano, R. A. Gellene, W. A. Robeson: Spectrum of pulmonary diseases associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *Amer. J. Med.* 78 (1985), 429.
- 61 Vieira, J.: Fansidar prophylaxis of Pneumocystis carinii pneumonia in asymptomatic HIV+ persons with ARC. In: IIIrd International Conference on AIDS (Washington 1987), 221.
- 62 Wafaa, E.-S., M. S. Simberloff: Prognostic factors for Pneumocystis carinii pneumonia requiring mechanical ventilation. In: IIIrd International Conference on AIDS (Washington 1987), 163.
- 63 Wallace, J. M., P. Batra, H. Gong, C.-O. Ovenfors: Percutaneous needle lung aspiration for diagnosing pneumonitis in the patient with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Amer. Rev. resp. Dis.* 131 (1985), 389.

Dr. G. Höffken, Prof. Dr. H. Lode
Medizinische Klinik
Abteilung für Kardiopneumologie

Prof. Dr. T. Dissmann, Dr. W. D. Ludwig
Medizinische Klinik und Poliklinik

Dr. A. Krämer
Abteilung für Gastroenterologie

Privatdozent Dr. rer. nat. H. Hampl, Dipl.-Biochem. B. Zorr
Institut für klinische und experimentelle Virologie

Dr. M. Mielke
Institut für klinische Mikrobiologie

B. Bratzke
Hautklinik und Poliklinik

Dr. D. Dienemann
Abteilung für Pathologie

Dr. K. F. Hunsdiek
Abteilung für Röntgenologie

Dr. A. Rolfs
Abteilung für Neurologie

Klinikum Steglitz der Freien Universität
Hindenburgdamm 30
1000 Berlin 45

Prof. Dr. K. Janitschke
Robert-Koch-Institut beim Bundesgesundheitsamt
Thielallee 88-92
1000 Berlin 33