

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

**Chronische zentralnervöse Infektion mit Varizella Zoster
Virus – ein Kofaktor für die Entwicklung einer
HIV-assoziierten Demenz?**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Christian Schmidt

2011

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

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf

Referentin: Prof. Dr. med. Gabriele Arendt

Korreferent: Prof. Dr. med. Ortwin Adams

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Birlea, M., Arendt, G., Schmidt, C., & al., e. (2011). Subclinical reactivation of varicella zoster virus in all stages of HIV infection. *J Neurol Sci* , 304, S. 22-24.

Zusammenfassung

Die HIV-Infektion ist eine der bedeutendsten Infektionen des menschlichen Immunsystems. Bereits in den 80er Jahren des vorigen Jahrhunderts wurden sich häufende opportunistische und sogenannte pre-AIDS-Infektionen beschrieben. Unter den pre-AIDS-Erregern befindet sich das Varizella Zoster Virus.

Vorangegangene Studien gaben Hinweise auf eine Varizella Zoster Virus bedingte Replikationssteigerung und Transaktivierung des HI-Virus. Vor diesem Hintergrund untersucht die vorliegende Arbeit, ob bei HIV Infizierten Patienten mit aufgetretenem Herpes Zoster im Vergleich zu HIV-positiven Patienten ohne VZV-Reaktivierung die Inzidenz der HIV-assoziierten Demenz erhöht ist.

Es wurden 200 HIV-infizierte Patienten mit klinisch aufgetretenem Herpes Zoster (Zostergruppe) mit 200 gematchten nur HIV-infizierten Patienten (Vergleichsgruppe) in Hinblick auf klinische Symptome einer HIV-assoziierten Demenz und serologische/liquordiagnostische Parameter beider Erkrankungen verglichen.

Gezeigt werden konnte, dass innerhalb der Zostergruppe die Zahl der HIV-assoziierten Demenzerkrankungen signifikant höher war als innerhalb der Vergleichsgruppe. Weiterhin konnte festgestellt werden, dass die CD4+ Zellzahl im Serum der Patienten innerhalb der Zostergruppe signifikant niedriger war als in der Vergleichsgruppe. Es befanden sich signifikant mehr Patienten, die an beiden Erkrankungen litten, in Spätstadien der HIV-Erkrankung, wogegen die HI-Viruslast im Blut nicht signifikant erhöht war.

Liquordiagnostisch konnte durch die Bestimmung oligoklonaler Banden, Liquorzellzahl und Varizella Zoster-spezifischem Antikörperindex kein signifikanter Unterschied zwischen an Demenz-erkrankten und nicht-dementen Patienten der Zostergruppe nachgewiesen werden. Dagegen war die HIV-Liquorviruslast bei den an Demenz erkrankten Patienten der Zostergruppe signifikant höher.

Zusammenfassend lassen sich die Ergebnisse wie folgt formulieren:

Die Patienten der Zostergruppe zeigten signifikant häufiger eine HIV-assoziierte Demenz als die Patienten der Vergleichsgruppe. Ebenso war bei den Patienten der Zostergruppe der Status der HIV-Erkrankung in Hinblick auf opportunistische Infektionen und CD4+ Zellzahl signifikant schlechter. Innerhalb der Zostergruppe war die HI-Liquorviruslast bei den dementen Patienten signifikant höher.

Dieses Ergebnis untermauert vorangegangene Studien, die zeigen konnten, dass eine Replikationssteigerung und Transaktivierung des HI-Virus durch das Varizella Zoster Virus stattfindet. Diese Studie gibt einen Hinweis darauf, dass eine Koinfektion mit den beiden neurotrophen Viren durch gegenseitige Interaktion die Entwicklung HIV-assoziiertes Demenz begünstigt.

Der genaue Interaktions- und Pathomechanismus dieser Erkrankung sollte in Zukunft auf klinischer und molekularer Ebene genauer untersucht werden.

Abkürzungen

AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome
ANI	asymptomatic neurocognitive impairment
ANOVA	Varianzanalyse
ART	antiretrovirale Therapie
ASI	spezifischer Antikörperindex
CDC	Center for Disease Control
DNA	Desoxyribonucleinacid
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
HAART	hoch aktive antiretrovirale Therapie
HAD	HIV-associated Dementia
HIV	Human Immunodeficiency Virus
IgG	Immunglobulin G
LAS	Persistierende generalisierte Lymphadenopathie
MAC	Mykobakterium avium complex
MNCD	mild neurocognitive disorder
MRT	Magnetresonanztomografie
OHL	Orale Haarleukoplakie
PCP	Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie
PCR	Polymerase Ketten-Reaktion
PML	Progressive multifokale Leukenzephalopathie
PNS	peripheres Nervensystem
Q-Albumin	Albumin Quotient
Q-IgG	Immunglobulin G Quotient
UNAIDS	Joint United Nations Programme on HIV/AIDS
VZV	Varizella Zoster Virus
ZNS	zentrales Nervensystem

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Zusammenfassung.....	4
Abkürzungen	5
Inhaltsverzeichnis.....	6
1. Einleitung und Fragestellung	7
1.1 Vorbemerkung	7
1.2 HIV-Infektion und Affektionen des Nervensystems	8
1.3 Varizella Zoster Virus-Infektion und Affektionen des Nervensystems	17
1.4 Fragestellung	19
2. Patienten und Methoden.....	21
2.1 Patienten.....	21
2.2 Klinische Untersuchungen und Einteilung	23
2.3 Serologische Untersuchungen/Liquordiagnostik.....	25
2.3.1 Serologische Untersuchungen.....	25
2.3.2 Liquordiagnostik.....	26
2.3.2.1 Oligoklonale Banden	26
2.3.2.2 Antikörperdiagnostik.....	28
2.3.2.3 Zellzahl	30
2.4 Statistische Auswertung	30
3. Ergebnisse	31
3.1 Epidemiologie	31
3.2 Ergebnisse der klinischen Untersuchung	32
3.3 Ergebnisse der serologischen Untersuchung	34
3.4 Ergebnisse der Liquordiagnostik	38
4. Diskussion	45
6. Literaturverzeichnis.....	50
7. Anhang/Danksagung	59

1. Einleitung und Fragestellung

1.1 Vorbemerkung

Die Infektion mit dem HI-Virus ist weltweit eine der bedeutendsten Infektionen des menschlichen Immunsystems.

Bereits 1981 wurden erste Fälle von opportunistischen Infektionen bei Patienten mit erworbener Immunschwäche erfasst. Es handelte sich größtenteils um homosexuelle oder drogenabhängige junge Männer. (Gottlieb, Schroff, & al., 1981; Masur, Michelis, & al., 1981)

Der Begriff AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrome) erschien kurz darauf im Jahre 1982 in Publikationen und wurde als wichtiges neues Thema der Gesundheitswissenschaften bezeichnet. (Strand, 1982)

1983 wurde das HI-Virus erstmals isoliert und als Retrovirus identifiziert. (Chermann, Barré-Sinoussi, & al., 1983) Ebenso gab es erste Hinweise auf den Übertragungsweg. (Ammann, Cowman, & a., 1983)

Trotz vielfältiger therapeutischer und präventiver Ansätze fand eine weltweite Verbreitung des Virus statt, sodass laut neueren epidemiologischen Daten von UNAIDS 2009 ca. 33,3 Millionen Menschen weltweit an einer Infektion mit HIV litten. Die Neuinfektionsrate betrug in diesem Jahr 2,6 Millionen, die Prävalenz unter Erwachsenen 0,8% und es ereigneten sich 1,8 Millionen Todesfälle aufgrund der Infektion. (UNAIDS, 2010)

Im Rahmen einer HIV-Infektion treten gehäuft opportunistische Koinfektionen oder Reaktivierungen anderer Krankheitserreger auf.

Studien belegen, dass im Rahmen einer HIV-Infektion die Entwicklung eines Herpes Zoster häufiger ist als bei gesunden Patienten. Auch zeigte sich, dass der Schweregrad und die Dauer der Reaktivierung deutlich erhöht sind.

Ebenfalls treten gehäuft Komplikationen wie Pneumonie, Hepatitis, Narbenbildungen und post-Zoster-Neuralgie auf.

Vor allem Infektionen des zentralen Nervensystems wie Encephalitis, Ventriculitis, fokale Myelitis und akute Myeloradiculitis häufen sich bei Koinfektion mit HIV.

Auch die Rate an Hospitalisierungen und rekurrierende Erkrankungen aufgrund eines Herpes Zoster lag deutlich über dem Niveau der nicht HIV-infizierten Personen. (Sharvadze, Tsertsvadze, & al., 2006; Chrétien, Bélec, & al., 1997)

Umgekehrt zeigte sich, dass das Auftreten eines Herpes Zoster einen positiven prädiktiven Wert für die Infektion mit HIV aufweist. (Sharvadze, Tsertsvadze, & al., 2006)

Es konnte ebenfalls gezeigt werden, dass verschiedene Herpesviren die Replikation des HI-Virus signifikant erhöhen, entweder durch direkte Interaktion der Viren oder durch sekundäre Effekte, bedingt durch die Freisetzung von zellulären Faktoren des Immunsystems. (Mercader, Nickoloff, & Foreman, 2001)

1.2 HIV-Infektion und Affektionen des Nervensystems

Die humanen Immundefizienz-Viren eins und zwei lösen im Menschen das tödlich verlaufende „Acquired Immunodeficiency Syndrome“ (AIDS) aus. Die Infektion erfolgt durch Geschlechtsverkehr, Kontakt mit kontaminiertem Blut oder transplazentar bzw. beim Stillen.

Da das Virus das CD4-Molekül als Rezeptor nutzt, kommt es zur massiven Infektion CD4 positiver T-Lymphozyten. Mit dem Verlust dieser als Regulator aller spezifischen Immunreaktionen fungierenden Zellen wird der Infizierte immer anfälliger für opportunistische Infektionen und die Ausbildung von Tumoren.

Zu diesen „Opportunisten“ zählen Pneumocystis-jirovecii, Pilz- und Mykobakterien-Infektionen und andere Viren (hierunter auch das Varizella Zoster Virus).

Bei den HI-Viren handelt es sich um Retroviren, sie nutzen also die Reverse Transkriptase um ihre als Einzelstrang-RNA vorliegende Erbinformation in DNA umzuwandeln, um diese dann in das Genom der Wirtszelle zu integrieren.

Bis heute konnte kein wirksamer Impfstoff gegen die HI-Viren entwickelt werden, da sich die molekulare Struktur der Virushülle immer wieder verändert. Auch konnten gegen das Virus entwickelte Medikamente wie Protease- und Integraseinhibitoren, nukleosidische und nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer und Fusionsinhibitoren lediglich die Virusreplikation hemmen und somit die Krankheitsprogression verzögern.

1984 wurden erste Versuche der Behandlung mit Interleukin-2 unternommen, die jedoch nur leichte bis gar keine klinische Besserung der Patienten brachten. (Mertelsmann, Welte, & al., 1984; Lane, Siegel, & al., 1984)

1986 deuteten erste Studien Erfolge in der HIV-Behandlung mit Zidovudin (AZT, Retrovir®) an. (Nakashima, Matsui, & al., 1986; Furman, JA, St Clair, & al., 1986). Es konnte gezeigt werden, dass neurologische Defizite bedingt durch HIV unter Zidovudintherapie teilweise reversibel waren. (Yachon, Berg, & al., 1987) Es konnte jedoch kein Überlebensvorteil unter einer Monotherapie mit Nukleosidanaloga gezeigt werden. (CONCORDE-Coordinating-Committee, 1994)

Die Progression der HIV-Infektion konnte erst 1996 erfolgreich verlangsamt und das Überleben der Patienten verlängert werden infolge von antiretroviralen Kombinationstherapien mit unterschiedlichen Substanzgruppen. (Hammer, Katzenstein, & al., 1996; Delta-Coordinating-Committee, 1996)

Kombinationstherapien mit Proteaseinhibitoren (Ritonavir®, Saquinavir®, Indinavir®, u.a.) und nicht nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren folgten und die hoch aktive antiretrovirale Therapie (HAART) wurde mit Erfolg etabliert. (Cameron, Health-Chiozzi, & al., 1998; Alfandari, Mouton, Valette, & al., 1997)

Neuere Medikamente sind Integrasehemmer wie Raltegravir und Chemokin-Rezeptor-5-Antagonisten wie Maraviroc, welche sich ebenfalls als wirksam erwiesen haben. (Nozza, Galli, F, & al., 2010; Armstrong-James, Stebbing, & al., 2010; Eron, Young, Cooper, & al., 2010; Gatell, Katlama, Grinsztejn, & al., 2010)

Der Schweregrad der HIV-Infektion wird nach der CDC-Klassifikation für Jugendliche (>13 Jahre) und Erwachsene klassifiziert. Diese wurde von der US-Bundesbehörde CDC (Centers for disease Control and Prevention) festgelegt.

Sie umfasst 3 Kategorien, die durch die aktuell herrschenden Symptome der HIV-Infektion oder aufgetretene Koinfektionen definiert werden:

Kategorie A definierende Symptome/Infektionen:

Asymptomatische HIV-Infektion

- Persistierende generalisierte Lymphadenopathie (LAS)
- Akute, symptomatische (primäre) HIV-Infektion

Kategorie B definierende Symptome/Infektionen:

Krankheitssymptome oder Erkrankungen, die nicht in die AIDS-definierende Kategorie C fallen, dennoch aber der HIV-Infektion ursächlich zuzuordnen sind oder auf eine Störung der zellulären Immunabwehr hindeuten.

- Bazilläre Angiomatose
- Oropharyngeale Candidainfektionen
- Vulvovaginale Candidainfektionen, die entweder chronisch (>1 Monat) oder nur schlecht therapierbar sind
- Zervikale Dysplasie oder Carcinoma in situ
- Konstitutionelle Symptome wie Fieber über 38,5°C oder eine länger als vier Wochen bestehende Diarrhö
- Orale Haarleukoplakie (OHL)
- Herpes Zoster bei Befall mehrerer Dermatome oder nach Rezidiven in einem Dermatome
- Idiopathische thrombozytopenische Purpura
- Listeriose
- Entzündungen des kleinen Beckens, besonders bei Komplikationen eines Tuben- oder Ovarialabszesses
- Periphere Neuropathie

Kategorie C definierende Symptome/Infektionen:

AIDS-definierende Erkrankungen

- Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie (PcP)
- Toxoplasma-Enzephalitis
- Candida-Infektion der Speiseröhre oder Befall von Bronchien, Luftröhre oder Lungen
- Chronische Herpes-Simplex-Ulzera oder Herpes-Bronchitis, Herpes-Pneumonie oder Oesophagitis
- CMV-Retinitis
- Generalisierte Zytomegalie-Infektion (nicht von Leber oder Milz)
- Rezidivierende Salmonellen-Septikämien
- Rezidivierende Pneumonien innerhalb eines Jahres
- Extrapulmonale Kryptokokkose
- Chronische intestinale Kryptosporidiose oder intestinale Isosporiasis
- Disseminierte oder extrapulmonale Histoplasmose
- Tuberkulose
- Infektionen mit Mykobakterium avium complex (MAC) oder Mykobakterium kansasii, disseminiert oder extrapulmonal
- Kaposi-Sarkom
- Maligne Lymphome (Burkitt's, immunoblastisches oder primär zerebrales Lymphom)
- Invasives Zervixkarzinom
- HIV-Enzephalopathie
- Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)
- Wasting-Syndrom (HIV-Kachexiesyndrom)

Diese drei Kategorien werden anhand der aktuellen CD4-Helferzell-Zahl weiter unterteilt.

Eine Zellzahl von über 500/ μ l wird mit dem Suffix eins gekennzeichnet, Zellzahlen zwischen 499/ μ l und 200/ μ l mit dem Suffix zwei, alle Zellzahlen unter 200/ μ l mit dem Suffix drei. Dies wird in Tabelle 1 dargestellt.

Einteilung der HIV-Patienten nach CDC Stadium

Laborategorie (CD4+ Zellen/ μ l)	CDC Stadium		
	A (asympto- matisch)	B (Symptome, kein ADIS)	C (Symptome, AIDS)
1: $>500/\mu$ l	A1	B1	C1
2: 200-499/ μ l	A2	B2	C2
3: $<200/\mu$ l	A3	B3	C3

Tabelle1: Die Einteilung der Patienten nach CDC Stadien erfolgt anhand der CD4+-Helferzell-Zahl sowie der klinischen Symptomatik.

(Centers for Disease Control and Prevention, 1999; Centers for Disease Control and Prevention, 1993)

Neben den Effekten auf das Immunsystem haben die HI-Viren auch Auswirkungen auf das zentrale und das periphere Nervensystem:

Das HI-Virus ist neuroinvasiv, neurotrop und neurovirulent. Mehr als 50 Prozent der infizierten Personen (vor allem die Langzeitüberlebenden) zeigen neurologische Symptome. (UNAIDS, 2009)

Es lassen sich primäre neurologische Symptome von sekundären, opportunistischen und iatrogenen Symptomen unterscheiden. (Singer, Valdes-Sueiras, & al., 2010)

Zentralnervöse Symptome bei HIV-Infizierten sind psychomotorische Verlangsamung, schleichender Intelligenzverlust, Gedächtnisstörungen, Verhaltensauffälligkeiten, Störungen der Tractus corticospinales, extrapyramidale Symptome und Lerndefizite. Diese können auch bei klinisch asymptomatischen Patienten oder als erstes und einziges Symptom auftreten. (Sacktor, Bacellar, Hoover, & al., 1996; Becker, Sanchez, Dew, & al., 1997; Cysique, Maruff, Darby, & al., 2006; Janssen, Cornblath, Epstein, & al., 1991; Navia & Price, 1987)

Da es sich um einen schleichenden dementiellen Prozess handelt, wurden im Jahre 2007 die bis dahin gültigen Nomenklatur der AIDS Task Force of the American Academy of Neurology von der National Institute of Mental Health und dem National Institute of Neurological Diseases and Stroke überarbeitet.

Es wurde eine dreifach abgestufte Nomenklatur erschaffen:

1. Das asymptomatische HIV-assozierte neuropsychologische Defizit (ANI), welches subklinische Veränderungen erfasst.
2. Das milde HIV-assozierte neurokognitive Defizit (MNCD), welches den beginnenden dementiellen Abbau umfasst.
3. Das Vollbild der HIV-assozierten Demenz (HAD)

Im Weiteren sind die diagnostischen Kriterien der oben genannten Syndrome dargestellt.

Untersuchungskriterien für HIV-assozierte neurocognitive Störungen (HAND) (modifiziert von den HIV Neurobehavioral Research Center Kriterien)

*Asymptomatisches HIV-assoziertes neuropsychologisches Defizit (ANI)**

1. Erworbene kognitive Funktionsstörung, mindestens zwei Fertigungsbereiche betreffend, erfasst durch mindestens 1.0 SD unter alters- und bildungsgerechter Norm in neuropsychologischen Tests. Die neuropsychologische Untersuchung muss mindestens folgende Fertigkeiten umfassen:
Sprache; Aufmerksamkeit/Arbeitsgedächtnis; Abstraktion/Exekutive; Gedächtnis; Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung; Sensorik; Motorik
2. Die kognitive Einschränkung behindert nicht die Alltagsbewältigung
3. Die kognitive Einschränkung zählt nicht zu den Symptomen eines Delirs oder einer Demenz
4. Es gibt keinen Hinweis auf andere neurologische Krankheiten, die eine ANI bewirken**

* Wurde bereits die Diagnose einer ANI gestellt aber der Patient erfüllt zum Untersuchungszeitpunkt die o.g. Kriterien nicht kann von einer ANI in Remission gesprochen werden.

** Wenn der Patient gleichzeitig die Kriterien einer depressiven Episode oder der Substanzabhängigkeit erfüllt, sollte die Diagnose der ANI in einer späteren Untersuchung gestellt werden, wenn die Depression remittiert ist oder mindestens 1 Monat seit der letzten Substanzeinnahme vergangen ist.

*HIV-assoziiertes mildes neurokognitives Defizit (MNCD) **

1. Erworbene kognitive Funktionsstörung, mindestens zwei Fertigungsbereiche betreffend, erfasst durch mindestens 1.0 SD unter alters- und bildungsgerechter Norm in neuropsychologischen Tests. Die neuropsychologische Untersuchung muss mindestens folgende Fertigkeiten umfassen:
Sprache; Aufmerksamkeit/Arbeitsgedächtnis; Abstraktion/Exekutive; Gedächtnis; Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung; Sensorik; Motorik
Typischerweise entspricht dies einer MSK Scale von 0,5 bis 1,0
2. Die kognitive Einschränkung behindert die Alltagsbewältigung leicht (mindestens eines der folgenden Kriterien):
 - a. Der Patient berichtet über reduzierte mentale Aktivität, Ineffektivität bei der Arbeit, Hausarbeit oder sozialer Kompetenz
 - b. Angehörige des Patienten berichten über reduzierte mentale Aktivität, Ineffektivität bei der Arbeit, Hausarbeit oder sozialer Kompetenz
3. Die kognitive Einschränkung zählt nicht zu den Symptomen eines Delirs oder einer Demenz
4. Es gibt keinen Hinweis auf andere neurologische Krankheiten, die eine MNCD bewirken^{**}

* Wurde bereits die Diagnose einer MNCD gestellt aber der Patient erfüllt zum Untersuchungszeitpunkt die o.g. Kriterien nicht kann von einer MNCD in Remission gesprochen werden.

** Wenn der Patient gleichzeitig die Kriterien einer depressiven Episode oder der Substanzabhängigkeit erfüllt, sollte die Diagnose der MNCD in einer späteren Untersuchung gestellt werden, wenn die Depression remittiert ist oder mindestens 1 Monat seit der letzten Substanzeinnahme vergangen ist.

*HIV-assoziierten Demenz (HAD) **

1. Erworbene kognitive Funktionsstörung, mindestens zwei Fertigungsbereiche betreffend, - typischerweise in mehreren Bereichen, besonders in Bereichen des Lernens neuer Informationen, Informationsverarbeitung und Aufmerksamkeit/Konzentration - erfasst durch mindestens 2.0 SD unter alters- und bildungsgerechter Norm in neuropsychologischen Tests. (Wenn neuropsychologische Tests nicht durchgeführt werden können sollte eine normale neurologische und klinische Untersuchung anhand unten genanntem Algorithmus erfolgen)
2. Die kognitive Einschränkung behindert die Alltagsbewältigung stark (Arbeit, Privatleben, soziale Aktivitäten)
3. Die kognitive Einschränkung zählt nicht zu den Symptomen eines Delirs (z.B. Vigilanzminderung ist kein typisches Symptom), oder wenn aktuell ein Delir vorliegt sollte die Diagnose einer HAD auf Untersuchungsergebnisse zurückgeführt werden, welche vor dem Auftreten des Delirs erfasst wurden.
4. Es gibt keinen Hinweis auf andere neurologische Krankheiten die eine Demenz bewirken (z.B. andere ZNS Infektionen, ZNS Neoplasien, zerebrovaskuläre Erkrankungen, starker Substanzabusus mit ZNS Einschränkung)**

* Wurde bereits die Diagnose einer HAD gestellt aber der Patient erfüllt zum Untersuchungszeitpunkt die o.g. Kriterien nicht kann von einer HAD in Remission gesprochen werden.

** Wenn der Patient gleichzeitig die Kriterien einer depressiven Episode oder der Substanzabhängigkeit erfüllt, sollte die Diagnose der HAD in einer späteren Untersuchung gestellt werden, wenn die Depression remittiert ist oder mindestens 1 Monat seit der letzten Substanzeinnahme vergangen ist. Obwohl HAD und schwere depressive Episoden gleichzeitig auftreten gibt es kaum Evidenz für eine Pseudodemenz und das sich kognitive Einschränkungen mit Behandlung der Depression bessern.

(Antinori, Arendt, Becker, & al., 2007)

Bei Patienten unter HAART ist die Inzidenz schwerer dementieller Symptome (HAD) zwar geringer, milde neurocognitive Funktionsstörungen (MNCD) und asymptomatische neurokognitive Einschränkungen (ANI) sind jedoch in gleicher Weise verbreitet (Heaton, DB, Franklin, & al., 2010; Liner, Ro, & Robertson, 2010; Aquaro, V, Rogna, & al., 2008), nehmen laut einiger Studien sogar zu. (Dore, McDonald, Li, & al., 2003)

Da gezeigt werden konnte, dass fast alle Zellen des zentralen Nervensystems keine Rezeptoren oder Co-Rezeptoren für eine HIV-Infektion aufweisen und Neuronen nonpermissiv für eine produktive Infektion sind, wurde die These aufgestellt, dass vor allem Neurotoxizität ein indirekter Mechanismus für die Entwicklung neuropsychiatrischer Komplikationen sein könnte. (Verma, Singh, & al., 2010)

Die Neurotoxizität basiert auf der Freisetzung von inflammatorischen Molekülen aus Mikroglia/Makrophagen und Astrozyten. Diese Moleküle aktivieren NMDAR, metabotrope Glutamat-Rezeptoren (mGluR), Thyrosinkinase-Rezeptoren (RTK), spannungsabhängige Kaliumkanäle (Kv), andere G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (GPCR) und eventuell major histocompatibility complex subtype 1 Rezeptoren (MHC 1). Exzessiver Kalziuminflux und Ausschüttung intrazellulären Kalziums via IP3 Rezeptoren aus dem endoplasmatischen Retikulum führt in der Folge zur Aktivierung von Calpain und anderen Kalzium-abhängigen Proteasen. Es ergibt sich eine Spaltung von postsynaptischen Dichte-Proteinen (z.B. PSD-95) und somit eine synaptische Dysfunktion.

Virale Proteine wie gp120 und TAT bewirken über Chemokin-Rezeptoren (CXCR4, CCR5) eine Aktivierung von Kalium und Kalziumkanälen, was zur Apoptose der Zelle führt. Der Prozess wird verstärkt durch einen erhöhten Natrium-Wasserstoffionen Austausch in Astrozyten, der über erhöhte Glutamatausschüttung und verringerte Glutamataufnahme den exozytotoxischen Schaden erhöht. (Lindl, Marks, & al., 2010)

Im Rahmen dieser Prozesse kommt es zur Atrophie verschiedener Hirnareale. So korreliert eine längere Erkrankungsdauer mit einer Atrophie des präfrontalen Kortex, motorische Defizite mit Atrophie der Basalganglien und niedrige CD4-Zellzahlen mit Atrophie des okzipitalen Kortex.

Es gibt also Hinweise für eine gezielte Atrophie von nigro-striatalen und fronto-striatalen Bahnen bei HIV-Infizierten. (Küper, Rabe, & al., 2011)

Auch in frühen Stadien lassen sich diese subtilen Veränderungen des Nervensystems zuverlässig diagnostizieren. Hierzu wurde in der Spezialambulanz für HIV-Infizierte der Universität Düsseldorf eine spezielle Testbatterie etabliert, welche unter anderem motorische Defizite, Visus- und Sprachperzeption, Gedächtnis, psychiatrische Auffälligkeiten, strukturelle Fähigkeiten, Intelligenz, Aufmerksamkeit, Abstraktionsfähigkeit und geschwindigkeitsabhängige Leistungen erfasst. (Arendt, Hefter, Elsing, & al., 1990)

1.3 Varizella Zoster Virus-Infektion und Affektionen des Nervensystems

Das Varizella Zoster Virus gehört zur Gruppe der Herpesviren und ist eigentlich das Humane Herpesvirus Typ 3 (HHV 3).

Es ist Erreger der Windpocken (Varizellen) sowie der Gürtelrose (Zoster).

Die Erstinfektion erfolgt durch Kontakt mit dem hochkontagiösen Agens und Hautläsionen oder aerogen über die Atemwege und führt zumeist zum klinischen Bild der Varizellen.

Über 90% der Erwachsenen sind Virusträger, da das Virus lebenslang im Körper persistiert und überwiegend bei älteren oder immungeschwächten Patienten bei Rezidiv zum Bild des Zosters führt.

Nach Infektion, Replikation in regionalen Lymphknoten und Virämie kommt es über infizierte mononukleäre Zellen zur weiteren Ausbreitung des Virus und den typischen makulopapulösen Hautläsionen.

In dieser Phase erfolgt das Eindringen der Viren in sämtliche Ganglien des menschlichen Rückenmarks, in denen sie über Jahre persistierten. Lange konnte das Virus jedoch nicht aus humanen Ganglienzellen kultiviert werden. (Plotkin, Stein, & al., 1977)

Nachgewiesen wurde es erst später mittels Southern Blot und in situ Hybridisierung gefolgt von DNA Nachweis mittels PCR in thorakalen und trigeminalen Ganglien. (Hyman, Ecker, & al., 1983; Gilden, Rozenman, & al., 1987; Mahalingam, Wellisch, & al., 1990)

Bei Reaktivierung des Virus entzündet sich das befallene Ganglion. Es folgen typische einseitige, scharf begrenzte Hyperästhesien, Schmerzzustände und Läsionen der Haut im Versorgungsbereich des Ganglions. Oft handelt es sich um eine thorakale Manifestation.

Auch beim Zoster bilden sich die typischen Bläschen, Papulopusteln und Krusten aus, deren Sekret hochkontagiös ist.

Da es sich bei dem Varizella Zoster Virus um ein neurotropes Virus handelt kann es einige neurologische Komplikationen hervorrufen. Hierzu zählen Enzephalitis, Meningitis, Meningoenzephalitis, Myelitis, Guillain Barré Syndrom, Polyradikulitis, Fazialisparesen und die Post-Zoster-Neuralgie. Vor allem bei Patienten ohne Hauterscheinung („Zoster sine herpette“) wurde eine Häufung dieser Komplikationen festgestellt. (Koskiniemi, Piiparinen, & al., 2002; Appelbaum, Rachelson, & al., 1953; Strauss, Oxman, & al., 2008)

Histologisch handelt es sich um vaskuläre Veränderungen sowohl kleiner als auch großer Blutgefäße, Nekrosen und Demyelinisierungen. (Amile-Lefond, Kleinschmidt-DeMasters, & al., 1995; Gilden, Kleinschmidt-DeMasters, & al., 1996; Horten, Prince, & al., 1981; Gershon, Steinberg, & al., 1980)

Bei immungeschwächten Patienten entwickelt sich in erster Linie eine progressive Myelitis oder mikroangiopathische Enzephalitis. (Gilden, Kleinschmidt-DeMasters, & al., 2000)

Seit Einführung der aktiven Varizellenimpfung 1995 (Committee on Infectious Diseases; American Academy of Pediatrics, 1995; Centers for Disease Control and Prevention, 1996) gingen die Raten an Komplikationen und Todesfällen aufgrund von Varizellen-Infektionen signifikant zurück. (Seward, Watson, Peterson, & al., 2002)

Bei dem Impfstoff handelt es sich um einen attenuierten Lebendimpfstoff (wie beispielsweise ZOSTAVAX® von Merck & Co., Inc., VARIVAX® oder PROQAD®).

Bei HIV-Patienten mit CD4+ Zellzahlen von unter 200/mm³ oder weniger als 15% der gesamten Lymphozyten ist diese Impfung jedoch kontraindiziert, aufgrund häufiger auftretender Impfkomplicationen. (Harpaz, Ortega-Sanches, & al., 2008)

Es konnte weiterhin gezeigt werden, dass Aciclovir, Famciclovir und Valacyclovir die Dauer von Virenausscheidung und Hautmanifestationen reduzieren können. (Dworkin, Johnson, & al., 2007) Eine Kombinationsbehandlung mit Glukokortikoiden erwies sich ebenfalls als günstig. (Whiteley, Weiss, & al., 1996; Wood, Johnson, & al., 1994)

1.4 Fragestellung

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Frage, ob die Varizella Zoster Virus-Reaktivierung bei HIV-Infizierten die Entwicklung einer HIV-assoziierten Demenz begünstigen kann.

Die Aktualität dieser Fragestellung wird durch den Fakt untermauert, dass über 50 Prozent der HIV-Infizierten neurologische Symptome entwickeln und 10-20 Prozent der HIV-Infizierten mit dunkler Hautfarbe und 20-30 Prozent mit heller Hautfarbe einen Herpes Zoster Erkrankungsrückfall erleiden. (UNAIDS, 2009) In anderen Studien schwankte die Inzidenz eines Herpes Zoster unter HIV-Infizierten zwischen 13 und 21 Prozent. (Glesby, Moore, Chaisson, & al., 1993; Gleby, Hoover, Tan, & al., 2004; Veenstra, von Praag, Krol, & al., 1996; McNulty, Li, Radtke, & al., 1997; Hung, Hsiao, Wang, & al., 2005) und in einer großen Studie zeigte sich das Varizella Zoster Virus als bedeutendster Erreger von ZNS-Infektionen viralen Ursprungs. (Koskiniemi, Rantalaiho, Piiparinen, & al., 2001)

Besondere Anforderungen an die klinische Diagnostik ergeben sich aus dem Fakt, dass VZV Reaktivierungen auch ohne das Auftreten eines Exanthems neurologische Symptome verursachen können. (Gilden, Cohors, Mahalingam, & al., 2010) Dementsprechend muss für eine sichere Diagnose eine Liquorprobe auf VZV DNS und anti-VZV IgG und IgM Antikörper untersucht werden. (Birlea, Arendt, Schmidt, & al., 2011)

Durch klinische, serologische und Liquoruntersuchungen wurde versucht, den Einfluss der Varizellen auf das zentrale Nervensystem eines HIV-Infizierten zu bestimmen und herauszufinden ob sich eine ähnliche Transaktivierung wie bei dem Hepatitis C Virus zeigt, über das vorangegangene Studien belegten, dass es HIV-assoziierte neurologische Symptome triggern bzw. verschlechtern kann. (Aronow, Weston, & al., 2008)

Hierzu dienen HI-Viruslast, CD4+ Zellzahl, klinischer Zustand des Patienten sowie Antikörpertiter und Marker der ZNS-Infektion durch Varizellen.

Der klinische Status HIV-infizierter Patienten wurde mit dem von HIV- und VZV-koinfizierten Patienten verglichen und statistisch ausgewertet. Ebenfalls wurden weitere direkt mit den jeweiligen Infektionen zusammenhängende Parameter der beiden Gruppen miteinander verglichen, um einen möglichen ursächlichen Faktor zu bestimmen.

Ziel war es, die prognostische Bedeutung einer VZV-Reaktivierung eines HIV-Infizierten zu erfassen, um gegebenenfalls mit einer konsequenten HAART zu reagieren, welche einen günstigen Effekt auf die Prävalenz einer VZV-Reaktivierung hat. (Corral, Quereda, & al., 2003)

Prognostische Gesichtspunkte hinsichtlich einer HIV-assoziierten Demenz sollten zudem durch die Ergebnisse dieser Arbeit besser einschätzbar werden.

1. Patienten und Methoden

2.1 Patienten

Alle Patienten aus dem Studienkollektiv stammen aus der HIV-Ambulanz der neurologischen Klinik der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf.

In dieser Spezialambulanz werden alle Patienten klinisch-neurologischen, neuropsychologischen und elektrophysiologischen Untersuchungen unterzogen. Untergruppen werden für spezielle Fragestellungen auch lumbalpunktiert.

Untersucht wurden zwei Gruppen von jeweils 200 Patienten. Die Patienten der ersten Gruppe waren HIV-positiv. Dies wurde durch positiven Antikörpernachweis mittels ELISA und Westernblot verifiziert (Sensitivität: 99,9%, Spezifität: 99,9996%).

Diese HIV-Infizierten hatten weiterhin eine Koinfektion mit Varizella Zoster Viren (im weiteren Verlauf Zostergruppe genannt) und entwickelten die klinischen Symptome eines Herpes Zoster.

Die Patienten der „Zostergruppe“ wurden randomisiert aus dem Kollektiv für beide Bedingungen positiv ausgewählt.

Der serologische Nachweis der Varizella Zoster Erkrankung erfolgte mittels Nachweis von Varizella Zoster spezifischem Immunglobulin G im Patientenserum und Liquor mittels ELISA. Der klinische Nachweis des Herpes Zoster erfolgte durch entsprechende körperliche Untersuchung der Patienten durch die Mitarbeiter der HIV-Ambulanz des Universitätsklinikums Düsseldorf.

Merkmale der Patienten in der Zoster-Gruppe waren:

Männer	170
Alter (Durchschnitt)	22-71 (40)
Frauen	30
Alter (Durchschnitt)	18-60 (38)
Alter des gesamten Kollektivs (Durchschnitt)	18-71 (40)
Alter bei HIV-Diagnose (Durchschnitt)	10-63 (35)
Datum der Untersuchung	1995-2003

Es wurden für die Vergleichsgruppe durch ein Matching-Verfahren 200 zur Zoster-Gruppe passende Patienten aus dem Gesamtkollektiv der HIV-Ambulanz der Neurologie der Universität Düsseldorf ausgewählt, welche keine dokumentierte Episode eines Herpes Zoster aufwiesen.

Kriterien des Matching-Prozesses waren:

- Alter (auf Monat bzw. in Einzelfällen auf maximal 4 Monate genau)
- Geschlecht
- Eingetragener Hepatitis-Status (A,B,C, aktiv, chronisch)
- Zugehörigkeit zur HIV-Risikogruppe (s.u.)
- Untersuchungsdatum
- Zugehörigkeit zur jeweiligen UNAIDS Region (s.u.)

Die berücksichtigten HIV-Risikogruppen der Hauptbetroffenen waren homosexuell, bisexuell, heterosexuell, drogenabhängig, hämophil und „andere“.

Berücksichtigte UNAIDS Regionen, eingeteilt durch die UNAIDS (Joint United Nations Programme on HIV/AIDS) sind:

Westeuropa; Nordamerika; Nordafrika & mittlerer Osten; Afrika südlich der Sahara; Osteuropa & Zentralasien; Süd- und Südostasien; Ostasien & Pazifik; Australien & Neuseeland; Karibik; Lateinamerika.

(UNAIDS Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, 2009)

Die sich daraus ergebenden Merkmale der Matchinggruppe waren:

Männer	170
Alter (Durchschnitt)	22-71 (39)
Frauen	30
Alter (Durchschnitt)	17-60 (37)
Alter des gesamten Kollektivs (Durchschnitt)	17-71 (39)
Alter bei HIV-Diagnose (Durchschnitt)	16-61 (34)
Datum der Untersuchung	1995-2003

Anderweitige zentralnervöse Infektionen mit Entwicklung demenzieller Syndrome (z.B. zentralnervöse Toxoplasmose, PML) galten als Ausschlusskriterium.

2.2 Klinische Untersuchungen und Einteilung

Zu jedem Patienten wurden folgende Daten erhoben:

- Geburtsdatum
- Geschlecht
- Untersuchungsdatum
- Datum der HIV-Infektion
- CDC Status (s.u.)
- CD4-Helferzellzahl
- HI-Viruslast
- Klinisch-neurologischer Befund (s.u.)
- Liquordiagnostik (s.u.)
- Herpes Zoster Infektionsstatus/Klinische Symptome eines Herpes Zoster (s.u.)

Akquiriert wurden diese Daten aus der digitalen Datenbank der HIV-Ambulanz der neurologischen Abteilung der Universitätsklinik Düsseldorf, ebenso aus der schriftlichen Dokumentation der dort vorgenommenen Untersuchungen. Untersucher waren Frau Prof. Arendt und Mitarbeiter.

Jeder Patient wurde klinisch-neurologisch untersucht.

Es erfolgten Anamnese, klinische Inspektion, sowie neurologische Untersuchung und neurokognitive Testung der Patienten.

Anhand der von der CDC (Center for disease Control and Prevention) festgelegten Kriterien wurde der Schweregrad der HIV Infektion eingeteilt. Die CDC Stadien A1, A2, B1 und B2 wurden als Frühstadium definiert. Die CDC Stadien A3, B3, und C1-3 wurden als Spätstadium definiert. (Centers for Disease Control and Prevention, 1999; Centers for Disease Control and Prevention, 1993)

HIV-infizierte Patienten mit Herpes Zoster bei Befall mehrerer Dermatome oder nach Rezidiven in einem Dermatome wurden entsprechend automatisch in das Stadium B eingeordnet.

Patienten, die eine HIV-assoziierte Demenz aufwiesen, wurden entsprechend oben genannter Kriterien automatisch in das Stadium C eingeordnet.

Die Diagnose der HIV-assoziierten Demenz wurde anhand der klinisch durch das National Institute of Mental Health und das National Institute of Neurological Diseases and Stroke definierten Kriterien gestellt. (Antinori, Arendt, Becker, & al., 2007)

Bei weiteren bestehenden Infektionen wurde deren Aktivität untersucht bzw. diese nachgewiesen. Es erfolgte eine Einteilung anhand der Koinfektionen nach den oben genannten CDC Stadien A, B und C. Infektionen, die dementielle Syndrome verursachen können (z.B. zerebrale Infektionen wie Toxoplasmose/Herpesenzephalitis, vaskuläre Demenz, etc.) galten als Ausschlusskriterium.

2.3 Serologische Untersuchungen/Liquordiagnostik

2.3.1 Serologische Untersuchungen

Bei allen Patienten wurden aus einer aktuellen Blutprobe die CD4 Helferzellzahl und die HI-Viruslast mittels Polymerasekettenreaktion untersucht.

Bei den Patienten der Zostergruppe wurden von Oktober 1995 bis Januar 2003 gepaarte Serum und Liquorproben (Entnahme am selben Tage) entnommen. Durchschnittlich erfolgte die Probeentnahme in einem Intervall von 4,6 Jahren nach HIV-Erstdiagnose. (Wertebereich: 3 Tage vor bis 17 Jahre nach Erstdiagnose)

Diese Proben wurden umgehend eingefroren und Jahre später am Center for Disease Control and Prevention (Atlanta, GA) analysiert. Aufgrund der retrospektiven Analyse konnte kein PCR Nachweis der VZV DNA durchgeführt werden.

Die Varizella Zoster Infektion wurde stattdessen mittels Antikörpernachweis durch ELISA nachgewiesen. (Forghani, Nathalie, Schmidt, & Dennis, 1978)

Das Ergebnis wurde durch ein auf Glykoprotein Antigen-basierenden EIA Protokoll (gp-ELISA) verifiziert, wie durch Reynolds et al. beschrieben, um falsch negative Ergebnisse zu eliminieren. Dieses Protokoll erwies sich als gleichwertig zu den üblichen ELISA Protokollen hinsichtlich des Nachweises der natürlich erworbenen Herpes Zoster Infektion. (Reynolds, Kruszon-Moran, Jumaan, Schmidt, & McQuillan, 2010) Alle per ELISA negativ getesteten Individuen wurden bei positivem gp-ELISA als positiv (bzw. primär falsch negativ) gewertet.

2.3.2 Liquordiagnostik

Bei den Patienten der Zostergruppe wurde zusätzlich eine Liquorprobe entnommen, um die Aktivität des Varizella-Zoster-Virus im zentralen Nervensystem zu überprüfen.

Aus der Liquorprobe wurden folgende Parameter bestimmt:

- Zellzahl (s.u.)
- Proteingehalt
- Immunglobulin G-Index (s.u.)
- Immunglobulin G-Quotient (s.u.)
- Albumin-Quotient (s.u.)
- Oligoklonale Banden (s.u.)
- Varizella Zoster spez. Immunglobulin G (mittels ELISA, verifiziert durch gp-ELISA) (s.u.)
- Varizella Zoster spezifischer Immunglobulin G-Index (s.u.)

2.3.2.1 Oligoklonale Banden

Zum Nachweis intrathekaler Immunglobulin-G-Synthese wurden mit Hilfe von isoelektrischer Fokussierung auf Agarosegel mittels Immunoblot sowohl in Serum- als auch in Liquorproben vorhandene Immunglobulin-G-Muster erfasst und je nach Bandenmuster in 4 Kategorien eingeteilt. Die entsprechenden oligoklonalen Bandenmuster werden in Tabelle 2 dargestellt:

Einteilung der oligoklonalen Bandenmuster

Oligoklonales Bandenmuster	Kürzel	Bedeutung
Typ 1	-/-	Keine Banden in Liquor oder Serum
Typ 2	+/-	Oligoklonale Banden im Liquor nicht im Serum
Typ 3	+++	Oligoklonale Banden im Liquor (wie Typ 2) und zusätzlich weitere identische oligoklonale Banden im Liquor und im Serum (wie Typ 4)
Typ 4	+/+	Übereinstimmende oligoklonale Bandenmuster im Liquor und Serum

Tabelle 2: Das Verhältnis von oligoklonalen Bandenmustern im Liquor zu entsprechenden im Serum gibt einen Anhaltspunkt auf intrathekale Immunglobulin-G-Synthese. Typ 2 und 3 kommen bei intrathekaler Immunreaktion vor.

Typ 2 und 3 kommen bei intrathekaler Immunglobulin G-Synthese vor, Typ 4 bei systemischer Immunreaktion. (Andersson, Alvarez-Cermeno, Bernardi, & al., 1994; Reiber & Peter, 2001)

2.3.2.2 Antikörperdiagnostik

Der IgG-Quotient berechnet sich aus dem Verhältnis von Immunglobulin G Antikörpern im Liquor zu Immunglobulin G Antikörpern im Serum.

$Q\text{-IgG} = \text{IgG im Liquor} / \text{IgG im Serum}$

Auf gleiche Weise wurde der Albumin-Quotient berechnet.

$Q\text{-Albumin} = \text{Albumin im Liquor} / \text{Albumin im Serum}$

Setzt man nun beide Quotienten in ein Verhältnis zueinander, kann man auf die Ursache von Immunglobulin und/oder Albumin im Liquor schließen. Sowohl Albumin als auch Immunglobulin sind normalerweise nur in geringen Mengen im Liquor vorhanden.

Ist nur der IgG-Quotient erhöht spricht dies für eine intrathekale Immunglobulin G-Synthese.

Sind sowohl IgG-Quotient als auch Albumin-Quotient erhöht spricht dies für eine Blut-Hirn-Schrankenstörung.

Sind beide Quotienten erhöht, jedoch der IgG-Quotient stärker, spricht dies für eine Schrankenstörung mit gleichzeitiger intrathekaler Immunglobulin G Synthese.

Um dies in Zahlen auszudrücken wurde der IgG-Index aus dem Verhältnis von Immunglobulin G-Quotient zu Albumin-Quotient berechnet.

$\text{IgG-Index} = Q\text{-IgG} / Q\text{-Albumin}$

Der Normalwert des IgG-Index liegt bei 0,34-0,6. Höhere gemessene Werte darüber sprechen für eine intrathekale Immunglobulinsynthese.

Um selektiv die Aktivität des Varizella Zoster Virus im zentralen Nervensystem beurteilen zu können, wurde der erregerspezifische Antikörperindex (ASI) für das Varizella Zoster Virus bestimmt. Hierzu wurden korrigierte optische Dichtemessungen (Sample minus Background) des ELISA benutzt wie bei

Reiber und Lange 1991 beschrieben. (Reiber & Lange, 1991)
Dazu wurde der erregerspezifische IgG-Quotient errechnet:

$$Q_{\text{IgG VZV}} = \text{IgG}_{\text{VZV}} \text{ im Liquor} / \text{IgG}_{\text{VZV}} \text{ im Serum}$$

Dieser wurde dann durch den gesamt IgG-Quotienten geteilt, um den spezifischen Antikörperindex zu erhalten:

$$\text{ASI} = Q_{\text{IgG VZV}} / Q_{\text{IgG ges.}}$$

Da dieser Wert im Falle einer intrathekalen Antikörpersynthese nicht verwertbar ist, wurde ebenfalls der Limes-Wert bestimmt, mit dessen Hilfe der ASI unabhängig von der intrathekalen Immunglobulinsynthese und etwaiger Blut-Hirn-Schranken-Störung aussagekräftig bleibt.

Der Limes-Wert ist von Reiber et al. (Reiber & Lange, 1991) definiert als der höchste noch normale Immunglobulin-Quotient, der im Quotientendiagramm beim aktuellen individuellen Albuminquotienten abgelesen werden kann. Dieser kann allerdings auch nach der Formel

$$Q_{\text{Lim}} = 0,93 \sqrt{Q_{\text{alb}}^2 + 6 \times 10^{-6}} - 1,7 \times 10^{-3} \text{ berechnet werden.}$$

War $Q_{\text{IgG ges.}} < Q_{\text{Lim}}$ wurde $Q_{\text{IgG ges.}}$ in die Berechnung des ASI eingefügt, war hingegen $Q_{\text{IgG ges.}} > Q_{\text{Lim}}$ wurde Q_{Lim} verwendet.

Im Normalfall liegt für erregerspezifische Antikörper der Klasse IgG das gleiche Verhältnis zwischen Liquor und Serum vor. Der theoretisch zu erwartende ASI-Wert beträgt folglich 1,0.

Nach entsprechenden Untersuchungen hat sich jedoch gezeigt, dass für alle erregerspezifischen Antikörper ein Referenzbereich von 0,6-1,5 gilt.

Somit gelten ASI-Werte von $>1,5$ als pathologisch und lassen auf eine ZNS-eigene Synthese der erregerspezifischen Antikörper schließen.

In vergangenen Studien konnte der diagnostische Wert dieser Methode gezeigt werden. (Gershon, Steinberg, & al., 1980; Gilden, Bennet, & al., 1998; Gilden, Kleinschmidt-DeMasters, & al., 2000)

2.3.2.3 Zellzahl

Die Liquorzellzahl wurde mit Hilfe der Fuchs-Rosenthal Kammer bestimmt und wie folgt eingeteilt:

- ≤ 5: normal
- <5-30: opportunistische Infektionen (z.B. Toxoplasmose, CMV, Kryptokokkose)
- 5-35: HIV-Encephalitis typisch
- 5-150: Varizella Zoster typisch
- > 150: typisch für bakterielle Infektionen des Gehirns

(Hübl, 2003), (Reiber H. , 2005)

2.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Daten wurde mit dem kommerziell erhältlichen Programm SPSS Statistics ® Version 17.0 der IBM Corporation durchgeführt. Es wurden sowohl absolute als auch relative Zahlen für definierte Bedingungen bestimmt.

Parametrische Daten wurden mittels ANOVA auf signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen untersucht. Um die post-hoc Signifikanz zu ermitteln wurde der T-Test benutzt. Ein T-Wert unter 0,001 wurde als signifikant angesehen.

Nominale Parameter wurden mittels Kontingenz-Tafeln und Chi-Quadrat-Test überprüft. Ein p-Wert von kleiner 0,05 wurde als signifikant angesehen.

3. Ergebnisse

3.1 Epidemiologie

Die Geschlechtsverteilung der beiden Gruppen war durch das Studiendesign bedingt identisch. In beiden Gruppen wurden 170 Männer und 30 Frauen untersucht. Der Altersdurchschnitt lag bei 51 Jahren.

Ebenfalls gleich war das Datum der HIV-Infektion beider Gruppen. Sowohl in der Matching- als auch in der Zostergruppe erstreckte sich das Datum der HIV-Infektion von 1984 bis 2003.

Die Infektion erfolgte innerhalb der Matchinggruppe im Alter von 16 bis 61, innerhalb der Zostergruppe erfolgte die Infektion im Alter von 10 bis 63.

3.2 Ergebnisse der klinischen Untersuchung

Die Patienten wurden klinisch und hinsichtlich der gängigen Kriterien für HIV-assozierte Demenz untersucht. (Janssen, Cornblath, Epstein, & al., 1991)

Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 aufgeführt und werden im Folgenden erläutert.

Verteilung der HIV-assozierten Demenz auf die beiden untersuchten Gruppen

		Gruppenzugehörigkeit		
		Matchinggruppe	Zostergruppe	gesamt
nicht dement	absolut	187	167	354
	relativ	93,5%	83,5%	88,5%
dement	absolut	13	33	46
	relativ	6,5%	16,5%	11,5%
gesamt	absolut	200	200	400
	relativ	100%	100%	100%

Tabelle 3: Anteile der nach klinischen Kriterien der HIV-assozierten Demenz erkrankten Patienten in den jeweiligen Gruppen

Innerhalb der Matchinggruppe zeigten 13 Patienten klinisch Zeichen einer HIV-assozierten Demenz, 187 Patienten waren in dieser Hinsicht unauffällig.

Hingegen zeigten 33 Patienten der Zostergruppe das klinische Bild einer HIV-assozierten Demenz. 167 Patienten dieser Gruppe hatten keinerlei solche Symptome.

Das Auftreten einer HIV-assozierten Demenz wurde mit Hilfe einer Kontingenztafel untersucht. Gegenübergestellt wurden die Häufigkeiten einer klinisch festgestellten Demenzerkrankung in der Zoster- und Matchinggruppe.

Es zeigte sich, dass in der Zostergruppe 10% mehr Patienten eine Demenz entwickelt hatten als in der Matchinggruppe. Dieser Zusammenhang stellte sich mit einem Chi-Quadrat Wert nach Pearson von 0,002 als signifikant heraus, dargestellt in Diagramm 1.

Verteilung der HIV-assozierten Demenz auf die beiden untersuchten Gruppen

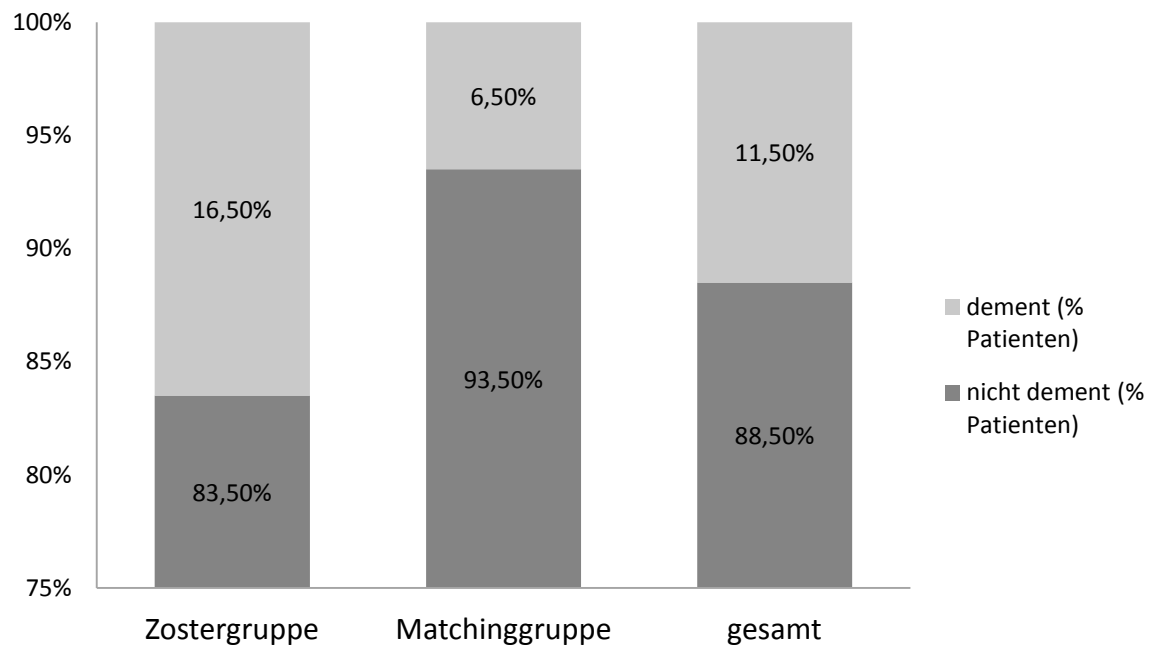


Diagramm 1: Prozentuale, graphische Darstellung der an HIV-assoziierter Demenz erkrankten Patienten. Es zeigt sich, dass innerhalb der Zostergruppe 10% mehr an HIV-assoziierter Demenz erkrankte Patienten zu finden waren.

3.3 Ergebnisse der serologischen Untersuchung

Um das aktuelle Krankheitsstadium zu bestimmen, wurde das Serum der Patienten hinsichtlich ihrer HI-Viruslast und ihrer aktuellen CD4+ Zellzahl untersucht.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen wurden mit Hilfe einer Varianzanalyse miteinander verglichen und in Tabelle 4 dargestellt.

HI-Viruslast und CD4+ Zellzahl innerhalb der beiden Gruppen

		Gruppenzugehörigkeit		
		Matchinggruppe	Zostergruppe	gesamt
HI-Viruslast	Mittelwert	45769,84	78568,09	61116,75
	Standardabweichung	121132,495	184369,441	154555,001
CD4+ Zellzahl	Mittelwert	304,61	176,68	247,58
	Standardabweichung	261,521	203,086	245,327

Tabelle 4: Es werden HI-Viruslast und CD4+ Zellzahlen der Gruppen mittels Varianzanalyse gegenübergestellt.

Es ist zu erkennen, dass die Patienten der Zostergruppe sowohl hinsichtlich der Viruslast als auch der CD4+ Zellzahl pathologischere Werte aufwiesen als die Patienten der Matchinggruppe.

Mittels Berechnung von Eta-Quadrat wurde der Zusammenhang zwischen Gruppenzugehörigkeit und HI-Viruslast bzw. CD4+ Zellzahl berechnet.

Es ergab sich ein jeweils schwacher Zusammenhang mit einem Eta-Quadrat von 0,011 für die Viruslast und von 0,067 für die CD4+ Zellzahl.

Die Signifikanz dieses schwachen Zusammenhangs wurde mittels T-Test näher untersucht. Hierbei wurde festgestellt, dass der Zusammenhang von Gruppenzugehörigkeit und CD4+ Zellzahl signifikant war ($T < 0,001$).

Der Zusammenhang von Gruppenzugehörigkeit und HI-Viruslast konnte mit einem T-Wert von 0,085 nicht bestätigt werden.

Anhand der klinischen Symptome und der aktuellen CD4+ Zellzahl wurde eine Einteilung der Patienten in entsprechende Stadien der CDC Klassifikation durchgeführt. (Centers for Disease Control and Prevention, 1999; Centers for Disease Control and Prevention, 1993)

Mit Hilfe einer weiteren Kontingenztafel wurde die Verteilung der Patienten in die unterschiedlichen CDC Stadien betrachtet. Diese Verteilung ist in Tabelle 5a, 5b und Diagramm 2 aufgeführt und wird weiter unten erläutert.

Verteilung der CDC Stadien Zugehörigkeit der Patienten innerhalb der Gruppen

CDC Stadium		Gruppenzugehörigkeit		
		Matchinggruppe	Zostergruppe	gesamt
unbekannt	absolut	0	28	28
	relativ	0,0%	14,0%	7,0%
A1	absolut	18	1	19
	relativ	9,0%	0,5%	4,8%
A2	absolut	29	10	39
	relativ	14,5%	5,0%	9,8%
A3	absolut	15	4	19
	relativ	7,5%	2,0%	4,8%
B1	absolut	0	0	0
	relativ	0,0%	0,0%	0,0%
B2	absolut	25	9	34
	relativ	12,5%	4,5%	8,5%
B3	absolut	23	19	42
	relativ	11,5%	9,5%	10,5%

Tabelle 5a

CDC Stadium		Gruppenzugehörigkeit		
		Matchinggruppe	Zostergruppe	gesamt
C1	absolut	0	1	1
	relativ	0,0%	0,5%	,3%
C2	absolut	5	4	9
	relativ	2,5%	2,0%	2,3%
C3	absolut	85	124	209
	relativ	42,5%	62,0%	52,3%
gesamt	Anzahl	200	200	400
	% innerhalb von Gruppe	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 5b: Erfassung der Patienten nach CDC Stadium und Vergleich zwischen den Gruppen mittels Kontingenztafel. Die Prozentualen Angaben beziehen sich auf die Patienten innerhalb der Gruppen.

Anteil der Patienten in Früh- bzw. Spätstadium der HIV-Erkrankung

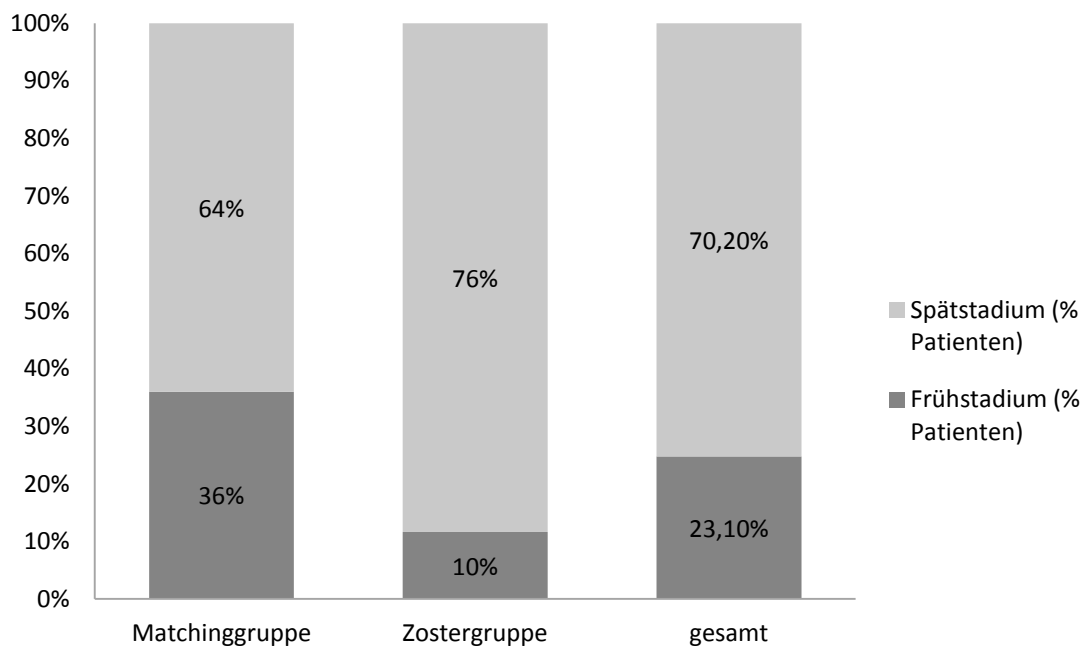


Diagramm 2: Graphische Gegenüberstellung der Patienten in Früh- und Spätstadium der HIV-Erkrankung. Patienten der Zostergruppe befanden sich statistisch signifikant häufiger in Spätstadien der HIV-Erkrankung.

Es befanden sich 95 Patienten der Matchinggruppe im Frühstadium ihrer HIV-Erkrankung, 105 in späten Stadien.

39 Patienten der Zostergruppe wurden in ein Frühstadium der Erkrankung eingeteilt, 133 Patienten wurden in ein Spätstadium. Bei 28 Patienten der Zostergruppe konnte keine Einteilung vorgenommen werden.

In der Matchinggruppe waren 26% mehr Patienten im Frühstadium als in der Zostergruppe. Ebenso waren 12% weniger Patienten im Spätstadium als in der Zostergruppe.

Auch hier wurde die Signifikanz mit einem Chi-Quadratwert von unter 0,01 bewiesen.

3.4 Ergebnisse der Liquordiagnostik

Der Liquor der Patienten der Zostergruppe wurde mittels Immunoblot auf die Bildung von intrathekalem Immunglobulin G überprüft.

Tabelle 6 gibt die ermittelten Werte wieder und wird weiter unten erläutert.

Vorkommen oligoklonaler Bandenmuster innerhalb der Zostergruppe

Oligoklonales Bandenmuster	Gruppenzugehörigkeit innerhalb Zostergruppe	
	Keine Demenz	Demenz
Typ 1 (-/-) absolut	51	17
	relativ 30,5%	51,5%
Typ 2 (+/-) absolut	69	11
	relativ 41,3%	33,3%
Typ 3 (++/+) absolut	19	3
	relativ 11,4%	9,1%
Typ 4 (+/+) absolut	22	2
	relativ 13,2%	6,1%
Unbekannt absolut	6	0
	relativ 3,6%	0%

Tabelle 6: Es wurden die oligoklonalen Bandenmuster innerhalb der Zostergruppe hinsichtlich des Auftretens HIV-assoziiertes Demenz gegenübergestellt. Typ 2 und 3 kommen bei intrathekaler Immunglobulinsynthese vor. Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang.

Von den getesteten Patienten zeigten insgesamt 102 Patienten ein oligoklonales Bandenmuster von Typ 2 oder 3 und damit eine intrathekale Immunglobulinsynthese.

Bei den dementen Patienten konnten bei 42,4% intrathekale Immunglobuline nachgewiesen werden, hingegen bei den nicht-dementen Patienten bei 52,7%.

Keine intrathekale Immunglobulinsynthese zeigten 30,5% der nicht-dementen und 51,5% der dementen Patienten.

Weiterhin ließ sich eine systemische Immunreaktion bei 13,2% der nicht-Dementen nachweisen. Unter den dementen Patienten zeigten 6,1% eine systemische Immunreaktion.

Bei 6 nicht-dementen Patienten konnte kein Wert erhoben werden.

Ob ein signifikanter Zusammenhang bestand, wurde mittels Chi-Quadrat Test nach Pearson überprüft.

Es ergab sich ein Wert von 5,13. Somit konnte mit einem p-Wert von über 0,05 kein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden.

Existenz und Lokalisation der Immunreaktion bei Patienten der Zostergruppe

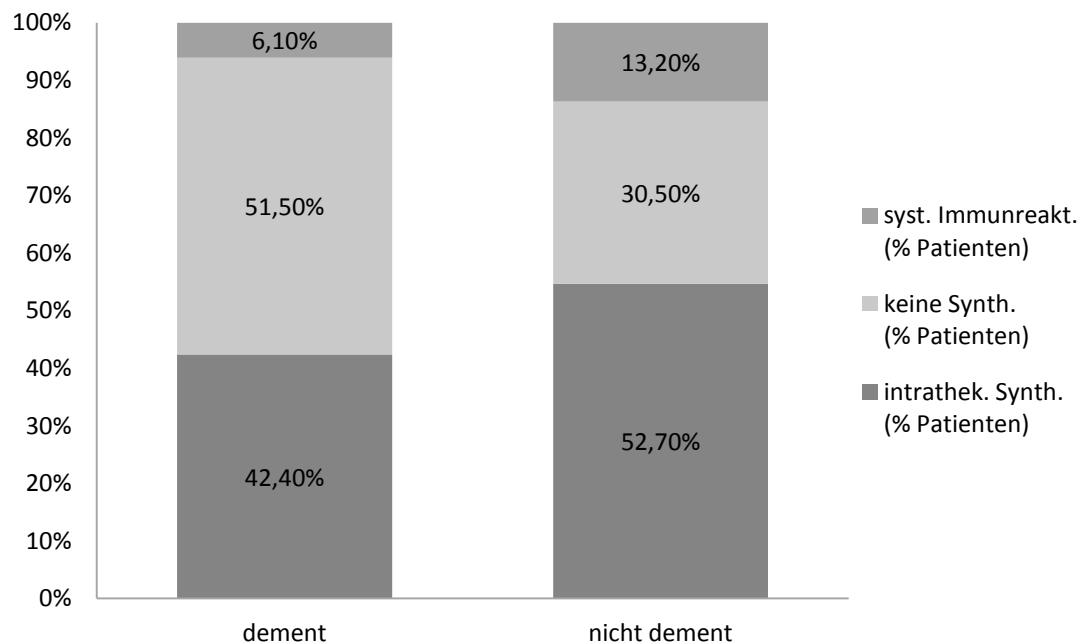


Diagramm 3: Aufteilung der Immunreaktionen nach intrathekaler, systemischer oder non-existenter Reaktion innerhalb der Zostergruppe. Gegenübergestellt sind demente und nicht demente Patienten innerhalb des Patientenkollektivs.

Varizella Zoster spezifische Antikörper im Liquor wurden mit Hilfe von ELISA und gp-ELISA bestimmt. (Forghani, Nathalie, Schmidt, & Dennis, 1978; Reynolds, Kruszon-Moran, Jumaan, Schmidt, & McQuillan, 2010)

Aus diesen Werten, kombiniert mit den spezifischen und unspezifischen Serum-Werten, wurde der antikörperspezifische Index berechnet.

Anhand des ASI ließ sich die intrathekale Immunglobulinsynthese Varizella Zoster spezifisch nachweisen. (Gershon, Steinberg, & al., 1980; Gilden, Bennet, & al., 1998; Gilden, Kleinschmidt-DeMasters, & al., 2000)

Diese Werte sind in Tabelle 7 aufgeführt und werden im Weiteren erläutert.

Anteil der Patienten mit pathologischem antikörperspezifischem Index innerhalb der Zostergruppe nach HIV-assoziiertes Demenzerkrankung

VZV-Antikörper-spezifischer Index	Gruppenzugehörigkeit innerhalb Zostergruppe		
	Keine Demenz	Demenz	gesamt
ASI > 1,5 absolut	140	25	165
relativ	85,9%	73,5%	83,8%
ASI ≤ 1,5 absolut	23	9	32
relativ	14,1%	26,5%	16,2%

Tabelle 7: Ein Varizella Zoster spezifischer Antikörperindex von über 1,5 zeigt eine spezifische, intrathekale Immunglobulinsynthese. Es wurden die ASI-Werte der dementen und nicht dementen Patienten innerhalb der Zostergruppe verglichen.

Bei insgesamt 83,8% der Zosterpatienten war ein Varizella-Zoster-antikörperspezifischer Index von über 1,5 zu messen, 16,2% hatten einen antikörperspezifischen Index von kleiner-gleich 1,5.

Innerhalb der dementen Herpes Zoster Koinfizierten lag das Verhältnis bei 73,5% mit antikörperspezifischem Index von über 1,5 zu 26,5% mit geringerem Wert.

Ebenfalls der Großteil der nicht dementen Herpes Zoster Koinfizierten hatte einen antikörperspezifischen Index von über 1,5. Einen solchen hatten 85,9%. 14,1% zeigten einen geringeren Wert.

Bei 3 Patienten konnte kein Wert erhoben werden.

Mittels eines Chi-Quadrat Wertes von 3,159 konnte ein signifikanter Zusammenhang ausgeschlossen werden. Dargestellt in Diagramm 4.

Anteil der Patienten mit pathologischem antikörperspezifischem Index innerhalb der Zostergruppe nach HIV-assoziiierter Demenzerkrankung

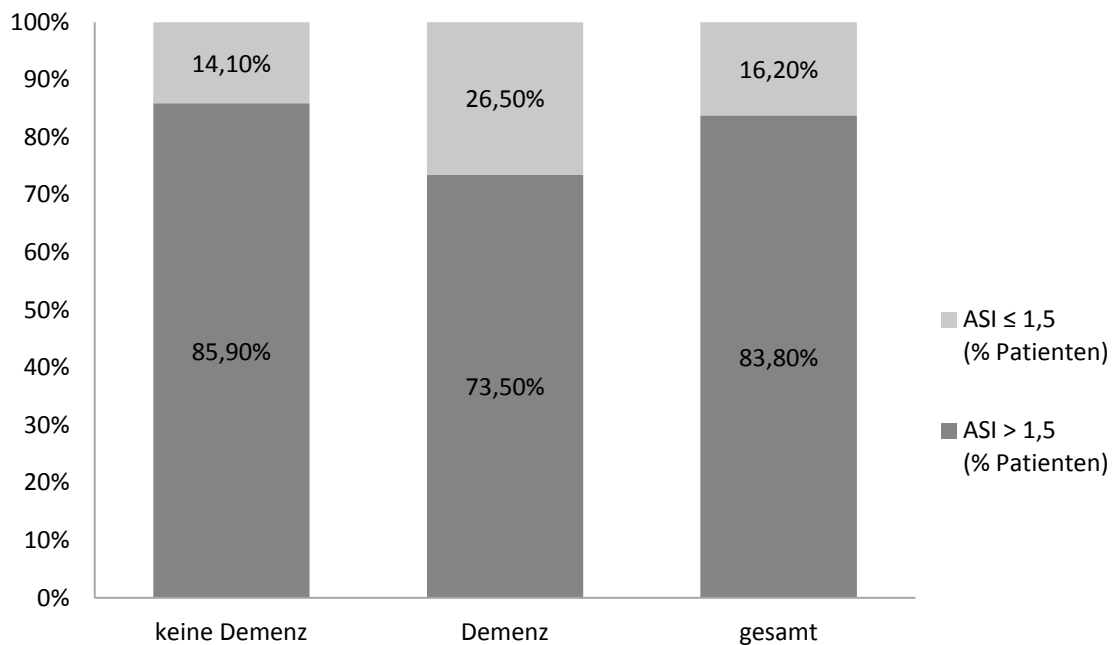


Diagramm 4: Graphische Darstellung der ASI-Anteile innerhalb der Zostergruppe. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen ASI >1,5 und Demenzerkrankung.

Aus den Liquorproben wurden die Zellzahlen bestimmt.

Diese sind in Tabelle 8 aufgeführt und weiter unten erläutert.

Liquorzellzahlen innerhalb der Zostergruppe verteilt auf die dementen und nicht dementen Patienten

Liquorzellzahl (Zellen/ μ l)		Gruppenzugehörigkeit innerhalb Zostergruppe		
		Keine Demenz	Demenz	gesamt
≤ 4	absolut	114	25	139
	relativ	72,6%	78,1%	75,35%
5-35	absolut	31	5	36
	relativ	19,7%	15,6%	17,65%
36-150	absolut	7	2	9
	relativ	4,5%	6,2%	5,35%
> 150	absolut	5	0	5
	relativ	3,2%	0%	1,6%

Tabelle 8: Liquorzellzahlen von 5-35 gelten als HIV-Enzephalitis typisch. Zellzahlen bis 150 kommen bei Varizella Zoster Enzephalitiden vor. Es wurden die Anteile der Liquorzellzahlen innerhalb der Zostergruppe nach Vorkommen von HIV-assoziiertes Demenz gegenübergestellt.

Innerhalb der Zostergruppe hatten 78% der dementen Patienten eine normale Liquorzellzahl. Dem gegenüber hatten 73% der Patienten, die keine Demenz aufwiesen eine normale Liquorzellzahl.

Pathologische Liquorzellzahlen fanden sich bei 22% der dementen Patienten und bei 27% der nicht dementen Patienten.

HIV-Enzephalitis typische Liquorzellzahlen fanden sich bei 16% der dementen Patienten und bei 20% der nicht dementen Patienten. Für eine Varizella Zoster Enzephalitis typische Liquorzellzahlen konnten bei 6,2% der dementen Patienten und 4,5% der nicht dementen Patienten gefunden werden.

3% der nicht dementen Patienten hatten eine für andere Erreger typische Liquorzellzahl. (Hübl, 2003), (Reiber H. , 2005)

Bei 10 Patienten konnte kein Wert erhoben werden.

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Entwicklung einer HIV-assoziierten Demenz und einer bestimmten Liquorzellzahl konnte durch den Chi-Quadrat Test nach Pearson mit einem Wert von 1,545 und somit einem p-Wert von 0,672 ausgeschlossen werden – in Diagramm 5 dargestellt.

Liquorzellzahlen innerhalb der Zostergruppe verteilt auf die dementen und nicht dementen Patienten

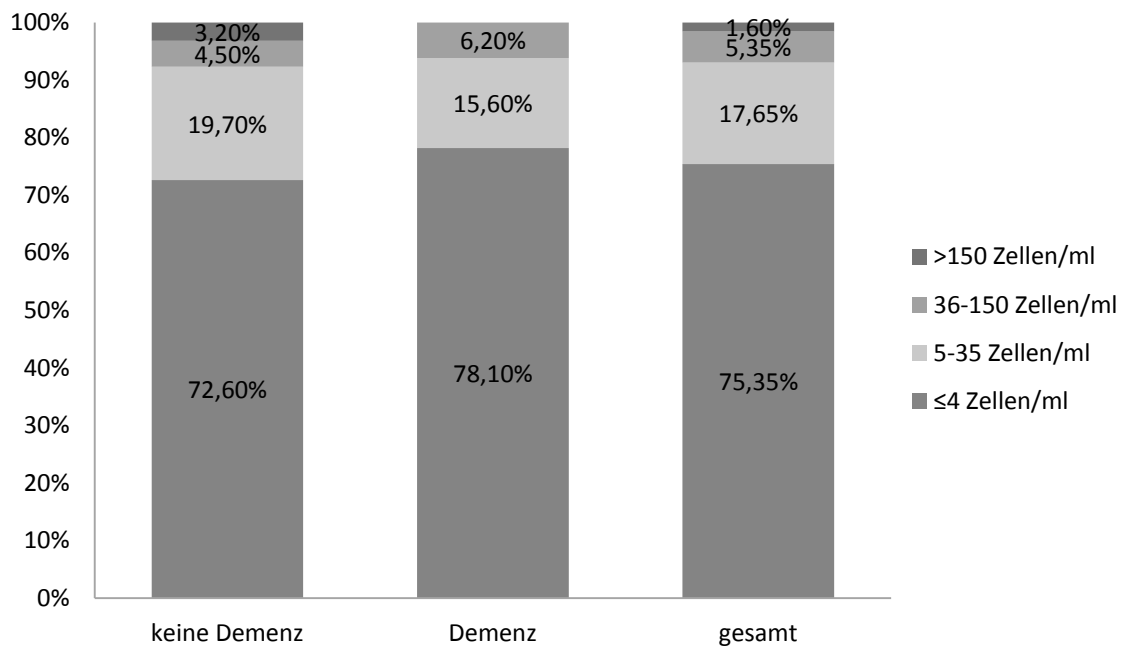


Diagramm 5: Prozentuale, graphische Darstellung der Liquorzellzahlen innerhalb der Zostergruppe aufgeteilt in demente und nicht demente Patienten.

Ebenfalls wurde die HIV-Viruslast im Liquor der Zoster-Gruppe untersucht.

In Tabelle 9 sind die entsprechenden Ergebnisse aufgeführt und werden weiter unten erklärt.

Verteilung der HI-Viruslast innerhalb der Zostergruppe nach Demenzaufreten

HI-Liquorviruslast Kopien/ml	Gruppenzugehörigkeit innerhalb Zostergruppe		
	dement	nicht dement	gesamt
Mittelwert	143141,96	47348,93	65913,47
Standardabweichung	208509,895	102278,905	134218,285

Tabelle 9: Es wurde die HI-Liquorviruslast im Mittel innerhalb der Zostergruppe je nach Auftreten einer HIV-assoziierten Demenz verglichen. Es zeigte sich eine statistisch signifikant höhere Liquorviruslast bei den dementen Patienten.

Unter den dementen Patienten betrug die HI-Liquorviruslast im Mittel 143.141,96 Kopien/ml, bei den nicht-dementen Patienten hingegen 47.348,93 Kopien/ml.

Es zeigte sich, dass die HI-Liquorviruslast bei den dementen Patienten um über das dreifache höher lag als bei den nicht dementen Patienten. Dieses Ergebnis konnte mittels T-Test bei einem p-Wert von 0,001 als signifikant bestätigt werden.

4. Diskussion

Sowohl bei dem HI-Virus als auch beim Varizella Zoster Virus handelt es sich um neurotrope Viren. Beide Viren können Enzephalitiden und dementielle Syndrome verursachen. (Singer, Valdes-Sueiras, & al., 2010; Janssen, Cornblath, Epstein, & al., 1991; Navia & Price, 1987; Koskiniemi, Piiparinen, & al., 2002; Appelbaum, Rachelson, & al., 1953; Strauss, Oxman, & al., 2008)

Gerade bei immungeschwächten Patienten wie den HIV-Infizierten wird das Auftreten eines Herpes Zoster wahrscheinlicher und ist durch mehr und stärkere Komplikationen geprägt (Ljungman, Lönnqvist, & al., 1986; Chrétien, Bélec, & al., 1997; Sharvadze, Tsertvadze, & al., 2006).

Es ist wichtig, eine mögliche Interaktion beider Viren zu untersuchen. Das HI-Virus verursacht einen dementiellen Abbau und das Varizella-Zoster-Virus ist einer der bedeutendsten Erreger viral bedingter ZNS Symptome (Koskiniemi, Rantalaiho, Piiparinen, & al., 2001).

Das Auftreten eines Herpes Zoster unter HIV-Patienten ist keine Seltenheit, da die HIV-bedingte Immunschwäche die Reaktivierung der persistierenden VZ-Viren begünstigt. (Sharvadze, Tsertvadze, & al., 2006)

Herpes Zoster kann z.B. als IRIS-Phänomen (Immun-Rekonstitutions-Syndrom) zu Anfang einer antiretroviralen Therapie auftreten. Dies ist mit einer dysregulierten, intrathekalen Immunantwort durch CD8⁺ T-Zellen assoziiert. (Prince, Mudroch, Argarwal, & al., 2009; Prince, Mathiot, Krueger, & al., 2001)

In entgegengesetzter Richtung konnte in vorangegangenen Studien gezeigt werden, dass verschiedene Herpesviren die Replikation des HI-Virus erhöhen. (Mercader, Nickoloff, & Foreman, 2001)

Mehrere Studien konnten darstellen, dass eine Koinfektion mit Varizella Zoster Virus im Speziellen die Genexpression des HI-Virus erhöht.

Dies geschieht anscheinend über das open reading frame 4-encoded protein (IE4) und benötigt den Transkriptionsfaktor NF-kappaB. (Gendelman, Phelps, Feigenbaum, & al., 1986; Nagpal & Ostrove, 1991; de Maisieres, Baudoux-Tebache, Merville, & al., 1998; Rando, Pellet, Luciw, & al., 1987)

Gäbe es nun eine Interaktion der beiden Viren untereinander, welche die Entwicklung von HIV-assoziiertem Demenz bedingt, ergäben sich neue Anforderungen an Diagnostik, Prävention und Therapie beider Infektionen.

Eine Studie konnte zeigen, dass ~15% HIV-infizierter Patienten intrathekal anti-VZV IgG Antikörper produzieren, obwohl kein klinischer Hinweis auf eine Herpes Zoster – Infektion existiert. (Birlea, Arendt, Schmidt, & al., 2011) Da VZV Meningoenzephalitis beziehungsweise Zerebellitis, Vaskulopathien, Myelitis und verschiedene okuläre Störungen ohne Auftreten eines Exanthems verursachen kann (Gilden, Cohors, Mahalingam, & al., 2010), muss VZV als möglicher Ko-Verursacher fast aller neurologischen Symptome von HIV-Infizierten in Betracht gezogen werden.

Dadurch ist es notwendig, neben der üblichen Serologie Liquorproben auf VZV DNS und anti-VZV IgG und IgM Antikörper zu untersuchen. (Birlea, Arendt, Schmidt, & al., 2011)

Die vorliegende Arbeit zeigt Ergebnisse, die klinische, serologische und liquordiagnostische Daten hinsichtlich einer HIV- und VZV-Infektion enthalten. Die Zostergruppe wurde anhand einer sicheren Infektion mit beiden Viren sowie dem klinischen Auftreten eines Herpes Zoster ausgewählt, die Vergleichsgruppe entsprechend wichtigen möglichen Störfaktoren wie Geschlecht, Alter, Risikogruppe (vorherrschend Homosexuelle) und Infektionsdatum, sowie dem klinischen Fehlen eines Herpes Zoster.

Alle nicht HIV-assoziierten Demenzformen galten als Ausschlusskriterium dieser Arbeit.

In dieser Studie wurde das klinische, serologische und liquordiagnostische Bild von HIV-Infizierten Patienten mit dem von HIV/VZV-koinfizierten Patienten im Hinblick auf die Entwicklung einer HIV-assoziierten Demenz verglichen.

Weiterhin wurden die koinfizierten Patienten mittels Nachweis von oligoklonalen Banden und Varizella Zoster spezifischen Antikörpern im Liquor auf eine ZNS Affektion durch Varizella Zoster untersucht. Hieraus wurde der antikörperspezifische Index errechnet, bei dem es sich um den sensitivsten Entzündungsparameter der Liquordiagnostik bisher handelt. (Felgenhauer & Reiber, 1992)

Die Auswertung der klinischen Untersuchungsdaten zeigte, dass 33 HIV/VZV-koinfizierte Patienten eine HIV-assoziierte Demenz entwickelten, wogegen nur 13 alleinig HIV-infizierte Patienten eine solche zeigten.

Es stellte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang dar.

Hieraus kann geschlossen werden, dass durch die Koinfektion mit dem VZ-Virus die Wirkung der HI-Viren auf das menschliche Gehirn verstärkt und die Wahrscheinlichkeit, eine HIV-assoziierte Demenz zu entwickeln erhöht wird. Dieses Ergebnis wird unterstützt von vorangegangenen, weiter oben erwähnten Studien, die eine Transaktivierung von HIV durch VZV zeigten. (Gendelman, Phelps, Feigenbaum, & al., 1986; Nagpal & Ostrove, 1991; de Maisieres, Baudoux-Tebache, Merville, & al., 1998; Rando, Pellet, Luciw, & al., 1987)

Um die Ursache für dieses Verhalten der Viren eingrenzen zu können, wurden die Patienten im Hinblick auf infektiologische und inflammatorische Parameter untersucht.

Es zeigte sich, dass die HIV/VZV-koinfizierten Patienten statistisch signifikant weniger CD4+ Zellen im Blut aufwiesen als die Patienten der Vergleichsgruppe. Hinsichtlich der HI-Viruslast ergab sich lediglich eine statistisch nicht-signifikante Tendenz zu höheren Zahlen bei den HIV/VZV-koinfizierten Patienten bedingt durch die große Streuung der Viruslastwerte innerhalb der Gruppen.

Insgesamt zeigte sich die Verteilung der CDC-Stadien – diese ergeben sich aus klinischen Symptomen und CD4+ Zellzahl – hinsichtlich der HIV/VZV-koinfizierten Patienten im Vergleich zu den lediglich HIV-infizierten Patienten in Richtung der schwereren Krankheitsstadien verschoben.

Auch diese Ergebnisse stützen den Hinweis auf eine Interaktion und folgende Genexpressionserhöhung des HI- durch das VZ-Virus.

Eine Amplifikation der HI-Virus-Replikation und -Virulenz könnte niedrigere CD4-Zellzahlen und dadurch eine opportunistische Infektion begünstigen.

Es könnten jedoch die niedrigeren CD4-Zellzahlen sowie die damit verbundenen, insgesamt schwereren HIV-Erkrankungen eine mögliche Fehlerquelle sein.

Da eine HIV-assoziierte Demenz häufiger bei Patienten in höheren CDC Stadien auftritt, könnte eine Häufung der Demenz innerhalb der Zoster-Gruppe ihren Ursprung in eben diesen haben.

Hiergegen kann das Argument angeführt werden, dass eine HIV-assoziierte

Demenz selbst das CDC-Stadium C definiert und somit eine Gruppe, in der mehr demente Patienten inbegriffen sind, automatisch mehr Patienten in höheren CDC Stadien beinhalten muss. Weiterhin definiert ein rezidivierender oder über mehrere Dermatome auftretender Herpes Zoster das Stadium B. Dies verschiebt ebenfalls studienbedingt die CDC Stadien der Zostergruppe hin zu höheren Stadien.

Um die Zahlen des als Gegenstand dieser Studie betrachteten Auftretens eines Herpes Zoster sowie der HIV-assoziierten Demenz nicht zu verfälschen, wurden die Patientengruppen hinsichtlich der CDC-Stadien nicht miteinander gematcht. Beide klinische Phänomene beeinflussen die CDC-Zahlen direkt. Würde man also beide Gruppen mit gleichen CDC-Stadien vergleichen, wären möglicherweise künstlich Fälle von HIV-assoziiierter Demenz aus der Zostergruppe entfernt und innerhalb der Vergleichsgruppe hinzugefügt worden.

Es wurde weiterhin versucht festzustellen, inwieweit die Koinfektion mit beiden Viren sich auf die Varizella Zoster Aktivität im Gehirn auswirkt.

Hierzu wurden Varizella Zoster spezifischer Antikörperindex (ASI), oligoklonale Bandenmuster und Zellzahl aus dem Liquor der HIV/VZV-koinfizierten Patienten untersucht.

Es war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen an Demenz Erkrankten und nicht dementen Patienten innerhalb der Gruppe festzustellen. Tendenziell war sogar eine geringere intrathekale Antikörpersynthese bei den dementen Patienten zu sehen.

Hingegen ließ sich ein signifikanter Unterschied im Hinblick auf die HIV-Liquorviruslast feststellen. Diese war bei den an Demenz erkrankten Patienten um mehr als das Dreifache höher.

Dieses Ergebnis gibt einen Hinweis darauf, dass eine Reaktivierung von VZV die Aktivität des HI-Virus amplifiziert und es somit öfter zu einer Demenzentwicklung kommt.

Weiterhin konnten Studien zeigen, dass eine Koinfektion mit beiden Viren längere und komplikationsträchtigere Verläufe einer Herpes Zoster Erkrankung bedingen. (Chrétien, Bélec, & al., 1997; Sharvadze, Tsertvadze, & al., 2006; Sharvadze, Tsertsvadze, & al., 2006)

Daher könnte geschlussfolgert werden, dass die einer hypothetisch stärkeren VZV Inflammation normalerweise folgende, höhere intrathekale

Antikörpersynthese und höhere Zellzahl durch die höhere Aktivität des HI-Virus gehemmt wird und somit weiterhin auf gleichem Niveau wie ohne Koinfektion liegt.

In dieser Studie nicht berücksichtigt wurde der Einfluss einer hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) auf mögliche interaktive Prozesse zwischen dem HI- und dem VZ-Virus hinsichtlich einer HIV-assoziierten Demenz. Weitere Studien sollten sich mit dieser Konstellation befassen, da wie oben erwähnt, einige Studien die Bedeutung von Varizella Zoster im Rahmen eines Immune Restoration Disease erwähnen. (Prince, Mathiot, Krueger, & al., 2001; Prince, Mudroch, Argarwal, & al., 2009) Ebenso könnten therapeutische Anforderungen durch die Koinfektion und vor allem Reaktivierung des Herpes-Zoster-Virus näher und konkreter bestimmt werden, vor allem da trotz einer effektiven HAART Herpes Zoster weiterhin eine häufige Komplikation unter HIV-infizierten Patienten darstellt und das Risiko asymptomatischer Virusausscheidung nicht gesenkt werden konnte. (Levin, Anderson, Seage, & al., 2009; Wang, Yepes, Danaher, & al., 2010)

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass diese Arbeit einen Hinweis darauf gibt, dass durch eine Interaktion zwischen dem Humanen Immundefizienz Virus und dem Varizella Zoster Virus das Auftreten einer HIV-assoziierten Demenz begünstigt werden könnte.

Es ist wichtig, in weiteren Studien die Art und den Mechanismus dieser vermuteten Interaktion klinisch und molekulargenetisch näher zu erforschen, sowie die Replikations- und Genexpressionsrate des HI-Virus bei Interaktion mit dem Varizella Zoster Virus zu quantifizieren und vice versa.

Auch der Einfluss der hochaktiven antiretroviralen Therapie auf mit HIV und VZV-koinfizierte Patienten sollte untersucht werden, um mögliche Konsequenzen auf die aktuellen Therapieleitlinien zu erfassen.

6. Literaturverzeichnis

A:

Alfandari, S., Mouton, Y., Valette, M., & al., e. (1997). Impact of protease inhibitors on AIDS-defining events and hospitalizations in 10 French AIDS reference centres. *Fédération National des Centres de Lutte contre le SIDA. AIDS*, 11 (12), S. F101-105.

Amile-Lefond, Kleinschmidt-DeMasters, & al., e. (1995). The vasculopathy of varicella-zoster virus encephalitis. *Ann. Neurol.*, 37, S. 784-790.

Ammann, A., Cowman, M., & a., e. (1983). Acquired immunodeficiency in an infant: possible transmission by means of blood products. *Lancet.*, 1 (8331), S. 956-958.

Andersson, M., Alvarez-Cermeno, J., Bernardi, G., & al., e. (1994). Cerebrospinal Fluid in the Diagnosis of Multiple Sclerosis: A Consensus Report. *J Neurol Neurosurg Psychiat*, 57, S. 897-902.

Antinori, A., Arendt, G., Becker, J., & al., e. (2007). Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology*, 69 (18), S. 1789-1799.

Appelbaum, M., Rachelson, & al., e. (1953). Varicella encephalitis. *Am J. Med.*, 5, S. 223-230.

Aquaro, S., V, S., Rogna, L., & al., e. (2008). HIV-1 associated dementia during HAART therapy. *Recent Pat CNS Drug Discov.*, 3 (1), S. 23-33.

Arendt, G., Hefter, H., Elsing, C., & al., e. (1990). Motor dysfunction in HIV-infected patients without clinically detectable central-nervous deficit. *J Neurol*, 237 (6), S. 362-368.

Armstrong-James, D., Stebbing, J., & al., e. (2010). Clinical outcome in resistant HIV-2 infection treated with raltegravir and maraviroc. *Antiviral Res.*, 86 (2), S. 224-226.

Aronow, H., Weston, A., & al., e. (2008). Effects of coinfection with HIV and hepatitis C virus on the nervous system. *AIDS Read*, 18 (1), S. 43-48.

B:

Becker, J., Sanchez, J., Dew, M., & al., e. (1997). Neuropsychological abnormalities among HIV-infected individuals in a community-based sample. *Neuropsychology*, 11 (4), S. 592-601.

Birlea, M., Arendt, G., Schmidt, C., & al., e. (2011). Subclinical reactivation of varicella zoster virus in all stages of HIV infection. *J Neurol Sci*, 304, S. 22-24.

C:

Cameron, D., Health-Chiozzi, M., & al., e. (1998). Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. The Advanced HIV Disease Ritonavir Study Group. *Lancet* , 351 (9102), S. 543-549.

Centers for Disease Control and Prevention. (10. Dezember 1999). Guidelines for national human immunodeficiency virus case surveillance, including monitoring for human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. *MMWR Recomm Rep.* , 48 (RR-13), S. 1-27; 29-31.

Centers for Disease Control and Prevention. (1996). Prevention of varicella recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* , 45, S. 1-36.

Centers for Disease Control and Prevention. (18. Dezember 1993). revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Recomm Rep.* , 41 (RR-17), S. 1-19.

Chermann, J., Barré-Sinoussi, F., & al., e. (1983). Isolation of a new retrovirus in a patient at risk for acquired immunodeficiency syndrome. *Antibiot Chemother* , 32, S. 48-53.

Chrétien, F., Bélec, L., & al., e. (1997). Central nervous system infection due to varicella zoster virus in AIDS. *Ach Anat Cytol Pathol.* , 45 (2-3), S. 142-152.

Committee on Infectious Diseases; American Academy of Pediatrics. (1995). Recommendations for the use of live attenuated varicella vaccine. *Pediatrics* , 95, S. 791-796.

CONCORDE-Coordinating-Committee. (1994). Concorde: MRC/ANRS randomised double-blind controlled trial of immediate and deferred zidovudine in symptom-free HIV infection. *Lancet* , 343 (8902), S. 871-881.

Corral, I., Quereda, C., & al., e. (2003). Neurological complications of varicella-zoster virus in human immunodeficiency virus-infected patients: changes of prevalence and diagnostic utility of polymerase chain reaction in cerebrospinal fluid. *9* (1), S. 129-135.

Cysique, L., Maruff, P., Darby, D., & al., e. (2006). The Assessment of cognitive function in advanced HIV-1 infection and AIDS dementia complex using a new computerised cognitive test battery. *Arch Clin Neuropsychol.* , 21 (2), S. 185-194.

D:

de Maisieres, P., Baudoux-Tebache, L., Merville, M., & al., e. (1998). Activation of the human immunodeficiency virus long terminal repeat by varicella-zoster virus IE4 protein requires nuclear factor-kappaB and involves both the amino-terminal and the carboxyl-terminal cysteine-rich region. *J Biol Chem* , 273 (22), S. 13636-13644.

Delta-Coordinating-Committee. (1996). Delta: a randomised double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV-infected individuals. Delta coordinating committee. *Lancet* , 348 (9023), S. 283-91.

Dore, G., McDonald, A., Li, Y., & al., e. (2003). Marked improvement in survival following AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* , 17 (10), S. 1539-1545.

Dworkin, R., Johnson, R., & al., e. (2007). Recommendations for the management of herpes zoster. *Clin Infect Dis* , 44 (1), S. 1-26.

E:

Eron, J., Young, B., Cooper, D., & al., e. (2010). Switch to a raltegravir-based regimen versus continuation of a lopinavir-ritonavir-based regimen in stable HIV-infected patients with suppressed viraemia (SWITCHMRK 1 and 2): two multicentre, double-blind, randomised controlled trials. *Lancet* , 375 (9712), S. 396-407.

F:

Felgenhauer, K., & Reiber, H. (1992). The diagnostic significance of antibody specificity indices in multiple sclerosis and herpes virus induced diseases of the nervous system. *Clin. Investig.* , 70 (1), S. 28-37.

Forghani, B., Nathalie, J., Schmidt, & Dennis, J. (1978). Antibody Assays for Varicella-Zoster Virus: Comparison of Enzyme Immunoassay with Neutralization, Immun Adherence Hemagglutination and Complement Fixation. *J Clin Microbiol.* , 8 (5), S. 545-552.

Furman, P., JA, F., St Clair, M., & al., e. (1986). Phosphorylation of 3'-azido-3'-deoxythymidine and selective interaction of the 5'-triphosphate with human immunodeficiency virus reverse transcriptase. *Proc Natl Acad Sci USA* , 83 (21), S. 8333-8337.

G:

Gatell, J., Katlama, C., Grinsztejn, B., & al., e. (2010). Long-term efficacy and safety of the HIV integrase inhibitor raltegravir in patients with limited treatment options in a Phase II study. *J Acquir Immune Defic Syndr* , 53 (4), S. 456-463.

Gendelman, H., Phelps, W., Feigenbaum, L., & al., e. (1986). Trans-activation of the human immunodeficiency virus long terminal repeat sequence by DNA viruses. *Proc Natl Acad Sci USA* , 83 (24), S. 9759-9763.

Gershon, A., Steinberg, S., & al., e. (1980). Varicella-zoster-associated encephalitis: detection of specific antibody in cerebrospinal fluid. *J. Clin. Microbiol.* , 12, S. 764-767.

Gershon, A., Steinberg, S., & al., e. (1980). Varicella-zoster-associated encephalitis: detection of specific antibody in cerebrospinal fluid. *J. Clin. Microbiol.* , 12, S. 764-767.

Gilden, D., Bennet, J., & al., e. (1998). The value of cerebrospinal fluid antiviral antibody in the diagnosis of neurologic disease produced by varicella-zoster virus. *J. Neurol. Sci.* , 59, S. 140-144.

Gilden, D., Cohors, R., Mahalingam, R., & al., e. (2010). Neurological disease produced by varicella zoster virus reactivation without rash. *Curr Top Microbiol Immunol* , 342, S. 243-253.

Gilden, D., Kleinschmidt-DeMasters, & al., e. (2000). Neurologic complications of the reactivation of varicella-zoster virus. *New England Journal med.* , 342, S. 635-645.

Gilden, D., Kleinschmidt-DeMasters, & al., e. (1996). Varicella-zoster virus, a cause of waxing and waning vasculitis. *Neurology* , 47, S. 1441-1446.

Gilden, D., Rozenman, Y., & al., e. (1987). Detection of variella-zoster virus nucleic acid in neurons of normal human thoracic ganglia. *Ann Neurol.* , 22, S. 377-388.

Gleby, M., Hoover, D., Tan, T., & al., e. (2004). Herpes zoster in women with ant at rist for HIV: data from the Women's interagency HIV study. *J Acquir Immun Defic Syndr* , 37, S. 1604-1609.

Glesby, M., Moore, M., Chaisson, R., & al., e. (1993). Herpes zoster in patients with advanced human immunodeficiency virus infection treated with zidovudine. *J Infect Dis* , 168, S. 1264-1268.

Gottlieb, M., Schroff, R., & al., e. (1981). Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *New England Journal Med.* , 305 (24), S. 1425-1431.

H:

Hammer, S., Katzenstein, D., & al., e. (1996). A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500 per cubic millimeter. AIDS clinical Trials Group Study 175 Study Team. *New England Journal Med.* , 335 (15), S. 1081-1090.

Harpaz, R., Ortega-Sanches, I., & al., e. (2008). Prevention of herpes zoster: recommendationd of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm. Rep.* , 57 (RR-5), S. 1-30.

Heaton, R., DB, C., Franklin, D. J., & al., e. (2010). HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral hterapy: CHARTER Study. *Neurology.* , 75 (23), S. 2087-2096.

Horten, R., Prince, & al., e. (1981). Multivocal varizella-zoster virus leukoencephalitis temporally remote from herpes zoster. *Ann. Neurol.* , 9, S. 251-266.

Hübl, U. D. (07. 03 2003). *Zellzahl in der Gehirn-Rückenmark-Flüssigkeit (=Liquor cerebrospinalis) - Übersicht*. Abgerufen am 09. 05 2012 von med4you: www.med4you.at/laborbefunde/lbef_zellzahl_liquor.htm

Hung, C., Hsiao, C., Wang, J., & al., e. (2005). Herpes zoster in HIV-1-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy: a prospective observational study. *J STD AIDS*, 16, S. 673-676.

Hyman, R., Ecker, J., & al., e. (1983). Varicella-zoster virus RNA in human trigeminal ganglia. *Lancet*, 2, S. 814-816.

J:

Janssen, R., Cornblath, D., Epstein, L., & al., e. (1991). Nomenclature and research case definitions for neurologic manifestations of human immunodeficiency virus-type 1 (HIV-1) infection. *Neurology*, 41, S. 778-785.

Janssen, R., Cornblath, D., Epstein, L., & al., e. (1991). Nomenclature and research case definitions for neurologic 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 (6), S. 778-785.

K:

Koskiniemi, M., Piiparinen, H., & al., e. (2002). Acute central nervous system complications in varicella zoster virus infections. *Journal of clinical Virology*, 25 (3), S. 293-301.

Koskiniemi, M., Rantalaiho, T., Piiparinen, H., & al., e. (2001). Infections of the central nervous system of suspected viral origin: a collaborative study from Finland. *J Neurovirol.*, 7 (5), S. 400-408.

Küper, M., Rabe, K., & al., e. (2011). Structural gray and white matter changes in patients with HIV. *J Neurol.*, 258 (6), S. 1066-75.

L:

Lane, H., Siegel, J., & al., e. (1984). Use of interleukin-2 in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *J Biol Response Mod.*, 3 (5), S. 512-516.

Levin, M., Anderson, J., Seage, G. 3., & al., e. (2009). Short-term and long-term effects of highly active antiretroviral therapy on the incidence of herpes zoster in HIV-infected children. *J Acquir Immune Defic. Synd.*, 50 (2), S. 182-191.

Lindl, K., Marks, D., & al., e. (2010). HIV-associated neurocognitive disorder: pathogenesis and therapeutic opportunities. *J Neuroimmune Pharmacol.*, 5 (3), S. 294-309.

Liner, K. 2., Ro, M., & Robertson, K. (2010). HIV, antiretroviral therapies and the brain. *Curr HIV/AIDS Rep.*, 7 (2), S. 85-91.

Ljungman, P., Lönnqvist, B., & al., e. (1986). Clinical and subclinical reactivations of varicella-zoster virus in immunocompromised patients. *J Infect Dis.* , 153 (5), S. 840-847.

M:

Mahalingam, R., Wellisch, M., & al., e. (1990). Latent varicella-zoster virus DNA in human trigeminal and thoracic ganglia. *N Engl J Med* , 323, S. 627-631.

Masur, H., Michelis, M., & al., e. (1981). An outbreak of community-acquired *Pneumocystis carinii* pneumonia: initial manifestation of cellular immune dysfunction. *New England Journal Med.* , 305 (24), S. 1431-1438.

McNulty, A., Li, Y., Radtke, U., & al., e. (1997). Herpes zoster and the stage and prognosis of HIV-1 infection. *Genitourin Med* , 73, S. 467-470.

Mercader, M., Nickoloff, B., & Foreman, K. (2001). Induction of human immunodeficiency virus 1 replication by human herpesvirus 8. *Arch Pathol Lab Med.* , 125 (6), S. 785-789.

Mertelsmann, R., Welte, K., & al., e. (1984). Treatment of immunodeficiency with interleukin-2: initial exploration. *J Biol Response Mod.* , 3 (5), S. 483-490.

N:

Nagpal, S., & Ostrove, J. (1991). Characterization of a potent varicella-zoster virus-encoded trans-repressor. *J Virol* , 65 (10), S. 5289-5296.

Nakashima, H., Matsui, T., & al., e. (1986). Inhibition of replication and cytopathic effect of human T cell lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus by 3'-azido-3'-deoxythymidine in vitro. *Antimicrob Agents Chemother.* , 30 (6), S. 933-937.

Navia, B., & Price, R. (1987). The acquired immunodeficiency syndrome dementia complex as the presenting or sole manifestation of human immunodeficiency virus infection. *Ach Neurol.* , 44 (1), S. 65-69.

Nozza, S., Galli, L., F, V., & al., e. (2010). Raltegravir, maraviroc, etravirine: an effective protease inhibitor and nucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing regimen for salvage therapy in HIV-infected patients with triple-class experience. *AIDS* , 24 (6), S. 924-928.

P:

Plotkin, S., Stein, S., & al., e. (1977). Attempts to recover varicella virus from ganglia. *Ann Neurol* , 2, S. 249-249.

Prince, P., Mathiot, N., Krueger, R., & al., e. (2001). Immune dysfunction and immune restoration disease in HIV patients given highly active antiretroviral therapy. *J Clin Virol.* , 22 (3), S. 279-287.

Prince, P., Mudroch, D., Argarwal, U., & al., e. (2009). Immune restoration diseases reflect diverse immunopathological mechanisms. *Clin Microbiol. Rev.* , 22 (4), S. 651-663.

R:

Rando, R., Pellet, P., Luciw, P., & al., e. (1987). Transactivation of human immunodeficiency virus by herpesviruses. *Oncogene* , 1 (1), S. 13-18.

Reiber, H. (2005). Liquordiagnostik. In P. Berlit, *Klinische Neurologie* (S. 151). Heidelberg: Springer Verlag.

Reiber, H., & Lange, P. (1991). Quantification of virus-specific antibodies in cerebrospinal fluid and serum: sensitive and specific detection of antibody synthesis in brain. *Clin Chem* , 37 (7), S. 1153-1160.

Reiber, H., & Lange, P. (1991). Virus-spezifische Antikörper in Liquor und Serum . ELISA-Analytik und Auswertung mittels. *Lab. Med.* , 15, S. 204-207.

Reiber, H., & Peter, J. (2001). Cerebrospinal fluid analysis – disease-related data patterns and evaluation programs. *J Neurol Sci* , 184, S. 101-122.

Reiber, H., Otto, M., Trendelenburg, C., & Womek, A. (2001). Reporting cerebrospinal fluid data – knowledge base and interpretation software. *Clin Chem Lab Med* , 39, S. 324-332.

Reynolds, M., Kruszon-Moran, D., Jumaan, A., Schmidt, D., & McQuillan, G. (11-12 2010). Varicella seroprevalence in the U.S.: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2004. *Public Health Rep* , 6 (125), S. 860-869.

S:

Sacktor, N., Bacellar, H., Hoover, D., & al., e. (1996). Psychomotor slowing in HIV infection: a predictor of dementia, AIDS and death. *J Neurovirol.* , 2 (6), S. 404-410.

Seward, J., Watson, B., Peterson, C., & al., e. (2002). Varicella disease after introduction of varicella vaccine in the United States. *JAMA* , 287, S. 606-611.

Sharvadaze, L., Tsertsvadze, T., & al., e. (2006). Peculiarities of herpes zoster in immunocompetent and immunocompromised hosts. *Georgian Med News* (141), S. 50-53.

Sharvadze, L., Tsertvadze, T., & al., e. (2006). HIV prevalence among high risk behavior group persons with herpes zoster infection. *Georgian Med News* , 132, S. 60-64.

Singer, E., Valdes-Sueiras, M., & al., e. (2010). Neurologic presentations of AIDS. *Neurol Clin.* , 28 (1), S. 253-275.

Strand, O. (1982). Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) in homosexual men--a new public health concern. *NIPH Ann.* , 2, S. 41-49.

Strauss, S., Oxman, M., & al., e. (2008). Varicella and herpes Zoster. (K. Wolff, L. Goldsmith, S. Katz, B. Gilchrest, A. Paller, & D. Leffell, Hrsg.) *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine* , 7, S. 1885-1898.

U:

UNAIDS Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. (2009). *UNAIDS Country Responses*. Abgerufen am 29. Dezember 2009 von <http://www.unaids.org/en/CountryResponses/Countries/default.asp>

UNAIDS. (2009). UNAIDS Report on the global AIDS Epidemic. *WHO Library Cataloguing-in-Publication* .

UNAIDS. (2010). UNAIDS Report on the global AIDS Epidemic. *WHO Library Cataloguing-in-Publication Data* , S. 21.

V:

Veenstra, J., von Praag, R., Krol, A., & al., e. (1996). Complications of varicella zoster virus reactivation in HIV-infected homosexual men. *AIDS* , 10, S. 393-399.

Verma, A., Singh, U., & al., e. (2010). Contribution of CNS cells in NeuroAIDS. *J Pharm Bioallied Sci.* , 2 (4), S. 300-306.

W:

Wang, C., Yepes, L., Danaher, R., & al., e. (2010). Low prevalence of varicella zoster virus and herpes simplex virus type 2 in saliva from human immunodeficiency virus-infected persons in the era of highly active antiretroviral therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Radiol Endod.* , 109 (2), S. 232-237.

Whiteley, R., Weiss, H., & al., e. (1996). Acyclovir with and without prednisone for the treatment of herpes zoster: a randomized, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* , 125, S. 376-383.

Wood, M., Johnson, R., & al., e. (1994). A randomized trial of acyclovir for 7 days or 21 days with and without prednisolone for treatment of acute herpes zoster. *New England Journal Med.* , 330, S. 896-900.

Y:

Yachon, R., Berg, G., & al., e. (1987). Response of human-immunodeficiency-virus-associated neurological disease to 3'-azido-3'-deoxythymidine. *Lancet.* , 1 (8525), S. 132-135.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Christian Schmidt,
geb. am 30.04.1984 in Hilden
ledig, keine Kinder

Schulbildung

1990-1994 Grundschule zur Verlach, Hilden
1995-2004 Helmholtz Gymnasium, Hilden
2004 Abitur

Hochschulstudium

2004 Krankenpflegepraktikum, St. Lukas Klinik Solingen-Ohligs
2004-2010 Studium der Humanmedizin
 (Heinrich-Heine Universität Düsseldorf)
2006 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
2007-2009 Famulaturen:
 St. Lukas Klinik Solingen-Ohligs, Allgemeinchirurg. Klinik
 Sana Krankenhaus Gerresheim, Plast.-Chirurg. Klinik
 Universitätsklinikum Düsseldorf, Neurolog. Klinik
 Universitätsklinikum Düsseldorf, Neurochirurg. Klinik
 St. Joseph Krankenhaus Hilden, Med. Klinik
2009-2010 Praktisches Jahr: Sana Krankenhaus Düsseldorf-Benrath,
 Chirurg. Klinik, Gynäkolog. Klinik und Medizinische Klinik
2010 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Approbation als Arzt
2011 Doktorarbeit mit Thema „Chronische zentralnervöse Infektion
 mit Varizella Zoster Virus – ein Kofaktor für die Entwicklung
 einer HIV-assoziierten Demenz?“ bei Frau Prof. Arendt, UKD

Berufstätigkeit

Ab 2011 Assistenzarzt des Städt. Klinikum Solingen
 Allgemein- und Viszeralchirurgische Klinik

Praktische Tätigkeiten

2000/02 Teilnahme an Jugend Forscht, Titel der Arbeiten:
 „Macht Rohkost krank?“ „Chemoanalyse mit Sofortbildtechnik“
2007, 2008 ehrenamtliche Teilnahme am Projekt „Teddybären-
 krankenhaus“ der Universität Düsseldorf
2008-2009 Tätigkeit als studentische Hilfskraft im Trainingszentrum für
 ärztliche Fähigkeiten der Universität Düsseldorf als Nahtkurs-
 Tutor

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich folgenden Personen meinen besten und aufrichtigsten Dank aussprechen:

Frau Professor Gabriele Arendt für die Ermöglichung dieser Dissertation und die hervorragende, geradlinige und schnelle Unterstützung.

Marius Birlea, MD für die gute, internationale Zusammenarbeit, Durchführung der Liquordiagnostik und Veröffentlichung von Teilen meiner Arbeit.

Professor Ortwin Adams für die freundliche Bereitstellung serologischer Untersuchungsergebnisse sowie die Übernahme des Korreferats.

Professor Ulrich Germing für die Übernahme der Drittprüferschaft.

Herrn Eser Orhan für die strukturierte und freundliche Zusammenarbeit und Hilfe bei der statistischen Auswertung der Untersuchungsergebnisse.

Frau Martina Justen für das Gegenlesen meiner Dissertation und die anregenden Diskussionen bezüglich Form und Inhalt.

Meinen Kommilitonen, insbesondere Herrn Goldstein, Herrn Hansen und Frau Hausmann, die mir mit Rat und Tat bezüglich Form, Struktur und Literaturrecherche dieser Arbeit zur Seite standen.

Weiterhin möchte ich meinen Eltern danken, die mir das Studium der Humanmedizin und die Anfertigung dieser Promotionsarbeit ermöglichten.

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.