

## 5 DISKUSSION

### 5.1 Untersuchungen zur Validität der p24-Bestimmung im Stuhl mittels ELISA und Säuredissoziation

HIV-infizierte Zellen können große Virusmengen entweder aktiv durch "budding" oder passiv beim Zelltod freisetzen. Dadurch gelangen humane Immundefizienz-Viren beziehungsweise Proteine und Nukleinsäuren des Virus in das Blut, die Lymphe und andere Gewebe. Somit kann HIV im Serum wie in vielen lymphatischen und nichtlymphatischen Geweben nachgewiesen werden [57].

Heute übliche Verfahren zum direkten Nachweis von HIV oder seiner Bestandteile sind Antigen-Capture-Tests, Nukleinsäuretests und die Viruskultur. Ihre Ergebnisse sind - im Gegensatz zur Bestimmung von HIV-Antikörpern - von der Immunantwort des Patienten unabhängig und bieten ferner den Vorteil einer Quantifizierung der viralen Belastung des Organismus [37].

Der in Kapitel 3.3.3 beschriebene Zweischnitt-Sandwich-ELISA dient dem Nachweis von HIV-Proteinen mit einer relativen Molmasse von 24kD. Bei 20 bis 50 Prozent der Frühinfizierten kann p24 im Serum schon vor dem Auftreten der HIV-Antikörper nachgewiesen werden. Die p24-Antigenspiegel werden auch als prognostischer Marker und zum Monitoring antiretroviraler Therapien herangezogen, um den individuellen Verlauf der Erkrankung besser beurteilen zu können [10, 37, 69].

In dieser Arbeit lag der Variationskoeffizient der im Serum bestimmten p24-Konzentrationen stets unter fünf Prozent. Hingegen schwankten die Messwerte im Stuhl zwischen 20 und 30 Prozent, weshalb nicht regelmäßig eine lineare Eichkurve angefertigt werden konnte. Auch andere Autoren beschrieben einen intraindividuellen Variationskoeffizienten von 30 Prozent bei der p24-Bestimmung in rektalen Biopsien [52, 110]. Da die Linearität der Eichkurve aber großen Einfluss auf die Genauigkeit der in den Proben gemessenen p24-Konzentrationen hat [48], wurde auf eine mit Serum hergestellte Eichkurve zurückgegriffen.

Mögliche Ursachen für falsch negative Ergebnisse des p24-Antigen-ELISA sind im Stuhl enthaltene Proteasen wie Chymotrypsin [81], welche Eiweiße wie p24 abbauen können. Außerdem reagiert die Meerrettich-Peroxidase empfindlich auf Mikroorganismen und antimikrobielle Substanzen [48], die im Stuhl HIV-Infizierter regelmäßig vorkommen.

Falsch positive Ergebnisse können zum Beispiel durch Kreuzreaktionen mit Fremdantigenen entstehen, die unspezifisch gebunden werden. Da der Antikörper jedoch nur die Aminosäuresequenz des p24-Antigens von HIV erkennt [118], wurden andere im Stuhl vorhandene p24-Proteine mit diesem ELISA nicht erfasst und somit die Spezifität des Testes nicht beeinträchtigt. Des Weiteren haben gewebespezifische Varianten von HIV [116] keinen Einfluss auf die Sensitivität des ELISA, da p24 ein Kernprotein ist und die gewebespezifischen Varianten durch den Einbau wirtszellulärer Bestandteile in die Virushülle entstehen.

Die Bildung von Immunkomplexen ist ein weiterer Störfaktor für die Quantifizierung von p24-Antigenen [37]. Sie dient in erster Linie zur Reduktion der Virämie, da Immunkomplexe leichter durch das retikulo-endotheliale System herausgefiltert werden [25]. Die bei hohem Anti-p24-Spiegel eintretende Konkurrenz beeinträchtigt im Serum den Nachweis von p24-Antigen [58, 71, 79], was die eigenen Untersuchungen mit Stuhlüberständen bestätigen. Deshalb suchten verschiedene Arbeitsgruppen nach Methoden, um die maskierten Antigene mit Hilfe von Säuren, Laugen oder Hitze aus ihren Bindungen herauszulösen [10, 56, 69, 104].

In dieser Arbeit wurde durch den Einsatz der Säuredissoziation ein Gewinn an zusätzlich antigenpositiven Ergebnissen von 70 Prozent erzielt (Kap.4.1.2). Das bestätigen Untersuchungen im Serum, wonach die mit einem ELISA gemessenen p24-Konzentrationen infolge der Säuredissoziation um das Drei- bis Fünffache stiegen [10, 60]. Des Weiteren kann p24 im Serum mit einem p24-Antigen-ELISA und Immunkomplex-Dissoziation schon etwa ein Jahr früher nachgewiesen werden als ohne Immunkomplex-Dissoziation [42].

Für die p24-Bestimmung im Stuhl mittels ELISA und Säuredissoziation wurde anhand der Vier-Felder-Tafel eine Spezifität von 100 Prozent und eine Sensitivität von 72 Prozent errechnet (Tabelle 6). Es kann angenommen werden, dass nicht bei allen HIV-Infizierten eine intestinale HIV-Infektion vorlag [53, 115] und somit die Sensitivität des ELISA noch höher liegt.

Auch die Lagerung der Stuhlüberstände bei -70°C hat aller Wahrscheinlichkeit nach keinen Einfluss auf die Spezifität und Sensitivität des p24-Antigen-ELISA, wie ARENS und Mitarbeiter für tiefgefrorene Serumproben nachweisen konnten [3].

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass sich der p24-Antigen-ELISA zum Nachweis viraler Proteine im Stuhl eignet, insbesondere dann, wenn maskiertes p24 zuvor mit Hilfe von Säuren aus seinen Bindungen gelöst wurde. Mit dieser nichtinvasiven kostengünstigen Methode ist es nun möglich, bei einer großen Patientenpopulation intestinale HIV-Infektionen nachzuweisen.

## **5.2 Der quantitative Nachweis von p24-Antigen im Stuhl HIV-Infizierter**

In dieser Arbeit wurde p24-Antigen in 72,4 Prozent der Stuhlüberstände von HIV-Infizierten nachgewiesen. Das Ergebnis bestätigt die Untersuchungen von KOTLER und Mitarbeitern, die p24 mit der gleichen Methode in 71 Prozent der rektalen Mukosa HIV-Infizierter gemessen haben [53]. VAN DER HOEK und Mitarbeiter wiesen virale mRNA in 67 Prozent der Stuhlproben HIV-Infizierter durch PCR nach [115], wobei die im Stuhl und intestinalen Gewebe identifizierten Sequenzen von HIV homolog zu sein scheinen [116].

Möglicherweise reflektieren die im Stuhl nachgewiesenen Bestandteile von HIV die Produktion von Virionen durch Epithelzellen, welche die Viruspartikel an der apikalen und basolateralen Zelloberfläche ausscheiden [122]. Es ist genauso denkbar, dass HIV in Lymphozyten oder Makrophagen der Lamina propria gebildet wird und anschließend die Epithelbarriere passiert [115], zum Beispiel an sekretorisches IgA gebunden mittels Transcytose [94].

Da im Stuhl von HIV-Infizierten bisher keine intakten HI-Viren nachgewiesen werden konnten [115], ist die Wahrscheinlichkeit für die Übertragung einer HIV-Infektion durch infizierten Stuhl gering.

HIV-Infizierte ohne AIDS schieden durchschnittlich 15,1 pg/ml und AIDS-Patienten gemittelt 20,8 pg/ml HIV-1-p24 mit dem Stuhl aus. Im Vergleich zu Serum erscheinen die im Stuhl ermittelten p24-Konzentrationen relativ niedrig. Dafür gibt es zwei Ursachen. Erstens wurden die Stuhlproben zur Aufbereitung 1:4 mit PBS verdünnt und zweitens ergab die Bestimmung der Wiederfindungsrate, dass nur etwa ein Drittel des im Stuhl vorhandenen p24-Antigen mit dem ELISA erfasst wurde (Kap.4.1.1). Somit dürften die tatsächlichen p24-Konzentrationen etwa um den Faktor 12 höher liegen als in dieser Arbeit angegeben.

Mit der Abnahme der CD4-Zellen im Blut stieg die mit dem Stuhl ausgeschiedene Menge an p24-Antigen (Abb.8). Das ist wahrscheinlich nicht nur eine Folge der erhöhten HIV-Replikation sondern auch auf eine Erhöhung der Permeabilität der Epithelzellschicht mit dem Fortschreiten der Erkrankung zurückzuführen [115]. Zwischen den p24-Konzentrationen in Serum und Stuhl bestand kein Zusammenhang. Dieses Ergebnis stimmt mit dem Befund überein, dass die in rektalen Biopsien und Serum gemessenen p24-Konzentrationen nicht miteinander korrelieren [20, 53, 110] und weist auf verschiedene Abläufe der HIV-Infektion in den Kompartimenten Blut und Gastrointestinaltrakt hin.

### **5.3 Erhöhte p24-Ausscheidung bei HIV-Infizierten mit Diarrhoe unabhängig von sekundären Infektionen**

Diarrhoe ist ein häufiges Symptom der HIV-Infektion mit erheblichem Einfluss auf die Morbidität und Mortalität der Patienten [65] und findet sich in den industrialisierten Ländern bei etwa 60 Prozent der AIDS-Patienten, in den Entwicklungsländern bis zu 95 Prozent der AIDS-Patienten [7, 105].

In der von uns geprüften Population stieg die Durchfall-Häufigkeit von Null im Stadium A über 15 Prozent im Stadium B auf 24 Prozent bei den AIDS-Patienten. AIDS-Patienten mit Diarrhoe schieden signifikant höhere p24-Konzentrationen mit dem Stuhl aus als AIDS-Patienten ohne Diarrhoe sowie HIV-Infizierte in frühen Krankheitsstadien. Würde man die Menge an ausgeschiedenem p24 pro Tag bestimmen, dürfte die bei Durchfall-Patienten gemessene p24-Ausscheidung infolge des erhöhten Stuhlvolumens noch um ein vielfaches höher liegen.

Da bei 42 Prozent der AIDS-Patienten intestinale Erreger nachgewiesen wurden überprüften wir, ob die erhöhte p24-Ausscheidung bei AIDS-Patienten auf sekundäre Infektionen zurückgeführt werden kann. Das Spektrum der in dieser Arbeit nachgewiesenen Erreger (Tabelle 2) ist mit den Ergebnissen anderer Autoren vergleichbar [7, 40, 92]. Die fehlende Korrelation der fäkalen p24-Konzentration mit dem Nachweis intestinaler Erreger weist jedoch indirekt auf die Bedeutung der intestinalen HIV-Infektion als mögliche Durchfallursache hin.

Da HIV die entzündlichen Veränderungen der intestinalen Mukosa fördert [54, 114] und diese mit Krankheitsprogression zunehmen [15], könnten Durchfall und p24-Ausscheidung eine direkte Folge der lokalen HIV-Replikation in der Mukosa zu sein. Denn HIV stimuliert in den Makrophagen der intestinalen Mukosa die Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen, welche in der Lage sind, die Permeabilität der intestinalen Schleimhaut zu erhöhen [46, 88, 106]. Wahrscheinlich nimmt der epitheliale Barrieredefekt mit dem Fortschreiten der Erkrankung weiter zu, was aus der steigenden Durchfall-Häufigkeit und der erhöhten p24-Ausscheidung bei AIDS-Patienten geschlossen werden kann. Auch wenn VAN DER HOEK und Mitarbeiter keinen Zusammenhang zwischen dem Nachweis von HIV-1 RNA im Stuhl und dem Auftreten von gastrointestinalen Symptomen nachweisen konnten [115], spricht die erhöhte p24-Ausscheidung von AIDS-Patienten mit Diarrhoe unabhängig vom Nachweis sekundärer Infektionen für eine HIV-Enteropathie.

#### **5.4 Erhöhte Interleukin-1 $\alpha$ -Ausscheidung bei HIV-Infizierten mit Diarrhoe und sekundären Infektionen unabhängig vom Krankheitsstadium**

Alle HIV-infizierten Patienten und HIV-negativen Probanden schieden Interleukin-1 $\alpha$  (IL-1 $\alpha$ ) mit dem Stuhl aus. Mit dem Fortschreiten der Erkrankung erwarteten wir eine Zunahme der fäkalen IL-1 $\alpha$ -Konzentrationen, da HIV die Sekretion von IL-1 $\alpha$  induziert [25, 26, 31, 110] und die Krankheitsprogression mit einem Anstieg der IL-1 $\alpha$ -Spiegel im Serum einhergeht [63]. Dennoch zeigten sich im Stuhl von AIDS-Patienten keine signifikant höheren IL-1 $\alpha$ -Konzentrationen als bei HIV-Infizierten früher Krankheitsstadien. Die nicht übereinstimmenden Ergebnisse können auf einen unterschiedlichen Verlauf der HIV-Infektion in den Kompartimenten Blut und Gastrointestinaltrakt hindeuten beziehungsweise durch die Anwendung unterschiedlicher experimenteller Methoden erklärt werden.

Des Weiteren bestand auch kein Zusammenhang zwischen den fäkalen Konzentrationen an HIV-1-p24 und IL-1 $\alpha$ . Dieses Ergebnis stimmt mit Untersuchungen an der intestinalen Mukosa von HIV-Infizierten überein, wonach die p24- und IL-1 $\alpha$ -Konzentrationen nicht miteinander korrelieren [53]. Dieser Befund wird wahrscheinlich in der Komplexität des Zytokin-Netzwerkes begründet liegen. Außerdem kann vermutet werden, dass im Gastrointestinaltrakt lebende Mikroorganismen die Bildung von HIV und IL-1 $\alpha$  in der intestinalen Mukosa ganz unterschiedlich beeinflussen. Zusätzlich könnten Unterschiede in der Halbwertszeit und Empfindlichkeit gegenüber abbauenden Enzymen Auswirkungen auf die Nachweismenge von HIV und IL-1 $\alpha$  haben.

In dieser Arbeit wurden erstmals erhöhte IL-1 $\alpha$ -Konzentrationen im Stuhl von HIV-Infizierten mit Diarrhoe und sekundären Erregern nachgewiesen. Die erhöhte IL-1 $\alpha$ -Ausscheidung bei HIV-Infizierten mit Erregern weist auf eine mögliche Immunantwort des Wirtes auf die eingedrungenen Mikroorganismen hin.

Dass Diarrhoe-Patienten signifikant mehr IL-1 $\alpha$  ausschieden als HIV-Infizierte ohne Diarrhoe weist auf die Bedeutung dieses proinflammatorischen Zytokins bei der Entstehung und Chronifizierung von Entzündungsprozessen in der intestinalen Mukosa hin. Denn IL-1 $\alpha$  vermittelt sowohl die lokale Migration und Aktivierung phagozytischer Zellen als auch die Freigabe von aus mehrfach ungesättigten Fettsäuren stammenden entzündungsfördernden Mediatoren, wie beispielsweise Prostaglandin E<sub>2</sub>, Thromboxan und der Plättchen-aktivierende Faktor PAF [15].

Die Freisetzung von Prostaglandin E<sub>2</sub> aus subepithelialen Zellen kann wiederum eine sekretorische Antwort in den Enterozyten verursachen [87]. Des Weiteren induziert Interleukin-1 $\beta$  direkt eine Chlorid-Sekretion in den Epithelzellen des Ileum [13], infolge dessen die Betroffenen an Durchfall leiden können.

Sowohl die Beobachtung, dass HIV-Infizierte mit Diarrhoe und Erregern zweieinhalb Mal soviel IL-1 $\alpha$  ausschieden als Patienten ohne Diarrhoe ohne Erregernachweis wie auch die Ergebnisse von SMITH [100] weisen darauf hin, dass sekundäre Erreger die durch HIV initiierte Entzündung der intestinalen Mukosa verstärken können.

## 5.5 Untersuchungen zum quantitativen Nachweis von TNF- $\alpha$ im Stuhl

TNF- $\alpha$  stimuliert nicht nur die Replikation von HIV [63], sondern vermittelt auch entzündliche Prozesse in der intestinalen Mukosa [15, 66, 87, 100]. Der Nachweis von TNF- $\alpha$  in rektalen Biopsien HIV-Infizierter [53] legte die Vermutung nahe, dieses proinflammatorische Zytokin auch im Stuhl quantifizieren zu können.

Bei Diarrhoe-Patienten erwarteten wir höhere TNF- $\alpha$ -Konzentrationen als bei HIV-Infizierten ohne Diarrhoe, da TNF- $\alpha$  in der Lage ist, sowohl die epitheliale Barriere durch eine erhöhte Durchlässigkeit der tight junction zu schwächen [15, 53, 86] als auch die Chlorid- und Prostaglandin-Sekretion zu stimulieren [66, 87]. Neben HIV können aber auch Lipopolysaccharide und Viruspartikel von intestinalen Erregern die TNF- $\alpha$ -Produktion in den Makrophagen stimulieren [100, 103], weshalb wir bei HIV-Infizierten mit sekundären Infektionen erhöhte TNF- $\alpha$ -Spiegel erwarteten.

Jedoch konnte TNF- $\alpha$  nur in 12 Prozent der Stuhlproben nachgewiesen werden. Da HIV-Infizierte und Kontrollpersonen gleichermaßen betroffen waren, müssen zuerst methodische Ursachen diskutiert werden.

Ein wichtiger Nachteil der Bestimmung von TNF- $\alpha$  im Stuhl scheint auf der ungünstigen Konstellation zu beruhen, dass im Stuhl noch verschiedene Proteasen wirksam sind und TNF- $\alpha$  ein extrem empfindliches Zytokin ist, welches sehr schnell proteolytisch degradiert wird. Außerdem entfaltet TNF- $\alpha$  seine biologische Wirkung bereits in Konzentrationen von einigen pmol/ml, was hohe Ansprüche an die Nachweisempfindlichkeit des ELISA stellt. Der verwendete Cytoscreen US TM Human TNF- $\alpha$  ELISA wurde diesen Ansprüchen gerecht, denn er erkennt humanes TNF- $\alpha$  mit einer Sensitivität von etwa 112 fg/ml.

Eine weitere Einschränkung der diagnostischen Relevanz von TNF- $\alpha$ -Bestimmungen beruht auf der Tatsache, dass die Immunantwort bei der TNF- $\alpha$  freigesetzt wird kompartimentalisiert abläuft sowie auf der kurzen biologischen Halbwertszeit von TNF- $\alpha$ . Ursachen hierfür sind die Bindung an die Rezeptoren der Zellmembran, an lösliche Rezeptoren, an Plasmaproteine sowie der proteolytische Abbau und die Eliminierung über die Nieren [119].

Die extrem niedrigen TNF- $\alpha$ -Konzentrationen im Stuhl von HIV-Infizierten könnten auch auf eine mangelnde Sekretionsfähigkeit der mononukleären Zellen in der Lamina propria zurückzuführen sein. Denn hypothetisch kann der Verlust von CD4-T-Helferzellen zu einer Beeinträchtigung der mononukleären Zellen in der Lamina propria führen, so dass diese nicht mehr in der Lage sind, adäquate Mengen an TNF- $\alpha$  zu bilden [103].

Jedoch erscheint eine Schwächung aller Makrophagenfunktionen in der Lamina propria durch HIV eher unwahrscheinlich, da trotz der niedrigen TNF- $\alpha$ -Konzentrationen bis zu 1000 pg/ml Interleukin-1 $\alpha$  im Stuhl gemessen wurden. Das bestätigen die Untersuchungen an intestinalen Biopsien, wo die mononukleären Zellen der Lamina propria zwar IL-1 und IL-6 bilden konnten, jedoch nicht zur Sekretion von TNF- $\alpha$  fähig waren [103].

Da TNF- $\alpha$  die Adhäsion zirkulierender Zellen an den Endothelzellen unterstützt und diese Adhäsion von großer Bedeutung für die Initiation der Entzündung an der verletzten Stelle ist, kann angenommen werden, dass der Mangel an TNF- $\alpha$  in der intestinalen Lamina propria die Adhäsion zirkulierender Zellen an Endothelzellen hemmt. Des Weiteren könnte der Transport von intrazellulär produziertem IgA ins Darmlumen behindert werden, da TNF- $\alpha$  sowohl den intrazellulären Pool wie auch die epitheliale Expression der sekretorischen Komponente herauf regulieren kann [103]. Somit könnten die Abwehrmechanismen des mukosalen Immunsystems durch den Mangel an TNF- $\alpha$  und sekretorischem IgA deutlich geschwächt werden.

## 6 ZUSAMMENFASSUNG

Diarrhoe ist ein häufiges Symptom der HIV-Infektion mit erheblichem Einfluss auf die Morbidität und Mortalität der Patienten. Neben Sekundärinfektionen wird die lokale HIV-Replikation in der Mukosa als Durchfallursache diskutiert. Deshalb untersuchten wir den Zusammenhang zwischen der Stuhlausscheidung von HIV-Protein p24, TNF- $\alpha$  und Interleukin-1 $\alpha$  mit dem Vorliegen von Diarrhoe und intestinalen Erregern bei HIV-Infizierten ohne HAART.

In Vorversuchen wurde zunächst gezeigt, dass sich der p24-Antigen-ELISA zum Nachweis von HIV-1 im Stuhl eignet, insbesondere wenn maskiertes p24 zuvor aus seinen Bindungen gelöst wurde. Die im Stuhl nachgewiesenen p24-Konzentrationen stiegen durch die Säuredissoziation um den Faktor 3,3.

Bei 72,4 Prozent der HIV-Infizierten war p24 im Stuhl nachweisbar. Des Weiteren bestand keine Korrelation zwischen den p24-Konzentrationen in Serum und Stuhl. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass die mit dem Stuhl ausgeschiedenen Bestandteile von HIV überwiegend aus dem Gastrointestinaltrakt stammen.

HIV-Infizierte ohne AIDS schieden durchschnittlich 15,1 pg/ml und AIDS-Patienten gemittelt 20,8 pg/ml HIV-1-p24 mit dem Stuhl aus. Diese Werte erscheinen im Vergleich zu Serum relativ gering. Da jedoch die Stuhlproben zur Aufbereitung 1:4 mit PBS verdünnt wurden und die Wiederfindungsrate von p24 im Stuhl nur 30 Prozent beträgt, dürften die tatsächlichen p24-Konzentrationen etwa um den Faktor 12 höher liegen. Eine Bestimmung der pro Tag ausgeschiedenen p24-Menge war im Rahmen dieser Arbeit nicht möglich, so dass durch das Stuhlvolumen bedingte Schwankungen nicht erfasst werden konnten.

Durch die Entwicklung einer nichtinvasiven Methode konnte erstmals gezeigt werden, dass HIV-Infizierte mit Diarrhoe signifikant mehr HIV-1-p24 und Interleukin-1 $\alpha$  mit dem Stuhl ausscheiden als HIV-Infizierte ohne Diarrhoe.

Des Weiteren beobachteten wir, dass mit dem Fortschreiten der Erkrankung nicht nur die Durchfall-Häufigkeit, sondern auch die p24-Ausscheidung unabhängig vom Nachweis sekundärer Infektionen zunahm. Da HIV entzündliche Prozesse in der intestinalen Mukosa vermittelt, welche die epitheliale Barriere zerstören, könnte die daraus resultierende Permeabilitätszunahme für Wasser und kleine Solute eine direkte Folge der mukosalen HIV-Replikation sein.

Für eine HIV-Enteropathie spricht auch die erhöhte Interleukin-1 $\alpha$ - Ausscheidung der Diarrhoe-Patienten. Denn HIV stimuliert die Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen in den Makrophagen der intestinalen Mukosa, welche in der Lage sind, die Permeabilität der intestinalen Schleimhaut zu erhöhen.

Da TNF- $\alpha$  sowohl die epitheliale Barriere durch eine erhöhte Durchlässigkeit der tight junction zu schwächen vermag als auch die Chlorid- und Prostaglandin-Sekretion stimulieren kann, erwarteten wir bei Diarrhoe-Patienten eine erhöhte Stuhlausscheidung von TNF- $\alpha$ . Jedoch wurden ausschließlich extrem niedrige TNF- $\alpha$ -Konzentrationen gemessen. Dieses Ergebnis könnte auf eine mangelnde Sekretionsfähigkeit der mononukleären Zellen in der Lamina propria hinweisen, aber auch methodische Ursachen haben, wie zum Beispiel die ungünstige Konstellation, dass im Stuhl noch verschiedene Proteasen wirksam sind und TNF- $\alpha$  sehr schnell proteolytisch degradiert wird.

Die erhöhte Stuhlausscheidung von HIV-Proteinen ohne Zusammenhang mit der Serumkonzentration bei HIV-Infizierten mit Diarrhoe deutet auf eine mukosale HIV-Replikation als mögliche Durchfallursache hin. Die fehlende Korrelation mit dem Nachweis intestinaler Erreger spricht eher für eine durch HIV gesteigerte Produktion proinflammatorischer Zytokine als umgekehrt. Somit ist neben der Eradikation von sekundären Erregern auch eine Behandlung von Erreger-negativen Diarrhoen sinnvoll, wozu Antiretrovirale Medikamente und Antizytokine geeignet erscheinen.