

Mitt. Österr. Ges. Tropenmed. Parasitol. 8 (1986) 129–134

Rudolf-Virchow-Krankenhaus Berlin, II. Medizinische Klinik (Leitender Arzt: Prof. Dr. med. H. D. Pohle)

Toxoplasmose des Zentralnervensystems bei AIDS – Krankheitsbild und therapeutische Ansätze

H. D. Pohle, D. Eichenlaub

Einleitung

Die pathologischen Muster sogenannter opportunistischer Infektionen bei AIDS sind unterschiedlich. Die veränderten Wirtsverhältnisse erlauben kausale und formale Abläufe, die ungewohnt sind, weil sie von den herkömmlichen Erreger- oder Organbezogenen Manifestationsweisen abweichen. Das opportunistische Verhalten der Erreger wird weniger durch deren spezifische Pathogenität als vielmehr durch die unzureichende, fehlende oder falsche Reaktivität des Wirtes bestimmt. Überwiegend handelt es sich um Infektionen, die bereits vor Eintritt der Immunschwäche vorhanden waren und deren Erregerpersistenz und Infektionslatenz durch zellulär-immunologische Vorgänge kontrolliert wurden. Dies erklärt auch bestimmte Prävalenzen opportunistischer Infektionen bei AIDS in Abhängigkeit von geoepidemiologischen Besonderheiten.

Das Zentralnervensystem hat als Manifestationsort bei AIDS eine erhebliche Bedeutung. Neben der wahrscheinlich sehr häufigen direkten Einbeziehung in die LAV/HTLV-III-Infektion kommt es als Folge der Infektions-abhängigen Störung der Immunität in hohem Maße zu Manifestationen opportunistischer Erreger und/oder zu lokal gebildeten bzw. metastatisch angesiedelten Tumoren.

Epidemiologie

Unter den Infektionen durch opportunistische Erreger hat die zerebrale Toxoplasmose den höchsten Anteil (SHARER und CAPILA 1985). In einer Zusammenstellung von LEVY et al. (1985) finden sich unter 315 neurologisch auffälligen AIDS-Patienten 103 Fälle von Hirntoxoplasmose. MOSKOWITZ et al. (1985) entdeckten unter 54 Autopsiefällen von AIDS 11, bei denen eine zerebrale Toxoplasmose die Todesursache darstellte.

Bei diesen Gegebenheiten gilt es zu berücksichtigen, daß in der Toxoplasma-Durchseuchung zwischen den USA und Europa deutliche Unterschiede bestehen. Toxoplasma-Antikörper lassen sich bei amerikanischen Rekruten bis zu 19% und bei der Allgemeinbevölkerung in bis zu 31% aller Untersuchten nachweisen (zit. nach MANNWEILER 1985). Im Vergleich hierzu erreicht die Antikörperprävalenz bei Schwangeren in Österreich 52% (ASPOCK et al. 1986), in Deutschland örtlich unterschiedlich bis zu 64–70% (zit. nach MANNWEILER 1985). Es ist daher zu erwarten, daß der Toxoplasmose bei europäischen AIDS-Patienten ein wesentlich höherer Rang zukommen wird.

Klinische Symptomatologie

Die zerebrale Toxoplasmose bei AIDS-Patienten äußert sich in Form einer fokalen, nekrotisierenden Enzephalitis, die sich in Einzel- oder Mehrfachherden darstellen kann. Diese treten hauptsächlich in Marklager der Großhirn-Hemisphären, aber auch im Mittel- und Kleinhirn auf. Meningitische Beteiligungen sind bei penetrierenden oder

perforierenden Spätstadien möglich. Herddurchmesser zwischen 1 und 5 cm sind zum Zeitpunkt der Diagnosestellung die Regel.

Die klinische Symptomatologie ist abhängig von der Herdlokalisierung und -ausdehnung. Sie ist insoweit unspezifisch und deshalb auch kaum aus dem Spektrum psychiatrischer und neurologischer Symptome ausgrenzbar, welches formal für die LAV/HTLV-III-abhängigen ZNS-Beteiligungen in Betracht kommt (Tab. 1). Denn es ist zu bedenken, daß die zeitliche Parallelität kausal unterschiedlicher pathogenetischer Abläufe am ZNS bei AIDS Summations- oder Subtraktionssyndrome hervorrufen kann. Erhöhungen der Körpertemperatur können vorliegen, ihr Fehlen schließt bei AIDS nichts aus.

TABELLE 1: Symptomatologie der ZNS-Beteiligung bei AIDS

Persönlichkeitsveränderungen
Angstzustände oder Dissimulation
Verwirrtheit und Apathie
leichte oder progressive Demenz
symptomatische Psychosen
„klassische“ Psychosen ohne Familienanamnese
rezidivierende oder anhaltende Kopfschmerzen
diskrete fokale motorische oder sensible Ausfälle
Hemiplegie
Hirnnervenstörungen
Visusbeeinträchtigungen
Retinitis oder Netzhautblutungen
Aphasie, Agraphie
spinale, zerebrale oder zerebellare Ataxie
zerebrale Anfälle
typische Meningitissymptome

(ENZENSBERGER et al. 1985; PETITO et al. 1985; PITLIK et al. 1983; POHLE und EICHENLAUB 1985; SHAW et al. 1985; SNIDER et al. 1983; THOMAS et al. 1985; WONG et al. 1984)

Diagnostik

Die ätiologische Diagnose einer Hirntoxoplasmose bei AIDS ist nur auf biotischem Wege möglich. Diese diagnostische Maßnahme ist aber risikoreich, in ihrer Aussagekraft wegen der Möglichkeit ätiologisch unterschiedlicher Manifestationen eingeschränkt und deshalb im Regelfall unangemessen. Sie sollte Verläufen vorbehalten bleiben, die sich gegenüber einer probatorischen Therapie als refraktär erwiesen haben. Der direkte Nachweis von Toxoplasmen im Liquor gelingt sehr selten und ist auch nur bei meningitischer Beteiligung zu erwarten. Eine serologische Beweisführung gelingt nicht, weil AIDS-Patienten nur im Ausnahmefall fähig sind, spezifisches IgM zu produzieren (WONG et al. 1984). Auch die Höhe des IgG-Titers gegenüber spezifischen Antigenen ist bei AIDS nicht verwertbar. Dies gilt besonders für die Toxoplasma-Infektion (LUFT et al. 1984). Die überschießende IgG-Produktion bei AIDS wird weniger vom Antigen als vielmehr vom ungezügelter Proliferationszustand des B-Zellsystems bestimmt. Trotzdem ist eine wie auch immer geartete Toxoplasma-

Seropositivität ein zuverlässiger Hinweis dafür, daß zumindest die Voraussetzungen für eine Toxoplasmose gegeben sind.

Die entscheidende diagnostische Maßnahme ist die Computertomographie des Gehirns. Mit ihr lassen sich die toxoplasmotischen Nekroseherde als umschriebene hypodense Areale darstellen, die durch Kontrastmittelgaben zu verdeutlichen sind.

Differentialdiagnostisch ist bei solchen Fällen auch die progressive multifokale Leukenzephalopathie zu bedenken. Im Gegensatz zur Hirntoxoplasmose stehen bei ihr die neurologisch-psychiatrischen Ausfälle im Kontrast zu den vergleichsweise kleinen Herden. Gelegentlich aber ähneln die CT-Befunde bei Hirntoxoplasmose denen intrazerebraler Lymphome.

Therapie

International werden zur Chemotherapie Pyrimethamin und Sulfonamide in unterschiedlichen Dosisanteilen über ebenso unterschiedliche Zeiträume eingesetzt (WONG et al. 1984; ENZENSBERGER et al. 1985). Die täglichen Dosen variieren zwischen 25 und 75 mg Pyrimethamin und 1000 mg Sulfadiazin, bzw. 500 mg Sulfamethoxydiazin über eine Dauer von ein bis sechs Monaten. Allen Regimen wird zwar eine zuverlässige Wirkung zuerkannt, doch wird eine hohe Rezidivquote angegeben.

Eigene therapeutische Erwägungen gingen von der Absicht aus, jede frühzeitige Sensibilisierung der AIDS-Kranken gegen Sulfonamide vermeiden zu wollen. Muß doch in etwa 50% aller AIDS-Fälle mit dem Auftreten einer Pneumocystis carinii-Pneumonie gerechnet werden, deren Verlauf entscheidend von der Verträglichkeit der üblichen Trimethoprim/Sulfamethoxazol-Kombination mitbestimmt wird. Die Sulfonamidkomponente wurde deshalb durch die beiden Makrolid-Antibiotika Clindamycin und Spiramycin ersetzt. Von beiden ist eine Wirkung bei Toxoplasma-Infektionen immunkomponenter Personen bekannt. Ihre Kombination war probatorisch und resultierte aus der Unsicherheit über die Hirnpermeation der Einzelsubstanzen. In Analogie zur Dosis/Wirkung-Relation chemotherapeutischer Substanzen bei AIDS, die deutlich ungünstiger ist als bei immunkomponenten Personen, wurden auch beim eigenen Therapie-schema Höchstdosen eingesetzt (Tab. 2).

TABELLE 2: Akuttherapie der ZNS-Toxoplasmose bei AIDS

Tägliche Medikation über 3 (2–4) Wochen:	
150 mg	Pyrimethamin
+ 2400 mg	Clindamycin
+ 9 Mill. I.E.	Spiramycin
(außerdem Folsäure)	

(POHLE und EICHENLAUB 1986)

TABELLE 3: Erhaltungstherapie der ZNS-Toxoplasmose bei AIDS

Auf Dauer einmal wöchentlich:	
50 mg	Pyrimethamin
+ 1000 mg	Sulfadoxin (Fansidar®)

(POHLE und EICHENLAUB 1986)

Beim ersten mit diesem Schema behandelten Patienten trat sieben Wochen später ein massives Rezidiv auf. Es war mit der international empfohlenen Erhaltungstherapie von 25 mg/Tag Pyrimethamin behandelt worden. Hier konnte eine Erfahrung umgesetzt werden, die bei Patienten mit Pneumocystose gewonnen worden war. Eigene Beobachtungen hatten gezeigt, daß trotz schwerster Überempfindlichkeitsreaktionen unter Cotrimoxazol in der Akuttherapie die anschließende Erhaltungstherapie mit der fixen Kombination von Pyrimethamin und Sulfadoxin gut toleriert wurde (Tab. 3).

Auch die Patienten mit Hirntoxoplasmose wurden von nun an so behandelt.

Ergebnisse

Es wurden sechs Patienten mit insgesamt sieben Episoden von Hirntoxoplasmose (dabei das beschriebene Rezidiv des Erstfalles) in der angegebenen Weise behandelt. Bei allen Fällen verkleinerten sich die Herde unter der Akuttherapie innerhalb von zwei Wochen. Dieser computertomographisch belegbare Effekt diente als nachträgliches diagnostisches Kriterium. Unter fortlaufender Erhaltungstherapie bildeten sich die Herde kontinuierlich weiter zurück (Abb. 1 und 2). Drei Patienten verstarben 44, 17 und 15 Wochen nach Therapiebeginn an anderen AIDS-Manifestationen. Bei allen fanden sich autopsisch mehr oder minder große intrazerebrale Resthöhlen mit Kalzifizierungsansätzen der Wandbereiche. Im Falle des 44 Wochen nachbeobachteten Patienten ließen sich im Quetschpräparat der Höhlenwand fluoreszenzmikroskopisch noch Toxoplasmen wahrscheinlich machen. Kulturversuche verliefen negativ. Die Nachbeobachtungszeiten der anderen drei Patienten betragen im März 1986 fünf, sechs und sieben Monate. Bei ihnen haben sich die Hirnbefunde computertomographisch zwischenzeitlich weitgehend normalisiert. Bei keinem Patienten entwickelte sich ein Rezidiv und keiner erkrankte an Pneumocystose, die im Einzelfall wenigstens unter den vier mehrmonatig beobachteten AIDS-Kranken zu erwarten gewesen wäre.

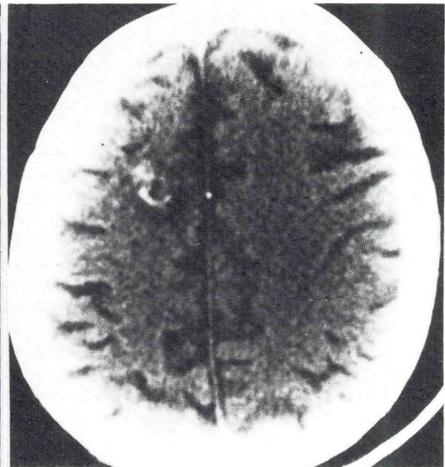
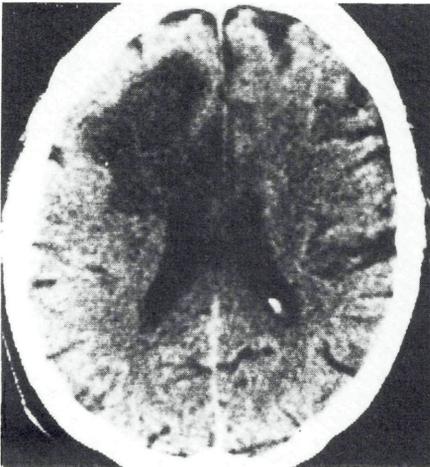


Abb. 1: Schädel-CT eines 42-jährigen AIDS-Patienten mit zerebraler Toxoplasmose. Ausgedehnter frontoparietaler Nekrose- und Ödembezirk in der weißen Substanz der linken Hemisphäre, daneben allgemeine innere und äußere Hirnatrophie

Abb. 2: Nach der Behandlung ist der Ödembezirk nicht mehr nachweisbar. In einer höher liegenden CT-Schicht finden sich nur noch verkalkte Restherde. Zwischen beiden Darstellungen liegen acht Monate Nachbeobachtungszeit

Schlußfolgerung

Die vorgestellten therapeutischen Prinzipien bei der zerebralen Toxoplasmose bei AIDS haben sich bewährt. Sie sind den international gebräuchlichen, in Dosis und Substanzwahl unterschiedlichen, Regimen in der Akutphase wenigstens ebenbürtig, im Dauereffekt wahrscheinlich überlegen. Die Erhaltungstherapie mit Pyrimethamin/Sulfadoxin könnte geeignet sein, auch einer zusätzlichen Erkrankung an Pneumocystose vorzubeugen.

Zusammenfassung

Sieben Episoden von zerebraler Toxoplasmose bei sechs AIDS-Patienten wurden in der Akutphase mit einer Kombination von Pyrimethamin, Clindamycin und Spiramycin behandelt. Anschließend erfolgte eine Erhaltungstherapie mit der handelsüblichen fixen Kombination von Pyrimethamin/Sulfadoxin. Bei allen Fällen erwies sich dieses Regime als erfolgreich.

Summary

Cerebral toxoplasmosis in AIDS – Diagnostic and therapeutic approaches

A treatment scheme for cerebral toxoplasmosis among six AIDS patients was performed, with a combination of pyrimethamine, clindamycine and spiramycine in the acute phase, followed by a long-term maintenance therapy with the commercial combination of pyrimethamine/sulfadoxine. In all of seven episodes in six patients with cerebral toxoplasmosis this regimen has proved effective.

Literatur

- ASPÖCK, H., FLAMM, H., PICHER, O. (1986): Die Toxoplasmose-Überwachung während der Schwangerschaft – 10 Jahre Erfahrungen in Österreich. Mitt. Öst. Ges. Tropenmed. Parasitol. (im Druck).
- ENZENSBERGER, W., HELM, E. B., HOPP, G., STILLE, W., FISCHER, P. A. (1985): Toxoplasmose-Enzephalitis bei Patienten mit AIDS. Dtsch. Med. Wschr. 110, 83–87.
- LEVY, R. M., BREDESEN, D. E., ROSENBLUM, M. L. (1985): Neurological manifestations of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): experience at USCF and review of the literature. J. Neurosurg. 62, 475–495.
- LUFT, B. J., BROOKS, R. G., CONLEY, F. K., McCABE, R. E., REMINGTON, J. S. (1984): Toxoplasmic encephalitis in patients with acquired immune deficiency syndrome. J. Amer. Med. Ass. 252, 913–917.
- MANNWEILER, E. (1985): Methoden der Immunreaktionen und die Bedeutung ihrer Ergebnisse für die Diagnostik einzelner Erscheinungsformen der Toxoplasmose. Behring Inst. Mitt. 78, 1–69.
- MOSKOWITZ, L., HENSLEY, G. T., CHAN, J. C., ADAMS, K. (1985): Immediate causes of death in acquired immunodeficiency syndrome. Pathol. Lab. Med. 109, 735–738.
- PETITO, C. K., NAVIA, B. A., CHO, E. S., JORDAN, B. D., GOERGE, D. C., PRICE, R. W. (1985): Vacuolar myelopathy pathologically resembling subacute combined degeneration in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. N. Engl. J. Med. 312, 874–879.
- PITLIK, S. D., FAINSTEIN, V., BOLIVAR, R., GUARDA, L., RIOS, A., MANSELL, P. A., GYORKY, F. (1983): Spectrum of central nervous system complications in homosexual men with acquired immune deficiency syndrome. J. Infect. Dis. 148, 771–772.
- POHLE, H. D., EICHENLAUB, D. (1985): Infektionen des Zentralnervensystems bei AIDS. Münch. Med. Wschr. 127, 756–759.

- POHLE, H. D., EICHENLAUB, D. (1986): Proposal and preliminary results of a treatment regimen with pyrimethamine, clindamycine and spiramycine in toxoplasmosis of the central nervous system. E. O.R.T.C. (ECE) workshop on AIDS and AIDS-related complex. Brussels, October 17–19, Oxford University Press 1985 (im Druck).
- SHARER, L. R., KAPILA, R. (1985): Neuropathologic observations in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Acta Neuropathol. (Berl)* 66, 188–198.
- SHAW, G. M., HARPER, M. E., HAHN, B. H., EPSTEIN, L. G., GAJDUSEK, D. C., PRICE, R. W., NAVIA, B. A., PETITO, C. K., O'HARA, C. J., CHO, E. S., OLESKE, J. M., WONG-STAAAL, F., GALLO, R. C. (1985): HTLV-III infection in brains of children and adults with AIDS encephalopathy. *Science* 227, 177–182.
- SNIDER, W. D., SIMPSON, D. M., NIELSEN, S., GOLD, J. W. M., Metroka, C. E., Posner, J. B. (1983): Neurological complications of acquired immune deficiency syndrome: analysis of 50 patients. *Ann. Neurol.* 14, 403–418.
- THOMAS, C. S., TOONE, B. K., EL KOMY, A., HARWIN, B., FARTHING, C. P. (1985): HTVL-III and psychiatric disturbance. *Lancet* II, 395–396.
- WONG, B., GOLD, J. W. M., BROWN, A. E., LANGE, M., FRIED, R., GRIECO, M., MILDVAN, D., GIRON, J., TAPPER, M. L., LERNER, C. W., ARMSTRONG, D. (1984): Central-nervous-system toxoplasmosis in homosexual men and parenteral drug abusers. *Ann. Intern. Med.* 100, 36–42.

ANSCHRIFT DER AUTOREN

Prof. Dr. med. H. D. Pohle, Priv.-Doz. Dr. med. D. Eichenlaub
Rudolf-Virchow-Krankenhaus, II. Medizinische Klinik
Augustenburger Platz 1
D-1000 Berlin 65

ZOBODAT - www.zobodat.at

Zoologisch-Botanische Datenbank/Zoological-Botanical Database

Digitale Literatur/Digital Literature

Zeitschrift/Journal: [Mitteilungen der Österreichischen Gesellschaft für Tropenmedizin und Parasitologie](#)

Jahr/Year: 1986

Band/Volume: [8](#)

Autor(en)/Author(s): Pohle H. D., Eichenlaub Dieter

Artikel/Article: [Toxoplasmose des Zentralnervensystems bei AIDS - Krankheitsbild und therapeutische Ansätze. 129-134](#)