

Aus der Neurologischen Klinik der Heinrich-Heine-Universität

Düsseldorf

Direktor: Professor Dr. med. Hans-Peter Hartung

Darstellung des Verlaufs von Neuro-AIDS anhand der HIV-
Liquorviruslast und motorischer Defizite

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Heike Ebel

2010

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez. Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf, Dekan

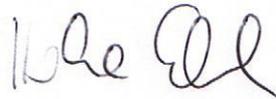
Referentin: Prof. Dr. med. Gabriele Arendt

Korreferent: Prof. Dr. med. Ortwin Adams

Erklärung

Nach dem 30.06.2003, dem Tag des Abschlusses der Messungen und Datenerhebung für diese Doktorarbeit, habe ich keinen Kontakt zu meiner Betreuerin Frau Prof. Arendt gehalten und habe ihr nach meinem Umzug meine neue Anschrift nicht mitgeteilt, sodass ich für sie von diesem Zeitpunkt an bis zum Herbst 2007 nicht erreichbar war.

Duisburg, 20.05.2011

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Wolke' followed by a stylized flourish.

Für Bettina

Inhaltsverzeichnis

I Einleitung

- I.1 Die HIV-Infektion: Epidemiologie
- I.2 Die cerebrale HIV-Infektion: Epidemiologie
 - I.2.1 Einfluss antiretroviraler Therapie auf die HIV-Demenz
 - I.2.2 Neuropathologie der HIV-1-assoziierten ZNS-Erkrankung
- I.3 Suche nach geeigneten Markern für die HIV-1-assoziierte ZNS-Erkrankung
 - I.3.1 Bildgebende Verfahren
 - I.3.2 Liquoranalysen
 - I.3.3 Liquorviruslast
- I.4 Der Einfluss der antiretroviralen Kombinationstherapie (cART) auf die Liquorviruslast
- I.5 Motorikuntersuchungen – Psychomotorische Verlangsamung
- I.6 Zusammenhang zwischen der Liquorviruslast und der psychomotorischen Verlangsamung

II Methodik

- II.1 Patienten/-innen
- II.2 Motorische Untersuchungen
- II.3 Laboruntersuchungen
 - II.3.1 CD4⁺-Zellen, HIV-1-Viruslast im Plasma
- II.4 Liquordiagnostik
 - II.4.1 Liquorviruslast, Routine-Parameter
- II.5 Statistische Berechnungen

III Ergebnisse

- III.1 Patienten/-innen
- III.2 Motorik
 - III.2.1 Kontraktionszeiten in Abhängigkeit von der CD4⁺-Zellzahl

- III.2.2 Verlauf der Motorikresultate in Bezug zur Manifestation einer HIV-1-assozierten Demenz
- III.2.3 Verlauf der Liquorviruslast in Bezug zur Progression der HIV-1-assozierten Demenz
- III.3 Antiretrovirale Therapie
 - III.3.1 Einfluss antiretroviraler Therapie auf die Motorikresultate
- III.4 Laborwerte
 - III.4.1 CD4⁺-Zellzahl und der Einfluss antiretroviraler Therapie auf die CD4⁺-Zellzahl
 - III.4.2 Routine-Liquor-Werte
 - III.4.3 HIV-1-RNS-Liquorviruslast
 - III.4.3.1 Liquorviruslast in Abhängigkeit von der CD4⁺-Zellzahl
 - III.4.3.2 Liquorviruslast in Abhängigkeit von der antiretroviralen Therapie
 - III.4.4 HIV-1-RNS-Plasmaviruslast
 - III.4.4.1 Plasmaviruslast in Abhängigkeit von der CD4⁺-Zellzahl
 - III.4.4.2 Plasmaviruslast in Abhängigkeit von der antiretroviralen Therapie
 - III.4.5 Verhältnis zwischen Plasma- und Liquorviruslast
- III.5 Beziehung zwischen den virologischen Parametern und den Routineliquorparametern
 - III.5.1 Beziehung von der HIV-1-Liquor- und Plasmaviruslast zu der Liquorzellzahl und dem IgG-Index
 - III.5.2 Einfluss der Pleozytose auf die virologischen Parameter und die CD4⁺-Zellzahl
- III.6 Beziehung zwischen den virologischen Parametern und der Blut-Hirn-Schrankenfunktion
- III.7 Beziehung zwischen den virologischen Parametern und den Motorikwerten

IV Diskussion

- IV.1 Lokalisation der direkten Schädigung durch das HIV im ZNS und daraus resultierende Symptomatik
- IV.2 Etablierung motorischer Testbatterien zur Aufdeckung neurologischer Schäden in frühen (systemisch-asymptomatischen) Stadien der HIV-Erkrankung
- IV.3 Inkonstanter Verlauf der Liquorviruslast
- IV.4 Modell der Kompartimentierung des Zentralen Nervensystems
 - IV.4.1 Infektiologische Kompartimentierung des Zentralen Nervensystems

IV.4.2	Pharmakologische Kompartimentierung des Zentralen Nervensystems
IV.4.3	Immunologische Kompartimentierung des Zentralen Nervensystems
IV.5	Lokale autochthone Entzündungsreaktion im Zentralen Nervensystem und ihre Folgen
IV.6	Modell eines multiphasischen Verlaufes der ZNS-Infektion
IV.7	Einfluss antiretroviraler Therapie auf Neuro-AIDS
IV.8	Konsequenzen der Ergebnisse für die Therapie
V	Zusammenfassung
VI	Literaturverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome
AM	Kraftamplitude
ANCE	HIV-1-assoziierte, asymptomatische neurokognitive Einschränkung
ART	antiretrovirale Therapie
AZT	Zidovudin
cART	Kombinationstherapie
CDC	Centers for Disease Control
CMC	kognitiv motorischer Komplex
CT	Kontraktionszeit
d4T	Stavudin
ddI	Didanosin
DNS	Desoxyribonukleinsäure
HAART	hochaktive antiretrovirale Therapie
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HTLV	Humanes T-Zell-Leukämie-Virus
iNOS	induzierbare Stickstoffmonoxidsynthetase
Il-1 β	Interleukin-1 β
IFN- γ	Interferon- γ
MBP	Myelin Basic Protein
MCMD	minor cognitive motor disorder
MLP-1	Myosin-like Protein
MRC	schnellstmögliche isometrische Zeigefingerextensionen
MMD	geringfügige motorische Defizite
MNCD	HIV-1-assoziiertes, mildes neurokognitives Defizit
NNRTI	Nicht-Nukleosid-analoge Reverse-Transkriptase-Hemmer
NRTI	Nukleosid-analoge Reverse-Transkriptase-Hemmer
PML	progressive multifokale Leukencephalopathie
UNAIDS	The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS
PAF	Plättchenaktivierender Faktor
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PI	Protease-Hemmer
RNS	Ribonukleinsäure
RT	Reaktionszeit

TNF- α	Tumor-Nekrose-Faktor-alpha
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem

I Einleitung

I.1 Die HIV-Infektion: Epidemiologie

Die HIV-Infektion stellt auch noch im Jahr 2010 eines der größten globalen gesundheitspolitischen Probleme. Wenngleich mehr als zwei Drittel (68 %) der HIV-infizierten Erwachsenen und nahezu 91% der Kinder mit zunehmenden Infektionszahlen im Jahre 2008 in Afrika südlich der Sahara lebten (The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) and World Health Organization (WHO), Dezember 2009), so nahm die Inzidenz an Neuinfektionen in den Industriestaaten ebenfalls stetig zu. In 43 Ländern der Europäischen Union und des Europäischen Wirtschaftsraumes hat sich die Rate an Neuinfektionen pro Jahr von 2000 bis 2008 mehr als verdoppelt (ECDC, 2009).

Im Dezember 2008 war die Zahl der HIV-Positiven laut WHO weltweit auf 33,4 Millionen Infizierte angestiegen. Die Zahl der Neuinfektionen wurde auf 2,7 Millionen und die der am Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) Verstorbenen auf 2 Millionen für das Jahr 2008 geschätzt; die Tendenz bleibt global weiterhin steigend. Auffällig war hierbei der starke Zuwachs in Ostasien, Osteuropa und in Zentralasien (UNAIDS / WHO, Dezember 2009). In Deutschland lag die Prävalenz einer HIV-Infektion im Jahr 2009 zwischen 64000 und 70000 Personen (Robert Koch-Institut, 2009). Nachdem die Inzidenz neu diagnostizierter HIV-Infektionen hierzulande von 2001 bis 2006 um 91% zugenommen hat (Robert Koch-Institut, 2008), scheint sich seit 2007 die Zahl der HIV-Neuinfektionen pro Jahr auf einem Niveau von 3000 zu stabilisieren (Robert Koch-Institut, 2009).

I.2 Die cerebrale HIV-Infektion: Epidemiologie

Im Juni 1981 berichtete unter anderem das Center for Disease Control (CDC) von Fällen einer *Pneumocystis jirovecii* Pneumonie bei 5 jungen Männern in Los Angeles (CDC, 1981; Gottlieb et al., 1981). In den beiden Folgejahren kamen weltweit hunderte Fälle hinzu, was auf eine Schwäche des Immunsystems hinwies, die hauptsächlich bei homosexuellen Männern, i.v.-Drogenabhängigen und Hämophilen auftrat. Im Jahr 1983 konnten Barré-Sinoussi et al. ein neues Retrovirus aus der Familie der Humanen T-Zell-Leukämie-Viren (HTLV) bei einem Patienten isolieren, der die gleichen Anzeichen für eine Immundefizienz zeigte. Als Gallo 1984 und Montagnier 1985 das HTLV-III-Virus - das später „human immunodeficiency virus type 1“ (HIV-1) genannt wurde - als ursächliches Virus für die HIV-

Infektion und Erkrankung an AIDS identifizierten, waren global bereits mehrere Millionen Menschen mit diesem Virus infiziert.

Bei drastisch zunehmenden Patienten/-innenzahlen und neu synthetisierten Medikamenten bemerkten Kliniker ein gehäuftes Auftreten von Funktionsstörungen des Zentralen Nervensystems (ZNS) in Zusammenhang mit AIDS. Aber auch bei seropositiven Patienten/-innen ohne das Vollbild AIDS ließen sich solche neurologischen Funktionsstörungen feststellen. Neben den opportunistischen ZNS-Erkrankungen und primären Lymphomen des ZNS gab es Hinweise auf einen direkten, zentralnervösen Befall, insbesondere subkortikaler Strukturen, durch dieses Virus. Mehrere Autoren beschrieben neurologische Komplikationen bei nahezu 40 % der Patienten/-innen mit AIDS, die eine direkte Affektion des ZNS in Form einer subakuten Encephalitis bzw. Encephalopathie durch das die Immunschwäche AIDS verursachende Virus nahe legten (Snider et al., 1983; Britton et al., 1984). Diese Patienten/-innen zeigten Defizite in kognitiven, emotionalen, motorischen und vegetativen Funktionen, wie zum Beispiel Konzentrations- und Gedächtnisstörungen, Verlangsamung gedanklicher und motorischer Leistungen, Gangstörungen, Antriebsverlust und Verlust sozialer Kompetenz. Shaw et al. wiesen 1985 erstmals HTLV-III-Virus-DNS (Desoxyribonukleinsäure) und virus-spezifische RNS (Ribonukleinsäure) in den Gehirnen mehrerer AIDS-Patienten/-innen mit einer Encephalopathie nach. Levy et al. und Ho et al. gelangen es im gleichen Jahr, das HTLV-III-Virus aus dem Liquor und Gehirn von AIDS-Patienten/-innen mit Demenz zu kultivieren. Diese Befunde legten einen Neurotropismus, also eine direkte Infektion des Zentralen Nervensystems durch das Virus nahe. Diese so genannte HIV-1-assoziierte Demenz stellte sich bald als die häufigste Manifestation der HIV-Infektion im ZNS heraus.

Die Prävalenz dieser durch das Virus verursachten Demenz, die in ihrer milderen Form als „minor cognitive motor disorder“ (MCMD) bezeichnet wurde (jetzt: HIV-1-assoziiertes, asymptomatisches neuropsychologisches Defizit (ANCE) und HIV-1-assoziiertes, mildes neurokognitives Defizit (MNCD), Antinori et al., 2007), war in den achtziger Jahren unter den AIDS-Patienten/-innen sehr hoch. Price et al. beschrieben 1988, dass zum Zeitpunkt der Erstmanifestation von AIDS bei einem Viertel der Patienten/-innen eine subklinische und bei einem Drittel der Patienten/-innen eine manifeste Demenz vorlag. In Autopsie-Studien ließen sich sogar pathologische Veränderungen, die für eine Demenz sprachen, zwischen 19 % (Kleihues et al., 1991) und 70 % (Kleihues et al., 1991; Price et al., 1988; Gray et al., 1988; Kato et al., 1987) der HIV-Patienten/-innen nachweisen.

Das Auftreten der manifesten HIV-Demenz war bei den meisten Patienten/-innen erst in einem späteren Stadium der Erkrankung, das durch eine hohe Plasmaviruslast und niedrige CD4⁺-Zellzahl gekennzeichnet war, zu finden; also zu einem Zeitpunkt, an dem sich eine schwere Immundefizienz ausgebildet hatte (Harrison et al., 1995). Aber es wurden auch Patienten/-innen beobachtet, bei denen die HIV-Demenz früher im Verlauf der HIV-Erkrankung zu finden war (McArthur et al., 1993). Bereits bevor es immunologisch zu einer typischen AIDS-Konstellation kam, konnte man bei einigen Patienten/-innen deutliche neurologische Auffälligkeiten bis hin zur HIV-Demenz finden (Navia and Price, 1987; Price et al., 1994). Welche Konstellation eine frühzeitige Entwicklung der HIV-Demenz begünstigt, ist auch heute noch unklar. Es gibt zwar deutliche Hinweise auf eine progrediente Verlaufsform der HIV-Demenz bei i.v.-Drogen-gebrauchenden Menschen (Bouwman et al., 1998), aber keinen Hinweis für eine frühzeitige Entwicklung in dieser Hauptbetroffenengruppe.

Bereits Mitte der achtziger Jahre fand man Hinweise auf eine HIV-spezifische intrathekale IgG-Antikörper-Synthese (Resnik et al., 1985; Goudsmit et al., 1986) im Liquor asymptomatischer seropositiver Patienten/-innen, und es ließen sich Viruskulturen aus dem Liquor seropositiver neurologisch asymptomatischer Patienten/-innen ohne AIDS anzüchten (Chiodi et al., 1986; Hollander et al., 1987; McArthur et al., 1988), die eine Frühinvasion und Persistenz des Virus im ZNS nahe legten (Resnick et al., 1988; Michaels et al., 1988).

I.2.1 Einfluss antiretroviraler Therapie auf die HIV-Demenz

Mayeux et al. zeigten in einer prospektiven Studie im Jahr 1993, dass das Auftreten von kognitiven Defiziten sowohl bei Patienten/-innen mit als auch bei Patienten/-innen ohne einen Anhalt für AIDS mit einem signifikant erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden war, sodass auch deswegen ein gesteigertes Interesse bestand, eine effektive Therapie zu finden, die auch die neurologische Erkrankung bei HIV-Infizierten mit behandeln würde.

Mit Einführung der antiretroviralen Therapie (ART) mit dem Nukleosid-analogen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NRTI) Zidovudin (AZT) im März 1987 konnte die HIV-Infektion erstmals symptomatisch behandelt werden. In der ersten klinischen Doppelblind- und placebokontrollierten Studie aus dem Jahr 1987 über die Effektivität der antiretroviralen Therapie mit Zidovudin konnten bereits nach einigen Wochen Therapie ein signifikanter Rückgang der Mortalität, eine signifikante Verbesserung des Immunstatus mit steigenden

CD4⁺-Zellzahlen und ein Rückgang der opportunistischen Infektionen bei den therapierten Patienten/innen festgestellt werden (Fischl et al., 1987). Auch das Auftreten der HIV-Demenz, insbesondere der schweren Formen, war unter der Monotherapie mit Zidovudin deutlich rückläufig (Yarchoan et al., 1987; Schmitt et al., 1988; Day et al., 1992; Portegies et al., 1989b; Gray et al., 1991; Sidtis et al., 1993; Vago et al., 1993; Tozzi et al., 1993). Ab 1989 wurde die antiretrovirale Monotherapie mit einem zweiten Reverse-Transkriptase-Hemmer (ddI) erweitert. Mit dieser Zweifach-Kombination konnten noch bessere Therapieergebnisse erzielt werden. Aber erst die Einführung zweier weiterer Substanzklassen - der Protease-Hemmer (PI) 1995/96 und der nicht-Nukleosid-analogen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI) 1996 - sowie der als „Hochaktive antiretrovirale Therapie“ (HAART) bezeichneten Kombinationstherapie dieser Substanzklassen ließen ab 1996 die AIDS-Zahlen in den Folgejahren erstmals drastisch einbrechen und führten zu einer Senkung der Mortalität und Morbidität (Palella et al., 1998). In der Ära vor der HAART lag die mittlere Überlebenszeit bei 6-12 Monaten (Navia et al., 1986a; Dore et al., 2003); mit HAART belief sie sich im Mittel auf 48 Monate (Dore et al., 2003). Es kam sogar die Hoffnung auf, das HI-Virus mit Hilfe dieser antiretroviralen Therapie gänzlich aus dem Körper zu eradizieren (Wain-Hobson et al., 1997; Perelson et al., 1997) und die Patienten/innen somit heilen zu können. Schätzungen gingen davon aus, dass eine HAART über eine Dauer von 3 Jahren das Virus aus allen Kompartimenten eradizieren könnte. Diese Hoffnung ließ sich nicht lange aufrecht erhalten.

Dennoch konnten mehrere Studien zeigen, dass es einen deutlich positiven Einfluss der HAART auf die HIV-assoziierte Demenz und ihre Vorstufen gab (Farthing et al., 1997; Gendelman et al., 1998; Sacktor et al., 2000). Die Lebenserwartung der HIV-positiven und AIDS-Patienten/innen, auch mit einer manifesten HIV-Demenz, verlängerte sich deutlich. Die Inzidenz der HIV-Demenz konnte nahezu halbiert werden, während sich die Prävalenz aufgrund der längeren Überlebenszeiten durch den positiven Effekt der HAART nahezu verdoppelte (Dore et al., 2003). Aber auch eine HAART konnte keinen kompletten Schutz vor der HIV-Demenz bieten und in den meisten Fällen eine Rückbildung dementiver Symptome nicht erreichen (Dore et al., 1999; Major et al., 2000).

I.2.2 Neuropathologie der HIV-1-assoziierten ZNS-Erkrankung

Den Beweis für einen direkten Befall des Gehirns durch das HTLV-III-Virus konnten 1985 Shaw et al. durch den Nachweis von HTLV-III-DNS und Virus-spezifischer RNS im Gehirn von 9 Patienten/-innen, die an AIDS erkrankt und an einer Demenz gestorben waren, erbringen. Navia et al. beschrieben 1986 (a, b) erstmals den HIV-assoziierten Demenz-Komplex als Folge einer direkten Infektion des Gehirns durch das HTLV-III-Virus und zeigten, dass das pathologische Substrat des AIDS-Demenz-Komplexes mit einer subakuten Encephalitis mit mehrkernigen Riesenzellen korrelierte. Weitere Studien folgten, die das HTLV-III-Virus als neurotropes Virus identifizierten (Ho et al., 1985; Levy et al., 1985).

Und wengleich sich bald zeigte, dass die Nervenzellen selbst nicht direkt durch das HIV-1 infiziert wurden, so ließ sich dennoch ein neuronaler Schaden nachweisen, der - so wurde vermutet - durch indirekte Mechanismen zustande kam (Epstein und Gendelman, 1993; Glass et al., 1995). Im Laufe der folgenden Jahre zeigte sich immer deutlicher, dass die durch das HI-Virus im ZNS hauptsächlich betroffenen Zellen an erster Stelle aus der Makrophagenzelllinie - wie perivaskuläre Makrophagen und Mikrogliazellen - bestand (Koenig et al., 1986; Wiley et al., 1986; Cheng-Mayer et al., 1987; Epstein and Gendelmann, 1993; Glass et al., 1995; Dickson et al., 1996; Masliah et al., 1996; Takahashi et al., 1996; Krebs et al., 2000). Diese waren auch die einzigen Zellen im ZNS, bei denen man eine produktive Infektion durch das HI-Virus nachweisen konnte. Sie selbst konnten des weiteren durch virale Proteine, aber auch durch eine Immunaktivierung stimuliert werden und waren in der Lage, toxische virale Proteine und Faktoren zu sezernieren, die wiederum eine Neurodegeneration anzustoßen vermögen. Zudem produzierten HIV-infizierte Makrophagen und Mikroglia-Zellen Neurotoxine, die für die HIV-1 oder gp120-induzierte (Virushüllprotein) Neurotoxizität verantwortlich waren (Giulian et al., 1990; Genis et al., 1992; Nottet et al., 1995; Kaul et al., 2001). Neuropathologische Merkmale dieser Infektion waren das Auftreten einer reaktiven Astrozytose sowie von Mikroglia-Knoten, Demyelinisierungsherden und mehrkernigen Riesenzellen, der Verlust dendritischer Spindeln und Synapsendichte sowie Neuronenverlust (Snider et al., 1983; Everall et al., 1991; Gendelman et al., 1997; Bloom et al., 1997).

I.3 Suche nach geeigneten Markern für die HIV-1-assoziierte ZNS-Erkrankung

Anfangs war der Fokus der Untersuchungen über die HIV-assoziierten neurologischen Erkrankungen auf die Patienten/-innen mit AIDS und einer manifesten neurologischen Störung wie einer AIDS-Demenz gerichtet. Einige Studien waren auf post mortem Untersuchungen des Gehirngewebes beschränkt. Diese zeigten zwar strukturelle und zelluläre Veränderungen des Gehirns und deckten damit Informationen über die terminale ZNS-Neuropathologie auf, aber sie boten keine Informationen über die Vorgänge im ZNS zu Beginn der HIV-1-assoziierten Demenz, bevor die Patienten/-innen klinisch auffällig wurden. In den Folgejahren gab es viele Versuche, mittels Bildgebungsverfahren, Liquoranalysen, motorischer und neurologischer Tests bzw. Untersuchungsreihen dieser ZNS-Erkrankung in vivo auf den Grund zu gehen und ihren Beginn, Verlauf und gegebenenfalls den Therapieerfolg bzw. ein Therapieversagen zu dokumentieren.

I.3.1 Bildgebende Verfahren

Es gelang mehreren Wissenschaftlern, anhand von Computertomographien bzw. Kernspinnuntersuchungen eine cerebrale Atrophie (Broderick et al., 1993; Bencherif and Rottenberg, 1998; Gelman and Guinto, 1992; Grafe et al., 1990; Jakobsen et al., 1989; Jarvik et al., 1988) bei HIV-Patienten/-innen mit einer fortgeschrittenen Immunschwäche und Demenz, sowie ein vermindertes Basalganglienvolumen (Aylward et al., 1995) bei dementen Patienten/-innen festzustellen. Die bildgebenden Verfahren untermauerten zwar somit einen Zusammenhang zwischen einem verminderten Hirnvolumen und der Schwere der HIV-Demenz (Dal Pan et al., 1992), konnten aber in der Diagnostik früher subklinischer Defizite und damit zur frühen Verlaufsform und zum Beginn der HIV-1-assoziierten ZNS-Erkrankung keine Informationen liefern (Bornstein et al., 1992).

Auch die positronenemissionstomographischen (PET) und „Single Photonen Emission“ computertomographischen (SPECT) Untersuchungen lieferten zum Teil widersprüchliche Ergebnisse. In PET-Untersuchungen konnte man Veränderungen im Metabolismus in den Basalganglien und im Thalamus sowie im Cortex und in subkortikalen Hirngebieten bei AIDS-Patienten/-innen (van Gorp et al., 1992), aber auch in früheren Krankheitsphasen (Rottenberg et al., 1987; Rosci et al., 1992; Hinkin et al., 1995; Rottenberg et al., 1996) nachweisen. Neuere Untersuchungen von von Giesen et al. zeigten 2001 einen in

verschiedenen Phasen der HIV-Erkrankung veränderten Metabolismus der Basalganglien, der eine Art multiphasischen Verlauf der HIV-1-assoziierten Demenz andeutete; bei den Patienten/-innen der Düsseldorfer Kohorte konnte in der Frühphase der HIV-1-assoziierten ZNS-Erkrankung, in der die Patienten/-innen noch keine funktionellen Defizite aufwiesen, ein Hypermetabolismus in den Basalganglien und im Verlauf der Erkrankung ein abnehmender Metabolismus bis hin zu einem Hypometabolismus, der mit der Zunahme funktioneller Defizite bis hin zu schweren Ausprägungen einherging, nachgewiesen werden.

In SPECT-Untersuchungen konnten Veränderungen der Hirnperfusion bei Patienten/-innen, die bereits an einer HIV-Demenz litten (Pohl et al., 1988 und 1992; Bencherif and Rottenberg, 1996), aber auch in Frühstadien (Tran et al., 1990; Masdeu et al., 1991; Pohl et al., 1992; Sacktor et al., 1995) gezeigt werden. Allerdings sind die Ergebnisse bisher noch uneinheitlich.

I.3.2 Liquoranalysen

Parallel dazu gab es viele Studien, die Zusammenhänge zwischen diversen Liquorparametern wie dem p24-Antigen (ein Kernprotein des HIV), dem β 2-Mikroglobulin (ein nichtspezifischer und nicht exzitatorischer Marker für eine intrathekale Immunaktivierung) (McArthur et al., 1992), dem TNF- α („Tumor-Nekrose-Faktor-alpha“, ein von Makrophagen im Rahmen einer lokalen oder systemischen Entzündungsreaktion ausgeschüttetes Zytokin) (Quasney et al., 2001), dem gp41-Protein bzw. -Antikörper (immunocytochemischer Marker für HIV-1) (Glass et al., 1995; Adamson et al., 1999; Rostasy et al., 1999), den HAM-Antikörpern (immunocytochemischer Marker für Makrophagen und Mikroglia) (Glass et al., 1995; Adamson et al., 1999) sowie der Expression von iNOS („induzierbare Stickstoffmonoxidsynthase“, eine Isoform der NO-Synthase, die durch Freisetzung großer Mengen des Stickstoffmonoxydradikals NO am Entzündungsgeschehen beteiligt ist) (Adamson et al., 1999; Rostasy et al., 1999) und der HIV-Demenz darlegten, aber zum frühen Verlauf der HIV-1-assoziierten Demenz ebenfalls keine eindeutigen Ergebnisse zeigten.

I.3.3 Liquorviruslast

In den neunziger Jahren gab es diverse Liquorstudien in der Hoffnung, mit der Bestimmung der Liquorviruslast eine Art Fenster zur neurologischen HIV-Erkrankung, der HIV-1-assoziierten Demenz zu bekommen und ein weiteres Werkzeug für die Diagnostik zu erhalten (Price and Strapans, 1997).

In der Bestimmung der Plasmaviruslast, meist in Kombination mit der Bestimmung der CD4⁺-Zellzahl, erkannte man frühzeitig einen prognostischen Marker für die Schwere der systemischen HIV-Infektion (Mellors et al., 1996 und 1997; Coffin et al., 1996) und setzt ihn heute erfolgreich zur Kontrolle der antiretroviralen Therapie ein (Piatak et al., 1993; Kappes et al., 1995; Wei et al., 1995; Saag et al., 1996; Perelson et al., 1997). Die HIV-RNS im Plasma ist ein unentbehrlicher Marker für das Ausmaß der Virusreplikation im hämatolymphatischen System und gibt Auskunft über das Risiko der Krankheitsprogression jedes/-r einzelnen Patienten/-innen (Hughes et al., 1997; Mellors et al., 1997; Lyles et al., 2000), in Kombination mit der Bestimmung der CD4⁺-Zellzahlen sogar über die Progression zu AIDS und dem Mortalitätsrisiko (Mellors et al., 1997) sowie über den günstigsten Zeitpunkt für den Beginn einer antiretroviralen Therapie und deren Erfolg (Ghani et al., 2001; Phillips et al., 2004). Die Hoffnung war groß, durch die Bestimmung der HIV-RNS im Liquor ebenfalls einen solchen Marker für die Schwere und das Ausmaß der HIV-1-assoziierten ZNS-Erkrankung zu haben, ihn zur Diagnostik und Therapie der HIV-1-assoziierten Demenz einsetzen zu können und mit seiner Hilfe einen Einblick in die Neuropathogenese der HIV-1-assoziierten Gehirnerkrankung zu erhalten (Price and Strapans, 1997). Doch die vielen Liquorstudien mit ihren unterschiedlichen Ergebnissen zeigen, dass die Liquorviruslast im Laufe der HIV-Infektion offensichtlich einem ausgesprochen dynamischen Prozess unterliegt, der von mehr Faktoren als der Virusbelastung im Plasma abhängt.

So gab es zunächst Hinweise auf eine mögliche Korrelation zwischen der Höhe der Liquorviruslast und der Schwere der AIDS-Demenz (Brew et al., 1997; McArthur et al., 1997; Cinque et al., 1998a; Di Stefano et al., 1998; Robertson et al., 1998; Hengge et al., 1998; Krivine et al., 1999) bzw. psychomotorischer Verschlechterungen oder neurologischer Auffälligkeiten (Schmid et al., 1994; Shaunak et al., 1990; Goswami et al., 1991; Sadler et al., 1998). Andere Studien an zum Teil größeren Patienten/-innenkollektiven konnten einen solch eindeutigen Zusammenhang, wie er z.B. auch zwischen der Plasmaviruslast und der Progression der systemischen Erkrankung besteht, nicht nachweisen. Vielmehr gab es

widersprüchliche Ergebnisse (Bossi et al., 1998; Conrad et al., 1995; Ellis et al., 1997, 2000; McArthur et al., 1997; Gisslén et al., 1998a; Strapans et al., 1999; Price et al., 2001). Bossi et al. bestimmten in einer prospektiven Studie 1998 die Liquor- und Plasmaviruslast von 11 Patienten/-innen mit einer HIV-Demenz und 29 Patienten/-innen ohne eine ZNS-Erkrankung. Hierbei ergaben sich keinerlei Unterschiede in der Liquorviruslast zwischen den Patienten/-innen mit und ohne einer HIV-assoziierten Demenz. Stattdessen fanden sie, wie auch Conrad et al. (1995) eine signifikante Korrelation zwischen der Liquor- und der Plasmaviruslast, und sie folgerten daraus, dass sich die Liquorviruslast aus dem Plasma rekrutiert und daher die ZNS- synchron zur systemischen HIV-Krankheit verläuft. Ellis et al. fanden 1997 ebenfalls eine strenge Korrelation zwischen der Plasma- und Liquorviruslast, allerdings nur bei Patienten/-innen in frühen Krankheitsstadien, d.h. ohne AIDS mit einer $CD4^+$ -Zellzahl > 200 Zellen/ μ l. Bei den Patienten/-innen im AIDS-Stadium korrelierte die Liquor- nicht mit der Plasmaviruslast. In einer prospektiven Studie von Gisslén et al. aus dem Jahre 1998 (a), die den Verlauf der Plasma- und Liquorviruslast von 15 asymptomatischen und therapie-naiven Patienten/-innen untersuchte, zeigte sich, dass die Liquorviruslast über 3 Jahre im Durchschnitt signifikant anstieg, während die Plasmaviruslast einen nicht signifikanten Anstieg zeigte. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Ellis et al. im Jahr 2000 und Price et al. 2001. Diese Studien untermauerten die These, dass die Liquorviruslast zum einen zu Beginn der Infektion stark von der Plasmaviruslast, zum anderen aber auch eine eigene, von der Plasmaviruslast unabhängige, Dynamik aufweist. Man hatte die Vorstellung, dass die Virus-DNS über die Blut-Hirn-Schranke verborgen in infizierten Monozyten, Makrophagen und $CD4^+$ -Zellen („Modell des Trojanischen Pferdes“) in das ZNS gelangt (Koenig et al., 1986; Wiley et al., 1986; Nottet and Gendelman, 1995). Im späteren Verlauf der Erkrankung scheint das Verhalten der Liquorviruslast jedoch von anderen Faktoren abhängig zu sein, sodass ihre Entwicklung unabhängig von der Plasmaviruslast und eher Ausdruck einer intrathekalen autonomen Replikation ist.

Im Gegensatz hierzu stand die Arbeit von McArthur et al. aus dem Jahr 1997, in der die Liquor- ebenfalls mit der Plasmaviruslast korrelierte, aber nicht im Frühstadium, sondern im Spätstadium bei Patienten/-innen mit einer $CD4^+$ -Zellzahl unter 200 Zellen/ μ l.

Anhand der Liquoranalysen von HIV-positiven Patienten/-innen ohne AIDS oder ohne AIDS-Demenz war zu erkennen, dass es auch eine asymptomatische Belastung des ZNS durch das HIV gibt und dies einen sehr häufigen Nebenbefund der systemischen Infektion darstellt (Appleman et al., 1988). Resnik et al. wiesen 1988 erstmals HIV-RNS im Liquor bei

asymptomatischen HIV-positiven Patienten/innen nach, bevor diese neurologische Veränderungen entwickelten. Dies konnte in weiteren Studien bestätigt werden (Sönerborg et al., 1991; Davis et al., 1992; Chiodi et al., 1992; Spector et al., 1993; Schmid et al., 1994; Conrad et al., 1995; Garcia et al., 1999). Demnach ist der Neurotropismus des HI-Virus möglicherweise nicht unbedingt gleichzusetzen mit einer Neurovirulenz.

In weiteren Studien offenbarte sich immer mehr, dass die Infektion des Gehirns nicht nur durch dessen funktionelle Trennung in Form der Blut-Hirn-Schranke, sondern auch durch eine andersartige Replikation, die im ZNS von den Makrophagen und der Mikroglia statt von den T-Lymphozyten der lymphatischen Organe getragen wird (Koenig et al., 1986; Cheng-Mayer et al., 1987; Kure et al., 1990; Takahashi et al., 1996; Vazeux et al., 1991; Wiley et al., 1996), außerdem auch durch die dem ZNS eigene, unabhängige Reaktion auf eine Infektion in Form einer autochthonen intrathekalen Immunantwort (Marshall et al., 1991) anderen Gesetzen unterliegt als die Infektion des hämato-lymphatischen Systems. Das Zentrale Nervensystem stellt sich bezüglich der Virusreplikation und viraler Quasispezies als teilweise unabhängiges Kompartiment dar (Eggers et al., 2003). Ein Indiz hierfür waren die Befunde über eine höhere Liquor- als Plasmaviruslast bei einzelnen Patienten/-innen in zumeist fortgeschrittenen Stadien ihrer HIV-Erkrankung (Schmid et al., 1994), die Entwicklung unterschiedlicher Geno- und Phänotypen des HI-Virus im Liquor und Plasma (O'Brien et al., 1994; Korber et al., 1994; Di Stefano et al., 1995; Wong et al., 1997), die abweichende Effektivität der eingeleiteten antiretroviralen Therapie und die zunehmende Entwicklung von resistenten Viren im ZNS (Di Stefano et al., 1995; Lanier et al., 2001), die für eine unabhängige und lokale Virusproduktion im ZNS sprechen. Heute weiß man, dass auch im Frühstadium der systemisch Erkrankten und somit asymptomatischen Patienten/-innen die Liquorviruslast höher als die im Plasma sein kann (Arendt et al., 2007). Bei einer Vielzahl der Patienten/-innen zeigten sich zudem, meist in einem fortgeschrittenem Stadium der Erkrankung, Blut-Hirn-Schrankenstörungen (Gray et al., 1996; Conant et al., 1999), sodass das Virus nahezu ungehindert in den Liquorraum und damit in das Gehirn eindringen kann. Diese Blut-Hirn-Schrankenstörung wurde für den Anstieg der Liquorviruslast bei den neurologisch symptomatischen Patienten/-innen (Burger et al., 1997) verantwortlich gemacht. Aber auch hierzu gab es widersprüchliche Befunde. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass die Liquorviruslast unabhängig von der Blut-Hirn-Schrankenfunktion war (Brew et al., 1997; McArthur et al., 1997; Morris et al., 1998). Demnach gibt es viele Faktoren, die die Liquorviruslast zu beeinflussen vermögen.

Die anscheinend widersprüchlichen Befunde mit dem Nachweis einer Liquorviruslast in allen Stadien der HIV-Erkrankung mal mit, mal ohne Korrelation mit der Plasmaviruslast bzw. den psychomotorischen Defiziten oder der AIDS-Demenz zeigten, dass man mit der Messung der Liquorviruslast allein nicht den tatsächlichen Verlauf der HIV-1-assoziierten Demenz erfassen konnte. So wurde Ende der neunziger Jahre des vorigen Jahrhunderts zunehmend über die Rolle und Wertigkeit der Liquorviruslast diskutiert. Daar et al. stellten 1998 die Frage, ob die nachgewiesene HIV-RNS im ZNS Ausdruck der Replikation der Viren im Gehirn ist oder einfach nur die Höhe der Plasmaviruslast widerspiegeln. Tatsächlich scheinen beide Quellen entweder gleichzeitig oder nacheinander Ursache für das Auftreten der Viren im ZNS zu sein, was die Interpretation der Viruslastmessungen im Liquor deutlich erschwert. Nur eins lässt sich mit großer Sicherheit feststellen: eine manifeste Erkrankung an einer AIDS-Demenz geht nahezu immer mit dem Nachweis von HIV-1-RNS im Liquor einher (Cinque et al., 1998a).

Demnach hat eine fehlende Liquorviruslast einen hohen prädiktiven Wert zum Ausschluss einer HIV-Demenz, umgekehrt jedoch hat die nachweisbare Viruslast als alleiniger prognostischer Marker nur einen begrenzten positiven prädiktiven Wert für das Vorhandensein einer HIV-1 assoziierten ZNS-Erkrankung. Die Anwesenheit der HIV-RNS im Liquor und die Virus-Replikation im ZNS allein kann die Entwicklung der HIV-Demenz nicht erklären. Es müssen andere Faktoren hinzukommen, die die Pathogenese dieser komplexen Erkrankung mit der Entwicklung HIV-assoziiierter Läsionen und neurokognitiver Verschlechterungen verursachen. So wurden vermehrt eine Reihe von Zytokinen, Chemokinen, Neurotoxine und Marker für eine Immunaktivierung im Liquor untersucht (Nottet und Gendelman, 1995). Tatsächlich lassen sich vor allem in späteren Stadien der Erkrankung einige Marker, wie das Neopterin, β 2-Mikroglobulin, die Quinolinsäure und das Chemotaktische Protein-1 (MLP-1) identifizieren, die einen Zusammenhang mit der HIV-Demenz aufweisen (Heyes et al., 1991; Simpson et al., 1994; Brew et al., 1996; Cinque et al., 1998b; Kelder et al., 1998; Gisslén et al., 1998a). Inwieweit diese und andere Marker, gegebenenfalls gemeinsam mit der Liquorviruslast, Eingang in die Diagnostik der HIV-1-assoziierten Demenz finden können, ist weiterhin noch ungeklärt.

I.4 Der Einfluss der antiretroviralen Kombinationstherapie (cART) auf die Liquorviruslast

Mit der anhaltenden Diskussion in der Literatur über die Rolle der Liquorviruslast, der Einführung der antiretroviralen Kombinationstherapie und ihrer Verbesserung durch neue Medikamentenentwicklungen wurde zunehmend die Frage interessanter, welchen Einfluss die antiretroviralen Medikamente auf die Liquorviruslast haben und ob die Höhe der Liquorviruslast als Marker für die Effektivität der antiretroviralen Therapie bezüglich der neurologischen HIV-Erkrankung dienen könnte.

Es war davon auszugehen, dass eine effektive Senkung der Liquorviruslast nur mit einem Medikament zu erreichen war, das in der Lage war, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden und hohe Wirkstoffspiegel im Liquor und Gehirn zu erreichen. Gleichzeitig war es noch unklar, welche Wirkstoffspiegel im Liquor notwendig waren, um die Liquorviruslast effektiv zu senken. Wie bei anderen Medikamenten auch, ist vor allem eine Lipophilie für eine gute Passage durch die Blut-Hirn-Schranke verantwortlich, während Medikamente mit einer hohen Proteinbindung, wie die meisten Protease-Inhibitoren (60 % für Indinavir und 98 % für Saquinavir und Ritonavir) sie haben, weniger in der Lage sind, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden. Glynn et al. konnten 1998 in einem in-vitro-Modell eine Blut-Hirn-Schranken-Permeabilität für mehrere antiretroviral aktive Medikamente nachweisen. In diesem Versuch hatte vor allem das lipophile, nicht-Nukleosid-Analogon Nevirapin eine ausgesprochen gute Liquorgängigkeit und in absteigender Reihenfolge Zidovudin, Didanosin, Stavudin und Zalcitabin. Wie zu erwarten war, bildeten die Proteaseinhibitoren Indinavir und Saquinavir das Schlusslicht. Diese Reihenfolge war in in-vivo-Untersuchungen allerdings ein wenig verändert.

Das in klinischen Studien wegen seines langlebigen und weit verbreiteten Einsatzes am besten erforschte Medikament ist Zidovudin (Portegies et al., 1995). In einer Studie über die Pharmakokinetik von Zidovudin im Liquor konnten Rolinski et al. (1997) zeigen, dass Zidovudin nur langsam in das ZNS penetriert, und noch langsamer eliminiert wird, seine Maximalkonzentration erst nach 2 h erreicht und diese nur 17 % der Plasmakonzentration beträgt. Für die beiden Nukleosid-Analoga Zidovudin und Stavudin konnten in mehreren klinischen und experimentellen Studien hohe Liquorspiegel nachgewiesen werden. Zidovudin erreichte 15-29 % und Stavudin sogar 30-49 % der dazugehörigen Plasmaspiegel im ZNS (Galinsky et al., 1990; Wang et al., 1995; Rolinski et al., 1997; Enting et al., 1998; Haworth et al., 1998; Yang et al., 1997). Für Didanosin konnte nur ein Spiegel von 1,5-4 % des

Plasmaspiegels nachgewiesen werden (Anderson et al., 1990; Hoesterey et al., 1991; Enting et al., 1998). Noch höhere Liquorspiegel ließen sich mit 45 %, das entspricht dem freien, nicht-proteingebundenen Anteil im Plasma von 45 %, für Nevirapin, ein Medikament aus der Gruppe der Nicht-Nukleosid-analogen Reverse-Transkriptase-Hemmer, nachweisen (Yazdanian et al., 1997). Ausgesprochen schlecht liquorgängig sind die Protease-Hemmer aufgrund ihrer starken Proteinbindung. Nelfinavir ist beispielsweise nicht im Liquor nachweisbar (Aweeka et al., 1999), Ritonavir und Saquinavir haben ein Liquor-Plasma-Verhältnis von weniger als 0,5% (Kravcik et al., 1999) und Indinavir von 1,7 % bis 16 % (Stähle et al., 1997; Brinkman et al., 1998; Zhou et al., 2000).

Um zu sehen, ob die unterschiedlichen Wirkstoffspiegel im Liquor die Liquorviruslast effektiv zu senken vermögen, folgten Studien, welche den Verlauf der Liquorviruslast unter dem Einfluss einer neu eingeleiteten oder geänderten antiretroviralen Therapie zeigten. Die ersten Ergebnisse gab es Anfang der neunziger Jahre des vorigen Jahrhunderts, die zeigten, dass es unter dem Einsatz einer Monotherapie mit Zidovudin zu einem signifikanten Abfall der Liquorviruslast kam (Brew et al., 1992; Gisslén et al., 1997a). Andere Studien konnten dies auch für weitere Nukleosid-Analoga Stavudin plus Lamivudin in Kombination sogar bis unter die Nachweisgrenze von damals 150-500 Kopien pro Milliliter zeigen (Foudraine et al., 1998). Darüber hinaus zeigte Gisslén in seiner Studie aus dem Jahr 1997 (a), dass das wesentlich schlechter liquorgängige Didanosin nicht in der Lage war, die Liquorviruslast signifikant zu senken. Eine antiretrovirale Therapie mit Protease-Hemmern allein beeinflusst die Liquorviruslast in nicht ausreichendem Maße. Gisolf et al. zeigten 2000, dass eine zweifache Kombination mit Ritonavir und Saquinavir die Liquorviruslast nur bei 28 % der Patienten/-innen unter die Nachweisgrenze senkte. Aber unter Hinzunahme von Stavudin konnte die Liquorviruslast bei 92 % der Patienten/-innen unter die Nachweisgrenze gesenkt werden. Nur für den Protease-Hemmer Indinavir, mit seiner vergleichsweise geringen Proteinbindung von 60 % (Martin et al., 1999), ließ sich ein adäquater Abfall der Liquorviruslast nachweisen. Wie zu erwarten, konnte ein Abfall der Liquorviruslast unter einer Kombinationstherapie, insbesondere einer HAART, beobachtet werden (Foudraine et al., 1998; Iftimovici et al., 1998; Strapans et al., 1999; Gisslén et al., 1998b, c; Eggers et al., 1999; Yilmaz et al., 2006; Andersson et al., 2006). Hierbei gibt es Untersuchungen, bei denen die Liquorviruslast bei einigen Patienten/-innen sogar unter die Nachweisgrenze fällt (Gisslén et al., 1997b und 1998a) sowie Untersuchungen, die zeigten, dass es nach dem Absetzen einer HAART zu einem erneuten Anstieg der Liquorviruslast kam (Davey et al., 1999). Aber unabhängig von der Art der antiretroviralen Therapie ist festzustellen, dass die Therapie mit

einem hohen Anteil gut liquorgängiger antiretroviraler Medikamente mit einer deutlichen Reduktion der Liquorviruslast korreliert (De Luca et al., 2002).

Darüber hinaus konnte man in mehreren Studien eine unterschiedliche Dynamik im Abfall der Liquorviruslast im Vergleich zum Abfall der Plasmaviruslast unter einer antiretroviralen Therapie nachweisen. Strapans et al. zeigten 1999 eine voneinander abweichende virale Kinetik im Liquor und im Plasma HIV-positiver Patienten/-innen nach Initiierung einer HAART, die für das Modell der Kompartimentierung spricht. Zweifelhaft blieb, ob das ZNS in erforderlichem Maße von den antiretroviralen Substanzen erreicht würde, um das Virus in diesem Kompartiment zu reduzieren oder gar zu eradizieren. Zusätzlich schien der niedrige Wirkstoffspiegel einiger antiretroviraler Medikamente im Liquor den Selektionsdruck auf die HI-Viren zu erhöhen. Die Folge war die Entwicklung unterschiedlicher Viruspopulationen im ZNS und in anderen Organen (Wong et al., 1997). Das Wissen um die eingeschränkte Liquorgängigkeit einiger antiretroviraler Substanzen verstärkte diese Zweifel, und Studien wie die von Paola Cinque aus dem Jahr 2001 zeigten, dass es sechs Wochen nach Einleitung einer HAART bei neurologisch symptomatischen Patienten/-innen zu einer signifikanten Reduktion der Plasmaviruslast um mehr als zwei Zehnerpotenzen, jedoch zu einer deutlich geringeren Reduktion der Liquorviruslast und bei 40 % sogar entweder zu einem Anstieg kam oder die Liquorviruslast unverändert blieb. Hierdurch wurde belegt, wie ausgesprochen schlecht das Kompartiment „Zentrales Nervensystem“ zugänglich ist. Auch bei Letendre et al. (2000) kam es in ihren Beobachtungen nach 12 Monaten HAART zu einer unterschiedlichen Suppression der Viruslast in diesen beiden Kompartimenten, die deutlich zu Lasten des ZNS bzw. der Liquorviruslast ging. Auf der anderen Seite beschrieben Foudraine et al. in ihrer Untersuchung an 28 neurologisch asymptomatischen, therapie-naiven Patienten/-innen mit einer nachweisbaren Liquorviruslast, die über 12 Monate eine antiretrovirale Kombinationstherapie mit zwei gut liquorgängigen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren erhielten, nach 12 Wochen einen deutlichen Abfall der Liquorviruslast bis unter die Nachweisgrenze bei allen Patienten/-innen, während nur drei Patienten/-innen eine Plasmaviruslast unterhalb der Nachweisgrenze hatten. Mit Zunahme der Therapiedauer stabilisierten sich die Liquorwirkstoffspiegel der antiretroviralen Substanzen, während die Plasmaspiegel abfielen. Die längere Halbwertszeit und damit langsamere Elimination dieser Medikamente aus dem Liquorraum schien hierfür ausschlaggebend zu sein, sodass nicht nur die Fähigkeit der antiretroviralen Substanz, durch die Blut-Hirn-Schranke in das ZNS zu penetrieren, über den Verlauf bzw. das Ausmaß der Suppression der Liquorviruslast entscheidet (Letendre et al., 2006), sondern auch die Pharmakokinetik in diesem

Kompartiment. Inwieweit die Patienten/-innen jedoch von einer gezielten antiretroviralen Therapie des ZNS profitieren, ist noch nicht abschließend geklärt. Die Daten von Foudraine (1998) und Letendre (2004) legen jedoch nahe, dass die antiretrovirale Therapie, die gut liquorgängige Substanzen enthält, die Liquorviruslast signifikant stärker senkt als die Plasmaviruslast, während die Therapie mit nur schlecht liquorgängigen Substanzen das genaue Gegenteil bewirkt. Eine effektive antiretrovirale Therapie sollte daher, um die Viruslast in allen Kompartimenten zu reduzieren, Substanzen mit möglichst beiden Eigenschaften enthalten. Auch wenn die Liquorviruslast unter einigen Therapieregimes bereits nach einigen Wochen unter die Nachweisgrenze sinkt, so lässt sich eine anhaltende, latent persistierende Virusreplikation im ZNS nicht unterbinden, denn bei einer Vielzahl von Patienten/-innen, die eine effektive antiretrovirale Therapie mit einer guten Suppression der Liquorviruslast erhalten, zeigt sich eine intrathekale Immunaktivierung und fortlaufende Entzündungsreaktion im ZNS (Hagberg et al., 1992; Abdulle et al., 2002). Dies lässt sich mit Hilfe von indirekten Markern, wie z.B. dem Neopterin, das als ein sensitiver Marker für eine T-Zell/Makrophagenaktivierung angesehen wird und damit einen guten Parameter für eine zelluläre Immunaktivierung darstellt (Fuchs et al., 1987), genauso wie das β 2-Mikroglobulin, nachweisen (Bernier et al., 1972; Kin et al., 1979).

Wenngleich davon auszugehen ist, dass eine effektive Senkung der Liquorviruslast und Unterbrechung der intrathekalen Immunreaktion nur mit einem Medikament zu erreichen ist, das gut liquorgängig ist und hohe Wirkstoffspiegel im Liquor / Gehirn erreicht, so konnte bisher keine Studie nachweisen, dass durch diese liquorgängigen Medikamente, die die Liquorviruslast reduzieren konnten, neurologische Symptome auf Dauer vermieden werden konnten.

I.5 Motorikuntersuchungen - Psychomotorische Verlangsamung

Bereits Ende der achtziger Jahre wurde mehrfach darauf hingewiesen, dass sehr früh im Verlauf der HIV-Infektion bei einigen Patienten/-innen neuropsychologische Veränderungen und motorische, insbesondere feinmotorische, Beeinträchtigungen feststellbar sind, die nicht von einer opportunistischen ZNS-Erkrankung herrühren (Nath et al., 1987 und 1989; Grant et al., 1987; Wilkie et al., 1990; White et al., 1995; Heaton et al., 1995). Ellis et al. konnten 1997 zeigen, dass eine neurokognitive Verschlechterung ein unabhängiger Risikofaktor für das frühere Versterben der HIV-positiven Patienten/-innen darstellt. In großen europäischen und

amerikanischen Studien konnte gezeigt werden, dass das Vorliegen eines milden HIV-1-assoziierten, neurokognitiven Defizits (MNCD), das durch entsprechende Tests aufgedeckt wird und einen Vorläufer der HIV-1-assoziierten Demenz darstellt, prädiktiv für eine klinisch offenkundige Demenz, das Auftreten von AIDS und den nahenden Tod (Arendt et al., 1994; Sacktor et al., 1996) ist.

Als Hauptschädigungsorte im ZNS konnten primär subkortikale Strukturen wie die Basalganglien und der Thalamus, in geringerer Form aber auch der Hirnstamm, das Kleinhirn und Teile des Cortex (Berger et al., 1997 und 2000) ausgemacht werden. Dementsprechend waren die Patienten/-innen sehr häufig klinisch durch eine Parkinson-ähnliche Symptomatik (Nath et al., 1987; Hollander et al., 1987) auffällig. Sogar klinisch-neurologisch asymptomatische HIV-Patienten/-innen zeigten in motorischen Tests subklinische motorische Funktionsstörungen, die eine Affektion der Basalganglien offenbarten (Arendt et al., 1990; Dunlop et al., 1992; Karlsen et al., 1992; Trenkwalder et al., 1992). Es begannen mehrere Arbeitsgruppen weltweit motorische Funktionstests zu etablieren, insbesondere Testbatterien, die die Feinmotorik analysierten, um erste elektrophysiologische pathologische Veränderungen bei den HIV-positiven Patienten/-innen aufzudecken, bevor sie klinisch-neurologisch auffällig wurden. Ein empfindlicher motorischer Parameter war zum Beispiel die Reaktionszeit, die sowohl bei AIDS-Patienten/-innen, aber auch bei noch asymptomatischen Patienten/-innen in Frühstadien verlängerte Werte im Vergleich zu Kontrollgruppen zeigte (Karlsen et al., 1992; Dunlop et al., 1993). In verschiedenen neuropsychologischen, kognitiven bzw. motorischen Tests (van Gorp et al., 1989; Dunlop et al., 1992; Prodraza et al., 1994; Heaton et al., 1995; Selnes et al., 1995; Sacktor et al., 1996) zeigten sich deutlich pathologische Veränderungen bei HIV-positiven Patienten/-innen ohne klinischen Anhalt für eine neurologische Manifestation der HIV-Demenz (Rubinow et al., 1988), die eine Affektion des ZNS sehr früh im Verlauf der HIV-Infektion implizierten (Grant et al., 1987).

Eine von Hefter et al. ursprünglich zur Früherkennung von Stammganglienerkrankungen wie Morbus Parkinson, Morbus Huntington oder Morbus Wilson etablierte motorische Testbatterie (Hefter et al., 1987) nutzten Arendt et al. Ende der achtziger Jahre des vorigen Jahrhunderts, um eine frühe Gehirnbeteiligung bei neurologisch noch asymptomatischen HIV-positiven Patienten/-innen nachzuweisen (Arendt et al., 1989) und ihre Progression hin zur HIV-Demenz zu verfolgen (Arendt et al., 1990).

Zunehmend setzten Forschergruppen motorische Testbatterien nicht nur zur Früherkennung, sondern auch zur Erfolgskontrolle einer antiretroviralen Therapie ein. Im Ergebnis zeigte sich,

dass diese Testbatterien zuverlässig in der Überwachung der antiretroviralen Therapie waren. So konnten Arendt et al. sowohl 1992 eine signifikante Verbesserung der Motorikresultate bei Patienten/-innen nach Einleitung einer Therapie mit Zidovudin, im Vergleich zu einer nicht behandelten Kontrollgruppe, als auch 1998 eine Verbesserung der Motorikresultate bei Patienten/-innen in fortgeschritteneren Stadien ihrer AIDS-Erkrankung beim Wechsel der antiretroviralen Therapie von Zidovudin auf Stavudin nachweisen.

Es gab eine Flut von Studien, die mit Hilfe motorischer Testbatterien eine Vielzahl von Medikamentenkombinationen austesteten. Hieraus ergaben sich Erkenntnisse zum Erfolg bzw. auch Misserfolg einzelner Medikamente bzw. von Medikamentenkombinationen, die durch eine Verbesserung oder Verschlechterung der jeweiligen psychomotorischen Testergebnisse angezeigt wurden (Price et al., 1999; Tozzi et al., 1999; Sacktor et al., 1999 und 2000; Ferrando et al., 2003). Von Giesen et al. konnten im Jahr 2000 (a) bei Patienten/-innen, die beginnende subklinische motorische Defizite aufwiesen, neurologisch ansonsten aber unauffällig waren und eine HAART erhielten, einen neuroprophylaktischen Effekt durch eine HAART nachweisen.

Es ist zu vermuten, dass sich mit dieser nicht-invasiven und sensitiven Methode subklinische neurologische Defizite sehr frühzeitig entdecken lassen und sich auch der Einfluss einer antiretroviralen Therapie auf die neurologische HIV-Erkrankung beurteilen lässt. Ob man die antiretrovirale Therapie mit diesem diagnostischen Hilfsmittel jedoch steuern sollte, ist noch nicht hinreichend geklärt. Dass es unterschiedliche Pathomechanismen im Verlauf der HIV-1-assoziierten Demenz gibt, die zur psychomotorischen Verlangsamung beitragen und zu unterschiedlichen Zeitpunkten auftreten bzw. ineinandergreifen und nicht voneinander abzugrenzen sind, ist anzunehmen. Dafür sprachen die Ergebnisse von von Giesen et al. (2000a), bei denen der neuroprophylaktische Effekt durch die HAART bei einem Teil der Patienten/-innen, eben bei denjenigen, die bereits länger psychomotorisch auffällig waren, nicht vorhanden war. Von Giesen et al. schlossen daraus, dass es Pathomechanismen geben muss, die durch eine hochpotente antiretrovirale Therapie nicht beeinflussbar und damit unabhängig von der aktuellen Virusreplikation bzw. Virusbelastung im Liquor sind. Es stellte sich die Frage, welchen Wert die motorischen Testbatterien im Kontext anderer, gut untersuchter diagnostischer Parameter haben.

I.6 Zusammenhang zwischen der Liquorviruslast und der psychomotorischen Verlangsamung

Da sowohl die Liquorviruslast als auch die psychomotorische Verlangsamung der HIV-positiven Patienten/-innen allein nicht ausreichen, um sicher das Auftreten, die Progredienz und eine antiretrovirale Therapie zu überwachen, wurde untersucht (Ellis et al., 1997; McArthur et al., 1997), ob möglicherweise Zusammenhänge zwischen diesen beiden Parametern bestehen und ob die Kombination beider eine bessere Aussagekraft hat.

Ellis et al. fanden 1997 einen interessanten, signifikanten Zusammenhang zwischen den neuropsychologischen Verschlechterungen und ansteigenden Liquorviruslastwerten, allerdings nur bei Patienten/innen im Vollbild AIDS mit $CD4^+$ -Zellzahlen kleiner $200/\mu l$. Diese Patienten/-innen litten bereits mehrheitlich an einer HIV-Demenz oder an deren Vorstufen. Patienten/-innen, die noch keine neurologischen Auffälligkeiten zeigten und nicht an AIDS litten, zeigten auch keine Korrelation zwischen den neuropsychologischen Verlangsamungen und der Liquorviruslast. Dafür korrelierte die Liquorviruslast bei den Patienten/-innen im Frühstadium streng mit der Plasmaviruslast. Die Erklärung für dieses Phänomen sahen Ellis et al. darin, dass die HIV-DNS im Liquor in der Frühphase von den $CD4^+$ -positiven Lymphozyten, die noch in hoher Zahl im Blut zirkulieren, herrührt, während sie sich im Spätstadium eher aus einer produktiven Replikation von HIV-RNS im ZNS rekrutiert; diese massive Virusreplikation wird für die zunehmende psychomotorische Verlangsamung verantwortlich gemacht. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch McArthur et al. 1997.

Diese Ergebnisse wiesen darauf hin, dass die neurologische HIV-Erkrankung einen mehrphasigen Verlauf zeigt und einzelne Messparameter wie die Liquor- und Plasmaviruslast sowie die psychomotorischen Verlangsamungen möglichst in diesem Kontext zu interpretieren sind.

Es war das Ziel dieser Studie, diesen Hinweisen auf einen mehrphasigen Verlauf nachzugehen, indem Ergebnisse aus routinemäßigen Reihenuntersuchungen motorischer Testwerte in Zusammenhang mit Liquoranalysen, die bei 71 Patienten/-innen vorlagen, geprüft wurden. Es sollte untersucht werden, ob es in der Zusammenschau Hinweise auf die tatsächliche Verlaufsform der HIV-1-assozierten Demenz gibt.

II Methodik

II.1 Patienten/-innen

Von allen HIV-1 positiven Patienten/-innen, die in der neurologischen HIV-Ambulanz des Universitätsklinikums Düsseldorf untersucht wurden, wurden Patienten/-innendaten, zu denen eine Liquorviruslast vorlag, retrospektiv ausgewertet. Dazu gehörten sowohl die Patienten/-innen, die sich in drei- bzw. sechsmonatigen Abständen regelmäßig zur Therapieüberwachung vorstellten als auch solche Patienten/-innen, die sich mit einer konkreten neurologischen Fragestellung erstmalig vorstellten und aufgrund einer klinischen Indikation punktiert wurden.

Die insgesamt 71 Patienten/-innen verteilten sich auf die Hauptbetroffenengruppen wie folgt:

Homosexuelle Männer:	44
Heterosexuelle Männer und Frauen:	13
Bisexuelle Männer	5
i.v. Drogenabhängige:	6
Unklare Zugehörigkeit	3

Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Lumbalpunktion der 59 Männer und 12 Frauen betrug $41,7 \pm 10,6$ Jahre. Die Patienten/-innen waren im Mittel $5,8 \pm 4,95$ Jahre HIV-positiv, die mittlere Überlebenszeit nach Punktion betrug $2,7 \pm 2,9$ Jahre. Zum Ende der Beobachtungszeit (30.06.2003) waren bereits 21 der Patienten/-innen verstorben.

Die Patienten/-innen befanden sich zum Zeitpunkt der Punktion in den unterschiedlichsten Stadien der Erkrankung, vom asymptomatischen Stadium mit stabilen $CD4^+$ -Zellzahl-Werten bis zum Stadium „AIDS-definierende Erkrankungen“ mit $CD4^+$ -Zellzahl-Werten unter 200 Zellen/ μ l.

Tabelle 1: CDC-Stadien nach der Definition der Centers for Disease Control von 1993 zum Zeitpunkt der Liquorpunktion

		3 klinische Kategorien		
		A	B	C
Bereiche der CD4 ⁺ -Zellzahlen (µl)		Asymptomatisches Stadium	Symptomatisches Stadium ohne AIDS	AIDS-definierende Erkrankungen
1	≥ 500	3	-	-
2	200 – 499	4	4	3
3	< 200	4	8	42

3 Patienten/-innen waren der Gruppe A zuzuordnen, ließen sich jedoch wegen fehlender CD4⁺-Zellzahlen nicht einteilen.

Damit waren nach der AIDS-Falldefinition des Centers for Disease Control der Vereinigten Staaten von 1993 57 Patienten/-innen AIDS-definiert (in der Tabelle grau unterlegt) und 11 Patienten/-innen nicht Aids-definiert.

Da sich die Patienten/-innen zum Punktionszeitpunkt in verschiedenen Stadien der HIV-Erkrankung befanden, zum Teil mit Begleiterkrankungen, die sowohl die Liquorwerte als auch die motorischen Untersuchungen empfindlich beeinflussten, wurden sie in 3 Gruppen unterteilt. Wir unterschieden die neurologisch-asymptomatischen Patienten/-innen (Gruppe I), also Patienten/innen, die keinerlei klinische oder subklinische ZNS-Veränderungen zeigten und uns damit als Kontrollgruppe dienten, von solchen, die unter einer HIV-assoziierten ZNS-Erkrankung, welche sich durch motorische Defizite in den unten aufgeführten elektrophysiologischen Untersuchungen zeigten, litten (Gruppe II). Die dritte Gruppe umfasste Patienten/-innen, die an einer opportunistischen ZNS-Erkrankung, wie zum Beispiel einer zerebralen Toxoplasmose, einer progressiven multifokalen Leukencephalopathie (PML), einer Kryptokokkenmeningitis, einer mykobakteriellen Meningitis oder einer Pneumokokkenencephalitis litten. Diese Diagnosen wurden durch klinische, neuroradiologische und Liquoruntersuchungen nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie diagnostiziert. Da diese opportunistischen ZNS-Erkrankungen sowohl die Liquordaten wie die Höhe der HIV-RNS im Liquor (Brew et al., 1997; Morris et al., 1998) als auch die elektrophysiologischen Ergebnisse empfindlich beeinflussen, schlossen wir diese Patienten/-innen von unserer Untersuchung aus.

Bei der zweiten Gruppe fiel uns auf, dass eine große Anzahl der Patienten/-innen zum Zeitpunkt der Liquorpunktion auch zum ersten Mal beidseits motorisch auffällig wurden und sich in den Folgetestungen diese pathologischen Ergebnisse wiederholten. Diese Patienten/-innen fassten wir zusammen in die Untergruppe 2: „Patienten/-innen mit beginnenden motorischen Defiziten“. Andere Patienten/-innen waren bereits über einen langen Zeitraum

vor der Punktion wiederholt und auch nach der Punktion weiterhin motorisch auffällig. Diese bildeten die Untergruppe 3: „Patienten/-innen mit anhaltenden motorischen Defiziten“. Von diesen unterschieden wir noch die Patienten/-innen, die zum Zeitpunkt der Punktion an einer AIDS-Demenz litten, Untergruppe 4: „HIV-assoziierte Demenz“.

Es ist bewiesen, dass die Nukleosid-analogen Reverse-Transkriptase-Hemmer Zidovudin und Stavudin (d4T), die gut liquorgängig sind, zu einer Rückbildung der HIV-1 induzierten cerebralen Veränderungen führen können und damit die psychomotorische Verlangsamung effektiv beeinflussen (Arendt et al., 1992, 1998, 2001; Foudraine et al., 1998; Schmitt et al., 1988; Sidtis et al., 1993; Vago et al., 1993). Daher wurden die Patienten/-innen, die unter einer antiretroviralen Therapie mit diesen beiden Medikamenten standen, separat erfasst und analysiert, um eine mögliche Beeinflussung der Ergebnisse hierdurch auszuschließen.

II.2 Motorische Untersuchungen

Bei den motorischen Untersuchungen richtete sich das Augenmerk besonders auf die Messung der Kontraktionszeit (CT), der schnellstmöglichen isometrischen Zeigefingerextensionen (MRC), da sich dieser Parameter über Jahre als der mit Abstand empfindlichste Messparameter hinsichtlich der Aufdeckung feinmotorischer Defizite erwiesen hat. Dabei müssen die Patienten/-innen mit dem ausgestreckten Zeigefinger, welcher mit dem Mittelgelenk in einen Metallring fest eingespannt wurde, schnellstmögliche Extensionsbewegungen nach dorsal ausführen. Diese Bewegungen folgen jeweils auf ein akustisches Signal von 50 ms Dauer hin, das der/die Patient/-in in unregelmäßigen Abständen über einen Kopfhörer hört.

Der Metallring ist mit einem Kraftaufnehmer verbunden, der das Kraftsignal mit 1 kHz aufzeichnet und auf den Rechner überträgt. Die Aufzeichnungsdauer für die daraus resultierenden Kontraktionskurven beträgt 1 Sekunde und beginnt zeitgleich mit dem akustischen Signal. Insgesamt werden 15 Kurven pro Hand pro Patient/-in aufgezeichnet.

Anschließend wird jede einzelne Kurve ausgewertet, indem der Beginn der Kontraktion vom Untersucher mit dem Beginn des Anstiegs der Kontraktionskurve gleichgesetzt wird, während das Ende der Kontraktion vom Computer mit der Bestimmung des höchsten Punktes (Peak) der Kontraktionskurve festgelegt wird. Damit lässt sich für jede einzelne Kontraktion die Reaktionszeit (RT)(ms), also die Zeit zwischen dem akustischen Signal und dem Beginn der

Kontraktion, die Kontraktionszeit (CT)(ms), also die Zeit zwischen dem Beginn der Kontraktion und dem Erreichen des Maximums der Kontraktion (Peak), und die Höhe der Kraftamplitude (AM)(n) errechnen (Arendt et al., 1995) (Abbildung 1).

Die Ergebnisse aus den Einzelkontraktionen werden addiert und ein Mittelwert für die Reaktionszeit (RT), die Kontraktionszeit (CT) und die Amplitude (AM) errechnet (Normwerte für RT: 100 - 160 ms und für CT: 120 – 140 ms). Die individuellen CT-Werte werden mit den Werten von seronegativen Personen verglichen. Die Patienten/-innen der Gruppe 1 hatten vor der Lumbalpunktion definitionsgemäß immer normale CT-Werte, welche innerhalb des Bereichs der seronegativen Durchschnittswerte plus 2 Standardabweichungen für beide Hände lagen.

Herausgenommen aus der Wertung wurden Kontraktionskurven, die in keinem sinnvollen Zusammenhang zum Startton standen, die sich z.B. zeitlich mit dem Startton überschneiden, erst gar nicht oder von dem/der Patienten/-in falsch ausgeführt wurden, wie beispielsweise eine Flexionsbewegung statt einer Extensionsbewegung des Fingers, oder bei denen der Extensionsbewegung zuerst eine Flexionsbewegung vorausging (Abbildung 2).

Diese motorische Untersuchung wurde sowohl an der rechten als auch an der linken Hand durchgeführt. Dabei ergaben sich bei keiner Messung signifikante Unterschiede zwischen Rechts- und Linkshändern, sodass die Händigkeit ignoriert wurde.

Abbildung 1: normale Kontraktionskurven

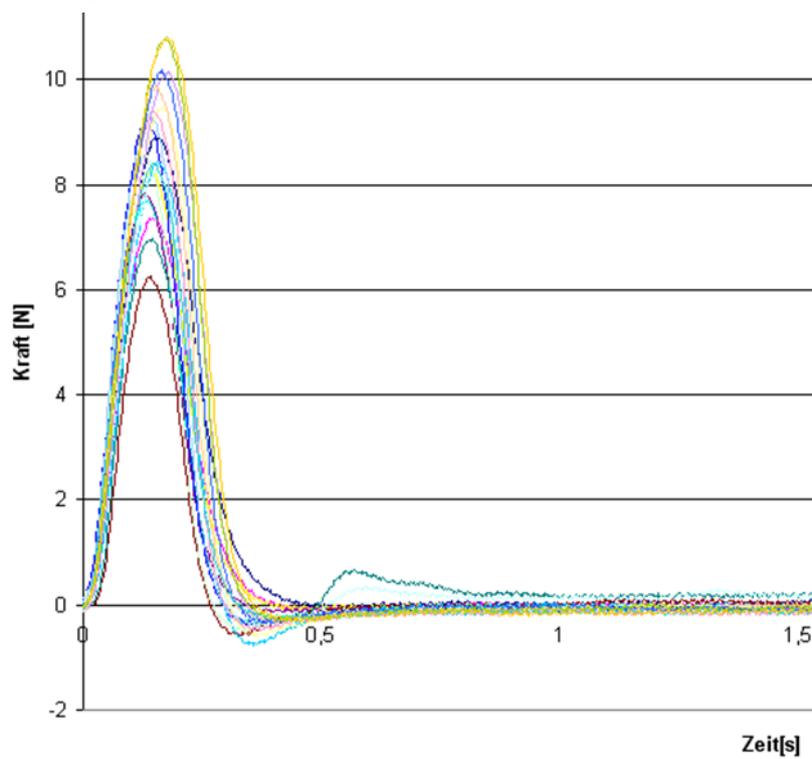
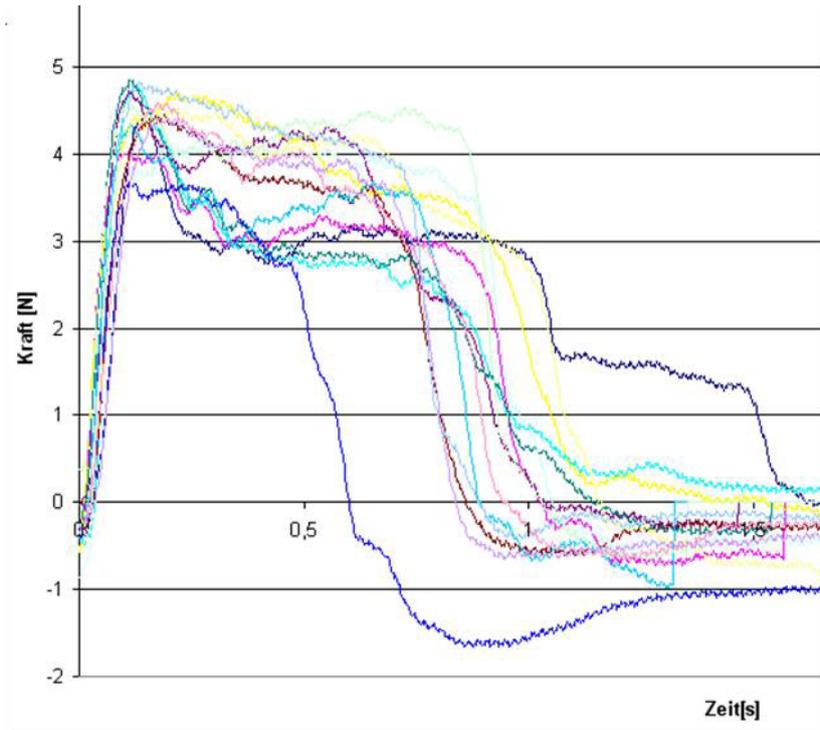


Abbildung 2: pathologische Kontraktionskurven



Die asymptomatischen Patienten/-innen aus der Gruppe 1 hatten bis zur Liquorpunktion immer normale Kontraktionszeitwerte, die innerhalb des Bereichs der Durchschnittswerte seronegativer Patienten/-innen plus 2 Standardabweichungen für beide Hände lagen. Die Patienten/-innen der Gruppe 2 (beginnende motorische Defizite) hatten erstmalig zum Zeitpunkt der Lumbalpunktion auch verlängerte Kontraktionszeitwerte, die sich auch nach der Liquorpunktion nicht normalisierten, und die Patienten/-innen der Gruppe 3 (anhaltende motorische Defizite) hatten bei mindestens zwei aufeinander folgenden motorischen Untersuchungen vor der Lumbalpunktion verlängerte Kontraktionszeitwerte.

II.3 Laboruntersuchungen

II.3.1 CD4⁺-Zellen, HIV-1-Viruslast im Plasma

Bei der Mehrheit der Patienten/-innen lagen uns zum Zeitpunkt der Liquorpunktion ebenfalls die CD4⁺-Zellzahl und/oder die Plasmaviruslast vor. Diese Daten stammten von Blutentnahmen, die von der internistischen HIV-Ambulanz der Universitätsklinik Düsseldorf im Rahmen der regulären Kontrolluntersuchungen durchgeführt wurden, von Blutentnahmen,

die während eines stationären Aufenthaltes auf der internistischen Infektionsstation MX-01 oder den neurologischen Stationen NE-01 und NE-02 entnommen wurden. Ein Teil der Blutentnahmen wurde unmittelbar nach der Entnahme tiefgefroren und bei -70°C gelagert. Aus diesen Proben wurden nachträglich ab 1996 die HIV-1 RNS-Viruslastwerte mit der branched-chain-DNS-Methode (Quantiplex HIV-RNA 2.0 und 3.0, Bayer Diagnostics, Emeryville, California) gemäß den Vorgaben des Herstellers bestimmt. Die untere Nachweisgrenze für die Plasmaviruslast lag bei der 2.0- Version bei 500 RNS-Kopien/ml Plasma und bei der 3.0-Version bei 50 RNS-Kopien/ml Plasma. Zusätzlich fand eine Angleichung an einen internationalen Standard beim Wechsel der Version von 2.0 auf Version 3.0 statt, die zu Viruslastwerten führte, die um den Faktor 2 erhöht waren. Der Wechsel von Version 2.0 auf 3.0 fand am 01.09.1998 statt.

Bei einem geringen Teil der Patienten/-innen lagen uns auch die Laborwerte von auswärtigen Kliniken oder von behandelnden niedergelassenen Ärzten/-innen vor.

II.4 Liquordiagnostik

II.4.1 Liquorviruslast, Routine-Parameter

Die Liquorentnahmen wurden in der Neurologischen Klinik unter sterilen Bedingungen vorgenommen. Die Punktionen waren jeweils klinisch indiziert. Die hauptsächlichen Indikationen waren: unklarer Kopfschmerz, Meningismus, Verdacht auf ZNS-Lymphom, Verdacht auf ZNS-Toxoplasmose, PML oder andere opportunistische ZNS-Erkrankungen. Die Liquorviruslast wurde in dem Institut für Mikrobiologie und Virologie des Universitätsklinikums Düsseldorf bestimmt. Zellzahl (Normwerte: 1-4 Zellen/ μl , bzw. 3-12 Drittelzellen/ μl), Gesamteiweiß (normaler Liquoreiweißgehalt: 0,15-0,45 g/l), Albuminspiegel, Albuminquotient und IgG-Index ($<0,7$) wurden mit Routinemethoden im neurochemischen Labor der neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Düsseldorf bestimmt. Ein Teil des Liquors wurde genau wie das Plasma, unmittelbar nach der Entnahme bei -70°C bis zur virologischen Untersuchung tiefgefroren. Auch hier wurden die Viruslastwerte aus einer 200 μl Liquorprobe mit der branched-chain-DNS-Methode (Quantiplex HIV-RNA 2.0 und 3.0, Bayer Diagnostics, Emeryville, California) bestimmt. Für die Liquorbestimmungen galten die gleichen Bedingungen bezüglich der Nachweisgrenze und der Sensitivität wie für die Plasmaviruslast.

Bei der Bestimmung der Routineparameter des Liquors war die Höhe des Albuminquotienten, der sich aus dem Serum/Liquorverhältnis des Albumins berechnet, von besonderem Interesse. Er gibt Auskunft über den Funktionszustand der Blut-Hirn-Schranke. Albumin gehört mit seinem Molekulargewicht von 69.000 zu den kleinsten Plasmaeiweißkörpern, die ausschließlich in der Leber synthetisiert werden und somit nur über das Blut ins Gehirn gelangen können. Bei Patienten/-innen mit einer intakten Blut-Hirn-Schrankenfunktion gelangen nur sehr geringe Mengen des Albumins in das ZNS. Eine Erhöhung der Albuminkonzentration im Liquor relativ zur Albuminkonzentration im Serum ist somit Ausdruck einer Blut-Hirn-Schrankenstörung.

Das Wissen um den Funktionszustand der Blut-Hirn-Schranke war von Bedeutung, da bei Patienten/-innen mit gestörter Blut-Hirn-Schrankenfunktion und erhöhten Liquorviruslastwerten bei ebenfalls erhöhten Werten im Serum die Herkunft der Viren im ZNS nicht eindeutig einer Quelle zugeordnet werden kann. Sie könnten entweder über den Blutweg ins ZNS gelangt, eben über die nicht intakte Blut-Hirn-Schranke, oder im ZNS selbst repliziert worden sein. Bei Patienten/-innen mit intakter Blut-Hirn-Schranke und hohen Liquorviruslastwerten bei verhältnismäßig niedrigen Serumviruslastspiegeln müsste daher von einer eigenständigen HIV-1-Virusreplikation im ZNS ausgegangen werden.

II.5 Statistische Berechnungen

Die statistischen Berechnungen wurden mit dem Statistikprogramm SPSS für Windows (Version 10.1.3, 2001) durchgeführt. Die deskriptive Statistik diente zur Beschreibung der demographischen Daten und damit zur Definition der Patienten/-innengruppen. Mittelwert und Standardabweichung für das Durchschnittsalter und die Dauer der HIV-1 Seropositivität aller Patienten/-innen wurden zum Zeitpunkt der Lumbalpunktion und für die Überlebenszeit nach der Punktion bis zum Ende des Erhebungszeitraums, dem 30.06.2003, bestimmt.

Die Patienten/-innen wurden in 4 Untergruppen unterteilt, abhängig vom Vorhandensein bzw. vom Zeitpunkt des Auftretens auffälliger Motorikwerte und dem Vorliegen einer HIV-assoziierten Demenz. Für jede einzelne Gruppe wurden Mittelwert und einfache Standardabweichung für das Durchschnittsalter und die Dauer der Seropositivität der Patienten/-innen zum Zeitpunkt der Lumbalpunktion bestimmt, für die Kontraktionszeiten

(CT) sowohl der rechten als auch der linken Hand, für die mittlere Überlebenszeit nach der Punktion und für die Laborparameter, d.h. CD4⁺-Zellen und Viruslast im Plasma und für die Liquorviruslast, Liquorzellzahl, -Gesamteiweiß, -Albumin, -IgG-Index und den Albuminquotienten.

Zur Testung der Mittelwertunterschiede zwischen den einzelnen Gruppen wurden für normal verteilte Messungen T-Tests für unverbundene Stichproben angewandt. Es wurde eine Varianzanalyse (ANOVA) und, bei signifikantem Ergebnis, der Bonferroni Folgetest durchgeführt, um signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen festzulegen. Für nicht normal verteilte Daten wurde der nicht-parametrische Kruskal-Wallis-Test benutzt. Für stetige Variablen wurden Korrelationskoeffizienten berechnet und sowohl einfache als auch polynomiale Regressionsanalysen durchgeführt. Die Beziehungen zwischen einzelnen Laborparametern aller Patienten/-innen wurden berechnet. Dafür wurden die HIV-1-Viruslast Konzentrationen (RNS-Kopien/ml) im Plasma und im Liquor in log₁₀-Werte transformiert. Bei einigen Patienten/-innen lagen die Werte für die Viruslast unter der Nachweisgrenze. Diese wurden mit 0 = log 1 Kopien/ml gleichgesetzt. Da sich die Nachweisgrenze in den letzten Jahren bedingt durch neue und sensitivere Nachweismethoden für die Anzahl der Virus-RNS-Kopien in Liquor und Plasma von 500 Kopien/ml bis auf heute 20 Kopien/ml nach unten entwickelte, sind demzufolge unter 0 = log 1 Kopien/ml alle Werte für die Viruslast zwischen 0 und 500 Kopien/ml zusammengefasst.

Wir benutzten Kontingenztafeln, um das Verhältnis zwischen den nominalen Variablen festzulegen.

III Ergebnisse

III.1 Patienten/-innen

Es wurden keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Alters der Patienten/-innen, das im Mittel $41,7 \pm 10,6$ Jahre betrug, gefunden. Das geringste Durchschnittsalter hatten die Patienten/-innen der Gruppe 4 mit $39,8 \pm 9,7$ Jahre und das höchste die Patienten/-innen der Gruppe 1 mit $43,3 \pm 11,8$ Jahren. Dazwischen lag die Gruppe 2 mit $40,1 \pm 9,3$ Jahren und die Gruppe 3 mit $41,2 \pm 9,4$ Jahren.

Es wurden auch keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Risikogruppenverteilung zwischen den 4 Gruppen gefunden. Der Anteil der homo- bzw. bisexuellen Männer lag in der gesamten Gruppe bei 69 % und bildete damit den größten Teil. Das galt auch für die einzelnen Gruppen, außer für die Gruppe 3, in der der Anteil der heterosexuellen Patienten/-innen mit 54,5 % den größten Anteil und der der homosexuellen Männer mit 36,4 % den zweitgrößten Anteil bildete.

Die große Mehrheit aller Patienten/-innen (59) waren Männer (83 %). Diese Verteilung zog sich durch alle Gruppen mit Ausnahme der Gruppe 3, in der die Männer mit nur 5 von 11 Patienten/-innen (45 %) den kleineren Teil bildeten. Dieser verhältnismäßig große Anteil an Frauen erklärt auch die abweichende Verteilung der Hauptbetroffenen in dieser Gruppe.

Der Großteil der Patienten/-innen befand sich bereits in einem fortgeschritteneren Stadium der HIV-Erkrankung. 57 von ihnen, das sind immerhin 80,3 %, befanden sich im CDC Stadium C bzw. hatten eine $CD4^+$ -Zellzahl von < 200 Zellen/ μ l und galten somit nach der CDC-AIDS-Falldefinition als AIDS-definiert. Das traf für alle Patienten/-innen aus der Gruppe 4 zu. In der Gruppe 1 waren 79 %, in der Gruppe 2 91 % und in der Gruppe 3 nur 55 % der Patienten/-innen AIDS-definiert. Mit nur $41,4 \pm 53,9$ Monaten waren die Patienten/-innen der Gruppe 2 zum Zeitpunkt der Liquorpunktion über einen kürzeren Zeitraum HIV-positiv als die Patienten/-innen der restlichen Gruppen ($86,9 \pm 69,7$ Monate in der Gruppe 1; $75,9 \pm 34,7$ Monate in der Gruppe 3; $58,4 \pm 46,8$ Monate in der Gruppe 4). Diese Unterschiede waren jedoch nicht signifikant.

Die Dauer der mittleren Überlebenszeit nach der Liquorpunktion unterschied sich in den Gruppen teilweise wesentlich voneinander. In der Gruppe 1 betrug sie 36,6 Monate, in der Gruppe 2 44,7 Monate, in der Gruppe 3 17,4 Monate und in der Gruppe 4 27,5 Monate. Auch diese Unterschiede blieben ohne Signifikanz.

	I Neurologisch asymptomatische Patienten/-innen	II Direkte HIV-1 assoziierte ZNS-Erkrankungen		
Daten der Patienten/-innen zum Zeitpunkt der Punktion:	1 symptomatisch	2 beginnende motorische Defizite	3 anhaltende motorische Defizite	4 HIV-assoziierte Demenz
Anzahl der Patienten/-innen	n = 33	n = 11	n = 11	n = 16
Durchschnittsalter	43,3 ± 11,8	40,1 ± 9,3	41,2 ± 9,4	39,75 ± 9,7
Geschlecht (männlich/weiblich)	30/3	11/0	5/6	13/3
Risikogruppenverteilung:				
- homo-/bisexuell	27	9	4	9
- heterosexuell	3		6	5
- iv-Drogenmißbrauch	1	2	1	2
- andere	2			
Dauer der HIV-Positivität (in Monaten)	87 ± 70	41,4 ± 54	76,7 ± 35	57,8 ± 47
CDC-Stadien:				
- nicht AIDS-definiert	5	1	5	
- AIDS definiert	26 (79 %)	10 (91 %)	6 (55 %)	16 (100 %)
- ohne Einteilung	2			
Antiretrovirale Therapie				
- keine ART	9	5	1	4
- jegliche ART	24	6	10	12
- nur AZT o. d4T	18	6	10	10
Dauer der ART (in Monaten)	45,2 ± 0,5	35,0 ± 27,1	41,9 ± 34,4	31,6 ± 27,5
Mittlere Überlebenszeit (in Monaten)	36,6 ± 11,8	44,7 ± 20,6	16,6 ± 14,5	28,1 ± 34,4

III.2 Motorik

Nur die Gruppe 1 zeigte mit $114,1 \pm 27,5$ msec für die rechte und $121,6 \pm 40,1$ msec für die linke Hand sowie die Patienten/-innen der Gruppe 4 mit $151,4 \pm 61,4$ msec für die rechte Hand normale Kontraktionszeiten, die innerhalb des Bereichs der Mittelwerte plus zwei Standardabweichungen für beide Hände einer seronegativen Kontrollgruppe lagen (CT rechts $< 155,4$ msec und CT links $< 163,8$ msec) (von Giesen et al., 2000a).

In der Tabelle 3 sind die einzelnen Kontraktionszeiten aufgelistet.

Tabelle 3: Kontraktionszeiten (CT) in den einzelnen Gruppen (grau hinterlegt = pathologisch verlängerte CT)

	Gruppe 1 asymptomatisch	Gruppe 2 beginnende motorische Defizite	Gruppe 3 anhaltende motorische Defizite	Gruppe 4 HIV- assoziierte Demenz
CT \pm SD (msec) rechte Hand	$114,1 \pm 27,5$	$174,2 \pm 38,9$	$235,1 \pm 77,2$	$151,4 \pm 61,4$
CT \pm SD (msec) linke Hand	$121,6 \pm 40,1$	$203,9 \pm 40,0$	$262,1 \pm 120,1$	$187,4 \pm 90,8$

In den Gruppen 2 und 3 hatten die Patienten/-innen signifikant verlängerte Kontraktionszeiten für beide Hände ($p < 0,001$ ANOVA). Diese Ergebnisse spiegelten auch die vorgegebene Verteilung der Patienten/-innen auf die einzelnen Gruppen wider, wonach die motorisch asymptomatischen Patienten/-innen in die Gruppe 1 und die motorisch symptomatischen Patienten/-innen, je nach dem Zeitpunkt des Auftretens der motorischen Defizite, in die Gruppen 2 und 3, bzw. Gruppe 4 bei gleichzeitigem Vorliegen der „HIV-assoziierten Demenz“ eingruppiert wurden.

Die Patienten/-innen der Gruppe 3 hatten mit durchschnittlich $235,1 \pm 77,2$ msec signifikant längere Kontraktionszeiten für die rechte Hand als die übrigen Gruppen mit $p < 0,0001$ für die Gruppe 1 ($114,1 \pm 27,5$ msec), $p = 0,043$ für die Gruppe 2 ($174,2 \pm 38,9$ msec) und $p = 0,001$ für die Gruppe 4 ($151,4 \pm 61,4$ msec). Auch die Kontraktionszeiten für die rechte Hand der Gruppe 2 ($174,2 \pm 38,9$ msec) waren signifikant ($p = 0,015$) länger als die Kontraktionszeiten der Patienten/-innen der Gruppe 1 ($114,1 \pm 27,5$ msec). Dennoch gab es auch hier signifikante Unterschiede zwischen den Zeiten der Gruppe 1 ($121,6 \pm 40,1$ msec) und der Gruppe 2 ($p = 0,031$ mit $203,9 \pm 40,0$ msec) bzw. der Gruppe 1 und der Gruppe 3 ($p < 0,0001$ mit $262,1 \pm 120,1$ msec). Auffällig waren die normalen Kontraktionszeiten für die rechte Hand in der

Demenz-Gruppe (151,4 msec) und die nur mäßig erhöhten Kontraktionszeiten für die linke Hand (187,4 msec) in dieser Gruppe. Dies ist einer Pseudonormalisierung infolge der niedrigen Patienten/-innenzahlen in dieser Gruppe und der aufgrund der Demenz hohen Anzahl oszillierender - und somit nicht zu berechnender - Kurven zuzuschreiben. Daher lassen sich die Mittelwerte der Kontraktionszeiten in der Gruppe 4 nicht sicher bewerten. In den Tabellen 4a und b sind die Signifikanzniveaus aufgestellt.

Tabelle 4a: signifikante Korrelationen der CT der rechten Hand der Gruppen untereinander (grau unterlegt = signifikant)

	Gruppe 1 asymptomatisch	Gruppe 2 beginnende motorische Defizite	Gruppe 3 anhaltende motorische Defizite	Gruppe 4 HIV-assoziierte Demenz
Gruppe 1 (p)		0,015	0,000	0,257
Gruppe 2 (p)	0,015		0,043	1,000
Gruppe 3 (p)	0,000	0,043		0,001
Gruppe 4 (p)	0,257	1,000	0,001	

Tabelle 4b: signifikante Korrelationen der CT der linken Hand der Gruppen untereinander (grau unterlegt = signifikant)

	Gruppe 1 asymptomatisch	Gruppe 2 beginnende motorische Defizite	Gruppe 3 anhaltende motorische Defizite	Gruppe 4 HIV-assoziierte Demenz
Gruppe 1 (p)		0,031	0,000	0,073
Gruppe 2 (p)	0,031		0,511	1,000
Gruppe 3 (p)	0,000	0,511		0,110
Gruppe 4 (p)	0,073	1,000	0,110	

Auffällig war ebenso die Entwicklung der Kontraktionszeiten im zeitlichen Verlauf. In den Abbildungen Nr. 3 und 4 sind die durchschnittlichen Kontraktionszeiten der 4 Gruppen auf eine imaginäre Zeitachse aufgetragen. Hierbei nehmen die Kontraktionszeiten für beide Hände von der Gruppe 1, den asymptomatischen Patienten/-innen, bis zur Gruppe 3, den Patienten/-innen mit den anhaltenden motorischen Defiziten, zu. In der letzten Gruppe erreichen sie auch den höchsten Mittelwert und fallen dann in der Gruppe der Patienten/-innen mit HIV-Demenz deutlich ab, wobei der Verlauf über die Zeit für die rechte Hand wesentlich deutlicher ist als der Verlauf für die linke Hand.

Abbildung 3: Boxplot Kontraktionszeiten der rechten Hand, Gruppen 1 bis 4

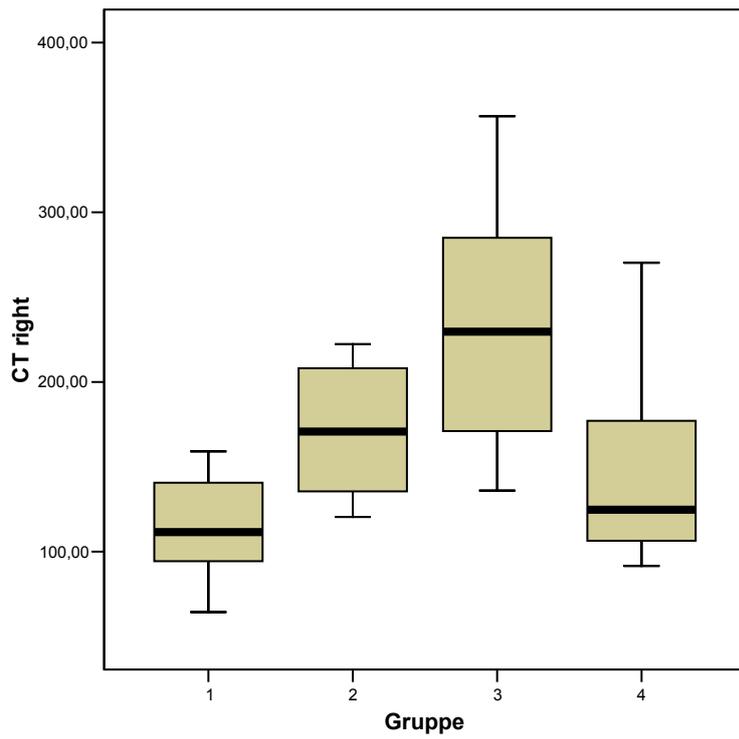
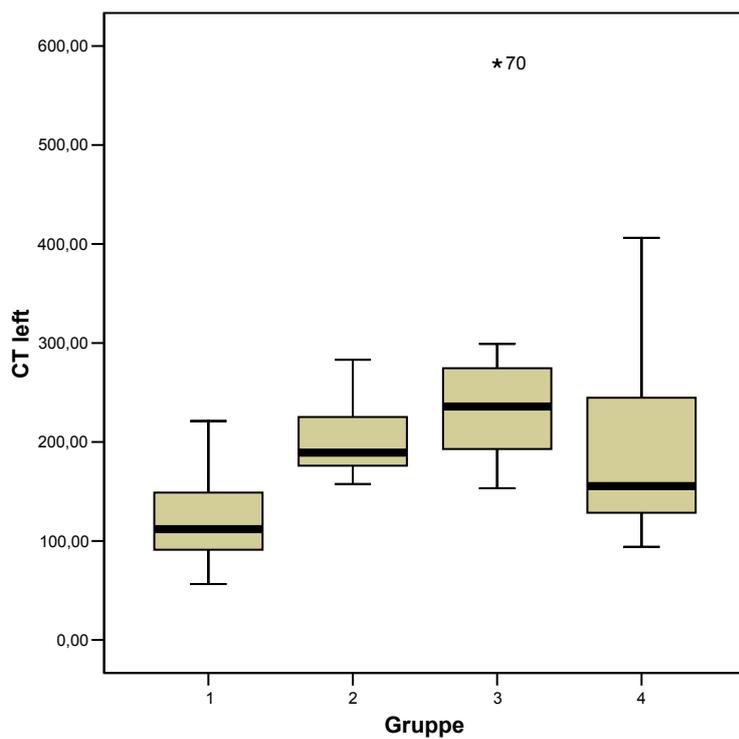


Abbildung 4: Boxplot Kontraktionszeiten der linken Hand, Gruppen 1 bis 4



III.2.1 Kontraktionszeiten in Abhängigkeit von der CD4⁺-Zellzahl

Unterteilte man alle 71 Patienten/-innen der Untersuchung nach der Höhe der CD4⁺-Zellzahl in zwei Untergruppen mit Patienten/-innen, deren CD4⁺-Zellzahl größer als 200 Zellen/ μ l war und Patienten/-innen mit einer CD4⁺-Zellzahl kleiner als 201 Zellen/ μ l, fiel für die Gesamtheit der Patienten/-innen kein relevanter Unterschied in den Kontraktionszeiten für beide Hände, mit durchschnittlichen Kontraktionszeiten von 167,9 msec \pm 68,1 msec bei den Patienten/-innen mit einer CD4⁺-Zellzahl > 200 Zellen/ μ l sowie 159,1 msec \pm 67,7 msec bei den Patienten/-innen mit einer CD4⁺-Zellzahl kleiner 201 Zellen/ μ l für die rechte Hand und 181,1 msec \pm 63,7 msec (CD4⁺-ZZ > 200) sowie 179,1 msec \pm 99,6 msec (CD4⁺-ZZ < 201) für die linke Hand, auf.

In den einzelnen Untergruppen imponierten bei den asymptomatischen Patienten/-innen der Gruppe 1 keine auffälligen Abweichungen zwischen diesen beiden Untergruppen. Alle Werte lagen hier im Normbereich \pm zwei Standardabweichungen. Aber vor allem in der Gruppe 2, etwas weniger in der Gruppe 3, fielen die Patienten/-innen mit den niedrigeren CD4⁺-Zellzahlen durch deutlich verlängerte Kontraktionszeiten auf. In der Gruppe der Patienten/-innen mit AIDS-Demenz ließ sich bei nur einem Patienten mit einer Zellzahl über 200 Zellen/ μ l keine Analyse durchführen.

Die Tabelle 5 zeigt die Werte der Kontraktionszeiten aller Patienten/-innen und der einzelnen Gruppen:

Tabelle 5: Kontraktionszeiten in Abhängigkeit von der CD4⁺-Zellzahl (pathologische Zeiten grau hinterlegt):

	Gesamt	Gruppe 1 asymptomatisch	Gruppe 2 Beginnende motorische Defizite	Gruppe 3 Anhaltende motorische Defizite	Gruppe 4 HIV- assoziierte Demenz
CT re. CD4⁺ > 200 Z/μl Mittelwert (SD)	167,9 \pm 68,1 (n = 17)	126,0 \pm 28,4 (n = 7)	143,3 \pm 19,4 (n = 3)	239,3 \pm 63,6 (n = 6)	106,4 (n = 1)
CT re. CD4⁺ \leq 200 Z/μl Mittelwert (SD)	159,1 \pm 67,7 (n = 32)	113,3 \pm 25,8 (n = 11)	192,8 \pm 35,8 (n = 7)	246,8 \pm 105,7 (n = 4)	150,9 \pm 59,5 (n = 10)
CT li. CD4⁺ > 200 Z/μl Mittelwert (SD)	181,1 \pm 63,7 (n = 17)	136,8 \pm 54,9 (n = 7)	176,7 \pm 17,3 (n = 3)	242,6 \pm 39,0 (n = 6)	135,6 (n = 1)
CT li. CD4⁺ \leq 200 Z/μl Mittelwert (SD)	179,1 \pm 99,6 (n = 32)	121,1 \pm 30,5 (n = 12)	204,3 \pm 32,5 (n = 6)	324,0 \pm 227,6 (n = 3)	189,2 \pm 89,4 (n = 11)

Lediglich die Werte der Gruppe 2 (erstmalig motorisch auffällig) waren für die linke Hand mit $p = 0,044$ signifikant und verfehlten für die rechte Hand mit $p = 0,096$ knapp das Signifikanzniveau. Für die restlichen Gruppen und für den gesamten Patienten/-innenstamm ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in den Kontraktionszeiten in Abhängigkeit von der $CD4^+$ -Zellzahl.

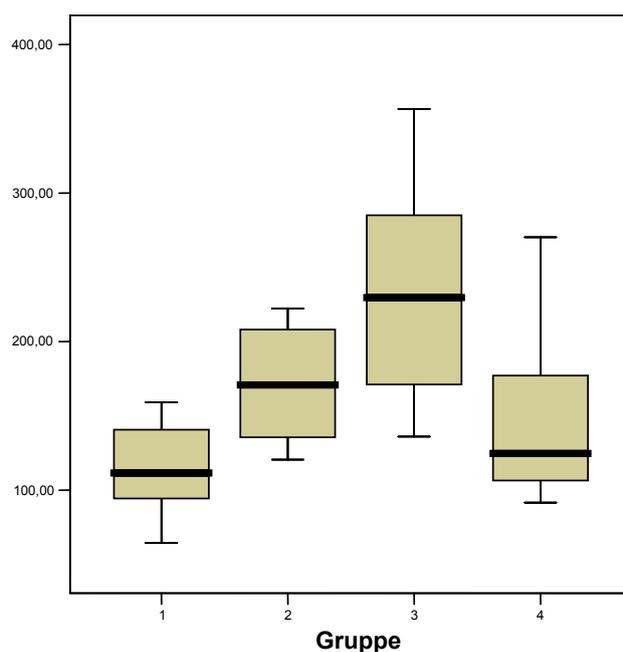
III.2.2 Verlauf der Motorikresultate in Bezug zur Manifestation einer HIV-1-assozierten Demenz

Das Wissen um die Sensitivität der psychomotorischen Tests bezüglich der cerebralen HIV-Erkrankung wurde in dieser Studie genutzt, indem die einzelnen Patienten/-innen anhand der motorischen Messwerte, die zwischen 1992 und Juni 2003 erhoben worden waren, in 4 Gruppen eingeteilt und diese dann auf einer imaginären Zeitachse, die sowohl den Beginn als auch das Fortschreiten der cerebralen HIV-Erkrankung widerspiegelt, verteilt wurden. Dabei war eine kontinuierliche und signifikante Verschlechterung der Kontraktionszeiten bis hin zu einer klinisch manifesten HIV-Demenz zu erkennen.

Dieser Verlauf ist in Abb. 5 wiedergegeben:

Abbildung 5

CT rechts

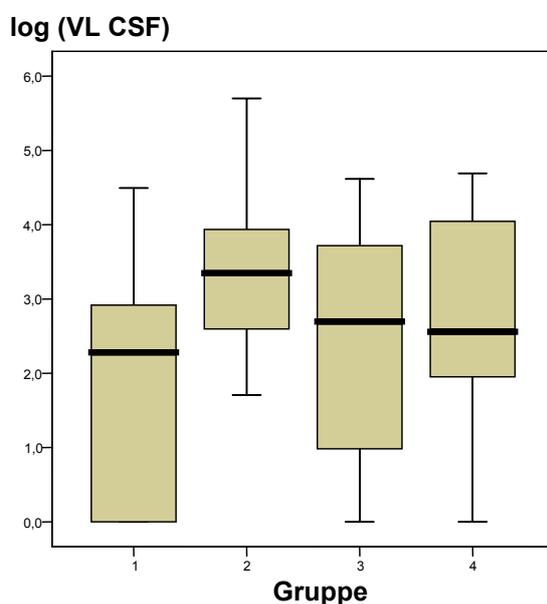


Betrachtet man die x-Achse als Zeitachse von links nach rechts, so ist eine signifikante Verlängerung der Kontraktionszeiten von der Gruppe der asymptomatischen Patienten/-innen zu der Gruppe der erstmals motorisch auffälligen Patienten/-innen und von diesen zu der Gruppe der Patienten/-innen mit wiederholt motorisch auffälligen Werten zu sehen. Dies zeigt eindeutig einen progredienten Verlauf mit einer Zunahme der psychomotorischen Auffälligkeiten.

III.2.3 Verlauf der Liquorviruslast in Bezug zur Progression der HIV-1-assoziierten Demenz

Wenn man nun davon ausgeht, dass die Resultate der motorischen Testbatterie nach Arendt et al. das Ausmaß der Störung bzw. Schädigung des Hirnparenchyms widerspiegeln, dann müsste, wenn nur der Umfang der HIV-Replikation respektive die Belastung des Hirnparenchyms mit HI-Viren als hauptsächlicher Faktor für die Schädigung des Hirngewebes verantwortlich wäre und man von der Liquorviruslast auf die Hirnparenchymviruslast schließen könnte, der Verlauf der Liquorviruslast dem der Kontraktionszeiten gleichen. Dies ist nur beim Übergang von den asymptomatischen zu den erstmals psychomotorisch pathologischen Patienten/-innen der Fall. Es kam sowohl zu einem signifikanten Anstieg der Kontraktionszeiten ($p = 0,015$ für die rechte Hand) als auch zu einem signifikanten Anstieg der Liquorviruslast ($p = 0,047$) (Abbildung 6).

Abbildung 6



III.3 Antiretrovirale Therapie

26,8 % (19 von 71) aller Patienten/-innen standen zum Zeitpunkt der Liquorpunktion nicht unter einer antiretroviralen Therapie. In der Gruppe 2 waren das sogar 45,4 % (5 von 11). In den anderen Gruppen war dieser Anteil der deutlich geringere mit 27,3 % (n = 9) in Gruppe 1, 25 % (n = 4) in Gruppe 4 und 9,1 % (n = 1) in Gruppe 3 (Tabelle 6).

Von den 73,2 % (n = 52) antiretroviral therapierter Patienten/-innen wurden 88 % (n = 46) mit einer liquorgängigen Substanz, d.h. entweder Zidovudin oder Stavudin, behandelt. In den Gruppen 2 und 3, also bei den Patienten/-innen, die primär pathologische motorische Defizite aufwiesen, standen diese, sofern sie antiretroviral behandelt wurden, zu 100 % unter einer Therapie mit mindestens einer liquorgängigen Substanz.

Die Verteilung der unterschiedlichen Therapieregime über die Patienten/-innengruppen zeigten keine signifikanten Unterschiede, das heißt, dass die Anzahl der Patienten/-innen mit Zidovudin oder Stavudin und die Anzahl der Patienten/-innen ohne diese Medikamente sich nicht signifikant zwischen den Gruppen unterschieden.

Tabelle 6: Verteilung der medikamentösen Therapieregime über die Gruppen

	Gruppe 1 asymptomatisch	Gruppe 2 beginnende motorische Defizite	Gruppe 3 anhaltende motorische Defizite	Gruppe 4 HIV- assoziierte Demenz	Gesamt
Unbehandelt	n = 9 (27,3 %)	n = 5 (45,4 %)	n = 1 (9,1 %)	n = 4 (25 %)	n = 19 (26,8 %)
Nur AZT	n = 1 (3 %)	-	-	n = 3 (18,8 %)	n = 4 (5,6 %)
2 NRTI	n = 5 (15,2 %)	n = 2 (18,2 %)	n = 2 (18,2 %)	n = 3 (18,8 %)	n = 12 (16,9 %)
HAART	n = 18 (54,5 %)	n = 4 (36,4 %)	n = 8 (72,7 %)	n = 6 (37,5 %)	n = 36 (50,7 %)

III.3.1 Einfluss antiretroviraler Therapie auf die Motorikresultate

Bei Betrachtung der Kontraktionszeiten beider Hände in Abhängigkeit von der jeweiligen antiretroviralen Therapie, ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in den Kontraktionszeiten für die gesamte Gruppe.

Dennoch ist erwähnenswert, dass die Kontraktionszeiten in den Gruppen 2 und 4 unter antiretroviraler Therapie kürzer waren (ohne Signifikanz), während die Kontraktionszeiten der Gruppe 1 unter antiretroviraler Therapie unwesentlich länger waren als bei den unbehandelten Patienten/-innen und die Kontraktionszeiten der Gruppe 3 sich in Abhängigkeit von der antiretroviralen Therapie kaum voneinander unterschieden. Die in der Tabelle 6 aufgelisteten Kontraktionszeiten sind, wenn pathologisch verlängert, grau hinterlegt. Die Zeiten der Gruppe 4 sprechen dafür, dass die antiretrovirale Therapie einen deutlichen Einfluss auf die motorischen Fähigkeiten dementer Patienten/-innen hat, da die Kontraktionszeiten der unbehandelten Patienten/-innen für beide Hände deutlich pathologisch waren, während die der antiretroviral therapierten Patienten/-innen für beide Hände normwertig waren. Mit $p = 0,059$ für die linke Hand verfehlte diese Abweichung in dieser Gruppe nur knapp das Signifikanzniveau. Allerdings ließ sich bei der geringen Patienten/-innenzahl von 3 unbehandelten und 11 behandelten Patienten/-innen in dieser Gruppe über den Einfluss der antiretroviralen Therapie auf die motorischen Messergebnisse keine verlässliche Aussage machen.

Tabelle 7: Mittelwerte der Kontraktionszeiten (CT) in Abhängigkeit von der antiretroviralen Therapie (grau hinterlegt = pathologisch)

		unbehandelt	Antiretrovirale Therapie
Alle Patienten/-innen	CT rechts (msec)	156,6 ± 62,9	158,9 ± 68,6
	CT links (msec)	181,9 ± 98,7	176,6 ± 86,8
Gruppe 1 asymptomatisch	CT rechts (msec)	102,8 ± 24,5	117,6 ± 28,1
	CT links (msec)	95,0 ± 39,6	129,5 ± 37,9
Gruppe 2 beginnende motorische Defizite	CT rechts (msec)	193,2 ± 23,0	158,4 ± 44,1
	CT links (msec)	208,0 ± 34,8	201,2 ± 46,1
Gruppe 3 anhaltende motorische Defizite	CT rechts (msec)	238,3	234,7 ± 81,4
	CT links (msec)	235,5	265,0 ± 127,0
Gruppe 4 HIV-assoziierte Demenz	CT rechts (msec)	158,2 ± 97,6	149,4 ± 53,8
	CT links (msec)	273,8 ± 138,5	163,8 ± 63,4

III.4 Laborwerte

III.4.1 CD4⁺-Zellzahl und der Einfluss antiretroviraler Therapie auf die CD4⁺-Zellzahl

Es lagen von 55 Patienten/-innen die Werte für die CD4⁺-Zellzahl im Plasma zum Zeitpunkt der Liquorpunktion vor. Es fiel auf, dass die CD4⁺-Zellzahl bei den dementen Patienten/-innen der Gruppe 4 deutlich niedriger war als in den restlichen Gruppen, aber dieser Unterschied war in den Folgeanalysen nicht signifikant.

Betrachtet man die CD4⁺-Zellzahl in Abhängigkeit von einer antiretroviralen Therapie, so erkennt man in der Gruppe 1 der bis dato asymptomatischen Patienten/-innen eine hohe Zellzahl ohne Therapie, während die Patienten/-innen unter antiretroviraler Therapie einen deutlichen CD4⁺-Zellzahlabfall aufweisen. Hier ist anzunehmen, dass der Abfall der CD4⁺-Zellzahl die Indikation für den Beginn einer antiretroviralen Therapie darstellte. In den übrigen Gruppen kehrten sich die Verhältnisse wieder um, d.h. die Patienten/-innen unter antiretroviraler Therapie wiesen eine deutlich höhere Zellzahl auf als die Patienten/-innen ohne antiretroviraler Therapie (Tabelle 8). Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in den Folgeanalysen.

Tabelle 8: CD4⁺-Zellzahl in Abhängigkeit von antiretroviraler Therapie

CD4⁺-ZZ Median (Range)	Gruppe 1 asymptomatisch	Gruppe 2 beginnende motorische Defizite	Gruppe 3 anhaltende motorische Defizite	Gruppe 4 HIV-assoziierte Demenz	Gesamt
unbehandelt	351 (77-756) n = 5	119 (60-372) n = 5	249 n = 1	4,0 (0-18) n = 3	119 (0-756) n = 14
ART	104 (6-936) n = 18	165 (28-476) n = 5	290 (4-663) n = 9	25 (5-231) n = 9	100 (4-936) n = 41
Gesamt	118 (6-936) n = 23	133 (28-476) n = 10	270 (4-663) n = 10	20 (0-231) n = 12	107 (0-936) n = 55

III.4.2 Routine-Liquor-Werte

Bei jeder Liquorentnahme wurden die Routineparameter Zellzahl, Gesamteiweiß, Gesamtalbumin, IgG-Index und der Liquor/Plasma-Albuminquotient bestimmt.

In der Gruppe 1 war die durchschnittliche Liquorzellzahl mit 4 Zellen/ μ l im Normbereich (1-4 Zellen/ μ l), während in den Gruppen 2, 3 und 4 mit 32, 37 bzw. 5 Zellen/ μ l im Durchschnitt erhöhte Zellzahlwerte vorlagen. Die sehr hohen Zellzahlwerte der Gruppen 2 und 3 kamen durch jeweils einen Ausreißer innerhalb der Gruppe zustande. Die Medianwerte gaben ein realistischeres Bild der Zellzahlen wider. Im Median lagen die Werte der Gruppen 1 und 2 im Normbereich, während die Werte der Gruppen 3 und 4 leicht erhöht waren. Die Gesamteiweißwerte und Albuminwerte waren in allen Gruppen erhöht. Der IgG-Index war in der Gruppe 4 mit 0,6 unauffällig. In allen anderen Gruppen war der IgG-Index erhöht mit 0,71 in Gruppe 1, 0,77 in Gruppe 2 und 1,03 in Gruppe 3. Der Albuminquotient als Marker für eine Blut-Hirn-Schrankenstörung war nur in den Gruppen 2 und 3 mit 8,2 bzw. 7,8 leicht erhöht, in den Gruppen 1 und 4 war er mit 6,7 bzw. 7,2 im Normbereich. Bei diesen Werten musste man von einer leichten Schrankenstörung ohne autochthone IgG-Produktion ausgehen. Es gab allerdings eine deutlich signifikante Korrelation zwischen dem Albuminquotienten und der Liquorzellzahl mit $p \leq 0,0001$ und einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,706$. Besonders deutlich war diese Korrelation in der Gruppe 2 mit $p = 0,002$ und $r = 0,932$, aber auch in den Gruppen 3 ($p = 0,034$; $r = 0,705$) und 4 ($p = 0,019$; $r = 0,636$). Nur in der Gruppe der asymptomatischen Patienten/-innen (Gruppe 1) konnte dieser Zusammenhang nicht hergestellt werden, was sich durch die völlig unauffälligen normwertigen Liquorparameter erklären ließ. Beim IgG-Index gab es eine signifikante Abweichung von den Mittelwerten der Gruppe 3 (1,03) und der Gruppe 4 (0,6) mit $p = 0,0026$ im Bonferroni-Folgetest. Ansonsten zeigten sich bei den restlichen Liquor-Routineparametern keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (Tabelle 9).

Tabelle 9: Routine-Liquorwerte aller Patienten/-innen (grau hinterlegt = pathologische Werte)

Liquor-Werte	Gruppe 1 asymptomatisch	Gruppe 2 beginnende motorische Defizite	Gruppe 3 anhaltende motorische Defizite	Gruppe 4 HIV-assoziierte Demenz
Zellzahl (x/μl)	n = 18	n = 8	n = 9	n = 14
Mittelwert	4 \pm 4	32 \pm 83	37 \pm 86	5 \pm 8
Median	2	2,5	9	3
Range	1-19	0-238	1-263	1-28
Gesamteiweiß (g/l)	0,48 \pm 0,18	0,64 \pm 0,38	0,65 \pm 0,35	0,51 \pm 0,33
IgG-Index	0,71 \pm 0,37	0,77 \pm 0,45	1,03 \pm 0,43	0,60 \pm 0,14
Albumin (mg/l)				
Median	296	397	255	224
Range	129-478	173-862	209-486	100-1094
Albuminquotient*	6,7 \pm 2,6	8,2 \pm 5,2	7,8 \pm 5,1	7,2 \pm 5,7

* Liquoralbumin x 1000/Plasmaalbumin

III.4.3 HIV-1-RNS-Liquorviruslast

Von allen Patienten/-innen lagen uns die Liquorviruslast-Daten vor. Sie wurde im Median analysiert. Betrachtete man den Median der einzelnen Gruppen, so fielen die signifikant hohen Viruslast-Werte der Gruppe 2 mit 3,35 log (Kopien/ml) auf ($p = 0,047$ Kruska-Wallis Test). In den restlichen Gruppen fanden sich relativ niedrige Werte von 2,28 log (Kopien/ml) (Gruppe 1), über 2,56 log (Kopien/ml) (Gruppe 4) zu 2,7 log (Kopien/ml) (Gruppe 3).

Es fand sich ein recht hoher Anteil (33 %) an Patienten/-innen ohne Nachweis einer Liquorviruslast in der Gruppe der asymptomatischen Patienten/-innen (Tabelle 10).

Tabelle 10: Liquorviruslast

	Gruppe 1 asymptomatisch	Gruppe 2 beginnende motorische Defizite	Gruppe 3 anhaltende motorische Defizite	Gruppe 4 HIV-assoziierte Demenz	Gesamt
HIV-1 Liquorviruslast					
Median Kopien/ml	191	2228	497	363	360
Median log (Kopien/ml)	2,28	3,35	2,7	2,56	2,56
Range	0-4,5	1,7-5,7	0-4,6	0-4,7	0-5,7
HIV-RNS nicht nachweisbar	11		3	1	15
$x \leq 2$	3	1	1	4	9
$2 < x \leq 3$	13	3	3	5	24
$3 < x \leq 4$	5	5	1	2	13
$4 < x \leq 5$	1		3	4	8
$5 < x$		2			2

III.4.3.1 Liquorviruslast in Abhängigkeit von der CD4⁺-Zellzahl

Es kam zu keiner Korrelation der Liquorviruslast mit der CD4⁺-Zellzahl in der gesamten Gruppe mit Ausnahme der Gruppe 4 (AIDS-Demenz-Komplex). Hier gab es eine signifikante Korrelation ($p = 0,011$ nach Pearson) zwischen der Liquorviruslast und der CD4⁺-Zellzahl. Die CD4⁺-Zellzahl bildet einen Marker für das Fortschreiten der HIV-Erkrankung im Gesamtorganismus. Ein Abfall der CD4⁺-Zellzahlen ist ein Zeichen der zunehmenden Immundefizienz.

Um zu beobachten, ob es eine Abhängigkeit der Liquorviruslast von der Höhe der CD4⁺-Zellzahl gibt, wurde die gesamte Gruppe in 2 Untergruppen unterteilt: eine Gruppe mit einer CD4⁺-Zellzahl kleiner 201 Zellen/ μ l, also eine Gruppe in einem Stadium mit fortgeschrittener bzw. kritischer Immunschwäche, und eine zweite Gruppe mit einer CD4⁺-Zellzahl größer 200 Zellen/ μ l. Hierbei fiel auf, dass die Liquorviruslast bei den Patienten/-innen mit einer Zellzahl größer als 200 Zellen/ μ l in allen Gruppen deutlich niedriger war als bei den Patienten/-innen mit Zellzahlen kleiner als 201 Zellen/ μ l (Tabelle 11). Die Unterschiede waren in den Folgeanalysen statistisch nicht signifikant.

Tabelle 11: Liquorviruslast in Abhängigkeit von der CD4⁺-Zellzahl

	Liquorviruslast (logCSF) Median/Spannweite				
	Gruppe 1 asymp-tomatisch	Gruppe 2 beginnende motorische Defizite	Gruppe 3 anhaltende motorische Defizite	Gruppe 4 HIV-assoziierte Demenz	Gesamt
CD4 ⁺ -ZZ \leq 200/ μ l (n = 38)	2,55 (0-4,5) (n = 16)	3,49 (2,1-5,7) (n = 7)	2,66 (0-4,6) (n = 4)	2,56 (1,7-4,6) (n = 11)	2,66 (0-5,7) (n = 38)
CD4 ⁺ -ZZ $>$ 200/ μ l (n = 17)	1,91 (0-3,5) (n = 7)	3,05 (1,7-3,9) (n = 3)	2,43 (0-4,5) (n = 6)	0 (n = 1)	1,96 (0-4,5) (n = 17)

III.4.3.2 Liquorviruslast in Abhängigkeit von der antiretroviralen Therapie

Um festzustellen, ob eine antiretrovirale Therapie einen Einfluss auf die Höhe der Liquorviruslast hat, wurde die Liquorviruslast der Patienten/-innen, die unter einer antiretroviralen Therapie standen und derjenigen, die unbehandelt waren, getrennt

voneinander untersucht (Tabelle 12). Hierbei zeigte sich in allen Gruppen eine statistisch nicht signifikante, niedrigere Liquorviruslast bei den Patienten/-innen mit einer antiretroviralen Therapie mit Ausnahme der Patienten/-innen aus der 2. Gruppe. Hier hatten die Patienten/-innen mit einer antiretroviralen Therapie eine höhere Liquorviruslast als die unbehandelten Patienten/-innen, was für ein Therapieversagen im ZNS dieser Patienten/-innen spricht (Tabelle 12).

Tabelle 12: Liquorviruslast in Abhängigkeit von der ART

	Liquorviruslast (logCSF) Median/Spannweite				Gesamt
	Gruppe 1 asymptomatisch	Gruppe 2 beginnende motorische Defizite	Gruppe 3 anhaltende motorische Defizite	Gruppe 4 HIV- assoziierte Demenz	
Unbehandelt (n = 19)	2,88 (0-4,5) (n = 9)	3,14 (2,1-3,9) (n = 5)	2,9 (n = 1)	3,15 (2,0-4,1) (n = 4)	2,94 (0-4,5) (n = 19)
ART (n = 52)	2,02 (0-4,0) (n = 24)	3,65 (1,7-5,7) (n = 6)	2,66 (0-4,6) (n = 10)	2,56 (0-4,7) (n = 12)	2,31 (0-5,7) (n = 52)

III.4.4 HIV-1-RNS-Plamaviruslast

Bei insgesamt 66 Patienten/-innen (93 %) lagen die Plasmaviruslastwerte vor. Die Plasmaviruslast wurde genauso wie die Liquorviruslast im Median analysiert. Im Kruskal-Wallis-Test gab es keine signifikanten Unterschiede in der Höhe der Plasmaviruslast zwischen den Gruppen, wenngleich die Patienten/-innen der Gruppe 2 (beginnende motorische Defizite) mit einem Median von 4,7 (Range 0–5,5) und der Gruppe 4 (demente Patienten/-innen) mit einem Median von 4,5 (Range 0-5,4) deutlich erhöhte Plasmaviruslastwerte zeigten.

Bei der Gruppierung der Patienten/-innen nach der Höhe der Plasmaviruslast in Zehnerpotenzen fanden sich in der Gruppe 2 und 4 ein großer Anteil an Patienten/-innen mit besonders hohen Viruslast-Werten. In der Gruppe 2 wiesen allein 64 % (n = 7) der Patienten/-innen Virusbelastungen von über 10.000 Kopien/ml auf; davon hatten die meisten (n = 5, d.h. 71 %) sogar Belastungen über 100.000 Kopien/ml. Bei nur einem Patienten (9 %) war keine Virus-RNS nachweisbar. In der Gruppe 4 war die Verteilung ähnlich mit 63 % (n = 10) an

Patienten/-innen mit einer Plasmaviruslast von über 10.000 Kopien/ml. Allerdings gab es in dieser Gruppe nur einen (10 %) Patienten mit einer Viruslast von mehr als 100.000 Kopien/ml.

Im Gegensatz zu diesen beiden Gruppen waren in der Gruppe 1 27 % (n = 3) der Patienten/-innen ohne Viruslastnachweis, 36 % (n = 10) hatten Werte zwischen 1.000 und 10.000 Kopien/ml und nur 36 % (n = 11) hatten Werte über 10.000 Kopien/ml Plasma (Tabelle 13).

Tabelle 13: HIV-1 RNS Plasmaviruslast

	Gruppe 1 asymptomatisch	Gruppe 2 beginnende motorische Defizite	Gruppe 3 anhaltende motorische Defizite	Gruppe 4 HIV-assoziierte Demenz	Gesamt
HIV-1 Plasmaviruslast	n = 33	n = 11	n = 11	n = 16	n = 71
Median/(Range) Kopien/ml	4.290	52.867	10.609	29.644	10.142
Median (Range) log (Kopien/ml)	3,6 (0-5,6)	4,7 (0-5,5)	3,3 (0-4,9)	4,5 (0-5,4)	4,0 (0-5,6)
Anzahl der Patienten/- innen mit log (Kopien/ml)					
HIV-RNS nicht nachweisbar	8	1	2	1	12
x ≤ 2	1		2		3
2 < x ≤ 4	10	3	1	4	18
4 < x	11	7	5	10	33
Keine Blutprobe vorhanden	3		1	1	5

III.4.4.1 Plasmaviruslast in Abhängigkeit von der CD4⁺-Zellzahl

Die Höhe der Plasmaviruslast ist bei HIV-positiven Patienten/-innen regelmäßig umgekehrt proportional zu der Höhe der CD4⁺-Zellzahl, unabhängig vom Stadium der Erkrankung. Dies zeigte sich auch bei der aktuellen Analyse. Zwischen den CD4⁺-Zellzahlen und der Plasmaviruslast kam es zu einer signifikant negativen Korrelation mit $r = -0,383$ und $p = 0,005$. Dieser Zusammenhang spiegelte sich auch in den einzelnen Gruppen zum Teil deutlicher, aber vor allem in den fortgeschritteneren Stadien, wider und war in der Gruppe 3

($r = -0,828$ und $p = 0,006$) und Gruppe 4 ($r = -0,809$ und $p = 0,001$) signifikant. Hiermit erklärt sich auch die deutliche und signifikante Abhängigkeit der Plasmaviruslast von der Höhe der CD4⁺-Zellzahl. Patienten/-innen mit einer fortgeschrittenen Immundefizienz (CD4⁺-Zellzahl kleiner 201) hatten auch in diesem Kollektiv mit $p = 0,006$ eine signifikant höhere Plasmaviruslast als immunkompetente Patienten/-innen in Frühstadien (CD4⁺-Zellzahl größer 200) (Tabelle 14).

Tabelle 14: Plasmaviruslast in Abhängigkeit von der CD4⁺-Zellzahl

	Plasmaviruslast (log VLPlasma) Median/Spannweite				Gesamt
	Gruppe 1 asymptomatisch	Gruppe 2 beginnende motorische Defizite	Gruppe 3 anhaltende motorische Defizite	Gruppe 4 HIV-assoziierte Demenz	
CD4 ⁺ -ZZ ≤ 200/μl	4,2 (0-5,2) (n = 16)	5,2 (3,5-5,5) (n = 7)	4,5 (1,9-4,9) (n = 4)	4,5 (2,1-5,4) (n = 11)	4,5 (0-5,5) (n = 38)
CD4 ⁺ -ZZ > 200/μl	3,0 (0-4,0) (n = 5)	3,6 (3,3-4,7) (n = 3)	1,4 (0-4,8) (n = 5)	0 (n = 1)	2,7 (0-4,8) (n = 14)

III.4.4.2 Plasmaviruslast in Abhängigkeit von der antiretroviralen Therapie

Bei der Untersuchung, ob die Höhe der Plasmaviruslast von dem Umstand, dass die Patienten/-innen antiretroviral therapiert wurden, abhing, fand sich ein signifikanter Unterschied ($p = 0,040$) in der Plasmaviruslast zwischen den unbehandelten Patienten/-innen und den therapierten Patienten/-innen (Tabelle 15). In der Gruppe 3 gab es nur einen medikamentös unbehandelten Patienten. Dieser hatte eine um ein vielfaches höhere Plasmaviruslast als die behandelten Patienten/-innen. Dies ließ sich jedoch bei der geringen Patienten/-innenzahl statistisch nicht bewerten.

Tabelle 15: Plasmaviruslast in Abhängigkeit antiretroviraler Therapie

	Plasmaviruslast (log VLPlasma) Median/Spannweite				Gesamt
	Gruppe 1 asymptomatisch	Gruppe 2 Beginnende motorische Defizite	Gruppe 3 Anhaltende motorische Defizite	Gruppe 4 HIV-assoziierte Demenz	
Ohne ART	3,7 (0-5,6) n = 7	4,7 (3,5-5,3) n = 5	4,8 n = 1	4,5 (3,6-5,4) n = 4	4,5 (0-5,6) n = 17
ART	3,6 (0-5,1) n = 23	4,4 (0-5,5) n = 6	2,3 (0-4,9) n = 9	4,4 (0-5,4) n = 11	3,9 (0-5,5) n = 49

III.4.5 Verhältnis zwischen Plasma- und Liquorviruslast

Von 66 Patienten/-innen lagen uns sowohl die Liquor- als auch die Plasma-Viruslastwerte vor. 46 Patienten/-innen (69,9 %) hatten höhere Plasmaviruslast- als Liquorviruslastwerte und acht Patienten/-innen hatten gleich hohe Liquor- und Plasmaviruslastwerte. Zwölf (18 %) Patienten/-innen zeigten eine höhere HIV-1-RNS-Virusbelastung im Liquor als im Plasma. Dabei handelte es sich um je drei Patienten/-innen aus den Gruppen 1 (9 %) und 2 (27 %), um zwei Patienten/-innen aus der Gruppe 4 (12,5 %) und um vier (25 %) Patienten/-innen aus der Gruppe 3. Die Abweichung der Virusbelastung zwischen Liquor und Plasma waren insbesondere in den Gruppen 2 und 3 mitunter erheblich. Bei zwei Patienten/-innen aus der Gruppe 2 war die Liquorviruslast um das 2- bzw. 2,6-fache erhöht, bei drei Patienten/-innen aus der Gruppe 3 um das 2- bis 1353-fache (siehe Rohdaten Tabelle 16) und bei den beiden Patienten/-innen aus der Gruppe 4 um das 1,3- bzw. 2,6-fache erhöht. Bei den restlichen Patienten/-innen war bei gerade nachweisbarer HIV-RNS im Liquor (zwischen 55 und 353 Kopien/ μ l) im Plasma keine Viruslast nachweisbar (Tabelle 16).

Tabelle 16: Patienten/-innen mit höherer Liquorviruslast als Plasmaviruslast:

Gruppe	n/N = %	Plasmaviruslast	Liquorviruslast	Faktor
1 = asymptomatisch	3/33 = 9,1 %			
Pat. No.1		nicht nachweisbar	55	
Pat. No.2		nicht nachweisbar	191	
Pat. No.3		nicht nachweisbar	353	
2 = beg. motor. Defizite	3/11 = 27,3 %			
Pat. No. 1		nicht nachweisbar	128	
Pat. No. 2		4378	8859	2,0
Pat. No. 3		193363	500000	2,6
3 = anhalt. mot. Defizite	4/11 = 36,4 %			
Pat. No. 1		nicht nachweisbar	92	
Pat. No. 2		21016	41177	2,0
Pat. No. 3		203	17158	85
Pat. No. 4		23	31118	1353
4 = HIV-assoz. Demenz	2/16 = 12,5 %			
Pat. No. 1		139	365	2,6
Pat. No. 2		29644	38447	1,3

Alle diese Patienten/-innen standen unter antiretroviraler Therapie, unter anderem mit Zidovudin und zum größten Teil in Verbindung mit einer HAART.

Es ergab sich für die gesamte Gruppe eine signifikante Korrelation zwischen der Plasma- und der Liquorviruslast ($p \leq 0,0001$), wie auch in der Gruppe 1 ($p = 0,001$) und in der Gruppe 4 ($p = 0,006$). Allerdings gab es keine signifikante Korrelation in den Untergruppen 2 und 3, was durch den relativ hohen Anteil an Patienten/-innen mit zum Teil deutlich höheren Liquorviruslastwerten in diesen beiden Gruppen (s. Tabelle 10) erklärbar war.

III.5 Beziehung zwischen den virologischen Parametern und den Routineliquorwerten

III.5.1 Beziehung zwischen HIV-1-Liquor- und Plasmaviruslast, Liquorzellzahl und dem IgG-Index

Bei der Untersuchung, ob ein statistischer Zusammenhang zwischen der HIV-1-Liquorviruslast und den Routineliquorwerten „Liquorzellzahl“ und „IgG-Index“ bestand, ergab sich weder für die Gesamtgruppe noch für die 4 einzelnen Untergruppen eine signifikante Korrelation.

Ebenso ergab sich keine Korrelation zwischen der HIV-1-Plasmaviruslast und der Liquorzellzahl.

Allerdings gab es eine signifikante Korrelation zwischen der Plasmaviruslast und dem Liquor IgG-Index mit $p = 0,004$ für das gesamte Patienten/-innenkollektiv. Diese Signifikanz ergab sich auch für die Gruppe 2 ($p = 0,001$) und die Gruppe 3 ($p = 0,036$). Die Plasmaviruslast der Gruppe 1 und 4 korrelierten jedoch nicht mit den Routineliquorwerten.

III.5.2 Einfluss der Pleozytose auf die virologischen Parameter und die CD4⁺-Zellzahl

Bei einer Unterteilung der Patienten/-innen nach dem Kriterium Pleozytose (Liquorzellzahl > 4 Zellen/ μ l) in zwei Gruppen, nämlich in eine Patienten/-innengruppe ohne Pleozytose (Liquorzellzahl ≤ 4 Zellen/ μ l) und in eine zweite Patienten/-innengruppe mit Pleozytose und

dem Vergleich der Mittelwerte der virologischen Parameter und der CD4⁺-Zellzahlen dieser beiden Gruppen miteinander, ergaben sich zum Teil sehr deutliche Unterschiede zwischen den beiden Gruppen, wie aus der Tabelle 17 ersichtlich wird. Die größten Unterschiede ergaben sich in der HIV-1 Liquorviruslast. Diese war bei den Patienten/-innen mit Pleozytose um nahezu eine Zehnerpotenz höher als bei den Patienten/-innen ohne Pleozytose. Diese Unterschiede waren jedoch nicht signifikant. Bei den Plasmaviruslastspiegeln ergaben sich keine Unterschiede.

Tabelle 17: Virologische Parameter und CD4⁺-Zellzahl in Abhängigkeit von dem Vorliegen einer Pleozytose

	Ohne Pleozytose (Liquorzellzahl ≤ 4 Zellen/ml)		Mit Pleozytose (Liquorzellzahl > 4 Zellen/ml)	
Liquor-Viruslast (log (Kopien/ml)) Median	2,6 (0-4,7)	<<	3,3 (0-4,6)	n.s
Plasma-Viruslast (log (Kopien/ml)) Median	4,3 (0-5,6)	(<)	4,4 (0-4,9)	n.s.
CD4⁺-Zellzahl (Zellen/μl) Mittelwert (± SD)	121,9 (± 133,7)	<<	176,1 (± 170)	n.s.

Die Verteilung der Patienten/-innen mit bzw. ohne Pleozytose über die 4 Gruppen ist in Tabelle 18 dargelegt. In den Gruppen 1, 2 und 4 fand sich mit 22,2 %, 25 % bzw. 14,3 % nur ein sehr geringer Anteil an Patienten/-innen mit einer Pleozytose. In der Gruppe 3 betrug der Anteil 66,7 %

Tabelle 18: Gruppenzugehörigkeit der Patienten/-innen mit bzw. ohne Pleozytose im Liquor

	Gruppe 1 n = 33	Gruppe 2 n = 11	Gruppe 3 n = 11	Gruppe 4 n = 16	Gesamt N = 71
Liquor ZZ ≤ 4 (ohne Pleozytose)	14 (77,8 %)	6 (75 %)	3 (33,3 %)	12 (85,7 %)	35
Liquor ZZ > 4 (mit Pleozytose)	4 (22,2 %)	2 (25 %)	6 (66,7 %)	2 (14,3 %)	14
Keine ZZ vorhanden	15	3	2	2	22

Um zu sehen, ob das Vorliegen einer Pleozytose sich in den einzelnen Gruppen in den virologischen Parametern und der Höhe der CD4⁺-Zellzahl bemerkbar macht, untersuchten wir die Patienten/-innen mit und ohne Pleozytose getrennt voneinander. Beim Vorliegen einer Pleozytose hatten die Patienten/-innen der Gruppe 2 mit 424 (± 73,5) CD4⁺-Zellen den höchsten CD4⁺-Zellzahl-Wert. Dieser unterschied sich signifikant von dem der Gruppe 1 (p =

0,032) und dem der Gruppe 4 ($p = 0,028$). Allerdings trat bei der geringen Patienten/-innenzahl von 13 bzw. 14 Patienten/-innen insgesamt in der Pleozytose-Gruppe die statistische Relevanz in den Hintergrund. Die restlichen virologischen Parameter der Patienten/-innen mit einer Pleozytose korrelierten nicht. (Tabelle 19a).

Tabelle 19a: virologische Parameter und CD4⁺-Zellzahl bei Patienten/-innen mit Pleozytose

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	Gesamt
CD4⁺-ZZ	52 ± 28,5	424 ± 73,5	212 ± 145,2	6,5 ± 9,2	176,1 ± 170 (n = 13)
log VL Plasma Median	4,3 (3,2-4,9)	4,2 (3,6-4,7)	3,3 (0-4,8)	4,5 (4,5-4,5)	4,4 (0-4,9) (n = 14)
log VL CSF Median	3,0 (2,3-4,5)	3,5 (3,0-3,9)	2,8 (0-4,6)	4,3 (4,0-4,6)	3,3 (0-4,6) (n = 14)

Hier hatten die Patienten/-innen aus der Demenzgruppe (Gruppe 4) ebenfalls die niedrigste CD4⁺-Zellzahl ($46 \pm 75,4$ Zellen/ μ l), während sich die restlichen Gruppen mit Werten zwischen 150,4 und 173,0 Zellen/ μ l bewegten. Diese Unterschiede, wie auch die virologischen Parameter Liquor- und Plasmaviruslast zeigten keine signifikanten Unterschiede. Die virologischen Parameter und CD4⁺-Zellzahlen der Patienten/-innen ohne Pleozytose sind in der Tabelle 19b aufgelistet.

Tabelle 19b: virologische Parameter und CD4⁺-Zellzahl bei Patienten/-innen ohne Pleozytose

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	Gesamt
CD4⁺-ZZ	152,1 ± 153,4	150,4 ± 103,2	173,0 ± 239	46,0 ± 75,4	121,9 ± 133,7 (n = 27)
log VL Plasma Median	3,9 (0-5,6)	4,8 (0-5,5)	4,8 (0-4,9)	4,4 (0-5,4)	4,3 (0-5,6) (n = 33)
log VL CSF Median	2,6 (0-4,0)	3,2 (1,7-3,9)	2,6 (0-3,2)	2,3 (0-4,7)	2,6 (0-4,7) (n = 35)

Es ergaben sich auch keine signifikanten Unterschiede zwischen den virologischen Parametern bzw. der CD4⁺-Zellzahl der Patienten/-innen mit und der Patienten/-innen ohne Pleozytose. Allerdings fiel auf, dass die Liquorviruslast, die im gesamten Patienten/-innenstamm bei den Patienten/-innen mit einer Pleozytose um fast eine Zehnerpotenz höher war, ganz besonders bei den Patienten/-innen mit einer AIDS-Demenz erheblich differierte (4,3 log Kopien/ μ l bei den AIDS-Demenz-Patienten/-innen mit einer Pleozytose zu 2,3 log Kopien/ μ l bei den AIDS-Demenz-Patienten/-innen ohne eine Pleozytose). Dieser Unterschied blieb jedoch ohne Signifikanz.

III.6 Beziehung zwischen den virologischen Parametern und der Blut-Hirn-Schrankenfunktion

Zwischen dem Liquor-/Plasma-Albuminquotienten und der HIV-1-RNS-Liquorviruslast bestand weder für die Gesamtheit der Patienten/-innen ($p = 0,055$) noch für die einzelnen Gruppen eine signifikante Korrelation.

Der Liquor-/Plasma-Albuminquotient ist ein verlässlicher Marker für die Unversehrtheit der Blut-Hirn-Schrankenfunktion. Bei einem Albuminquotienten > 8 kann von einer Blut-Hirn-Schrankenfunktionsstörung ausgegangen werden. Daher wurden die Patienten/-innen in eine Gruppe mit intakter Blut-Hirn-Schranke (Albuminquotient < 9) und einer zweiten Gruppe mit einer Blut-Hirn-Schrankenstörung (Albuminquotient > 8) unterteilt. Es wurde der Einfluss der Blut-Hirn-Schrankenfunktion auf die Liquorparameter untersucht, insbesondere auf die Höhe der HIV-1-RNS-Viruslast im Liquor und auch auf die restlichen Laborparameter.

Die durchschnittlichen Laborparameter dieser beiden neuen Gruppen wurden miteinander verglichen. Tabelle 20 verdeutlicht, dass die Liquorviruslast bei den Patienten/-innen mit einer Blut-Hirn-Schrankenstörung deutlich höher war als bei den Patienten/-innen ohne Blut-Hirn-Schrankenstörung. Aber dieser Unterschied war nicht signifikant, sodass von einem untergeordneten bis gar keinem Einfluss der Blut-Hirn-Schrankenfunktion auf die Liquorviruslast ausgegangen werden musste (Tabelle 20).

Auch für die Höhe der Plasmaviruslast und der $CD4^+$ -Zellzahl ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Einzig die Liquorzellzahl war bei den Patienten/-innen mit Blut-Hirn-Schrankenstörung mit $p = 0,007$ signifikant höher als bei den Patienten/-innen ohne Blut-Hirn-Schrankenstörung.

Tabelle 20: Virologische Parameter und $CD4^+$ -Zellzahl in Abhängigkeit vom Albuminquotienten

		Albuminquotient < 9		Albuminquotient ≥ 9
Liquor Zellzahl (Zellen/ μ l)	Median (Spannweite)	2,0 (0-19)	<<<	13,0 (1-264)
log VL CSF	Median (Spannweite)	2,5 (0-4,7)	<	3,2 (2,1-4,6)
log VL Plasma	Median (Spannweite)	4,33 (0-5,6)	-	4,1 (0-5,2)
CD 4 Zellzahl (Zellen/ μ l)	\pm SD	121,8 \pm 149,2	<	154,0 \pm 140,5

III.7 Beziehung zwischen den virologischen Parametern und den Motorikwerten

Es fanden sich keine signifikanten Korrelationen zwischen den Motorikwerten Kontraktionszeit (CT) für beide Hände und der CD4⁺-Zellzahl, sowie der Liquor- oder Plasmaviruslast. Das galt sowohl für die Gesamtheit der Patienten/-innen als auch für jede einzelne Gruppe.

IV. Diskussion

IV.1 Lokalisation der direkten Schädigung durch das HIV im ZNS und seine daraus resultierende Symptomatik

Im Verlauf der HIV-Infektion kommt es bei vielen Patienten/-innen früher oder später zu neurokognitiven Störungen, die nicht auf opportunistische Infektionen, sondern auf eine primäre Störung bzw. Schädigung des ZNS durch das HIV selbst zurückzuführen sind. Diese neurokognitiven Störungen, die initial vor allem motorische und psychomotorische Dysfunktionen und Gedächtnisstörungen umgreifen, werden unter dem Begriff HIV-1-assoziierte neurokognitive Störungen zusammengefasst. Diese münden zumindest teilweise in eine HIV-assoziierte Demenz, deren neuropathologisches Korrelat eine mehrkernige Riesenzellencephalitis mit den Merkmalen „infizierte mononukleäre Phagozyten“ (insbesondere perivaskulär gelegen), „Astrogliose“, „Demyelinisierung“, „Abnahme dendritischer Spindeln und der Synapsendichte“ sowie „Neuronenverlust“ (Epstein und Gendelman, 1993; Masliah et al., 1996; Krebs et al., 2000) einhergeht.

Der Beginn dieser HIV-assoziierten ZNS-Erkrankungen ist schwer festzulegen, da sie meist erst erfasst werden, wenn sie das Alltagsleben erheblich stören, sodass die Patienten/-innen zum Beispiel häufig berufsunfähig werden und nicht mehr in der Lage sind, sich selbst zu versorgen (Gendelman et al., 2005; Antinori et al., 2007).

Der Hauptschädigungsort im ZNS sind morphologisch subkortikale Strukturen wie die Basalganglien, der Thalamus und der Balken, neben eher wenig ausgeprägten Schädigungen des Hirnstamms, Kleinhirns und Teilen des Cortexes.

In zwei Übersichtsarbeiten von Berger et al. (1997 und 2000) werden etliche radiologische und metabolische Studien über die Basalganglien und neuropathologische Untersuchungen zusammengefasst, die alle zu dem Ergebnis kamen, dass die Basalganglien der früheste Angriffspunkt der HI-Viren im ZNS sind.

Wiley et al. konnten 1998 anhand von 10 Autopsien von Gehirnen verstorbener HIV-positiver Patienten/-innen zeigen, dass insbesondere die Basalganglien und die Hippocampusregion deutlich höhere HIV-RNS-Spiegel aufwiesen als das Kleinhirn und die graue Substanz des frontalen Cortex. Dies würde auch die ähnlichen Parkinson-Symptome vieler HIV-Patienten/-innen erklären. Und selbst asymptomatische Patienten/-innen mit einer HIV-Infektion zeigen subklinische motorische Funktionsstörungen, die eine Affektion der Basalganglien offenbaren (Dunlop et al., 1992; Karlsen et al., 1992; Trenkwalder et al., 1992; Arendt et al., 1990).

Zusätzlich konnte in MR-Untersuchungen bei HIV-positiven dementen Patienten/-innen ein niedrigeres Basalganglienvolumen als bei nicht dementen HIV-positiven und HIV-negativen Vergleichsgruppen nachgewiesen werden (Aylward et al., 1993). Von Giesen et al. zeigten 2001 mit Hilfe von PET-Untersuchungen, dass es bereits vor Einsetzen der Demenz zu metabolischen Veränderungen im Sinne eines Hypermetabolismus im Basalganglienbereich kommt. Dies bedeutet, dass offensichtlich auch in einem früheren Stadium der HIV-Demenz die Basalganglien ein Angriffsort für das HI-Virus sind.

IV.2 Etablierung motorischer Testbatterien zur Aufdeckung neurologischer Schäden in frühen (asymptomatischen) Stadien der HIV-Erkrankung

Um bereits die frühen Formen der neuropsychologischen bzw. neurokognitiven Defizite aufzudecken, begannen viele Forschergruppen, neuropsychologische Testbatterien auch bei klinisch „asymptomatischen“ HIV-positiven Patienten/-innen einzusetzen. Sacktor et al. (1996) konnten in einer Längsschnittstudie mit sensitiven psychomotorischen Tests die Prädiktivität einer psychomotorischen Verlangsamung für die HIV-Demenz und den Tod der Patienten/-innen beweisen.

Es gab aber auch widersprüchliche Untersuchungen, was unter anderem an der Vielzahl verschiedener Testbatterien lag, die unterschiedliche kognitive Qualitäten untersuchten und teilweise leicht beeinflussbar waren, so zum Beispiel durch ein unterschiedliches Bildungsniveau der Patienten/-innen, dem Patienten/-innenalter sowie Alkohol- und Drogenmissbrauch. Hinzu kam, dass die Definition „asymptomatischer Patient/-in“ bei den einzelnen Gruppen sehr unterschiedlich war.

Hefter et al. konnten Ende der 80er Jahre anhand von Testungen an Patienten/-innen mit manifesten Basalganglienerkrankungen, wie Chorea Huntington, Morbus Wilson und Morbus Parkinson, belegen, dass die Messung der Kontraktionszeiten als Feinmotorikanalyse ein verlässlicher Parameter zur Aufdeckung von Basalgangliendefiziten ist (Hefter et al., 1987, 1989, 1993).

Bereits 1989 untersuchten Arendt et al. an 100 neurologisch asymptomatischen HIV-positiven Patienten/-innen aller CDC-Stadien motorische und kognitive Leistungen, führten

Kernspintomographien durch und verglichen diese Ergebnisse mit denen einer HIV-negativen Kontrollgruppe. Während alle bildgebenden Befunde weitestgehend unauffällig waren, zeigte sich, dass ein Motorikparameter, nämlich der der „schnellstmöglichen, isometrischen Zeigefingerextensionen“ (Messparameter „Kontraktionszeit“), signifikant pathologisch war und eine signifikante Verschlechterung parallel zu den CDC-Stadien aufwies. Morphologisch glichen die abgeleiteten Kontraktionskurven denen von Patienten/-innen mit definierten Stammganglienerkrankungen, wie dem M. Parkinson, dem M. Huntington und dem M. Wilson. Arendt et al. schlossen daraus, dass anhand dieser Untersuchungen bereits das sehr früh bestehende, die Basalganglien betreffende, subklinische, zentralnervöse, funktionelle Defizit bei HIV-Infizierten erfasst werden kann, lange bevor es durch morphologische Veränderungen, die radiologisch darstellbar sind, sichtbar wird.

Weiterführend konnten Arendt et al. 1990 und 1992 zeigen, dass mit Hilfe dieser in regelmäßigen Abständen wiederholten Messungen der Kontraktionszeiten in den motorischen Testbatterien die Progression der neurologischen HIV-Erkrankung sogar überwacht werden und der Erfolg einer gegebenenfalls eingeleiteten antiretroviralen Therapie bestätigt werden kann (Arendt et al., 1992). Dies bedeutet, dass man hiermit sehr zuverlässig den klinischen Beginn und den Verlauf der HIV-Demenz dokumentieren bzw. festlegen kann.

IV.3 Inkonstanter Verlauf der Liquorviruslast

Um nun zu klären, auf welche Art und Weise und zu welchem Zeitpunkt das HI-Virus das ZNS beeinflusst, die funktionellen und strukturellen Schäden setzt und auf welche Pathomechanismen diese Schädigungen zurückzuführen sind sowie um den Verlauf der Erkrankung zu erfassen, wurden in vielen Studien typische Marker der HIV-Replikation und Immunfunktion mit einbezogen und deren Zusammenhang mit dem Krankheitsstadium bzw. mit neuropsychologischen Auffälligkeiten untersucht. Am meisten versprach man sich von der Untersuchung der Höhe der Liquorviruslast und einer eventuellen Korrelation mit den Ergebnissen diverser neurokognitiver Tests bzw. mit dem CDC-Stadium, in dem sich die Patienten/-innen befanden, und den neuropathologischen Befunden.

Bei Ellis et al., die umfangreich verbale Funktionen, Abstraktionsfähigkeit, Aufmerksamkeit, Lernen, Erinnerungsvermögen, sowie sensorische, motorische und taktile Fähigkeiten untersuchten, wurde 1997 der Zusammenhang zwischen den neuropsychologischen

Beeinträchtigungen und der Höhe der Liquorviruslast bei HIV-positiven Patienten/-innen untersucht. Es ließen sich zunächst keine Korrelationen feststellen. Aber nach Aufteilung der Patienten/-innen nach der CD4⁺-Zellzahl konnte bei den Patienten/-innen mit einer CD4⁺-Zellzahl < 201 Zellen/μl eine Assoziation der neuropsychologischen Beeinträchtigungen mit einer signifikant höheren Liquorviruslast festgestellt werden. In den früheren Stadien mit milden neuropsychologischen Beeinträchtigungen und einer höheren CD4⁺-Zellzahl fanden Ellis et al. jedoch keinen derartigen Zusammenhang.

Andere Gruppen (Brew et al., 1997; Hengge et al., 1998; Masliah et al., 1992; McArthur et al., 1997; Portegies et al., 1989a; Royal et al., 1994; Zink et al., 1999) fanden einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Höhe der Liquorviruslast und der Schwere der Demenz unabhängig von der jeweiligen CD4⁺-Zellzahl bzw. der Schwere einer HIV-Demenz (Cinque et al., 1998a). Aber bei Patienten/-innen in frühen Stadien ohne Demenz korrelierten die neurokognitiven Defizite nicht mit der Liquorviruslast; letztere war allerdings niedriger als bei den Demenzpatienten/-innen. Andere Autoren/-innen fanden im Liquor asymptomatischer Patienten/-innen nur wenig oder gar keine HIV-RNS (Bell et al., 1993; Donaldson et al., 1994; Gosztonyi et al., 1994; Teo et al., 1997). Diese Untersuchungen ließen zunächst vermuten, dass eine Zunahme der HIV-Replikation im ZNS für die Entwicklung und den Verlauf der HIV-Demenz und ihrer Vorstufen verantwortlich ist.

Dass Patienten/-innen mit einer HIV-Demenz oder in einem fortgeschrittenen Stadium der HIV-Infektion eine hohe Liquorviruslast aufweisen, konnten wir auch in unserer Studie bestätigen. Allerdings unterschied sich die Liquorviruslast der Demenz-Patienten/-innen nicht signifikant von der Viruslast der anderen Gruppen mit mildereren Defiziten.

Ähnliche Ergebnisse hatten auch andere Studien, die ebenfalls hohe Liquorvirusbelastungen bei Patienten/-innen ohne HIV-Demenz, also in früheren Stadien der Erkrankung, und auch bei neurologisch asymptomatischen Patienten/-innen (Chiodi et al., 1992; Spector et al., 1993; Conrad et al., 1995) fanden. Bei manchen gab es sogar überhaupt keinen relevanten Zusammenhang von Liquorviruslast und neurologischen Auffälligkeiten (Marshall et al., 1988; Bossi et al., 1998), sodass man demnach nicht davon ausgehen kann, dass Patienten/-innen mit einer hohen Liquorviruslast auch eine HIV-Demenz haben müssen, und man folglich die Liquorviruslast allein nicht als diagnostischen Marker für die Schwere und den Verlauf der HIV-Demenz verwenden kann.

Unbestritten ist, dass es sehr früh im Verlauf der HIV-Infektion zu einem Befall des ZNS kommt. Der Zugang zum ZNS erfolgt über CD4⁺-positive Makrophagen, die die Blut-Hirn-Schranke passieren. Auf zellulärer Ebene infiziert das Virus dort weitere Makrophagen, die ortsständige Mikroglia und die Astrozyten, und persistiert zunächst dort. Dennoch haben die Patienten/-innen zum größten Teil über einen sehr langen Zeitraum keine Anzeichen für eine neurologische Erkrankung. Einen frühen Befall zeigten Resnick et al. 1988 mit einem ersten Nachweis von HIV-Isolaten im Liquor bei klinisch und neurologisch asymptomatischen Patienten/-innen. Es folgten weitere Studien (Ho et al., 1987; Diederich et al., 1988; McArthur et al., 1988; Chakrabarti et al., 1991; Davis et al., 1992; Chiodi et al., 1992; Spector et al., 1993; Conrad et al., 1995; Gartner et al., 2000; Zink et al., 1999) mit ähnlichen Ergebnissen. Garcia et al. wiesen 1999 an 70 HIV-positiven, klinisch und neurologisch asymptomatischen Patienten/-innen (CDC-Klassifikation A1, CD4⁺-Zellzahl > 500 Zellen/ μ l) eine positive Liquorviruslast bei 96 % der Patienten/-innen trotz zumeist intakter Blut-Hirn-Schrankenfunktion (84 % der Patienten/-innen) nach. Auch in der vorliegenden Studie konnte bei den asymptomatischen Patienten/-innen (Gruppe 1) mit normalen Kontraktionszeiten für beide Hände eine hohe Konzentration an HIV-RNS mit immerhin im Median 2,28 log Kopien/ml im Liquor nachgewiesen werden.

Es zeigte sich also ein sehr inkonstanter Verlauf der Liquorviruslast, der zunächst mit dem klinischen Zustand der Patienten/-innen nicht exakt in Einklang zu bringen war, es sei denn andere Einflüsse sind in bestimmten Phasen für den klinischen Verlauf verantwortlich oder die HIV-RNS im Liquor ist nicht repräsentativ für die Virusbelastung im Hirnparenchym. Denn das Hirnparenchym ist durch die Liquor-Hirn-Schranke, die durch locker angeordnete ependymale Zellen der Ventrikel eine nicht anatomische Abgrenzung vom Liquorraum bildet, von diesem getrennt. Eine Diffusion von löslichen Substanzen in den Liquorraum aus der extrazellulären Gehirnflüssigkeit ist in beide Richtungen leicht möglich (Enting et al., 1998). In welchem Umfang HI-Viren diese „Schranke“ passieren, ist noch unklar. Wiley et. al untersuchten 1998 die Beziehung zwischen der Liquorviruslast und der Virusbelastung typischerweise befallener Regionen des ZNS anhand der Autopsien von 10 verstorbenen HIV-positiven Patienten/-innen und konnten zeigen, dass es eine deutliche Abhängigkeit hoher Virusbelastungen im Hirnparenchym von der ebenfalls hohen Liquorviruslast gab. Bei niedrigeren Liquorvirusbelastungen war diese Beziehung nicht so deutlich.

Betrachtet man den signifikanten Anstieg der Liquorviruslast ($p = 0,047$), der in der vorliegenden Studie ausschließlich zwischen den asymptomatischen und den erstmals psychomotorisch auffälligen Patienten/-innen vorhanden war und der mit einem signifikanten

Anstieg der Kontraktionszeiten ($p = 0,015$ für die rechte Hand) einher ging, so könnte man auch eine Art Start- oder Wendepunkt der zuvor offensichtlich klinisch latent bzw. stumm verlaufenden ZNS-Infektion postulieren, in der zwar bei den asymptomatischen Patienten/-innen eine messbare Liquorviruslast vorliegt, die aber nicht das notwendige Ausmaß erreicht, um das Hirnparenchym zu zerstören. Dies wird durch die These gestützt, dass die Höhe der Liquorviruslast in einem direkten Zusammenhang mit der Plasmaviruslast steht und demnach von dem Ausmaß der Virämie abhängt, wie Ellis et al. 1997 bereits vermutet haben. Da es bei den Patienten/-innen dieser Studie zu einer signifikanten Korrelation zwischen der Liquor- und der Plasmaviruslast bei den asymptomatischen Patienten/-innen kam, könnte diese Theorie zutreffen.

Die Höhe der Plasmaviruslast der Patienten/-innen der Gruppe 2 steigt zwar ebenfalls an, aber weder signifikant wie die Liquorviruslast noch korreliert sie mit der Höhe der Liquorviruslast in dieser Gruppe. Man könnte folgern, dass zu diesem Zeitpunkt eine massive Virusreplikation im Gehirn stattfindet und die HI-Viren in großer Menge eine direkte Schädigung der Zellen des Hirnparenchyms bewirken – zum Beispiel durch das HIV-Hüllprotein Glykoprotein (gp)120, das in hoher Konzentration einen direkten und indirekten Einfluss auf den Untergang von Neuronen hat (Toggas et al., 1994; Savio et al., 1993; Kaul et al., 2001), oder das Tat-Protein, das die neuronale metabolische Balance stören kann (Liu et al., 2000) und mit an der späteren neuronalen Apoptose beteiligt ist (Shi et al., 1998). Aber nicht nur die durch die Replikation verursachte hohe Virusbelastung des ZNS ist verantwortlich für die neuropsychologischen Beeinträchtigungen, sondern auch die aktive Replikation des HIV im ZNS selbst, wie Teo et al. 1997 zeigen konnten. Unterstützt wird diese These dadurch, dass bei den Patienten/-innengruppen „asymptomatische“ und „erstmalig motorisch auffällige Patienten/-innen“ (Gruppe 1 und 2) keine Liquorpleozytose vorlag und sich auch die restlichen Liquorwerte, die eine intrathekale Entzündungsreaktion anzeigen könnten, kaum verändern, sondern im Normbereich bleiben.

Im weiteren Verlauf der Erkrankung zeigte sich bei den wiederholt und anhaltend motorisch auffälligen Patienten/-innen (Gruppe 3) eine neurokognitive Verschlechterung in Form von zunehmend verlängerten Kontraktionszeiten, während es gleichzeitig zu einem leichten, wenn auch nicht signifikanten, Abfall der Liquorviruslast kam. Bei diesen Patienten/-innen konnte keine Korrelation der Liquorviruslast zu der Plasmaviruslast ausgemacht werden, sodass ein anderer Schädigungsmechanismus wirksam werden muss. Bei der Betrachtung der Routine-Liquorwerte fielen in dieser Gruppe eine deutliche Pleozytose (Liquorzellzahl im Median 9 Zellen/ml) und ein sich von den anderen Gruppen zwar nicht signifikant unterscheidender,

aber stark erhöhter, pathologischer IgG-Index (1,03) bei intakter Blut-Hirn-Schrankenfunktion auf. Dies wies auf eine intrathekale Entzündungsreaktion hin, die diese Patienten/-innen von den anderen (Gruppe 2) unterschied.

Das ZNS verhält sich bezüglich der viralen Infektion demnach offensichtlich anders als das hämato-lymphatische System. Dies liegt unter anderem in großem Maße an der Sonderstellung des ZNS durch seine im Wesentlichen durch die Blut-Hirn-Schranke aufrecht gehaltene Abgrenzung des Hirnparenchyms und Liquorraumes vom Blutkreislauf. Dadurch stellt es ein eigenes Kompartiment bezüglich des Verlaufs der HIV-Infektion dar.

IV.4 Modell der Kompartimentierung des Zentralen Nervensystems

Das Besondere an der Infektion des ZNS durch das HI-Virus und ihrem Verlauf ist, dass das Gehirn durch seine anatomische und physiologische Barrieren, die Blut-Hirn- und Hirn-Liquor-Schranke, vom restlichen Organismus getrennt ist und damit funktionell ein eigenes Kompartiment darstellt. Die Blut-Hirn-Schranke reguliert den Einstrom von Makromolekülen über das Kapillarlumen in das Hirngewebe bzw. in dessen extrazelluläre Flüssigkeit. Fettlösliche Moleküle diffundieren sehr leicht, während hydrophile Moleküle wie Aminosäuren, Proteine und Glukose einen speziellen zellulären Transportmechanismus benötigen, um die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden. Die Kompartimentierung des ZNS bezieht sich insbesondere auf drei Bereiche: die infektiologische, die pharmakologische und die immunologische Kompartimentierung.

IV.4.1 Infektiologische Kompartimentierung des Zentralen Nervensystems

Durch die infektiologische Kompartimentierung kommt es im ZNS nachweislich zu einer autonomen, vom restlichen Organismus unabhängigen, Virusreplikation, und dies, obwohl sich die Hauptzielzellen für das HIV, die Lymphozyten, vornehmlich im lymphatischen Gewebe aufhalten und nicht im ZNS. Die autonome Virusreplikation wird im ZNS von anderen Zellen, nämlich der ortsständigen Mikroglia und den ursprünglich aus dem Blut stammenden Makrophagen bzw. Monozyten, übernommen. Es zeigte sich, dass sie die einzigen ZNS-Zellen sind, die in größerem Rahmen produktiv vom HI-Virus infiziert werden können (Embretson et al., 1993; Koenig et al., 1986; Wiley et al., 1986; Vazeux et al., 1991).

Sie werden durch den Virusbefall aktiviert und können zusammen mit löslichen toxischen Virusproteinen eine Apoptose von Neuronen induzieren.

Diese mononukleären Phagozyten gelangen durch einige von ihnen selbst induzierte Veränderungen an den Endothelzellen der Blut-Hirn-Schranke in das ZNS, wie zum Beispiel der Induktion von Adhäsionsmolekülen auf den Endothelzellen der Blut-Hirn-Schranke, die eine Bindung und damit Wanderung von infizierten Monozyten in das ZNS ermöglicht (Nottet et al., 1995) oder der Ausschüttung von Leukotrienen, die die Bindung der Endothelzellen lockern und eine Diffusion erleichtern.

Als Ausdruck der infektiologischen Kompartimentierung konnten mehrere Autoren/-innen in den 90er Jahren des letzten Jahrhunderts phänotypisch diskordante HI-Virionen gleichzeitig aus dem Liquor und Plasma einzelner Patienten/-innen isolieren (Pratt et al., 1996; O'Brian et al., 1994; Power et al., 1994; Di Stefano et al., 1995 und 1998; Peeters et al., 1995; Korber et al., 1994; Wong et al., 1997). Korber et al. untersuchten im Jahr 1994 provirale DNS von HI-Viren, die zuvor im Rahmen eines neurochirurgischen Eingriffs an 6 neurologisch auffälligen HIV-positiven Patienten/-innen in fortgeschrittenen Stadien ($CD4^+$ -Zellzahl $< 250/\mu l$) stereotaktisch gewonnen worden waren, parallel zu gleichzeitig aus einer Blutprobe gewonnener proviraler DNS. Sie führten eine DNS-Sequenzanalyse durch und stellten unterschiedliche bzw. gemischte Sequenzen an viraler DNS aus dem Hirngewebe und der Blutprobe bei den 6 Patienten/-innen fest. Wong et al. fanden im Jahr 1997 ebenfalls phylogenetisch verschiedene provirale DNS von HI-Viren im Hirn-, Milz- und Lymphknotengewebe bei post mortem gewonnenen Proben von 4 AIDS-Patienten/-innen.

IV.4.2 Pharmakologische Kompartimentierung des Zentralen Nervensystems

Diese unterschiedliche Entwicklung von HI-Viren in anatomisch unterschiedlichen Kompartimenten ist Folge einer hohen Mutations- und Replikationsrate mit unterschiedlichem Selektionsdruck. Dies wird unter anderem auch durch die antiretrovirale Therapie verursacht. Ursache hierfür ist wiederum die pharmakologische Kompartimentierung des ZNS, bei der es in Abhängigkeit von den physikalischen und chemischen Eigenschaften der Blut-Hirn- bzw. der Blut-Liquor-Schranke, zu sehr unterschiedlichen Wirkstoffspiegeln in Liquor und Hirngewebe kommen kann. Proteaseinhibitoren und etliche Nukleosid-Analoga gelangen schlecht ins ZNS (Enting et al., 1998), sodass sich das Virus hier in einer Art geschütztem Reservoir unbeeinflusst entwickeln kann. Diese Umstände führen nach Cunningham et al.

(2000) bei einigen Patienten/-innen, in seiner Studie waren es 32 %, zu unterschiedlichen Resistenzentwicklungen in den Kompartimenten Liquor und Plasma. Diese in den beiden Kompartimenten Liquor und Blut unabhängige Entwicklung der Viren und Virusreplikation lässt sich ganz besonders bei Fortschreiten der neurologischen HIV-Erkrankung nachweisen. Weitere Hinweise auf eine unabhängige Virusreplikation im ZNS geben Studien, bei denen die Höhe der Liquorviruslast die der Plasmaviruslast übersteigt. Normalerweise haben die Patienten/-innen eine höhere Plasma- als Liquorviruslast (Brew et al., 1997; Ellis et al., 1997; Spudich et al., 2005). Dies ist die logische Konsequenz des natürlichen Infektionsweges und erst späteren Eindringens des HIV in das ZNS. Bei Patienten/-innen in fortgeschritteneren Stadien der HIV-Erkrankung kommt es jedoch gehäuft zu einer Umkehrung der Viruslast im Sinne einer höheren Liquor- als Plasmaviruslast. Bei Diederich et al. (1988) waren dies sogar 68 % aller Patienten/-innen, und zwar 33 % seiner „systemisch-asymptomatischen“ und 90 % seiner Patienten/-innen in fortgeschrittenen Stadien der HIV-Infektion. In der vorliegenden Studie waren dies nur insgesamt 18 % aller Patienten/-innen, allerdings mit großen Unterschieden zwischen den einzelnen Gruppen. In der Gruppe der asymptomatischen Patienten/-innen fanden sich drei Patienten/-innen (9 %) mit sehr niedrigen Liquor- (maximal 353 Kopien/ μ l) und nicht nachweisbaren Plasmaviruslastwerten. In diesem niedrigen Viruslastbereich wäre sogar denkbar, dass bei diesen Patienten/-innen auch eine Plasmaviruslast vorlag, diese aber in der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) nicht aufgedeckt wurde. Aber in den Gruppen der motorisch auffälligen und damit neuropsychologisch-symptomatischen Patienten/-innen fand sich auch eine relativ hohe Anzahl (12,5 % in der Gruppe der Demenz-Patienten/-innen, 27,3 % in der Gruppe der erstmals symptomatischen Patienten/-innen bis hin zu 36,4 % in der Gruppe der anhaltend symptomatischen Patienten/-innen) mit einer höheren Liquor- als Plasmaviruslast. Dies nicht nur, weil der Anteil der Patienten/-innen mit umgekehrtem Verhältnis hier relativ hoch war, sondern auch, weil sie eine zum Teil um ein Vielfaches erhöhte Liquorviruslast aufwiesen (bis zu 1350-fach). Bei einigen dieser Patienten/-innen scheint es zu einer massiven, vom restlichen Organismus unabhängigen, Virusreplikation zu kommen, was die These weiter untermauert, dass es bei den erstmals motorisch auffälligen Patienten/-innen zu einer massiven isolierten Virusreplikation im ZNS kommt, die im Verlauf fortschreitet. Arendt et al. fanden 2007 in einer Gruppe von 109 HIV-positiven Patienten/-innen unterteilt nach dem Verlauf der systemischen HIV-Infektion in Patienten/-innen aus frühen CDC-Stadien mit und ohne Therapie bzw. aus späten CDC-Stadien mit und ohne Therapie einen Anteil von 18% mit höherer Liquor- als Plasmaviruslast.

Es zeigte sich aber auch, dass das ZNS offensichtlich ein nur bedingt unabhängiges Kompartiment darstellt, da mehrere Studien eine signifikante Korrelation zwischen der Liquor- und Plasmaviruslast (Conrad et al., 1995; Spudich et al., 2005) sowohl bei asymptomatischen (Ellis et al., 1997) als auch bei dementen Patienten/-innen (Bossi et al., 1998), sowohl bei hohen (Ellis et al., 1997) als auch bei niedrigen CD4⁺-Zellzahlen (McArthur et al., 1997) nachweisen konnten. Dies lässt sich am ehesten durch eine von dem Ausmaß der Virämie abhängigen Infiltration des Liquors bzw. des ZNS erklären. Ellis et al. (2000) fanden einen Zusammenhang zwischen der Liquor- und Plasmaviruslast in den Stadien, insbesondere bei dementen Patienten/-innen hingegen eine zunehmend voneinander unabhängige Entwicklung. Andere Studien (Brew et al., 1997; Cinque et al., 1998a) konnten diesen signifikanten Zusammenhang jedoch nicht bestätigen. Auch hier scheint der Zeitpunkt, an dem die Proben entnommen wurden, eine Rolle zu spielen. Es gibt möglicherweise Phasen im Verlauf der HIV-Erkrankung, in denen eine Abhängigkeit der Liquorviruslast von der Virämie vorliegt, und Phasen, in denen sie zum Teil oder gänzlich unabhängig ist.

In der vorliegenden Studie gab es ebenfalls unterschiedliche Ergebnisse. Es kam zu einer hochsignifikanten Korrelation von Liquor- und Plasmaviruslast bei den asymptomatischen und den dementen Patienten/-innen. Aber bei den Patienten/-innen mit einem milden neurokognitiven Defizit fand sich keine signifikante Korrelation. Dies könnte bei den asymptomatischen und dementen Patienten/-innen einerseits Ausdruck eines anhaltenden Austauschs von Virus-DNS zwischen Liquor und Plasma, andererseits auch Ausdruck einer parallel verlaufenden Entwicklung der Virusreplikation in den jeweiligen Kompartimenten sein. Hinzu kommt die Tatsache, dass es in den Gruppen zwischen dem asymptomatischen und dementen Stadium keinen Zusammenhang zwischen der Liquor- und Plasmaviruslast gibt und hier vermutlich in der „Zwischenphase“ eine autonome Virusreplikation im ZNS stattfindet bzw. vorherrscht.

IV.4.3 Immunologische Kompartimentierung des Zentralen Nervensystems

Eine weitere Sonderstellung des ZNS wird durch dessen immunologische Kompartimentierung verursacht. Diese ist durch eine eingeschränkte und modulierte Immunfunktion inklusive ihrer unterschiedlichen Mechanismen und ihrer Aktivierung sowie Zellwanderung im ZNS gekennzeichnet. Das Hirngewebe besitzt kein organisiertes Drainagesystem (Lymphgefäße). Ein Teil der extrazellulären Flüssigkeit des Gehirns drainiert

daher in den Liquorraum und von dort in die zervikalen Lymphknoten (Cashion et al., 1999). Zusätzlich gibt es relativ wenig MHC-Klasse-I-Proteine und wenig oder gar keine antigenpräsentierenden Zellen wie Makrophagen im gesunden Gehirn. Dennoch gibt es Immunaktivität im ZNS, wenn auch in geringem Ausmaß, wie die Anwesenheit von MHC-Klasse-I-Proteinen im ZNS (Brew et al., 1992) zeigt. Zusätzlich ist die Bandbreite induzierbarer Immunaktivität im Gehirn groß. MHC-Klasse-II-Proteine werden hochreguliert und antigenpräsentierende Zellen, inklusive der perivaskulären Mikroglia und Makrophagen, werden aktiv. Es kommt zu einer lokal gesteigerten Produktion von Zytokinen und Chemokinen, sowie zu einer lokalen IgG-Vermehrung im Liquor als Folge einer eigenständigen Produktion im ZNS.

IV.5 Lokale autochthone Entzündungsreaktion im Zentralen Nervensystem und ihre Folgen

Bei Diederich et al. (1988) zeigten die zumeist noch asymptomatischen Patienten/-innen eine floride, autochthone, intrathekale Entzündungsreaktion, was sich in auffälligen Liquorparametern, wie einer Pleozytose, einem erhöhten Liquorprotein, erhöhter intrathekaler IgG-Produktion und oligoklonalen IgG-Banden, die die intrathekale Antikörpersyntheserate repräsentieren (Singer et al., 1994), widerspiegelte. Allerdings erfolgte bei Diederich die Patienten/-inneneinteilung nach der heute nicht mehr gebräuchlichen und für die neurologische Einschätzung ungeeigneten Walter-Reed-Klassifikation, sodass die sogenannten „asymptomatischen“ Patienten/-innen möglicherweise neurologisch milde Einschränkungen aufgewiesen haben, zumal sie aufgrund neuropsychiatrischer Beschwerden dieser Studie zugeführt wurden.

Auch die Liquorstudie von Marshall et al. (1991) zeigte eine isolierte Entzündungsreaktion des ZNS in Form einer erhöhten intrathekalen IgG-Synthese bei noch asymptomatischen Patienten/-innen, unabhängig von ihrem immunologischen Status, d.h. unabhängig von der Höhe der CD4⁺-positiven T-Zellzahl. In den 3 Jahre zuvor veröffentlichten Daten (Marshall et al., 1988) hatte sich gezeigt, dass der IgG-Index seine Spitze bei Patienten/-innen in frühen bis mittleren Stadien (Walter-Reed-Klassifikation) hat.

Die Annahme, dass ein erhöhter IgG-Index eher in späteren Stadien der HIV-Erkrankung zu finden ist, lässt sich durch weitere Studien untermauern (Singer et al., 1994; Conrad et al., 1995; Bossi et al., 1998). Bei Conrad et al. (1995) korrelierte die Liquorviruslast mit der

intrathekalen IgG-Synthese und bei Bossi et al. (1998) fand sich eine Korrelation der Liquorviruslast mit einer erhöhten Liquorzellzahl. Singer et al. fanden einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer erhöhten intrathekalen IgG-Syntheserate und der Schwere der neurologischen Beeinträchtigungen. Diese und weitere Studien sprechen für eine lokale Immunaktivierung im ZNS. Andere Studien wie bei Garcia et al. aus dem Jahre 1999 fanden eine signifikante Korrelation zwischen der Liquorviruslast, der intrathekalen IgG-Synthese und einer Pleozytose bei asymptomatischen Patienten/-innen mit einer CD4⁺-Zellzahl über 500 Zellen/ μ l. Ganz offensichtlich kommt es bei einigen Patienten/-innen bereits früher, bei anderen Patienten/-innen erst später im Verlauf zu einer intrathekalen Immunaktivierung.

Diese Annahme lässt sich auch durch unsere Untersuchung untermauern. Der IgG-Index unserer Patienten/-innen war nur in der Gruppe 3 erhöht und fiel in der Gruppe 4 auf normale Werte ab; auch die Liquorzellzahl war bei diesen Patienten/-innen auffallend hoch und fiel in der Gruppe 4 auf nahezu normale Werte ab. Hierfür könnte eine überschießende Immunreaktion des ZNS als Folge der zuvor explosionsartig gestiegenen lokalen HIV-Replikation im ZNS verantwortlich sein.

Unter stabilen Bedingungen kommt es durch die Aktivierung des Immunsystems zur Ausschüttung von Entzündungsmediatoren, die sich gegen den Eindringling richten, diesen abwehren und dazu beitragen, den entstandenen Schaden zu reparieren. Dabei fungieren die mononukleären Phagozyten in Form von Monozyten bzw. Makrophagen als eine Art „Wachposten und Straßenkehrer“, indem sie den Eindringling erkennen, eliminieren und Chemokine, wie Wachstumsfaktoren, ausschütten, die wichtig für die Aufrechterhaltung der Homöostase innerhalb des ZNS (Zheng et al., 1999 und 2001; Zeev-Brann et al., 1998; Nicholas et al., 2002; Elkabes et al., 1996; Heese et al., 1998) sind. Allerdings konnten Zheng et al. in ihrer Arbeit von 2001 zeigen, dass dieselben Wachstumsfaktoren, die im nicht mit HIV infizierten Gehirn eine Schutzfunktion übernehmen, in der Kombination mit einer HIV-1-Infektion zu einer signifikanten Neurotoxizität führen und demzufolge an der Pathogenese der HIV-Demenz beteiligt sein könnten. Das HI-Virus führt also im Rahmen der Immunabwehr zu einer Dysregulation von Monozyten und Makrophagen im ZNS.

Die Entzündung des ZNS und die Aktivierung der Makrophagen und Mikroglia führt zu einer vermehrten Produktion und Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen wie TNF- α , Interferon- γ (IFN- γ) und Interleukin-1 β (IL-1 β), die zum einen die Immunstimulation bewirken, zum anderen Makrophagen und Mikroglia durch fortlaufende Stimulation zur Ausschüttung von vielen weiteren Neurotoxinen (Plättchenaktivierender Faktor (PAF), Eicosanoide, NO, Quinolinsäure, freie Radikale) stimulieren. Diese sind potentielle

Neuromodulatoren und tragen bei Überexpression über mehrere Schritte zu neuronalen Funktionsstörungen und letztendlich neuronaler Apoptose bei (Nottet et al., 1995). Vor allem TNF- α und PAF spielen eine wichtige Rolle bei dem neuronalen Zelluntergang (Wesselingh et al., 1993; Nottet et al., 1995). Insgesamt ist diese Phase charakterisiert durch eine chronische lokale Immunaktivierung, wie bereits in mehreren Studien durch eine, neben den oben genannten Zytokinen, lokale Erhöhung von β 2-Mikroglobulin, Neopterin und der Quinolinsäure gezeigt werden konnte (Brew et al., 1990 und 1992; McArthur et al., 1992 und 1997; Wesselingh et al., 1993; Heyes et al., 1991; Gisslén et al., 1998a; Heyes et al., 2001).

Die Folge einer solchen Reaktion des ZNS müsste einerseits zu einer Unterbrechung oder zumindest Eindämmung der Virusreplikation führen, wie man es von einem kompetenten Immunsystem erwarten würde, andererseits als Konsequenz der neuronalen und glialen Schädigung durch die Immunreaktion zu einer Verschlechterung der neurologischen Leistungen führen. Dies sieht man bei den Patienten/-innen der vorliegenden Studie mit den anhaltenden motorischen Defiziten (Gruppe 3) mit einer stagnierenden bzw. leicht abfallenden Liquorviruslast bei signifikant ansteigenden Motorikresultaten (Kontraktionszeit für die rechte Hand $p = 0,043$) als Zeichen einer weiteren Verschlechterung der neurologischen Situation.

Zusätzlich gibt es zunehmend Hinweise auf eine Autoimmunreaktion im ZNS (Hagberg et al., 1992; Mastroianni et al., 1991). Mastroianni et al. fanden eine signifikante Erhöhung von Autoantikörpern im Liquor, die sich gegen das basische Myelinprotein (MBP) richten und damit ein Marker für die häufig bei dementen Patienten/-innen gefundene Demyelinisierung bzw. Leukencephalopathie sind. Diese Autoantikörper wurden nur bei Patienten/-innen mit einer HIV-Demenz nachgewiesen. Bei diesen ließ sich sogar im Verlauf ein Anstieg der Autoantikörper bei gleichzeitiger Progression der HIV-Demenz ausmachen, die mit der im MRT nachgewiesenen Leukencephalopathie korrelierte. Bei Hagberg et al. ging der Nachweis von Autoantikörpern im Liquor mit einem erhöhten IgG-Index und dem Vorhandensein oligoklonaler Banden als Zeichen einer intrathekalen IgG-Produktion einher. Diese Patienten/-innen hatten allerdings keine klinischen Zeichen einer Demenz. Yamada et al. zeigten 1991, dass Antikörper, die sich gegen eine antigene Determinante des HIV richten, mit Astrozyten kreuzreagierten und zu ihrem Zelltod führten. Eine solche zusätzlich schädigende Komponente könnte eine weitere Begründung für die Schwere der Gehirnschädigung in diesem fortgeschrittenen Stadium der HIV-Demenz sein.

IV.6 Modell eines multiphasischen Verlaufes der ZNS-Infektion

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung legen in der Zusammenschau mit der Durchsicht der Literatur einen multiphasischen Verlauf der HIV-1-assoziierten Demenz mit weichen Übergängen zwischen den einzelnen Phasen nahe (von Giesen et al., 2005). Es ist zu vermuten, dass es zu unterschiedlichen Zeitpunkten unterschiedliche Pathomechanismen gibt, die für den progredienten Verlauf und die neurologische Symptomatik mit den neurokognitiven Veränderungen verantwortlich sind. Die zum Teil unterschiedliche, zum anderen Teil aber auch parallele Dynamik des Verlaufs der Liquor- und Plasmaviruslast sowie der neurologischen Symptomatik legen nahe, dass viele bisher diskutierte Pathomechanismen nacheinander, aber auch gleichzeitig, und dann vermutlich sogar synergistisch, ablaufen.

Cinque et al. stellten sich 2000 die Frage, aus welcher Quelle die HIV-RNS im ZNS kommt. Sie vermuteten drei mögliche Quellen, die sich nicht einander ausschließen müssen, sondern nacheinander, sich überschneidend oder parallel wirksam werden können. Eine Möglichkeit ist, dass die HIV-RNS mit infizierten Lymphozyten über die Blut-Liquor- bzw. Blut-Hirn-Schranke in das ZNS gelangt. Diese Theorie könnte in der Anfangsphase der Erkrankung eine große Rolle spielen, weil sich hier häufig die Liquorviruslast parallel zur Plasmaviruslast entwickelt und die CD4⁺-Zellzahl noch hoch ist. Dies zeigte sich bei den Ergebnissen unserer asymptomatischen Patienten/-innen. Dagegen sprechen jedoch in der vorliegenden Studie die in dieser Phase weitestgehend unauffälligen Routine-Liquorparameter der asymptomatischen Patienten/-innen, insbesondere die normwertige Liquorzellzahl, die bei dieser Annahme erhöht sein müsste. Zwei weitere Möglichkeiten sind eine HIV-RNS-Produktion im ZNS, entweder durch ortsständige mononukleäre Zellen wie Makrophagen bzw. Mikroglia (Martin et al., 1998) oder vom Gehirnparenchym selbst, den Meningen oder Liquor-Lymphozyten (McArthur et al., 1997; Cinque et al., 1998b). Diese Formen der Replikation werden eher den späteren Phasen der HIV-Demenz zugeschrieben. Dafür sprechen die Ergebnisse vieler Studien, die von einer dissoziativen Entwicklung der Plasma- und Liquorviruslast in fortgeschrittenen Stadien der HIV-1-assoziierten Demenz (Brew et al., 1997; Ellis et al., 1997; Cinque et al., 1998a) berichten. Auch Ellis et al. sahen in ihrer Arbeit aus dem Jahr 2000 zwei Quellen für das HI-Virus im ZNS: zum einen infizierte Blutlymphozyten in der frühen Phase der Infektion, zum anderen eine unabhängige Replikation der Virus-RNS im ZNS-Gewebe in der Spätphase der Infektion.

Aber unabhängig davon, ob die Höhe der Liquorviruslast von der Virämie, der Blut-Hirn-Schrankenfunktion, dem Ausmaß der Virusreplikation im ZNS oder anderen Einflüssen

abhängig ist, ist die Frage, ob sie überhaupt verantwortlich für die morphologischen ZNS-Veränderungen und den klinisch vor allem in späteren Phasen progredienten Verlauf der Erkrankung ist. Sehr bald erkannte man, dass es vor allem in der Spätphase zu einer starken, lang anhaltenden und auch überschießenden Immunreaktion kommt, die für die Zunahme der neurologischen Symptome und die Entwicklung der HIV-assoziierten Demenz zumindest mit verantwortlich gemacht wird.

Bereits Ende der Neunziger Jahre des vergangenen Jahrhunderts wurde daher von mehreren Gruppen (Price et al., 1997 und 2000; Ellis et al., 1997 und 2000; Strapans et al., 1999) ein zweiphasiger Verlauf der neurologischen HIV-Erkrankung diskutiert. Man ging in einer ersten Phase von einer frühen, neuropsychologisch asymptomatischen, relativ kurz anhaltenden, „vorübergehenden“ ZNS-Infektion aus, die durch infizierte Lymphozyten, die in das ZNS einwandern, zunächst aufrechterhalten wird (Price et al., 2000); die zweite Phase besteht aus einer späteren, lang anhaltenden „autonomen“ ZNS-Infektion, die durch die HIV-RNS-Produktion ortsständiger Makrophagen und Mikroglia (Ellis et al., 1997) verursacht wird, mit einer Immunaktivierung einhergeht (Price and Strapans, 1997) und für das Auftreten neuropsychologischer Veränderungen verantwortlich ist.

Ein solcher zwei- oder sogar mehrphasiger Verlauf fand sich auch bei den Patienten/-innen der vorliegenden Studie. Die asymptomatischen Patienten/-innen (Gruppe 1) zeigten eine erhöhte Liquorviruslast, die signifikant ($p = 0,047$) mit der Plasmaviruslast korrelierte. Die Patienten/-innen dieser Gruppe wiesen auch eine relativ hohe Konzentration an $CD4^+$ -positiven T-Lymphozyten im Plasma auf. Hier scheint zwar keine Abhängigkeit der Liquorviruslast von der $CD4^+$ -Zellzahl, also von Lymphozyten, die potentiell in das ZNS wandern könnten, vorzuliegen - was sich auch durch das Fehlen einer Pleozytose zeigte -, dennoch war die Liquorviruslast direkt abhängig von der Virämie, sodass man davon ausgehen muss, dass die Viren über andere Träger, wie zum Beispiel infizierte Monozyten, die Blut-Hirn-Schranke passiert haben.

Die erstmals elektrophysiologisch symptomatischen Patienten/-innen (Gruppe 2) zeigten einen signifikanten Anstieg der Liquorviruslast bei nur leichtem, nicht signifikantem Anstieg der Plasmaviruslast, die zudem nicht mit der Liquorviruslast korrelierte. Diese Befundkonstellation könnte auf eine autonome, von der Virämie unabhängige Virusreplikation im ZNS hindeuten. Auch die Patienten/-innen der Gruppe 3, die sich mit wiederholt pathologischen und signifikant zur Gruppe 2 verlängerten Motorikresultaten deutlich verschlechterten, haben eine von der Virämie und den motorischen Parametern unabhängige Liquorviruslast, die sogar leicht abfiel. Bei diesen Patienten/-innen kam aber ein

weiterer Faktor hinzu: Die Patienten/-innen hatten deutliche Anzeichen einer Immunreaktion mit einem stark erhöhten IgG-Index. Sowohl die hohe Liquorviruslast als auch der IgG-Index korrelierten nicht miteinander und auch nicht mit den signifikant erhöhten Kontraktionszeiten. Die Virusreplikation als solche und die durch sie angestoßene Immunreaktion mit einer massiven Ausschüttung von Entzündungsmediatoren und zytotoxischen Faktoren, die neben den Virusbestandteilen ebenfalls die glialen und neuronalen Zellen des ZNS aktiv infizieren bzw. schädigen, führen möglicherweise zu der auffälligen neuropsychologischen Verschlechterung dieser Patienten/-innen. Hier war also die HIV-Replikation nicht der alleinige pathogenetische Faktor, wie bei den Patienten/-innen der Gruppe 2. In dieser Phase dominierte zwar auch die unabhängige Virusreplikation; sie wurde aber durch eine chronische, lokale Immunaktivierung ergänzt. Demnach gibt es eine dritte Phase, die Phase der „autonomen Infektion mit einer lokalen Immunantwort“.

Diese aggressive Phase mündet in eine substantielle Schädigung des Gehirns mit Verlust von Neuronen und Astrozyten, einer Demyelinisierung sowie einer Hirnatrophie und subkortikaler Demenz, die als HIV-assoziierte Demenz bezeichnet wird. Diese Patienten/-innen haben in unserer Untersuchung eine sehr niedrige CD4⁺-Zellzahl und einen signifikant erniedrigten bzw. wieder normalisierten IgG-Index. Hier schien das Immunsystem systemisch, aber auch im ZNS nicht mehr in der Lage, auf die Infektion zu reagieren. Die „heiße“ Phase ist vorüber und die Patienten/-innen leiden offensichtlich an den Folgen, nämlich den strukturellen Schäden, die gesetzt wurden.

Einen ähnlichen multiphasischen Verlauf zeigten von Giesen et al. im Jahr 2000 (b), an 19 HIV-positiven und 15 HIV-negativen Patienten/-innen als Kontrollgruppe mit PET-Untersuchungen, an denen sie Veränderungen des Basalganglienmetabolismus in den unterschiedlichen Phasen der HIV-1-assoziierten Demenz darstellten. Während die in den motorischen Testbatterien asymptomatischen Patienten/-innen keine Auffälligkeiten zeigten, wies eine zweite Patienten/-innengruppe mit normalen bis grenzwertig verlängerten Kontraktionszeiten einen deutlichen Hypermetabolismus in den Basalganglien auf. Dies wurde als Hinweis auf eine beginnende Immunreaktion des Gehirns auf die HIV-Infektion gedeutet. In einer dritten Phase fanden sich Patienten/-innen mit pathologischen Kontraktionszeiten und einem normalen bis Hypometabolismus in den PET-Untersuchungen, welcher als „Pseudonormalisierung“ bewertet wurde. Zuletzt gab es eine Patienten/-innengruppe mit hoch pathologischen Kontraktionszeiten und einem sekundären Hypometabolismus in den Basalganglien.

Die Phase mit einem stark gesteigerten Metabolismus könnte aber auch ein Korrelat für die stärkere Virusreplikation im ZNS sein und würde zu den Befunden der Patienten/-innen der Gruppe 2 (erstmalig motorisch auffällig) passen. Auch wenn die Gruppeneinteilungen nicht exakt übereinstimmen, so zeigte sich trotzdem in beiden Studien ein ähnlicher multiphasischer Verlauf.

IV.7 Einfluss antiretroviraler Therapie auf Neuro-AIDS

In vielen Studien konnte bewiesen werden, dass eine ART, insbesondere eine HAART, einen positiven Effekt auf den Verlauf der HIV-1-assoziierten Demenz hat und sowohl die Inzidenz als auch die Prävalenz neurologischer Komplikationen senkt (von Giesen et al., 2000a; Henry et al., 1998; Sacktor et al., 1999; Tozzi et al., 1999; Brodt et al., 1997; Ferrando et al., 1998). Daher wird bei der HIV-1-assoziierten Demenz der Einsatz einer HAART mit möglichst liquorgängigen Substanzen und bei milden neurokognitiven Defiziten, die über einen Zeitraum von 9-12 Monaten persistieren, ebenfalls die Einleitung einer HAART empfohlen (Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), 2007).

In der vorliegenden Studie standen die meisten Patienten/-innen bereits unter einer ART, und von diesen nahezu alle mit mindestens einer liquorgängigen Substanz. Es wurde untersucht, ob das Merkmal „antiretrovirale Therapie“ die erhobenen Daten beeinflusste; signifikante Unterschiede zwischen den unbehandelten und therapierten Patienten/-innen wurden nicht gefunden. Dennoch fiel auf, dass fast die Hälfte der erstmalig motorisch auffälligen Patienten/-innen (Gruppe 2 = 45,5 %) keine antiretrovirale Therapie erhielten. Dies war mit 5 von 11 Patienten/-innen in dieser Gruppe ein auffällig hoher Anteil an unbehandelten Patienten/-innen, bei nur knapp 27 % Patienten/-innen ohne antiretrovirale Therapie im gesamten Patienten/-innenkollektiv. Wenn man nun voraussetzt, dass eine ART, insbesondere eine HAART, wie sie 54 % der asymptomatischen und 72 % der anhaltend motorisch auffälligen Patienten/-innen der Untersuchung erhielten, die Liquorviruslast zu senken vermag, ist anzunehmen, dass die signifikant höhere Liquorviruslast und auch der deutliche Anstieg der Plasmaviruslast der erstmalig psychomotorisch auffälligen Patienten/-innen durch das Fehlen einer effektiven Therapie bei fast der Hälfte der Patienten/-innen mit verursacht war. Andererseits ist die niedrigere Liquorviruslast in den anderen 3 Gruppen vermutlich durch den relativ großen Anteil an antiretroviral effektiv therapierten Patienten/-innen entstanden. Wie sehr diese Umstände die Liquorviruslastwerte beeinflussten, lässt sich nicht eindeutig

klären. Nichtsdestotrotz stieg diese Last bei den erstmals motorisch auffälligen Patienten/-innen wesentlich deutlicher an als die Plasmaviruslast in dieser Phase, sodass die Vermutung, dass hier eine eigenständige, unabhängige Virusreplikation im ZNS in dieser Erkrankungsphase eine große Rolle spielt, sehr wahrscheinlich ist.

Auch der Einfluss einer ART auf die Motorikresultate der Patienten/-innen war statistisch gesehen nicht signifikant.

IV.8 Konsequenzen der Ergebnisse für die Therapie

Ziele einer ART sind die maximale und anhaltende Suppression der Viruslast, die Wiederherstellung oder zumindest Erhaltung der Immunkompetenz, Verbesserung der Lebensqualität und die Reduktion von Morbidität und Mortalität. Die aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie empfehlen den Beginn einer ART bei einer symptomatischen HIV-Erkrankung oder AIDS mit Nervensystembeteiligung bei Patienten/-innen mit einer CD4⁺-Zellzahl kleiner 200 Zellen/ μ l, bzw. neurologischen Symptomen.

Ob Patienten/-innen mit beginnenden neurokognitiven Defiziten unbedingt mit liquorgängigen Substanzen therapiert werden sollten, wird bislang noch kontrovers diskutiert. Es konnte zum einen gezeigt werden, dass die Liquorviruslast unter der Therapie mit Medikamenten, die wenig liquorgängig sind, kaum reduzierbar war (Tashima et al., 1999; Foudraine et al., 1998; Kravcik et al., 1999; Gisolf et al., 2000). Die Konsequenz hieraus könnte eine ungehinderte HIV-Replikation und eine Zunahme an resistenten Viren im ZNS sein. Andererseits ergaben Studien, dass insbesondere der Einsatz mindestens einer liquorgängigen Substanz, zum Teil sogar als Monotherapie, zu einem signifikanten Abfall der Liquorviruslast führte (Gisslén et al., 1997a, b, 1998b, c; Foudraine et al., 1998; Hagberg et al., 1998). Zusätzlich konnten Sacktor et al. 2001 belegen, dass die Anzahl der liquorgängigen antiretroviralen Medikamente, die im Rahmen einer HAART appliziert wurden, keinen Einfluss auf den Abfall der Liquorviruslast oder auf die Verbesserungen in den neuropsychologischen Tests hatten. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass eher die Senkung der Plasmaviruslast als die Penetration des Medikamentes in den Liquorraum einen Einfluss haben könnte. Diesen Ergebnissen widersprechen hingegen die Arbeiten von Letendre et al. (2006 und 2008), die für die Nicht-Nukleosid-analogen Reverse-Transkriptase-Hemmer, die Nukleosid-analogen Reverse-Transkriptase-Hemmer und die Protease-

Inhibitoren Penetrationsränge bestimmt haben und feststellten, dass die Liquorviruslast durch die Medikamente mit dem höchsten Penetrationsrang eindeutig effektiv gesenkt wird.

Die Krankheitsstadien der Patienten/-innen aus diesen Studien waren sehr unterschiedlich. Manche hatten bereits Anzeichen für eine HIV-Demenz, manche nur milde neurokognitive Einschränkungen, und manche waren sogar neurologisch asymptomatisch. Die besonderen Verhältnisse im ZNS, die vor allem durch seine Kompartimentierung aus ihm ein geschütztes Reservoir für die HI-Viren werden lassen, machen es unerlässlich, Medikamente einzusetzen, die eine besondere Liquor- bzw. ZNS-Gängigkeit aufweisen. Dies wird untermauert von vielen Studien, die nicht nur psychomotorische Verbesserungen unter der Therapie mit liquorgängigen Substanzen feststellten (Schmitt et al., 1988; Sidtis et al., 1993; Henry et al., 1998; Sacktor et al., 1999; Tozzi et al., 1999; Arendt et al., 1992, 1998, 2001), sondern auch eine niedrigere Inzidenz und Prävalenz der HIV-Demenz bzw. neuropathologischer Läsionen unter der Therapie mit liquorgängigen Substanzen aufdeckten (Portegies et al., 1989b; Vago et al., 1993).

Eggers et al. konnten 2003 zeigen, dass nach Beginn einer HAART bei neurologisch unauffälligen Patienten/-innen die Plasma- und Liquorviruslast in ähnlicher Weise parallel abfielen, während die gleiche Therapie bei Patienten/-innen mit einer HIV-Demenz zu einem signifikant langsameren und schwächeren Abfall der Liquorviruslast bei gutem Abfall der Plasmaviruslast führte. Eine kombinierte ART hatte auch auf die psychomotorische Geschwindigkeit einen signifikant positiven Effekt (Sacktor et al., 1999).

Von hervorgehobener Bedeutung für ihren Erfolg scheint auch der Zeitpunkt des Beginns einer ART zu sein. Patienten/-innen mit einer beginnenden HIV-1-assoziierten Demenz bzw. mit verlängerten psychomotorischen Messwerten in einem noch wenig fortgeschrittenen AIDS-Stadium profitieren von einer eingeleiteten HAART (von Giesen et al., 2000a; Marra et al., 2003). Die Therapie kann sogar prophylaktisch für das Auftreten einer HIV-1-assoziierten ZNS-Erkrankung sein und die Inzidenz des Auftretens einer HIV-Demenz senken (von Giesen et al., 2000a; Brodt et al., 1997). Wurde jedoch mit der „neuroeffizienten“ HAART erst in einem fortgeschrittenen Stadium der HIV-Infektion begonnen, so konnten die neuropsychologischen Beeinträchtigungen nicht mehr oder nur geringfügig beeinflusst werden (Price et al., 1999; von Giesen et al., 2000a; Cysique et al., 2004). Es scheint also einen Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt der Initiierung der ART und dem neuropsychologischen Outcome zu geben.

Bei Betrachtung der Ergebnisse im Hinblick auf den mehrphasigen Verlauf und die ihn möglicherweise verursachenden Pathomechanismen könnte in der Spätphase der ZNS-Erkrankung der Einsatz einer ART, in der die pathologischen Motorikresultate eher durch eine übermäßige Immunaktivierung und damit durch Neurotoxine und andere Immunmodulatoren verursacht sind als durch das Virus selbst, weniger effektiv sein. Hier wären unter Umständen andere unterstützende Therapieregime einzusetzen, wie zum Beispiel eine Immuntherapie mit GSK-3 β -Inhibitoren, Neurotrophinen und einigen β -Chemokinen. Diese adjuvanten Therapieoptionen hatten zum Teil in präklinischen Studien einen neuroprotektiven Effekt (Dou et al., 2004), haben aber aus unterschiedlichen Gründen keinen Eingang in die klinische Praxis gefunden.

Der auffällig parallele Verlauf von Plasma- und Liquorviruslast vornehmlich in den Frühphasen der ZNS-Erkrankung in den meisten Studien und der parallele Abfall der beiden Werte nach Einleitung der ART unterstreichen die offensichtliche Abhängigkeit dieser beiden Werte in dieser Phase und lassen vermuten, dass zu diesem Zeitpunkt noch eine effektive Senkung der Liquorviruslast durch die Senkung der Plasmaviruslast erreicht werden kann. Hier könnte der Einsatz einer liquorgängigen Substanz eventuell sogar von untergeordneter Bedeutung sein, während die Ergebnisse im Verlauf der Erkrankung mit übermäßig hohen Liquorviruslasten und der Vermutung, dass diese auf einer autonomen HIV-Replikation im ZNS beruht, den Einsatz liquorgängiger Substanzen erfordern.

Andererseits beeinflusst die Senkung der Liquorviruslast in einem fortgeschrittenen Stadium die neuropsychologische Leistung nicht mehr oder kaum noch, da die hauptsächlich schädigenden Mechanismen durch Neurotoxine, deren Ausschüttung zwar durch das HI-Virus angestoßen wird, die aber dann unabhängig von diesem eine chronische Entzündungsreaktion im ZNS unterhalten, und nicht durch das Virus selbst, verursacht werden. Die psychomotorischen und virologischen Daten der Patienten/-innen mit den anhaltenden motorischen Defiziten (Gruppe 3), die zum größten Teil (91 %) antiretroviral therapiert waren, deuten mit den leicht fallenden Liquorvirusbelastungen unter der Therapie und trotzdem steigenden Kontraktionszeiten in der motorischen Testbatterie an, dass eine ART alleine in dieser Phase nicht mehr ausreicht, um das Fortschreiten der HIV-1-assoziierten Demenz aufzuhalten.

Die kritische Phase, in der das HI-Virus eine produktive Infektion des ZNS verursacht und in der möglicherweise eine aggressive ART einen größeren Schaden am Hirnparenchym durch

die Unterdrückung der Virusreplikation sowohl im Liquor als auch im Plasma verhindern oder zumindest aufhalten könnte, ist durch gleichzeitig hohe Liquorviruslastwerte und erstmals hohe Kontraktionszeiten gekennzeichnet. Anhand dieser beiden Parameter wären die Patienten/-innenstadien bezüglich der HIV-1-assoziierten Demenz zu identifizieren und damit möglicherweise der Zeitpunkt, an dem eine ART zum Schutz des ZNS begonnen werden sollte.

V Zusammenfassung

In der vorliegenden Untersuchung wurde an 71 HIV-positiven bzw. AIDS-Patienten/-innen aus der Neuro-HIV-Ambulanz der Heinrich-Heine-Universitätsklinik Düsseldorf, die regelmäßige Motoriktestungen im Abstand von 3-6 Monaten durchliefen, zu verschiedenen Zeitpunkten im Verlauf ihrer HIV-Erkrankung Liquorproben entnommen und diese auf die Höhe der HIV-1-Liquorviruslast untersucht. Die Beziehung von Plasma- und Liquorviruslast zueinander und dieser beiden Werte zu den neuropsychologisch/neurophysiologisch motorischen Befunden wurde analysiert.

Es ließ sich ein multiphasischer Verlauf der neurologischen HIV-Infektion erkennen, der mit einer kontinuierlich fortschreitenden neurophysiologischen Verschlechterung der Patienten/-innen, wie sie eindrucksvoll an der Verlangsamung der psychomotorischen Geschwindigkeit offenbar wurde, einherging. Die Liquorviruslast korrelierte jedoch nicht in allen Phasen der Erkrankung mit der psychomotorischen Verlangsamung. Bei vielen Patienten/-innen – so auch bei den asymptomatischen Patienten/-innen der Gruppe 1 – ließen sich frühzeitig und zum Teil über Jahre hinweg HI-Viren im Liquor nachweisen, ohne dass es zu neuropsychologischen Defiziten kam. Wir konnten allerdings bei den Patienten/-innen, die erstmalig beginnende motorische Defizite zeigten, einen auffälligen und signifikanten Anstieg der Liquorviruslast nachweisen. Dies deutete auf eine autonome Virusreplikation im ZNS hin und schien der Beginn der neurologischen HIV-Erkrankung zu sein. Es wird angenommen, dass sie von diesem Zeitpunkt an einen progredienten Verlauf nimmt, denn im Anschluss an diese Phase der autonomen Virusreplikation kam eine dritte Phase, die durch eine zusätzliche chronische intrathekale Entzündungsreaktion als Antwort auf die explosionsartig angestiegenen HI-Viren im Vorfeld gekennzeichnet war. Letztendlich mündete die Erkrankung in eine HIV-Demenz.

Diese Untersuchung unterstützt die These eines mehrphasigen Verlaufs der HIV-1-assoziierten ZNS-Erkrankung, die aus einer Frühphase mit einer massiven HIV-Replikation und einer Spätphase mit einer hinzutretenden oder gar dominierenden chronischen Immunreaktion besteht. Letztere ist wahrscheinlich für die Progression der ZNS-Erkrankung im fortgeschrittenen Stadium verantwortlich.

Diese unterschiedlichen pathogenetischen Prinzipien erfordern unter Umständen in den jeweiligen Phasen unterschiedliche Therapieregime. So macht eine cART vor allem dann Sinn, wenn die Schädigung des ZNS in erster Linie durch das Virus selbst verursacht wird,

wie es hier bei den erstmals motorisch auffälligen Patienten/-innen mit einer produktiven HIV-Replikation im ZNS der Fall ist. In späteren Phasen, in denen eine autonome Entzündungsreaktion (Phase 3) oder eine strukturelle Schädigung von ZNS-Strukturen (Phase 4) das schädigende Agens sind, wäre diese Therapie allerdings wenig Erfolg versprechend, was die Notwendigkeit, adjuvante Therapiestrategien zu finden, deutlich macht.

VI Literaturverzeichnis

Abdulle S, Hagberg L, Svennerholm B, Fuchs D, Gisslén M (2002):

Continuing intrathecal immunoactivation despite two years of effective antiretroviral therapy against HIV-1 infection.

AIDS 16 (16): 2145-9

Adamson DC, McArthur JC, Dawson TM, Dawson VL (1999):

Rate and severity of HIV-associated dementia (HAD): correlations with gp41 and iNOS.

Molecular medicine 5 (2): 98-109

Anderson BD, Hoesterey BL, Baker DC, Galinsky RE (1990):

Uptake kinetics of 2',3'-dideoxyinosine into brain and cerebrospinal fluid of rats: intravenous infusion studies.

J Pharmacol Exp Ther 253 (1): 113-8

Andersson LM, Hagberg L, Rosengren L, Fuchs D, Blennow K, Gisslén M (2006):

Normalisation of cerebrospinal fluid biomarkers parallels improvement of neurological symptoms following HAART in HIV dementia – case report.

BMC Infectious Diseases 6: 141

Antinori A, Arendt G, Becker TJ, Brew BJ, Byrd DA, Cherner M, Clifford DB, Cinque P, Epstein LG, Goodkin K, Gisslen M, Grant I, Heaton RK, Joseph J, Marder K, Marra CM, McArthur JC, Nunn M, Price RW, Pulliam L, Robertson KR, Sacktor N, Valcour V, Wojna VE (2007):

Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders.

Neurology 69: 1789-1799

Appleman ME, Marshall DW, Brey RL, Houk RW, Beatty DC, Winn RE, Melcher GP, Wise MG, Sumaya CV, Boswell RN (1988):

Cerebrospinal fluid abnormalities in patients without AIDS who are seropositive for the human immunodeficiency virus.

The Journal of infectious diseases 158 (1): 193-9

Arendt G, Hefter H, Elsing C, Neuen-Jakob E, Strohmeyer G, Freund HJ (1989):

Neue elektrophysiologische Befunde zur Häufigkeit der Gehirnbeteiligung bei klinisch-neurologisch asymptomatischen HIV-Infizierten.

EEG-EMG 20: 280-7

- Arendt G**, Hefter H, Elsing C, Strohmeyer G, Freund HJ (1990):
Motor dysfunction in HIV-infected patients without clinically detectable central nervous deficit.
J Neurol 237: 362-8
- Arendt G**, Hefter H, Buescher L, Hilperath F, Elsing C, Freund HJ (1992):
Improvement of motor performance of HIV-positive patients under AZT therapy.
Neurology 42 (4): 891-5
- Arendt G**, Hefter H, Hilperath F, von Giesen HJ, Strohmeyer G, Freund HJ (1994):
Motor analysis predicts progression in HIV-associated brain disease
Journal of the neurological sciences 123: 180-5
- Arendt G** (1995):
HIV-assoziierte cerebrale Erkrankungen. Bedeutung quantifizierender elektrophysiologischer Messungen für die Erforschung der Verlaufskinetik.
Hefter-Verlag, Lobenfeld bei Heidelberg ISBN 3-23471-04-1
- Arendt G**, von Giesen HJ, Jablonowski H (1998):
Stavudine stops Neuro-AIDS in AZT-non-responders.
12. World AIDS Conference. Geneva, Schweiz, p Abstract 564/32207
- Arendt G**, von Giesen HJ, Hefter H, Theisen A (2001):
Therapeutic effects of nucleoside analogues on psychomotor slowing in HIV infection.
AIDS 15: 493-500
- Arendt G**, Nolting T, Frisch C, Husstedt IW, Gregor N, Koutsilieri E, Maschke M, Angerer A, Obermann M, Neuen-Jacob E, Adams O, Loeffert S, Riederer P, ter Meulen V, Sopper S; German Competence Network HIV/AIDS (2007):
Intrathecal viral replication and cerebral deficits in different stages of human immunodeficiency virus disease.
Journal of Neurovirology 13 (3): 225-32
- Aweeka F**, Jayewardene A, Strapans S, Bellibas SE, Kearney B, Lizak P, Novakovic-Agopian T, Price RW (1999):
Failure to detect nelfinavir in the cerebrospinal fluid of HIV-1-infected patients with and without AIDS dementia complex.
J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 20 (1): 39-43

Aylward EH, Henderer JD, McArthur JC, Brettschneider PD, Harris GJ, Barta PE, Pearlson GD (1993):

Reduced basal ganglia volume in HIV-1-associated dementia: Results from quantitative neuroimaging.

Neurology 43: 2099-2104

Aylward EH, Brettschneider PD, McArthur JC, Harris GJ, Schlaepfer TE, Henderer JD, Barta PE, Tien AY, Pearlson GD (1995):

Magnetic resonance imaging measurement of gray matter volume reductions in HIV Dementia.

The American journal of psychiatry 152 (7): 987-94

Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, Dauguet C, Axler-Blin C, Vézinet-Brun F, Rouzioux C, Rozenbaum W, Montagnier L (1983):

Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS).

Science 220 (4599): 868-71

Bell JE, Busuttill A, Ironside JW, Rebus S, Donaldson YK, Simmonds P, Peutherer JF (1993):

Human immunodeficiency virus and the brain: investigation of virus load and neuropathologic changes in pre-AIDS subjects.

The Journal of infectious diseases 168 (4): 818-24

Bencherif B, Rottenberg DA (1998):

Neuroimaging of the AIDS dementia complex.

AIDS 12 (3): 233-44

Berger JR, Nath A (1997):

HIV Dementia and the Basal Ganglia.

Intervirology 40 (2-3): 122-131

Berger JR, Arendt G (2000):

HIV dementia: the role of the basal ganglia and dopaminergic systems.

Journal of Psychopharmacology 14 (3): 214-21

Bernier GM, Fanger MW (1972):

Synthesis of 2 –microglobulin by stimulated lymphocytes.

Journal of immunology 109 (2): 407-9

Bloom FE, Rausch DM (1997):

HIV in the brain: pathology and neurobehavioral consequences.

Journal of neurovirology 3 (2): 102-9

Bornstein RA, Chakeres D, Brogan M, Nasrallah HA, Fass RJ, Para M, Whitacre C (1992):

Magnetic resonance imaging of white matter lesions in HIV infection.

The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences 4 (2): 174-8

Bossi P, Dupin N, Coutellier A, Bricaire F, Lubetzki C, Katlama C, Calvez V (1998):

The level of human immunodeficiency virus (HIV) type 1 RNA in cerebrospinal fluid as a marker of HIV encephalitis.

Clinical Infectious Diseases 26: 1072-3

Bouwman FH, Skolasky RL, Hes D, Selnes OA, Glass JD, Nance-Sproson TE, Royal W, Dal Pan GJ, McArthur JC (1998):

Variable progression of HIV-associated dementia.

Neurology 50: 1814-20

Brew BJ, Bhalla RB, Paul M, Gallardo H, McArthur JC, Schwartz MK, Price RW (1990)

Cerebrospinal fluid neopterin in human immunodeficiency virus type 1 infection.

Ann Neurol 25: 556-60

Brew BJ, Bhalla RB, Paul M, Sidtis JJ, Keilp JJ, Sadler AE, Gallardo H, McArthur JC, Schwartz MK, Price RW (1992):

Cerebrospinal fluid β_2 -microglobulin in patients with AIDS dementia complex: an expanded series including response to zidovudine treatment.

AIDS 6: 461-5

Brew BJ, Dunbar N, Pemberton L, Kaldor J (1996):

Predictive markers of AIDS dementia complex: CD4⁺ cell count and cerebrospinal fluid concentrations of β_2 -microglobulin and Neopterin.

The Journal of Infectious Diseases 174: 294-8

Brew BJ, Pemberton L, Cunningham P, Law MG (1997):

Levels of human immunodeficiency virus type 1 RNA in cerebrospinal fluid correlate with AIDS dementia stage.

The Journal of Infectious Diseases 175: 963-6

Brinkman K, Kroon F, Hugon PWH, Burger DM (1998):

Therapeutic concentrations of indinavir in cerebrospinal fluid of HIV-1-infected Patients.

AIDS 12 (3): 537

Britton CB, Miller JR (1984):

Neurologic complications in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS).

Neurologic Clinic 2 (2): 315-30

Broderick DF, Wippold II FJ, Clifford DB, Kido D, Wilson BS (1993):

White matter lesions and cerebral atrophy on MR images in patients with and without AIDS dementia complex.

American Journal of Radiology 161: 177-81

Brodth HR, Kamps BS, Gute P, Knupp B, Staszewski S, Helm EB (1997):

Changing incidence of AIDS-defining illnesses in the era of antiretroviral combination Therapy.

AIDS 11: 1731-8

Burger DM, Boucher CA, Meenhorst PL, Kraayeveld CL, Portegies P, Mulder JW, Hoetelmans RM, Beijnen JH (1997):

HIV-1 RNA levels in the cerebrospinal fluid may increase owing to damage to the blood-brain barrier.

Antiviral therapy 2 (2): 113-7

Cashion MF, Banks WA, Bost KL, Kastin AJ (1999):

Transmission routes of HIV-1 gp120 from brain to lymphoid tissues.

Brain research 822 (1-2): 26-33

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (1981)

Pneumocystis Pneumonia – Los Angeles.

MMWR Weekly 30 (21): 250-2

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (1992)

1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults.

MMWR 41 (RR-17): 1-19

Chakrabarti L, Hurtrel M, Maire MA, Vazeux DD, Montagnier L, Nurtrel B (1991):

Rapid communication.

American Journal of Pathology 139 (6): 1273-80

- Cheng-Mayer C**, Rutka JT, Rosenblum ML, McHugh T, Stites DP, Levy JA (1987):
Human immunodeficiency virus can productively infect cultured human glial cells.
Proceedings of the national academy of sciences of the USA 84: 3526-30
- Chioldi F**, Asjö B, Fenyö EM, Norkrans G, Hagberg L, Albert J (1986):
Isolation of human immunodeficiency virus from cerebrospinal fluid of antibody-positive virus carrier without neurological symptoms.
Lancet 2 (8518): 1276-7
- Chioldi F**, Keys B, Albert J, Hagberg L, Lundeberg J, Uhlen M, Fenyö EM, Norkrans G (1992):
Human immunodeficiency virus type 1 is present in the cerebrospinal fluid of a majority of infected individuals.
Journal of Clinical Microbiology 30 (7): 1768-71
- Cinque P**, Vago L, Ceresa D, Mainini F, Terreni MR, Vagani A, Torri W, Bossolasco S, Lazzarin A (1998a):
Cerebrospinal fluid HIV-1 RNA levels: correlation with HIV encephalitis.
AIDS 12: 389-94
- Cinque P**, Vago L, Mengozzi M, Torri V, Ceresa D, Vicenzi E, Transisico P, Vagani A, Sozzani S, Mantovani A, Lazzarin A, Poli G (1998b):
Elevated cerebrospinal fluid levels of monocyte chemoattractant protein-1 correlate with HIV-1 encephalitis and local viral replication.
AIDS 12: 1327-32
- Cinque P**, Bestetti A, Morelli P, Presi S (2000):
Molecular analysis of cerebrospinal fluid: potential for the study of HIV-1 infection of the central nervous system.
Journal of NeuroVirology 6 Suppl 1: 95-102
- Cinque P**, Presi S, Bestetti A, Pienotti C, Racca S, Boeri E, Morelli P, Carrera P, Ferrari M, Lazzarin A (2001):
Effect of Genotypic Resistance on the Virological Response to Highly Active Antiretroviral Therapy in Cerebrospinal Fluid.
AIDS research and human retroviruses 17 (5): 377-83
- Coffin JM** (1996) :
HIV viral dynamics.
AIDS 10 Suppl 3: 75-84

Conant K, McArthur JC, Griffin DE, Sjulson L, Wahl LM, Irani DN (1999):

Cerebrospinal fluid levels of MMP-2, 7, and 9 are elevated in association with human immunodeficiency virus dementia.

Annals of neurology 46 (3): 391-8

Conrad AJ, Schmid P, Syndulko K, Singer EJ, Nagra RM, Russell JJ, Tourtellotte WW (1995):

Quantifying HIV-1 RNA using the polymerase chain reaction on cerebrospinal fluid and serum of seropositive individuals with and without neurologic abnormalities.

Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology 10: 425-35

Cunningham PH, Smith DG, Satchell C, Cooper DA, Brew B (2000):

Evidence for independent development of resistance to HIV-1 reverse transcriptase inhibitors in the cerebrospinal fluid.

AIDS 14: 1949-54

Cysique LAJ, Maruff P, Brew BJ (2004)

Antiretroviral therapy in HIV infection. Are Neurologically active drugs important)

Arch Neurol 61: 1699-704

Daar ES (1998):

Does the human immunodeficiency virus (HIV) RNA concentration in cerebrospinal fluid help clinicians diagnose or understand HIV-induced neurological disease?

Clinical Infectious Diseases 26: 1074-5

Dal Pan GJ, McArthur JH, Aylward E, Selnes OA, Nance-Sproson TE, Kumar AJ, Mellits ED, McArthur JC (1992):

Patterns of cerebral atrophy in HIV-1-infected individuals: results of a quantitative MRI analysis.

Neurology 42 (11): 2125-30

Davey RT, Bhat N, Yoder C, Chun TW, Metcalf JA, Dewar R, Natarajan V, Lempicki RA, Adelsberger JW, Miller KD, Kovacs JA, Polis MA, Walker RE, Falloon J, Masur H, Gee D, Baseler M, Dimitrov DS, Fauci AS, Lane HC (1999):

HIV-1 and T cell dynamics after interruption of highly active antiretroviral therapy (HAART) in patients with a history of sustained viral suppression.

Proceedings of the national academy of sciences of the USA 96 (26): 15109-14

Davis LE, Hjelle BL, Miller VE, Palmer DL, Llewellyn AL, Merlin TL, Young SA, Mills RG, Wachsmann W, Wiley CA (1992):

Early viral brain invasion in iatrogenic human immunodeficiency virus infection.
Neurology 42: 1736-9

Day JJ, Grant I, Atkinson JH, Brysk LT, McCutchan JA, Hesselink JR, Heaton RK, Weinrich JD, Spector SA, Richman DD (1992):

Incidence of AIDS dementia in a two-year follow-up of AIDS and ARC patients on an initial phase II AZT placebo-controlled study: San Diego cohort.
The journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences 4 (1): 15-20

De Luca A, Ciancio BC, Larussa D, Murri R, Cingolani A, Rizzo MG, Giancola ML, Ammassari A, Ortona L (2002):

Correlates of independent HIV-1 replication in the CNS and of its control by Antiretrovirals.
Neurology 59 (3): 342-7

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) (2005)

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: Diagnostik und Therapie HIV-1-assoziiierter Erkrankungen.
3. überarbeitete Auflage 2005, Georg Thieme Verlag, Stuttgart ISBN 3-13-132413-9

Dickson DW, Lee SC (1996):

Microglia in HIV-related CNS neuropathology: an update.
Journal of neuro-AIDS 1 (1): 57-83

Diederich N, Ackermann R, Jürgens R, Ortseifen M, Thun F, Schneider M, Vukadinovic I (1988):

Early involvement of the nervous system by human immune deficiency virus (HIV). A Study of 79 Patients.
Eur. Neurol. 28: 93-103

Di Stefano M, Sabri F, Leitner T, Svennerholm B, Hagberg L, Norkrans G, Chiodi F (1995):

Reverse Transcriptase sequence of paired isolates of cerebrospinal fluid and blood from patients infected with human immunodeficiency virus type 1 during zidovudine treatment.
Journal of clinical microbiology 33: 352-5

Di Stefano M, Monno L, Fiore JR, Buccoliero G, Apice A, Perulli Lm, Pastore G, Angarano G (1998):

Neurological disorders during HIV-1 infection correlate with viral load in cerebrospinal fluid but not with virus phenotype.

AIDS 12: 737-43

Donaldson YK, Bell JE, Ironside JW, Brettle RP, Robertson JR, Busuttill A, Simmonds P (1994):

Redistribution of HIV outside the lymphoid system with onset of AIDS.

Lancet, 343 (8894): 383-5

Dore GJ, Correll PK, Li Y, Kaldor JM, Cooper DA, Brew BJ (1999):

Changes to AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy.

AIDS 13: 1249-1253

Dore GJ, McDonald A, Li Y, Kaldor JM, Brew BJ (2003)

Marked improvement in survival following AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy.

AIDS 17: 1539-45

Dou H, Kingsley JD, Mosley RL, Gelbard HA, Gendelman HE (2004):

Neuroprotective strategies for HIV-1 associated dementia.

Neurotoxicity Research 6 (7, 8): 503-21

Dunlop O, Bjørklund RA, Abdelnoor M, Myrvang B (1992):

Five different tests of reaction time evaluated in HIV seropositive men.

Acta neurological Scandinavica 86 (3): 260-6

Dunlop O, Bjørklund RA, Abdelnoor M, Myrvang B (1993):

Total reaction time: a new approach in early HIV encephalopathy?

Acta neurological Scandinavica 88 (5): 344-8

Eggers CC, van Lunzen J, Buhk T, Stellbrink HJ (1999) :

HIV infection of the central nervous system is characterized by rapid turnover of viral RNA in cerebrospinal fluid.

Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology 20: 259-64

Eggers C, Hertogs K, Stürenburg HJ, van Lunzen J, Stellbrink HJ (2003):

Delayed central nervous system virus suppression during highly active antiretroviral therapy is associated with HIV encephalopathy, but not with viral drug resistance of poor central nervous system drug penetration.

AIDS 17: 1897-1906

Elkabetz S, DiCicco-Bloom EM, Black IB (1996) :

Brain microglia/macrophages express neurotrophins that selectively regulate microglial proliferation and function.

The Journal of Neuroscience 16 (8): 2508-21

Ellis RJ, Hsia K, Spector SA, Nelson JA, Heaton RK, Wallace MR, Abramson I, Atkinson JH, Grant I, McCutchan JA (1997):

Cerebrospinal fluid human immunodeficiency virus type 1 RNA levels are elevated in neurocognitively impaired individuals with acquired immunodeficiency syndrome.

Annals of neurology 42: 679-88

Ellis RJ, Gamst AC, Capparelli E, Spector SA, Hsia K, Wolfson T, Abramson I, Grant I, McCutchan JA (2000):

Cerebrospinal fluid HIV RNA originates from both local CNS and systemic sources.

Neurology 54: 927-36

Embretson J, Zupancic M, Beneke J, Till M, Wolinsky S, Ribas JL, Burke A, Haase AT (1993):

Analysis of human immunodeficiency virus-infected tissues by amplification and in situ hybridization reveals latent and permissive infections at single-cell resolution.

Proceedings of the national academy of sciences of the USA 90: 357-61

Enting RH, Hoetelmans RMW, Lange JMA, Burger DM, Beijnen JH, Portegies P (1998):

Antiretroviral drugs and the central nervous system.

AIDS 12: 1941-55

Epstein LG, Gendelman HE (1993):

Human immunodeficiency virus type 1 infection of the nervous system: pathogenetic mechanisms.

Annals of neurology (33): 429-36

EuroHIV (2006)

HIV/AIDS Surveillance in Europe. End-year report 2005

Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire, 2006. No. 73

European Centre for Disease Prevention and Control/WHO-Regional, Office for Europe :(2009)

HIV/AIDS surveillance in Europe 2008, Stockholm:

Everall IP, Luthert PJ, Lantos PL (1991):

Neuronal loss in the frontal cortex in HIV infection.

Lancet 337 (8750): 1119-21

Farthing C, Japoor A, Cohen C (1997):

Cerebrospinal fluid (CSF) and plasma HIV RNA suppression with Ritonavir (RIT) – Saquinavir (SQV) in protease inhibitor naive patients.

Program and abstracts of the 37th interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy (Toronto). Washington, DC: American Society for Microbiology: abstract no. LB3

Ferrando S, van Gorp W, McElhiney M, Goggin K, Sewell M, Rabkin J (1998):

Highly active antiretroviral treatment in HIV infection: benefits for neuropsychological function.

AIDS 12: F65-F70

Ferrando SJ, Rabkin JG, van Gorp W, Lin SH, McElhiney M (2003):

Longitudinal improvement in psychomotor processing speed is associated with potent combination antiretroviral therapy in HIV-1 infection.

J Neuropsychiatry Clin Neurosci 15 (2): 208-214

Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, Gottlieb MH, Volberding PA, Laskin OL, Leedom JM, Groopman JE, Mildvan D, Schooley RT (1987):

The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial.

The New England journal of medicine 317 (4): 185-91

Foudraine NA, Hoetelmans RM, Lange JM, Wolf F de, van Benthem BH, Maas JJ, Keet IP, Portegies P (1998)

Cerebrospinal-fluid HIV-1 RNA and drug concentrations after treatment with lamivudine plus zidovudine or stavudine.

Lancet 351 (9115): 1547-51

Fuchs D, Hausen A, Hengster A, Hengster P, Reibenegger G, Rössler H, Schönitzer D, Schulz T, Unterwegger B, Werner ER, Reissig H, Hinterhuber H, Dierich MP, Wachter H (1987):

Aktiviertes zelluläres Immunsystem und HIV-Infektion; Bedeutung des Neopterin.

Berichte der ÖGKC Jg. 10: 79-86

Galinsky RE, Hoesterey BL, Anderson BD (1990):

Brain and cerebrospinal fluid uptake of zidovudine (AZT) in rats after intravenous injection.

Life Sci 47 (9): 781-8

Gallo RC, Salahuddin SZ, Popovic M, Shearer GM, Kaplan M, Haynes BF, Palker TJ, Redfield R, Oleske J, Safai B (1984):

Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS.

Science 224 (4648): 500-3

Garcia F, Niebla G, Romeu J, Vidal C, Plana M, Ortega M, Ruiz L, Gallart T, Blotet B, Miró JM, Pumarola T, Gatell JM (1999).

Cerebrospinal fluid HIV-1 RNA levels in asymptomatic patients with early stage chronic HIV-1 infection: support for the hypothesis of local virus replication.

AIDS 13 (12): 1491-6

Gartner S (2000):

HIV infection and dementia.

Science 287: 602-604

Gelman BB, Guinto FC (1992):

Morphometry, histopathology, and tomography of cerebral atrophy in the acquired immunodeficiency syndrome.

Annals of neurology 32: 31-40

Gendelman HE, Persidsky Y, Ghorpade A, Limoges J, Stins M, Fiala M, Morrisett R (1997)

The neuropathogenesis of the AIDS dementia complex.

AIDS 11 Suppl A: 35-45

Gendelman HE, Zheng J, Coulter CL, Ghorpade A, Che M, Thylin M, Rubocki R, Persidsky Y, Hahn F, Reinhard J, Swindells S (1998)

Suppression of inflammatory neurotoxins by highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-associated dementia.

The Journal of Infectious Diseases 178: 1000-7

Gendelman HE, Grant I, Sacktor N, McArthur J (2005)

HIV neurocognitive disorders.

In: The neurology of AIDS, Second Edition; Oxford University Press 357-73

Genis P, Jett M, Bernton W, Boyle T, Gelbard HA, Dzenko K, Keane RW, Resnick L, Mizrachi Y, Volsky DJ, Epstein LG, Gendelman HE (1992)

Cytokines and arachidonic metabolites produced during human immunodeficiency virus (HIV)-infected macrophage-astroglia interactions: implications for the neuropathogenesis of HIV disease.

The journal of experimental medicine 176: 1703-1718

Ghani AC, de Wolf F, Ferguson NM, Donnelly CA, Coutinho R, Miedema F, Goudsmit J, Anderson RM (2001)

Surrogate markers for disease progression in treated HIV infection.

Journal of acquired immune deficiency syndromes 28 (3): 226-31

Gisolf EH, Enting RH, Jurriaans S, de Wolf F, van der Ende ME, Hoetelmans RMW, Portegies P, Danner SA (2000)

Cerebrospinal fluid HIV-1 RNA during treatment with ritonavir/saquinavir or ritonavir/saquinavir/stavudine.

AIDS 14 (11): 1583-9

Gisslén M, Norkrans G, Svennerholm B, Hagberg L (1997a)

The effect on human immunodeficiency virus type 1 RNA levels in cerebrospinal fluid after initiation of zidovudine or didanosine.

The Journal of Infectious Diseases 175: 434-7

Gisslén M, Hagberg L, Svennerholm B, Norkrans G (1997b)

HIV-1 RNA is not detectable in the cerebrospinal fluid during antiretroviral combination therapy.

AIDS 11 (9): 1194

Gisslén M, Hagberg L, Fuchs D, Norkrans G, Svennerholm B (1998)

Cerebrospinal fluid viral load in HIV-1-infected patients without antiretroviral treatment.

Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and human Retrovirology 17: 291-295

Gisslén M, Norkrans G, Svennerholm B, Hagberg L (1998a)

HIV-1 RNA detectable with ultrasensitive quantitative polymerase chain reaction in plasma but not in cerebrospinal fluid during combination treatment with zidovudine, lamivudine and indinavir.

AIDS 12 (1): 114-116

Gisslén M, Svennerholm B, Fuchs D, Hagberg L (1998b)

Neurological efficacy of stavudine, zidovudine, and lamivudine.

The Lancet 352: 402-3

Giulian D, Vaca K, Noonan CA (1990)

Secretion of neurotoxins by mononuclear phagocytes infected with HIV-1.

Science 250 (4987): 1593-6

Glass JD, Fedor H, Wesselingh SL, McArthur JC (1995)

Immunocytochemical quantitation of human immunodeficiency virus in the brain: correlations with dementia.

Annals of neurology 38 (5): 755-62

Glynn SL, Yazdanian M (1998)

In vitro blood-brain barrier permeability of nevirapine compared to other HIV antiretroviral agents.

Journal of pharmaceutical sciences 87 (3): 306-10

Goswami KK, Miller RF, Harrison MJ, Hamel DJ, Daniels RS, Tedder RS (1991)

Expression of HIV-1 in the cerebrospinal fluid detected by the polymerase chain reaction and its correlation with central nervous system disease.

AIDS 5 (7): 797-803

Gosztanyi G, Artigas J, Lamperth L, Webster HD (1994)

Human immunodeficiency virus (HIV) distribution in HIV encephalitis: study of 19 cases with combined use of in situ hybridization and immunocytochemistry.

Journal of neuropathology and experimental neurology 53 (5):521-34

- Gottlieb MS**, Schroff R, Schanker HM, Weisman JD, Fan PT, Wolf RA, Saxon A (1981)
Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency.
The New England journal of medicine 305 (24): 1425-31
- Goudsmit J**, Wolters EC, Bakker M, Smit L, van der Noordaa J, Hische EA, Tutuarima JA, van der Helm HJ (1986)
Intrathecal synthesis of antibodies to HTLV-III in patients without AIDS or AIDS related complex.
British medical journal (Clinical research ed.) 292 (6530): 1231-4
- Grafe MR**, Press GA, Berthoty DP, Hesselink JR, Wiley CA (1990)
Abnormalities of the brain in AIDS patients: correlation of post-mortem MR findings with neuropathology.
American journal of neuroradiology 11 (5): 905-11
- Grant I**, Atkinson JH, Hesselink JR, Kennedy CJ, Richman DD, Spector SA, McCutchan JA (1987)
Evidence for early central nervous system involvement in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and other human immunodeficiency virus (HIV) infections. Studies with neuropsychologic testing and magnetic resonance imaging.
Annals of internal medicine 107 (6): 828-36
- Gray F**, Gherardi R, Keohane C, Favolini M, Sobel A, Poirier J (1988)
Pathology of the central nervous system in 40 cases of acquired immune deficiency syndrome (AIDS).
Neuropathology and applied neurobiology 14 (5): 365-80
- Gray F**, Geny C, Dournon E, Fenelon G, Lionnet F, Gherardi R (1991)
Neuropathological evidence that zidovudine reduces incidence of HIV infection of brain.
The Lancet 337: 852-3
- Gray F**, Scaravilli F, Everall I, Cjretien F, An S, Boche D, Adle-Biassette H, Wingertsman L, Durigon M, Hurtel B, Chiodi F, Bell J, Lantos P (1996)
Neuropathology of early HIV-1 infection.
Brain pathology 6 (1): 1-15

- Hagberg L**, Norkrans G, Zanetta JP, Lehmann S, Bergström T (1992)
Cerebrospinal fluid anti-cerebellar soluble lectin antibodies in human immunodeficiency virus type 1 infection.
Journal of Neuroimmunology 36: 245-9
- Hagberg G** (1998)
Stavudine in combination therapies reduces cerebrospinal fluid HIV-1 RNA levels to below detection limit during 3-9 months follow-up.
J Neurovirol 4:353
- Harrison MJG, McArthur JC** (1995)
AIDS and neurology
Edinburgh: Churchill Livingstone
- Haworth SJ**, Christofalo B, Anderson RD, Dunkle LM (1998)
A single-dose study to assess the penetration of stavudine into human cerebrospinal fluid adults.
J Acquir Immune Defic Syndr hum Retrovirol. 17 (3) : 235-8
- Heaton RK**, Grant I, Butters N, White DA, Kirson D, Atkinson JH, McCutchan JA, Taylor MJ, Kelly MD, Ellis RJ (1995)
The HNRC 500 – neuropsychology of HIV infection at different disease stages. HIV Neurobehavioral Research Center.
Journal of the International Neuropsychological Society 1 (3): 231-51
- Heese K**, Hock C, Otten U (1998)
Inflammatory signals induce neurotrophin expression in human microglial cells.
Journal of Neurochemistry 70: 699-707
- Hefter H**, Hömberg V, Lange HW, Freund HJ (1987)
Impairment of rapid movement in Huntington's disease.
Brain, 110: 585-612
- Hefter H**, Hömberg V, Freund H-J (1989)
Quantitative analysis of voluntary and involuntary motor phenomena in Parkinson's disease. Early Diagnosis and Preventive Therapy in Parkinson's Disease.
Przuntek and P. Riederer. Wien, New York, Springer Verlag: 65-73
- Hefter H**, Arendt G, Stremmerl W, Freund HJ (1993)
Motor impairment in Wilson's disease, I: Slowness of voluntary limb movements.
Acta neurological Scandinavia 87 (2): 133-47

Hengge UR, Brockmeyer NH, Esser S, Maschke M, Goos M (1998)

HIV-1 RNA levels in cerebrospinal fluid and plasma correlate with AIDS dementia.

AIDS 12 (7): 818-820

Henry K, Erice A, Tierney C, Balfour H, Fischl MA, Kmack A, Liou SH, Kenton A, Hirsch MS, Phair J, Martinez A, Kahn JO (1998)

A randomized, controlled, double-blind study comparing the survival benefit of four different reverse transcriptase inhibitor therapies (three-drug, two-drug, and alternating drug) for treatment of advanced AIDS.

Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and human Retrovirology 19: 339-49

Heyes MP, Brew BJ, Martin A, Price RW, Salazar AM, Sidtis JJ, Yergey JA, Mouradian MM, Sadler AE, Keilp J, Rubinow D, Markey SP (1991)

Quinolinic acid in cerebrospinal fluid and serum in HIV-1 infection: relationship to clinical and neurological status.

Annals of Neurology 29 (2): 202-9

Heyes MP, Ellis RJ, Ryan L, Childers ME, Grant I, Wolfson T, Archibald S, Jernigan TL, HNRC Group (2001)

Elevated cerebrospinal fluid quinolinic acid levels are associated with region-specific cerebral volume loss in HIV infection.

Brain 124: 1033-42

Hinkin CH, van Gorp WG, Mandelkern MA, Gee M, Satz P, Holston S, Marcotte TD, Evans G, Paz DH, Ropchan JR (1995)

Cerebral metabolic change in patients with AIDS: report of a six-month follow-up using positron-emission tomography.

The journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences 7 (2): 180-7

HIV/AIDS Surveillance in Europe 2005

End-year report 2005; No. 73

Ho DD, Rota TR, Schooley RT, Kaplan JC, Allan JD, Groopman JE, Resnick L, Felsenstein D, Andrews CA, Hirsch MS (1985)

Isolation of HTLV-III from cerebrospinal fluid and neural tissues of patients with neurologic syndromes related to the acquired immunodeficiency syndrome.

The New England journal of medicine 131 (24): 1493-7

Ho DD, Pomerantz RJ, Kaplan JC (1987)

Pathogenesis of infection with human immunodeficiency virus.

The New England journal of medicine 317 (5): 278-86

Hoesterey BL, Galinsky RE, Anderson BD (1991)

Dose dependence in the plasma pharmacokinetics and uptake kinetics of 2',3'-dideoxyinosine into brain and cerebrospinal fluid of rats.

Drug Metab Dispos. 19 (5): 907-12

Hollander H, Levy JA (1987)

Neurologic abnormalities and recovery of human immunodeficiency virus from cerebrospinal fluid.

Annals of internal medicine 106 (5): 692-5

Hughes MD, Johnson VA, Hirsch MS, Bremer JW, Elbeik T, Erice A, Kurtzkes DR, Scott WA, Spector SA, Basgoz N, Fischl MA, D'Aquila RT (1997)

Monitoring plasma HIV-1 RNA levels in addition to CD4⁺ lymphocyte count improves assessment of antiretroviral therapeutic response. ACTG 241 Protocol Virology Substudy Team.

Annals of internal medicine 126 (12): 929-38

Iftimovici E, Rabian C, Burgard M, Peytavin G, Rouzioux C, Viard JP (1998)

Longitudinal comparison of HIV-1 RNA burden in plasma and cerebrospinal fluid in two patients starting triple combination antiretroviral therapy.

AIDS 12 (5): 535-7

Jakobsen J, Gyldensted C, Brun B, Bruhn P, Helweg-Larsen S, Arlien-Søborg P (1989)

Cerebral ventricular enlargement relates to neuropsychological measures in unselected AIDS patients.

Acta neurologica Scandinavica 79 (1): 59-62

Jarvik JG, Hesselink JR, Kennedy C, Teschke R, Wiley C, Spector S, Richman D, McCutchan JA (1988)

Acquired immunodeficiency syndrome. Magnetic resonance patterns of brain involvement with pathologic correlation.

Archives of neurology 45 (7): 731-6

Kappes JC, Saag MS, Shaw GM, Hahn BH, Chopra P, Chen S, Emini EA, McFarland R, Yang LC, Piatak M Jr (1995)

Assessment of antiretroviral therapy by plasma viral load testing: standard and ICD HIV-1 p24 antigen and viral RNA (QC-PCR) assays compared.

Journal of acquired immune deficiency syndromes and human retrovirology: official publication of the International Retrovirology Association 10 (2): 139-49

Karlsen NR, Reinvang I, Frøland SS (1992)

Slowed reaction time in asymptomatic HIV-positive patients.

Acta neurologica Scandinavica 86 (3): 242-6

Kato T, Hirano A, Llena JF, Dembitzer HM (1987)

Neuropathology of acquired immune deficiency syndrome (AIDS) in 53 autopsy cases with particular emphasis on microglial nodules and multinucleated giant cells.

Acta neuropathologica 73 (3): 287-94

Kaul M, Garden GA, Lipton SA (2001)

Pathways to neuronal injury and apoptosis in HIV-associated dementia.

Nature 410: 988-994

Kelder W, McArthur JC, Nance-Sproson T, McClernon D, Griffin DE (1998)

β -chemokines MCP-1 and RANTES are selectively increased in cerebrospinal fluid of patients with human immunodeficiency virus-associated dementia.

Ann Neurol 44: 831-5

Kin K, Kasahara T, Itoh Y, Sakurabayashi I, Kawai T, Morita M (1979)

Beta2-Microglobulin production by highly purified human T and B lymphocytes in cell culture stimulated with various mitogens.

Immunology 36 (1): 47-54

Kleihues P, Leib SL, Strittmatter C, Wiestler OD, Lang W (1991)

HIV encephalopathy: incidence, definition and pathogenesis. Results of a Swiss collaborative study.

Acta pathologica japonica 41 (3): 197-205

Koenig S, Gendelman HE, Orenstein JM, Dal Canto MC, Pezeshkpour GH, Yungbluth M, Janotta F, Aksamit A, Martin MA, Fauci AS (1986)

Detection of AIDS virus in macrophages in brain tissue from AIDS patients with Encephalopathy.

Science (233): 1089-93

Korber BTM, Kunstman KJ, Patterson BK, Furtado M, McEvilly MM, Levy R, Wolinsky SM (1994)

Genetic differences between blood- and brain-derived viral sequences from human immunodeficiency virus type 1-infected patients: evidence of conserved elements in the V3 region of the envelope protein of brain-derived sequences.

Journal of virology 68 (11): 7467-7481

Kravcik S, Gallicano K, Roth V, Cassol S, Hawley-Foss N, Badley A, Cameron DW (1999)

Cerebrospinal fluid HIV RNA and drug levels with combination ritonavir and saquinavir.

Journal of acquired immune deficiency syndromes 21 (5): 371-5

Krebs FC, Ross H, mcAllister J, Wigdahl B (2000)

HIV-I-associated central nervous system dysfunction.

Advances in pharmacology 49: 315-85

Krivine A, Force G, Servan J, Cabée AE, Rozenberg F, Dighiero L, Marguet F, Lebon P (1999)

Measuring HIV-1 RNA and interferon- α in the pathogenesis of AIDS dementia complex.

Journal of NeuroVirology 5: 500-6

Kure K, Lyman WD, Weidenheim KM, Dickson DW (1990)

Cellular localization of an HIV-1 antigen in subacute AIDS encephalitis using an improved double-labeling immunohistochemical method.

American Journal of Pathology 136 (5): 1085-92

Lanier ER, Sturge G, McClernon D, Brown S, Halman M, Sacktor N, McArthur J, Atkinson JH, Clifford D, Price RW, Simpson D, Torres G, Catalan J, Marder K, Power C, Hall C, Romero C, Brew B (2001)

HIV-1 reverse transcriptase sequence in plasma and cerebrospinal fluid of patients with AIDS dementia complex treated with abacavir.

AIDS 15: 747-51

Letendre SL, Capparelli EV, Ellis RJ, McCutchan JA, The HIV Neurobehavioral Research Center Group (2000)

Indinavir population pharmacokinetics in plasma and cerebrospinal fluid.

Antimicrobial agents and chemotherapy 44 (8): 2173-5

Letendre SL, McCutchan JA, Childers ME, Woods SP, Lazzaretto D, Heaton RK, Grant I, Ellis RJ (2004)

Enhancing antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus cognitive disorders.

Annals of neurology 56 (3): 416-23

Letendre S, Capparelli E, Best B, Clifford D, Collier A, Gelman B, McArthur J, McCutchan J, Simpson D, Ellis R, CHARTER Group (2006)

Better antiretroviral penetration into the central nervous system is associated with lower CSF viral load.

CROI 2006: abstract no.74

Letendre S, Marquie-Beck J, Capparelli E, Best B, Clifford D, Collier AC, Gelman B, McArthur JC, McCutchan JA, Morgello S, Simpson D, Grant I, Ellis RJ, CHARTER Group (2008)

Validation of the CNS penetration-effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into the central nervous system.

Arch Neurol 65 (1): 65-70

Levy JA, Shimabukuro J, Hollander H, Mills J, Kaminsky L (1985)

Isolation of AIDS-associated retroviruses from cerebrospinal fluid and brain of patients with neurological symptoms.

Lancet 2 (8455): 586-8

Liu Y, Jones M, Hingtgen CM, Bu G, Larabee N, Tanzi RE, Moir RD, Nath A, HeJJ (2000)

Uptake of HIV-1 tat protein mediated by low-density lipoprotein receptor-related protein disrupts the neuronal metabolic balance of the receptor ligands.

Nature medicine 6 (12): 1380-7

Lyles RH, Muñoz A, Yamashita TE, Bazmi H, Detels R, Rinaldo CR, Margolick JB, Phair JP, Mellors JW (2000)

Natural history of human immunodeficiency virus type 1 viremia after seroconversion and proximal to AIDS in a large cohort of homosexual men. Multicenter AIDS Cohort Study.

The Journal of infectious diseases 181 (3): 872-80

Major EO, Rausch D, Marra C, Clifford D (2000)

HIV-associated dementia.

Science 288: 240-2

- Marra CM**, Lockhart D, Zunt JR, Perrin M, Coombs RW, Collier AC (2003)
Changes in CSF and plasma HIV-1 RNA and cognition after starting potent antiretroviral therapy.
Neurology 60 (8): 1388-90
- Marshall DW**, Brey RL, Cahill WT, Houk RW, Zajac RA, Boswell RN (1988)
Spectrum of cerebrospinal fluid findings in various stages of human immunodeficiency virus infection.
Arch Neurol 45: 945-58
- Marshall DW**, Brey RL, Butzin CA, Lucey DR, Abbadessa SM, Boswell RN (1991)
CSF changes in a longitudinal study of 124 neurologically normal HIV-1-infected U.S. Air force personnel.
Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes 4 (8): 777-81
- Martin C**, Albert J, Hansson p, Pehrsson PO, Link H, Sönnnerborg A (1998)
Cerebrospinal fluid mononuclear cell counts influence CSF HIV-1 RNA levels.
Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology 17: 214-9
- Martin C**, Sönnnerborg A, Svensson JO, Stähle L (1999)
Indinavir-based treatment of HIV-1 infected patients: efficacy in the central nervous system.
AIDS 13 (10): 1227-32
- Masdeu JC**, Yudd A, van Heertum RL, Grundman M, Hriso E, O'Connell RA, luck D, Camli U, King LN (1991)
Single-photon emission computed tomography in human immunodeficiency virus encephalopathy: a preliminary report.
Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine 32 (8): 1471-5
- Masliah E**, Achim CL, Ge N, DeTeresa R, Terry RD, Wiley CA (1992)
Spectrum of human immunodeficiency virus-associated neocortical damage.
Ann Neurol 32: 321-9
- Masliah E**, Ge N, Mucke L (1996)
Pathogenesis of HIV-1 associated neurodegeneration.
Critical reviews in neurobiology 10 (1): 57-67

Mastroianni CM, Liuzzi GM, Vullo V, Jirillo E, Delia S, Ricco P (1991)

Detection of cerebrospinal fluid antibodies against myelin basic protein in patients with AIDS demetia komplex.

Molecular and chemical neuropathology 14: 227-36

Mayeux R, Stern Y, Tang MX, Todak G, Marder K, Sano M, Richards M, Stein Z, Erhardt AA, Gorman JM (1993)

Mortality risks in gay men with human immunodeficiency virus infection and cognitive impairment.

Neurology 43 (1): 176-82

McArthur JC, Cohen BA, Farzedegan H, Cornblath DR, Selnes OA, Ostrow D, Johnson RT, Phair J, Polk BF (1988)

Cerebrospinal fluid abnormalities in homosexual men with and without neuropsychiatric findings.

Ann Neurol 23 (suppl): 34-7

McArthur JC, Nance-Sproson TE, Griffin DE, Hoover D, Selnes OA, Miller EN, Margolick JB, cohen BA, Farzadegan H, Saah A (1992)

The diagnostic utility of elevation in cerebrospinal fluid β_2 -microglobulin in HIV-1 dementia.

Neurology 42: 1707-12

McArthur JC, Hoover DR, Bacellar H, Miller EN, Cohen BA, Becker JT, Graham NM, McArthur JH, Selnes OA, Jacobson LP (1993)

Dementia in AIDS patients: incidence and risk factors. Multicenter AIDS cohort study.

Neurology 43 (11): 2245-52

McArthur JC, McClernon DR, Cronin MF, Nance-Sproson TE, Saah AJ, St Clair M, Lanier ER (1997)

Relationship between human immunodeficiency virus-associated dementia and viral load in cerebrospinal fluid and brain.

Ann Neurol 42: 689-98

Mellors JW, Rinaldo CR, Gupta P, White RM, Todd JA, Kingsley LA (1996)

Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma.

Science 272 (5265): 1167-70

Mellors JW, Muñoz A, Giorgi JV, Margolick JB, Tassoni CJ, Gupta P, Kinglsey LA, Todd JA, Saah AJ, Detels R, Phair JP, Rinaldo CR (1997)

Plasma viral load and CD4⁺ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection.
Annals of internal medicine 126 (12): 946-54

Michaels J, Sharer LR, Epstein LG (1988)

Human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection of the nervous system: a review.
Immunodeficiency reviews 1 (1): 71-104

Montagnier L (1985)

Lymphadenopathy-associated virus: from molecular biology to pathogenicity.
Annals of internal medicine 103 (5): 689-93

Morris L, Silber E, Sonnenberg P, Eintracht S, Nyoka S, Lyons SF, Saffer D, Koornhof H, Martin DJ (1998)

High human immunodeficiency virus type 1 RNA load in the cerebrospinal fluid from patients with lymphocytic meningitis.
The Journal of infectious diseases 177: 473-6

Nath A, Jankovic J, Pettigrew LC (1987)

Movement disorders and AIDS.
Neurology 37 (1): 37-41

Nath A, Jankovic J (1989)

Motor disorders in patients with human immunodeficiency virus infection.
Progress in AIDS pathology 1: 159-66

Navia BA, Jordan BD, Price RW (1986a)

The AIDS dementia complex: I. Clinical features
Annals of neurology 19: 517-24

Navia BA, Cho ES, Petito CK, Price RW (1986b)

The AIDS dementia complex: II. Neuropathology.
Annals of neurology 19 (6): 525-35

Navia BA, Price RW (1987)

The acquired immunodeficiency syndrome dementia complex as the presenting or sole manifestations of human immunodeficiency virus infection.
Archives of neurology 44 (1): 65-9

Nicholas RS, Stevens S, Wing MG, Compston DA (2002)

Microglia-derived IGF-2 prevents TNF-alpha induced death of mature oligodendrocytes in vitro.

Journal of neuroimmunology 124 (1-2): 36-44

Nottet HSLM, Gendelman HE (1995)

Unraveling the neuroimmune mechanisms for the HIV-1-associated cognitive/motor complex.

Immunology Today 16 (9): 441-8

O'Brian WA (1994)

Genetic and biologic basis of HIV-1 neurotropism.

HIV, AIDS and the brain, edited by R.W. Price and S.W. Perry. Raven Press, Ltd., New York

Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, Aschman Dj, Holmberg SD (1998)

Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators.

The New England journal of medicine 338 (13): 83-60

Peeters MF, Colebunders RL, van den Abbeele K, nys PC, Goeman J, Colans p, Geerts Y, van der Groen G (1995)

Comparison of human immunodeficiency virus biological phenotypes isolated from cerebrospinal fluid and peripheral blood.

Journal of medical virology 47:92-6

Perelson AS, Essunger P, Cao Y, Vesanen M, Hurley A, Saksela K, Markowitz M, Ho DD (1997)

Decay characteristics of HIV-1-infected compartments during combination therapy.

Nature 387 (6629): 188-91

Phillips AN, CASCADE Collaboration (2004)

Short-term risk of AIDS according to current CD4⁺ cell count and viral load in antiretroviral drug-naïve individuals and those treated in the monotherapy era.

AIDS 18 (1):51-8

Piatak M, Saag MS, Yang LC, Clark SJ, Kappes JC, Luk KC, Hahn BH, Shaw GM, Lifson JD (1993)

High levels of HIV-1 in plasma during all stages of infection determined by competitive PCR.

Science 259 (5102): 1749-54

Podraza AM, Bornstein RA, Whitacre CC, Para MF, Fass RJ, Rice RR Jr, Nasrallah HA (1994)

Neuropsychological performance and CD4⁺ levels in HIV-1 asymptomatic infection. Journal of clinical and experimental neuropsychology: official journal of the International Neuropsychological Society 16 (5): 777-83

Pohl P, Vogl G, Fill H, Rössler H, Zangerle R, Gerstenbrand F (1988)

Single photon emission computed tomography in AIDS dementia complex.

Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine 29 (8): 1382-6

Pohl P, Riccabona G, Hilty E, Deisenhammer F, Rössler H, Hangerle R, Gerstenbrand F (1992)

Double-tracer SPECT in patients with AIDS encephalopathy: a comparison of 123I-IMP with 99Tcm-HMPAO.

Nuclear medicine communications 13 (8): 586-92

Portegies P, Epstein LG, Hung STA, de Gans J, Goudsmit J (1989a)

Human immunodeficiency virus type 1 antigen in cerebrospinal fluid.

Arch Neurol 46:261-4

Portegies P, de Gans J, Lange JM, Derix MM, Speelman H, Bakker M, Danner SA, Goudsmit J (1989b)

Declining incidence of AIDS dementia complex after introduction of zidovudine treatment.

BMJ (Clinical research ed.) 299 (6803): 819-21

Portegies P (1995)

Review of antiretroviral therapy in the prevention of HIV-related AIDS dementia complex (ADC).

Drugs 49 Suppl 1: 25-31; discussion 38-40

Power C, McArthur JC, Johnson RT, Griffin DE, Glass JD, Perryman S, Chesebro B (1994)

Demented and nondemented patients with AIDS differ in brain-derived human immunodeficiency virus type 1 envelope sequences.

Journal of Virology 68 (7):4643-9

Pratt RD, Nichols S, McKinney N, Kwok S, Danker WM, Spector SA (1996)

Virologic markers of human immunodeficiency virus type 1 in cerebrospinal fluid of infected children.

The Journal of Infectious Diseases 174: 288-93

Price RW, Brew B, Sidtis J, Rosenblum M, Scheck AC, Cleary P (1988)

The brain in AIDS: central nervous system HIV-1 infection and AIDS dementia complex.

Science 239: 586-92

Price RW (1994)

Understanding the AIDS dementia complex (ADC). The challenge of HIV and its effects on the central nervous system.

Research publications – Association for Research in Nervous and Mental Disease 72: 1-45

Price RW, Strapans S (1997)

Measuring the “viral load” in cerebrospinal fluid in human immunodeficiency virus infection: window into brain infection?

Annals of Neurology 42 (5): 675-8

Price RW, Yiannoutsos CT, Clifford DB, Zaborski L, Tselis A, Sidtis JJ, Cohen B, Hall CD, Erice A, Henry K, for the AIDS Clinical Trial Group and Neurological AIDS Research Consortium study team (1999)

Neurological outcomes in late HIV infection: adverse impact of neurological impairment on survival and protective effect of antiviral therapy.

AIDS 13 (13): 1677-85

Price RW (2000)

The two faces of HIV infection of cerebrospinal fluid.

Trends in Microbiology 8 (9): 387-90

Price RW, Paxinos EE, Grant RM, Drews B, Nilsson A, Hoh R, Hellmann NS, Petropoulos CJ, Deeks SG (2001)

Cerebrospinal fluid response to structured treatment interruption after virological failure.

AIDS 15 (10): 1251-9

Quasney MW, Zhang Q, Sargent S, Mynatt M, Glass J, McArthur J (2001)

Increased frequency of the tumor necrosis factor- α 308 a allele in adults with human immunodeficiency virus dementia.

Ann Neurol 50 (2): 157-62

Resnik L, diMarzo-Veronese F, Schüpbach J, Tourtellotte WW, Ho DD, Müller F, Shapshak P, Vogt M, Groopman je, Markham PD (1985)

Intra-blood-brain-barrier synthesis of HTLV-III-specific IgG in patients with neurologic symptoms associated with AIDS of AIDS-related complex.

The New England journal of medicine 313 (24): 1498-504

Resnik L, Berger JR, Shapshak P, Tourtellotte WW (1988)

Early penetration of the blood-brain-barrier by HIV.

Neurology 38: 9-14

Robert Koch Institut (2008)

HIV-Infektion und AIDS-Erkrankungen in Deutschland. Aktuelle epidemiologische Daten (Stand vom 01.03.2008)

Epidemiologisches Bulletin, Sonderausgabe A vom 02.Mai 2008

Robert Koch Institut (2009)

Zum Verlauf der HIV Epidemie in Deutschland bis Ende 2009

Epidemiologisches Bulletin, 30. November 2009/Nr. 48

Robertson K, Fiscus S, Kapoor C, Robertson W, Schneider G, Shepard R, Howe L, Silva S, Hall C (1998)

CSF, plasma viral load and HIV associated dementia.

Journal of NeuroVirology 4: 90-4

Rolinski B, Bogner JR, Sadri I, Wintergerst U, Goebel FD (1997)

Absorption and elimination kinetics of zidovudine in the cerebrospinal fluid in HIV-1-infected patients.

J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol. 15 (3) : 192-7

Rosci MA, Pigorini F, Bernabei A, Pau FM, Volpini V, Merigliano DE, Meligrana MF (1992)

Methods for detecting early signs of AIDS dementia complex in asymptomatic HIV-1-infected subjects.

AIDS 6 (11): 1309-16

Rostasy K, Monti L, Yiannoutsos C, Kneissl M, Bell J, Kemper TL, Hedreen JC, Navia BA (1999)

Human immunodeficiency virus infection, inducible nitric oxide synthase expression, and microglial activation: pathogenetic relationship to the acquired immunodeficiency syndrome dementia complex.

Annals of neurology 46 (2): 207-16

Rottenberg DA, Moeller JR, Strother SC, Sidtis JJ, Navia BA, Dhawan V, Ginos JZ, Price RW (1987)

The metabolic pathology of the AIDS dementia complex.

Annals of neurology 22 (6): 700-6

Rottenberg DA, Sidtis JJ, Strother SC, Schaper KA, Anderson JR, Nelson Mj, Price RW (1996)

Abnormal cerebral glucose metabolism in HIV-1 seropositive subjects with and without dementia.

J Nucl Med 37: 1133-41

Royal III W, Selnes OA, Concha M, Nance-Sproson TE, McArthur JC (1994)

Cerebrospinal fluid human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) p24 antigen levels in HIV-1-related dementia.

Ann Neurol 36: 32-9

Rubinow DR, Berrettini CH, Brouwers P, Lane HC (1988)

Neuropsychiatric consequences of AIDS.

Annals of neurology 23 suppl: 24-6

Saag MS, Holodniy M, Kuritzkes DR, O'Brien WA, Coombs R, Poscher ME, Jacobsen DM, Shaw GM, Richman DD, Volberding PA (1996)

HIV viral load markers in clinical practice.

Nature medicine 2 (6): 625-9

Sacktor N, Prohovnik I, van Heertum RL, Dooneief G, Gorman J, Marder K, Todak G, Stern Y, Mayeux R (1995)

Cerebral single-photon emission computed tomography abnormalities in human immunodeficiency virus type 1-infected gay men without cognitive impairment.

Archives of neurology 52 (6): 607-11

Sacktor NC, Bacellar H, Hoover DR, Nance-Sproson TE, Selnes OA, Miller EN, Dal Pan GJ, Kleeberger C, Brown A, Saah A, McArthur JC (1996)

Psychomotor slowing in HIV infection: a predictor of dementia, AIDS and death.

Journal of NeuroVirology 2: 404-10

Sacktor NC, Lyles RH, Skolasky RL, Anderson DE, McArthur JC, McFarlane G, Selnes OA, Becker JT, Cohen B, Wesch J, Miller EN for the Multicenter AIDS Cohort Study (MACS) (1999)

Combination antiretroviral therapy improves psychomotor speed performance in HIV-seropositive homosexual men.

Neurology 52 (8): 1640-7

Sacktor NC, Skolasky RL, Lyles RH, Esposito D, Selnes OA, McArthur JC (2000)

Improvement in HIV-associated motor slowing after antiretroviral therapy including protease inhibitors.

Journal of NeuroVirology 6: 84-8

Sacktor NC, Tarwater PM, Skolasky RL, McArthur JC, Selnes OA, Becker J, Cohen B, Miller EN, for the Multicenter AIDS Cohort Study (MACS) (2001)

CSF antiretroviral drug penetrance and the treatment of HIV-associated psychomotor slowing.

Neurology 57: 542-4

Sadler M, Al-Shahi R, Weeks P, Nelson MR, Gazzard BG (1998)

Clinical utility of PCR on cerebrospinal fluid for the diagnosis and management of HIV neurological complications.

AIDS 12 (17): 2352-3

Savio T, Levi G (1993)

Neurotoxicity of HIV coat protein gp120, NMDA receptors, and protein kinase C: a study with rat cerebellar granule cell cultures.

Journal of neuroscience research 34 (3): 265-72

Schmid P, Conrad A, Syndulko K, Singer EJ, Handley D, Li X, Tao G, Fahy-Chandon B, Tourtellotte W (1994)

Quantifying HIV-1 proviral DNA using the polymerase chain reaction on cerebrospinal fluid and blood of seropositive individuals with and without neurologic abnormalities.

Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes 7 (8): 777-88

Schmitt FA, Bigley JW, McKinnis R, Logue PE, Evans RW, Drucker JL (1988)

Neuropsychological outcome of zidovudine (AZT) treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex.

The New England journal of medicine 319 (24): 1573-8

Selnes OA, Galai N, Bacellar H, Miller EN, Becker JT, Wesch J, van Gorp W, McArthur JC (1995)

Cognitive performance after progression to AIDS: a longitudinal study from the Multicenter AIDS Cohort Study.

Neurology 45(2): 267-75

Shaunak S, Albright RE, Klotman ME, Henry SC, Bartlett JA, Hamilton JD (1990)

Amplification of HIV-1 provirus from cerebrospinal fluid and its correlation with neurologic disease.

The Journal of Infectious Diseases 161:1068-72

Shaw GM, Harper ME, Hahn BH, Epstein LG, Gajdusek DC, Price RW, Nacia BA, Petito CK, O'Hara CJ, Groopman JE (1985)

HTLV-III infection in brains of children and adults with AIDS encephalopathy.

Science 227 (4683): 177-82

Shi B, Raina J, Lorenzo A, Busciglio J, Gabuzda D (1998)

Neuronal apoptosis induced by HIV-1 Tat protein and TNA-alpha: potentiation of neurotoxicity mediated by oxidative stress and implications for HIV-1 dementia.

Journal of neurovirology 4 (3): 281-90

Sidtis JJ, Gatsonis C, Price RW, Singer EJ, Collier AC, Richman DD, Hirsch MS, Schaerf FW, Fischl MA, Kiebertz K (1993)

Zidovudine treatment of the AIDS dementia complex: results of a placebo-controlled trial. AIDS Clinical Trials Group.

Annals of neurology 33 (4): 343-9

Simpson DM, Tagliati M (1994)

Neurologic manifestations of HIV infection.

Journal of internal medicine 121 (10): 769-85

Singer EJ, Sydulko K, Fahy-Chandon BN, Shapshak P, Resnick L, Schmid P, Conrad AJ, Tourtellotte WW (1994)

Cerebrospinal fluid p24 antigen levels and intrathecal immunoglobulin G synthesis are associated with cognitive disease severity in HIV-1.

AIDS 8 (2): 197-204

Snider WD, Simpson DM, Nielsen S, Gold JWM, Metroka CE, posner JB (1983)

Neurological complications of acquired immune deficiency syndrome. Analysis of 50 patients.

Ann Neurol 14: 403-18

Sönnerborg A, Johansson B, Strannegård O (1991)

Detection of HIV-1 DNA and infectious virus in cerebrospinal fluid.

AIDS research and human retroviruses 7 (4): 369-73

Spector SA, Hsia K, Pratt D, Lathey J, McCutchan JA, Alcaraz JE, Atkinson JH, Gulevich S, Wallace M, Grant I, and the HIV Neurobehavioral Research Center Group (1993)

Virologic markers of human immunodeficiency virus type 1 in cerebrospinal fluid.

The Journal of Infectious Diseases 168: 68-74

Spudich SS, Nilsson AC, Lollo ND, Liegler TJ, Petropoulos CJ, Deeks SG, Paxinos EE, Price RW (2005)

Cerebrospinal fluid HIV infection and pleocytosis: relation to systemic infection and antiretroviral treatment.

BMC Infectious Diseases 5: 89

Ståhle L, Martin C, Svensson JO, Sönnerborg A (1997)

Indinavir in cerebrospinal fluid of HIV-1-infected patients.

Lancet 350: 1823

Strapans S, Marlowe N, Glidden K, Novakovic-Agopian T, Grant RM, Heyes M, Aweeka F, Deeks S, Price RW (1999)

Time course of cerebrospinal fluid responses to antiretroviral therapy: evidence for variable compartmentalization of infection.

AIDS: 13 (9): 1051-61

- Takahashi K**, Wesselingh SL, Griffin DE, McArthur JC, Johnson RT, Glass JD (1996)
Localization of HIV-1 in human brain using polymerase chain reaction/in situ hybridization and immunocytochemistry.
Ann Neurol 39: 705-11
- Tashima KT**, Caliendo AM, Ahmad M, Gormley JM, Fiske WD, Brennan JM, Flanigan TP (1999)
Cerebrospinal fluid human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) suppression and Efavirenz drug concentrations in HIV-1-infected patients receiving combination therapy.
The Journal of Infectious Diseases 180: 862-4
- Teo I**, Veryard C, Barnes H, an SF, Jones M, Lantos PL, Luthert P, Shaunak S (1997)
Circular forms of unintegrated human immunodeficiency virus type 1 DNA and high levels of viral protein expression: association with dementia and multinucleated giant cells in the brain of patients with AIDS.
Journal of Virology 71 (4): 2928-33
- Toggas SM**, Masliah E, Rockenstein EM, Rall GF, Abraham CR, Mucke L (1994)
Central nervous system damage produced by expression of the HIV-1 coat protein gp120 in transgenic mice.
Nature 367 (6459): 188-93
- Tozzi V**, Narciso P, Galgani S, Sette P, Balestra P, Gerace C, Pau FM, Pigorini F, Volpini V, Camporiondo MP (1993)
Effects of zidovudine in 30 patients with mild to end-stage AIDS dementia complex.
AIDS 7 (5): 683-92
- Tozzi V**, Balestra P, Galgani S, Narciso P, Ferri F, Sebastiani G, D'Amato C, Africano C, Pigorini F, Pau FM, de Felini A, Benedetto A (1999)
Positive and sustained effects of highly active antiretroviral therapy on HIV-1-associated neurocognitive impairment.
AIDS 13 (14): 1889-97
- Tran DYR**, Mamo H, Cervoni J, Caulin C, Saimot AC (1990)
Disturbances in the cerebral perfusion of human immune deficiency virus-1 seropositive asymptomatic subjects: a quantitative tomography study of 18 cases.
Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine 31 (19): 1601-7

Trenkwalder C, Straube A, Paulus W, Krafczyk S, Schielke E, Einhäupl KM (1992)

Postural imbalance: an early sign in HIV-1 infected patients.

European archives of psychiatry and clinical neuroscience 241 (5): 267-72

UNAIDS and WHO 2008

Report on the global AIDS epidemic. AIDS epidemic update: December 2009.

WHO Library: ISBN 978 92 9173 832 8; UNAIDS/09.36E / JC1700E

Vago L, Castagna A, Lazzarin A, Trabattoni G, Cinque P, Costanzi G (1993)

Reduced frequency of HIV-induced brain lesions in AIDS patients treated with zidovudine.

Journal of acquired immune deficiency syndromes 6 (1): 42-5

van Gorp WG, Miller EN, Satz P, Visscher B (1989)

Neuropsychological performance in HIV-1 immunocompromised patients. A preliminary report.

Journal of clinical and experimental neuropsychology: official journal of the International Neuropsychological Society 11 (5): 763-73

van Gorp WG, Mandelkern MA, Gee M, Hinkin CH, Stern CE, Paz DK, Dixon W, Evans G, Flynn F, Frederick CJ, Ropchan JR, Blahd WH (1992)

Cerebral metabolic dysfunction in AIDS: findings in a sample with and without dementia.

Journal of Neuropsychiatry 4 (3): 280-7

Vazeux R (1991)

AIDS encephalopathy and tropism of HIV for brain monocytes/macrophages and microglial cells.

Pathobiology 59: 214-8

von Giesen HJ, Hefter H, Jablonowski H, Arendt G (2000a)

HAART is neuroprophylactic in HIV-1 infection.

Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes 23 (5): 380-5

von Giesen HJ, Antke C, Hefter H, Weserski F, Seitz RJ, Arendt G (2000b)

Potential time course of human immunodeficiency virus type 1-associated minor motor deficits.

Arch Neurol 57: 1601-7

- von Giesen HJ**, Wittsack HJ, Wenserski F, Köller H, Hefter H, Arendt G (2001)
Basal ganglia metabolite abnormalities in minor motor disorders associated with human immunodeficiency virus type 1.
Arch Neurol 58: 1281-6
- von Giesen HJ**, Adams O, Köller H, Arendt G (2005)
Cerebrospinal fluid HIV viral load in different phases of HIV-associated brain disease.
J Neurol 252: 801-807
- Wain-Hobson S** (1997)
Down or out in blood and lymph?
Nature 387: 123-4
- Wang Y**, Sawchuk RJ (1995)
Zidovudine transport in the rabbit brain during intravenous and intracerebroventricular infusion.
J Pharm Sci 84 (7): 871-6
- Wei X**, Ghosh SK, Taylor ME, Johnson VA, Emini EA, Deutsch P, Lifson JD, Bonhoeffer S, Nowak MA, Hahn BH (1995)
Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection.
Nature 373 (6510): 117-22
- Wesselingh SL**, Power C, Glass JD, Tyor WR, McArthur JC, Farber JM, Griffin JW, Griffin DE (1993)
Intracerebral cytokine messenger RNA expression in acquired immunodeficiency syndrome dementia.
Ann Neurol 33:576-82
- White DA**, Heaton RK, Monsch AU (1995)
Neuropsychological studies of asymptomatic human immunodeficiency virus-type-1 infected individuals. The HNRC Group. HIV Neurobehavioral Research Center.
Journal of the International Neuropsychological Society: JINS 1 (3): 304-15
- Wiley CA**, Schrier RD, Nelson JA, Lampert PW, Oldstone MBA (1986)
Cellular localization of human immunodeficiency virus infection within the brains of acquired immune deficiency syndrome patients.
Proc Natl Acad. Sci USA 83: 7089-93
- Wiley CA**, Baldwin M, Achim CL (1996)
Expression of HIV regulatory and structural mRNA in the central nervous system.
AIDS 10 (8): 843-7

- Wiley CA**, Soontornniyomkij V, Radhakrishnan L, Masliah E, Mellors j, Hermann SA, Dailey P, Achim CL (1998)
Distribution of brain HIV load in AIDS.
Brain pathology 8 (2): 277-84
- Wilkie FL**, Eisdorfer C, Morgan R, Loewenstein DA, Szapocznik J (1990)
Cognition in early human immunodeficiency virus infection.
Archives of neurology 47 (4): 433-40
- Wong JK**, Ignacio CC, Torriani F, Havlir D, Fitch NjS, Richman DD (1997)
In vivo compartmentalization of human immunodeficiency virus: evidence from the examination of pol sequences from autopsy tissues.
Journal of Virology 71 (3): 2059-71
- Yamada M**, Zurbriggen A, Oldstone MBA, Fujinami RS (1991)
Common immunologic determinant between human immunodeficiency virus type 1 gp41 and astrocytes.
Journal of Virology 65 (3): 1370-6
- Yang Z**, Brundage RC, Barbhैया RH, Sawchuk RJ (1997)
Microdialysis studies of the distribution of stavudine into the central nervous system in the freely-moving rat.
Pharm Res. 14 (7): 865-72
- Yarchoan R**, Berg G, Brouwers P, Fischl MA, Spitzer AR, Wichman A, Grafman J, Thomas RV, Safai B, Brunetti A (1987)
Response of human-immunodeficiency-virus-associated neurological disease to 3' azido-3'-deoxythymidine.
Lancet 1 (8525): 132-5
- Yazdani M**, Ratigan S, Joseph D, Silverstein H, Riska p, Johnstone JN, Richter I, Norris S, Hattox S, Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., Ridgefield, CT (1997)
Nevirapine, a nonnucleoside RT inhibitor, readily permeates the blood brain barrier.
Conf Retroviruses Opportunistic Infect, 4th: 169 (abstract no. 567)
- Yilmaz A**, Fuchs D, Hagberg L, Nillroth U, Stähle L, svensson JO, Gisslén M (2006)
Cerebrospinal fluid HIV-1 RNA, intrathecal immunoactivation, and drug concentrations after treatment with a combination of saquinavir, Nelfinavir, and two nucleoside analogues: the M61022 study.
BMC Infectious Diseases 6: 63

Zeev-Brann AB, Lazarov-Spiegler O, Brenner T, Schwartz M (1998)

Differential effects of central and peripheral nerves on macrophages and microglia.

Glia 23 (3): 181-90

Zheng J, Thylin MR, Ghorpade A, Xiong H, Persidsky Y, Cotter R, Niemann D, Che M, Zeng YC, Gelbard HA, Shepard RB, Swartz Jm, Gendelman HE (1999)

Intracellular CXCR4 signaling, neuronal apoptosis and neuropathogenic mechanism of HIV-1-associated dementia.

Journal of neuroimmunology 98 (2): 185-200

Zheng J, Thylin MR, Cotter RL, Lopez AL, Ghorpade A, Persidsky Y, Xiong H, Leisman GB, Che MH, Gendelman HE (2001)

HIV-1 infected and immune competent mononuclear phagocytes induce quantitative alterations in neuronal dendritic arbour: relevance for HIV-1-associated dementia.

Neurotoxicity research 3 (5): 443-59

Zheng J, Thylin MR; Persidsky Y, Williams CE, Cotter RL, Zink W, Ryan L, Ghorpade A, Lewis K, Gendelman HE (2001)

HIV-1 infected immune competent mononuclear phagocytes influence the pathways to neuronal demise.

Neurotoxicity research 3 (5): 461-84

Zhou XJ, Havlir DV, Richman DD, Acosta EP, Hirsch M, Collier AC, Tebas P, Sommadossi JP and the AIDS Clinical Trials Group Study 343 Investigators (2000)

Plasma population pharmacokinetics and penetration into cerebrospinal fluid of Indinavir in combination with zidovudine and maivudine in HIV-1-infected patients.

AIDS 14 (18): 2869-76

Zink MC, Suryanarayana K, Mankowski JL, Shen A, Piatak M, Spelman JP, Carter DL, Adams RJ, Lifson JD, Clements JE (1999)

High viral load in the cerebrospinal fluid and brain correlates with severity of simian immunodeficiency virus encephalitis.

Journal of Virology 73 (12): 10480-8

Lebenslauf

Name	Heike Ebel geb. am 31.12.1968 in Bochum
Staatsangehörigkeit	deutsch
Familienstand	verpartnerschaftlicht
Konfession	evangelisch
Eltern	Reinhard Ebel und Christa Ebel, geb. Rolef
Schulbildung	
1975 - 1979	Grundschule Südfeldmark, Bochum-Wattenscheid
1979 - 1988	Hellweg-Gymnasium, Bochum-Wattenscheid
August –November 1985	Brewster Highschool, New York
Berufsausbildung	
August 1988 - Januar 1991	Ausbildung zur Industriekauffrau Fa. Steilmann, Bochum-Wattenscheid
Berufliche Tätigkeit	
Januar 1991 - März 1994	Kaufmännische Angestellte Fa. Nienhaus & Luig, Gelsenkirchen-Buer
Medizinstudium	
Oktober 1993 - März 1996	Ruhr-Universität Bochum
März 1996 - Oktober 1996	Universität GH Essen
Oktober 1996 - November 2001	Heinrich-Heine-Universität-Düsseldorf
Ärztliche Tätigkeit und Qualifikationen	
Februar 2002 – Dezember 2006	Ärztin im Praktikum und Assistenzärztin, Anästhesiologie, Lukaskrankenhaus Neuss
Januar 2007 – Oktober 2009	Assistenzärztin, Anästhesiologie Herzzentrum Essen GmbH
November 2009 bis jetzt	Assistenzärztin, Anästhesiologie Helios Klinikum Krefeld
Dezember 2008	Fachärztin für Anästhesiologie
Mai 2009	European Diploma in Anaesthesiology and Intensive Care (D.E.S.A)

Duisburg, 11.April 2010

Heike Ebel

Darstellung des Verlaufs von Neuro-AIDS anhand der HIV-Liquorviruslast und motorischer Defizite

In der vorliegenden Untersuchung wurde an 71 HIV-positiven bzw. AIDS-Patienten/-innen aus der Neuro-HIV-Ambulanz der Heinrich-Heine-Universitätsklinik Düsseldorf, die regelmäßige Motoriktestungen im Abstand von 3-6 Monaten durchliefen, zu verschiedenen Zeitpunkten im Verlauf ihrer HIV-Erkrankung Liquorproben entnommen und diese auf die Höhe der HIV-1-Liquorviruslast untersucht. Die Beziehung von Plasma- und Liquorviruslast zueinander und dieser beiden Werte zu den neuropsychologisch/neurophysiologisch motorischen Befunden wurde analysiert.

Es ließ sich ein multiphasischer Verlauf der neurologischen HIV-Infektion erkennen, der mit einer kontinuierlich fortschreitenden neurophysiologischen Verschlechterung der Patienten/-innen, einherging. Die Liquorviruslast korrelierte jedoch nicht in allen Phasen der Erkrankung mit der psychomotorischen Verlangsamung. Bei vielen Patienten/-innen ließen sich frühzeitig und zum Teil über Jahre hinweg HI-Viren im Liquor nachweisen, ohne dass es zu neuropsychologischen Defiziten kam. Es konnte allerdings bei den Patienten/-innen, die erstmalig beginnende motorische Defizite zeigten, ein auffälliger und signifikanter Anstieg der Liquorviruslast nachgewiesen werden. Dies deutete auf eine autonome Virusreplikation im ZNS hin und schien der Beginn der neurologischen HIV-Erkrankung zu sein. Es wird angenommen, dass sie von diesem Zeitpunkt an einen progredienten Verlauf nimmt, denn im Anschluss an diese Phase der autonomen Virusreplikation kam eine dritte Phase, die durch eine zusätzliche, chronische intrathekale Entzündungsreaktion als Antwort auf die explosionsartig angestiegenen HI-Viren im Vorfeld gekennzeichnet war. Letztendlich mündete die Erkrankung in eine HIV-Demenz.

Diese Untersuchung unterstützt die These eines mehrphasigen Verlaufs der HIV-1-assoziierten ZNS-Erkrankung, die aus einer Frühphase mit einer massiven HIV-Replikation und einer Spätphase mit einer hinzutretenden oder gar dominierenden chronischen Immunreaktion besteht. Letztere ist wahrscheinlich für die Progression der ZNS-Erkrankung im fortgeschrittenen Stadium verantwortlich. Diese unterschiedlichen pathogenetischen Prinzipien erfordern unter Umständen in den jeweiligen Phasen unterschiedliche Therapieregime, deren Ziele entweder die Elimination des Virus selbst oder die Behandlung der autonomen Entzündungsreaktion bzw. der strukturellen ZNS-Schädigung sind.

D' dauf, den 25.3.10

