

Aus der neurologischen Klinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. med. H.-P. Hartung

**Reaktions- und Kontraktionszeiten bei
Patienten mit AIDS-Demenz-Komplex und
computer- und/oder kernspintomographisch
nachgewiesenen corticalen und subcorticalen
Veränderungen**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

vorgelegt von

Achim Labuhn

2002

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. phil. A. Labisch, M. A.
Dekan
Referentin: Univ.-Prof. Dr. med. G. Arendt
Koreferentin: Priv.-Doz. Dr. med. Neuen-Jacob

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung

I.1. Historische Entwicklung und Epidemiologie

I.1.1. Historische Entwicklung

I.1.2. Epidemiologie

I.2. Alte und revidierte Fassung der CDC-Klassifikation

I.3. Beteiligung des zentralen und peripheren Nervensystems im Verlauf einer HIV-Infektion

I.3.1. Akute HIV-Krankheit
(akute Meningoenzephalitis, Myopathien, periphere Neuropathien, Guillain-Barré-Syndrome, Radikulopathien, Hirnnervenausfälle)

I.3.2. Opportunistische Infektionen
(Toxoplasmose, Kryptokokkose, Candidose, Mykobakterien, ZMV, HSV, VZV, EBV, Adenoviren, PML, Lues)

I.3.3. Neoplasien
(Non-Hodgkin-Lymphome)

I.3.4. HIV-assoziierte Veränderungen

I.3.4.1. Veränderungen des peripheren und zentralen Nervensystems

I.3.4.2. HIV-Enzephalopathie/ subakute Enzephalitis/ AIDS-dementia-complex (ADC)

I.3.4.2.1. Definition, Klinik und Abgrenzung zu klinisch ähnlichen Erscheinungsformen

- I.3.4.2.2. Zeitlicher Verlauf der HIV-Enzephalopathie
- I.3.4.2.3. Neuropathologische Befunde
- I.3.4.2.4. Erklärungsansätze zur Pathogenese der HIV-Enzephalopathie
- I.3.4.2.5. Diagnostische Verfahren im Vergleich
 - I.3.4.2.5.1. Cerebrale Computer Tomographie (CCT)
 - I.3.4.2.5.2. Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT)
 - I.3.4.2.5.3. Positronen-Emissions-Tomographie (PET)
 - I.3.4.2.5.4. Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT)
 - I.3.4.2.5.5. Elektroenzephalogramm (EEG) und evozierte Potentiale
 - I.3.4.2.5.6. Liquoruntersuchung
 - I.3.4.2.5.7. Psychometrie
 - I.3.4.2.5.8. Stereotaktische Hirngewebsbiopsie
 - I.3.4.2.5.9. Zusammenfassende Beurteilung und Einschätzung der Wertigkeit

I.4. Zielsetzung der Untersuchung

II. Methodik, Vorgehensweise und Patienten

II.1. Patientenkollektiv

- II.1.1. Anzahl, Geschlecht, Alter, Dauer der HIV-Positivität und Übersicht über die Zugehörigkeit zu den Gruppen mit Risikoverhalten

- II.1.2. Zuordnung und Verteilung nach CDC-Kriterien
- II.1.3. Verteilung der drei Demenzformen auf die o.a. Parameter
- II.1.4. Inzidenz der Demenz im Vergleich zum Gesamtkollektiv
- II.1.5. Medikation
- II.1.6. HIV-assoziierte Begleiterkrankungen des ZNS
- II.1.7. Ein-/ Ausschlußkriterien der Patienten
- II.2. Untersuchungsablauf (Zeitabstände, Dauer etc.)**
- II.3. Elektrophysiologische Untersuchungen**
- II.3.1. Messung des posturalen Haltetremors der ausgestreckten Hände (TPF)
- II.3.2. Messung der schnellstmöglichen, willkürlichen, alternierenden Zeigefingerbewegungen (MRAM)
- II.3.3. Messung der schnellstmöglichen, isometrischen Zeigefingerextensionsbewegungen (MRC mit den Parametern Reaktionszeit [RT] und Kontraktionszeit [CT])
- II.3.4. Elektroenzephalogramm (EEG)
- II.4. Psychometrische Untersuchungen**
- II.4.1. Mehrfachwahl-Wortschatz-Test (MWT-b)
- II.4.2. Syndrom-Kurz-Test (SKT)
- II.4.3. Standard-Progressive-Matrizen-Test nach Raven

II.4.4. Psychischer und somatischer Befund nach AMDP

II.4.5. Hamilton-Depressionsskala

II.5. Sonstige Untersuchungen

II.5.1. Klinischer (Neuro-)Status

II.5.2. Bildgebende Verfahren (cerebrale CT- und MRT-Untersuchungen)

II.5.3. Marker des Immunstatus (hier: absolute CD4+-Zellzahl)

II.6. Statistische Auswertung

III. Ergebnisse

III.1. Beispiele von elektrophysiologischen und bildgebenden Befunden je eines Patienten mit corticaler, subcorticaler und gemischter Demenz

III.1.1. Kontraktionskurve und cerebrale Computertomografie eines Patienten mit corticaler Atrophie

III.1.2. Kontraktionskurve und Magnet-Resonanz-Tomografie eines Patienten mit subcorticaler Atrophie

III.1.3. Kontraktionskurve und Magnet-Resonanz-Tomografie eines Patienten mit gemischter Atrophie

III.2. Übersicht über Auswertung, statistische Verarbeitung und Darstellung der Untersuchungsergebnisse

III.3. Ergebnisse der elektrophysiologischen Untersuchungen

III.3.1. Ergebnisse der Messungen der schnellstmöglichen, isometrischen Zeigefingerextensionsbewegungen (MRC)

III.3.1.1. Ergebnisse der Bestimmung der Reaktionszeiten (RT)

III.3.1.2. Ergebnisse der Bestimmung der Kontraktionszeiten (CT)

III.3.2. Ergebnisse der Elektroenzephalogramme (EEG)

III.4. Ergebnisse der psychometrischen Untersuchungen

III.4.1. Ergebnisse des Mehrfachwahl-Wortschatz-Test (MWT-b)

III.4.2. Ergebnisse des Syndrom-Kurztest (SKT)

III.4.3. Ergebnisse des Standard-Progressive-Matrizen-Test nach Raven

III.4.4. Ergebnisse des psychischen und somatischen Befundes nach AMDP

III.4.5. Ergebnisse der Hamilton-Depressionsskala

III.5. Ergebnisse der sonstigen Untersuchungen

III.5.1. Ergebnisse der Marker des Immunstatus (hier: absolute T4-Helferzellzahl)

III.5.2. Vergleich zur Altersverteilung

III.5.3. Vergleich zur Dauer der HIV-Positivität zum Untersuchungszeitpunkt

III.5.4. Vergleich zur Überlebenszeit

III.5.5. Einfluß der Medikation auf die Überlebenszeit

III.6. Zusammenfassung der Ergebnisse

- IV. Diskussion**
- V. Zusammenfassung**
- VI. Literaturverzeichnis**
- VII. Lebenslauf**

I. Einleitung

I.1. Historische Entwicklung und Epidemiologie

I.1.1. Historische Entwicklung

Im Jahre 1981 häuften sich erstmals ungewöhnliche Fälle von Infektionskrankheiten bei dafür nicht prädisponierten, sonst gesunden männlichen Patienten.

So registrierte das Center for Disease Control (CDC) in Atlanta mehrere Fälle eines Kaposi-Sarkoms (KS) sowie Pneumonien, hervorgerufen durch *Pneumocystis carinii*. Durch diesen eigentlich nicht pathogenen, ubiquitär vorkommenden Mikroorganismus hervorgerufene Pneumonien waren bisher nur bei immunsupprimierten Patienten (therapeutisch induzierte Immunsuppression nach Organtransplantation, angeborene Immundefekte, Tumorpatienten unter Zytostatikatherapie) beobachtet worden (Centers for Disease Control, 1981).

Dies deutete daraufhin, daß auch bei den hier betroffenen Patienten ein Defekt des Immunsystems vorliegen mußte. So wiesen alle Erkrankten einen selektiven Mangel an CD4-Zellen auf. Ursächlich lag diesen zunächst noch mysteriösen Vorkommnissen also eine erworbene Schwäche des zellulären Immunsystems zugrunde (Masur et al., 1981).

Bereits kurz zuvor hatte M. Gottlieb an der amerikanischen Westküste vier ungewöhnliche Fälle einer *Pneumocystis carinii* Pneumonie (PCP) registriert (Gottlieb et al., 1981a+b). Fast gleichzeitig bemerkte der Dermatologe Friedmann-Kien an der Ostküste ebenfalls vier Fälle eines Kaposi-Sarkoms, ein Gefäßtumor, der sonst in der Regel nur bei Menschen über 60 Jahre auftritt.

Nachdem das CDC dies zum Anlaß nahm, in seinen Wochenberichten (Morbidity and Mortality Weekly Report, MMWR vom 05. Juni 1981 berichtete über die ersten fünf Fälle von PCP, vom 03. Juli 1981 bereits über 20 KS-Fälle) die Aufmerksamkeit der Ärzte auf dieses neue Phänomen zu lenken und sie zu veranlassen, jeden ähnlich gelagerten Fall zu melden, nahm deren Zahl stetig zu. Auffallend hierbei waren zwei Gemeinsamkeiten unter den Patienten: ihr relativ junges Alter und ihre Homosexualität.

Diese Beobachtung führte dann auch über die Bezeichnung "severe acquired immunodeficiency" zu "gay related immunodeficiency" (GRID). Diese und andere

Bezeichnungen spiegeln den damaligen Trugschluß einer, auf eine gesellschaftliche Gruppe beschränkten, neuen Erkrankung und deren frühe Stigmatisierung wieder.

Im Jahre 1982 beobachtete man eine zunehmende Zahl von i.v.-Drogenabhängigen, Hämophilie-Patienten und Einwohner Zentralafrikas mit gleicher Symptomatik und etablierte angesichts der veränderten epidemiologischen Situation die Bezeichnung "acquired immunodeficiency syndrome" - AIDS.

Im gleichen Jahr tauchte AIDS auch in Europa auf und entwickelte sich rasch zur Pandemie.

Bereits 1983/4 gelang es den Arbeitsgruppen um Luc Montagnier vom Pasteur-Institut in Paris (Frankreich) und um Robert Gallo (Bethesda, USA), das ätiologische Agens zu identifizieren: ein bis dahin unbekanntes Lentivirus, eine Untergruppe der Retroviren (Gallo et al., 1984).

Nach anfänglich unterschiedlichen Auffassungen über die adäquate Bezeichnung dieses Virus: Lymphadenopathie-assoziiertes Virus - LAV (Barré-Sinoussi et al., 1983) bzw. Human T-cell lymphotropic virus type III - HTLV III (Popovic et al., 1984), einigte man sich schließlich im Jahre 1986 auf die bis heute gültige Benennung Human Immunodeficiency Virus - HIV (Piszkiewicz et al., 1986).

Im gleichen Jahr wurde ein zweiter Serotyp (HIV-2) gefunden, der ähnliche klinische Erscheinungen hervorruft wie HIV-1.

Mit der Entwicklung von Antikörpertests wurde es 1984 erstmals möglich, sich eine Vorstellung über das Ausmaß der HIV-Pandemie zu verschaffen, 1989 gelang dann auch der direkte Virusnachweis mittels DNA-Hybridisierung, was insbesondere angesichts zum Teil längerer Latenzzeiten bis zur Serokonversion von Bedeutung ist.

I.1.2. Epidemiologie

Wie bereits angedeutet, erweiterte sich der betroffene Personenkreis von anfänglich homo- und bisexuellen Männern auf i.v.-Drogenabhängige, Empfänger von kontaminiertem Blut bzw. Blutprodukten (Hämophilie-Kranke), Sexualpartner von Personen, die o.g. Gruppen angehören und schließlich prä- intra- oder postnatal infizierte Säuglinge HIV-positiver Mütter (Price et al., 1986).

Zudem gab es von Beginn an geographische Unterschiede hinsichtlich der Verteilung der betroffenen Personengruppen:

So stellen in den mediterranen Ländern (wie Spanien, Italien und Südfrankreich) die i.v.-Drogenabhängigen die größte betroffene Gesellschaftsgruppe dar, wohingegen im westeuropäischen Norden inklusive Nordfrankreich sowie in den USA die männlichen Homosexuellen nach wie vor zahlenmäßig am stärksten betroffen sind. Länder wie die Schweiz oder Österreich nehmen eine Mittelstellung ein (Brodt et al., 1996).

Gänzlich anders sieht die Situation in Afrika und hier vor allem in Zentral-, Ost- und Südafrika aus. In diesem weltweit am schwersten betroffenen Gebiet mit den meisten Neuinfektionen sind schwerpunktmäßig Heterosexuelle infiziert oder erkrankt und somit grundlegende familiäre Strukturen gefährdet. Die Durchseuchungsrate in dieser Region ist extrem hoch (in einigen Ländern sind 20-26% der Menschen im Alter von 15-49 Jahren HIV-infiziert), stellenweise sind bereits ganze Landstriche entvölkert bzw. wachsen Kinder an AIDS verstorbenen Eltern alleine auf, häufig selbst HIV-positiv.

Eine Tendenz steigender Prozentzahlen von Frauen ist jedoch auch in westlichen Ländern zu vermerken. So stieg in Deutschland der Anteil weiblicher Personen an der Gesamtzahl aller AIDS-Patienten von 12,8% im Jahre 1994 auf 16,9% im Jahre 1998. Ebenfalls gestiegen ist die Rate der Neuinfektionen in Endemiegebieten: von 3,5% auf 11,1% im gleichen Zeitraum. Weitestgehend konstant blieb hingegen der Anteil der Drogenabhängigen mit etwa 15% (Brodt et al., 1999).

Weltweit ist die Zahl der Neuinfektionen 1998 um 10% auf 5,8 Millionen gestiegen, 33,4 Millionen Menschen waren zu diesem Zeitpunkt HIV-infiziert oder an AIDS erkrankt, 2,5 Millionen in diesem Jahr und 13,9 Millionen seit Beginn der Endemie an AIDS verstorben (Brodt et al., 1999).

In den Industriestaaten ist die Zahl der AIDS-Fälle nach Einführung einer effektiven antiretroviralen Therapie seit 1994 deutlich zurückgegangen, die Anzahl der Neuinfektionen bleibt davon jedoch unberührt (Brodt et al., 1999).

Obwohl anfängliche Schätzungen von einem anhaltenden exponentiellen Wachstum der Fallzahlen ausgegangen waren, die sich nicht bestätigen sollten, belegen o. g. Zahlen die fortwährende Brisanz und Bedeutung von HIV und AIDS für Betroffene, Angehörige, das Gesundheitswesen, Forschung, Gesellschaft und Politik.

I.2. Alte und revidierte Fassung der CDC-Klassifikation

Wie viele andere akute und chronische Erkrankungen wurden auch die HIV-Infektion und das Vollbild AIDS einer Stadieneinteilung mit Hilfe eines medizinischen Klassifikationssystems unterzogen. Dies diente zum einen der Einschätzung eines Patienten hinsichtlich Schweregrad und Einordnung im zeitlichen Verlauf der Infektion respektive Erkrankung und daraus abzuleitender Therapiestrategien und prognostischer Aussagen, zum anderen ist sie unabdingbar bei der korrekten Durchführung von Therapiestudien und für die Vergleichbarkeit wissenschaftlicher Ergebnisse.

Über lange Jahre wurde hierfür die Center for Disease Control-Klassifikation (CDC) aus dem Jahre 1987 verwendet, die sich damals gegen die Walter-Reed- und die Frankfurter Klassifikation durchgesetzt hatte (Centers for Disease Control, 1987; Brodt et al., 1986; Redfield et al., 1986).

Hierbei wurde der Verlauf der HIV-Krankheit in vier Gruppen eingeteilt, die hierarchisch geordnet waren. Das besagt, daß ein Patient aus einer einmal erreichten Gruppe bei Verschwinden der Symptomatik nicht mehr zurückgestuft werden konnte. Die Klassifikation orientierte sich an klinischen Symptomen.

Mit den Jahren zeigte sich, daß diese Klassifikation für klinische Belange häufig wenig hilfreich war, sodaß sie 1993 revidiert wurde (Centers for disease control, 1992).

Sie unterteilt den Verlauf der Infektion in drei klinische Kategorien A bis C und in drei CD4+-Zellzahlbereiche 1 bis 3. Die Einordnung der Patienten erfolgt somit in neun Untergruppen A1 bis C3.

Kategorie A: akute symptomatische HIV-Infektion, persistierende generalisierte Lymphadenopathie, asymptomatische HIV-Infektion

Kategorie B: Symptome und Erkrankungen, die nicht AIDS-definierend, aber ursächlich auf eine Störung der zellulären Immunabwehr im Rahmen der HIV-Infektion zurückzuführen sind

Oropharyngeale und vulvovaginale Candida-Infektionen, zervikale Dysplasien oder Carcinoma in situ, bazilläre Angiomatose, orale Haarleukoplakie, persistierendes

Fieber bzw. Diarrhöen, polysegmentaler Herpes zoster, Listeriose, idiopathische thrombozytopenische Purpura, periphere Neuropathien, Entzündungen des kleinen Beckens

Kategorie C: AIDS-definierende Erkrankungen

Pneumocystis carinii-Pneumonie, cerebrale Toxoplasmose, pulmonale oder intestinale Candidose, chronische Herpes simplex-Infektionen, ZMV-Retinitis, generalisierte ZMV-Infektionen, Salmonellen-Septikämien, extrapulmonale Kryptokokken-Infektion, chronische intestinale Kryptosporidieninfektion, disseminierte oder extrapulmonale Histoplasmose, Tuberkulose, chronische intestinale Isospora belli-Infektion, Infektionen mit Mykobakterien, Kaposi-Sarkom, maligne Lymphome, invasives Zervix-Carcinom, HIV-Enzephalopathie, Progressive multifokale Leukenzephalopathie, Wasting-Syndrom

Kategorie 1: > 499 CD4-Zellen/ μ l

Kategorie 2: 200 - 499 CD4-Zellen/ μ l

Kategorie 3: < 200 CD4-Zellen/ μ l

Übersicht: Die CDC-Klassifikation - Subgruppen A1 bis C3

Laborkategorie CD4-Zellen/ μ l	Klinische Kategorie		
	A	B	C
1: > 499	A1	B1	C1
2: 200 - 499	A2	B2	C2
3: < 200	A3	B3	C3

Analog zur alten Klassifikation ist eine Rückstufung von einer einmal erreichten Kategorie nicht möglich.

Diese revidierte Fassung ermöglicht prognostische Aussagen und hat sich auch im klinischen Alltag bewährt.

I.3. Beteiligung des zentralen und peripheren Nervensystems im Verlauf einer HIV-Infektion

Während zu Beginn der Pandemie die internistischen Aspekte und opportunistischen Erkrankungen im Vordergrund des Interesses standen (Snider et al., 1992), erlangten mit einer deutlich verbesserten, effizienteren Therapie und dadurch erheblich verlängerten Überlebenszeiten der Patienten (Moore et al., 1992) zunehmend die neurologischen Probleme im Verlauf einer HIV-Infektion an Bedeutung (Gray et al., 1988). So zeigte sich, daß neuropathologische Auffälligkeiten in mehr als 80% nachweisbar sind (Navia et al., 1986; Budka et al., 1987+1989; de la Monte et al., 1987; Gray et al., 1988; Lantos et al., 1989; Kure et al., 1991). Die Hälfte dieser Patienten entwickeln neurologische Störungen (Navia et al., 1986a; Berger et al., 1987b; Gabuzda et al., 1987; Levy und Bredesen, 1988), in der Regel in fortgeschritteneren Krankheitsstadien mit schwerer Immunsuppression und in Gegenwart anderer AIDS-definierender Erkrankungen (Simpson und Berger, 1996), zum Teil aber auch bereits in frühen Phasen (Pajeau et al., 1992). Bei 10%-20% der Patienten stellt die neurologische Symptomatik die Erstmanifestation von AIDS dar (Levy et al., 1985a+1988; Janssen et al., 1992; Simpson und Berger, 1996) oder dominiert zumindest das klinische Erscheinungsbild (Mirra et al., 1986; Navia et al., 1986a+1987).

Ein dementielles Syndrom, das derzeit Gegenstand intensiver, weltweiter Forschungen ist, wird bei circa jedem fünften Patienten beobachtet (Price et al., 1988a; Perdices et al., 1991; Day et al., 1992; Maliah et al., 1992a; Glass et al., 1993; McArthur et al., 1993; Portegies et al., 1993; Simpson und Tagliati, 1994; Sacktor und McArthur, 1997) und stellt damit die häufigste neurologische Manifestation dar (Levy et al., 1985a; Elder et al., 1988; Navia et al., 1986a; Bouwman et al., 1998). Im Stadium AIDS beträgt die Prävalenz 10-15% und die Inzidenz 7% (Day et al., 1992; McArthur et al., 1993; Sacktor und McArthur, 1997). Eine mildere Erscheinungsform, nach Budka et al. (1991) auch als "HIV-1-associated minor cognitive/motor disorder" (s.u.) bezeichnet, findet sich etwas häufiger, im CDC-Stadium C bei 25% der Patienten (Sacktor und McArthur, 1997). Das Nervensystem erwies sich neben dem Immunsystem als Hauptangriffspunkt des HI-Virus (Levy et al., 1985a; Navia et al., 1986a; Lantos et al., 1989; Budka, 1992; Wiestler et al., 1992; Simpson und Berger, 1996).

Im Folgenden werden die neurologischen Erkrankungen im Rahmen der HIV-Infektion kurz zusammengefaßt.

I.3.1. Akute HIV-Krankheit

Nach einer Inkubationszeit von einer bis drei Wochen kann eine akute, grippeähnliche Symptomatik auftreten, die vom Gesamtaspekt her einer infektiösen Mononukleose ähnelt. Sie ist geprägt durch eine Vielzahl unspezifischer Symptome wie Fieber, makulo-papulöses Exanthem, Splenomegalie, Kopf- und Gliederschmerzen, Diarrhöen, generalisierte Lymphadenopathie und Pharyngitis (Cooper et al., 1985; Pajeau et al., 1992).

Bereits in dieser Phase kommt es in Einzelfällen zur Manifestation neurologischer Störungen. Führend hierbei ist eine akute Meningoenzephalitis mit Kopfschmerzen, Vigilanzstörungen bis hin zum Koma sowie generalisierten Krampfanfällen (Carne et al., 1985; Ho et al., 1985; Brew et al., 1989). Bezüglich der Diagnostik zeigen sich unspezifische entzündliche Liquorveränderungen und Normalbefunde in den bildgebenden Verfahren (Computer- und Kernspintomographie). Wegweisend sind die Serokonversion und der HIV-Nachweis im Liquor (Ho et al., 1985; Hollander und Stringari, 1987).

Darüberhinaus können in Früh-, aber auch Spätstadien auftreten: periphere Neuropathien, Myelopathien, Guillain-Barré-Syndrom sowie Hirnnervenausfälle, hier vor allem periphere Facialisparesen.

Allen Frühmanifestationen gemein ist ihre insgesamt gute Prognose mit Spontanheilung und Restitutio ad integrum innerhalb weniger Tage bis Wochen.

I.3.2. Opportunistische Infektionen

Unter den verschiedenen opportunistischen Infektionen hervorzuheben, ist die cerebrale Toxoplasmose aufgrund ihrer dringlichen Therapiebedürftigkeit und Häufigkeit, die mit 10-40% aller AIDS-Patienten angegeben wird (Snider et al., 1983; Luft et al., 1984; Moskowitz et al., 1984; Levy et al., 1985a; Anders et al., 1986a; Navia et al., 1986c; Petito et al., 1986; Berger et al., 1987; Rhodes et al., 1987; Kanzer et al., 1990; Porter et al., 1992). Hervorgerufen wird sie in aller Regel durch

eine endogene Reaktivierung einer latenten Infektion mit *Toxoplasma gondii* als Folge der zunehmenden Immunsuffizienz (Luft und Remington, 1992). Nekrotisierende Abszesse sind in abnehmender Häufigkeit lokalisiert in Großhirnhemisphären, Stammganglien, Cerebellum und Hirnstamm (Drlicek et al., 1993). Die Leitsymptomatik wird bestimmt durch ein über Tage bis wenige Wochen progredientes hirnorganisches Psychosyndrom in Kombination mit fokalen neurologischen Ausfällen, Hemiparese, Ataxie, Kopfschmerzen, Fieber und Krampfanfällen (Porter et al., 1992). Bereits bei klinischem Verdacht und positiver Toxoplasmose-Serologie sollte vor weiterer diagnostischer Abklärung antiparasitär therapiert werden um bleibende Defekte möglichst zu limitieren (Navia et al., 1986c; Post et al., 1983; Wong et al., 1984). In den bildgebenden Verfahren zeigen sich typischerweise isolierte oder multiple kontrastmittelanreichernde Läsionen (Simpson und Berger, 1996).

In den USA größere Relevanz als in Westeuropa hat die Kryptokokkenmeningitis (Möller und Backmund, 1990b). Dort erkranken ca. 10% der AIDS-Patienten an dieser Pilzkrankung, deren Hauptreservoir Vogelkot darstellt. Je nach Immunkompetenz werden zwei Verlaufsformen unterschieden: eine protrahierte Infektion über Tage bis Wochen mit Infiltration verschiedener Organsysteme oder eine innerhalb weniger Tage foudroyant verlaufende Meningoenzephalitis und Sepsis (Snider et al., 1983; Kovacs et al., 1985; Brodt et al., 1996). Die klinische Symptomatik ist oft unspezifisch mit Fieber, Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen (Chuck und Sande, 1989; Clark et al., 1990; Brodt et al., 1996). Ein typischer Meningismus, Hirnnervenausfälle und Krampfanfälle sind eher selten (Powderly, 1993) und oft Ausdruck eines foudroyanten Verlaufes (Brodt et al., 1996).

Während eine asymptomatische Virämie mit dem Zytomegalievirus (ZMV) bei jedem zweiten AIDS-Patienten vorliegt, wird die Häufigkeit einer ZMV-induzierten subakuten Enzephalitis mit histologisch nachweisbaren Mikrogliaknötchen bei dementen Patienten im Stadium AIDS auf 6-40% geschätzt (Gray et al., 1988; Kure et al., 1991). Diese ist mitunter schwierig von einer HIV-Enzephalopathie abzugrenzen, hinweisend sind relativ abrupt einsetzende Wesensveränderungen und eine Hirnstammsymptomatik (Simpson und Berger, 1996). Auch die fulminant-nekrotisierende Enzephalitis/Meningoenzephalitis ist ein häufiger Autopsiebefund (Wiley und Nelson, 1988; Hall et al., 1991). Das ZM-Virus weist eine hohe Affinität zur Ependymzelle auf und breitet sich von dort ventrikulofugal aus (Post et al., 1986a; Macher et al., 1988; Kanzer et al., 1990; Hall et al., 1991). In den meisten

Fällen handelt es sich um die Reaktivierung einer vorbestehenden latenten Infektion (Kleihues et al., 1991).

Die Herpes-simplex-Virus(HSV)-Enzephalitis wird beim AIDS-Patienten im Gegensatz zum Immunkompetenten bemerkenswerter Weise häufiger durch HSV-II als durch HSV-I hervorgerufen.

Endogene Reinfektionen mit dem Varizella-Zoster-Virus (VZV) sind bei HIV-Positiven etwa 10mal häufiger als bei HIV-Negativen, zudem werden wesentlich häufiger chronisch-rezidivierende Verläufe beobachtet. Typisch ist eine multidermale Ausbreitung mit Bevorzugung der Dermatome L5-S5. Systemische Verlaufsformen mit aseptischer Meningitis, Radikulitis und Enzephalitis wurden beschrieben.

Die durch das Papovavirus, auch JC-Virus genannt, hervorgerufene progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML) (Padgett et al., 1971) hatte, obwohl sehr selten, auch schon in der Ära vor AIDS klinische Bedeutung: bei immunsupprimierten Patienten im Rahmen von lymphoproliferativen, malignen Erkrankungen, Sarkoidose, Tuberkulose und bei chronischer Steroideinnahme. Heutzutage stellt die, aus einer HIV-Infektion resultierende Immunsuppression, mit Abstand die häufigste Ursache einer PML dar. Die Prävalenz bei Patienten im Stadium AIDS beträgt 4% (Berger et al., 1996). Gekennzeichnet ist sie durch scharf begrenzte, mottenfraßartig konfluierende Erweichungen der weißen Substanz, die sich histologisch als Entmarkungsherde darstellen (Drlicek et al.; 1993; von Einsiedel et al., 1993). Klinisch imponieren Merkfähigkeits-, Gang-, Sprach- und Sehstörungen, Persönlichkeitsveränderungen und fokal-neurologische Ausfälle (Simpson und Berger, 1996). Der progrediente Verlauf erstreckt sich über mehrere Monate (Berger et al., 1987a). Die Diagnosestellung ist schwierig, hinweisend sind vorwiegend in der weißen Substanz lokalisierte, nicht raumfordernde, kein Kontrastmittel aufnehmende Läsionen in der Kernspintomographie (Krupp et al., 1985; Macher et al., 1988; Mark und Atlas, 1989; Trotot et al., 1990). Sicherheit gibt letztlich nur die Hirnbiopsie, die vor dem Hintergrund fehlender therapeutischer Konsequenzen jedoch kritisch eingeschätzt werden muß. Auf die Notwendigkeit der Abgrenzung zur HIV-Enzephalopathie, bei zum Teil ähnlicher Symptomatik, wird weiter unten eingegangen.

Die Prognose ist schlecht, die mittlere Überlebenszeit beträgt nur 2-4 Monate (Berger et al., 1987a; Karahalios et al., 1992; von Einsiedel et al., 1993; Mocroft et al., 1997). Es werden aber auch mildere Verläufe mit Remissionen, längeren

Überlebenszeiten und partieller Rückbildung beobachtet (Berger und Mucke, 1988; Simpson und Berger, 1996).

Seltener sind cerebrale Infektionen mit Mykobakterium tuberculosis, atypischen Mykobakterien und bestimmten neurotrophen Viren.

I.3.3. Neoplasien

Etwa 15% aller AIDS-Patienten erkranken an Non-Hodgkin-Lymphomen, mit häufig extranodulärer Lokalisation, wie sie typischerweise auch beim Burkitt-Lymphom beobachtet wird. Hierbei handelt es sich in der überwiegenden Zahl der Fälle um hochmaligne B-Zell-Lymphome (Ziegler et al., 1984; Levine et al., 1985; So et al., 1986; Gray et al., 1988; Macher et al., 1988; Drlicek et al., 1993). Die klinische Symptomatik äußert sich in Verwirrtheitszuständen, Lethargie, Gedächtnisstörungen, Kopfschmerzen und fokal-neurologischen Ausfällen (Gill et al., 1985; So et al., 1986; Baumgartner et al., 1990).

Bei den ZNS-Manifestationen werden die häufigeren, primären, isolierten, meist multifokalen ZNS-Lymphome von den sekundären unterschieden, die im Rahmen von systemischen Verlaufsformen als eine extranodale Lokalisation auftreten (Levy et al., 1985a; Snider et al., 1983; Ioachim et al., 1991; Jellinger et al., 1992). Eine Beteiligung des Rückenmarkes ist eher selten (Hénin et al., 1992). Differentialdiagnostische Probleme können sich in der Abgrenzung zur Toxoplasmose ergeben (Ciricillo und Rosenblum, 1990), manchmal ergibt nur die stereotaktische Biopsie letzte Klarheit (Chappell et al., 1992; Zimmer et al., 1992; Feiden et al., 1993). Die Prognose des primären ZNS-Lymphoms ist mit einer mittleren Überlebenszeit von einem Monat extrem schlecht (Mocroft et al., 1997).

Abschließend sei noch auf cerebrale Kaposi-Sarkome hingewiesen, die jedoch sehr selten sind und klinisch oft inapparent verlaufen (Barton et al., 1983, Welch et al., 1984; Gorin et al., 1985).

I.3.4. HIV-assoziierte Veränderungen

Neben den bereits oben angeführten möglichen Erscheinungsbildern der akuten HIV-Krankheit, gibt es auch im weiteren Verlauf der Infektion HIV-assoziierte oder

induzierte Erkrankungen, die nicht auf opportunistische Infektionen oder maligne Prozesse zurückzuführen sind. Vielmehr werden sie direkt oder indirekt durch das HI-Virus selbst verursacht (Budka, 1991a; Simpson und Berger, 1996). Der jeweilige, dabei zum Tragen kommende Pathomechanismus, ist in vielen Fällen noch unklar und zur Zeit Gegenstand intensiver Forschungen.

I.3.4.1. Veränderungen des peripheren und zentralen Nervensystems

Viele HIV-Patienten (5-20% nach Snider et al., 1983; Levy et al., 1985a; Miller et al., 1988; Parry et al., 1988) entwickeln im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf eine *periphere Neuropathie*, die sich vornehmlich mit diskreten sensiblen Ausfallserscheinungen bemerkbar macht, motorische Ausfälle sind eher selten (Lipkin et al., 1985; Cornblath et al., 1986). Wie auch bei den *Myopathien*, die mit proximaler Muskelschwäche und Myalgien einhergehen (Simpson und Bender, 1988), sind Medikamentennebenwirkungen immer in die differentialdiagnostischen Überlegungen einzubeziehen (Fischer, 1993).

Polyneuropathien können bei bis zu 50% der HIV-Patienten nachgewiesen werden. Die häufigsten Verlaufsformen stellen die distal-symmetrische Polyneuropathie, die akut- oder chronisch-entzündliche demyelinisierende Form, die progressive Polyradikulopathie und die Mononeuritis multiplex dar (Geleziunas et al., 1992; Simpson und Berger, 1996). Das klinische Bild wird geprägt von sich akut oder langsam entwickelnden schlaffen Paresen mit Areflexie und Hyp- oder Parästhesien (Fischer, 1993; Simpson und Berger, 1996). Die Mononeuritis multiplex geht einher mit multifokalen, asymmetrischen, Hirnnerven- oder sonstigen peripheren Nervenläsionen (Lipkin et al., 1985).

Im Bereich des ZNS hervorzuheben sind: die HIV-Enzephalitis, die HIV-Leukoenzephalopathie, die multifokale vakuoläre Leukoenzephalopathie, die vakuoläre Myelopathie, die diffuse Poliodystrophie und die lymphozytäre Meningitis (Bredesen et al., 1989; Tyndel, 1990; Budka et al, 1991b, Robertson und Hall, 1992).

Die *HIV-Enzephalitis* ist gekennzeichnet durch perivaskuläre oder fokale Läsionen (Budka et al., 1991b), als Gegenstand dieser Arbeit wird sie noch gesondert beschrieben (s. I.3.4.2.)

Sind die histologischen Veränderungen eher diffus verteilt, spricht man hingegen von einer *HIV-Leukoenzephalopathie* (Budka et al., 1991b). Sie ist charakterisiert durch die meist symmetrische Trias "diffuse Myelindestruktion, reaktive Astrogliose und Infiltration der tiefen weißen Substanz mit mehrkernigen Riesenzellen und Makrophagen, bei Fehlen von entzündlichen Infiltraten" (Drlicek et al., 1993). Abzugrenzen hiervon ist die *multifokale vakuoläre Leukenzephalopathie* mit Ausbildung multipler Vakuolen in der weißen Substanz, die typischerweise Makrophagengefüllt sind.

Das Gegenstück auf spinaler Ebene ist die wesentlich seltenere *vakuoläre Myelopathie*, diese äußert sich klinisch mit Gangunsicherheit, Inkontinenz, gesteigerten Muskeleigenreflexen, Spastik und Schwäche der Beine, in schweren Fällen auch einer Paraplegie sowie einer oft querschnittsförmigen Myelitis (Navia et al., 1986b; Hénin et al., 1992; Sharer, 1992; Fischer, 1993; Simpson und Berger, 1996).

Die *diffuse Poliodystrophie* (Budka et al., 1987; Ciardi et al., 1990; Eskin et al., 1991) stellt eine Schädigung der grauen Substanz, insbesondere des Cortex, in Form von Astrogliose, Mikroglia proliferation und gelegentlicher Neuronenreduktion dar. Letztere ist erstmals von Ketzler et al. 1990 für das Frontalhirn gezeigt worden. Es wird vermutet, daß auch die diffuse Poliodystrophie bei manchen Patienten zur Demenzentwicklung beiträgt (Sinclair et al., 1992).

Über Ätiologie und Pathogenese der *lymphozytären Meningitis* ist nicht viel bekannt. Sie gilt als aseptische Meningitis, kann akut oder chronisch verlaufen und manifestiert sich am häufigsten vor Erreichen des Vollbildes AIDS, in diesem Stadium ist sie hingegen nur sehr selten zu beobachten (Budka, 1991a).

I.3.4.2. HIV-Enzephalopathie/ subakute Enzephalitis/ AIDS-dementia-complex (ADC)/ HIV-assoziierte Demenz

Schon die Vielzahl von zum Teil synonym, zum Teil überschneidend verwendeter Begriffe (Navia et al., 1986; Janssen et al., 1991) für die häufigste und seit 1987 zugleich AIDS-definierende, HIV-assoziierte ZNS-Manifestation (Centers for Disease Control, 1987) deutet auf das noch weitgehende Unverständnis bezüglich Krankheitsentität, Pathogenese und zeitlichem Verlauf in der Dynamik des Krankheitsprozesses hin. Im Folgenden soll versucht werden, einen Überblick über den aktuellen Stand der Forschung auf diesem Gebiet zu vermitteln.

I.3.4.2.1. Definition, Klinik und Abgrenzung zu klinisch ähnlichen Erscheinungsformen

Bei der HIV-Enzephalopathie handelt es sich um eine progrediente Erkrankung im Verlauf einer HIV-Infektion, die sich theoretisch zu jedem Zeitpunkt manifestieren kann (Price et al., 1986; Navia et al., 1987), wobei das Vollbild, die Demenz, vor allem in den fortgeschritteneren Krankheitsstadien zu finden ist (Navia et al., 1986a; Price et al., 1988b; Johnson et al., 1988a; Janssen et al., 1992; Glass et al., 1993; McArthur und Selnes, 1997; Bouwman et al., 1998).

Mit einer Inzidenz von 1,9/100.000 im Jahre 1990 stellt bis heute die HIV-Enzephalopathie eine wesentliche Demenzursache in der Gesamtbevölkerung dar. Zum Vergleich: die Inzidenz von nicht HIV-assoziierten Demenzen betrug zum gleichen Zeitpunkt 6,3/100.000 (Janssen et al., 1992). In den Altersgruppen bis 60 Jahre ist sie sogar der Hauptverursacher einer Demenz in den USA (Janssen et al., 1992; McArthur et al., 1993).

Bereits Snider et al. berichtete in ersten Veröffentlichungen 1983 rein deskriptiv über neurologische Symptome bei AIDS-Patienten in 18 von 50 Fällen im Sinne einer Enzephalopathie. Systematisierende Folgeuntersuchungen zu HIV-induzierten neuropathologischen Veränderungen erschienen im Jahre 1986 (Navia et al., 1986a+b; Price et al., 1986) und wurden später ergänzt und modifiziert.

Der in der Regel schleichende Beginn ist gekennzeichnet durch kognitive, motorische und Verhaltens-Anomalien (Simpson und Berger, 1996). So werden beobachtet: Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen, Lern- Lese- und

Schreibschwierigkeiten, berufliche Überforderung bei komplexeren Aufgabenstellungen, psychomotorische Verlangsamung mit Minderung des Antriebs, Wesensveränderung und Verhaltensabweichungen mit sozialem Rückzug, Angstzuständen, Hyperaktivität und Reizbarkeit bis hin zu Psychosen (Navia et al., 1986b; Vazeux, 1991; Sharer et al., 1992; Berger und Levy, 1993).

Zudem sieht man motorische Auffälligkeiten im Sinne von Basalgangliensymptomen wie Hypokinese, Hypomimie, Tremor, Rigor, parkinsonistische Gangstörungen und Dystonie, sowie cerebelläre Dysfunktionen und Störungen der Feinmotorik (Navia et al., 1986b).

Nach Wochen bis Monaten mündet dies über eine zunehmende Verschlechterung mit Verwirrheitszuständen, Halluzinationen, Dysphorie und Psychosen stereotyp in das durch Inkontinenz, Myoklonien, Para- bis Tetraplegie und Mutismus geprägte Vollbild einer überwiegend subcorticalen Demenz (Navia et al., 1986a/b+1987; Price et al., 1986+1988a; M. Kanzer, 1990; Wiestler et al., 1992).

Die HIV-Enzephalopathie stellt eine Ausschlußdiagnose dar, stets gilt es, andere mögliche Ursachen wie opportunistische Infektionen, raumfordernde Prozesse, Depressionen, Stoffwechselstörungen u.ä. auszuschließen (Manji et al., 1994; Simpson und Berger, 1996).

Die Prognose ist ausgesprochen schlecht, die mittlere Überlebenszeit betrug, je nach Studie, in der Vor-HAART-Ära (vor Einführung der hochaktiven antiretroviralen Therapie) nur zwischen 3 und 6 Monaten (Navia et al., 1986a; McArthur, 1987; Portegies et al., 1993; Tozzi et al., 1993; Harrison und McArthur, 1995; Mocroft et al., 1997). Trotzdem besteht eine bemerkenswerte interindividuelle Variabilität (Bouwman et al., 1998); so werden auch Verläufe über viele Monate, in Einzelfällen sogar Jahre mit fehlender oder nur geringfügiger Zunahme der neurologischen Defizitsymptomatik beschrieben (Harrison und McArthur, 1995; Portegies, 1995).

Der verwirrenden klinischen und neuropathologischen (Budka et al., 1991b) Terminologie Rechnung tragend, wurde 1991 auf der Konsensuskonferenz der American Academy of Neurology eine neue Nomenklatur entworfen, die die klinischen Demenzbilder (HIV-1-associated cognitive/motor complex) in solche mit schwerer Ausprägung "HIV-1-associated dementia complex (motor/behavior)" und solche mit milder Ausprägung "HIV-1-associated minor cognitive/motor disorder"

differenziert. Eine Sonderstellung nimmt die progressive Enzephalopathie der Kinder ein (Janssen et al., 1991).

Die früher getroffene strikte Unterteilung in eine Früh- und Spätdemenz wurde verlassen. Als klinisch und neuropathologisch sinnvoller erwies sich die Differenzierung in eine corticale und subcorticale Form. Letztere bestimmt im Wesentlichen das klinische Bild mit Affektion der Basalganglien (Berger und Nath, 1997), die sich als besonders vulnerabel erwiesen haben (Michaels et al., 1988b; Price et al., 1988b; Navia, 1990; Berger und Levy, 1993; Kent et al., 1993; Berger und Nath, 1997; Berger und Arendt, 2000), corticale klinische Dysfunktionen wie Apraxie, Aphasie und Agnosie werden hingegen selten beobachtet (Navia et al., 1986a).

Es wird postuliert, daß sich klinisch zunächst die subcorticale Demenz manifestiert, wohingegen die corticale oder gemischte Form, mit inzwischen nachgewiesenem frontalen Neuronenverlust (Ketzler et al., 1990; Everall et al., 1991) erst sehr spät, wenn überhaupt, klinisch evident werden (Kent et al., 1993).

I.3.4.2.2. Zeitlicher Verlauf der HIV-Enzephalopathie

Während das Auftreten einer manifesten Demenz klinisch weitestgehend eindeutig bestimmt werden kann, sind Zeitpunkt, Erscheinungsform und Ausmaß subklinischer Veränderungen bei asymptomatischen HIV-Patienten als Ausdruck einer HIV-Enzephalopathie noch heftig umstritten und die Forschungsergebnisse sehr uneinheitlich (Kent et al., 1993; Simpson und Berger, 1996).

Unbestritten ist mittlerweile, daß es bereits sehr früh im Verlauf der HIV-Infektion zum Befall des ZNS durch das Virus kommt (Davis et al., 1992). So konnte eine frühzeitige, spezifische, intrathekale, gegen das HI-Virus gerichtete Antikörperbildung nachgewiesen werden (Gyorkey et al., 1987; Lüer et al., 1988; Gallo et al., 1991). Wegweisend war der direkte HIV-Nachweis im ZNS mittels Elektronenmikroskopie und in situ Hybridisation monoklonaler Antikörper gegen Virushüllproteine (Shaw et al., 1985; Gabuzda et al., 1986; Koenig et al., 1986; Stoler et al., 1986; Wiley et al., 1986; Budka et al., 1987; Gyorkey et al., 1987; Ward et al., 1987; Pumarola-Sune et al., 1987), sowie durch modernere Techniken, wie die Polymerase-Kettenreaktion (Choi et al., 1990). Weitgehend ungeklärt jedoch ist die klinische Bedeutung dieser Erkenntnis.

Neuropsychologische Defizite bei asymptomatischen HIV-Positiven wie Gedächtnis-, Konzentrations-, Lern- und Sprachstörungen, Verlangsamung der Informationsverarbeitung und Minderung der Abstraktionsfähigkeit konnten in unterschiedlicher Ausprägung sowie Häufigkeit in den Studien von Grant et al., 1987a; Field et al., 1989; Butters et al., 1990; Naber et al., 1990a; Wilkie et al., 1990; Lunn et al., 1991 und Bornstein et al., 1992 nachgewiesen werden.

Demgegenüber stehen die Ergebnisse der Studien von Goethe et al., 1989; Janssen et al., 1989; Miller et al., 1990+1991; Selnes et al., 1990 und die großangelegte Multicenter AIDS Cohort Study (MACS) von McArthur et al. (1989b). Diese erbrachten signifikante Unterschiede zwischen AIDS-Patienten und HIV-negativen Kontrollgruppen, nicht jedoch schlechtere Testergebnisse asymptomatischer HIV-Positiver gegenüber HIV-negativen Kontrollgruppen. Dal Pan et al. (1992) zogen daraus den Schluß, daß die kognitiven Defizite im Rahmen einer Demenz abrupt einsetzen und sich nicht langsam über Jahre hin entwickeln.

Während sich diese Studien vorwiegend mit den neuropsychologischen Veränderungen beschäftigten, erschienen zu den subklinischen motorischen Defiziten zahlenmäßig deutlich weniger Publikationen (Rottenberg et al., 1987; Abbruzzese et al., 1990; Korálnik et al., 1990; Kodoma et al., 1991).

1989 untersuchten Arendt et al. anhand einer neurophysiologischen Testbatterie als motorische Parameter den posturalen Tremor der ausgestreckten Hände, schnellstmögliche isometrische Zeigefingerextensionsbewegungen und schnellstmögliche, willkürliche, alternierende Zeigefingerbewegungen bei asymptomatischen HIV-positiven Patienten im Vergleich zu einem HIV-negativen Kontrollkollektiv. Begleitet wurde dies durch klinische, psychometrische, laborchemisch/immunologische und kernspintomographische Untersuchungen.

Die Autoren konnten nachweisen, daß es durchaus schon bei asymptomatischen HIV-positiven Patienten (in der hier vorliegenden Studie in 77% der Fälle) zu subklinischen, aber durch entsprechend sensible Untersuchungsverfahren reproduzierbaren, motorischen und kognitiven Veränderungen kommt. Als zuverlässigste Parameter erwiesen sich die schnellstmöglichen, willkürlichen, alternierenden Fingerbewegungen (MRAM = most rapid alternating movements) und die schnellstmöglichen isometrischen Zeigefingerextensionsbewegungen (MRC = most rapid contractions). Tremor-Peak-Frequenzen (TPF) und Reaktionszeiten (RT)

hingegen wiesen keine signifikanten Unterschiede auf. Cerebrale Kernspintomogramme zeigten zu diesem Zeitpunkt noch Normalbefunde und auch eine depressive Hemmung als mögliche Ursache konnte mittels der Psychometrie-Ergebnisse ausgeschlossen werden.

Darüberhinaus zeigte sich eine deutliche Korrelation zwischen Motorikparametern und CDC-Stadien: einem fortgeschrittenen CDC-Stadium entsprachen regelmäßig auch schlechtere motorische Werte.

Die Morphologie der Untersuchungsergebnisse (Kontraktionskurven) wies große Ähnlichkeit zu Ergebnissen von Patienten mit definierten Basalganglienerkrankungen wie Chorea Huntington und Morbus Wilson auf. Dies deckt sich mit den mittlerweile gewonnenen Erkenntnissen, daß die HIV-Enzephalopathie überwiegend subcorticale Strukturen affiziert.

Neben diesen motorischen Alterationen konnte die Arbeitsgruppe 1993 anhand der Messung evozierter Potentiale auch kognitive Veränderungen aufzeigen (Arendt et al., 1993b).

Diese Hinweise auf frühe kognitive und motorische Defizite wurden schließlich noch gestützt durch tierexperimentelle Untersuchungen von Murray et al. (1992) an simian virus infizierten Affen. Murray et. al. konnten aufzeigen, daß völlig gesund wirkende SIV-infizierte junge Rhesusmacaquen bei den Testparadigmen kognitive und vor allem motorische Auffälligkeiten boten.

Inzwischen gibt es einen Konsens darüber, daß non-verbale Fähigkeiten früh beeinträchtigt und prädiktiv für die Entwicklung von AIDS, Demenz und Tod sind (Sacktor et al., 1996).

Zusammenfassend besteht weiterhin Uneinigkeit bezüglich der Existenz subklinischer kognitiver und motorischer Defizite bei HIV-positiven Patienten, es gibt jedoch ernstzunehmende Studien, die diese, bei Auswahl geeigneter sensibler Untersuchungstechniken, wahrscheinlich erscheinen lassen.

I.3.4.2.3. Neuropathologische Befunde

Wie zahlreiche pathologische Studien übereinstimmend darlegen, lassen sich regelmäßig typische Zeichen einer HIV-Enzephalitis oder HIV-Leukoenzephalopathie, als histopathologische Korrelate einer HIV-Enzephalopathie (Budka et al., 1991a+b) nachweisen. Das wesentliche Unterscheidungskriterium der beiden Formen ist durch das Fehlen der entzündlichen Komponente bei der HIV-Leukoenzephalopathie gegeben, in einem nicht unerheblichen Ausmaß werden aber auch Mischformen beobachtet (Wiestler et al., 1992; Gray und Lescs, 1993b).

So finden sich neben makroskopischen Zeichen einer inneren und äußeren Hirnatrophie mit Ventrikelvergrößerung und Erweiterung der Sulci (Levy et al., 1985b; Rodesch et al., 1989; Gelman, 1993), mikroskopische Veränderungen der tiefen weißen Substanz sowie subcorticaler Kernstrukturen, vor allem der Basalganglien und des Thalamus, weniger ausgeprägt auch des Kleinhirns, Hirnstamms, der Frontal- und Temporallappen (Petito et al., 1986; de la Monte et al., 1987; Kure et al., 1990; Masliah et al., 1992a; Sharer et al., 1992).

Das Stützgewebe des ZNS besteht aus Astrozyten, Oligodendrozyten und Mikroglia. Letztere wird nach morphologischen Gesichtspunkten unterteilt in einen verzweigten, perivaskulären und amöboiden Subtyp (Dickson et al., 1991). Zunehmend Einvernehmen besteht darüber, daß sie von Vorläuferzellen des Knochenmarkes abstammen, der Monozyten/Makrophagen-Zelllinie zuzuordnen sind und wahrscheinlich frühzeitig in der Entwicklung ins Nervensystem auswandern (Kershman, 1939; Polak et al., 1982; Oehmichen, 1983; Dolman, 1985; Field, 1985; Hickey und Kimura, 1988). Mikroglia findet sich nahezu gleich verteilt in grauer und weißer Substanz, wobei sie in Basalganglien und Kleinhirn zahlmäßig stärker vertreten ist, als im Cortex (Polak et al., 1982). Dieses physiologische "Ungleichgewicht" gilt es auch bei den pathologischen Veränderungen zu beachten. Die amöboide Form ist der vorherrschende Zelltyp in Mikrogliaknötchen, wie sie im Rahmen von entzündlichen Prozessen regelmäßig gefunden werden und weist die größte Potenz zur Phagozytose im ZNS auf (Dickson et al., 1991).

Führendes Merkmal der Mikroglia ist ihre rasche Aktivierung als Antwort auf entzündliche, infektiöse, degenerative oder traumatische Affektionen des ZNS. Mit ihrer Fähigkeit zur Phagozytose, Antigenpräsentation, Produktion von Zytokinen,

Transmitterstoffen und Proteasen, wird sie als die zentrale immunkompetente Zelle des ZNS angesehen (Petito et al., 1999).

Dickson et al. (1991) betonen die Bedeutung zellulärer Wechselwirkungen zwischen Mikroglia und Astrozyten (vermittelt über verschiedene Zytokine, wie Interleukin 1 und 6 und Tumornekrosefaktor alpha) zur Aufrechterhaltung der Homöostase der ZNS-Glia. Astroglie, als ein typisches Zeichen der HIV-Infektion, könnte somit Ausdruck möglicher Imbalancen sein.

Am häufigsten beobachtet, nach Navia et al. (1986a+b) und de la Monte et al. (1987) in bis zu 90% der Fälle, wird eine Schädigung des Myelins mit diffuser Blässe, diskreter Vakuolenbildung und Demyelinisierung besonders in der zentralen und periventrikulären weißen Substanz (Kleihues et al., 1985; Rhode et al., 1987; Petito, 1988; Budka et al., 1991b; Gray et al., 1992+1993b). Charakteristisch sind zudem multiple, ungleichmäßig verteilte, mikrogranulomatöse Foci in der weißen und grauen Substanz. Sie werden gebildet von, in der Regel perivaskulär lokalisierten, lockeren Aggregaten aus reaktiven Mikrogliazellen, Makrophagen und mehrkernigen Riesenzellen als Ausdruck einer entzündlichen Reaktion. Lymphozytäre Infiltrate sind eher gering ausgeprägt (Snider et al., 1983; Navia et al., 1986b; Petito et al., 1986; Sharer et al., 1986; Kato et al., 1987; de la Monte et al., 1987; Lantos et al., 1989; Rosenblum et al., 1990; Budka et al., 1991b; Gray et al., 1992+1993b; Wiestler et al., 1992).

Da Mikroglia Knötchen einen häufigen Befund bei Enzephalitiden unterschiedlicher Genese darstellen, haben Patsouris et al. (1993) verschiedene Kriterien hinsichtlich Morphologie, Anzahl, Lokalisation und Umgebungsreaktion etabliert, mit denen eine Abgrenzung zur HIV-Enzephalitis ermöglicht werden soll.

Ausgedehnte, kombinierte Schädigungen der weißen Substanz korrelieren mit einer fortgeschrittenen Demenz (Gabuzda et al., 1987; de la Monte et al., 1987; Schmidbauer et al., 1992; Glass et al., 1993). Andererseits weisen 50% der Patienten mit Demenz weder eine diffuse Blässe der weißen Substanz, noch mehrkernige Riesenzellen auf (Glass et al., 1993).

Trotzdem gelten die, auf die Monozyten/Makrophagen-Zelllinie zurückzuführenden, mehrkernigen Riesenzellen als pathognomonisch, wenn auch nicht obligatorisch (Sharer et al., 1985a; Budka et al., 1986+1989; Petito et al., 1986; Kato et al., 1987; Rhodes et al., 1987; Kleihues et al., 1992). In ihrer Umgebung finden sich mitunter fokale Nekrosen und in ihrem Cytoplasma ist reichlich Virusmaterial nachweisbar.

Sie zeugen von einer aktiven HIV-Infektion und den zytopathischen, fusionierenden Effekten des Virus (Meyenhofer et al., 1987; Kure et al., 1990; Budka et al., 1989+1991c; Gray und Lescs, 1993b). Sind sie nicht vorhanden, bedarf es zur Diagnosestellung des Nachweises einer größeren Menge von HIV-Antigenen oder Nukleinsäure mittels entsprechender Verfahren (Budka et al., 1991b; Gray und Lescs, 1993b).

Die Bedeutung der Kapillarendothelzellen sowie der Schädigungsmechanismen von Astrozyten und Neuronen ist noch nicht zufriedenstellend geklärt.

Im Vergleich zu den o.a. eindrucksvollen Befunden, erscheinen die selteneren Veränderungen der Hirnrinde, histologisch als *diffuse Poliodystrophie* bezeichnet (Budka et al., 1991b), eher unspektakulär. Nichtsdestotrotz hat der erstmalige Nachweis eines erheblichen frontalen Neuronenverlustes, auch in Abwesenheit einer HIV-Enzephalitis, durch Ketzler et al. (1990) und Everall et al. (1991) viel Beachtung gefunden. Später wurden vergleichbare Befunde auch für parietale, temporale und occipitale Strukturen nachgewiesen (Wiley et al., 1991a; Masliah et al., 1992b; Everall et al., 1993b). Eine Korrelation zu neurologischen Defiziten erfolgte jedoch in keiner der genannten Studien.

Eine subklinische Degeneration durch Neuronenverlust, diesmal jedoch in der Substantia nigra, fanden Reyes et al. (1991) und vermuteten darin eine Ursache der erhöhten Disposition von AIDS-Patienten, einen medikamenteninduzierten Parkinsonismus zu entwickeln.

Weitere Kennzeichen der diffusen Poliodystrophie sind eine Mikroglia proliferation und eine reaktive Astroglie, charakterisiert durch einen signifikanten Anstieg GFAP-positiver Zellen und nicht der absoluten Astrozytenanzahl (Budka et al., 1987; de la Monte et al., 1987; Ciardi et al., 1990; Weis et al.; 1993). Die letztgenannte Arbeitsgruppe führt die Astroglie auf den Neuronenverlust und die Gegenwart neurotoxischer Substanzen zurück.

In Folge wurde den Alterationen der cerebralen grauen Substanz, als einem weiteren möglichen Substrat einer Demenz, zunehmend mehr Beachtung geschenkt (Gray et al., 1991a). Möglicherweise können sie als Erklärungsansatz für die Fälle dienen, in denen klinisch demente Patienten post mortem keine typischen Zeichen einer HIV-Enzephalopathie aufwiesen. Da der Neuronenverlust überraschenderweise nicht an das Vorliegen einer HIV-Enzephalopathie gebunden

war (s.o.), ergab sich die Fragestellung, ob eventuell zwei voneinander unabhängige Schädigungsmechanismen des ZNS vorliegen (Everall et al., 1991+1992; Sinclair et al., 1992). Letztere Arbeitsgruppe zeigte, ebenfalls 1992, daß provirale DNA häufig im frontalen Cortex nachweisbar ist und eine enge Korrelation zum Vorkommen in der weißen Substanz besteht. Die Frage jedoch, warum HIV-Antigen vermehrt in subcorticalen Regionen gefunden wird, konnte zunächst nicht beantwortet werden.

In Übereinstimmung mit anderen Autoren (Grafe et al., 1990; Post et al., 1991; Wiley et al., 1991a; Broderick et al., 1993; Glass und Johnsson, 1996) demonstrierten Gelman und Guinto 1992 eine signifikante Hirnatrophie bei AIDS-Patienten (gemessen anhand der Größe der Liquorräume) im Vergleich zu einem seronegativen Kontrollkollektiv. Betroffen waren hauptsächlich Frontal- und Temporallappen, die zentrale Atrophie ausgeprägter als die corticale. Es bestand eine hohe Konkordanz mit ante mortem angefertigten CT-Bildern. Eine signifikante Korrelation zu mikroskopischen Befunden gelang Gelman jedoch erst ein Jahr später: die Dichte der Mikrogliazellen im frontalen Cortex verhielt sich konkordant zum Ausmaß der Atrophie, bestimmt anhand der Ventrikelerweiterung. Ein häufig vermuteter (Kleihues et al., 1985; Navia et al., 1986b; Price et al., 1988a) kausaler Zusammenhang zwischen Veränderungen der weißen Substanz und einer cerebralen Atrophie ließ sich nicht bestätigen.

Eine genauere Quantifizierung und Beschreibung des Verteilungsmusters erfolgte 1993 durch Oster et al.. Sie führten eine differenzierte Volumenbestimmung mittels D3-Bildgebungsmethoden und nach dem Cavalieri Prinzip an Formalin-fixierten Gehirnen von AIDS-Patienten und einer Kontrollgruppe durch. Dabei zeigte sich eine stärkere Reduktion der subcorticalen Abschnitte im Vergleich zu den corticalen. So war das Gesamtvolumen des Neocortex lediglich um 11% vermindert, wobei sämtliche Lappen betroffen waren, eine statistische Signifikanz jedoch nur im Temporal- und Parietallappen bestand. Hingegen war eine subcorticale Atrophie von 55% (gemessen an der Vergrößerung der inneren Liquorräume) zu verzeichnen. Das Volumen der Basalganglien war um 18%, das der weißen Substanz um 13% vermindert. Gleiche Befunde ergaben sich bei sechs klinisch dementen Patienten. Bemerkenswert ist, daß sich das Hirngewicht der AIDS-Patienten und der Kontrollgruppe nicht unterschied, sowie auch keine Korrelation zwischen Hirngewicht und cerebralem Volumen bestand. Die bloße Messung des

Hirngewichtes zur Einschätzung einer cerebralen Atrophie erscheint also bei weitem nicht ausreichend.

In einer Folgestudie (Oster et al., 1995) konzentrierte sich die gleiche Arbeitsgruppe auf den Neocortex und beobachtete dort einen Neuronenverlust von 37%. Erstmals erfolgte die Berechnung nicht über die störanfällige Dichtemessung, sondern über ein direktes, quantitatives Verfahren. Es bestand jedoch keine Korrelation zur klinischen Symptomatik.

Zwischenzeitlich gelang es, das HI-Virus mittels immunhistochemischer Techniken, in situ Hybridisation, der Polymerase-Ketten-Reaktion und der Elektronenmikroskopie im ZNS direkt nachzuweisen und zu quantifizieren (Epstein et al., 1985; Gabuzda et al., 1986; Koenig et al., 1986; Budka et al., 1987+1989+1990; Gyorkey et al., 1987; Pumarola-Sune et al., 1987; Vazeux et al., 1987; Shapshak et al., 1992; Böni et al., 1993), auffällig hierbei war eine Akkumulation in den Basalganglien (Kure et al., 1990a; Neuen-Jacob et al., 1993; Brew et al., 1995).

Das Vorkommen von *Virus-Antigen* wird als aktive Infektion, die Gegenwart von *Virus-Genom* hingegen als latente Infektion gewertet (Dickson et al., 1991).

I.3.4.2.4. Erklärungsansätze zur Pathogenese der HIV-Enzephalopathie

Während über den HIV-Zelltropismus mittlerweile weitgehend Einigkeit herrscht, liegen die pathogenetischen Vorgänge, die zu den oben beschriebenen neuropathologischen Veränderungen führen, noch größtenteils im Dunkeln (Johnson et al., 1988; Dickson et al., 1991; Merrill und Chen, 1991; Rosenberg und Fauci, 1991).

Die anfänglich postulierte These, die Genese verschiedener neurologischer Defizite als Folge einer opportunistischen Infektion mit dem Zytomegalievirus oder dieses zumindest als Kofaktor zu sehen (Nielsen et al., 1984; Snider et al., 1983), wurde inzwischen zu Gunsten einer möglichen Triggerfunktion wieder verlassen (Skolnik et al., 1988; Wiley und Nelson, 1988; Rhodes, 1993). Fiala et al. postulierten 1993 eine klinisch gut zu differenzierende fulminante Verlaufsform einer HIV-Enzephalopathie bei Koexistenz einer ZMV-Infektion.

Wesentliche Zielzellen des HIV im Nervensystem sind Mikrogliazellen (s.o.), Monozyten, mehrkernige Riesenzellen und Makrophagen (Koenig et al., 1986; Wiley et al., 1986; Ward et al., 1987; Vazeux et al., 1987; Pumarola-Sune et al., 1987; Price et al., 1988b; Michaels et al., 1988a; Budka, 1990; Dickson et al., 1991; Jordan et al., 1991; Merrill und Chen, 1991; Rosenberg und Fauci, 1991; Brinkmann et al., 1992). Unbedingte Voraussetzung für die Adsorption des Hüllproteins gp120 des Virus an die potentielle Wirtszelle ist das Vorhandensein eines CD4-Rezeptors. Eine Bedingung, die auf Monozyten, Lymphozyten und, nach neueren Erkenntnissen auf Mikroglia, nicht aber auf Neurone und Astrozyten zutrifft (Achim et al., 1991a; Jordan et al., 1991; Peudenier et al.; 1991a+b).

Erste Berichte über eine HIV-Infektion von Gefäßendothel, Astroglia, Oligodendroglia oder gar Neuronen (Epstein et al., 1985; Wiley et al., 1986, Ward et al., 1987; Gyorkey et al., 1987+1988; Artigas et al., 1989; Rhodes et al., 1989+1991) wurden zunächst als methodisch insuffizient und bei kritischer Betrachtung nicht haltbar zurückgewiesen (Price et al., 1988a; Mirra und del Rio, 1989; Kure et al., 1990a+b; Budka et al., 1989+1990+1991c; Smith et al., 1990; Achim et al., 1991b; Dickson et al., 1991; Hall et al., 1991; Vazeux, 1991).

Mittlerweile gilt der Nachweis von HIV-1-DNA in Zellen der neuroepithelialen Zelllinie (Astrozyten, Neurone und Oligodendrozyten) als gesichert (Brack-Werner et al., 1992; Truckenmiller et al., 1993; Ensoli et al., 1994+1995; Saito et al., 1994; Kohleisen et al., 1995; Nath et al., 1995a; Ranki et al., 1995; Bagasra et al., 1996; Nuovo et al., 1996; McCarthy et al., 1998). Obwohl die Menge relativ gering ist, handelt es sich hierbei nicht um eine latente Infektion, bei der lediglich provirale DNA in das Genom der Wirtszelle eingebaut wird, sondern es werden virale mRNA und Strukturproteine gebildet. Dies jedoch oft nur vorübergehend und in einem sehr beschränkten Ausmaß, zytopathische Effekte werden nicht beobachtet (Blumberg et al., 1994).

Die Abwesenheit von CD4-Rezeptoren im ZNS führte zu der Vermutung, daß die HIV-Infektion über CD4-unabhängige Mechanismen erfolgt. Denkbar wären z.B. Phagozytose, Fc-Rezeptor-Internalisierung oder das Anbinden an Glykoproteine von Zelloberflächen (Dickson et al., 1991).

Die ganze Tragweite der Entdeckung weiterer Ko-Rezeptoren von Zielzellen des HIV-1 (u.a. CCR5 und CXCR4) und ihren Einfluß auf die Pathogenese von AIDS ist zur Zeit noch nicht absehbar. Nach dem jetzigen Kenntnisstand, trägt der Übergang

der HIV-Spezifität von CCR5 zu CXCR4-Ko-Rezeptor tragenden Zielzellen im Verlauf der Infektion direkt zur Akzeleration der Erkrankung bei, da hiermit eine erhebliche Zunahme der Virulenz und Zytotoxizität verbunden ist (Penn et al., 1999). Zudem wird vermutet, daß sie in Form von "Virus-Rezeptor-Komplexen" mit CD4-positiven Zellen die Infektion CD4-negativer Zellen bewirken können (Petito et al., 1999).

Mehrere Studien konnten zeigen, daß ein Befall des ZNS bereits zu einem sehr frühen Zeitpunkt im Verlauf der Infektion stattfindet, möglicherweise als Folge der initial ausgeprägten Virämie, wobei über den genauen Modus noch spekuliert wird (Goudsmit et al., 1986; Gyorkey et al., 1987; Lürer et al., 1988; Chakrabarti et al., 1991; Gallo et al., 1991; Davis et al., 1992). So könnte die Infektion des ZNS entweder durch einen transvasalen Transport des HIV in seiner proviralen Form durch zirkulierende, infizierte Monozyten/Makrophagen im Rahmen des regulären Mikroglia-turn-over (Dickson et al., 1991; Wiley et al., 1991; Geleziunas et al., 1992) oder durch freies Virusmaterial erfolgen. Von vielen Autoren favorisiert wird die erste Theorie vom "trojanischen Pferd", hierfür spricht auch die überwiegend perivaskuläre Anordnung der Herde als Zeichen einer möglichen hämatogenen Aussaat (Ho et al., 1986; Koenig et al., 1986; Price et al., 1988a; O'Brien et al., 1990; Chakrabarti et al., 1991). Die Folge ist eine entzündliche Reaktion mit Leptomeningitis und Vaskulitis. Diese initiale Immunantwort des Organismus ist in der Regel nur vorübergehender Natur, es schließt sich die Latenzphase mit einer sehr geringen HIV-Replikation an (Gray et al., 1993a).

Da es sich bei dem HI-Virus um ein Lentivirus aus der Familie der Retroviren handelt (Songio et al., 1985), liegt eine slow-virus-Infektion mit unterschiedlich langen Latenzzeiten vor. Als Lentivirus weist es gegenüber anderen Retroviren vor allem zwei Besonderheiten auf: es bedarf keiner mitotisch aktiven Zelle um sich zu reproduzieren und die Synthese von Virusnukleinsäure findet im Kern und nicht im Cytoplasma der Wirtszelle statt (Dickson et al., 1991).

Welche Faktoren schließlich zur Aktivierung der HIV-Replikation führen und damit eine Akzeleration der Erkrankung zur Folge haben, ist im Einzelnen noch nicht geklärt, eine führende Rolle könnten jedoch Mitogene, Zytokine, Antigene, heterologe Viren und die Mikroglia-proliferation spielen (Rosenberg et al., 1988, Dickson et al., 1991). Wiley et al. (1991) und Gray et al. (1993a) vermuteten eine führende Rolle

opportunistischer Infektionen als Stimulus zur Differenzierung von Monozyten in Makrophagen und daraus resultierender HIV-Replikation.

Im Gegensatz hierzu steht die Arbeit von Bell et al. (1993), die im Hirngewebe von bis zu ihrem frühzeitigen Tod asymptomatischen, iv.-drogenabhängigen HIV-Patienten mittels PCR keine HI-Virusbestandteile nachweisen konnten. Sie werteten dies als Hinweis darauf, daß die Hirnbeteiligung typischerweise den fortgeschrittenen Krankheitsstadien vorbehalten und der frühzeitige Antikörpernachweis im Liquor nicht zwangsläufig mit einer latenten Infektion des Hirngewebes verbunden ist. Diese Sichtweise erscheint jedoch angesichts der frühzeitig auftretenden, histologischen, entzündungsähnlichen Veränderungen im Hirngewebe von noch asymptomatischen Patienten kaum haltbar (McArthur et al., 1989a; Chakrabarti et al., 1991; Gray et al., 1992+1993a/b). Diese beinhalten Zeichen einer leptomeningealen und perivaskulären Entzündung mit Blässe und Gliose der tiefen weißen Substanz, möglicherweise als Folge einer Vaskulitis mit konsekutiver Funktionsstörung der Blut-Hirn-Schranke (Navia et al., 1986b; Gray et al., 1993a+b; Power et al., 1993).

Nachgewiesene Störungen der Blut-Hirn-Schranke (Petito und Cash, 1992; Power et al., 1993) durch freigesetzte Stoffe aktivierter Makrophagen (Conant et al., 1998) könnten das Eindringen infizierter Monozyten und Lymphozyten ermöglichen und das Gehirn hohen Spiegeln neurotoxischer Substanzen, wie Zytokinen und Plasmabestandteilen aussetzen (Petito et al., 1999).

Da das HI-Virus keinen Tropismus für die myelin-produzierenden Oligodendrozyten aufweist, verbleibt der genaue Mechanismus der Schädigung der weißen Substanz zunächst unklar (Kent et al., 1993; Gray und Lescs, 1993b): nach einem reaktiven, vorübergehenden Anstieg der Oligodendrozytenzahl in mäßig geschädigter weißer Substanz, kommt es zu einer deutlichen Reduktion bei fortschreitender Gewebsschädigung (Esiri et al., 1991). Auch die Einflußnahme des HI-Virus auf neuronale Strukturen ist im Einzelnen noch ungeklärt.

Der Nachweis einer Korrelation zwischen Höhe der Viruslast im Plasma oder der HIV-RNA in Liquor und Hirngewebe und Ausmaß der histologischen Veränderungen respektive Entwicklung einer HIV-Enzephalopathie (Pang et al., 1990; Budka et al., 1990+1991b; Brüstle et al., 1991; Wiestler et al., 1992; Böni et al., 1993; Ellis et al., 1997; McArthur et al., 1997) führte zu folgender Arbeitshypothese:

die zugrundeliegenden pathogenetischen Prozesse stehen in Zusammenhang mit HIV-Proteinen einerseits und sekretorischen oder regulativen Proteinen von aktivierten, d.h. infizierten Monozyten/Makrophagen und Mikroglia andererseits (Wiestler et al., 1992).

Hierzu ist eine Vielzahl von Studien erschienen, im Folgenden sollen die wesentlichen Aspekte kurz dargestellt werden:

Die HIV-Proteine werden in Strukturproteine und regulative Proteine unterteilt. Die Strukturproteine formen die Hülle, den Kern und die Matrix des Virus. Drei Regionen des HIV-Genoms kodieren dabei für sämtliche Strukturproteine: *env*, *pol* und *gag*.

Die regulativen Proteine kontrollieren die virale Genomexpression auf der Ebene der proviralen DNA oder der viralen messenger-RNA. Für sie kodieren die Regionen *tat*, *rev*, *nef*, *vif*, *vpu* und *vpr*. Sie werden nicht in Viruspartikel inkorporiert, sondern befinden sich in unterschiedlichen Kompartimenten, z.B. im Zytoplasma oder sogar extrazellulär (Nath und Geiger, 1998).

Gestützt wird die Vermutung durch den Nachweis erhöhter Spiegel von gp41 und mRNA für *tat* und *rev* im Hirngewebe von Patienten mit HIV-assoziiierter Demenz und von gp120 im Serum von HIV-infizierten Patienten (Oh et al., 1992; Wesselingh et al., 1993; Adamson et al., 1996; Wiley et al., 1996).

Eine Neurotoxizität durch HIV-Proteine, von Nath und Geiger (1998), deshalb auch als Virotoxine bezeichnet, ist über zwei Wege denkbar. Zum einen durch eine direkte Interferenz mit den Neuronen, zum anderen durch eine Aktivierung von Gliazellen, woraufhin diese neurotoxische Substanzen freisetzen.

Das HIV-1-Strukturprotein gp120 ist potentiell neurotoxisch für dopaminerge Neurone (Bennett et al., 1995). So konnte in vitro gezeigt werden, daß es in Anwesenheit von gp120 zu einem dramatischen Anstieg von intracellulärem Calcium in Neuronen kommt, dessen Folge der Zelltod ist (Ghosh und Greenberg, 1995). Hervorgerufen wird dies möglicherweise durch eine Beeinflussung der Ionenkanäle und der Glutamatfreisetzung von Astrozyten. Über eine erhöhte extrazelluläre Kaliumkonzentration, die eine neuronale Membrandepolarisation zur Folge hat, führt dies zusammen mit der erhöhten Glutamatkonzentration über den NMDA-Rezeptor zu einem Anstieg des intrazellulären Calciums (Nath und Geiger, 1998). Die Beobachtung, daß Calcium- und NMDA-Rezeptorantagonisten einen neuroprotektiven Effekt ausüben, unterstützt nicht nur dieses Model, sondern

eröffnet zudem neue potentielle Therapieoptionen (Brenneman et al., 1988; Dreyer et al., 1990; Heyes et al., 1991; Lipton, 1991; Benos et al., 1994; Toggas et al., 1994+1996; Bennett et al., 1995; Nath et al., 1995b; Wu et al., 1996).

Die zentrale Bedeutung von gp120 wird auch in einer Studie aus dem Jahre 1993 deutlich: Levi et al. konnten zeigen, daß gp120 durch Interaktion mit der β -adrenergen Stimulation, cAMP-vermittelt, Einfluß auf die Funktion von Astrozyten und Mikroglia nimmt. Hierdurch könnte die Stimulationsfähigkeit von Astrozyten einerseits und das komplizierte Abwehrsystem der Mikroglia, als bedeutendstem Produzenten von Entzündungsmediatoren im ZNS andererseits negativ beeinflusst werden.

Als einziges Virusprotein kann das regulative Protein *tat* aktiv von infizierten Lymphozyten und Gliazellen sezerniert werden (Ensoli et al., 1993; Tardieu et al., 1992). Es wird vermutet, daß es durch Interaktion mit Nervenzellmembranen und daraus resultierenden Permeabilitätsveränderungen selektiv neurotoxisch wirken kann (Sabatier et al., 1991; Hayman et al., 1993; Magnuson et al., 1995; Nath et al., 1996; Olafson et al., 1996).

Ihm wird auch eine wesentliche Rolle bei der Pathogenese der progressiven multifokalen Leukoenzephalopathie (PML) zugeschrieben, einer sonst seltenen, demyelinisierenden Erkrankung, die bei HIV-Patienten gehäuft auftritt (Petito et al., 1999).

Der Kenntnisstand bezüglich gp41 (Adamson et al., 1996), *rev* und *nef* ist zur Zeit noch sehr vage und soll aufgrunddessen hier nicht näher dargestellt werden.

Wie vorab ausführlich dargestellt, repräsentieren infizierte Mikroglia und Monozyten/Makrophagen wesentliche Bestandteile der HIV-spezifischen Gewebsveränderungen. Es liegt somit nahe, daß sie auch eine tragende Rolle in der Pathogenese HIV-assoziiierter Veränderungen spielen (Budka, 1989), möglicherweise als Mediatoren fungieren (Vazeux, 1991). Zudem konnte Gelman (1993) einen Zusammenhang zwischen Hirnatrophie und einer diffusen Proliferation von Mikrogliazellen darlegen.

Es wird vermutet, daß infizierte Monozyten/Makrophagen und Mikroglia in der Lage sind, verschiedene Zytokine, Prostaglandine, Radikale, Proteasen und andere Faktoren zu sezernieren, die letztlich eine neurotoxische Wirkung haben, eine

Astrozytose induzieren oder aber die HIV-Replikation akzelerieren (Ho et al., 1987, Giulian et al., 1990; Lipton et al., 1991; Pulliam et al., 1991; Peterson et al., 1992; Benos et al., 1994; Sacktor und McArthur, 1997).

Die Zytokine Tumornekrosefaktor-alpha und Interleukin-1 werden von Leukozyten, aktivierten Makrophagen, Mikrogliazellen und Astrozyten gebildet (Fontan et al., 1982, Frei et al., 1987; Giulian et al., 1986) und haben regulär eine immunmodellierende, Homöostase-erhaltende Wirkung (Merrill et al., 1992). Ihre Konzentration ist bei AIDS-Patienten und in HIV-infizierten Monozyten/Makrophagen erhöht (Liebermann et al., 1989; Molina et al., 1989; Matsuyama et al., 1991; Tyor et al., 1992; Glass et al., 1993; Wesselingh et al., 1993). Es konnte gezeigt werden, daß sie in hohen Konzentrationen in vitro eine Myelinschädigung hervorrufen können und neurotoxisch sind (Decker et al., 1987; Giulian et al., 1988; Martin et al., 1988; Selmaj et al., 1988; Wilt et al., 1995), indem sie die intrazelluläre Calciumkonzentration erhöhen (Köller et al., 1996) und die Glutamataufnahme von Astrozyten inhibieren (Fine et al., 1996). Zudem ist TNF-alpha über verschiedene Mechanismen wiederum in der Lage, die HIV-Expression zu steigern (Ito et al., 1989; Rosenberg et al., 1991; Poli et al., 1990; Edfjall et al., 1996). Dieser Circulus vitiosus könnte dann zu einer ausgeprägten Gewebsschädigung führen.

Neben diesen Substanzen, wird auch für weitere potentielle Neurotoxine eine kausale Rolle in der Entwicklung der HIV-assoziierten Demenz diskutiert. Dazu gehören unter anderem Interleukin-6 (Yeung et al., 1995), Arachidonsäure und ihre Metaboliten (z.B. Leukotriene und der Plättchen-aktivierende-Faktor) (Gelbard et al., 1994; Griffin et al., 1994; Volterra et al., 1994; Lipton et al., 1995), Quinolinsäure (Heyes et al., 1992+1993), das phenolische Amin NTox (Giulian et al., 1996) und Nitritoxide (Dawson et al., 1993; Lipton et al., 1993; Bubrinsky et al., 1995; Lipton und Gendelman, 1995; Talley et al., 1995).

Ungeklärt ist noch die Rolle der Komponenten des "major histocompatibility complex (MHC)" und damit von indirekten Immunmechanismen. Es wurden erhöhte Werte für Antigen der Klasse 1 auf Endothelzellen und der Klassen 1 und 2 auf Monozyten/Makrophagen und -seltener- mehrkernigen Riesenzellen gefunden. Zu klären, ob diese nun dazu beitragen, die Verbreitung von HIV im ZNS zu begrenzen, oder vielmehr die gewebezerstörenden Prozesse unterhalten, bleibt weiterer

Forschung vorbehalten (Achim et al., 1991b; Geleziunas et al., 1992; Kennedy und Gairns, 1992).

In diesem Zusammenhang erwähnenswert, sind weitere Studien zum Stellenwert von Autoimmunprozessen in der Pathogenese der HIV-Enzephalopathie. Die hierbei gewonnenen Erkenntnisse sind noch sehr uneinheitlich und die Studien zum Teil methodisch zu kritisieren. Wohl fanden sich häufig Autoantikörper gegen Hirngewebe, die hierbei beobachtete Spezifität und Korrelation zur klinischen Symptomatik war jedoch häufig unzureichend (Kumar et al.; 1989; Yamada et al., 1991; Silverman et al., 1992; Trujillo et al., 1994).

Neuere Untersuchungen beschäftigen sich mit der Apoptose - dem programmierten Zelltod. Der Mechanismus beruht auf der Aktivierung einer Reihe von Proteasen, die letztlich zum Zelltod führen (Petito et al., 1999). Es wird vermutet, daß das bereits erwähnte *tat* und die Nitritoxide auch hieran beteiligt sind (Nicotera et al., 1995; Olafson et al., 1996; New et al., 1997).

Zusammenfassend scheinen eine Vielzahl von neurotoxischen Produkten, vaskulären (Rhodes, 1991), metabolischen (Keating et al., 1991) und Ernährungsfaktoren (Beach et al., 1992) zu den HIV-induzierten Schädigungsmustern beizutragen. Schließlich kommen noch synergistische Wirkungen mit anderen Viren, Funktionsstörungen der Blut-Hirn-Schranke (Resnick, et al., 1988; Rhodes, 1991) und, bis heute in ihrem Umfang und ihrer Bedeutung nicht einschätzbare, Immunmechanismen zum Tragen (Chakrabarti et al., 1991; Kennedy und Gairns, 1992; Trujillo et al., 1994).

I.3.4.2.5. Diagnostische Verfahren im Vergleich

I.3.4.2.5.1. Cerebrale Computer Tomographie (CCT)

Als eines der mittlerweile gängigsten Untersuchungsverfahren der morphologischen Veränderungen des Gehirns hielt die Computertomographie bereits frühzeitig Einzug in die Erforschung der cerebralen Beteiligung im Verlauf einer HIV-Infektion. Ihr Stellenwert in der Detektion cerebraler opportunistischer Infektionen ist unbestritten

(Möller und Backmund, 1990b), bezüglich der frühzeitigen Erfassung struktureller Änderungen als Ausdruck subklinischer Auffälligkeiten scheint sie häufig unzureichend zu sein (Levy et al., 1985b; Post et al., 1986a+1988; Chrysiopoulos et al., 1990; Pajean et al., 1992).

Im späteren Verlauf der Erkrankung nahezu regelmäßig anzutreffen und im CT als verschobene "ventricle brain ratio" und vergrößerte corticale Sulci (Möller und Backmund, 1990a) nachzuweisen, ist eine subcorticale, deutlich weniger ausgeprägt, auch eine corticale Atrophie (Navia et al., 1986a; Levy et al., 1988b).

Gelman und Guinto wiesen 1992 eine hohe Konkordanz zwischen ante mortem durchgeführten CCT-Untersuchungen und post mortem erhobenen Autopsiebefunden nach. In dem hier untersuchten Kollektiv fand sich eine subcorticale Atrophie doppelt so häufig wie eine corticale. Dies deutet möglicherweise daraufhin, daß im Rahmen der HIV-Infektion subcorticale Strukturen bevorzugt befallen werden, da von anderen Atrophien eher eine gleichmäßige Verteilung auf innere und äußere Liquorräume bekannt ist.

Raininko et. al. kamen 1992 in einer Studie mit 101 HIV-positiven Patienten zu folgenden Ergebnissen: eine Hirnatrophie fand sich in 31% der asymptomatischen Patienten, in 29% mit LAS, in 59% mit ARC, in 70% mit dem Vollbild AIDS und in 100% mit einer klinisch nachweisbaren Demenz, wobei der Schweregrad der Atrophie mit dem Fortschreiten des Krankheitsprozesses korrelierte. Im Vergleich dazu wies die seronegative Kontrollgruppe eine Häufigkeit von nur 9% auf. Der Nachweis signifikanter atrophischer Prozesse bereits bei asymptomatischen Patienten und solchen mit LAS steht im Gegensatz zu den Resultaten vieler anderer Studien (A. Moeller und H. Backmund, 1990a u.a.).

I.3.4.2.5.2. Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT)

Mehrere Studien konnten zeigen, daß das Vorliegen einer Hirnatrophie ein typischer und häufig anzutreffender kernspintomographischer Befund im Verlauf der HIV-Infektion ist, der nicht notwendigerweise an das Vorliegen einer Demenz gebunden ist (Post et al, 1988; Chrysiopoulos et al, 1990; Flowers et al., 1990; Levin et al., 1990; Moeller und Backmund, 1990a; Pedersen et al., 1991; Cohen et al., 1992; Raininko et al., 1992; Broderick et al., 1993; Oster et al., 1993; Subbiah et al., 1996).

Ein Teil der Autoren fand sogar eine Korrelation zu dem klinischen Bild einer Demenz, beschränkte dies jedoch auf das Vollbild AIDS, wohingegen asymptomatische Patienten meistens Normalbefunde aufweisen (Janssen et al., 1988; Olsen et al., 1988; McArthur et al., 1989b; Levin et al., 1990; Cohen et al., 1992; Dal Pan et al., 1992; Dooneief et al., 1992; Manji et al., 1994).

Abweichend davon sahen Aylward et al. (1993+1995) eine isolierte Reduktion der weißen Substanz auch bei neurologisch unauffälligen HIV-Positiven. Eine Atrophie der Basalganglien und des posterioren Cortex fand sich hingegen nur bei Patienten mit einer HIV-assoziierten Demenz. Letzteres könnte eng mit den neurologischen und neuropsychologischen Defiziten, die im Rahmen einer HIV-induzierten Demenz beobachtet werden, verknüpft sein.

Chrysiopoulos et al. wiesen 1990 eine hohe Übereinstimmung zwischen dem Ausmaß, der in den bildgebenden Verfahren nachgewiesenen vorherrschenden subcorticalen Atrophie und post mortem erhobenen autoptischen Befunden nach. Eine Korrelation zwischen Schweregrad der Demenz und Umfang der Atrophie bzw. der Veränderungen in der weißen Substanz fanden sie hingegen nicht. Gleiches galt für den Grad der Atrophie und die Schwere des cerebralen Befalls.

Während Dal Pan et al. (1992) und Aylward et al. (1993) die Atrophie schwerpunktmäßig im Bereich der Basalganglien lokalisierten (in Übereinstimmung mit der Beschreibung der HIV-Demenz als eine überwiegend subcorticale durch Navia (1990) sowie Berger und Levy (1993)), beobachteten Raininko et al. (1992) eher eine Atrophie der Temporallappen. Kent et al. (1993) sahen sowohl subcorticale weiße und graue Substanz als auch Frontal- und Parietallappen betroffen, was sich ihrer Auffassung nach gut mit der klinischen Symptomatik vereinbaren läßt.

Möglicherweise dominieren subcorticale Veränderungen die frühen Stadien einer HIV-assoziierten Demenz, während ausgedehntere Gewebsverluste erst mit einem Fortschreiten der Demenz einhergehen (Subbiah et al., 1996).

Handwerker et al. (1992) betonten die Notwendigkeit der Verwendung standardisierter, vom Untersucher unabhängiger, quantitativer Messungen von Liquorräumen (Volumetrie). So ließen sich auch geringe Erweiterungen der Liquorräume sicher nachweisen. Das zumeist praktizierte reine Abschätzen des Ausmaßes einer Atrophie sei unzureichend. Signifikante Unterschiede zwischen Patientengruppe und Kontrollkollektiv wiesen nur Patienten mit dem Vollbild AIDS, nicht aber asymptomatische HIV-Positive auf. Wurden die Patienten jedoch

Verlaufskontrollen zugeführt, zeigte sich eine zunehmende Atrophie sowohl bei den asymptomatischen als auch bei den AIDS-Patienten in gleicher Häufigkeit. Durch Verlaufsbeobachtungen war folglich eine deutliche Verbesserung der Sensitivität zu erzielen.

Wiederholt wurde die Überlegenheit der MRT gegenüber der CT, insbesondere im Hinblick auf das Erkennen fokaler Läsionen und von Marklagerveränderungen, aufgezeigt (Navia et al., 1986b; Post et al., 1986b+1988; Henkes et al., 1988; Olsen et al., 1988; Chrysikopouloset al, 1990; Flowers et al., 1990; Brunetti et al., 1991; Panjaeau et al., 1992; Portegies et al., 1993); trotzdem scheinen beide Verfahren das Ausmaß der pathologischen Veränderungen eher zu unterschätzen. Der Nachweis, der für eine HIV-Enzephalopathie pathognomonischen Mikrogliaknötchen mit mehrkernigen Riesenzellen ist auch mit der MRT nicht möglich (Chrysikopoulos et al., 1990; Grafe et al., 1990; Cohen et al., 1992).

Die Darstellung isolierter Veränderungen der tiefen, weißen Substanz diskriminiert nicht sicher zwischen dementen und nicht-dementen Patienten (Dooneief et al., 1992; Broderick et al., 1993), wobei höhere Schweregrade sich vor allem bei dementen Patienten finden. Erst die Kombination von Atrophie und symmetrischen, periventrikulären oder diffusen Veränderungen der weißen Substanz, lassen das Vorliegen einer HIV-Enzephalopathie wahrscheinlich werden (Chrysikopoulos et al., 1990; Grafe et al., 1990; Post et al., 1991; Raininko et al., 1992).

Statistisch signifikant für dementive Abbauprozesse waren Signalabnormitäten im Splenium (Kiebertz et al, 1990; Broderick et al., 1993), nicht jedoch fokale Läsionen (Janssen et al., 1988; Levin et al., 1990).

Mittels der MRT-Spektroskopie konnte die Aussagekraft von MRT-Untersuchungen noch verbessert werden. Sie liefert zusätzliche Informationen über das Ausmaß der Gehirnbeteiligung und spiegelt die diffusen Veränderungen der biochemischen Prozesse einerseits und die klinisch faßbaren Defizite andererseits wieder, wo bloße MRT-Bilder noch Normalbefunde aufweisen (Chong et al., 1993).

Zusammenfassend ist die MRT also zuverlässig in der Darstellung von ZNS-Läsionen, ohne jedoch pathognomonische Befunde für eine HIV-Enzephalopathie liefern zu können (Simpson und Berger, 1996).

I.3.4.2.5.3. Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

Angesichts methodenbedingter Grenzen der konventionellen bildgebenden Verfahren und des lückenhaften Verständnisses der Pathophysiologie der HIV-Enzephalopathie, begann sich auch der funktionelle Bildgebungssektor mit Veränderungen bei der HIV-assoziierten Demenz zu beschäftigen. Die PET ermöglicht mittels unterschiedlicher positronen-emittierender Radionuklide (z.B. Glucose, Aminosäuren, Neurotransmitter, Wasser etc.) die Messung physiologischer Vorgänge und Stoffwechselaktivitäten. Aufgrunddessen war sie bisher bereits ausgiebig zur Erforschung verschiedener Demenzformen, wie der Multiinfarktdemenz und dem M. Alzheimer, angewandt worden (Mazziotta et al., 1986; Brunetti et al., 1991).

Pascal et al. (1990) konnten in ihren PET-Studien zeigen, daß es bezüglich des mittleren Glukoseverbrauchs keinen Unterschied zwischen asymptomatischen HIV-Positiven und der Kontrollgruppe gab. Beobachtet wurde lediglich eine Seitendifferenz bei der Positiven-Gruppe, ohne das dies jedoch als prädiktiver Marker im Krankheitsverlauf zu werten war. Auch die Mehrheit der Patienten mit HIV-assoziiierter Demenz wiesen Normalwerte auf. Im Gegensatz dazu konnten Navia et al. (1985) eine Reduktion des Stoffwechsels in den Temporallappen dementer HIV-Patienten nachweisen.

Signifikante Unterschiede fanden sich auch bei der Betrachtung der örtlichen Verteilungsmuster der Stoffwechselaktivität: Einer initialen Steigerung des subcorticalen Stoffwechsels, als Ausdruck der frühzeitigen ZNS-Beteiligung, folgt eine progrediente Abnahme des Glukoseverbrauchs sowohl der subcorticalen als auch der corticalen grauen Substanz (Rottenberg et al., 1987+1996; La France et al., 1988a; Hinkin et al., 1995; von Giesen et al., 2000). Dies deckt sich mit dem Befall beider Strukturen bei der HIV-assoziierten Demenz. Eine Korrelation zwischen Glukoseverbrauch der weißen Substanz und Krankheitsstadium oder Schweregrad der Demenz konnte nicht nachgewiesen werden.

Brunetti et al. (1989) belegten eindrucksvoll, einen auch klinisch nachzuvollziehenden Effekt von Azidothymidin, Zidovudin, bei Patienten mit HIV-assoziiierter Demenz: unter Therapie kam es zu einem Wiederanstieg des zuvor reduzierten Glukoseverbrauchs.

Zusammenfassend geht ein Fortschreiten der Erkrankung offensichtlich mit einer Verminderung des cerebralen Glukoseverbrauches einher.

I.3.4.2.5.4. Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT)

Neben der PET wird auch die SPECT seit vielen Jahren in der Erforschung dementieller Syndrome eingesetzt. Bei diesem Verfahren werden Gammastrahlung-emittierende Radionuklide verwandt, Meßgröße ist der cerebrale Blutfluß (CBF) (Brunetti et al., 1991). Dieser ist abhängig vom cerebralen Stoffwechsel und Energiebedarf (Tran Dinh et al., 1990). Mit diesem Verfahren können somit primär funktionelle und nicht strukturelle Veränderungen dargestellt werden.

Mögliche Ursachen der Störungen des CBF können sein: direkte Schädigung von neuronalen (Pert et al., 1986) oder Gefäßstrukturen (Sercombe et al., 1985; Anders et al., 1986b; Vinters, 1987) durch das HI-Virus, toxische Effekte von sezernierten Enzymen infizierter Zellen (Johnson, 1988b), Verminderung von Ernährungsfaktoren (Pert et al., 1988) und eine Schädigung der weißen Substanz (Tran Dinh et al., 1990).

Bildgebend äußert sich dies in fokalen corticalen oder subcorticalen Perfusionsstörungen, einer Minderdurchblutung der periventriculären weißen Substanz und einem erniedrigten und unregelmäßigen corticalen "Up-take" (Pohl et al., 1988; Tatsch et al., 1990a; Tran Dinh et al., 1990; Masdeu et al., 1991; Rosci et al., 1992).

Mehrere Studien konnten belegen, daß sowohl klinisch auffällige als auch asymptomatische HIV-positive Patienten fokale Veränderungen des CBF in einem hohen Prozentsatz aufweisen (Pohl et al., 1988; Tatsch et al., 1990b; Tran Dinh et al., 1990; Sacktor et al., 1995b). Besondere Prädilektionsorte waren nicht zu verzeichnen, Frontal-, Parietal- und Temporallappen, corticale und subcorticale Strukturen waren gleichermaßen betroffen (Sacktor et al., 1995a).

Andere Autoren hingegen berichten über regelmäßig und gleichförmig bevorzugt betroffene Areale und Seitenunterschiede (La France et al., 1988b; Yudd et al., 1989; Tran Dinh et al., 1990).

SPECT-Befunde korrelieren zudem mit neuropsychologischen Tests bei klinisch asymptomatischen und manifest dementen HIV-positiven Patienten (Masdeu et al., 1991; Ajmani et al., 1991). Dies konnte jedoch von Sacktor et al. (1995a) nicht bestätigt werden. Diese Arbeitsgruppe fand keine signifikanten Unterschiede zwischen einem asymptomatischem HIV-positiven Patientenkollektiv und einem mit globalen kognitiven Defiziten unterschiedlichen Ausmaßes. Sie vermuteten jedoch

einen Zusammenhang zwischen einer Verlangsamung der Motorik und einem erniedrigten globalen cerebralen "Up-Take".

Gemein war allen Studien, daß die SPECT auch dort schon funktionelle Anomalien aufzeigen konnte, wo CCT und MRT noch Normalbefunde aufwiesen, diesen also in der Diagnostik früher Veränderungen überlegen zu sein scheint. Zudem mag sie mehr Einblicke in die Pathogenese und neuen Therapiestrategien der HIV-assoziierten Demenz eröffnen (Tran Dinh et al., 1990).

I.3.4.2.5.5. Elektroenzephalogramm (EEG) und evozierte Potentiale

Pathognomonische Veränderungen im EEG und Korrelationen zu neuropsychologischen Tests fanden sich bei der HIV-assoziierten Demenz nicht. Beobachtet wurde lediglich eine allgemeine Grundrhythmusverlangsamung unter 8/s, in Abhängigkeit von der Studie in unterschiedlicher Häufigkeit und Signifikanz.

So wiesen Nuwer et al. (1992) in einer Studie an 200 asymptomatischen homosexuellen Männern eine grenzwertige Grundrhythmusverlangsamung nur bei einigen Patienten nach. Sie führten dies auf den Allgemeinzustand der Patienten und nicht auf einen spezifischen HIV-Befall des Gehirns zurück.

Abweichend davon konnten Koralnik et al. (1990) in ihrer methodisch kritisierten Untersuchung eine häufigere Grundrhythmusverlangsamung bei klinisch asymptomatischen HIV-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe aufzeigen. Spezifischere oder gar pathognomonische Veränderungen wurden jedoch auch hier nicht gefunden.

Ebenfalls relativ häufig konnte eine Unterlagerung mit langsamen Frequenzen unterhalb des Alphanandes beobachtet werden, ohne daß daraus jedoch eine Regelmäßigkeit abzuleiten war (Perry et al., 1990). Herdbefunde und Epilepsie-typische Potentiale fanden sich selten.

Angesichts dieser Ergebnisse wurden nun akustisch und optisch evozierte, ereignisbezogene Potentiale als differenziertere Methoden zur Detektion kognitiver Defizite der klinischen Prüfung unterzogen.

Als erste untersuchten Goodin et al. 1990 symptomatische und asymptomatische HIV-Positive mittels akustisch evozierter Potentiale. Es zeigte sich eine Verzögerung

aller Peak-Latenzen, besonders ausgeprägt bei den klinisch manifest dementen Patienten.

Ollo et al. (1991) beobachteten reduzierte Amplituden und verlängerte Latenzen der akustisch evozierten Potentiale bei Patienten, die immunologisch, aber nicht klinisch, auffällig waren und analoge Befunde bei visuell evozierten Potentialen von immunologisch und neurologisch asymptomatischen Patienten.

In der Folge führten auch andere Arbeitsgruppen (Pagano et al., 1992; Welkoborsky und Lowitzsch, 1992) Studien mit evozierten Potentialen durch und kamen zu ähnlichen Ergebnissen wie zum Beispiel einer Verlängerung der Hirnstamm-Peak-Latenzen schon bei asymptomatischen HIV-positiven Patienten.

Insgesamt erwies sich also die Messung verschieden evozierter Potentiale als eine sensitive Methode zur frühzeitigen Erkennung subklinischer kognitiver Defizite, die in ihrer Aussagekraft der einfachen EEG-Ableitung überlegen ist.

I.3.4.2.5.6. Liquoruntersuchung

40-80% aller HIV-Infizierten weisen pathologische Liquorbefunde, auch als Liquorsyndrom bezeichnet, auf (Lobenthal et al.; 1983). In der Regel handelt es sich hierbei um entzündliche Veränderungen in Form eines mäßig erhöhten Gesamteiweiß (bei ca. 55%) und einer gering ausgeprägten, lymphozytären Pleozytose (bei ca. 25%), die mit steigenden CDC-Stadien wieder abfällt. Beobachtet wurden zudem eine polyklonale Gammopathie gegen eines oder mehrere HIV-Strukturproteine aufgrund einer intrathekalen IgG-Produktion und ein erhöhter Albuminquotient als Ausdruck einer leichten Blut-Liquor-Schrankenstörung. Die Glukosekonzentration im Liquor lag meistens im Normbereich (Navia et al., 1986a; Marshall et al., 1988; Pajeau et al., 1992; Portegies et al., 1993).

Mit ihrer Studie aus dem Jahre 1991 konnten Marshall et al. zeigen, daß die erhöhte intrathekale IgG-Produktion bei neurologisch asymptomatischen HIV-Positiven unabhängig vom immunologischen Status (Anzahl der CD4-Zellen) war.

Der Nachweis einer Korrelation zwischen Ausmaß der Antikörpersynthese und neurologischem Status gelang nicht. Biniek et al. (1989) beschrieben zwar eine ausgeprägte intrathekale HIV-Antikörperproduktion in allen Fällen einer klinisch

nachgewiesenen HIV-assoziierten Demenz, ein signifikanter Unterschied zu einer neurologisch asymptomatischen Kontrollgruppe bestand jedoch nicht.

Auch die Untersuchungen anderer Substanzen wie γ -Interferon, Tumor-Nekrosefaktor alpha, HIV-Kernprotein p24, Neopterin, Beta-2-Mikroglobulin, Quinolinsäure, basisches Myelinprotein und Nachweis des HI-Virus selbst bezüglich ihrer Rolle als prädiktive Marker oder Verlaufsindikatoren der HIV-assoziierten Demenz erbrachten keine richtungsweisenden, klinisch umsetzbaren Erkenntnisse und dienen mehr wissenschaftlichen Betrachtungen (Simpson und Berger, 1996).

Aus diesen Betrachtungen ist zu folgern, daß der momentane Stellenwert der Liquordiagnostik in der Sicherung bzw. dem Ausschluß einer opportunistischen cerebralen Infektion zu sehen ist. Zur Frühdiagnose und Verlaufsbeurteilung der HIV-assoziierten Demenz stehen hingegen zum jetzigen Zeitpunkt noch keine geeigneten Parameter zur Verfügung (Navia et al., 1986a; Katz et al., 1989; Simpson und Berger, 1996). Die routinemäßige Durchführung von Liquorpunktionen bei asymptomatischen Patienten wurde wieder verlassen.

I.3.4.2.5.7. Psychometrie

Eines der schwierigsten Probleme in der Diagnostik HIV-assoziiierter Erkrankungen ist die frühzeitige, sensible, zuverlässige und reproduzierbare Erfassung subklinischer kognitiver Defizite. Hierzu gehören die Bereiche: kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit, Ausführung komplexer Aufgaben, Sprache, Gedächtnis und Lernen, optisch-räumliches Auflösungsvermögen und psychomotorische Aspekte.

Die Frage, welche der zahlreichen psychometrischen Testverfahren geeignet sind, die Auswirkungen der HIV-Infektion auf das Gehirn sicher zu erfassen, wird zur Zeit noch kontrovers diskutiert; insbesondere ist strittig, ob und wenn ja, in welchem Umfang, klinisch-neurologisch asymptomatische HIV-Patienten testpsychometrische Auffälligkeiten aufweisen.

Eine große Anzahl hierzu erschienener Studien erbrachte zum Teil sehr gegensätzliche Ergebnisse, trotz ähnlicher Testbatterien. Untersucht wurden in der Regel Gedächtnis, Aufmerksamkeit, prämorbid Intelligenz,

geschwindigkeitsabhängige Leistungen, Abstraktions- und Sprachvermögen, Visoperzeption und psychiatrische Auffälligkeiten.

In den Studien, die statistisch signifikante testpsychometrische Unterschiede zwischen dem Kollektiv der asymptomatischen HIV-Positiven und der Kontrollgruppe aufzeigten, lagen diese schwerpunktmäßig bei der Visoperzeption und in den motorischen Tests (Grant et al., 1987a; Goethe et al., 1989; Butters et al., 1990; Naber et al., 1990b; Perdices et al., 1990; Lunn et al., 1991; Maj et al., 1991; Bornstein et al., 1992; Collier et al., 1992).

Unter den Studien, die keine oder nur geringe Unterschiede zwischen den Untersuchungskollektiven fanden, befindet sich auch die wohl größte von McArthur et al. (1989b). Sie untersuchte als Teil der Multicenter AIDS Cohort Study (MACS) 270 asymptomatische HIV-positive Männer sowie ein entsprechendes, HIV-negatives Vergleichskollektiv ohne dabei Unterschiede zwischen beiden zu beobachten. Ähnliche Ergebnisse erzielten auch die Studien von Miller et al. (1990), Dunbar et al. (1992) und McAllister et al. (1992).

Während Fremdbeurteilungsskalen zur Erfassung depressiver Syndrome wie die Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) oder zur Beurteilung des gesamten psychopathologischen Zustandes wie der AMDP bewährt und allgemein akzeptiert sind, stellen Testverfahren zur Detektion einer Demenz noch ein Problem dar. Dies ist unter anderem darauf zurückzuführen, daß das dementielle Syndrom als ein organisches Psychosyndrom gemeinhin als kortikale Demenz definiert wird und somit zumindest zu Beginn der HIV-assoziierten Demenz mit führender subkortikaler Symptomatik auf diese nicht anzuwenden ist.

Zusammenfassend kann man sagen, daß noch weitestgehend Uneinigkeit über testpsychometrisch faßbare, frühzeitige kognitive Defizite asymptomatischer HIV-positiver Patienten besteht und die Entwicklung geeigneter, spezifischer neuropsychologischer Testbatterien der Zukunft vorbehalten bleibt.

I.3.4.2.5.8. Stereotaktische Hirngewebsbiopsie

Die früher sehr häufige Anwendung der stereotaktischen Hirngewebsbiopsie vor allem in den USA ist heute eher umstritten. Zwar gibt es noch Vertreter eines

aggressiven diagnostischen Vorgehens, die, vor dem Hintergrund moderner computergestützter Verfahren und einer damit verbundenen Reduktion der Komplikationsrate bei gleichzeitiger Maximierung der Trefferquote, eine konsequente Biopsie intracerebraler pathologischer Herdbefunde fordern (Bise et al., 1991).

Demgegenüber steht die verbreitete Empfehlung vieler Kliniker, eine Probebiopsie nur in solchen Fällen durchzuführen, in denen computer- oder kernspintomographisch nachgewiesene intracerebrale Raumforderungen mit Kontrastmittelenhancement auf eine probatorische Toxoplasmosetherapie nicht ansprechen. Hier gilt es, ein primäres ZNS-Lymphom oder in sehr seltenen Fällen auch einen Pilzabszeß auszuschließen. Selbst bei einer solchen Befundkonstellation sollte die Indikationsstellung sehr kritisch erfolgen unter den Gesichtspunkten der allgemeinen Prognose des Patienten, etwaiger therapeutischer Konsequenzen und dem Gewinn an Lebensdauer und -qualität (Brodt et al., 1996).

I.3.4.2.5.9. Zusammenfassende Beurteilung und Einschätzung der Wertigkeit

Wie sich aus den oben angeführten Überlegungen ergibt, ist die Diagnose einer HIV-assoziierten Demenz am zuverlässigsten durch die Kombination verschiedener Untersuchungsmethoden zu stellen, da bislang kein Instrument zur Verfügung steht, mit dem ante mortem pathognomonische Befunde zu erheben sind.

Im klinischen Alltag bewährt hat sich hier vor allem die cerebrale MRT. Im Vergleich zur CT hat sie sich als die sensitivere Methode erwiesen, da sie zusätzlich differenzierte Informationen über fokale Läsionen und vor allem Marklagerveränderungen liefert. Die Kombination von Atrophie und symmetrischen, periventrikulären oder diffusen Veränderungen der weißen Substanz läßt das Vorliegen einer HIV-Enzephalopathie wahrscheinlich werden. Frühe Verlaufsformen können jedoch auch mit dieser Methode nicht nachgewiesen werden.

Es hat sich gezeigt, daß PET und SPECT auch dort schon funktionelle Anomalien darzustellen vermögen, wo konventionelle Bildgebungstechniken noch Normalbefunde liefern. So scheinen diese Verfahren dem Ziel der Erfassung von frühen Veränderungen und dem Verständnis pathophysiologischer Mechanismen einen Schritt näher gekommen zu sein, sind aufgrund ihrer geringen Verbreitung

und hohen Kosten zur Zeit jedoch noch wissenschaftlichen Zentren und der Forschung vorbehalten.

Auch evozierte ereignisbezogene Potentiale sind in der Lage, bereits zu einem frühen Zeitpunkt subklinische kognitive Defizite nachzuweisen, wobei diese relativ einfach durchzuführende, neurologische Routineuntersuchung einer breiten Anwendung wesentlich besser zugänglich ist.

Elektroenzephalogramm, Liquoruntersuchungen, Psychometrie und stereotaktische Hirngewebsbiopsie hingegen sind aufgrund ihrer mangelnden Sensitivität und Spezifität bislang nicht geeignet, zur frühen und sicheren Diagnosefindung einer HIV-assoziierten Demenz beizutragen. In fortgeschritteneren Stadien und bei differentialdiagnostischen Überlegungen zu anderen Affektionen des ZNS haben aber auch sie ihren Stellenwert.

Die sensitivste Methode ist die Erfassung einer psychomotorischen Verlangsamung (Arendt et al., 1993; Sacktor et al., 1996), die die Entwicklung einer Demenz und den Tod des Patienten nach sich zieht.

I.4. Zielsetzung der Untersuchung

Ziel der hier vorliegenden Untersuchung ist es zu prüfen, inwiefern CT- oder MRT-morphologisch gesicherte corticale Atrophien, subcorticale gliöse Herde und Mischbilder in Kombination mit einer beginnenden klinischen Demenzsymptomatik (AIDS-Demenz-Komplex) mit motorischen Auffälligkeiten (pathologische Reaktions- und Kontraktionszeiten), pathologischen Ergebnissen im Hamilton-D-Test, mnestischen Störungen (AMDP- oder SKT-Test), EEG-Veränderungen sowie laborchemischen Parametern korrelieren. Zudem soll geprüft werden, ob elektrophysiologische Untersuchungen in der Lage sind, zwischen diesen Demenzformen zu unterscheiden. Darüberhinaus wird der Einfluß der Dauer der HIV-Positivität, des Lebensalters und des Surrogatmarkers "CD4+-Zellzahl" auf die Demenzform untersucht. Ebenfalls Gegenstand dieser Studie ist die Analyse der Abhängigkeit der Überlebenszeit von der Demenzform und einer eventuell bestehenden Medikation.

II. Methodik, Vorgehensweise und Patienten

II.1. Patientenkollektiv

II.1.1. Anzahl, Geschlecht, Alter, Dauer der HIV-Positivität und Übersicht über die Zugehörigkeit zu Gruppen mit Risikoverhalten

Das hier näher untersuchte Patientenkollektiv stellt eine Subpopulation einer in der Neurologischen Klinik der Universität Düsseldorf durchgeführten und bis zum heutigen Tage andauernden Langzeitstudie mit mittlerweile über 1500 Patienten dar. Von Januar 1988 bis November 1999 wurde bei insgesamt 184 HIV-positiven Patienten das Vorliegen einer corticalen, subcorticalen oder gemischten Demenz diagnostiziert. Da aus organisationstechnischen Gründen nicht von allen Patienten ein kompletter Datensatz vorliegt, konnten 40 Patienten nicht berücksichtigt und somit nur 144 in diese Untersuchung eingeschlossen werden. Davon waren 12 Frauen und 132 Männer.

Zum Zeitpunkt der Untersuchung betrug die Altersspanne 23-64 Jahre, das Durchschnittsalter des Gesamtkollektivs lag bei $41,1 \pm 9,3$ Jahren, das der Frauen bei $34,4 \pm 6,2$ Jahren und das der Männer bei $41,6 \pm 9,3$ Jahren.

Am Ende des hier gewählten Untersuchungszeitraumes, lebten von diesem Kollektiv noch 33 Patienten, 111 waren zwischenzeitlich verstorben.

Der Zeitraum zwischen positiver HIV-Testung und Untersuchungszeitpunkt betrug $4,1 \pm 2,8$ Jahre.

Von den Patienten ($n=100$), die zu zwei oder mehr Untersuchungsterminen erschienen, wurden die Parameter des Zeitpunktes verwendet, an dem zum ersten Mal die Diagnose einer corticalen, subcorticalen oder gemischten Demenz gestellt wurde.

Sollte sich aus einer initial isolierten, corticalen oder subcorticalen Demenz, im weiteren Verlauf eine gemischte Demenz entwickelt haben ($n=4$), blieben letztere Daten unberücksichtigt, eine "Doppeltauswertung" von Patienten wurde somit vermieden.

Folgende Tabelle bietet eine Übersicht über die Zugehörigkeit der Patienten zu Gruppen mit Risikoverhalten:

Tabelle 1 Verteilung auf die Gruppen mit Risikoverhalten

Hauptbetroffenengruppen	Anzahl n
Homosexuelle Männer	108
Bisexuelle Männer	13
Heterosexuelle	7
Patienten mit Hämophilie A	5
anamnestische i.v.-Drogenabhängigkeit	10
keine definierte Gruppenzugehörigkeit	1
Gesamt	144

II.1.2. Zuordnung und Verteilung nach CDC-Kriterien

In der hier vorliegenden Studie wurden die Patienten zur Zeit der Untersuchungen zum Teil noch nach der alten Klassifikation eingestuft, zur besseren Verwertbarkeit erfolgte jedoch bei Erstellen dieser Arbeit eine Übertragung in die revidierte Fassung von 1993.

Demnach ergibt sich folgende Verteilung:

Tabelle 2 Verteilung auf die CDC-Stadien zum Untersuchungszeitpunkt (neue Klassifikation)

CDC-Stadium	Anzahl n
CDC A1	keine
CDC A2	4
CDC A3	3
CDC B1	keine
CDC B2	9
CDC B3	24
CDC C1	1
CDC C2	4
CDC C3	99
Gesamt	144

II.1.3. Verteilung der drei Demenzformen auf die o.a. Parameter

Anschließend erfolgte die Zuordnung des Patientenkollektivs zu den drei verschiedenen, hier zu untersuchenden Demenzformen: corticale (n=43), subcorticale (n=62) und gemischte (n=39) Demenz.

Tabelle 3 Verteilung der Demenzformen auf das Geschlecht

	Männer	Frauen
corticale Demenz	41	2
subcorticale Demenz	56	6
gemischte Demenz	35	4
Gesamt	132	12

Tabelle 4 Verteilung der Demenzformen auf die Gruppen mit Risikoverhalten

	Homo- sexuelle Männer	Bisexuelle Männer	Hetero- sexuelle	Hämo- philie A	Drogen- anamnese	keine definierte Gruppen- zugehörig- keit
corticale Demenz	30	5	1	2	5	-
sub- corticale Demenz	47	5	2	3	5	-
gemischte Demenz	31	3	4	-	-	1
Gesamt	108	13	7	5	10	1

Tabelle 5 Verteilung der Demenzformen auf die CDC-Stadien

	CDC A1	CDC A2	CDC A3	CDC B1	CDC B2	CDC B3	CDC C1	CDC C2	CDC C3
corticale Demenz	-	1	1	-	5	10	-	2	24
sub- corticale Demenz	-	2	1	-	3	9	1	2	44
gemischte Demenz	-	1	1	-	1	5	-	-	31
Gesamt	-	4	3	-	9	24	1	4	99

II.1.4. Inzidenz der Demenz im Vergleich zum Gesamtkollektiv

Jahrgang	Gesamtzahl der untersuchten Patienten	Erstdiagnose einer Demenz (am Ende eines Jahres)	
		Anzahl	Prozent
1988	111	10	9
1989	161	23	14
1990	164	20	12
1991	206	11	5
1992	246	19	8
1993	221	7	3
1994	258	27	10
1995	253	9	4
1996	288	5	2
1997	344	9	3
1998	366	3	1
bis 30.06.1999	324	1	0,3

II.1.5. Medikation

Bei 81 von 144 Patienten bestand zum Zeitpunkt der Untersuchung eine Medikation mit unterschiedlichen antiretroviralen Medikamenten, die nicht zentraler Gegenstand dieser Analyse sind, aber der Transparenz halber erwähnt sein sollen. Einfluß auf das Studiendesign hatten sie lediglich in Hinsicht auf die Festlegung der initialen Untersuchungsintervalle (s.u.).

Einer *Monotherapie* mit dem Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NRTI) Zidovudin/AZT (Retrovir®) unterzogen sich 45 Patienten (n=45), mit Didanosin/ddI (Videx®) 12 Patienten (n=12) und mit Zalcitabin/ddC (Hivid®) 1 Patient (n=1).

Eine *Mehrfachkombination* unterschiedlicher Zusammensetzung bestand bei 23 Patienten (n=23). Hierbei wurden, neben den bereits erwähnten Medikamenten, die

Nukleosidanalogue-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) Stavudin/d4T (Zerit®) und Lamivudin/3TC (Epivir®), die Protease-Inhibitoren (PI) Indinavir/MK-639 (Crixivan®), Ritonavir/ABT-538 (Norvir®), Saquinavir/SAQ (Invirase®), Abacavir/ABC (Ziagen®) und Nelfinavir (Viracept®), sowie der Nicht-Nukleosidanalogue-Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI) Nevirapin (Viramune®) verabreicht.

II.1.6. HIV-assoziierte Begleiterkrankungen des ZNS

Neben der HIV-assoziierten Demenz, entwickelten 24 von 144 Patienten während des Untersuchungszeitraumes weitere, das ZNS betreffende, HIV-assoziierte oder AIDS-definierende Erkrankungen.

So sahen wir bei 7 Patienten (n=7) eine cerebrale Toxoplasmose, bei einem Patient (n=1) eine Herpes-Encephalitis, bei 14 Patienten (n=14) eine Myelopathie und bei 2 Patienten (n=2) ein cerebrales Lymphom.

II.1.7. Ein-/ Ausschlußkriterien der Patienten

Als *Einschlußkriterien* galten eine nachgewiesene HIV-Positivität sowie computer- oder kernspintomographisch nachgewiesene Veränderungen.

Als *Ausschlußkriterien* galten Lebensalter größer 65 Jahre, cerebrale Ischämien, Fieber, aktiver Drogen- sowie Alkohol- oder Kokainabusus und intracerebrale Herdbildungen. Verschiedene Studien der letzten Jahre konnten zeigen, daß diese Faktoren ebenfalls eine corticale Atrophie bewirken können, die dem Erscheinungsbild der HIV-assoziierten Enzephalopathie unter Umständen sehr ähnlich sein kann (Carlen et al., 1978).

Um sicherzustellen, daß die nachgewiesene corticale Atrophie unserer Patienten direkte oder indirekte Folge der HIV-Infektion, nicht aber anderer Genese ist, wurden die betreffenden Patienten von dieser Studie ausgeschlossen.

II.2. Untersuchungsablauf (Zeitabstände, Dauer etc.)

Aufnahmekriterium in das hier vorgestellte Teilkollektiv der großen Neuro-AIDS-Studie waren eine CT- respektive MRT-morphologisch nachgewiesene corticale Atrophie sowie subcorticale Herdbildungen und Mischbilder.

Die Patienten wurden regelmäßigen, klinisch-neurologisch-psychometrischen und elektrophysiologischen Untersuchungen unterzogen. Wurde zu Beginn der Untersuchungen gerade mit einer antiretroviralen Therapie begonnen (s.o.), so erfolgten diese in zunächst drei, dann sechswöchigen und später, wie bei allen anderen Patienten, dreimonatigen Abständen.

Bei jedem Untersuchungstermin erfolgte:

- Eine eingehende körperlich-neurologische Untersuchung
- Eine psychometrische Testung:
 - (1) Syndrom-Kurz-Test (SKT)
 - (2) Psychischer und somatischer Befund nach AMDP
- Eine motorische Testung mit folgenden Untertests (auf deren genaue Methodik später eingegangen wird):
 - (1) Messung des posturalen Tremors der Hände in verschiedenen Stellungen (TPF)
 - (2) Messung der schnellstmöglichen, alternierenden Zeigefingerwillkürbewegungen (MRAM)
 - (3) Messung der schnellstmöglichen, isometrischen Zeigefingerextensionsbewegungen (MRC)

Bei der Erstuntersuchung und bei entsprechender klinischer Indikation in der Folgezeit wurden folgende zusätzliche Untersuchungen durchgeführt:

- Ableitung eines Elektroenzephalogramms (EEG)
- Psychometrische Testverfahren
 - (1) Mehrfach-Wortwahl-Test Form b (MWT-b)
 - (2) Standard-Progressiver-Matrizen-Test nach Raven

- Cerebrales Computer- oder Kernspintomogramm (CCT oder MRT)
- Messung der CD4+-Zellzahl im Blut

II.3. Elektrophysiologische Untersuchungen

II.3.1. Messung des posturalen Haltetremors der ausgestreckten Hände (*Tremor-Peak-Frequenz* [TPF])

Hierzu wurde eine Akzelerometer (PCB 308 B, Fa. Bruel und Kjaer GmbH, Düsseldorf) nacheinander am Zeigefinger zunächst der rechten, dann der linken Hand befestigt. Der Patient wurde aufgefordert, den jeweiligen Arm horizontal mit leicht gespreizten Fingern in der Mediosagittalebene auszustrecken. Das dabei erhaltene Signal wurde in einen AD-Wandler eines 3-86 IBM-Rechners eingespeist, mit 80 Hz über 25 sec aufgezeichnet und in der off-line-Analyse in acht sich nicht überlappende Subsegmente unterteilt. Jedes dieser Segmente wurde anschließend spektralanalysiert und ein Mittelwert errechnet, die Frequenz des dominanten Peaks wurde als wesentlicher Tremorparameter, im folgenden als Tremor-Peakfrequenz (TPF) bezeichnet, gewertet.

Der Normalbereich liegt zwischen 8 und 12 Hz.

II.3.2. Messung der schnellstmöglichen, willkürlichen, alternierenden Zeigefingerbewegungen (*most rapid alternating movements* [MRAM])

Mit demselben Akzelerometer wurde in der oben beschriebenen Versuchsanordnung die Frequenz der schnellstmöglichen, willkürlichen, alternierenden Zeigefingerbewegungen bestimmt. Es wurde lediglich die Verstärkung um den Faktor 100 reduziert. Die Patienten wurden angehalten, eine möglichst bequeme Unterarmstellung zu wählen und den Zeigefinger mit dem Akzelerometer auszustrecken. Der Untersucher demonstrierte dann in einer standardisierten Art und Weise, wie der Finger mit der schnellstmöglichen Frequenz alternierend im Metokarpophalangeal-Gelenk zu bewegen war. Auf einen Testdurchgang wurde bewußt verzichtet, da der Ermüdungseffekt groß ist und eine 34 sec lange Aufnahmeperiode ausreicht um die optimale Frequenz zu finden. In der off-line-

Analyse wurden 16 sich nicht überlappende Subsegmente von je zwei sec Dauer ermittelt und spektralanalysiert; die Frequenz des dominanten Peaks eines jeden der 16 Spektren wurde errechnet. Das Maximum dieser 16 Peak-Frequenzen wurde als Frequenz der schnellstmöglichen, alternierenden Zeigefingerbewegungen definiert. Dieses wird in der Regel innerhalb der ersten Sekunden erreicht.

Der Normalbereich liegt nach Hefter et al. (1987b) zwischen 6 und 8 Hz, wobei diese hohe Frequenz jedoch nur wenige Sekunden beibehalten werden kann. Für verschiedene motorische Erkrankungen wurde eine Frequenzverlangsamung auf 4-5 Hz beobachtet.

II.3.3. Messung der willkürlichen, schnellstmöglichen, isometrischen Zeigefingerextensionsbewegungen (*most rapid contraction* [MRC] mit den Parametern Reaktionszeit, *reaction time* [RT] und Kontraktionszeit, *contraction time* [CT])

Hierbei wurde in einer anderen Versuchsanordnung der Patient aufgefordert, den Zeigefinger bis zum proximalen Interphalangeal-Gelenk in einen Plastikring von variabler Größe zu stecken. Durch Verändern des Ringdurchmessers wurde der Finger sodann im Ring fest fixiert und mit einem bidirektionalen Kraftaufnehmer verbunden. Der Patient wurde instruiert, auf einen 50 ms langen Startton hin, der zugleich den Beginn der Datenaufnahme triggerte, eine ihm schnellstmögliche Extensionsbewegung des Zeigefingers durchzuführen. Das, einer Sinuskurve entsprechende Kraftsignal, wurde mit 1 kHz über eine Sekunde aufgezeichnet. Für die rechte und linke Seite wurden je 15 Kurven dokumentiert. Hierbei wurde der Patient aufgefordert, die Kraftamplitude zu variieren, ohne dabei die ihm maximal mögliche Geschwindigkeit zu reduzieren.

In der anschließenden off-line-Analyse wurden für jede Kontraktionskurve die Zeit zwischen Erklängen des Starttons und Beginn der Kontraktion (Reaktionszeit, *reaction time* [RT]), jene zwischen Beginn und Maximum der Kontraktion (Kontraktionszeit, *contraction time* [CT]), sowie die Kraftamplitude [AM] und Anstiegssteilheit (Quotient aus Amplitude und Kontraktionszeit) berechnet.

Der Normbereich der physiologischen Reaktionszeit liegt zwischen 100 und 180 ms, der der Kontraktionszeit zwischen 120 und 140 ms. Hierbei wurde die

Unabhängigkeit der Kontraktionszeit von der Kraftamplitude bereits 1978 von Freund und Büdingen nachgewiesen.

Das Verstehen der Aufgabenstellung und die Durchführung dieses Paradigmas sind sehr leicht und selbst von dementen Patienten durchzuführen, intraindividuelle Unterschiede im zeitlichen Verlauf wesentlich seltener als interindividuelle (Hefter et al., 1987+1991).

Ein Einfluß peripherer Nervenläsionen auf die Ergebnisse konnte bereits zu einem früheren Zeitpunkt ausgeschlossen werden (Logigian et al., 1990).

Hinzuweisen ist noch auf den Einfluß des Lebensalters auf die Einzelkontraktionen (Welford et al., 1977). So nimmt die Anzahl der motorischen Einheiten in den Muskeln mit dem Alter ab und der prozentuale Anteil langsamer Fasern zu, eine Verlängerung der Kontraktionszeiten willkürlicher Kontraktionen ist die Folge.

II.3.4. Elektroenzephalogramm (EEG)

Die Durchführung eines Elektroenzephalogramms erfolgte am halbsitzenden Patienten in einem üblichen EEG-Stuhl, der in eine bequeme Rückenlage gebracht wurde.

Abgeleitet wurde mit einem Siemens 21-Kanal-Gerät und den üblichen Parametern (Verstärkung 70 μ V, Frequenzfilter 70 Hz, Papiergeschwindigkeit 60 mm/sec) über eine Länge von 20 Minuten nach dem 10/20-System. Letzteres gewährleistet, daß durch die netzartig über der Schädeldecke angeordneten, definierten Messpunkte, die für das klinische EEG wichtigen Hirnregionen erfaßt werden, wobei individuelle Größe und Form des Schädels keinen Störfaktor darstellen. Ergebnisse sind somit reproduzierbar.

Die EEG-Grundaktivität wird unterteilt in Alphawellen (8-12 Hz), Thetaaktivität (4-7 Hz), Deltaaktivität (0,5-3 Hz) und Betaaktivität (13-30 Hz).

Über der Frontalregion mit den vermuteten Funktionen bewußte Orientierung, Aufmerksamkeit, Steuerung von Handlungsabläufen, Denkvorgängen und Antriebsniveau findet man vorwiegend unregelmäßige Betaaktivität, im Schlaf K-Komplexe und Deltawellen. Über der für motorische und sensible Aufgaben zuständigen Zentralregion lassen sich eine mittelamplitudige μ -Aktivität, niederamplitudige Betawellen und in der Einschlafphase Thetaaktivität und Vertexpotentiale ableiten. Die in der Parieto-Okzipital-Region erfaßten visuellen

Wahrnehmungen stellen sich im EEG als Alphagrundaktivität und in der Schlafphase als Abflachung des Alpharhythmus dar. Schließlich zeigt das EEG über der Temporalregion mit den Funktionen auditive Nozizeption, Gedächtnis und Verknüpfung komplexer auditiver und visueller Wahrnehmungen nieder- und mittelamplitudige Alphaaktivität mit unregelmäßig eingestreuten Thetawellen.

II.4. Psychometrische Untersuchungen

Zur Erfassung kognitiver Störungen und zum Ausschluß einer depressiven Hemmung als möglichem Störfaktor, wurden verschiedene, klinisch langjährig erprobte Testverfahren angewendet, die im folgenden näher erläutert werden sollen. Allen gemein ist eine hinlänglich dokumentierte Reliabilität und Validität.

II.4.1. Mehrfachwahl-Wortschatz-Test (MWT-b)

Dieses neuropsychologische Testverfahren wurde zur Messung des verbalen Intelligenzniveaus entwickelt. Als Differenzquotient zu dem später dargestellten Standard-Progressive-Matrizen-Test dient es vor allem der Einschätzung des *prämorbid* Intelligenzniveaus. Aufgabe des Patienten ist es, aus 37 Wortreihen ansteigenden Schwierigkeitsgrades, von jeweils fünf Wörtern das einzig sinnvolle herauszufinden. Die verbleibenden vier Wörter stellen dabei sog. "Nonsense"-Begriffe dar. Die Anzahl der richtig erkannten Begriffe entspricht der erreichten Punktzahl, dieser wird ein entsprechender Intelligenzquotient zugeordnet.

II.4.2. Syndrom-Kurz-Test (SKT)

Der Erfassung kognitiver Leistungsstörungen dient der Syndrom-Kurz-Test (SKT). Ursprünglich zur Objektivierung und Quantifizierung von Durchgangssyndromen gedacht, ist er in der Lage, Aufmerksamkeits- und Gedächtnisstörungen, sowie allgemeine Verlangsamung sicher zu erkennen. Der Begriff Durchgangssyndrom bezeichnet hierbei ein reversibles psychisches Zustandsbild auf organischer

Grundlage ohne Vigilanzstörung. Der Test ist bezüglich Lebensalter und prämorbidem Intelligenzniveau normiert.

Von Vorteil, insbesondere aufgrund des Untersuchungsgegenstandes, ist seine Durchführbarkeit selbst bei Patienten mit eingeschränkter kognitiver, visueller und feinmotorischer Leistungs- sowie geringer Kooperationsfähigkeit.

II.4.3. Standard-Progressive-Matrizen-Test nach Raven

Im Gegensatz zu dem oben dargestellten MWT-b, prüft die deutsche Version des Standard-Progressive-Matrizen-Tests nach Raven die *aktuell verfügbare* Intelligenz anhand non-verbaler Leistungen.

Signifikante Differenzen zwischen den Resultaten von Standard-Progressive-Matrizen-Test und MWT-b können im Sinne eines testpsychometrisch erfaßbaren dementiven Abbauprozesses interpretiert werden.

II.4.4. Psychischer und somatischer Befund nach AMDP

Dieser Test erfaßt standardisiert die psychische und physische Befindlichkeit des Patienten, insbesondere auch bezüglich möglicher depressiver Stimmungslagen.

II.4.5. Hamilton-Depressionsskala

Dieses Verfahren stellt eine, an großen Kollektiven validierte, neuropsychologische Testbatterie dar.

II.5. Sonstige Untersuchungen

II.5.1. Klinischer (Neuro-)Status

Bei jedem Untersuchungstermin wurden neben den motorischen und psychometrischen Testverfahren ein standardisierter körperlicher Untersuchungsbefund sowie eine symptomorientierte Anamnese erhoben. Bei klinischem Verdacht, wurde der Umfang entsprechend den aktuellen Notwendigkeiten erweitert.

Das Vorhandensein neurologischer Symptome wurde in seiner Ausprägung mit einem klinischen Score von 0 - 3 beurteilt. Null entsprach hierbei "keinen", eins "milden", zwei "mäßig ausgeprägten" und drei "schweren" Symptomen.

II.5.2. Bildgebende Verfahren (cerebrale CT- und MRT-Untersuchungen)

Einmal pro Jahr und bei klinischer Indikation wurden bei den Patienten cerebrale Kernspintomogramme mit einem DIA-Sonic Gerät (0,35 Tesla, axiale Bilder, TE = 60 sec, TR = 2.500-3.000 msec) und CT-Untersuchungen durchgeführt. Die Befundung bezüglich corticalen und subcorticalen Veränderungen erfolgte durch unabhängige Radiologen, denen keine Informationen über Stadienzugehörigkeit und elektrophysiologische oder klinische Befunde der Patienten vorlagen.

II.5.3. Marker des Immunstatus (hier: absolute CD4+-Zellzahl)

In regelmäßigen Zeitintervallen erfolgte die Bestimmung der absoluten CD4+-Zellzahl und der CD4/CD8-Ratio in einem standardisierten Essay.

II.6. Statistische Auswertung

Zur Auswertung der gewonnenen elektrophysiologischen, psychometrischen, klinischen, bildgebenden, laborchemischen und demografischen Befunde, erfolgte zunächst eine Unterteilung des Gesamt-Patientenkollektivs in die drei Untergruppen: corticale, subcorticale und gemischte Demenz. Auf den Vergleich mit einem Normalkollektiv wurde bewußt verzichtet.

Zum statistischen Vergleich der Untergruppen in Bezug auf die einzelnen, zu prüfenden Parameter arbeiteten wir mit dem Software-Paket Statview for Windows, Version 4.57. Da es sich um stetige Werte mit angenommener Normalverteilung handelte, wählten wir ein parametrisches Testverfahren. Aufgrund der Untergruppenanzahl verbot sich die Durchführung eines T-Testes, sodaß wir uns zur Durchführung der Varianzanalyse "ANOVA" entschlossen. Bei den post-hoc-Test's wurden zur Korrektur für multiple Vergleiche der Fisher-, der Scheffe- und der Bonferroni/Dunn-Test durchgeführt. Die Signifikanzgrenze wurde mit $p < 0,05$, für den Bonferroni/Dunn-Test mit $p < 0,0167$ festgelegt.

Bei den Parametern mit diskreter Verteilung (Elektroenzephalogramm, Syndrom-Kurz-Test, AMDP-A und -B und Hamilton-Depressionsskala), wo die oben erwähnten Verfahren nicht sinnvoll sind, erfolgte die statistische Auswertung mittels Kontingenz- oder Mehrfeldertafeln. Auch hierbei lag die Signifikanzgrenze bei $p < 0,05$.

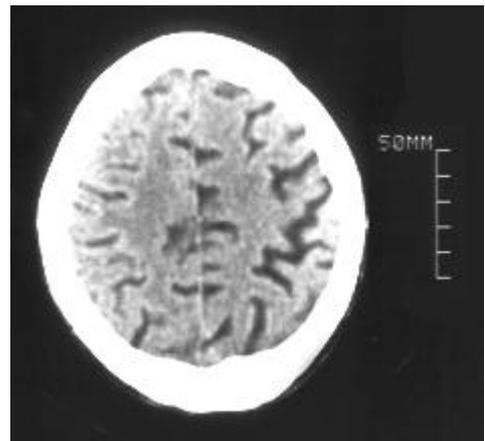
III. Ergebnisse

III.1. Beispiele von elektrophysiologischen und bildgebenden Befunden je eines Patienten mit corticaler, subcorticaler und gemischter Atrophie

III.1.1. Corticale Atrophie



Kontraktionskurve (N/ms)

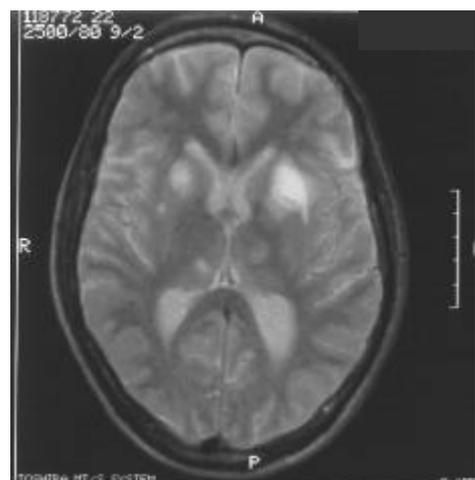


Computertomografie

III.1.2. Subcorticale Atrophie

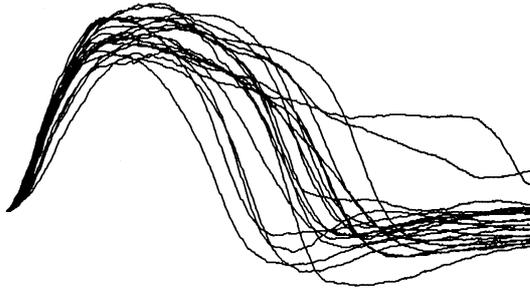


Kontraktionskurve (N/ms)

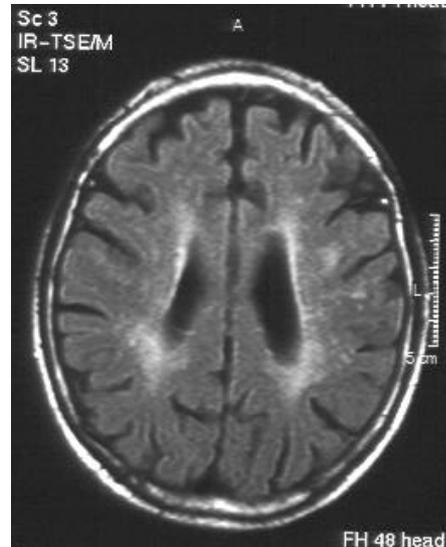


Magnet-Resonanz-Tomografie

III.1.3. Gemischte Atrophie



Kontraktionskurve (N/ms)



Magnet-Resonanz-Tomografie

III.2. Übersicht über Auswertung, statistische Bearbeitung und Darstellung der Untersuchungsergebnisse

Im Folgenden werden für jeden einzelnen zu prüfenden Parameter die nach den oben angeführten Verfahren errechneten Mittelwerte (MW), Standardabweichungen (SA) und Signifikanzen (p) tabellarisch aufgeführt und kurz interpretiert.

III.3. Ergebnisse der elektrophysiologischen Untersuchungen

III.3.1. Ergebnisse der Messungen der schnellstmöglichen, isometrischen Zeigefingerextensionsbewegungen (MRC)

III.3.1.1. Ergebnisse der Bestimmung der Reaktionszeiten

Demenzform	Reaktionszeiten (ms)					
	Anzahl		Mittelwert		Standardabweichung	
	re.	li.	re.	li.	re.	li.
gemischt	39	38	159,289	161,228	46,429	61,175
cortical	42	43	157,714	156,908	46,091	52,970
sub-cortical	61	59	183,295	178,740	61,334	58,743

re. = rechts, li. = links

Es ergab sich für die Reaktionszeit rechts mit $F(2,139) = 3,8$ ein p-Wert von $< 0,05$.
Für links mit $F(2,137) = 2,1$ ein p-Wert von $0,13$.

Bei den post-hoc-Tests wurden folgende p-Werte ermittelt:

Demenzform	p-Werte					
	Fisher		Scheffe		Bonferroni/Dunn	
	re.	li.	re.	li.	re.	li.
gemischt vs. cortical	0,8944	0,7372	0,9912	0,9451	0,8944	0,7372
gemischt vs. subcortical	0,0297*	0,1470	0,0932	0,3480	0,0297	0,1470
cortical vs. subcortical	0,0180*	0,0614	0,0603	0,1727	0,0180	0,0614

re. = rechts, li. = links, * = statistisch signifikant

Die Reaktionszeiten der rechten Hand erwiesen sich bei der subcorticalen Demenz als signifikant länger im Vergleich zu den beiden anderen Formen. Eine elektrophysiologische Abgrenzung der subcorticalen von der corticalen und gemischten Demenz erscheint somit möglich. Für die linke Hand zeigte sich ein ähnlicher Trend, wobei hier jedoch keine statistische Signifikanz erreicht wurde. Dies ist möglicherweise auf eine größere Streubreite der Reaktionszeiten der nicht-dominanten Hand zurückzuführen.

III.3.1.2. Ergebnisse der Bestimmung der Kontraktionszeiten

Demenzform	<i>Kontraktionszeiten (ms)</i>					
	Anzahl		Mittelwert		Standardabweichung	
	re.	li.	re.	li.	re.	li.
gemischt	39	39	167,987	174,540	43,961	59,292
cortical	42	43	150,723	170,790	38,422	59,805
subcortical	61	60	185,259	195,437	85,770	97,968

re. = rechts, li. = links

Es ergab sich für die Kontraktionszeit rechts mit $F(2,139) = 3,6$ ein p-Wert von $< 0,05$.

Für links mit $F(2,139) = 1,5$ ein p-Wert von 0,2258.

Bei den post-hoc-Tests wurden folgende p-Werte ermittelt:

Demenzform	<i>p</i> -Werte					
	Fisher		Scheffe		Bonferroni/Dunn	
	re.	li.	re.	li.	re.	li.
gemischt vs. cortical	0,2296	0,8287	0,4847	0,9768	0,2296	0,8287
gemischt vs. subcortical	0,1926	0,1961	0,4265	0,4322	0,1926	0,1961
cortical vs. subcortical	0,0083**	0,1170	0,0304*	0,2914	0,0083*	0,1170

re. = rechts, li. = links, */** = statistisch signifikant

Statistisch signifikante Unterschiede ergaben sich nur zwischen corticaler und subcorticaler, nicht aber zwischen gemischter und subcorticaler Demenz. Eine Unterscheidung der subcorticalen von der gemischten Form erscheint also mittels der Kontraktionszeiten nicht möglich. Ein Erklärungsansatz hierfür wäre, daß die bei einer gemischten Demenz ebenfalls vorhandenen Störungen subcorticaler Strukturen mehr zum Tragen kommen, als bei den Reaktionszeiten.

Für die Unterschiede zwischen rechter und linker Seite, gilt das bereits bei den Reaktionszeiten ausgeführte.

III.3.2. Ergebnisse der Elektroenzephalogramme (EEG)

Demenzform	<i>Elektroenzephalogramme (EEG)</i>				
	Anzahl	Grundrhythmus-Verlangsamung	Untermischung langsamer Aktivität	Focus	epilepsie-typische Potentiale
gemischt	7	4	3	0	0
cortical	8	4	2	2	0
subcortical	6	1	3	2	0

Bei der statistischen Auswertung ergab sich mit einem Chi-Quadrat p-Wert von 0,3875 kein Hinweis auf signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Demenzformen in Bezug auf Häufigkeit und Verteilung der pathologischen EEG-Veränderungen. Das Merkmal "Grundrhythmusverlangsamung" jedoch findet sich bei der corticalen und gemischten Demenz im Trend häufiger als bei der subcorticalen.

III.4. Ergebnisse der psychometrischen Untersuchungen

III.4.1. Ergebnisse des Mehrfachwahl-Wortschatz-Test (MWT-b)

Demenzform	MWT-b		
	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung
gemischt	22	113,136	14,397
cortical	29	114,862	14,043
subcortical	38	108,632	16,134

Es ergab sich für MWT-b mit $F(2,86) = 1,527$ ein p-Wert von 0,223.

Die Patientengruppen mit ihrer jeweiligen Demenzform unterscheiden sich somit nicht in ihrem prämorbidem Intelligenzniveau.

III.4.2. Ergebnisse des Syndrom-Kurz-Test (SKT)

Demenzform	Syndrom-Kurz-Test (SKT)				
	Anzahl	kein DS	fragliches - leichtes DS	mittelschweres - schweres DS	Bewußtseins-trübung
gemischt	22	14	7	1	0
cortical	27	16	11	0	0
subcortical	36	18	15	3	0

DS = Durchgangssyndrom

Bei der Auswertung ergab sich mit einem Chi-Quadrat p-Wert von 0,5312 kein Hinweis auf signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Demenzformen in Bezug auf die Wahrscheinlichkeit der Ausbildung eines Durchgangssyndroms und dessen Schweregrad.

III.4.3. Ergebnisse des Standard-Progressive-Matrizen-Test nach Raven

	<i>Standard-Progressive-Matrizen nach Raven</i>		
Demenzform	Anzahl	Mittelwert	Standard-abweichung
gemischt	7	114,429	15,065
cortical	4	111,500	15,373
subcortical	17	96,529	29,403

Es ergab sich für die Standard-Progressive-Matrizen nach Raven mit $F(2,25) = 1,505$ ein p-Wert von 0,2415.

Die aktuell verfügbare Intelligenz der Patienten mit subcorticaler Demenz liegt wohl im Trend deutlich niedriger, als die der beiden anderen Formen, der Unterschied erreicht jedoch vor allem wegen der großen Standardabweichungen keine statistische Signifikanz. Zudem muß berücksichtigt werden, daß diese Patientengruppe bereits bei der Prüfung der prämorbidem Intelligenz tendenziell niedrigere Werte aufwies. Abschließend sei noch auf die eingeschränkte Aussagefähigkeit hingewiesen, die sich durch die insgesamt kleine Patientenzahl ($n = 28$) in diesem Untertest ergibt.

III.4.4. Ergebnisse des psychischen und somatischen Befundes nach AMDP

		<i>AMDP-A</i>		
		Gesamtpunktzahl		
Demenzform	Anzahl	0 - 3	4 - 7	8 - 10
gemischt	38	32	4	2
cortical	41	34	7	0
subcortical	59	44	11	4

		<i>AMDP-B</i>		
		Gesamtpunktzahl		
Demenzform	Anzahl	0 - 3	4 - 7	8 - >10
gemischt	38	14	14	10
cortical	42	16	13	13
subcortical	59	28	16	15

Bei der Auswertung ergaben sich mit einem Chi-Quadrat p-Wert von 0,4053 für AMDP-A und von 0,9814 für AMDP-B keine Hinweise auf signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Demenzformen in Bezug auf die Verteilung der Symptomausprägung des psychischen und somatischen Befundes.

III.4.5. Ergebnisse der Hamilton-Depressionsskala

		<i>Hamilton-Depressionsskala</i>		
		Gesamtpunktzahl aus den 4 Untertests		
Demenzform	Anzahl	0 - 2	3 - 5	6 - 8
gemischt	38	14	22	2
cortical	42	14	24	4
subcortical	54	26	23	5

Bei der Auswertung ergab sich mit einem Chi-Quadrat p-Wert von 0,4932 kein Hinweis auf signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Demenzformen in Bezug auf die Ausprägung depressiver Stimmungslagen.

III.5. Ergebnisse der sonstigen Untersuchungen und Parameter

III.5.1. Ergebnisse der Marker des Immunstatus (hier: absolute CD4+-Zellzahl)

		<i>CD4+-Zellzahl (absolut)</i>	
Demenzform	Anzahl	Mittelwert	Standard-abweichung
gemischt	35	76,800	145,852
cortical	37	77,676	106,111
subcortical	54	98,833	156,525

Es ergab sich für die absolute T4-Helferzellzahl mit $F(2,123)$ ein p-Wert von 0,6952.

Ein signifikanter Unterschied der Demenzformen bezüglich der CD4+-Zellzahl fand sich aufgrund der großen Standardabweichungen nicht, gleichwohl wiesen die Patienten mit einer subcorticalen Demenz im Trend deutlich höhere Werte auf, möglicherweise hinweisend auf eine frühzeitigere Manifestation im Krankheitsverlauf.

Da die routinemäßige Bestimmung der Viruslast sich erst in neuerer Zeit etabliert hat, liegen aufgrund des zurückliegenden Untersuchungszeitraumes nur vereinzelte Daten vor, sodaß eine statistische Auswertung nicht sinnvoll erscheint.

III.5.2. Vergleich zur Altersverteilung

	<i>Altersverteilung (Jahren)</i>		
Demenzform	Anzahl	Mittelwert	Standard- abweichung
gemischt	39	42,760	9,124
cortical	43	40,581	8,897
subcortical	62	40,304	9,654

Es ergab sich für die Altersverteilung mit $F(2,141)$ ein p-Wert von 0,4030.

Das Alter der Patienten hat demnach keinen Einfluß auf die Form der Demenz.

III.5.3. Vergleich zur Dauer der HIV-Positivität zum Untersuchungszeitpunkt

	<i>Dauer HIV-Positivität (Jahre)</i>		
Demenzform	Anzahl	Mittelwert	Standard- abweichung
gemischt	39	4,832	2,986
cortical	43	4,654	2,576
subcortical	61	3,262	2,632

Es ergab sich für die Dauer der HIV-Positivität mit $F(2,140)$ ein p-Wert von $< 0,05$.

Bei den post-hoc-Tests wurden folgende p-Werte ermittelt:

Demenzform	p-Werte		
	Fisher	Scheffe	Bonferroni/Dunn
gemischt vs. cortical	0,7672	0,9570	0,7672
gemischt vs. subcortical	0,0055**	0,0210*	0,0055*
cortical vs. subcortical	0,0111*	0,0394*	0,0111*

*/** = statistisch signifikant

Die subcorticale Demenz weist eine statistisch signifikant kürzere Dauer der HIV-Positivität (Zeitraum zwischen positivem HIV-Test und Untersuchungsdatum) im Vergleich zur corticalen und gemischten Demenz auf. Dies läßt sich gut mit den tendenziell höheren absoluten CD4+-Zellzahlen (s.o.) vereinbaren und unterstützt somit die Annahme, daß sie sich frühzeitiger als die beiden anderen im Krankheitsverlauf manifestiert.

Bei n=61 Patienten erfolgte die Untersuchung als Erstuntersuchung bei schon diagnostizierter Demenz, davon war nur bei n=5 Patienten die Diagnose "Demenz" der Anlaß, einen HIV-Test durchzuführen (Zeitintervall zwischen Dauer der HIV-Positivität und Erstuntersuchung \leq 3 Monate). Ein statistischer Einfluß auf die Dauer der HIV-Positivität ist hieraus nicht abzuleiten.

III.5.4. Vergleich zur Überlebenszeit

Demenzform	Überlebenszeit (Jahre)		
	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung
gemischt	26	1,047	0,700
cortical	33	1,129	1,084
subcortical	52	1,042	1,030

Es ergab sich für die Überlebenszeit mit F(2,108) ein p-Wert von 0,9160.

Die Tabelle veranschaulicht die insgesamt schlechte Prognose nach Diagnosestellung einer HIV-assoziierten Demenz, mit einer durchschnittlichen Überlebenszeit von nur etwas über einem Jahr. Die Art der Demenz hat dabei jedoch keinen Einfluß auf die Dauer der Überlebenszeit.

III.5.5. Einfluß der Medikation auf die Überlebenszeit

Medikation	Überlebenszeit (Jahre)		
	Anzahl	Mittelwert	Standard-abweichung
AZT	45	1,284	1,040
ddl	12	0,700	0,330
unbehandelt	51	1,006	1,015

Es ergab sich für die Überlebenszeit mit $F(2,105)$ ein p-Wert von 0,1359.

Ein signifikanter Unterschied der Überlebenszeit (definiert als Zeitraum zwischen Diagnosestellung einer HIV-assoziierten Demenz und Tod) in Abhängigkeit von der Medikation fand sich aufgrund der großen Standardabweichungen nicht, gleichwohl weist die mit AZT behandelte Patientengruppe im Trend eine längere Überlebenszeit auf. Bei der Analyse, der im Trend kürzeren Überlebenszeit unter ddl, ist die relativ kleine Patientenzahl in Betracht zu ziehen.

III.6. Zusammenfassung der Ergebnisse

Zusammenfassend können also folgende Ergebnisse festgehalten werden:

Die Reaktionszeiten der rechten Hand können sicher zwischen der subcorticalen Demenz und den beiden anderen Formen diskriminieren, für die Kontraktionszeiten hingegen gilt dies nur für die Unterscheidung zwischen subcorticaler und corticaler, nicht aber zwischen subcorticaler und gemischter Demenz. Dies ist als Hinweis auf die größere Sensitivität der Kontraktionszeiten zu werten, die durch die subcorticalen Anteile einer gemischten Demenz stärker beeinflusst werden.

Die Erklärung dafür, daß dies nur für die jeweils rechte Seite gilt, ist darin zu sehen, daß die nicht-dominante, linke Hand per se eine größere Streubreite (und dadurch größere Standardabweichungen) aufweist.

Bei der Betrachtung des prämorbidem und aktuell verfügbaren Intelligenzniveaus, des Schweregrades eines Durchgangssyndromes, des psychischen und somatischen Befundes nach AMDP, der Depressivität, des Alters und der Elektroenzephalogramme ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Demenzformen.

Auffällig waren im Trend deutlich höhere CD4+-Zellzahlen bei der subcorticalen Demenz. In Kombination mit der statistisch signifikant kürzeren Dauer der HIV-Positivität (Zeitraum zwischen positivem HIV-Test und Untersuchungszeitraum) spricht dies für eine frühere Manifestation im Krankheitsverlauf. Einen Einfluß auf die Überlebenszeit, die sich bei den drei Formen nicht unterschied, hatte dies jedoch nicht. Unabhängig davon ist die Prognose mit einer durchschnittlichen Überlebenszeit von nur etwa einem Jahr nach Diagnosestellung einer HIV-induzierten Demenz insgesamt als sehr schlecht zu bewerten.

IV. Diskussion

Die HIV-Enzephalopathie mit ihrem pathologischen Korrelat, der HIV-Enzephalitis (Budka et al., 1991b), ist eine häufig anzutreffende Komplikation im Verlauf einer HIV-Infektion (Price et al., 1988a; Perdices et al., 1991; Day et al., 1992; Maliah et al., 1992a; Glass et al., 1993; McArthur et al., 1993; Portegies et al., 1993). Dies ist nicht zuletzt Folge eine stetigen Zunahme der Überlebenszeit (Moore et al., 1992), die auf erweiterte Kenntnisse hinsichtlich des Virus und die von ihm induzierten Pathomechanismen zurückzuführen ist. Daraus resultieren immer effektivere Prophylaxe- und Therapieschemata, wodurch die, zu Beginn der Pandemie oftmals akut lebensbedrohlichen, opportunistischen Infektionen zunehmend beherrschbarer wurden.

Ein wesentlich verbessertes und erweitertes Medikamentenspektrum, hier vor allem die Protease-Inhibitoren, und die Entwicklung der Viruslast-Messung führten

darüberhinaus zu enormen Fortschritten in der antiretroviralen Therapie und eröffnen immer neue Perspektiven (Ferrando et al., 1998).

Dessen ungeachtet bestehen noch viele Unklarheiten bezüglich Pathogenese, klinischem Erscheinungsbild, Verlauf und Therapieoptionen der HIV-Enzephalopathie.

Bei verschiedenen neurologischen Erkrankungen, wie dem M. Parkinson und M. Huntington, deren Ursache in einer Störung subcorticaler Strukturen mit und ohne begleitende corticale Fehlfunktionen begründet ist, konnte ein regelmäßig anzutreffendes Muster von Defiziten identifiziert werden (Bloxham et al., 1984; Heindel et al., 1988; Levin et al., 1988; Massman et al., 1992).

Es ist gekennzeichnet durch eine fortschreitende Verschlechterung von Aufmerksamkeit und Gedächtnisleistung, Verlangsamung psychomotorischer Prozesse und der Informationsverarbeitung, sowie Veränderungen der Stimmungslage bei weitestgehend erhaltenem Sprachverständnis und allgemeinen intellektuellen Fähigkeiten. In ihrer Gesamtheit stellen sie die wesentlichen Merkmale einer *subcorticalen Demenz* dar (Cummings und Benson, 1984; Cummings, 1990).

Auch wenn im Einzelnen noch unterschiedliche Auffassungen über die Gewichtung und Ausprägung der durch das HI-Virus induzierten Veränderungen im ZNS bestehen, so gibt es doch mittlerweile einen Konsens darüber, daß es sich hierbei schwerpunktmäßig um die Basalganglien, die subcorticale weiße Substanz und die Frontallappen handelt (Kleihues et al., 1985; Navia et al., 1986a+b; de la Monte et al., 1987; Ketzler et al., 1990; Gray et al., 1991a).

Noch kontrovers diskutiert wird die - von zahlreichen Autoren postulierte - Existenz subklinischer, mittels subtiler Testbatterien erfaßbarer, neuropsychologischer und psychomotorischer Defizite bereits bei HIV-positiven, asymptomatischen Patienten (Grant et al., 1987b+1992; Boccellari et al., 1988+1993; Martin E. et al., 1989+1992; Arendt et al., 1989+1990+1992; Wilkie et al., 1990+1992; Stern et al., 1991; Bornstein et al., 1992+1993; Martin A. et al., 1992+1993; Poutiainen et al., 1993).

Diese umfassen eine Verlangsamung der Reaktionszeiten (Martin E. et al., 1989+1992; Perdices und Cooper, 1989; Wilkie et al., 1990; Miller et al., 1991; Martin A. et al., 1992+1993; Worth et al., 1993; Law et al., 1994+1995) und

Kontraktionszeiten (Arendt et al., 1989+1990+1992), eine Verschlechterung der Gedächtnisleistung, der Aufmerksamkeit und Konzentrationsfähigkeit, sowie Störungen der psychischen Befindlichkeit (Navia et al., 1986a+1987; Grant et al., 1987b+1992; Boccellari et al., 1988+1993; Perdices und Cooper, 1989; Stern et al., 1991, Bornstein et al., 1992+1993; Wilkie et al., 1992; Mapou et al., 1993; Portegies et al., 1993). Sprachliche, intellektuelle und räumlich-praktische Fähigkeiten werden hingegen im Wesentlichen primär nicht berührt (Rottenberg et al., 1987; Boccellari et al., 1988; Maj, 1990; Brew, 1993).

Die hier aufgeführten Merkmale der HIV-induzierten, neurologischen, neuropsychologischen und psychomotorischen Veränderungen entsprechen somit den Kriterien einer subcorticalen Demenz (Navia et al., 1986a+b; Kaemingk und Kaszniak, 1989; Simpson und Berger, 1996). Die Ähnlichkeit mit der klinischen Symptomatik des M. Parkinson ist offenkundig. Für eine Beteiligung des dopaminergen Systems spricht auch die Häufigkeit extrapyramidaler Nebenwirkungen nach Gabe von Neuroleptika bei HIV-Patienten (Reyes et al., 1991; Hriso et al., 1991).

Neben diesen subcorticalen Störungen werden, wenn auch seltener, ebenfalls corticale Dysfunktionen wie Apraxie, Aphasie und Agnosie beobachtet (Navia et al., 1986a). Der definitive Nachweis eines kausalen Zusammenhangs zu den Merkmalen corticale Atrophie (Gelman und Guinto, 1992; Oster et al., 1993+1995), diffuse Poliodystrophie (Budka et al., 1991b) und corticaler Neuronenverlust (Ketzler et al., 1990; Everall et al. 1991+1993b; Wiley et al., 1991a; Masliah et al., 1992b; Oster et al., 1995) steht noch aus.

Als Konsequenz aus dem bisher Ausgeführten, hat sich klinisch, radiologisch, neurophysiologisch, pathophysiologisch und pathologisch mittlerweile die Differenzierung in eine subcorticale, corticale und gemischte Demenz als praktikabel und sinnvoll erwiesen.

In dieser Studie vermerkte, im Trend deutlich höhere CD4+-Zellzahlen und eine statistisch signifikant kürzere Dauer der HIV-Positivität (Dauer zwischen positivem HIV-Test und Zeitpunkt der Erstdiagnose einer Demenz) bei der subcorticalen Demenz bekräftigen die Annahme, daß sich diese früher im Krankheitsverlauf manifestiert.

Verschiedene Autoren haben in der Vergangenheit die Sensitivität und Praktikabilität von Reaktionszeitmessungen in der Diagnostik der HIV-Enzephalopathie aufgezeigt; die psychomotorische Verlangsamung gilt dabei als eines der frühesten Anzeichen für die Entwicklung einer Demenz und gleichzeitig als ihr Kardinalsymptom (van Gorp et al., 1989; Selnes et al., 1991+1995; Martin, et al., 1998; Sacktor et al., 1999).

Miller et al. benutzten 1991 eine konventionelle und eine computergestützte neuropsychologische Testbatterie zur Untersuchung psychomotorischer Prozesse. Hierbei gelangten sie zu signifikanten Unterschieden zwischen HIV-positiven Patienten mit und ohne Enzephalopathie im Sinne einer psychomotorischen Verlangsamung der erstgenannten Gruppe.

Dies konnte ein Jahr später von Dunlop et al. mittels einer fünf Untertests beinhaltenden Testbatterie, die neben der üblichen Messung der einfachen Reaktionszeit (*simple reaction time*) mit visuellen und akustischen Stimuli auch solche mit einer jeweils führenden motorischen (*movement reaction time*) und kognitiven (*choice* und *complex reaction time*) Komponente beinhaltete, bestätigt werden. Mit dem letztgenannten, neuen Verfahren und der Einführung der *total reaction time* war darüberhinaus eine Unterscheidung zwischen asymptomatischen HIV-positiven Patienten und einem seronegativen Kontrollkollektiv möglich (Dunlop et al., 1992b+1993). Damit kamen sie zu ähnlichen Ergebnissen wie bereits mehrere Studien vor ihnen (Grant et al., 1987b; Janssen et al., 1988; Arendt et al., 1989+1990; Carne et al., 1989; Field et al., 1989; Fitzgibbon et al., 1989; Perry et al., 1989; Levin et al., 1990; Wilkie et al., 1990; Lunn et al., 1991; Karlsen et al., 1992).

Das dies im Testparadigma von Miller et al. nicht gelang, führten sie auf testimmanente Unzulänglichkeiten zurück (Dunlop et al., 1992a), was diese jedoch zurückwiesen. Als Teilnehmer der Multicenter AIDS Cohort Study (MACS) sahen sie ihre Ergebnisse vielmehr in Übereinstimmung mit der Annahme, daß neuropsychologische Auffälligkeiten bei asymptomatischen Patienten selten und statistisch nicht relevant sind. Eine Auffassung, die sich ebenfalls auf zahlreiche Studien stützt (Goethe et al., 1989; McArthur et al., 1989b; Perdices und Cooper, 1989; Clifford et al., 1990; Miller et al., 1990; McAllister et al., 1992).

Die endgültige Klärung dieser Diskrepanz wird weiteren Untersuchungen vorbehalten sein.

Der Nachweis einer Korrelation zwischen Reaktionszeitverlangsamung und, in bildgebenden Verfahren dargestellten, HIV-induzierten, hirnatrophischen Prozessen gelang Jakobsen et al. (1989) und Levin et al. (1990).

Ebenfalls im Rahmen der Multicenter AIDS Cohort Study (MACS) konnten Sacktor et al. (1996) an einem großen Patientenkollektiv über einen Zeitraum von neun Jahren zeigen, daß eine anhaltende psychomotorische Verlangsamung (diagnostiziert durch eine wenig aufwendige, gut reproduzierbare neuropsychologische Testbatterie an zwei aufeinanderfolgenden Untersuchungsterminen innerhalb eines Jahres) prädiktiv für die Entwicklung einer Demenz, des Vollbildes AIDS und den Tod ist. Für einen fortschreitenden kognitiven Abbau ließ sich hingegen, trotz einer erweiterten neuropsychologischen Testbatterie, kein prädiktiver Wert ermitteln. Ein deutlicher Vorteil dieser Studie ist ihr Längsschnittdesign. Dadurch konnten die jeweils zuletzt ermittelten Werte in Beziehung zu den vorangegangenen individuellen Bestwerten gesetzt werden, jeder Patient verfügte über seine eigenen "Normwerte".

Neben den zuvor erläuterten Reaktionszeiten etablierten Arendt und Mitarbeiter mit Hilfe einer umfassenden motorischen Meßbatterie die *Kontraktionszeiten* (CT) von schnellstmöglichen isometrischen Zeigefingerextensionsbewegungen (MRC) als einen äußerst sensiblen Parameter zur Objektivierung subklinischer motorischer Störungen, hinweisend auf eine Affektion der Basalganglien (Arendt et al., 1990). In Folgestudien an einem großen Patientenkollektiv konnten sie darlegen, daß diese, zum Teil sehr früh im Verlauf einer HIV-Infektion nachzuweisenden, subklinischen motorischen Defizite nach einem unterschiedlich langen Zeitraum von klinisch evidenten Basalgangliensymptomen gefolgt werden. In dieser Phase abgeleitete Motorikparameter weisen eine eindrucksvolle und rasch fortschreitende Verschlechterung auf, die dem klinischen Verlauf entspricht (Arendt et al., 1993a). Morphologisch besteht eine große Ähnlichkeit zu Kontraktionskurven von Patienten mit definierten Basalganglienerkrankungen, wie dem M. Parkinson, M. Huntington oder M. Wilson (Arendt et al., 1989), was pathophysiologische Gemeinsamkeiten wahrscheinlich werden läßt. Nach dem Auftreten erster Basalgangliensymptome entwickelt sich innerhalb von Wochen bis wenigen Monaten eine rasch progrediente Demenz mit Todesfolge. Subklinische motorische Defizite können einer klinisch manifesten Demenz oder radiologisch nachweisbaren Veränderungen also um viele Jahre vorausgehen, nichtsdestoweniger weisen sie auf einen letztlich fatalen Verlauf hin (Arendt et al., 1994a) und sind damit in ihrer Bedeutung nicht zu unterschätzen.

Nachdem Arendt et al. zuvor also die Sensitivität verschiedener motorischer Parameter in der Detektion subklinischer und klinischer Affektionen bei HIV-positiven und AIDS-Patienten unter Beweis gestellt haben, erfolgte jetzt die Anwendung derselben Testbatterie bei 144 dementen Patienten, um zu prüfen, ob sich mit ihrer Hilfe corticale (n=43), subcorticale (n=62) und gemischte (n=39) Demenzen diskriminieren lassen.

Hierbei erwiesen sich bei der Messung der schnellstmöglichen, isometrischen Zeigefingerextensionsbewegungen (MRC) die Reaktionszeiten (RT) der rechten Hand als statistisch signifikant länger. Mit ihnen ist demnach eine sichere Unterscheidung der drei Demenzformen möglich.

Für die im gleichen Paradigma gemessenen Kontraktionszeiten (CT) der rechten Hand gilt dies nur für die Differenzierung zwischen subcorticaler und corticaler, nicht aber zwischen subcorticaler und gemischter Demenz. Die Erklärung hierfür ist in den vorangegangenen Arbeiten von Arendt et al. zu finden, die für die Kontraktionszeiten eine größere Sensitivität nachweisen konnten (Arendt et al., 1990+1991). Dies hat aber bei der hiesigen Fragestellung zur Folge, daß sie durch die, bei einer gemischten Demenz ebenfalls vorhandenen subcorticalen Anteile, stärker beeinflusst werden.

Für beide Parameter gilt, daß eine statistische Signifikanz nur für die jeweils rechte Seite beobachtet wurde. Verantwortlich dafür ist am ehesten die per se größere Streubreite (und dadurch bedingte größere Standardabweichungen) der nicht-dominanten linken Seite.

Bei der Betrachtung der Elektroenzephalogramme (EEG) fiel auf, daß das Merkmal "Grundrhythmusverlangsamung" bei der corticalen und gemischten Demenz im Trend häufiger zu finden ist als bei der subcorticalen, ohne dabei jedoch eine statistische Signifikanz zu erreichen. Möglicherweise ist dies auf die relativ kleine Patientenzahl, für die EEG-Ableitungen vorlagen, zurückzuführen. Unter der Annahme, daß das EEG ein Instrument zur Untersuchung mehr corticaler Vorgänge ist, wäre das Merkmal "Verlangsamung" als elektrophysiologischer Hinweis auf einen corticalen HIV-Befall zu werten (Arendt, 1994b).

Keine signifikanten Unterschiede ergaben sich für die Faktoren prämorbidem und aktuell verfügbares Intelligenzniveau, Schweregrad eines Durchgangssyndroms, psychischer und somatischer Befund nach AMDP, Depressivität und Lebensalter.

Diverse Faktoren begünstigen eine raschere Progression der HIV-Infektion hin zum Stadium AIDS. Dies gilt u.a. für ein höheres Lebensalter (Chaisson et al., 1995; Operskalski et al., 1995), niedrigere CD4+-Zellzahlen (Chaisson et al., 1995), die inkorporierte Virusmenge, sowie geno- und phänotypische Varianten des Virus (Operskalski et al., 1995; Ward et al., 1989). Dies gilt hingegen nicht für die Merkmale Rasse, Geschlecht und Zugehörigkeit zu einer bestimmten Gruppe mit Risikoverhalten (Levy, 1993; von Overbeck et al., 1994). Ein Zusammenhang mit dem Apolipoprotein-E-Genotyp, ein entscheidender genetischer Faktor beim M. Alzheimer, konnte ebenfalls ausgeschlossen werden (Dunlop et al., 1997).

Analog dazu wurden auch für die HIV-assoziierte Demenz unterschiedliche Verläufe beobachtet.

Die Überlebenszeit beträgt, je nach Studie, im Mittel nur zwischen 3 und 6 Monaten (Navia et al., 1986a; McArthur, 1987; Portegies et al., 1993; Tozzi et al., 1993), wobei die interindividuellen Verläufe sehr variabel sein können. Bouwman et al. (1998) differenzierten zwei Gruppen: die "rapid progressors" mit einem dramatischen Verlauf über Wochen und wenige Monate und die "non-progressors" mit einer fehlenden oder nur geringfügigen Zunahme der neurologischen Defizitsymptomatik. Welche Faktoren nun ihrerseits den Verlauf der Demenz beeinflussen, ist noch relativ unklar. In Betracht kommen, nach Bouwman et al. (1998), wiederum niedrigere CD4+-Zellzahlen, eine (post mortem diagnostizierte) ausgeprägtere ZNS-Immunistimulation und eine fortgeschrittenere HIV-Infektion. Wenig richtungsweisend waren die beiden bildgebenden Verfahren CT und MRT. Die am häufigsten beobachteten Befunde, Atrophie und Veränderungen der weißen Substanz, erwiesen sich aufgrund ihrer mangelnden Spezifität als nicht-prädiktiv für den weiteren Verlauf.

Die in dieser Studie gewonnenen Ergebnisse liefern keine Hinweise darauf, daß die Form einer Demenz in unterschiedlichen Überlebenszeiten resultiert. Diese lag, mit durchschnittlich etwas über einem Jahr, wohl über den oben angegebenen, unterschied sich jedoch nicht innerhalb der einzelnen Gruppen. Dessen ungeachtet impliziert die Diagnose "HIV-assoziierte Demenz" eine schlechte Prognose.

Die meisten Daten für eine medikamentöse Beeinflussung des Krankheitsverlaufes liegen für Zidovudin, dem am längsten und häufigsten eingesetzten Medikament, vor. Es hemmt die Reverse Transkriptase (Furmann und Barry, 1988), ist

liquorgängig (Klecker et al., 1987), reduziert die HIV-Aktivität im ZNS (Schmitt et al., 1988) und führte zu einem enormen Rückgang der Mortalität (Fischl et al., 1987). Allgemein verfügbar wurde es in der zweiten Hälfte des Jahres 1987 (Møhlen et al., 1995).

Ein Rückgang der Häufigkeit HIV-induzierter Hirnläsionen bei AIDS-Patienten unter Zidovudin konnte in mehreren neuropathologischen Studien nachgewiesen werden (Gray et al., 1991b+1994; Vago et al., 1991+1993). Analog dazu, war eine abnehmende Inzidenz der HIV-assoziierten Demenz nach Einführung von Zidovudin zu verzeichnen (Schmitt et al., 1988; Portegies et al., 1989+1993; Day et al., 1992; Hamilton et al., 1992; Sidtis, et al., 1993; Chiesi, et al., 1996). Als überlegen erwiesen sich dabei höhere Dosen als allgemein üblich (Gotzche, 1992; Sidtis et al., 1993). Andererseits geht die verlängerte Überlebenszeit durch Zidovudin mit einem erhöhten Risiko für HIV-induzierte ZNS-Läsionen einher, was jedoch durch eine *lebenslange* Einnahme von Zidovudin erheblich reduziert werden konnte (Møhlen et al., 1995). In Widerspruch hierzu steht die epidemiologische Multicenter-Studie von Chiesi et al. (1996), die nur einen auf 18 Monate begrenzten Effekt der Zidovudin-Therapie verzeichnen konnte und damit die Ergebnisse anderer Studien hinsichtlich eines zeitlich limitierten Benefits bestätigte (Larder et al., 1989; Nielsen et al., 1991; Elovaara et al., 1994; Volberding et al., 1994). Als ursächlich hierfür wird schwerpunktmäßig eine Resistenzbildung angesehen (Reiss et al., 1988; Larder et al., 1989; Nielsen et al., 1996), der Versuch diese durch eine simultane oder alternierende Didanosin-Gabe zu vermeiden, war leider nicht erfolgreich (Nielsen et al., 1996).

Die abnehmende Inzidenz der HIV-assoziierten Demenz im Zeitraum von 1988 bis 30.06.1999 läßt sich auch in unserem Patientenkollektiv gut nachvollziehen (vgl. II.1.4.). Die Ursache für die, entgegen dem Trend, erhöhten Inzidenzen in den Jahren 1992 und 1994 ist möglicherweise einem Bias-Effekt zuzuschreiben.

Neben dem zuvor dargestellten prophylaktischen Aspekt, konnte auch die Annahme einer Verbesserung bereits manifester kognitiver und psychomotorischer Defizite bei einem Teil der Patienten in mehreren Studien bestätigt werden (Schmitt et al., 1988; Portegies et al., 1989+1993; Sidtis et al., 1993; Tozzi et al., 1993; Brouwers et al., 1997). Die HIV-assoziierte Demenz wurde behandelbar (Sacktor und McArthur, 1997).

Schließlich wiesen Arendt et al. (1992) die Wirksamkeit schon bei subklinischen Veränderungen nach. Als sensitivster Parameter erwiesen sich wieder einmal die Kontraktionszeiten (CT) bei der Messung schnellstmöglicher, isometrischer Zeigefingerextensionsbewegungen (MRC) und waren damit den Reaktionszeiten (RT), der Messung schnellstmöglicher, willkürlicher, alternierender Zeigefingerbewegungen (MRAM) und des posturalen Haltetremors (TPF) deutlich überlegen.

Auch in einer neueren Studie mit neurologisch asymptomatischen Patienten (Martin et al., 1998) wies die antiretroviral behandelte (zu 80% bestand eine Zidovudin-Monotherapie), bereits immunsupprimierte Patientengruppe eine schnellere Informationsverarbeitung auf, als die unbehandelte, immunkompetentere. Meßgröße hierbei war die mehr kognitive Anteile beinhaltende Reaktionszeit "stroop task".

Trotzdem scheinen die neuroprotektiven Wirkungen der Monotherapie mit Zidovudin in üblicher Dosierung begrenzt zu sein (Sacktor et al., 1998), eine Verbesserung der Effektivität läßt sich jedoch durch Kombination verschiedener antiretroviraler Substanzen erzielen (Graham et al., 1996; Brouwers et al., 1997; Sacktor et al., 1999).

Neben der "Pionierssubstanz" Zidovudin, einem nukleosidanalogen Reverse-Transkriptase-Hemmer, stehen heute eine Vielzahl weiterer wirksamer Medikamente zur Verfügung, die drei pharmakologisch definierte Gruppen umfassen. Die Nukleosidanalogen-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI), die Nicht-Nukleosidanalogen-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) und die Protease-Inhibitoren (PI) (Brodt et al., 1996).

Während die NRTI und NNRTI, jeweils über einen anderen Wirkmechanismus, eine Hemmung der reversen Virustranskriptase bewirken, entfalten die PI ihre Wirkung über eine Hemmung der HIV-Protease. Deren Aufgabe ist es, die bei der Replikation durch das Ablesen des Virusgenoms entstehenden Polyproteine, in ihre funktionsfähigen Endprodukte aufzutrennen. Im Gegensatz zu den beiden erstgenannten Gruppen sind sie in der Lage, den viralen Reifungsprozeß auch in bereits infizierten Zellen zu unterdrücken (Brodt et al., 1996).

In der klinischen Anwendung bedeutsam ist ihre Wirksamkeit gegen Zidovudin-resistente Virusstämme. Sie führen zu einer Reduktion der Viruslast, zu einem Anstieg der CD4+-Zellzahl und einer verlängerten Überlebenszeit (Brodt et al., 1997; Deeks et al., 1997).

Daß sie nur zu einem geringen Umfang in der Lage sind, eine intakte Blut-Hirn-Schranke zu überwinden (Ferrando et al., 1997; Sacktor et al., 1999) könnte eine nur untergeordnete Rolle zu spielen, da es im Verlauf der HIV-Infektion zu einer zunehmenden Schrankenstörung kommt (Power et al., 1993), sodaß ausreichende Medikamentenspiegel im ZNS wirksam werden könnten (Ferrando et al., 1998; Sacktor et al., 1999). Hierfür spricht auch die Beobachtung einer Reduktion von HIV-RNA im Liquor unter verschiedenen Proteasehemmern und deren Kombination (Collier et al., 1997; Deeks et al., 1997). Es ist allerdings offen, ob dies eine HIV-1-assoziierte Enzephalopathie positiv beeinflussen könnte, da hierfür auch die Gewebegängigkeit eines Medikamentes wesentlich – und bei der hohen Plasmaproteinbindung der Protease-Inhibitoren für diese nicht gegeben ist.

Ein weiterer Mechanismus über den eine neuroprophylaktische Wirkung vermittelt werden könnte, ist die bereits nachgewiesene Reduktion der systemischen Viruslast und eine daraus resultierende verminderte ZNS-Belastung (Sacktor und McArthur, 1997; Sacktor et al., 1999).

Unterstützt werden beide Annahmen durch neuere Erkenntnisse, wonach eine hohe Plasma- und Liquorviruslast zumindest bei manchen Patienten prädiktiv für die HIV-assoziierte Demenz sind (Ellis et al., 1997; Childs et al., 1999).

Die Überlegenheit einer Kombinationstherapie mit und ohne Beteiligung eines Proteasehemmers gegenüber einer Monotherapie in der Verbesserung psychomotorischer Defizite konnten Sacktor et al. (1999) demonstrieren.

Dies gilt in ähnlicher Weise auch für die Überlebenszeit (Delta Coordinating Committee, 1996; Hammer et al., 1996; Saravolatz et al., 1996; CAESAR Coordinating Committee, 1997), wobei Phillips et al. (1998) die Kombination von Zidovudin mit Lamivudin gegenüber der Kombination mit den anderen Nukleosid-Analoga Didanosin, Zalcitabin und Stavudin favorisierten.

Zunehmende Anwendung findet zur Zeit eine 3-fach-Kombinationstherapie, auch als "highly active antiretroviral" Therapie (HAART) bezeichnet.

Unter ihr ist ein Rückgang der Inzidenz der HIV-assoziierten Demenz um ca. 50%, im Vergleich zu einer AZT-Monotherapie oder 2-fach-Kombinationstherapie mit einem anderen antiretroviralen Medikament beobachtet worden (Petito et al., 1999; Sacktor et al., 1999). Diesen überlegenen neuroprotektiven Effekt von HAART sahen auch Ferrando et al. (1998) und von Giesen et al. (2000) an

Patientenkollektiven, die einer neuropsychologischen Testbatterie unterzogen wurden.

Über den neuroprophylaktischen Effekt hinaus, gibt es erste Hinweise darauf, daß das HAART-Regime sogar in der Lage ist, bereits vorhandene neuropsychologische Defizite und strukturelle Veränderungen der HIV-assoziierten Demenz zu verbessern (Ferrando et al., 1998).

Ähnlich positive Auswirkungen werden auch für die Surrogatmarker CD4+-Zellzahl und Viruslast sowie für die Faktoren klinischer Progress, Inzidenz AIDS-definierender Erkrankungen, Überlebenszeit und Dauer der Hospitalisierung beobachtet (Egger et al., 1997; Gulick et al., 1997; Hammer et al., 1997; Mouton et al., 1997).

Bei der eigenen Analyse der Überlebenszeit in Abhängigkeit von der Medikation in der hier vorliegenden Studie ließen sich, zunächst überraschenderweise, die positiven Effekte unterschiedlicher antiretroviraler Medikamente nicht nachvollziehen, zumindest ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Bei 81 von 144 Patienten bestand zum Zeitpunkt der Untersuchung eine Medikation mit einem oder mehreren antiretroviralen Medikamenten. Nicht berücksichtigt wurden dabei Medikamente, die in einem früheren Zeitraum eingenommen, aber nicht bis zum Untersuchungszeitpunkt fortgesetzt worden sind, oder solche, die erst im weiteren Krankheitsverlauf eingesetzt wurden. Bei 20 Patienten erfolgte die Einleitung einer Therapie aufgrund der Diagnosestellung "HIV-assoziierte Demenz", bei den anderen 61 Patienten bestand bereits vorher eine antiretrovirale Medikation aus anderer Indikation. Bei 7 dieser Patienten erfolgte eine Umstellung oder auch ein Absetzen der Therapie, da diese aufgrund des Schweregrades der Demenz nicht mehr möglich oder sinnvoll erschien.

Die mit Zidovudin behandelten Patienten wiesen im Trend eine längere Überlebenszeit als die unbehandelten auf, während die mit Didanosin behandelten Patienten am kürzesten überlebten. Eine statistische Signifikanz wurde jedoch aufgrund der großen Standardabweichungen nicht erreicht.

Bei der Interpretation dieser Ergebnisse sind sicher einige Faktoren zu berücksichtigen. So ist die Gruppe der mit Didanosin behandelten relativ klein und die Kriterien für die Zidovudin-Medikation sind sehr uneinheitlich. Bei einem Großteil der therapierten Patienten (n=61) bestand schon eine antiretrovirale Medikation vor Diagnosestellung einer HIV-assoziierten Demenz aus anderer Indikation, zum Teil

bereits über mehrere Jahre. Das Ausmaß der möglichen Resistenzbildungen mit entsprechendem Wirkungsverlust ist gerade für die frühen Jahrgänge retrospektiv nicht absehbar. In ähnlicher Weise wurde bei anderen Patienten eine zuvor über einen längeren Zeitraum bestehende Medikation kurz vor dem Untersuchungstermin abgesetzt oder modifiziert, die Patienten wurden dann der entsprechend anderen Gruppe zugeordnet. Die Einflüsse der Vormedikation auf den Verlauf können ebenfalls kaum eingeschätzt werden. Gleiches gilt für Therapieänderungen im Zeitraum nach dem hier ausgewerteten Untersuchungstermin. Wieder andere kamen erstmals in einem bereits sehr fortgeschrittenen Krankheitsstadium, so daß sie trotz Einleitung einer Therapie sehr bald verstarben.

Aus diesen Erwägungen heraus werden die grundlegenden Schwierigkeiten in der Durchführung und Interpretation von Medikamentenstudien deutlich, eine Problematik, die angesichts der immer komplexeren Therapieschemata noch zunehmen wird.

Gerade angesichts der Einführung neuer antiretroviraler Medikamente mit der Potenz zur Vermeidung oder Verzögerung der Entwicklung einer HIV-Enzephalopathie respektive Verbesserung einer schon bestehenden neurologischen Symptomatik, erscheint das frühzeitige Erkennen von Hochrisikopatienten für eine HIV-Enzephalopathie, ihren Subtypen und deren Verlaufsbeobachtung unter der Therapie ein dringliches Anliegen.

Die hier vorgestellten motorischen Untersuchungen ermöglichen nicht nur die Selektion von Patienten, die einer weiterführenden neuropsychologischen, neurophysiologischen, bildgebenden und Liquordiagnostik zugeführt werden sollten, sondern bietet mit der Messung der Reaktions- und Kontraktionszeiten die Möglichkeit corticale, subcorticale oder gemischte Demenzen sicher zu diskriminieren. Damit ist ein einfaches und mit geringem Zeitaufwand durchzuführendes, nichtinvasives und reproduzierbares Instrument gegeben, Vorteile, die es gerade für regelmäßige und je nach klinischer Notwendigkeit engmaschige Verlaufskontrollen auszeichnet. Zudem mag es dazu beitragen, die noch immer weitestgehend unbekannt komplexen und multifaktoriellen pathophysiologischen Vorgänge der HIV-Enzephalopathie zu entschlüsseln.

Inwieweit die drei Demenzformen mit ihren unterschiedlichen klinischen Erscheinungsbildern, neuropathologischen Schädigungsmustern und wahrscheinlich auch pathophysiologischen Vorgängen letztlich unterschiedlichen Therapieansätzen

zugänglich sind, werden Folgeuntersuchungen zeigen müssen. Erste Hinweise bezüglich der Verbesserung extrapyramidaler Syndrome bei HIV-positiven Kindern durch Levodopa gibt es bereits (Mintz et al., 1996).

V. Zusammenfassung

Bei 144 HIV-infizierten Männern und Frauen im Alter von 23-64 Jahren mit einer CT- oder MRT-morphologisch gesicherten corticalen Atrophie (n=43), subcorticalen gliösen Herdbildern (n=62) und Mischbildern (n=39) sowie einer beginnenden klinischen Demenzsymptomatik wurden elektrophysiologische, psychometrische und laborchemische Untersuchungen durchgeführt.

Ziel der Studie war es, zu prüfen, ob elektrophysiologische Untersuchungen zwischen diesen Demenzformen unterscheiden und somit als Vorfelduntersuchungen angewendet werden können. Zudem wurden der Einfluß der Dauer der HIV-Positivität, des Lebensalters und des Surrogatmarkers "CD4+-Zellzahl" auf die Demenzform untersucht. Abschließend erfolgte eine Betrachtung des Einflusses der Demenzform und einer eventuell bestehenden Medikation auf die Überlebenszeit.

Es zeigte sich, daß der Motorikparameter *Reaktionszeit* (RT) der schnellstmöglichen, isometrischen Zeigefingerextensionsbewegungen (MRC) der rechten Hand bei der subcorticalen Demenz signifikant verlängert war und zwischen den drei Demenzformen sicher diskriminiert.

Für den Motorikparameter *Kontraktionszeit* (CT) im gleichen Paradigma gilt dies nur für die Unterscheidung zwischen subcorticaler und corticaler, nicht aber zwischen subcorticaler und gemischter Demenz. Da der Parameter sensitiv subcorticale Veränderungen erfaßt, beeinflußt er die Ergebnisse der Gruppe "gemischte Demenz" deutlich.

Das EEG-Kriterium "Grundrhythmusverlangsamung" fand sich bei der corticalen und gemischten Demenz auffallend häufig.

Im Trend deutlich höhere CD4+-Zellzahlen und eine statistisch signifikant kürzere Dauer der HIV-Positivität bei der subcorticalen Demenz weisen auf eine frühere Manifestation im Krankheitsverlauf, unabhängig von der Immunsituation des Patienten, hin.

Ein Einfluß der Demenzform auf die Überlebenszeit nach Diagnosestellung einer HIV-assoziierten Demenz wurde nicht beobachtet.

Die mit Zidovudin behandelten Patienten wiesen eine im Trend längere Überlebenszeit als die unbehandelten oder mit Didanosin therapierten auf. Deutlich

wurde jedoch vor allem die grundlegende Problematik, die sich bei der Analyse von Medikamenteneinflüssen auf den Krankheitsverlauf im Rahmen von komplexen, sich ständig wandelnden Therapieschemata ergibt.

Mit den Motorikparametern *Reaktionszeit* (RT) und *Kontraktionszeit* (CT) steht somit ein einfaches und mit geringem Zeitaufwand durchzuführendes, nichtinvasives und reproduzierbares Instrument zur Verfügung, mit dem die drei HIV-assoziierten Demenzformen sicher diskriminiert und im Verlauf beobachtet werden können. So eröffnen sich Möglichkeiten, kritische Phasen im Krankheitsverlauf zu erfassen und dem Zugriff der Grundlagen- (Liquor- und genetische Untersuchungen des Virus) und Therapieforschung zuzuführen.

VI. Literaturverzeichnis

- A -

- Abbruzzese, G.;** Rizzo, F.; Dall-Agata, D.; et al.: Generalized dystonia with bilateral striatal computertomographic lucencies in a patient with human immunodeficiency virus infection. *Euro Neurol* 30: 271-273 (1990).
- Achim, C.L.;** Morey, M.K.; Wiley, C.A.: Expression of major histocompatibility complex and HIV antigens within the brains of AIDS patients. *AIDS* 5 (5): 535-541 (1991a).
- Achim, C.L.;** Schrier, R.D.; Wiley, C.A.: Immunopathogenesis of HIV encephalitis. *Brain Pathol* 1: 177-184 (1991b).
- Adamson, D.C.;** Wildemann B.; Masayuki, B.; et al.: Elevation in severe AIDS dementia and induction by HIV-1 gp 41. *Science* 274: 1917-1921 (1996).
- Ajmani, A.;** Habte-Gabre, E.; Zarr, M.; et al.: Cerebral blood flow SPECT with Tc-99m exametazine correlates in AIDS dementia complex stages. A preliminary report. *Clin Nucl Med* 16 (9): 656-659 (1991).
- Anders, K.H.;** Guerra, W.F.; Toimiyasu, Y.; et al.: The neuropathology of AIDS. UCLA experience and review. *Am J Pathol* 124: 537 (1986a).
- Anders, K.;** Steinsapir, K.D.; Iverson, D.J.; et al.: Neuropathologic findings in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Clin Neuropathol* 5: 1159-1162 (1986b).
- Arendt, G.;** Hefter, H.; Elsing, C.; et al.: Neue elektrophysiologische Befunde zur Häufigkeit der Gehirnbeteiligung bei klinisch-neurologisch asymptomatischen HIV-Infizierten. *EEG-EMG* 20: 280-287 (1989).
- Arendt, G.;** Hefter, H.; Elsing, C.; et al.: Motor dysfunction in HIV-infected patients without clinically detectable central-nervous deficit. *J Neurol* 237: 362-368 (1990).
- Arendt, G.;** Hefter, H.; Buescher, L.; et al.: Improvement of motor performance of HIV-positive patients under AZT therapy. *Neurology* 42: 891-895 (1992).
- Arendt, G.;** Hefter, H.; Neuen-Jakob, E.; et al.: Electrophysiological motor testing, MRI findings and clinical course in AIDS patients with dementia. *J Neurol* 240: 439-445 (1993a).

Arendt, G.; Hefter, H.; Jablonowski, H.: Acoustically evoked event-related potentials in HIV-associated dementia. *Electroencephal Clin Neurophysiol* 86: 152-160 (1993b).

Arendt, G.; Hefter, H.; Hilperath, F.; et al.: Motor analysis predicts progression in HIV-associated brain disease. *J Neurol Sci* 123: 180-185 (1994a).

Arendt, G.: HIV-assozierte cerebrale Erkrankungen. Bedeutung quantitativer elektrophysiologischer Messungen für die Erforschung der Verlaufskinetik. Hefter Verlag Lobenfeld (1994b).

Artigas, J.; Freund, K.; Grosse, G.; et al.: Immunhistochemische Darstellung von HIV-p-24-Antigen in formalinfixiertem und paraffineingebettetem Hirn- und Rückenmarksgewebe. *Pathologe* 10: 61 (1989).

Aylward, E.H.; Henderer, J.; McArthur, J.C.; et al.: Reduced basal ganglia volume in HIV-1-associated dementia: Results from quantitative neuroimaging. *Neurology* 43: 2099-2014 (1993).

Aylward, E.H.; Brettschneider, P.D.; McArthur, J.C.; et al.: Magnetic Resonance Measurement of Gray Matter Volume Reductions in HIV Dementia. *Am J Psychiatry* 152: 987-994 (1995).

- B -

Barré-Sinoussi, F.; Chermann, J.C.; Rey, F.; et al.: Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 220: 868-870 (1983).

Barton, N.W.; Safai, B.; Nielsen, S.L.; et al.: Neurological implications of Kaposi's sarcoma. *J Neurol Oncol* 1: 333-346 (1983).

Basagra, O.; Lavi, E.; Bobroski, L.; et al.: Cellular reservoirs of HIV-1 in the central nervous system of infected individuals: identification by the combination of in situ polymerase chain reaction and immunohistochemistry. *AIDS* 10: 573-585 (1996).

Baumgartner, J.E.; Rachlin, J.R.; Beckstead, J.H.; et al.: Primary central nervous system lymphomas: Natural history and response to radiation therapy in 55 patients with acquired immunodeficiency syndrome. *J Neurosurg* 73: 206-211 (1990).

Beach, R.S.; Morgan, R.; Wilke, F.; et al.: Plasma vitamin B12-level as a potential cofactor in studies of human immunodeficiency virus type 1-related cognitive changes. *Arch Neurol* 49: 501-506 (1992).

- Bell, J.E.;** Busuttil, A.; Ironside, J.W.; et al.: Human Immunodeficiency Virus and the Brain: Investigation of Virus Load and Neuropathologic Changes in Pre-AIDS Subjects. *J Infect Dis* 168: 818-824 (1993).
- Bennett, B.A.;** Rusyniak, D.E.; Hollingworth, C.K.: HIV-1 gp120-induces neurotoxicity to midbrain dopamine cultures. *Brain Res* 705: 168-176 (1995).
- Benos, D.J.;** Hahn, B.H.; Buben, J.K.; et al.: Envelope Glycoprotein GP120 of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Alters Ion Transport in Astrocytes: Implication for AIDS Dementia Complex. *Neurobiology* 91: 494-498 (1994).
- Berger, J.C.;** Levy, R.M.: The neurological complications of human immunodeficiency infection. *Med Clin N Amer* 77: 1-23 (1993).
- Berger, J. R.;** Arendt, G.: HIV dementia: the role of the basal ganglia and dopaminergic systems. *J of Psychopharmacology* 14 (3): 214-221 (2000).
- Berger, J.R.;** Kaszovitz, B.; Post, J.D.; et al.: Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with human immunodeficiency virus infection. *Ann Intern Med* 107: 78-87 (1987a).
- Berger, J.R.;** Moskowitz, L.; Fischl, M.; et al.: Neurologic disease as the presenting manifestation of acquired immunodeficiency syndrome. *South Med J* 80: 683-686 (1987b).
- Berger, J.R.;** Mucke, L.: Prolonged survival and partial recovery in AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology* 38: 1060-1065 (1988).
- Berger, J.R.;** Nath, A.: HIV Dementia and the Basal Ganglia. *Intervirology* 40: 122-131 (1997).
- Biniek, R.;** Gesemann, R.; Maleša, R.; et al.: Intrathekale Produktion von HIV-Antikörpern. *Verh dtsch Ges Neurol* 5 (1989).
- Bise, K.;** Steude, U.: Erfahrungen mit der stereotaktischen Hirngewebsbiopsie. HIV-Infektion und Nervensystem. Eine multidisziplinäre Darstellung: 147-149 (1991).
- Bloxham, C.A.;** Mindel, T.A.; Frith, C.D.: Initiation of predictable and unpredictable movements in Parkinson`s disease. *Brain* 107: 371-384 (1984).
- Blumberg, B.M.;** Gelbard, H.A.; Epstein, L.G.: HIV-1 infection of the developing nervous system: central role of astrocytes in pathogenesis. *Virus Res* 32: 253-267 (1994).
- Bocellari, A.A.;** Dilley, J.W.; Shore, M.D.: Neuropsychiatric aspects of AIDS dementia complex: A report on a clinical series. *Neurotoxicology* 9: 381-390 (1988).

Bocellari, A.A.; Dilley, J.W.; Chambers, D.B.; et al.: Immune function and neuropsychological performance in HIV-1-infected homosexual men. *J Acquir Immune Defic Syndr* 6: 592-601 (1993).

Böni, J.; Emmerich, B.S.; Leib, S.L.; et al.: PCR Identification of HIV-1 DNA Sequences in Brain Tissue of Patients with AIDS Encephalopathy. *Neurology* 43: 1813-1817 (1993).

Bornstein, R.A.; Nasrallah, H.A.; Para, M.F.; et al.: Neuropsychological performance in asymptomatic HIV infection. *J Neuropsychiatr Clin Neurosci* 4 (4): 386-394 (1992).

Bornstein, R.A.; Pace, P.; Rosenberger, P.; et al.: Depression and neuropsychological performance in asymptomatic HIV infection. *Am J Psych* 150: 922-927 (1993).

Bouwman, F.H.; Skolasky, R.L.; Hes, D.; et al.: Variable progression of HIV-associated dementia. *Neurology* 50: 1814-1820 (1998).

Brack-Werner, R.; Kleinschmidt, A.; Ludvigsen, A.; et al.: Infection of human brain cells by HIV-1: restricted production in chronically infected human glial cell lines. *AIDS* 6: 273-285 (1992).

Brenneman, D.E.; Westbrook, G.L.; Fitzgerald, S.P.; et al.: Neuronal cell killing by the envelope protein of HIV and its prevention by vasoactive intestinal peptide. *Nature* 335: 639-642 (1988).

Brew, B.J.; Burke, W.J.; Perdices, M.; et al.: The neurological features of early and "latent" human immunodeficiency virus infection. *Aust N Z Med* 19: 700-705 (1989).

Brew, B.J.: HIV-1 related neurological disease. *J Acquir Immune Defic Syndr* 6 (Suppl. 1): S10-S15 (1993).

Brew, B.J.; Rosenblum, M.; Cronin, K.; et al.: AIDS dementia complex and HIV-1 brain infection: Clinical-virological correlations. *Ann Neurol* 38: 563-570 (1995).

Brinkmann, R.; Schwinn, A.; Narayan, O.; et al.: Human Immunodeficiency Virus Infection in Microglia: Correlation Between Cells Infected in the Brain and Cells Cultured from Infectious Brain Tissue. *Ann Neurol* 31: 361-365 (1992).

Broderick, D.; Wippold, F.; Clifford, D.; et al.: White Matter Lesions and Cerebral Atrophy on MR Images in Patients With and Without AIDS Dementia Complex. *AJR* 161: 177-181 (1993).

Brodt, H.R.; Helm, E.B.; Werner, A.; et al.: Verlaufsbeobachtungen von Personen aus AIDS-Risikogruppen bzw. mit LAV/HTLV-III Infektionen. *DMW* 111: 1175-1180 (1986).

Brodt, H.R.; Helm, E.B.; Kamps, B.S.: AIDS 1996, Diagnostik und Therapie HIV-assoziierter Erkrankungen. Wuppertal Steinhäuser Verlag (1996).

Brodt, H.R.; Kamps, B.S.; Gute, P.; et al.: Changing incidence of AIDS-defining illness in the era of antiretroviral combination therapy. AIDS 11: 1731-1738 (1997).

Brodt, H.R.; Helm, E.B.; Kamps, B.S.: AIDS 1999, Diagnostik und Therapie. Wuppertal Steinhäuser Verlag (1999).

Brouwers, P.; Hendricks, M.; Lietzau, J.A.; et al.: Effect of combination therapy with zidovudine and didanosine on neuropsychological functioning in patients with symptomatic HIV disease: a comparison of simultaneous and alternating regimens. AIDS 11: 59-66 (1997).

Brüstle, O.; Spiegel, H.M.; Leib, S.L.; et al.: Distribution of Human Immunodeficiency Virus in the CNS of children with severe HIV-Encephalomyelopathy. Acta Neuropathol 84: 24-31 (1992).

Brunetti, A.; Berg, G.; Di Chiro, G.; et al.: Reversal of brain metabolic abnormalities following treatment of AIDS dementia complex with 3'-azido-2',3'-dideoxythymidine (AZT, zidovudine). A PET-FDG study. J Nucl Med 30: 581-590 (1989).

Brunetti, A.; Soricelli, A.; Mansi, L.; et al.: Functional Brain Imaging in AIDS-Related Dementia: A Review. Antibiot Chemother 43: 229-234 (1991).

Budka, H.: Multinucleated giant cells in brain: A hallmark of the acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Acta Neuropathol 69: 253-258 (1986).

Budka, H.; Costanzi, G.; Christina, S.; et al.: Brain pathology induced by infection with the human immunodeficiency virus (HIV): A histological, immunocytochemical, and electron microscopical study of 100 autopsy cases. Acta Neuropathol 75: 185-198 (1987).

Budka, H.: Human immunodeficiency virus (HIV)-induced disease of the central nervous system: Pathology and implications for pathogenesis. Acta neuropathol 77: 225-236 (1989).

Budka, H.: Human immunodeficiency virus (HIV) envelope and core proteins in CNS tissues of patients with the acquired immune deficiency syndrom (AIDS). Acta Neuropathol 79: 611 (1990).

Budka, H.: The Definition of HIV-specific Neuropathology. Acta Pathol Japonica 41 (3): 182-191 (1991a).

Budka, H.; Wiley, C.A.; Kleihues, P.; et al.: Consensus report. HIV-associated disease of the nervous system: Review of nomenclature and proposal for neuropathology-based terminology. Brain Pathol 1: 143-152 (1991b).

Budka, H.: Neuropathology of human immunodeficiency virus infection. *Brain Pathol* 1: 163-175 (1991c).

Budka, H.: Cerebral Pathology in Aids: A New Nomenclature and Pathogenetic Concepts. *Curr Opin Neurol Neurosurg* 5: 917-923 (1992).

Bukrinsky, M.I.; Nottet, H.S.; Schmidtayerova, H.; et al.: Regulation of nitrit oxide synthase activity in human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1)-infected monocytes: Implications for HIV-associated neurological disease. *J Exp Med* 181: 735-735 (1995).

Butters, N.; Grant, I.; Haxby, J.; et al.: Assessment of AIDS-related cognitive changes: recommendations of the NIMH Workshop on Neuropsychological Assessment Approaches. *J Clin Exp Neuropsychol* 12 (6): 963-978 (1990).

- C -

CAESAR Coordinating Committee: Randomised trial of addition of lamivudine or lamivudine plus loviride to zidovudine-containing regimens for patients with HIV-1 infection: the CAESAR trial. *Lancet* 349: 1413-1421 (1997).

Carle, P.L.; Wortzman, G.; Holgare, R.C.; et al.: Reversible cerebral atrophy in recently abstinent chronic alcoholics measured by computed tomography scans. *Science* 200: 1076-1078 (1978).

Carne, C.A.; Tedder, R.S.; Smith, A.; et al.: Acute encephalopathy coincident with seroconversion for anti-HTLV-III. *Lancet* 8466: 1206-1208 (1985).

Carne, C.A.; Stibe, C.; Bronkhurts, A.; et al.: Subclinical neurological and neuropsychological effect of infection with HIV. *Genitourin Med* 65: 151-156 (1989).

Centers for Disease Control: Pneumocystis pneumonia-Los Angeles. *MMWR* 30: 250-252 (1981).

Centers for Disease Control: Revision of the CDC surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome. *MMWR* 36: 1-15 (1987).

Centers for Disease Control: 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR* 41: 1-19 (1992).

Chaisson, R.E.; Keruly, J.C.; Moore, R.D.: Race, sex, drug use, and progression of human immunodeficiency virus disease. *N Engl J Med* 333: 751-756 (1995).

Chakrabarti, L.; Hurtrel, M.; Maire, M.-A.; et al.: Rapid Communication. *Am J Pathol* 139: 1273-1280 (1991).

Chappell, E.T.; Guthrie, B.L.; Orenstein, J.: The role of stereotactic biopsy in the management of HIV-related focal lesions. *Neurosurg* 30: 825-829 (1992).

Chiesi, A.; Vella, S.; Dally, L.G.; et al.: Epidemiology of AIDS dementia complex in Europe. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 11: 39-44 (1996).

Childs, E.A.; Lyles, R.H.; Selnes, O.A.; et al.: Plasma viral load and CD4 lymphocytes predict HIV-associated dementia and sensory neuropathy. *Neurology* 52: 607-613 (1999).

Choi, Y.; Moy, K.; Pulankhandam, U.; et al.: Detection of HIV in brain of AIDS by polymerase chain reaction. Presented at the Annual Meeting, United States and Canadian Academy of Pathology, Boston, März 1993.

Chong, W.; Sweeney, B.; Wilkinson, I.; et al.: Proton spectroscopy of the Brain in HIV Infection: Correlation with Clinical, Immunologic, and MR Imaging Findings. *Radiology* 188: 119-124 (1993).

Chrysikopoulos, H.; Press, G.; Grafe, M.; et al.: Encephalitis Caused by Human Immunodeficiency Virus: CT and MR Imaging Manifestations with Clinical and Pathological Correlation. *Radiology* 175: 185-1991 (1990).

Chuck, S.L.; Sande, M.A.: Infections with *Cryptococcus neoformans* in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 321: 794-799 (1989).

Ciardi, A.; Sinclair, E.; Scaravilli, F.; et al.: The involvement of the cerebral cortex in human immunodeficiency virus encephalopathy: A morphological and immunohistochemical study. *Acta Neuropathol* 81: 51-59 (1990).

Ciricillo, S.F.; Rosenblum, M.L.: Use of CT and MR imaging to distinguish intracranial lesions and to define the need for biopsy in AIDS patients. *J Neurosurg* 73: 720-724 (1990).

Clark, R.A.; Greer, D.; Atkinson, W.; et al.: Spectrum of *Cryptococcus neoformans* infection in 68 patients with human immunodeficiency virus. *Rev Infect Dis* 12: 768-777 (1990).

Clifford, D.B.; Jacoby, R.G.; Miller, J.P.; et al.: Neuropsychometric performance of asymptomatic HIV-infected subjects. *AIDS* 4: 767-774 (1990).

Cohen, W.; Maravilla, K.; Geerlach, R.; et al.: Prospective Cerebral MR Study of HIV Seropositive and Seronegative Men: Correlation of MR Findings with Neurologic, Neuropsychologic, and Cerebrospinal Fluid Analysis. *AJNR* 13: 1231-1240 (1992).

Collier, A.C.; Marra, C.; Coombs, R.W.; et al.: Central Nervous System Manifestations in Human Immunodeficiency Virus Infection Without AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr* 5: 229-241 (1992).

Collier, A.C.; Marra, C.; Coombs, R.W.; et al.: Cerebrospinal fluid indinavir and HIV RNA levels in patients on chronic indinavir therapy. In: Program and abstracts of the Infectious Disease Society of America 35th annual meeting, San Francisco, CA; September 13-16: 75 (1997).

Conant, K.; Garzinodemo, A.; Nath, A.; et al.: Induction of monocyte chemoattractant protein-1 in HIV-1 Tat-stimulated astrocytes and elevation in AIDS dementia. *Proc Natl Acad Sci* 95: 3117-3121 (1998).

Cooper, D.A.; Maclean, P.; Finlayson, R.; et al.: Acute AIDS retrovirus infection. Definition of a clinical illness associated with seroconversion. *Lancet*: 539 (1985).

Cornblath, D.R.; McArthur, J.C.; Griffin, J.W.: The spectrum of peripheral neuropathies in HTLV-III infection. *Muscle Nerve* 9: 76 (1986).

Cummings, J.L.; Benson, D.F.: Subcortical dementia: Review of an emerging concept. *Arch Neurol* 41: 874-879 (1984).

Cummings, J.L.: Subcortical dementia. Herausgeber: Cummings, J.L.. New York: Oxford University Press (1990).

- D -

Dal Pan, G.; McArthur, J.; Aylward, E.; et al.: Patterns of cerebral atrophy in HIV-1-infected individuals: Results of a quantitative MRI analysis. *Neurology* 42: 2125-2130 (1992).

Davis, L.E.; Hfelle, B.L.; Miller, V.E.; et al.: Early viral brain invasion in iatrogenic human immunodeficiency virus infection. *Neurology* 42: 1736-1739 (1992).

Dawson, V.L.; Dawson, T.M.; Uhl, G.R.; et al.: Human immunodeficiency virus type 1 coat protein neurotoxicity mediated by nitric oxide in primary cortical structures. *Proc Natl Acad Sci* 90: 3256-3259 (1993).

Day, J.J.; Grant, I.; Atkinson, J.H.; et al.: 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. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 4: 15-20 (1992).

- Decker, T.;** Lohmann-Matthes, M.; Giffors, G.E.: Cell associated tumor necrosis factor (TNF) as a killing mechanism of activated cytotoxic macrophages. *J Immunol*: 957-962 (1987).
- Deeks, S.;** Grant, R.; Horton, C.; et al.: Virologic effect of ritonavir (RTV) plus saquinavir (SQV) in subjects who have failed indinavir (IDV). Abstract I: Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), Toronto, Ontario, Canada; September 28-October 1: 282 (1997).
- Delta Coordinating Committee:** Delta: a randomised double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV-infected individuals. *Lancet* 348: 283-291 (1996).
- Dickson, D.W.;** Mattiace, L.A.; Kure, K.; et al.: Microglia in Human Disease, With An Emphasis on Acquired Immune Deficiency Syndrome. *Lab Invest* 64 (2): 135-151 (1991).
- Dolman, C.L.:** Microglia. In: *Textbook of Neuropathology*. Herausgeber: David, R.L.; Robertson, D.M.: 117 (1985).
- Dooneief, G.;** Bello, J.; Todak, G.; et al.: A prospective controlled study of magnetic resonance imaging of the brain in gay men and parenteral drug users with human immunodeficiency virus infection. *Arch Neurol* 49: 38-43 (1992).
- Drelicsek, M.;** Liszka, U.; Wondrusch, E.; et al.: Pathologie des Zentralen Nervensystems bei AIDS, Ein Überblick über 184 Patienten. *Wiener Klin Wochenschr* 105/16: 467-471 (1993).
- Dreyer, E.B.;** Kaiser, P.K.; Offermann, J.T.; et al.: HIV-1 coat protein neurotoxicity prevented by calcium channel antagonists. *Science* 248: 364-367 (1990).
- Dunbar, N.;** Perdices, M.; Grunseit, A.; et al.: Changes in neuropsychological performance in AIDS-related complex patients who progress to AIDS. *AIDS* 6 (7): 691-700 (1992).
- Dunlop, O.;** Myrvang, B.; Bjørklund, R.: Neuropsychological tests in HIV [letter]. *Neurology* 42: 2055-2056 (1992a).
- Dunlop, O.;** Bjørklund, R.; Abdelnoor, M.; et al.: Five different tests of reaction time evaluated in HIV seropositive men. *Acta Neurol Scand* 86: 260-266 (1992b).
- Dunlop, O.;** Bjørklund, R.; Abdelnoor, M.; et al.: Total reaction time: a new approach in early HIV encephalopathy? *Acta Neurol Scand* 88: 433-348 (1993).
- Dunlop, O.;** Goplen, A.K.; Liestød, K.; et al.: HIV dementia and apolipoprotein E. *Acta Neurol Scand* 95: 315-318 (1997).

Edfjall, C.; Jacobsen, H.; Lotscher, H.; et al.: Tumor necrosis factor receptor p55 mediates induction of HIV type 1 expression in chronically infected U1 cells. *AIDS Res Hum Retrovir* 12: 199-204 (1996).

Egger, M.; Hirschel, B.; Francioli, P.; et al.: Impact of new antiretroviral combination therapies in HIV infected patients in Switzerland: prospective multicentre study. *BMJ* 315: 1194-1199 (1997).

Elder, G.A.; Sever, J.L.: Neurologic disorders associated with AIDS retroviral infection. *Rev Infect Dis* 10: 286-302 (1988).

Ellis, R.J.; Hsia, K.; Spector, S.A.; et al.: Cerebrospinal fluid human immunodeficiency virus type 1 RNA levels are elevated in neurocognitively impaired individuals with acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Neurol* 42: 679-688 (1997).

Elovaara, I.; Poutiainen, E.; Lahdevirta, J; et al.: Zidovudine reduces intrathecal immunoactivation in patients with early human immunodeficiency virus type 1 infection. *Arch Neurol* 51: 943-950 (1994).

Ensoli, B.; Buonaguro, L.; Barilari, G.: Release, uptake and effects of extracellular HIV-1 tat protein on cell growth in viral transactivation. *J Virol* 67: 277-287 (1993).

Ensoli, F.; Ensoli, B.; Thiele, C.J.: HIV-1 gene expression and replication in neuronal and glial cell lines with immature phenotype: effects of nerve growth factor. *Virology* 200: 668-676 (1994).

Ensoli, F.; Cafaro, A.; Fiorelli, V., et al.: HIV-1 infection of primary human neuroblasts. *Virology* 210: 221-225 (1995).

Epstein, L.G.; Sharer, L.R.; Joshi, V.V.; et al.: Progressive Encephalopathy in Children with AIDS. *Ann Neurol* 17: 488-596 (1985).

Esiri, M.M.; Morris, C.S.; Millard, P.R.: Fate of Oligodendrocytes in HIV-1 Infection. *AIDS* 5: 1081-1088 (1991).

Eskin, T.A.: Cerebral cortical changes in HIV-infected individuals with and without matter alterations. (Abstract) *J Neuropathol Exp Neurol* 50: 343 (1991).

Everall, I.P.; Luthert, P.J.; Lantos, P.L.: Neuronal loss in the frontal cortex in HIV infection. *Lancet* 337: 1119-1121 (1991).

Everall, I.P.; Luthert, P.J.; Lantos, P.L.: A Review of Neuronal Damage in Human Immunodeficiency Virus Infection: It's Assessment, Possible Mechanism and Relationship to Dementia. *J NeuropatholExp Neurol* 52: 561-566 (1993a).

Everall, I.P.; Luthert, P.J.; Lantos, P.L.: Neuronal number and volume alterations in the neocortex of HIV infected individuals. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 56: 481-481 (1993b).

- F -

Feiden, W.; Bise, K.; Steude, U.; et al.: The stereotactic biopsy diagnosis of focal intracerebral lesions in AIDS patients. *Acta Neurol Scand* 87: 228-233 (1993).

Ferrando, S.; van Gorp, W.; McElhiney, M.; et al.: Highly active antiretroviral treatment in HIV infection: benefits for neuropsychological function. *AIDS* 12: F65-F70 (1998).

Fiala, M.; Singer, E.J.; Graves, M.C.; et al.: Aids Dementia Complex complicated by Cytomegalovirus Encephalopathy. *J Neurol* 240: 223-231 (1993).

Field, E.J.: Observations on the development of microglia together with a note on the influence of cortisone. *J Anat* 89: 201 (1985).

Field, M.; Tate, J.; Kunze, H.; et al.: Cerebral dysfunction with evidence of cerebral HIV infection amongst asymptomatic HIV seropositive subjects. *Aust N Z J Med* 19 (6): 694-699 (1989).

Fischer, W.: Neurologische Probleme bei AIDS. *TW Neurologie Psychiatrie* 7: 666-677 (1993).

Fischl, M.A.; Richman, D.D.; Grieco, M.H.; et al.: The efficacy of zidovudine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. *N Engl J Med* 317: 185-191 (1987).

Fitzgibbon, M.L.; Cella, D.F.; Humfleet, G.; et al.: Motor slowing in asymptomatic HIV infection. *Percept Motor Skills* 68: 1331-1338 (1989).

Flowers, C.H.; Mefee, M.F.; Crowell, R.; et al.: Encephalopathy in AIDS patients: evaluation with MR imaging. *AJNR* 11: 1235-1245 (1990).

Fontana, A.; Kristensen, R.; Dubs, et al.: Production of prostaglandin E and interleukin 1 like factor by cultured astrocytes and C6 glioma cells. *J Immunol* 129: 2413-2419 (1982).

Frei, K.; Siepl, C.; Groscurth, P.; et al.: Antigen presentation and tumor cytotoxicity by interferon- γ -treated microglia cells. *Eur J Immunol* 17: 1271-1278 (1987).

Furman, P.H.A.; Barry, D.W.: Spectrum of antiviral activity and mechanism of action of zidovudine. *Am J Med* 85: 176-181 (1988).

Gabuzda, D.H.; Ho, D.D.; Monte, S.M.; et al.: Immunohistochemical identification of HTLV III antigen in brains of patients with AIDS. *Ann Neurol* 20: 289-295 (1986).

Gabuzda, D.H.; de la Hirsch, M.S.: Neurologic manifestations of infection within human immunodeficiency virus: clinical features and pathogenesis. *Ann Intern Med* 107: 383-391(1987).

Gallo, P.; Laverda, A.M.; De Rossi, A.; et al.: Immunological markers in the cerebrospinal fluid of HIV-1-infected children. *Acta Paediatr Scand* 80 (6-7): 659-666 (1991).

Gallo, R.C.; Salahuddin, S.Z.; Popovic, M.; et al.: Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. *Science* 224: 500-502 (1984).

Geleziunas, R.; Schipper, H.M.; Wainberg, M.A.: Pathogenesis and Therapy of HIV-1 Infection of the Central Nervous System. *AIDS* 6: 1411-1426 (1992).

Gelbard, H.A.; Nottet, H.S.L.M.; Swindells, S.; et al.: Platelet activating factor. A candidate human immunodeficiency virus type 1-induced neurotoxin. *J Virol* 68: 4628-4635 (1994).

Gelman, B.B.; Guinto, F.C.: Morphometry, Histopathology and Tomography of Cerebral Atrophy in the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Ann Neurol* 32 (1): 31-40 (1992).

Gelman, B.B.: Diffuse Microgliosis Associated with Cerebral Atrophy in the Acquired Immunodeficiency syndrome. *Ann Neurol* 34: 65-70 (1993).

Ghosh, A.; Greenberg, M.E.: Calcium signaling in neurons: Molecular mechanisms and cellular consequences. *Science* 268: 239-247 (1995).

Gill, P.S.; Levine, A.M.; Meyer, P.R.; et al.: Primary central nervous system lymphoma in homosexual men. *Am J Med* 78: 742-748 (1985).

Giulian, D.; Baker, T.J.; Shih, L.-C.N.; et al.: Interleukin 1 of the central nervous system is produced by ameboid microglia. *J Exp Med* 164: 594-604 (1986).

Giulian, D.; Woodward, J.; Young, J.B.; et al.: Interleukin 1 injected into mammalian brain stimulates astrogliosis and neovascularization. *J Neurosci* 8: 2485-2490 (1988).

Giulian, D.; Vaca, K.; Noonan, C.A.: Secretion of neurotoxins by mononuclear phagocytes infected with HIV-1. *Science* 250: 1593-1596 (1990).

Giulian, D.; Yu, J.; Li, X.; et al.: Study of receptor-mediated neurotoxins released by HIV-1-Infected mononuclear phagocytes found in human brain. *J Neurosci* 16: 3139-3153 (1996).

Glass, J.D.; Wesselingh, S.L.; Selnes, O.A.; et al.: Clinical-neuropathologic correlation in HIV-associated dementia. *Neurology* 43: 2230-2237 (1993).

Glass, J.D.; Johnson, R.T.: Human immunodeficiency virus and the brain. *Annu Rev Neurosci* 19: 1-26 (1996).

Goethe, K.E.; Mitchell, J.E.; Marshall, D.W.; et al.: Neuropsychological and neurological function of human immunodeficiency virus seropositive asymptomatic individuals. *Arch Neurol* 46 (2): 129-133 (1989).

Goodin, D.S.; Aminoff, M.J.; Chernoff, D.N.; et al.: Long latency event-related potentials in patients with human immunodeficiency virus. *Ann Neurol* 27: 414-419 (1990).

Gorin, F.A.; Bale, J.F.; Halks-Miller, M.; et al.: Kaposi's sarcoma metastatic to the CNS. *Arch Neurol* 42: 162-165 (1985).

Gottlieb, M.S.; Schenker, H.M.; Fan, P.T.; et al.: Pneumocystis pneumonia - Los Angeles. *MMWR* 30: 250-252 (1981a).

Gottlieb, M.S.; Schroff, R.; Schanker, R.M.; et al.: Pneumocystitis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: Evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *N Engl J Med* 305: 1425-1431 (1981b).

Gotzche, P.C. and The Nordic Medical Research Council HIV Therapy Group: Double-blind dose-response study of zidovudine in AIDS and advanced HIV infection. *BMJ* 304: 13-17 (1992).

Goudsmit, J.; de Wolf, F.; Paul, D.A.; et al.: Expression of human immunodeficiency virus antigen (HIV-Ag) in serum and cerebrospinal fluid during acute and chronic infection. *Lancet* 2: 177-180 (1986).

Grafe, M.; Press, G.; Berthoty, D.; et al.: Abnormalities of the Brain in AIDS Patients: Correlation of Postmortem MR Findings with Neuropathology. *AJNR* 11: 905-911 (1990).

Graham, N.M.H.; Hoover, D.R.; Park, L.P.; et al.: Survival in HIV-infected patients who have received zidovudine: comparison of combination therapy with sequential monotherapy and continued zidovudine monotherapy. *Ann Intern Med* 124: 1031-1038 (1996).

Grant, I.; Atkinson, J.H.; Kennedy, C.; et al.: Neuropsychological findings in HIV Infection: Relation to Seropositivity and Treatment with Azidothymidine. *J Clin Exp Neuropsychol* 9: 261 (1987a).

Grant, I.; Atkinson, J.H.; Hesselink, J.R.; et al.: Evidence for early central nervous system involvement in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and other human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Ann Int Med* 1078: 828-836 (1987b).

Grant, I.; Caun, K.; Kingsley, P.E.; et al.: Neuropsychological and NMR abnormalities in HIV infection. *Neuropsychiatry, Neuropsychology Behav Neurol* 5: 185-193 (1992).

Gray, F.R.; Gherardi, F.; Scaravilli, F.: The neuropathology of the acquired immune deficiency syndrome (AIDS). A review. *Brain* 111: 245-266 (1988).

Gray, F.R.; Haug, H.; Chimelli, L.; et al.: Prominent cortical atrophy with neuronal loss as correlate of human immunodeficiency virus encephalopathy. *Acta Neuropathol* 82: 229-233 (1991a).

Gray, F.R.; Geny, C.; Dournon, E.; et al.: Neuropathological evidence that zidovudine reduces incidence of HIV-infection of the brain. *Lancet* 337: 852-853 (1991b).

Gray, F.R.; Lescs, M.-C.; Keohane, C.; et al.: Early Brain Changes in HIV Infection: Neuropathological Study of 11 HIV Seropositive, Non-AIDS Cases. *J Neuropath Exp Neurol* 51 (2): 177-185 (1992).

Gray, F.R.; Hurtrel, M.; Hurtrel, B.: Early central nervous system changes in human immunodeficiency virus (HIV)-infection. *Neuropathol Appl Neurobiol* 19: 3-9 (1993a).

Gray, F.R.; Lescs, M.-C.: HIV-Related Demyelinating Disease. *Eur J Med* 2: 89-96 (1993b).

Gray, F.R.; Bélec, L.; Keohane, C.; et al.: Zidovudine therapy and HIV encephalitis: a 10-year neuropathological survey. *AIDS* 8: 489-493 (1994).

Griffin, D.E.; Wesselingh, S.L.; McArthur, J.C.: Elevated central nervous system prostaglandins in HIV-associated dementia. *Ann Neurol* 35: 592-597 (1994).

Gulick, R.M.; Mellors, J.W.; Havlir, D.; et al.: Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 337: 734-739 (1997).

Gyorkey, F.; Melnick, J.L.; Gyorkey, P.: Human immunodeficiency virus in brain biopsies of patients with AIDS and progressive encephalopathy. *J Infect Dis* 155: 870-876 (1987).

Gyorkey, F.; Melnick, J.L.; Gyorkey, P.: Human immunodeficiency virus in glia cells: reply. *J Infect Dis* 157: 205 (1988).

- H -

Hall, W.W.; Farmer, P.M.; Takahashi, H.; et al.: Pathological Features of Virus Infections of the Central Nervous System (CNS) in the Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS). *Acta Pathol Jpn* 41: 172-181 (1991).

Hamilton, J.D.; Hartigan, P.M.; Simberkoff, M.S.; et al.: A controlled trial of early versus late treatment with zidovudine in symptomatic human immunodeficiency infection. *N Engl J Med* 326: 437-443 (1992).

Hammer, S.M.; Katzenstein, D.A.; Hughes, M.D.; et al.: A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500 per cubic millimeter. *N Engl J Med* 335: 1081-1090 (1996).

Hammer, S.M.; Squires, K.E.; Hughes, M.D.; et al.: A controlled trial of two nucleoside analogues plus zidovudine in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. *N Engl J Med* 336: 725-773 (1997).

Handwerker, M.; Krahe, Th.; Klinker, H.; et al.: *Fortschr Röntgenstr* 157.5: 466-470 (1992).

Harrison; M.J.G.; McArthur, J.C.: *AIDS and neurology*. Edingburgh: Churchill Livingstone (1995).

Hayman, M.; Arbuthnott, G.; Harkiss, G.: Neurotoxicity of peptide analogues of the transactivating protein tat from maedi-visna virus and human immunodeficiency virus. *Neuroscience* 53: 1-6 (1993).

Hefter, H.; Hoemberg, V.; Lange, H.W.; et al.: Impairment of rapid movements in Huntington's disease. *Brain* 110: 585-612 (1987).

Hefter, H.: Untersuchungen zur Zeitstruktur willkürlicher Bewegungen von Normalpersonen und Patienten mit motorischen Störungen. University of Düsseldorf (1991).

Heindel, W.C.; Butters, N.; Salmon, D.P.: Impaired learning of a motor skill in patients with Huntington's disease. *Behav Neurosci* 102: 141-147 (1988).

Henin, D.; Smith, T.W.; de Girolami, U.; et al.: Neuropathology of the Spinal Cord in the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Hum Pathol* 23: 1106-1114 (1992).

Henkes, H.; Schörner, W.; Schnurbus, R.: Comparison of computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) in the diagnosis of cerebral complications of the acquired immune deficiency syndrome. In: Kubicki S.; Henkes, H.; Bienzle, U.; Pohle, H.D.: HIV and the nervous system. Fischer, Stuttgart, 107-117 (1988).

Heyes, M.P.; Brew, B.J.; Martin, A.; et al.: Quinolinic acid in cerebrospinal fluid and serum in HIV-1 infection: relationship to clinical and neurological status. *Ann Neurol* 29: 202-209 (1991).

Heyes, M.P.; Saito, K.; Markey, S.P.: Human macrophages convert L-tryptophan into the neurotoxin quinolinic acid. *Biochem J* 283: 633-635 (1992).

Hickey, W.F.; Kimura, H.: Perivascular microglial cells of the CNS are bone marrow derived and present antigen in vivo. *Science* 239: 290-292 (1988).

Hinkin, C.H.; van Gorp, W.G.; Mandelkern, M.A.; et al.: Cerebral metabolic change in patients with AIDS: Report of a six-month follow-up using positron-emission tomography. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 7: 180-187 (1995).

Ho, D.D.; Rota, T.R.; Schooley, R.T.; et al.: Isolation of HTLV-III from cerebrospinal fluid and neural tissue of patients with neurologic syndromes related to the acquired immunodeficiency syndrome. *N Eng J Med* 313: 1493 (1985).

Ho, D.D.; Rota, T.R.; Hirsch, M.S.: Infection of monocyte/makrophages by human T lymphotropic virus type III. *J Clin Invest* 77: 1712-1715 (1986).

Ho, D.D.; Pomerantz, R.J.; Kaplan, J.C.: Pathogenesis of infection with human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 317: 278 (1987).

Hollander, H.; Stringari, S.: Human immunodeficiency virus-associated meningitis. *Am J Med* 83: 813-816 (1987).

Hriso, E.; Kuhn, T.; Masdeu, J.; et al.: Extrapiramidal symptoms due to dopamine-blocking in patients with AIDS encephalopathy. *Am J Psychiatry* 148: 1558-1561 (1991).

- I -

Ioachim, H.; Dorsett, B.; Croning, W.; et al.: Acquired immune deficiency syndrome - associated lymphoma: clinical, pathologic, immunologic and viral characteristics of 111 cases. *Hum Pathol* 22: 659-673 (1991).

Ito, M.; Baba, M.; Sato, A.; et al.: Tumor necrosis factor enhances replication of human immunodeficiency virus (HIV) in vitro. *Biochem Biophys Res Commun* 158: 307 (1989).

- J -

Jakobsen, J.; Gyldensted, C.; Brun, B.; et al.: Cerebral ventricular enlargement relates to neuropsychological measures in unselected AIDS patients. *Acta Neurol Scand* 79: 59-62 (1989).

Janssen, R.S.; Saykin, A.J.; Kaplan, J.E.; et al.: Neurological symptoms and neuropsychological abnormalities in lymphadenopathy syndrome. *Ann Neurol* 23 (Suppl.): 17-18 (1988).

Janssen, R.S.; Saykin, A.J.; Cannon, L.; et al.: Neurological and neuropsychological manifestations of HIV-1 infection: association with AIDS-related complex but not asymptomatic HIV-1 infection. *Ann Neurol* 26 (5): 592-600 (1989).

Janssen, R.S.; Cornblath, D.R.; Epstein, L.G.; et al: Nomenclature and Research Case Definitions for Neurological Manifestations of Human Immunodeficiency Virus-Type 1 (HIV-1) Infection. Report of a Working Group of the American Academy of Neurology AIDS Task Force. *Neurology* 41: 778-785 (1991).

Janssen, R. S.; Nwanyanwu, O. C.; Selik, R. M.; et al.: Epidemiology of Human Immunodeficiency Virus Encephalopathy in the United States. *Neurology* 42: 1472-1476 (1992).

Jellinger, K.; Paulus, W.: Primary central nervous system lymphomas - an update. *Cancer Res Clin Oncol* 119: 7-27 (1992).

Johnson, R.T.; McArthur, J.C.; Narayan, O.: The Neurobiology of Human Immunodeficiency Virus Infections. *FASEB J* 2: 2970 (1988a).

Johnson, R.T.: Virus in the Central Nervous System. *Ann Neurol* 23: 210 (1988b).

Jordan, C.A.; Watkins, B.A.; Kufta, C.; et al.: Infection of Brain Microglial Cells by Human Immunodeficiency Virus Type 1 Is CD4 Dependent. *J Virol* 65: 736-742 (1991).

- Kaemingk, K.L.;** Kaszniak, A.W.: Neuropsychological aspects of human immunodeficiency virus infection. *Clin Neuropsychologist* 3: 309-326 (1989).
- Kanzer, M.D.:** Neuropathology of AIDS. *Crit Rev Neurobiol*, 5 (4): 313-361 (1990).
- Karahalios, D.;** Breit, R.; Del Canto, M.C.; et al.: Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with HIV-infection: Lack of impact of early diagnosis by stereotactic brain biopsy. *J AIDS* 5: 1030-1038 (1992).
- Karlsen, N.R.;** Reinvang, I.; Froland, S.S.: Slowed reaction time in asymptomatic HIV-positive patients. *Acta Neurol Scand* 86: 242-246 (1992).
- Kato, T.;** Hirano, A.; Llana, J.F.; et al.: Neuropathology of acquired immune deficiency syndrome (AIDS) in 53 autopsy cases with particular emphasis on microglial nodules and multinucleated giant cells. *Acta Neuropathol* 73: 287-204 (1987).
- Katz, R.L.;** Alappattu, C.; Glass, J.P.; et al.: Cerebrospinal fluid manifestations of the neurological complications of human immunodeficiency virus infection. *Acta Cytol* 33: 233-244 (1989).
- Keating, J.N.;** Trimble, K.C.; Mulcahy, F.; et al.: Evidence of brain methyltransferase inhibition and early brain involvement in HIV-positive patients. *Lancet* 337: 935-939 (1991).
- Kennedy, P.G.E.;** Gairns, J.: Major Histocompatibility Complex (MHC) Antigen Expression in HIV Encephalitis. *Neuropathol Appl Neurobiol* 18: 515-522 (1992).
- Kent, T.;** Hillman, G.; Levin, H.; et al.: Neuroimaging in HIV infection: a preliminary quantitative MRI study and review of the literature. *Adv Neuroimmunol* 3: 129-140 (1993).
- Kershman, J.:** Genesis of microglia in the human brain. *Arch Neurol Psychiat* 40: 24 (1939).
- Ketzler, S.;** Weis, S.; Haug, H.; et al.: Loss of neurons in the frontal cortex in AIDS brains. *Acta Neuropathol* 1: 92-94 (1990).
- Kieburtz, K.D.;** Ketonen, L.; Zettelmaier, A.E.; et al.: Magnetic resonance imaging findings in HIV cognitive impairment. *Arch Neurol* 47: 643-645 (1990).
- Klecker, R.W.;** Collins, J.M.; Yarchoan, R.; et al.: Plasma and cerebrospinal fluid pharmacokinetics of 3'-azido-3'-deoxythymidine: a novel pyrimidine analogue with potential application for the treatment of patients with AIDS and related diseases. *Clin Pharmacol Ther* 41: 407-412 (1987).

Kleihues, P.; Lang, W.; Burger, P.C.; et al.: Progressive diffuse leukoencephalopathy in patients with acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Acta Neuropathol* 68 (4): 333-339 (1985).

Kleihues, P.; Leib, S.L.; Strittmatter, C.; et al.: HIV Encephalopathy: Incidence, Definition and Pathogenesis. *Acta Pathol Japonica* 41 (3): 197-205 (1991).

Kodama, T.; Numaguchi, U.; Gellad, F.E.; et al.: High signal intensity of both putamina in patients with HIV infection. *Neuroradiology* 33: 362-362 (1991).

Koenig, S.; Gendelman, H.E.; Orenstein, J.M.; et al.: Detection of AIDS virus in macrophages in brain tissue from AIDS patients with encephalopathy. *Science* 233: 1089-1093 (1986).

Köller, H.; Thiem, K.; Siebler, M.: Tumor necrosis factor-alpha increases intracellular calcium and induces a depolarization in cultured astroglial cells. *Brain* 119: 2021-2027 (1996).

Kohleisen, B.; Neumann, M.; Hermann, R.; et al.: Cellular localization of Nef expressed in persistently HIV-1-infected low-producer astrocytes. *AIDS* 6: 1427-1436 (1995).

Koralnik, I.J.; Beaumanoir, A.; Kohler, A.; et al.: A controlled study of early neurologic abnormalities in men with asymptomatic human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 323 (13): 864-870 (1990).

Kovacs, J.A.; Kovacs, A.A.; Polis, M.; et al.: Cryptococcosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 103: 533-538 (1985).

Krupp, L.B.; Lipton, R.B.; Swerdlow, M.L.; et al.: Progressive multifocal leukoencephalopathy: Clinical and radiographic features. *Ann Neurol* 17: 344-349 (1985).

Kumar, M.; Resnick, L.; Loewenstein, D.A.; et al.: Brain-reactive antibodies and the AIDS dementia complex. *J Acquir Immun Defic Syndr* 2: 469-471 (1989).

Kuni, C.C.; Rhome, F.S.; Meier, M.J.; et al.: Quantitative I-123-IMP brain SPECT and neuropsychological testing in AIDS dementia. *Clin Nucl Med* 16 (3): 174-177 (1991).

Kure, K.; Weidenheim, K.M.; Lyman, W.D.; et al.: Morphology and distribution of HIV-1 gp42-positive microglia in subacute AIDS encephalitis. *Acta Neuropathol* 80: 393-400 (1990a).

Kure, K.; Lyman, W.D.; Weidenheim, K.M.; et al.: Cellular localization of an HIV-1 antigen in subacute AIDS encephalitis using an improved double-labeling immunohistochemical method. *Am J Pathol* 136: 1085-1092 (1990b).

Kure, K.; Llana, J.F.; Lyman, W.D.; et al.: Human immunodeficiency virus-1 infection of the nervous system: An autopsy study of 268 adult, pediatric and fetal brains. *Hum Pathol* 22: 700-710 (1991).

- L -

La France, N.D.; Pearlson, G.; Schaerf, F.; et al.: SPECT imaging with 123 isopropyl amphetamine in asymptomatic HIV seropositive persons. *J Nucl Med*: 1382-1386 (1988a).

La France, N.D.; Pearlson, G.D.; Schaerf, F.W.; et al.: I-123 IMP-Spect in HIV-related dementia. *Adv Funct Neuroimaging* 1: 9-15 (1988b).

Lantos P.L.; McLaughlin L.E.; Scholtz, C.L.; et al.: Neuropathology Of The Brain In HIV Infection. *Lancet* 11: 309-310 (1989).

Larder, B.A.; Darby, G.; Richman, D.D.: HIV with reduced sensitivity to zidovudine (AZT) isolated during prolonged therapy. *Science* 243: 1731-1734 (1989).

Law, W.A.; Mapou, R.L.; Roller, T.L.; et al.: Reaction Time Slowing in HIV-1-Infected Individuals: Role of the Preparatory Interval. *J Clin Exp Neuropsychology* 17 (1): 122-133 (1995).

Levi, G.; Patrizio, M.; Bernardo, A.; et al.: Human Immunodeficiency Virus Coat Protein GP120 Inhibits the β -adrenergic Regulation of Astroglial and Microglial Functions. *Neurobiology* 90: 1541-1545 (1993).

Levin, B.E.; Llabre, M.M.; Weiner, W.J.: Parkinson`s disease and depression: Psychometric properties of the Beck Depression Inventory. *J Neurol, Neurosurg, Psychiatry* 51: 1401-1414 (1988).

Levin, H.S.; Williams, D.H.; Borucki, M.J.; et al.: Magnetic Resonance Imaging and Neuropsychological Findings in Human Immunodeficiency Virus Infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 3: 757-762 (1990).

Levine, A.M.; Gill, P.S.; Meyer, P.R.: Retrovirus and malignant lymphoma in homosexual men. *JAMA* 254: 1921-1925 (1985).

Levy, J.A.: The transmission of HIV and factors influence progression to AIDS (review). *Am J Med* 95: 86-100 (1993).

Levy, R.M.; Bredesen, D.E.; Rosenblum, M.L.: Neurological manifestations of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): Experience at UCSF and review of the literature. *J Neurosurg* 62: 475-495 (1985a).

Levy, R.M.; Rosenbloom, S.; Perret, L.V.: Neuroradiologic findings in AIDS: A review of 200 cases. *AJNR* 7: 475-495 (1985b).

Levy, R.M.; Breseden, D.E.: Central nervous system dysfunction in acquired immunodeficiency syndrome. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1: 41-64 (1988).

Lieberman, A.P.; Pitha, P.M.; Shin, H.,S.; et al.: Production of tumor necrosis factor and other cytokines by astrocytes stimulated with lipopolysaccharide or an neurotropic virus. *Proc Natl Acad Sci* 86: 6348-6352 (1989).

Lipkin, W.I.; Parry, G.; Kiprov, D.; et al.: Inflammatory neuropathy in homosexual men with lymphadenopathy. *Neurology* 35: 1479 (1985).

Lipton, S.A.: Calcium channel antagonists and human immunodeficiency virus coat protein-mediated neuronal injury. *Ann Neurol* 30: 110-114 (1991).

Lipton, S.A.; Choi, Y.B.; Pan, Z.H.; et al.: A redox-based mechanism for the neuroprotective and neurodestructive effects of nitrit oxide and related nitroso-compound. *Nature* 364: 626-632 (1993).

Lipton, S.A.; Gendelman, H.E.: Dementia associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 332: 934-940 (1995).

Lobenthal, S.W.; Hajdu S.I., Urmacher, C.: Cytologic findings in homosexual males with acquired immunodeficiency. *Acta Cytol* 27: 597-604 (1983).

Logigian, E. L.; Hefter, H.; Reiners, K. H.: Neurophysiology of fastest voluntary muscle contraction in hereditary neuropathy. *Ann Neurol* 27 (1): 3-11 (1990).

Lüer, W.; Poser, S.; Weber, T.; et al.: Chronic HIV-Encephalitis - CSF Diagnosis. *Klin Wochenschr* 66: 21-25 (1988).

Luft, B.J.; Remington, J.S.: Toxoplasmic encephalitis in AIDS. *Clin Infect Dis* 15: 211-222 (1992).

Luft, B.J.; Brooks, R.G.; Conley, F.K.; et al.: Toxoplasmic encephalitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *JAMA* 252: 913-917 (1994).

Lunn, S.; Sydsberg, M.; Schulsinger, H.; et al.: A Preliminary Report on the Neuropsychological Sequelae of Human Immunodeficiency Virus. *Arch Gen Psychiatry* 48: 139-142 (1991).

- Macher, A.:** The Pathology of AIDS. Public Health Reports 103 (3): 246-254 (1988).
- Mæhlen, J.; Dunlop, O.; Liestøl, K.; et al.:** Changing incidence of HIV-induced brain lesions in Oslo, 1983-1994: effects of zidovudine treatment. AIDS 9: 1165-1169 (1995).
- Magnuson, D.S.K.;** Knudsen, B.E.; Geiger, J.D.; et al.: Human immunodeficiency virus type 1 Tat activates non-N-methyl-D-aspartate excitatory amino acid receptors and causes neurotoxicity. Ann Neurol 37: 373-380 (1995).
- Maj, M.:** Organic mental disorders in HIV-1 infection. AIDS 4: 831-840 (1990).
- Maj, M.;** Janssen, R.; Satz, P.; et al.: The World Health Organization cross-cultural study on neuropsychiatric aspects of infection with the human immunodeficiency virus 1 (HIV-1). Preparations and pilot phase. Brit J Psychiatry 159: 351-356 (1991).
- Maj, M.;** Starace, F.: Cross-sectional phase of the WHO Neuropsychiatric AIDS Study: results of cognitive/neuropsychological assessment. Clin Neuropharmacol 15, Suppl. 1 Pt A: 370A-371A (1992).
- Manji, H.;** Connolly, S.; McAllister, R.; et al.: Serial MRI of the brain in asymptomatic patients infected with HIV: results from the UCMSM/Medical Research Council neurology cohort. J Neurol, Neurosurg, Psychiatry 57: 144-149 (1994).
- Mapou, R.L.;** Law, W.A.; Martin, A.; et al.: Neuropsychological performance, mood, and complaints of cognitive and motor difficulties in individuals infected with the human immunodeficiency virus. J Neuropsych Clin Neurosci 5: 86-93 (1993).
- Mark, A.S.;** Atlas, S.W.: Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with AIDS: Appearance on MR images. Radiology 173: 517-520 (1989).
- Marshall, D.W.;** Brey, R.L.; Cahill, W.T.; et al.: Spectrum of cerebrospinal fluid findings in various stages of human immunodeficiency virus infection. Arch Neurol 45: 954-958 (1988).
- Marshall, D.W.;** Brey, R.L.; Butzin, C.A.; et al.: CSF changes in a longitudinal study of 124 neurologically normal HIV-1-infected U.S. Air Force personnel. J Acquir Immune Defic Syndr 4 (8): 777-781 (1991).
- Martin, A.;** Heyes, M.P.; Salazar, A.M.; et al.: Progressive slowing of reaction time and increasing cerebrospinal fluid concentrations of quinolinic acid in HIV-infected individuals. J Neuropsych Clin Neurosci 4: 270-279 (1992).

Martin, A.; Heyes, M.P.; Salazar, A.M.; et al.: Impaired motor-skill learning, slowed reaction time, and elevated cerebrospinal fluid quinolinic acid in a subgroup of HIV-infected individuals. *Neuropsychology* 7: 149-157 (1993).

Martin, E.M.; Robertson, L.C.; Edelman, H.E.: Decision-making speed is impaired in early-stage HIV infection. *J Clin Exp Neuropsych* 11: 78-79 (1989).

Martin, E.M.; Robertson, L.C.; Edelman, H.E.: Performance of patients with early HIV-1 infection on the Stroop task. *J Clin Exp Neuropsych* 14: 857-868 (1992).

Martin, E.M.; Pitrak, D.L.; Pursell, K.J.; et al.: Information processing and antiretroviral therapy in HIV-1 infection. *J Intern Neuropsychol Soc* 4: 329-335 (1998).

Martin, S.; Maruta, V.; Burkhart, S.; et al.: IL 1 and IFN gamma increase vascular permeability. *Immunology* 64: 301-305 (1988).

Masdeu, J.C.; Yudd, A.; Van Heertum, R.L.; et al.: Single-photon emission computed tomography in human immunodeficiency virus encephalopathy: a preliminary report. *J Nucl Med* 32 (8): 1471-1475 (1991).

Masliah, E.; Achim, C. L.; Nianfeng, G.; et al.: Spectrum of Human Immunodeficiency Virus-associated Neocortical Damage. *Ann Neurol* 32: 321-329 (1992a).

Masliah, E.; Morey, M.; De Teresa, R.; et al.: Cortical Dendritic Pathology in Human Immunodeficiency Virus Encephalitis. *Lab Invest* 66 (3): 285 (1992b).

Massman, P.J.; Delis, D.C.; Butters, N.; et al.: The subcortical dysfunction hypothesis of memory deficits in depression: Neuropsychological validation in a subgroup of patients. *J Clin Exp Neuropsych* 14: 687-706 (1992).

Masur, H.M.; Michelis, M.A.; Greene, J.B.; et al.: An outbreak of community-acquired *Pneumocystis carinii* pneumonia: Manifestations of cellular immune dysfunction. *N Engl J Med* 305: 1431-1438 (1981).

Matsuyama, T.; Kobayashi, N.; Yamamoto, N.: Cytokines and HIV infection: is AIDS a tumor necrosis factor disease? *AIDS* 5: 1405-1417 (1991).

Mazziotta, J.C.; Phelps, M.E.: In: Phelps, Mazziotta, Schelbert: *Positron emission tomography and autoradiography*, Raven Press, New York 493-579 (1986).

McAllister, R.H.; Hems, M.V.; Harrison, M.J.; et al.: Neurological and neuropsychological performance in HIV seropositive men without symptoms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55 (2): 143-148 (1992).

McArthur, J.C.: Neurologic manifestations of AIDS. *Medicine (Baltimore)* 66: 407-437 (1987).

McArthur, J.C.; Becker, P.; Parisi, J.; et al.: Neuropathological Changes in Early HIV-1 Dementia. *Ann Neurol* 26: 681-684 (1989a).

McArthur, J.C.; Cohen, B.A.; Selnes, O.A.; et al.: Low prevalence of neurological and neurophysiological abnormalities in otherwise healthy HIV-1-infected individuals: results from the Multicenter AIDS Cohort Study. *Ann Neurol* 26 (5): 601-611 (1989b).

McArthur, J.C.; Hoover, D.R.; Bacellar, H.; et al.: Dementia in AIDS patients: Incidence and risk factors. *Neurology* 43: 2245-2252 (1993).

McArthur, J.C.; McClernon, D.R.; Cronin, M.F.; et al.: Relationship between human immunodeficiency virus-associated dementia and viral load in cerebrospinal fluid and brains. *Ann Neurol* 42: 689-698 (1997).

McArthur, J.C.; Selnes, O.A.: HIV-associated dementia. In: *AIDS and the Nervous System*. Philadelphia, Lippincott-Raven. Herausgeber: Berger, J.R. und Levy, R.M. (1997).

McCarthy, M.; He, J.; Wood, C.: HIV-1 strain-associated variability in infection of primary neuroglia. *J NeuroVirol* 4:80-89 (1998).

Merril, J.E.; Chen, I.S.Y.: HIV-1 macrophages, glial cells, and cytokines in AIDS nervous system disease. *FASEB J* 5: 2391-2397 (1991).

Merrill, J.E.; Koyanagi, Y.; Zack, J.; et al.: Induction of Interleukin-1 and Tumor Necrosis Factor Alpha in Brain Cultures by Human Immunodeficiency Virus Type 1. *J Neurol* 4.: 2217-2225 (1992).

Meyenhofer, M.F.; Epstein, L.G.; Cho, E.-S.; et al.: Ultrastructural Morphology and Intracellular Production of Human Immunodeficiency Virus (HIV) in Brain. *J Neuropath Exp Neurol* 46 (4): 474-484 (1987).

Michaels, J.; Price, R.W.; Rosenblum, M.K.: Microglia in the giant cell encephalitis of acquired immune deficiency syndrome: proliferation, infection and fusion. *Acta Neuropathol* 76: 373 (1988a).

Michaels, J.; Sharer, L.R.; Epstein, L.G.: Human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection of the nervous system: A review. *Immunodeficiency Rev* 1: 71 (1988b).

Miller, E.N.; Selnes, O.A.; McArthur, J.C.; et al.: Neuropsychological performance in HIV-1-infected homosexual men: The Multicenter AIDS Cohort Study (MACS). *Neurology* 40 (2): 197-203 (1990).

Miller, E.N.; Satz, P.; Visscher, B.: Computerized and conventional neuropsychological assessment of HIV-1-infected homosexual men. *Neurology* 41 (10): 1608-1616 (1991).

Miller, R.G.; Kiprof, D.D.; Parry, G.; et al.: Peripheral nervous system dysfunction in acquired immunodeficiency syndrome. *AIDS and the Nervous System, Kapitel 4* (1988).

Mintz, M.; Tardieu, H.L.; McSherry, G.; et al.: Levodopa (L-Dopa) therapy improves motor function in human immunodeficiency virus type-1 (HIV-1) infected children with extrapyramidal syndromes. *J Neurovir* 2: 44 (1996).

Mirra, S.S.; Anand, R.; Spira, T.J.: HTLV-III/LAV infection of the central nervous system in an 57-year-old man with progressive dementia of unknown cause. *N Engl J Med* 314: 1191-1992 (1986).

Mirra, S.S.; del Rio, C.: The Fine Structure of Acquired Immunodeficiency Syndrome Encephalopathy. *Arch Pathol Lab Med* 113: 858-865 (1989).

Mocroft, A.J.; Lundgren, J.D.; Monforte, A.D.; et al.: Survival of AIDS Patients According to Type of AIDS-Defining Event. *Intern J Epidemiology* 26 (2): 400-406 (1997).

Möller, A.; Backmund, H.: Ventricle brain ratio in the clinical course of HIV infection. *Acta Neurol Scand* 81: 512-515 (1990a).

Möller, A.; Backmund, H.: CT findings in different stages of HIV infection: a prospective study. *J Neurol* 237: 94-97 (1990b).

Molina, J.-M.; Scadden, D.T.; Byrn, R.; et al.: Production of tumor necrosis factor alpha and interleukin 1 β by monocytic cells infected with human immunodeficiency virus. *J Clin Invest* 84: 733 (1989).

de la Monte, S.M.; Ho, D.D.; Schooley, R.T.; et al.: Subacute encephalomyelitis of AIDS and its relation to HTLV-III infection. *Neurology* 37: 562-569 (1987).

Moore, R.D.; Keruly, J.; Richman, D.D.; et al.: Natural history of advanced HIV disease in patients treated with zidovudine. *AIDS* 6: 671-677 (1992).

Moskowitz, L.B.; Hensley, G.T.; Chan, J.C.; et al.: The neuropathology of acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 108: 867 (1984).

Mouton, Y.; Alfandari, S.; Valette, M.; et al.: Impact of protease inhibitors on AIDS-defining events and hospitalizations in 10 French AIDS reference centres. *AIDS* 11: F101-F105 (1997).

Murray, E.A.; Rausch, D.M.; Lendvay, J.; et al.: Cognitive and motor impairments associated with SIV infection in rhesus monkeys. *Science* 255 : 1246-1249 (1992).

- Naber, D.;** Perro, C.; Schick, U.; et al.: Psychiatric Symptoms and Neuropsychological Deficits in HIV Infection. *Neuropsychopharmacology*: 745-755 (1990a).
- Naber, D.;** Perro, C.; Schick, U.: Reduced Cognitive Functioning in HIV-infected Patients. *Psychiatr Today Internat Proc Vol. 900 Elsevier Amsterdam* (1990b).
- Nath, A.;** Hartloper, V.; Furer, M.; et al.: Infection of human fetal astrocytes with HIV-1: viral tropism and the role of cell to cell contact in viral transmission. *J Neuropath Exp Neurol* 54: 320-330 (1995a).
- Nath, A.;** Pauda, R.A.; Geiger, J.D.: HIV-1 coat protein gp120-induced increases in levels of intrasynaptosomal calcium. *Brain Res* 678: 200-206 (1995b).
- Nath, A.;** Psooy, K.; Martin, C.; et al.: Identification of a human immunodeficiency virus type 1 Tat epitope that is neuroexcitatory and neurotoxic. *J Virol* 70: 1475-1480 (1996).
- Nath, A.;** Geiger, J.: Neurobiological aspects of human immunodeficiency virus infection: Neurotoxic mechanisms. *Prog Neurobiol* 54: 19-33 (1998).
- Navia, B.A.;** Rottenberg, D.A.; Sitdis, et al.: Regional cerebral glucose metabolism in AIDS dementia. *Neurology* 35 (Suppl. 1): 233-234 (1985).
- Navia, B.A.;** Jordan, B.D.; Price, R.W.: The AIDS Dementia Complex: I. Clinical features. *Ann Neurol* 19: 517-524 (1986a).
- Navia, B.A.;** Cho, E.-S.; Petitio, C.K.; et al.: The AIDS Dementia Complex: II. Neuropathology. *Ann Neurol* 19: 525-535 (1986b).
- Navia, B.A.;** Petitio, C.K.; Gold, J.W.M.; et al.: Cerebral toxoplasmosis complicating the acquired immune deficiency syndrome (AIDS): Clinical and neuropathological findings in 27 patients. *Ann Neurol* (1986c).
- Navia, B.A.;** Price, R.W.: The AIDS Dementia Complex as the Presenting or Sole Manifestation of HIV Infection. *Arch Neurol* 44: 65-69 (1987).
- Navia, B.A.:** The AIDS dementia complex. *Subcortical Dementia*, Oxford University Press: 181-198 (1990).
- Neuen-Jakob, E.;** Arendt, G.; Wendtland, B.; et al.: Frequency and topographical distribution of CD68-positive macrophages and HIV-1 core proteins in HIV-associated brain lesion. *Clin Neuropathol* 12: 315-324 (1993).

New, D.R.; Ma, M.; Epstein, L.G.; et al.: Human immunodeficiency virus type 1 Tat protein induces death by apoptosis in primary human neuron cultures. *J Neurovirol* 3: 168-173 (1997).

Nicotera,P.; Bonfoco, E.; Brune, B.: Mechanisms for nitric oxide-induced cell death: involvement of apoptosis. *Adv Neuroimmunol* 5: 411-420 (1995).

Nielsen, C.; Gotzsche, P.C.; Nielsen, C.M.; et al.: Development of resistance to zidovudine in HIV strains isolated from CD4+ lymphocytes and plasma during zidovudine therapy. *Antiviral Res* 18: 303-316 (1991).

Nielsen, C.; Bruun, L.; Mathiesen, L.R.; et al.: Development of resistance to zidovudine (ZDV) and didanosine (ddl) in HIV from patients in ZDV, ddl and alternating ZDV/ddl therapy. *AIDS* 10: 625-633 (1996).

Nielsen, S.L.; Petito, C.K.; Urmacher, C.D.; et al.: Subacute encephalitis in acquired immune deficiency syndrome: A postmortem study. *Am J Clin Pathol* 82: 678-682 (1984).

Nuovo, G.J.; Gallery, F.; McConnell, P.; et al.: in situ detection of polymerase chain reaction-amplified HIV-1 nucleic acids and tumor necrosis factor- α RNA in the central nervous system. *Am Pathol* 177: 659-666 (1994).

Nuwer, M.R.; Miller, E.N.; Visscher, B.R.; et al.: Asymptomatic HIV infection does not cause EEG abnormalities: results from the Multicenter AIDS Cohort Study (MACS). *Neurology* 42 (6): 1214-1219 (1992).

- O -

O'Brien, W.A.; Koyanagi, Y.; Namazie, A.; et al.: HIV-1 tropism for mononuclear phagocytes can be determined by regions of gp120 outside the CD4-binding domain. *Nature* 348: 69-73 (1990).

Oehmichen, M.: Inflammatory cells in the central nervous system: an integrating concept based upon recent research in pathology, immunology and forensic medicine. In: *Progress in Neuropathology* 5. Herausgeber: Zimmermann, H.M.: 277 (1983).

Oh, S.K.; Cruikshank, W.W.; Raina, J.; et al.: identification of HIV-1 envelope glycoprotein in the serum of AIDS and ARC patients. *J AIDS* 5: 251-256 (1992).

Olafson, K.; Del Bigio, M.; Peeling, J.; et al.: Human immunodeficiency virus protein, tat, causes inflammation, apoptosis and atrophy in rat brain. *J Neurovirol* 2: 18 (1996).

Ollo, C.; Johnson, T.; Grafman, J.: Signs of cognitive change in HIV disease: an event-related brain potential study. *Neurology* 41 (2(Pt1)): 209-215 (1991).

Olsen, W.L.; Longo, F.M.; Mills, C.M.; et al.: White matter disease in AIDS: Findings at MR imaging. *Radiology* 169: 445-448 (1988).

Operskalski, E.A.; Stram, D.O.; Lee, H.; et al.: Human immunodeficiency virus type 1 infection: relationship of risk group and age to rate of progression to AIDS. *J Infect Dis* 172: 648-655 (1995).

Oster, S.; Christoffersen, P.; Gundersen, H.; et al.: Cerebral atrophy in AIDS: a stereological study. *Acta Neuropathol* 85: 617-622 (1993).

Oster, S.; Christoffersen, P.; Gundersen, H.-J.G.; et al.: Six billion neurons lost in AIDS: *APMIS* 103: 525-529 (1995).

- P -

Padgett, B.L.; Walker, D.L.; ZuRhein, G.M.; et al.: Cultivation of papova-like virus from human brain with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Lancet* 1: 1257-1260 (1971).

Pagano, M.A.; Cahn, P.E.; Garau, M.L.; et al.: Brainstem auditory evoked potentials in human immunodeficiency virus seropositive patients with and without acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Neurol* 49 (2): 166-169 (1992).

Pajeau, A.K.; Román, G.C.: HIV Encephalopathy and Dementia. *Psych Clin of North America* 15: 455-466 (1992).

Pang, S.; Koyanagi, Y.; Miles, S.; et al.: High levels of unintegrated HIV-1 DNA in brain tissue of AIDS dementia patients. *Nature* 343: 85-89 (1990).

Pascal, S.; Resnick, L.; Yoshii, F.; et al.: FDG/PET scan metabolic asymmetries in asymptomatic HIV seropositive subjects: correlation with disease onset. *J Nucl Med* 31: 826 (1990).

Patsouris, E.; Kretschmar, H.; Stavrou, D.; et al.: Cellular composition and distribution of gliomesenchymal nodules in the CNS of AIDS patients. *Clin Neuropathol* 12 (3): 130-137 (1993).

Pedersen, C.; Thomsen, C.; Arlien-Soborg, P.; et al.: Central nervous system involvement in human immunodeficiency virus disease. A prospective study including neurological examinations, computerized tomography, and magnetic resonance imaging. *Dan Med Bull* 38: 374-379 (1991).

Penn, M.L.; Grivel, J.-C.; Schramm, B.; et al.: CXCR4 utilization is sufficient to trigger CD4+ T-cell depletion in HIV-1-infected human lymphoid tissue. *Proc Natl Acad Sci* 96: 663-668 (1999).

Perdices, M.; Cooper, D.A.: Simple and choice reaction time in patients with human immunodeficiency virus. *Ann Neurol* 25: 260-267 (1989).

Perdices, M.; Cooper, D.A.: Neuropsychological Investigation of Patients with AIDS and ARC. *J Acquir Immune Defic Syndr* 3: 555-564 (1990).

Perdices, M.; Brew, B.J.; Grunseit, A.; et al.: Neuropsychological and neurologic features in impairment in AIDS. VII International Conference on AIDS. Florence (1991).

Perry, G.J.: Peripheral neuropathies associated with human immunodeficiency virus infection. *Ann Neurol* 23 (Suppl.): 49 (1988).

Perry, H.V.; Gordon, S.: Macrophages and microglia in the nervous system. *Trends Neurosci* 11: 273-277 (1988).

Perry, S.W.: Neuropsychological function in physically asymptomatic, HIV-seropositive men. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1: 238 (1989).

Perry, S.W.: Organic mental disorders caused by HIV: Update on early diagnosis and treatment. *Am J Psychiatry* 147: 696-710 (1990).

Pert, C.B.; Hill, J.M.; Ruff, M.R.; et al.: Octapeptides deduced from the neuropeptide receptor-like pattern of antigen T4 in brain potentially inhibit human immunodeficiency virus receptor binding and T-cell infectivity. *Proc Natl Acad Sci USA* 83: 9254-9258 (1986).

Pert, C.B.; Smith, C.C.; Ruff, M.R.; et al.: AIDS and its dementia as a neuropeptide disorder: role of VIP receptor blockade by human immunodeficiency virus envelope. *Ann Neurol* 23 (Suppl.): 71 (1988).

Peterson, P.K.; Gekker, G.; Hu, S.; et al.: Microglial Cell Upregulation of HIV-1 Expression in the Chronically Infected Promonocytic Cell Line U1: the Role of Tumor Necrosis Factor Alpha. *J Neuroimmunol* 41: 81-88 (1992).

Petito, C.K.; Cho, E.-S., Lemann, W.; et al.: Neuropathology of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): An Autopsy Review. *J Neuropathol Exp Neurol* 45: 635-646 (1986).

Petito, C.K.: Review of the central nervous system pathology. *Ann Neurol* 23 (suppl.): 54-57 (1988).

Petito, C.K.; Cash, K.S.: Blood-brain barrier abnormalities in the acquired immunodeficiency syndrome: Immunohistochemical localization of serum proteins in postmortem brain. *Ann Neurol* 32: 658-666 (1992).

Petito, C.K.; Kerza-Kwiatecki, A.P.; Gendelman, H.E.; et al.: Review: neuronal injury in HIV infection. *J Neurovirol* 5: 327-341 (1999).

Peudenier, S.; Hery, C.; Montagnier, L.; et al.: Human microglial cells: characterization in cerebral tissue and in primary culture, and study of their susceptibility to HIV-1 infection. *Ann Neurol* 29 (2): 152-161 (1991a).

Peudenier, S.; Hery, C.; Tardieu, M.: HIV receptors within the brain: a study of CD4 and MHC-II on human neurons, astrocytes and microglial cells. *Res Virol* 142 (2-3): 145-149 (1991b).

Phillips, A.N.; Katlama, C.; Barton, S.; et al.: Survival in 2367 Zidovudine-Treated Patients According to Use of Other Nucleoside Analogue Drugs. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovir* 17: 239-244 (1998).

Pohl, P.; Vogl, G.; Heiko, H.; et al.: Single photon emission computed tomography in AIDS complex. *J Nucl Med* 29: 1382-1386 (1988).

Polak, M.; D'Amelio, F.; Johnson, J.E. Jr.; et al.: Microglial cells: origins and reactions. In: *Histology and Histopathology of the Nervous System*. Herausgeber: Haymaker, W.; Adams, R.D.: 481 (1982).

Poli, G.; Kinter, A.; Justement, J.S.; et al.: Tumor necrosis factor alpha functions in an autocrine manner in the induction of human immunodeficiency virus expression. *Proc Natl Acad Sci* 87: 782-785 (1990).

Popovic, M.; Sarngadharan, M.G.; Read, E.; et al.: Detection, isolation, and continuous production of cytopathic retroviruses (HTLV III) from patients with AIDS and pre-AIDS. *Science* 224: 497-500 (1984).

Portegies, P.; de Gans, J.; Lange, J.M.; et al.: Declining incidence of AIDS dementia complex after introduction of zidovudine treatment. *BMJ* 299: 819-821 (1989).

Portegies, P.; Enting, R.H.; de Gans, J.; et al.: Presentation and course of AIDS dementia complex: 10 years of follow-up in Amsterdam, The Netherlands. *AIDS* 7: 669-675 (1993).

Portegies, P.: *The neurology of HIV-1 infection*. London: Medi-Tech Media (1995).

Porter, S.B.; Sande, M.A.: Toxoplasmosis of the central nervous system in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 327: 1643-1648 (1992).

Post, M.J.D.; Chan, J.C.; Hensley, G.T.; et al.: Toxoplasma encephalitis in Haitian adults with acquired immune deficiency syndrome: A clinical-pathologic-CT correlation. *Am J Neuroradiol* 4: 155-162 (1983).

Post, M.J.D.; Hensley, G.T.; Moskowitz, L.; et al.: Cytomegalic inclusion virus encephalitis in patients with AIDS: CT, clinical and pathologic correlation. *AJNR* 7: 275-280 (1986a).

Post, M.J.D.; Sheldon, J.J.; Hensley, G.T.; et al.: Central nervous system disease in acquired immunodeficiency syndrome: prospective correlation using CT, MR imaging, and pathologic studies. *Radiology* 125: 141-148 (1986b).

Post, M.J.D.; Tate, L.G.; Quencer, R.M.; et al.: CT, MR, and pathology in HIV encephalitis and meningitis. *AJR* 151: 373-380 (1988).

Post, M.L.D.; Berger, J.R.; Quencer, R.M.: Asymptomatic and neurologically symptomatic HIV-seropositive individuals: prospective evaluation with cranial MR imaging. *Radiology* 178: 131-139 (1991).

Poutiainen, E.; Elovaara, I.; Raininko, R.; et al.: Cognitive performance in HIV-1-infection: Relationship to severity of disease and brain atrophy. *Acta Neurol Scand* 87: 88-94 (1993).

Powderly, W.G.: Cryptococcal meningitis and AIDS. *Clin Infect Dis* 17: 837-842 (1993).

Power, C.; Kong, P.A.; Crawford, T.O.; et al.: Cerebral white matter changes in HIV dementia: alterations in the blood-brain-barrier. *Ann Neurol* 34: 339-350 (1993).

Price, R.W.; Navia, B.A.; Cho, E.-S.: Aids Encephalopathy. *Neurol Clin* 4 (1) (1986).

Price, R.W.; Brew, B.J.; Sidtis, J.; et al.: The brain in Aids: Central nervous system HIV-1 infection and AIDS dementia complex. *Science* 239: 586-592 (1988a).

Price, R.W.; Brew, B.J.: The AIDS dementia complex. *J Infect Dis* 158: 1079-1083 (1988b).

Pulliam, L.; Herndier, B.G.; Tang, N.M.; et al.: Human immunodeficiency virus-infected macrophages produce soluble factors that cause histological and neurochemical alterations in cultured human brains. *J Clin Invest* 87: 503-512 (1991).

Pumarola-Sune, T.; Navia, B.A.; Cordon-Cado, C.; et al.: HIV antigen in the brains of patients with the AIDS dementia complex. *Ann Neurol* 21: 490-496 (1987).

- Raininko, R.;** Elovaara, I.; Virta, A.; et al.: Radiological study of the brain at various stages of human immunodeficiency virus infection: early development of brain atrophy. *Neuroradiology* 34: 190-196 (1992).
- Ranki, A.;** Nyberg, M.; Ovod, V.; et al.: Abundant expression of HIV Nef and Rev proteins in brain astrocytes in vivo is associated with dementia. *AIDS* 9: 1001-1008 (1995).
- Redfield, R.R.;** Wright, D.C.; Tramont, E.C.: The Walter Reed Staging Classification for HTLV-III/LAV infection. *N Eng J Med* 314: 131-131 (1986).
- Reiss, P.;** Lange, J.M.A.; Boucher, C.A.; et al.: Resumption of zidovudine treatment [letter]. *Lancet* 1: 421 (1988).
- Resnick, L.;** Berger, J.R.; Shapshak, P.; et al.: Early penetration of the blood-brain-barrier by HIV. *Neurology* 38: 9-14 (1988).
- Reyes, M.G.;** Faraldi, F.; Seng, C.S.; et al.: Nigral degeneration in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Acta Neuropathol* 82: 39-44 (1991).
- Rhodes, R.H.:** Histopathology of the central nervous system in the acquired immunodeficiency syndrome. *Hum Pathol* 18: 636 (1987).
- Rhodes, R.H.;** Ward, J.M.: Immunohistochemistry of human immunodeficiency virus in the central nervous system and an hypothesis concerning the pathogenesis of AIDS meningoencephalitis. *Prog AIDS Pathol* 1: 167-179 (1989).
- Rhodes, R.H.:** Evidence of serum-protein leakage across the bloodbrain barrier in the acquired immunodeficiency syndrome. *J Neuropathol Exp Neurol* 50: 171-183 (1991).
- Rhodes, R.H.:** Histopathologic Features in the Central Nervous System of 400 Acquired Immunodeficiency Syndrome cases: implications of Rates of Occurrence. *Hum Pathol* 24: 1189-1198 (1993).
- Robertson, K.R.;** Hall, C.D.: Human immunodeficiency virus-related cognitive impairment and the acquired immunodeficiency syndrome dementia complex. *Semin Neurol* 12: 18-27 (1992).
- Rodesch, G.;** Parizel, P.M.; Farber, C.-M.; et al.: Nervous system manifestations and neuroradiologic findings in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Neuroradiology* 31: 33-39 (1989).

Rosci, M.; Pigorini, F.; Berabei, A.; et al.: Methods for detecting early signs of AIDS dementia complex in asymptomatic HIV-1-infected subjects. *AIDS* 6: 1309-1316 (1992).

Rosenberg, Z.F.; Fauci, A.S.: Immunopathogenetic mechanisms in human immunodeficiency virus (HIV) infections. *Ann N.Y. Acad Sci* 546: 164 (1988).

Rosenberg, Z.F.; Fauci, A.S.: The Immunopathogenesis of HIV-1 infection. *FASEB J* 5: 3282-3290 (1991).

Rosenblum, M.K.: Infection of the central nervous system by the human immunodeficiency virus type 1: Morphology and relation to syndromes of progressive encephalopathy and myelopathy in patients with AIDS. *Pathol Ann* 1: 117-169 (1990).

Rottenberg, D.A.; Moeller, J.R.; Strother, S.C.; et al.: The metabolic pathway of the AIDS dementia complex. *Ann Neurol* 22: 700-706 (1987).

Rottenberg, D.A.; Sidtis, J.J.; Strother, S.C.; et al.: Abnormal cerebral glucose metabolism in HIV-1 seropositive subjects with and without dementia. *J Nucl Med* 37: 1122-1141 (1996).

- S -

Sabatier, J.-M.; Vives, E.; Mabrouk, K.; et al.: Evidence for Neurotoxic Activity of Tat from Human Immunodeficiency Virus Type 1. *J Virol* 2: 961-967 (1991).

Sacktor, N.C.; van Heertum, R.L.; Dooneief, G.; et al.: A Comparison of Cerebral SPECT Abnormalities in HIV-Positive Homosexual Men With and Without Cognitive Impairment. *Arch Neurol* 52: 1170-1173 (1995a).

Sacktor, N.C.; Prohovnik, I.; van Heertum, R.; et al.: Cerebral single-photon emission computed tomography abnormalities in human immunodeficiency virus type 1-infected gay men without cognitive impairment. *Arch Neurol* 52: 607-611 (1995b).

Sacktor, N.C.; Bacellar, H.; Hoover, D.R.; et al.: Psychomotor slowing in HIV infection: a predictor of dementia, AIDS and death. *J Neurovirol* 2: 404-410 (1996).

Sacktor, N.C.; McArthur, J.C.: Prospects for therapy of HIV-associated neurologic diseases. *J Neurovirol* 3: 89-101 (1997).

Sacktor, N.C.; Skolasky, R.; Esposito, D.; et al.: Combination antiretroviral therapy including protease inhibitors improves psychomotor speed performance in HIV infection. *Neurology* 50 (Suppl. 4): A 248-A 249 (1998).

Sacktor, N.C.; Lyles, R.H.; Skolasky, R.L.; et al.: Combination antiretroviral therapy improves psychomotor speed performance in HIV-seropositive homosexual men. *Neurology* 52: 1640-1647 (1999).

Saito, Y.; Sharer, L.G.; Epstein, L.F.; et al.: Overexpression of Nef as a marker for restricted HIV-1 infection of astrocytes in postmortem pediatric central nervous system tissue. *Neurology* 44: 474-481 (1994).

Saravolatz, L.D.; Winslow, D.L.; Collins, G.; et al.: Zidovudine alone or in combination with didanosine or zalcitabine in HIV-infected patients with the acquired immunodeficiency syndrome or fewer than 200 CD4 cells per cubic millimeter. *N Engl J Med* 335: 1099-1106 (1996).

Schmidbauer, M.; Huemer, M.; Cristina, S.; et al.: Morphological spectrum, distribution, and clinical correlation of white matter lesions in AIDS brains. *Neuropathol Appl Neurobiol* 18: 489-501 (1992).

Schmitt, F.A.; Bigley, J.W.; McKinnis, R.; et al.: Neuropsychological outcome of zidovudine (AZT) treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. *N Engl J Med* 319: 1573-1578 (1988).

Selmaj, K.W.; Raine, C.S.: Tumor necrosis factor mediates myelin and oligendrocyte damage in vitro. *Ann Neurol* 23: 339 (1988).

Selnes, O.A.; Miller, E.; McArthur, J.; et al.: HIV-1 infection : no evidence of cognitive decline during the asymptomatic stages. *Neurology* 40: 204-208 (1990).

Selnes, O.A.; McArthur, J.C.; Gordon, B.; et al.: Patterns of cognitive decline in incident HIV-dementia: longitudinal observations from the Multicenter AIDS Cohort Study. *Neurology* 41 (Suppl.): 252 (1991).

Selnes, O.A.; Galai, N.; Bacellar, H.; et al.: Cognitive performance after progression to AIDS: a longitudinal study from the Multicenter AIDS Cohort Study. *Neurology* 45: 267-275 (1995).

Sercombe, R.; Verrecchia, C.; Oudart, N.; et al.: Pial artery responses to norepinephrine potentiated by endothelium removal: *J Cereb Blood Flow Metab* 5: 312-317 (1985).

Shapshak, P.; Yoshioka, M.; Sun, N.C.J.; et al.: HIV-1 in Postmortem Brain Tissue from Patients with AIDS: a Comparison of Different Detection Techniques. *AIDS* 6: 915-923 (1992).

Sharer, L.R.; Cho, E.-S.; Epstein, L.G.: Multinucleated giant cells and HTLV-III in AIDS encephalopathy. *Hum Pathol* 16: 760 (1985a).

Sharer, L.R.; Epstein, L.G.; Cho, E.-S.; et al.: Pathologic features of AIDS encephalopathy in children: Evidence for LAV/HTLV-III infection of brain. *Hum Pathol* 17: 271-284 (1986).

Sharer, L.R.: Pathology of HIV-1 Infection of the Central Nervous System. A review. *J Neuropathol Exp Neurol* 1 (1): 3-11 (1992).

Shaw, G.M.; Harper, M.E.; Hahn, B.H.; et al.: HTLV-III infection in brains of children and adults with AIDS encephalopathy. *Science* 227: 177 (1985).

Sidtis, J.J.; Gatsonis, C.; Price, R.W.; et al.: Zidovudine treatment of the AIDS dementia complex: results of a placebo-controlled trial. *Ann Neurol* 33: 343-349 (1993).

Silverman, M.S.; Nath, A.; MacLean, I.; et al.: Autoantibodies to neural antigens in CSF of patients with HIV infection. *Neurology* 42 (Suppl. 3): 255 (1992).

Simpson, D.M.; Tagliati, M.: Neurologic manifestations of HIV infection. *Ann Intern Med* 121: 769-785 (1994).

Simpson, D.M.; Bender, A.N.: HIV-associated myopathy: Analysis of 11 patients. *Ann Neurol* 24: 79-84 (1988).

Simpson, D.M.; Berger, J.R.: Neurologic manifestations of the HIV infection. *Med Clin North Am* 80 (6): 1363-1394 (1996).

Sinclair, E.; Scaravilli, F.: Detection of HIV Proviral DNA in Cortex and White Matter of Brains by Non-isotopic Polymerase Chain Reaction: Correlation with Diffuse Poliodystrophy. *AIDS* 6: 925-932 (1992).

Skolnik, P.R.; Kosloff, B.R.; Hirsch, M.S.: Bidirectional interactions between human immunodeficiency virus type 1 and cytomegalovirus. *J Infect Dis* 157: 508-514 (1988).

Smith, T.W.; DeGirolami, U.; Hénin, D.; et al.: Human immunodeficiency virus (HIV) leukoencephalopathy and the microcirculation. *J Neuropathol Exp Neurol* 49: 357-370 (1990).

Snider, W.D.; Simpson, D.M.; Nielsen, S.; et al.: Neurological complications of AIDS: Analysis of 50 Patients. *Ann Neurol* 14: 403-418 (1983).

So, Y.T.; Beckstead, J.H.; Davis, R.L.: Primary central nervous system lymphoma in AIDS: a clinical and pathologic study. *Ann Neurol* 20: 566-572 (1986).

Songio, P.; Alizon, M.; Staskus, K.; et al.: Nucleotide sequence of the Visna lentivirus: relationship to the AIDS virus. *Cell* 42: 369-382 (1985).

Stern, Y.; Marder, K.; Bell, K.; et al.: Multidisciplinary baseline assessment of homosexual men with and without human immunodeficiency virus infection: III. Neurologic and neuropsychological findings. Arch Gen Psych 48: 131-138 (1991).

Stoler, M.H.; Eskin, T.A.; Benn, S.; et al.: Human T-cell lymphotropic virus type III infection of the central nervous system. JAMA 256: 2360 (1986).

Subbiah, P.; Mouton, P.; Fedor, H.; et al.: Stereological Analysis of Cerebral Atrophy in Human Immunodeficiency Virus-associated Dementia. J Neuropath Exp Neurol 55 (10): 1032-1037 (1996).

- T -

Tatsch, K.; Schielke, E.; Bauer, W.M.; et al.: Functional and morphological findings in early and advanced stages of HIV infection: a comparison of 99mTc-HMPAO Spect with CT and MRI studies. Nuklearmedizin 29: 252-258 (1990a).

Tatsch, K.; Schielke, E.; Einhaupl, K.M.; et al.: Tc-99m HMPAO SPECT in early stages of HIV infection. J Nucl Med 31: 827 (1990b).

Tardieu, M.; Hery, C.; Peudenier, S.; et al.: Human immunodeficiency virus type 1-infected cells and destroy human neural cells after cell-to-cell adhesion. Ann Neurol 32: 11-17 (1992).

Toggas, S.M.; Masliah, E.; Rockenstein, E.M.; et al.: Central nervous system damage produced by expression of the HIV-1 coat protein gp120 in transgenic mice. Nature 367: 188-193 (1994).

Toggas, S.M.; Masliah, E.; Mucke, L.: Prevention of HIV-1 gp120-induced neuronal damage in the central nervous system of transgenic mice by the NMDA receptor antagonist memantine. Brain Res 706: 303-307 (1996).

Tozzi, V.; Narciso, P.; Galgani, S.; et al.: Effects of zidovudine in 30 patients with mild to end-stage AIDS dementia complex. AIDS 7: 683-692 (1993).

Tran Dinh, Y.; Mamo, H.; Cervoni, J.; et al.: Disturbances in the Cerebral Perfusion of Human Immune Deficiency Virus-1 Seropositive Asymptomatic Subjects: A Quantitative Tomography Study of 18 Cases. J Nucl Med 31: 1601-1607 (1990).

Trotot, P.M.; Vazeux, R.; Yamashita, H.K.; et al.: MRI pattern of progressive multifocal leukoencephalopathy in AIDS. Pathologic correlations. J Neuroradiol 17: 233-254 (1990).

Truckenmiller, M.E.; Kulaga, H.; Coggiano, M.; et al.: Human cortical neuronal cell line: a model for HIV-1 infection in an immature neuronal system. *AIDS Res Hum Retro* 9: 445-453 (1993).

Trujillo, J.R.; Navia, B.; McLane, M.F.; et al.: Evaluation of Autoantibodies to Brain Proteins in Patients with AIDS Dementia Complex. *J Acquir Immune Defic Syndr* 7: 103-108 (1994).

Tyndel, F.J.: Clinical neurology of HIV infection. *Can J Diag* 7: 129-151 (1990).

Tyor, W.R.; Glass, J.D.; Becker, P.S.; et al.: Cytokine expression in the brain during AIDS. *Ann Neurol* 31: 349-360 (1992).

- V -

Vago, L.; Castagna, A.; Lazzarin, A.; et al.: Zidovudine and frequency of HIV-induced diffuse leukoencephalopathy [letter]. *Lancet* 337: 1488 (1991).

Vago, L.; Castagna, A.; Lazzarin, A.; et al.: Reduced frequency of HIV-induced brain lesions in AIDS patients treated with zidovudine. *J Acquir Immune Defic Syndr* 6: 42-45 (1993).

van Gorp, W.G.; Miller, E.N.; Satz, P.; et al.: Neuropsychological performance in HIV-1-immuno-compromised patients: a preliminary report. *J Clin Exp Neuropsychol* 11: 763-773 (1989).

Vazeux, R.; Brousse, N.; Jarry, A.; et al.: AIDS subacute encephalitis. Identification of HIV-infected cells. *Am J Pathol* 126: 403-410 (1987).

Vazeux, R.: AIDS Encephalopathy and Tropism of HIV for Brain Monocytes/Macrophages and Microglial Cells. *Pathobiology* 59: 214-218 (1991).

Vinters, H.V.: The AIDS dementia complex. *Ann Neurol* 21: 612-613 (1987).

Vital, C.; Vital, A.; Vignoly, B.; et al.: Cytomegalovirus encephalitis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 109: 105 (1985).

Volberding, P.A.; Lagakos, S.W.; Grimes, J.M.; et al.: The duration of zidovudine benefit in persons with asymptomatic HIV infection: prolonged evaluation of protocol 019 of the AIDS Clinical Trials Group. *JAMA* 272: 437-442 (1994).

Volterra, A.; Trotti, D.; Racagni, G.: Glutamate uptake is inhibited by arachidonic acid and oxygen radicals via two distinct and additive mechanisms. *Mol Phar* 46: 986-992 (1994).

von Einsiedel, R.W.; Fife, T.D.; Aksamit, A.J.; et al.: Progressive multifocal leukoencephalopathy in AIDS: A clinicopathological study and review of the literature. *J Neurol* 240: 391-406 (1993).

von Giesen, H.J.; Antke, C.; Hefter, H.; et al.: Potential Time Course of Human Immunodeficiency Virus Type 1-Associated Minor Motor Deficits. *Arch Neurol* 57: 1601-1607 (2000).

von Giesen, H.J.; Hefter, H.; Jablonowski, H.; et al.: HAART is neuroprophylactic in HIV-1 Infection. *JAIDS* 23: 380-385 (2000).

von Overbeck, J.; Egger, M.; Smith, G.D.; et al.: Survival in HIV infection: do sex and category of transmission matter? Swiss HIV Cohort Study. *AIDS* 8: 1307-1313 (1994).

- W -

Ward, J.M.; O'Leary, T.J.; Baskin, G.B.; et al.: Immunohistochemical localization of human and simian immunodeficiency viral antigens in fixed tissue sections. *Am J Pathol* 127: 199 (1987).

Ward, J.W.; Bush, T.J.; Perkins, H.A.; et al.: The natural history of transfusion-associated infection with human immunodeficiency virus. Factors influencing the rate of progression to disease. *N Engl J Med* 321: 947-952 (1989).

Weis, S.; Haug, H.; Budka, H.: Astrological Changes in the Cerebral Cortex of AIDS Brains: a Morphometric and Immunohistochemical Investigation. *Neuropathol Appl Neurobiol* 19: 329-335 (1993).

Welch, K.; Finkbeiner, W.; Alpers, C.E.; et al.: Autopsy findings in the AIDS. *JAMA* 252: 1152-1159 (1984).

Welkoborsky, H.J.; Lowitzsch, K.: Auditory brain stem responses in patients with human immunotropic virus infection of different stages. *Ear Hear* 13 (1): 55-57 (1992).

Wesselingh, S.L.; Power, C.; Glass, J.D.: Intracerebral cytokine mRNA expression in AIDS dementia. *Ann Neurol* 33: 576-582 (1993).

Wiestler, O.D.; Leib, S.L.; Brüstle, O.; et al.: Neuropathology and Pathogenesis of HIV Encephalopathies. *Acta Histochemica, Suppl.* XLII: 107-114 (1992).

Wiley, C.A.; Schrier, R.D.; Nelson, J.A.; et al.: Cellular localization of human immunodeficiency virus infection within the brains of acquired immune deficiency syndrome patients. *Proc Nat Acad Sci* 83: 7089 (1986).

Wiley, C.A.; Nelson, J.A.: Role of human immunodeficiency virus and cytomegalovirus in AIDS encephalitis. *Am J Pathol* 133: 73 (1988).

Wiley, C.A.; Masliah, E.; Morey, M.; et al.: Neocortical Damage during HIV Infection. *Ann Neurol* 29: 651-657 (1991a).

Wiley, C.A.; Schrier, R.D.; Morey, C.A.; et al.: Pathogenesis of HIV Encephalitis. *Acta Pathol Jpn* 41 (3): 192-196 (1991b).

Wiley, C.A.; Baldwin, M.; Achim, C.L.: expression of HIV regulatory and structural nRNA in the central nervous system. *AIDS* 10: 843-847 (1996).

Wilkie, F.L.; Eisdorfer, C.; Morgan, R.; et al.: Cognition in early human immunodeficiency virus infection. *Arch Neurol* 47: 433-440 (1990).

Wilkie, F.L.; Morgan, R.; Fletcher, M.A.; et al.: Cognition and immune function in HIV-1 infection. *AIDS* 6: 977-981 (1992).

Wilt, S.G.; Milward, E.; Zhou, J.M.; et al.: In vitro evidence for a dual role of tumor necrosis factor alpha in human immunodeficiency virus type 1 encephalopathy. *Ann Neurol* 37 (1995).

Wong, B.; Gold, J.W.; Brown, A.; et al.: Central nervous system toxoplasmosis in homosexual men and parenteral drug abusers. *Ann Intern Med* 100: 36-42 (1984).

Worth, J.L.; Savage, C.R.; Baer, L.; et al.: Computer-based neuro-psychological screening for AIDS dementia complex. *AIDS* 7: 677-681 (1993).

Wu, P.; Price, P.; Du, B.; et.al.: Direct cytotoxicity of HIV-1 envelope protein gp120 on human NT neurons. *Neuro Report* 7: 1045-1049 (1996).

- Y -

Yamada, M.; Zurbriggen, A.; Oldstone, M.B.A.; et al.: Common immunologic determinant between human immunodeficiency virus type 1 gp41 and astrocytes. *J Virol* 65: 1370-1376 (1991).

Yeung, M.C.; Pulliam, L.; Lau, A.S.: The HIV envelope protein gp120 is toxic to human brain-cell cultures through the induction of interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha. *AIDS* 9: 136-143 (1995).

Yudd, A.P.; Van Heertum, R.L.; O'Connell, R.A.; et al.: I-123 SPECT brain scanning in patients with HIV positive encephalopathy. J Nucl Med 30: 811 (1989).

- Z -

Ziegler, J.L.; Beckstead; J.A.; Volberding, P.A.; et al.: Non-Hodgkin's lymphoma in 90 homosexual men. Relation to generalized lymphadenopathy and AIDS. N Engl J Med 311: 565-570 (1984).

Zimmer, C.; Marzheuser, S.; Patt, S.; et al.: Stereotactic brain biopsy in AIDS. J Neurol 239: 394-400 (1992).

VII. Lebenslauf

Name	Labuhn
Vorname	Achim
Adresse	Ottostraße 81 50823 Köln
Geburtsdatum	13. September 1966
Geburtsort	Duisburg
Familienstand	ledig
Nationalität	deutsch
Konfession	evangelisch
Eltern	Dieter Labuhn, Maschinenbautechniker Sigrid Labuhn (geb. Bußjäger), Hausfrau

Bildungsweg

1972 – 1976	Grundschule Duisburg-Buchholz
1976 – 1985	Reinhard-und-Max-Mannesmann-Gymnasium Duisburg-Huckingen Abschluß: Allgemeine Hochschulreife
August 1985 – März 1987	Zivildienst in der Abteilung für Innere Medizin des St. Anna-Krankenhauses Duisburg-Huckingen
April 1987 – August 1987	Tätigkeit als Krankenpfleger zur Aushilfe in der Abteilung für Innere Medizin des St. Anna- Krankenhauses Duisburg-Huckingen
September 1987 – März 1988	Beginn einer Krankenpflegeausbildung im St. Anna-Krankenhaus Duisburg-Huckingen
April 1988 – Oktober 1994	Studium der Humanmedizin an der Heinrich-Heine- Universität Düsseldorf

Oktober 1993 – September 1994 Praktisches Jahr im Ev. Kranken- und
 Versorgungshaus Mülheim a. d. Ruhr,
 Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität
 Düsseldorf
erstes Tertial:
 Medizinische Klinik/Schwerpunkt
 Gastroenterologie,
 CA Prof. Dr. med. Freise
zweites Tertial:
 Abteilung für Anästhesiologie und operative
 Intensivmedizin, CA Dr. med. Müller
drittes Tertial:
 o Abteilung für Allgemeinchirurgie, CA Prof. Dr.
 med. Raguse
 o Abteilung für Gefäßchirurgie, CA Dr. med. Balzer
 o Abteilung für Traumatologie, CA Dr. med. Izbicki

24. Oktober 1994 Beendigung des Studiums der Humanmedizin mit
 Absolvieren des dritten Staatsexamens

November 1994 – Juni 1995 AiP in der Medizinischen Klinik II/Schwerpunkt
 Gastroenterologie des St. Anna-Hospitals in Herne

Juli 1995 – Mai 1996 AiP in der Medizinischen Klinik/Schwerpunkt
 Gastroenterologie der Stiftung Ev. Kranken- und
 Versorgungshaus Mülheim a. d. Ruhr –
 Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität
 Düsseldorf, CA Prof. Dr. med. Freise

Mai 1996 – Dezember 1996 Teilzeitbeschäftigung als Assistenzarzt in der
 Weiterbildung in der Medizinischen
 Klinik/Schwerpunkt Gastroenterologie der Stiftung
 Ev. Kranken- und Versorgungshaus Mülheim a. d.
 Ruhr – Akademisches Lehrkrankenhaus der
 Universität Düsseldorf, CA Prof. Dr. med. Freise

Januar 1997 – September 2000 Vollzeitbeschäftigung als Assistenzarzt in der
 Weiterbildung in der Medizinischen
 Klinik/Schwerpunkt Gastroenterologie der Stiftung

Oktober 2000 bis heute	Ev. Kranken- und Versorgungshaus Mülheim a. d. Ruhr – Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Düsseldorf, CA Prof. Dr. med. Freise Vollzeitbeschäftigung als Assistenzarzt in der Weiterbildung in der Kardiologisch-Pneumologischen Klinik der Stiftung Ev. Kranken- und Versorgungshaus Mülheim a. d. Ruhr – Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Düsseldorf, CA PD Dr. med. Kötter
Juli 2002	Anerkennung als Facharzt für Innere Medizin

Abstract

Bei 144 HIV-infizierten Männern und Frauen im Alter von 23-64 Jahren mit einer CT-oder MRT-morphologisch gesicherten corticalen Atrophie (n=43), subcorticalen gliösen Herdbildern (n=62) und Mischbildern (n=39) sowie einer beginnenden klinischen Demenzsymptomatik wurden elektrophysiologische, psychometrische und laborchemische Untersuchungen durchgeführt.

Ziel der Studie war es, zu prüfen, ob elektrophysiologische Untersuchungen zwischen diesen Demenzformen unterscheiden und somit als Vorfelduntersuchungen angewendet werden können. Zudem wurden der Einfluß der Dauer der HIV-Positivität, des Lebensalters und des Surrogatmarkers "CD4+-Zellzahl" auf die Demenzform untersucht. Abschließend erfolgte eine Betrachtung des Einflusses der Demenzform und einer eventuell bestehenden Medikation auf die Überlebenszeit.

Es zeigte sich, daß der Motorikparameter *Reaktionszeit* (RT) der schnellstmöglichen, isometrischen Zeigefingerextensionsbewegungen (MRC) der rechten Hand bei der subcorticalen Demenz signifikant verlängert war und zwischen den drei Demenzformen sicher diskriminiert.

Für den Motorikparameter *Kontraktionszeit* (CT) im gleichen Paradigma gilt dies nur für die Unterscheidung zwischen subcorticaler und corticaler, nicht aber zwischen subcorticaler und gemischter Demenz. Da der Parameter sensitiv subcorticale Veränderungen erfaßt, beeinflußt er die Ergebnisse der Gruppe "gemischte Demenz" deutlich.

Das EEG-Kriterium "Grundrhythmusverlangsamung" fand sich bei der corticalen und gemischten Demenz auffallend häufig.

Im Trend deutlich höhere CD4+-Zellzahlen und eine statistisch signifikant kürzere Dauer der HIV-Positivität bei der subcorticalen Demenz weisen auf eine frühere Manifestation im Krankheitsverlauf, unabhängig von der Immunsituation des Patienten, hin.

Ein Einfluß der Demenzform auf die Überlebenszeit nach Diagnosestellung einer HIV-assoziierten Demenz wurde nicht beobachtet.

Die mit Zidovudin behandelten Patienten wiesen eine im Trend längere Überlebenszeit als die unbehandelten oder mit Didanosin therapierten auf. Deutlich wurde jedoch vor allem die grundlegende Problematik, die sich bei der Analyse von Medikamenteneinflüssen auf den Krankheitsverlauf im Rahmen von komplexen, sich ständig wandelnden Therapieschemata ergibt.

Mit den Motorikparametern *Reaktionszeit* (RT) und *Kontraktionszeit* (CT) steht somit ein einfaches und mit geringem Zeitaufwand durchzuführendes, nichtinvasives und reproduzierbares Instrument zur Verfügung, mit dem die drei HIV-assoziierten Demenzformen sicher diskriminiert und im Verlauf beobachtet werden können. So eröffnen sich Möglichkeiten, kritische Phasen im Krankheitsverlauf zu erfassen und dem Zugriff der Grundlagen- (Liquor- und genetische Untersuchungen des Virus) und Therapieforschung zuzuführen.