

**Zentrum für Innere Medizin und Neurologie der
Heinrich – Heine - Universität,
Düsseldorf
Neurologische Klinik
(Leiter Prof. Dr. med. Hans-Peter Hartung), Düsseldorf**

**Subklinische Beteiligung des zentralen Nervensystems bei
HIV-Infizierten und AIDS-Patienten im Zeitalter der
hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART)
- eine Sechsjahresanalyse -**

Dissertation

**Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der Medizinischen
Fakultät der Heinrich - Heine - Universität Düsseldorf**

**vorgelegt von
Tina Thumm
2006**

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

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Wolfgang H. M. Raab
Dekan

Referent: Prof. Dr. Arendt
Korreferent: PD Dr. Neuen-Jakob

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
- Entdeckung eines neuen Virus.....	1
- Struktur und Aufbau des HI-Virus.....	2
- Morphologie des HI-Virus.....	2
- Replikationsvorgang des HI-Virus.....	3
2. Das HI-Virus und seine Bedeutung in der Neurologie.....	5
- Neuropathogenese	5
- Primär HIV-bedingte Erkrankungen des Nervensystems.....	6
- Opportunistische Infektionen des Nervensystems.....	6
- Tumoren des zentralen Nervensystems bei AIDS.....	8
- Zerebrovaskuläre Störungen.....	9
3. Therapieoptionen – von 1981 bis heute.....	11
- Rückblick.....	11
- Beginn der Ära der antiretroviralen Kombinationstherapie.....	11
- Die hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART) und ihre Auswirkungen auf den klinischen Verlauf der HIV-Infektion.....	12
- Antiretrovirale Substanzen und ihre Wirkungsweise.....	13
- HAART und das Problem der Nebenwirkungen.....	16
4. Fragestellung.....	20
5. Methodik.....	21
- Darstellung der Langzeitstudie.....	21
- Darstellung der motorischen Testserie.....	25
- Darstellung der Untersuchungsreihe.....	26
- Statistische Bearbeitung.....	28
6. Statistische Auswertung.....	29
- Die interferenzstatistische Auswertung.....	29
- Anwendung auf die aktuelle Arbeit.....	29
7. Ergebnisse.....	31
- Kontraktionszeit links.....	31
- Kontraktionszeit rechts.....	34

- MRAM, most rapid alternating movements, links.....	36
- MRAM, most rapid alternating movements, rechts.....	39
- Viruslast.....	41
- Ergebnisse der Tests zwischen Gruppe 1 und der Kontrollgruppe	42
- Zusammenfassung der Ergebnisse.....	44
8. Diskussion.....	45
9. Zusammenfassung.....	48
10. Literaturverzeichnis.....	50
11. Lebenslauf.....	59

1. Einleitung:

Entdeckung eines neuen Virus:

Zaire 1959, die heutige Republik Zentralafrikas, war die Stätte, in der, wie man mittlerweile herausgefunden hat, die älteste gesicherte „human immunodeficiency virus“-Infektion, kurz HIV-Infektion, stattfand. Anhand von virologischen und serologischen Daten, lässt sich dies laut Robert-Koch-Institut rekonstruieren. Man geht davon aus, dass die Infektion mit HIV ursprünglich eine Zoonose war, die vom Affen auf den Menschen übertragen wurde. Es wurden dabei wahrscheinlich SIV-Varianten (simian immunodeficiency virus) vom Schimpansen auf den Menschen übertragen (Center for Disease Control 2001; Robert Koch Institut). Man kann davon ausgehen, dass HIV-1 vom Menschenaffen (Schimpansen) und HIV-2 von anderen Affen (z.B. Halsbandmangaben) auf den Menschen übertragen wurde.

1980 gelang es einer Gruppe von Wissenschaftlern um Robert Gallo, ein menschliches Retrovirus aus einem aggressiven Haut-T-Zell-Lymphom nachzuweisen (R. Gallo et al., 1983). Sie nannten dieses Virus: Human-T-Lymphotropic Virus Type 1 (HTLV-1). Nur kurze Zeit später wurde ein zweites, engverwandtes Virus, das HTLV-2 entdeckt, welches aus dem Serum eines Patienten mit einer Haarzell-Leukämie isoliert wurde. Man fand sehr schnell heraus, dass HTLV-1 die Ursache für einige Erkrankungen war, deren Pathogenese bisher unbekannt war. Die Pathogenität von HTLV-2 ist allerdings noch nicht nachgewiesen.

1981 wurde von M.S. Gottlieb erstmalig über eine erworbene Immunschwäche, die bei homosexuellen Männern auftrat, und mit einigen anderen Erkrankungen, wie z.B. der Pneumocystis carinii Pneumonie, assoziiert schien, berichtet (Gottlieb et al., 1981). Nachdem man bei allen Patienten kreuzreaktive Antikörper gegen HTLV-1-Proteine feststellte, zeigte sich, dass ein drittes, bis dahin noch völlig unbekanntes Retrovirus die Ursache sein musste.

1983 gelang es sowohl Mitarbeitern um L. Montagnier als auch der Forschungsgruppe um R. Gallo, ein T-lymphotrophes Retrovirus zu isolieren. Anfänglich wurde das neue Retrovirus als Lymphadenopathie-Virus (LAV) bzw. HTLV-3 bezeichnet. Grund hierfür war die Feststellung, dass sowohl das neue Virus als auch die zuvor gefundenen HTLV-1- und -2-Varianten in eine große Familie von T-lymphotrophen Viren gehören, die über eine horizontale Transmission vererbt werden (Barre-Sinoussi et al., 1983).

Bald darauf konnte gezeigt werden, dass das LA-Virus einen zytotoxischen Effekt besaß, und über einen CD4+-Zell-Tropismus verfügte, somit also als Ursache des neuen Krankheitsbildes „acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)“, in Frage kam (Montagnier et al., 1984).

Struktur und Aufbau des HI-Virus:

Das HI-Virus gehört in die Gruppe der Retroviren. Dies sind RNS-Viren, die als Besonderheit ein spezielles Enzym, die „reverse Transkriptase“ besitzen. Dieses Enzym befähigt das Virus, nach einer Infektion, die virale Ribonukleinsäure (RNS) in Desoxyribonukleinsäure (DNS) „revers“ umzuschreiben.

Eine Subfamilie der Retroviren sind die Lentiviren, zu denen das HI-Virus gehört. Infektionen durch Lentiviren zeigen einen charakteristischen Verlauf. Sie führen in der Regel zu einer Chronifizierung der Infektion und zeigen eine lange klinische Latenzphase, es kommt häufig zu persistierenden Virämien, und die Infektionen gehen häufig mit einer Beteiligung des zentralen Nervensystems (ZNS) einher.

Serologisch und genetisch kann man die HI-Viren in zwei Typen aufteilen, HIV-1 und HIV-2. HIV-1 ist der weltweit häufigste Typ, den man noch in die Gruppen M, N und O unterteilen kann. Diese wiederum werden dann in viele weitere Subtypen differenziert.

HIV-2 unterteilt man in die Subtypen A-F. Es hat seinen Ursprung hauptsächlich in Westafrika. Allerdings findet man auch einige Fälle in Europa und Amerika.

Der häufigste Subtyp in Europa, Amerika und Australien ist der Subtyp B der Gruppe M des HIV-1.

Hinsichtlich des Verlaufs geht man davon aus, dass HIV-1 und HIV-2 gleichsinnig pathogen sind.

Morphologie des HI-Virus:

Das ca. 100 nm große HI-Virus besteht aus einer Lipoproteinhülle mit 72 etwa 10 nm großen envelope-Glykoproteinen und einem externen Anteil, gp120 und gp41 als Transmembranproteine. Sowohl gp120 als auch gp41 spielen eine große Rolle in der Bindung und Fusion des Virions an die Zielzelle. Die Virushülle enthält außerdem verschiedene Proteine der Wirtszelle wie z.B. HLA-Klasse-1 und -2 Moleküle sowie Adhäsionsproteine. Im Innern, umgeben von einer inneren Membran, befindet sich ein Ikosaeder-förmiges Nukleosid, welches sowohl die reverse Transkriptase als auch das p24-Kapsid-Antigen, welches zwei RNS Genome von je ca. 10 Kb bindet, enthält. Zusätzlich enthält das Virus auch andere Enzyme, die für die Vermehrung benötigt werden, wie z.B. die Integrase p32 und die Protease p11 (Gelderblom et al., 1993).

Als replikationskompetentes Retrovirus besitzt das HI-Virus im Wesentlichen drei Gene: gag (group antigen), pol (polymerase) und env (envelope). Das Gen „pol“ codiert die reverse Transkriptase, die anderen beiden Gene „gag“ und „env“ codieren für virale Struktur- und Kernproteine wie z.B. für das Nukleokapsid oder für Glykoproteine der Virushülle (Wong-Staal et al., 1991). Der klassische Aufbau eines HIV-Genoms sieht wie folgt aus: 5`LTR-gag-pol-env-LTR 3`, wobei LTR für long terminal repeat steht und bei der Integration des Virus mit der zellulären DNS in Verbindung steht.

Zusätzlich kommen noch sechs weitere Gene bei HIV-1 vor: tat, ref, nef, vpr, vpu und vif. Sie werden als akzessorische Gene bezeichnet, da sie für die in vitro Virusreplikation nicht unbedingt erforderlich sind.

Tat und rev sind regulatorische Proteine, die unter anderem die Transkription von HIV-DNS in RNS stimulieren.

Nef ist auch ein regulatorisches Protein, das allerdings für die Herunterregulation von CD4-Rezeptoren und von HLA-Klasse-1-Antigenen an der Oberfläche infizierter Zellen zuständig ist (Aiken et al., 1994; Collins et al., 1998). Außerdem zeigen Studien, dass ein intaktes nef-Gen für eine hohe Virusreplikation und die Progression der Erkrankung sorgt.

Vpr spielt eine große Rolle für die Virusreplikation in sich nicht teilenden Zellen wie z.B. den Makrophagen.

Vpu hat eine Bedeutung beim „budding“ des Virus. Darunter versteht man das Abscheiden des Virus aus der virusproduzierenden Zelle.

Das vif-Protein hat einen entscheidenden Einfluss auf die Morphogenese der Virionen und ist außerdem wichtig bei intrazellulären Transportvorgängen (Cullen et al., 1998).

Replikationsvorgang des HI-Virus:

1984 fanden einige Forschergruppen heraus, dass sowohl HIV-1 als auch HIV-2 und SIV einen Rezeptor benötigten, durch den es dem Virus ermöglicht wird, an die Zielzelle zu binden. Dieser primäre und notwendigste Rezeptor ist der CD4-Rezeptor (Dalglish et al., 1984; Klatzmann et al., 1984). CD4 ist ein 58 kDa schweres monomeres Glykoprotein, welches man auf der Oberfläche mehrerer Zelltypen findet. 60% aller T-Lymphozyten, T-Zellvorläuferzellen im Knochenmark und Thymus, Monozyten, Makrophagen, eosinophile Zellen, dendritische Zellen und Mikrogliazellen des ZNS tragen diesen Rezeptor an ihrer Oberfläche. Dadurch sind sie in Gefahr, durch ein HI-Virus infiziert zu werden.

Der Replikationszyklus des HI-Virus beginnt damit, dass das Transmembranprotein gp120 eine Bindung an einen CD4-Oberflächenrezeptor herstellt. Daraufhin kommt es zur Induktion konformationeller Veränderungen im Hüllprotein des Virus, was den Viruseintritt in die Zelle begünstigt (Bour et al., 1995).

Die Bindung von gp120 an CD4 löst noch einen zusätzlichen Effekt aus. Sie führt zu einer Aktivierung einer Signaltransduktionskette, die wiederum einen Apoptose-fördernden Effekt auf T-Zellen auslöst (Banda et al., 1992).

Wie Wissenschaftler feststellten, reichte der CD4-Rezeptor alleine nicht aus, um weitere Replikationsschritte in Gang zu bringen. Es wurde also schon früh vermutet, dass zusätzlich zu den CD4-Rezeptoren noch andere Rezeptoren benötigt wurden, um die Penetration in die Zielzelle zu vollenden, die so genannten Korezeptoren. Es wurde bald herausgefunden, dass hierfür chemotaktische Zytokine, kurz Chemokinrezeptoren, benötigt wurden.

Dadurch, dass es nach einer Bindung von gp120 an CD4 zu einer Konformationsänderung kommt, werden Epitope des Virus freigelegt, die nun ihrerseits in der Lage sind, mit den Chemokinen in Kontakt zu treten. Die wichtigsten Korezeptoren sind CCR5 und CXCR4. Es wurde bald darauf bekannt, dass CCR5 ein notwendiger Korezeptor bei monozytotropen (M-tropen) HIV-Isolaten war

(Deng et al., 1996; Doranz et al., 1996; Dragic et al., 1996); CXCR4 wurde als wichtiger Korezeptor bei T-Zelltropen (T-tropen) HIV-Isolaten charakterisiert (Feng et al., 1996).

Ein weiteres, wichtiges Protein, das eine große Rolle bei der Membranfusion spielt, ist gp41. Durch einen Mechanismus, der Ähnlichkeiten mit einer „Schnappfeder“, bzw. einer „Mausefalle“ hat, kommt es zur endgültigen Fusion der Virus- mit der Wirtszellmembran.

Nach der Membranfusion entleert sich der Viruskern in das Zytoplasma der Wirtszelle. Es beginnt nun der Schritt des „uncoatings“. Darunter versteht man die Proteolyse des Nukleosidkapsids, wonach sich die beiden RNS-Einzelstränge frei im Zytoplasma der Wirtszelle befinden. Es kommt daraufhin zu der Umschreibung der viralen RNS-Einzelstränge in provirale DNS mit Hilfe des viruseigenen Enzyms „Reverse Transkriptase“ (RT). Nach diesem Schritt liegt das HIV-Genom als nicht-integrierte, provirale Doppelstrang-DNS vor.

Dies alles kann sowohl in einer ruhenden als auch in einer aktivierten T-Zelle geschehen. Der Unterschied zwischen der Virusreplikation in einer ruhenden und einer aktivierten T-Zelle besteht darin, dass in einer ruhenden Zelle nur eine inkomplette HIV-DNS-Spezies synthetisiert wird. Erst die Aktivierung einer CD4-positiven T-Zelle ermöglicht die Integration der proviralen DNS in den zelleigenen Zellkern. Hierfür ist das virale Enzym Integrase nötig. Dies ist die Voraussetzung für die Synthese neuer Virionen (Zack et al., 1990).

Da die virale DNS nun Bestandteil der wirtszellulären DNS ist, profitiert die virale DNS von jeder weiteren Aktivierung der Wirtszelle. Sie macht sich die zelleigenen Enzyme zunutze, um über Transkription und Translation neue Virusbestandteile zu produzieren. Durch die Transkription entstehen einige regulatorische HIV-Proteine, die selber stimulierend auf die weitere Synthese und Ausreifung viraler Partikel wirkt. Die viralen Gene pol und gag formieren den Kern des neuen HI-Virus, das Gen env ist für die Ausbildung eines gp160-Präkursormoleküls verantwortlich. Durch die HIV-Protease entstehen dann die beiden Proteine gp120 und gp41. Die Spaltung sämtlicher Präkursormoleküle durch die HIV-Protease ist die Voraussetzung für die Ausknospung der infektiösen Partikel aus der Zelle. Dies wird auch als „budding“ bezeichnet, und führt letztendlich zur Entstehung neuer, infektiöser HI-Viren, und zum Untergang der CD4-positiven T-Lymphozyten. Pro Tag ist es möglich, auf diese Weise bis zu 40 Millionen neuer Viren zu produzieren.

Es muss aber nicht zwangsläufig zu der Ausknospung neuer Viren kommen. Latent infizierte, ruhende CD4+-Lymphozyten, die nicht-integrierte HIV-DNS enthalten, stellen neben Monozyten, Makrophagen und Zellen des ZNS wichtige langlebige Virusreservoirs dar (Chun et al., 1997).

Wichtig zu wissen ist noch, dass der ganze Replikationszyklus des HI-Virus keinem Reparaturmechanismus unterliegt. Durch die hohe Zahl der Replikationsvorgänge kann man nachvollziehen, dass die Replikation sehr fehlerträchtig ist und somit einer hohen Mutationsrate unterliegt, was wiederum verantwortlich ist für die hohe Anzahl der genetisch unterschiedlichen HIV-Varianten, auch als „Quasispezies“ bezeichnet.

2. Das HI-Virus und seine Bedeutung in der Neurologie:

Neuropathogenese:

Schon bald nachdem das HI-Virus entdeckt wurde, wurde 1983 erstmals, später dann auch 1986 publiziert, dass es in der Lage ist, nicht nur das Immunsystem zu schwächen, sondern auch Erkrankungen des Nervensystems hervorzurufen (Snider et al., 1983; Price et al., 1986). Man muss hierbei zwischen primär und sekundär Virus-assoziierten Erkrankungen unterscheiden. Primäre Erkrankungen sind direkt HIV-bedingt, wie z.B. die HIV-1-assoziierte Enzephalopathie, sekundäre Erkrankungen sind neurologische Manifestationen von opportunistischen Infektionen oder Neoplasien. Man weiß mittlerweile, dass das Virus sehr rasch nach Eintritt in einen Organismus in das Nervensystem eindringt. Dies muss aber nicht zwangsläufig zu Symptomen führen (Gabuzda et al., 1999). Das Virus kann über eine sehr lange Zeit persistieren, ohne Symptome zu provozieren. In mehr als 50% der Fälle kommt es im Laufe der Krankheit zu neurologischen Symptomen, bei 10% handelt es sich dabei um die klinische Erstmanifestation der Immunschwächeerkrankung.

Mittlerweile weiß man, dass infizierte Blutmakrophagen und Lymphozyten die Blut-Hirn-Schranke überwinden, und das Virus in das zentrale Nervensystem transportieren. Insbesondere Zellen neuronalen Ursprungs verfügen über den Mechanismus des „Maskierens“, der sie dazu befähigt, sich „als infiziert“ vor dem körpereigenen Immunsystem zu „verbergen“. Dies hängt mit Wechselwirkungen zwischen dem gp120 und dem CD4-Rezeptor sowie mit immunogenen Veränderungen an der Zelloberfläche zusammen (Corasaniti et al., 1998). Erst wenn die infizierten Zellen im Gehirn angekommen sind, setzen sie infektiöse Viruspartikel frei, die dann die Zellen vor Ort infizieren (Gabuzda et al., 1986; Fauci et al., 1988). Hierzu gehören hauptsächlich Makrophagen und Mikrogliazellen, doch auch Astrozyten (auch Makroglia genannt) und Endothelzellen können infiziert werden (Peudenier et al.; 1991).

1999 wurden auch nicht-aktive Teile des Virusgenoms in Neuronen nachgewiesen. Allerdings können die kleinen Mengen an Virusgenom, die in nur wenigen Neuronen nachgewiesen wurden, nicht ausreichen, um den Untergang einer so großen Zahl von Neuronen zu erklären, wie dies z.B. bei der HIV-1 assoziierten Enzephalopathie geschieht. In diesem Zusammenhang muss man auch die Astrozytenfunktion in Betracht ziehen. Durch die Infektion ändert sich deren Sezernierungsverhalten. Es kommt durch Ausschüttung neurotoxischer Zytokine zu einer weiteren Öffnung der Blut-Hirn-Schranke (Nottet et al., 1999), und somit zu einem Eindringen infizierter Zellen in den Liquorraum. Dies führt wiederum zu einer Freisetzung von infektiösen Viruspartikeln, welche dann Infektionen ortsständiger Mikrozyten und Astrozyten und somit eine Veränderung der Signaltransduktion zur Folge haben. Über noch unklare Schritte kommt es letztendlich zu einem irregulären Kalziumeinstrom in neuronale Zellen, was dann wiederum zum Absterben letzterer führt (Lipton et al., 1991; Köller et al., 2001)

Primär HIV-bedingte Erkrankungen des Nervensystems:

In den folgenden Abschnitten sollen die primär HIV-1-assoziierten klinischen Bilder vorgestellt werden.

HIV-1-assoziierte Enzephalopathie:

Die HIV-1-assoziierte Enzephalopathie ist eine 1986 erstmals beschriebene, subakute oder chronisch progredient verlaufende, durch kognitive, motorische und Verhaltensauffälligkeiten gekennzeichnete Erkrankung, die auch unter dem Namen „AIDS dementia complex“ bekannt ist (Price et al., 1986).

Die Pathogenese dieser Erkrankung ist noch nicht vollkommen geklärt; man weiß allerdings, dass multifaktorielle Prozesse eine Rolle spielen. Man vermutet, dass bestimmte virusspezifische Genprodukte sowie verschiedene Zytokine und zytotoxische Metaboliten, die von aktivierten Mikrogliazellen oder Makrophagen sezerniert werden, zu einer Funktionsbeeinträchtigung und dann zum Untergang von Neuronen führen (s.S. 5). Als typische klinische Veränderungen kann man Konzentrations- und Gedächtnisstörungen, Antriebsminderungen, Apathie, sozialen Rückzug, psychomotorische Verlangsamung sowie Gleichgewichtsstörungen und Störungen der Feinmotorik feststellen. Insbesondere die motorischen Symptome kann man mit Hilfe von elektrophysiologischen Messmethoden sehr frühzeitig erfassen.

Im Computertomogramm erkennt man in 80% der Fälle eine mäßig schwere Hirnatrophie, im kranialen Magnetresonanztomogramm zeigen sich überwiegend gering ausgeprägte, unscharf begrenzte Marklagerläsionen, sowie Herde in subcorticalen Kernstrukturen. Liquortechnisch zeigen sich in Routine-Untersuchungen unspezifische entzündliche Befunde (lympho-monozytäre Pleozytosen, Eiweiß- und IgG-Index-Erhöhung sowie positive oligoklonale Banden).

HIV-1-assoziierte Myelopathie:

Die HIV-1-assoziierte Myelopathie ist eine Erkrankung, die bereits seit 1985 klinisch und neuropathologisch definiert ist. Man weiß, dass vakuoläre Veränderungen eine Rolle spielen (Petito et al., 1985). Diese Mikrovakuolisierung der weißen Substanz und Demyelinisierungsprozesse des Rückenmarkes, insbesondere der Seiten- und Hinterstränge sind für die Beschwerden verantwortlich. Die Vakuolisierung kann hierbei die gesamte weiße Substanz des Rückenmarks betreffen, und sich sogar bis in die Medulla und der Pons ausbreiten. Hier korreliert die klinische Ausprägung der Beschwerden mit dem Ausmaß der neuropathologischen Veränderungen. Genaueres über die Pathogenese ist noch nicht bekannt.

Klinisch macht sich die Erkrankung durch langsam zunehmende spastisch-ataktische Gangstörungen bis hin zur Gehunfähigkeit bemerkbar. Zusätzlich finden sich häufig noch eine Beeinträchtigung des Vibrations- und Lageempfindens sowie erektile Impotenz, Blasenentleerungsstörungen oder Stuhlinkontinenz. Eine Beteiligung der oberen Extremitäten kommt so gut wie nicht vor.

HIV-1-assoziierte Polyneuropathie:

Die HIV-1-assoziierte Polyneuropathie ist bei Patienten im Stadium „AIDS“ sehr häufig. Man schätzt, dass bis zu 88% der Patienten betroffen sind. Der neuropathologische Befund zeigt den Verlust

großer, myelinisierter Fasern. Man vermutet, dass das HI-Virus in das periphere Nervensystem einwandert, und dort die Aktivierung von T-Lymphozyten und Makrophagen induziert (de la Monte et al., 1988; Lipkin et al. 1985, Mah et al., 1988). Dies löst dann eine Zytokin-vermittelte Schädigungskaskade aus, die vor allem die Nervenaxone betrifft.

Klinisch findet man diskrete Paresthesien bis hin zu schweren Empfindungsstörungen, die als schmerzhaft missempfundene wahrgenommen werden. Die Beschwerden sind hauptsächlich distal betont, die Verläufe sind schwer. Elektroneurographisch findet man eine deutliche Reduktion der motorischen und sensiblen Summenaktionspotentiale sowie Denervierungszeichen im Elektromyogramm.

HIV-1-assoziierte Myopathie:

Seit 1994 gilt als gesichert, dass der Skelettmuskel durch eine HIV-Infektion geschädigt werden kann (Gherardi et al., 1994). Der Beginn der HIV-assoziierten Myopathie zeichnet sich vor allem durch belastungsabhängig zunehmende Myalgien aus. Im weiteren Verlauf kommen proximal betonte Paresen und Muskelatrophien hinzu. Die Paresen sind aber im Verhältnis zu den Muskelatrophien eher gering ausgeprägt. Zusätzlich findet sich noch ein signifikant erhöhter Creatinkinase-Wert (Dalakas et al., 1988). Wenn man zusätzlich noch elektromyographisch gesicherte, myopathische Veränderungen sowie neuropathologisch entzündliche Auffälligkeiten im Muskelbiopsat sieht, kann man die Diagnose stellen.

Opportunistische Infektionen des Nervensystems:

Unter opportunistischen Infektionen versteht man durch Viren, Pilze, Bakterien und Parasiten hervorgerufene Erkrankungen, die die zelluläre Immunschwäche des Körpers ausnutzen. Diese opportunistischen Infektionen können unterschiedliche Organsysteme primär schädigen, doch wird hier nur auf diejenigen eingegangen, die sich primär im Nervensystem manifestieren.

Man unterscheidet prinzipiell zwischen viralen und nicht-viralen opportunistischen Infektionen. Nachfolgend soll auf einige Erkrankungen beispielhaft eingegangen werden:

Virale opportunistische Infektionen des Nervensystems:

Progressive multifokale Leukenzephalopathie:

Diese Erkrankung setzt eine zelluläre Immunschwäche voraus, und ist schon seit 1958 bekannt (Aström et al., 1958). Dies bedeutet, dass sie nicht nur bei AIDS-Patienten auftreten kann, sondern bei allen Erkrankungen, die zu einer Immunsuppression führen, als Komplikation bekannt ist (z.B. häufig bei organtransplantierten Patienten, die durch eine aggressive, immunsupprimierende Therapie an einer Abwehrschwäche leiden).

Das verursachende Virus ist das JC-Virus, ein DNA-Virus aus der Gruppe der Polyomaviren. Dieses Virus kann nach einer Infektion in der Kindheit lebenslang in renalen Epithelien, eventuell auch in Stammzellen des Knochenmarks persistieren, und dann nach einer endogenen Reaktivierung bei

einem Immundefekt durch infizierte B-Lymphozyten in das Gehirn gelangen. Dort kommt es dann zur Vermehrung überwiegend in den Oligodendrozyten, weniger auch in Astrozyten.

Klinische Befunde sind fokale-neurologische Zeichen wie z.B. eine Hemiparese, Hemianopsie, kortikale Blindheit, oder zerebelläre Symptome. Nach einigen Wochen entwickelt sich bei fast allen Patienten ein dementielles Syndrom. Die Krankheit ist rasch progredient und führt meist ein bis sieben Monate nach Diagnosestellung zum Tod.

Neuroradiologische Befunde sind am besten mit einem cerebralen Kernspintogramm zu erfassen. Hier sieht man multiple, teilweise konfluierende, streng marklagerbegrenzte Entmarkungsherde. Man findet diese Läsionen überwiegend supratentoriell, aber – wenn auch selten – ebenfalls zerebellär.

Zytomegalievirus-Infektion:

Die Zytomegalievirus-Infektion (CMV-Infektion), ist eine weitere, wichtige opportunistische Infektion. Auch hier liegt eine frühere Infektion mit dem CMV-Virus zugrunde, das ebenso wie das JC-Virus über Jahre hinweg in monozytären Zellen persistieren und auf eine Reaktivierung durch einen schlechter werdenden Immunstatus warten kann. Eine CMV-Infektion kann nahezu jedes Organsystem befallen. Eine Manifestation im ZNS führt zu einer CMV-Enzephalitis, bei einer Beteiligung des peripheren Nervensystems (PNS) kann es sowohl zu einer Polyradikuloneuritis als auch zu einer multifokalen, Leitungsblock-Neuropathie kommen.

Bei der chronischen CMV-Enzephalitis gibt es im Regelfall nur sehr unspezifische klinische Befunde. Man findet häufig diffuse Enzephalopathien mit Konzentrations- und Gedächtnisstörungen sowie psychomotorischer Verlangsamung. Zusätzlich bestehen relativ häufig noch Verwirrtheit oder ein delirantes Syndrom. Manchmal kommt es auch zu diskreten, fokalen-neurologischen Symptomen. Die chronische CMV-Enzephalitis weist somit einige Symptome auf, die man auch bei der HIV-Enzephalopathie finden kann, doch ist sie im Verlauf wesentlich aggressiver, und es kann innerhalb einiger Wochen zu Todesfällen kommen.

Die akute CMV-Enzephalitis ist meist eine Ventrikulitis und führt innerhalb weniger Tage bis Wochen zum Tode der Patienten bzw. zu einem schweren Defektsyndrom (Mittelhirnsyndrom).

Um im Falle einer CMV-Infektion eine Diagnose zu stellen, ist die zerebrale Bildgebung meist nicht sehr aussagekräftig. Viel wichtiger ist der Nachweis viraler DNS aus dem Liquor mittels PCR-Technik.

Weitere virale opportunistische Infektionen:

Weitere Viren, die zu einer opportunistischen Infektion führen können, sind das Herpes simplex Virus, Typ 1 und Typ 2 (HSV-1 oder HSV-2), oder das Varicella zoster Virus (VZV). Bei deutlich reduziertem Immunstatus können diese Infektionen zu Meningitiden, Enzephalitiden oder Meningoenzephalitiden führen. Diagnostisch gesichert werden all diese Erkrankungen durch den DNS-Nachweis aus dem Liquor (Fodor et al., 1998; Poscher et al., 1994).

Nicht-virale opportunistische Infektionen des Nervensystems:

Zerebrale Toxoplasmose:

Die zerebrale Toxoplasmose wird durch den Gewebeparasiten *Toxoplasma gondii* hervorgerufen. *Toxoplasma gondii* gehört in die Gruppe der Protozoosen und kommt hauptsächlich intrazellulär vor. Der Übertragungsweg auf den Menschen geschieht fäkal-oral durch die infizierte Fäkalie der Katze. Einmal im Wirt, kann der Parasit hier als Zystenform lebenslang persistieren. Bei einer schlechten Immunsituation kann der Erreger dann einzelne Organe angreifen.

Generelle Symptome wie z.B. verkalkte intrazerebrale Herde, Uveitis, Chorioretinitis oder eine chronische regionale Lymphadenopathie kann bei fast allen infizierten Patienten auftreten. Zu neurologischen Symptomen kommt es hingegen hauptsächlich bei AIDS-Patienten (Neuen-Jakob et al., 1993).

Der Beginn der Erkrankung ist recht unspezifisch, die Patienten klagen über Fieber, Kopfschmerzen und generelles Unwohlsein. Nach einigen Wochen kann es dann zu einem hirnganzen Psychosyndrom und/oder fokalen-neurologischen Zeichen kommen. Wird die Diagnose nicht rechtzeitig gestellt, ist die schwerste Komplikation eine diffuse Meningoenzephalitis.

Pilzinfektionen als opportunistische Infektionen:

Pilze gehören zu den gefährlichen Erregern, die bei immunschwachen Patienten sehr schnell zu opportunistischen Infektionen führen.

Cryptococcus neoformans gehört zusammen mit *Candida albicans* zu den Pilzen, die am häufigsten das ZNS befallen. In den meisten Fällen kommt es nach einer Infektion mit diesen Pilzen zu einer Meningoenzephalitis, in selteneren Fällen zu einer abszedierenden Herdenzephalitis.

Aspergillus fumigatus ist ein weiterer Pilzerreger, der zu einer ZNS-Manifestation führen kann. Primär kommt es bei Immunsupprimierten zum Befall der Lunge, eine weitere Komplikation stellen dann die Absiedlungen als Gehirnabszesse dar.

Weitere nicht-virale opportunistische Infektionen:

Mycobacterium tuberculosis, *Mycobacterium avium intracellulare* und andere Bakterien können zu einer ZNS-Erkrankung führen. Am häufigsten treten diffuse, akute oder chronische Meningoenzephalitiden auf.

Tumoren des zentralen Nervensystems bei AIDS:

Auch primäre ZNS-Tumoren treten im Rahmen von AIDS auf:

Primäres ZNS-Lymphom:

Bei diesem ZNS-Lymphom handelt es sich meistens um ein hochmalignes Lymphom der B-Zellreihe. In fast 100% dieser primären ZNS-Lymphome (PZNSL) kann man das Epstein-Barr-Virus (EBV) nachweisen.

Mit steigender Inzidenz der HIV-Infektion, hat auch die des primären ZNS-Lymphoms zugenommen. Ein weiteres Indiz dafür, dass ein Zusammenhang zwischen HIV und PZNSL besteht, sieht man darin, dass seit der Einführung der hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) die Anzahl an PZNSL wieder zurückgegangen ist (Sparano et al., 1999).

Man nimmt an, dass es im Rahmen der starken Immunsuppression zu einer durch EBV induzierten Proliferation der B-Lymphozyten kommt, die durch das defekte Immunsystem nicht mehr reguliert werden kann, und somit zu einem Tumorwachstum führt.

Mittlerweile hat man durch PCR-Diagnostik herausgefunden, dass auch das humane Herpesvirus 8 (HHV-8), welches sehr nah verwandt mit dem EB-Virus ist, eine Assoziation zu dem PZNSL zeigt. Man nimmt an, dass HHV-8 infizierte Zellen durch die Produktion von Mediatoren wie z.B. Zytokinen oder Chemokinen an der Proliferation und malignen Transformation von B-Lymphozyten beteiligt sind.

Zerebrovaskuläre Erkrankungen:

Bei Patienten mit einer HIV-Infektion kommt es überdurchschnittlich häufig zu transitorisch-ischämischen Attacken und Schlaganfällen. Die Ursachen hierfür sind sehr heterogen, doch in mehr als 50% der Fälle kann man bei den Patienten eine Vaskulitis nachweisen.

3. Die Therapieoptionen – von 1981 bis heute:

Rückblick:

Seit der Entdeckung des humanen Immunodefizienz-Virus als Auslöser von AIDS, ist auf dem Gebiet der Diagnostik und Therapie sehr viel geschehen. Die erste erfolgreiche Maßnahme war der Einsatz wirksamer Prophylaxemittel, die allerdings nur gegen opportunistische Infektionen auf dem Boden von AIDS einsetzbar waren. Es handelte sich hierbei hauptsächlich um Medikamente wie Cotrimoxazol, Pentamidin oder Ganciclovir etc., die vielen Patienten erstmalig kurzfristig das Leben retteten. Parallel zu Einsatz und Entwicklung neuer Prophylaxemittel, begann auch die Suche nach einer antiretroviralen Therapie.

1986 wurde erstmals gezeigt, dass Zidovudin (AZT, Retrovir®), ein Nukleosidanalogen mit hemmender Wirkung auf die reverse Transkriptase, gegen das HI-Virus wirksam war (Furman et al., 1986). Erste klinische Studien zeigten, dass die Patienten einen deutlichen Erfolg in Hinsicht auf Gewichtszunahme, Abnahme HIV-assoziiierter Symptome sowie eine deutliche Besserung der HIV-assoziierten Demenz zu verzeichnen hatten (Yarchoan R. et al., 1986). Weiterhin konnte gezeigt werden, dass die Wahrscheinlichkeit für das Überleben oder das Nicht-Auftreten opportunistischer Krankheiten bei mit Zidovudin behandelten Patienten signifikant höher lag als bei Patienten, die mit Placebo behandelt wurden (Fischl et al., 1987).

Sehr bald nach den ersten Erfolgen mit der Monotherapie stagnierten die Fortschritte. Es wurde festgestellt, dass es trotz Therapie mit Zidovudin zu einer – wenn auch langsameren Progression der HIV-Krankheit kam. Zusätzlich ergab eine Studie keine weiteren Überlebensvorteile bei einer früh begonnenen Therapie im asymptomatischen Infektionsstadium (Volberding et al., 1994). Eine weitere wichtige Studie, die europäisch-australische CONCORDE-Studie, zeigte ebenfalls, dass die Überlebenszeit zwischen früh oder spät mit AZT behandelten Patienten keinen signifikanten Unterschied zeigte (Hamilton et al., 1992; CONCORDE 1994). Sowohl für Patienten als auch für deren Behandler begann nun eine Zeit der sogenannten „CONCORDE-Depression“.

Beginn der Ära der antiretroviralen Kombinationstherapie:

Ein großer therapeutischer Durchbruch gelang 1995 mit der Entdeckung der Überlegenheit von Kombinationstherapien im Vergleich mit der Monotherapie.

Bis zu diesem Zeitpunkt wurden zwischen 1991 und 1994 weitere Nukleosidanaloga wie ddI (Didanosin), ddC (Zalcitabin) und d4T (Stavudin) synthetisiert. Allerdings hatten auch diese Medikamente in der Monotherapie keinen durchschlagenden Erfolg. Erst die Ergebnisse der europäisch-australischen DELTA-Studie sowie der amerikanischen ACTG-175 (AIDS Clinical Trial Group) zeigten eindeutige Erfolge im Hinblick auf eine Kombinationstherapie im Vergleich zu einer

Monotherapie mit nur einem Nukleosidanalogen. Die neue Kombinationstherapie sollte aus zwei Nukleosidanaloga bestehen. Eines davon sollte in jedem Falle AZT sein. (Delta Coordinating Committee, 1996; Hammer et al., 1996). Eine dritte Studie, die CPCRA 007 (Community Programm for Clinical Research on AIDS), brachte letztendlich noch einen entscheidenden Hinweis darauf, dass es sehr wichtig war, gleich mit beiden Nukleosidanaloga anzufangen, statt die Substanzen sequentiell zu nehmen (Saravolatz et al., 1996).

Trotz allem war man damals noch sehr skeptisch, denn es war zu oft von so genannten „Wundertherapien“ gesprochen worden, die letztendlich nicht das gehalten, was sie versprochen hatten.

Parallel zur Einführung der Kombinationstherapien begannen erste Studien mit Proteaseinhibitoren (PIs). Dies war damals eine völlig neue Wirkstoffklasse, die im Wissen um die Molekülstruktur des HI-Virus und der viruseigenen Protease im Labor synthetisiert wurde. Man ahnte, dass diese Wirkstoffklasse die Therapie von HIV und AIDS einen großen Schritt weiter bringen würde.

Zwischen Dezember 1995 und März 1996 wurden nacheinander Saquinavir, Ritonavir und Indinavir für die HIV-Therapie zugelassen.

Die hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART) und ihre Auswirkung auf den klinischen Verlauf der HIV-Infektion:

Als die neue Wirkstoffgruppe der Proteaseinhibitoren auf den Markt kam, war die Reaktion anfangs noch von verhaltenem Optimismus geprägt. Es starben noch immer viele Patienten, was allerdings im Nachhinein betrachtet daran lag, dass nur wenige Patienten an den neuen Proteaseinhibitor-Studien teilnahmen und nach heutigem Wissen somit adäquat behandelt wurden.

Hellhörig wurde man im Februar 1996 auf der dritten „Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections“ (CROI) in Washington, als Bill Cameron von seiner Studie an immungeschwächten Patienten berichtete, bei denen er durch die bloße Hinzugabe von Ritonavir-Saft zu den ansonsten bereits laufenden Kombinationstherapien, die Häufigkeit von AIDS und Tod signifikant senken konnte (Cameron et al., 1997).

Immer mehr Studien zeigten positive Ergebnisse in Bezug auf die Proteaseinhibitoren. So wurden auch von der Forschergruppe um R.M. Gulick bahnbrechende Ergebnisse bekannt, die langsam, aber sicher, das Potential der Proteaseinhibitoren zeigten.

Doch stand die Forschung nicht still, und so kam es, dass im Juni 1996 erstmals ein nicht-nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor als weitere neue Wirkstoffklasse zugelassen wurde. Nun bestanden noch größere Möglichkeiten zur Kombination der Medikamente.

Eine weitere beeindruckende französische Studie um die Forschergruppe von Y. S. Mouton zeigte 1997, dass mit der Einführung der hochaktiven antiretroviralen Therapie im Jahre 1996 die Inzidenz neuer AIDS-Fälle und der Krankenhausaufenthalte um jeweils 35% sowie die Todesfälle um 46% gesenkt werden konnten (Mouton et al., 1997).

Eine amerikanische Forschergruppe um F. J. Palella stellte 1997 fest, dass hauptsächlich Patienten mit einem weit fortgeschrittenen Immundefekt, d.h. mit CD4-Zellen < 100/µl besonders stark von der neuen hochaktiven Kombinationstherapie profitierten.

Anhand all dieser Ergebnisse kann man erkennen, dass die Entdeckung der Proteaseinhibitoren und somit die Einführung der hochaktiven antiretroviralen Therapie einen deutlichen therapeutischen Gewinn gebracht hat.

Antiretrovirale Substanzen und ihre Wirkungsweise:

Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, NRTIs:

Die nukleosidalen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, auch Nukleosidanaloga genannt, wirken über die kompetitive Hemmung der reversen Transkriptase. Das Enzym, das nur bei Retroviren vorhanden ist, die reverse Transkriptase, ist dafür zuständig, die virale RNS in provirale DNS zu transkribieren. Das Endprodukt, die provirale DNS, wird dann in das Genom der Wirtszelle eingebaut.

Bei Einnahme eines Nukleosidanalogs werden anstelle der entsprechenden Nukleotide der Wirtszelle die eingeschleusten Nukleosidanaloga in die DNS eingebaut, die dann zu einem vorzeitigen Kettenabbruch der Virusreplikation führen, und somit zu einer Hemmung der Reversen Transkriptase. Dies wiederum verhindert, dass sich das Virus weiter vermehrt, eine vollständige Viruselimation ist allerdings nicht möglich.

Es folgen nun einige Beispiele:

Azidothymidin = Zidovudin = AZT, Retrovir®

Dies ist die erste Substanz, die 1987 zur antiretroviralen Therapie zugelassen wurde. Die antiretrovirale Wirkung von AZT beruht zum einen auf der kompetitiven Hemmung der Reversen Transkriptase, zum anderen auf dem Kettenabbruch bei der Synthese der proviralen DNS durch den Einbau von AZT in die virale DNS.

Obwohl es mittlerweile schon einige neuere Nukleosidanaloga gibt, und obwohl es in der Monotherapie mit AZT sehr rasch innerhalb von Wochen und Monaten bereits zum Auftreten AZT-resistenter HIV-Stämme kam, wird AZT heute immer noch sehr gerne benutzt, da es viele Vorteile bietet. AZT ist sehr gut liquor- und relativ gut hodengängig, was zu einer Virusverminderung im Gehirn bzw. im Sperma führt. Außerdem bilden sich nahezu keine Kreuzresistenzen mit anderen Nukleosidanaloga.

Abacavir = ABC, Ziagen®

Abacavir ist eine weitere Nukleosid-analoge Substanz, die erstmals 1998 in den USA zur Behandlung der HIV-Infektion zugelassen wurde.

Abacavir hat eine mit AZT vergleichbar gute ZNS-Gängigkeit, ist aber in der antiretroviralen Wirkung deutlich stärker als die vorherigen Nukleosidanaloga.

Mit Abacavir existieren Studien, in denen ABC mit zwei weiteren nukleosidalen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren kombiniert wurde (AZT und 3TC); es stellte sich heraus, dass dies eine neue Möglichkeit einer „first-line-Kombinationstherapie“ darstellt, mit dem Vorteil, dass eine etwas geringere Menge an Tabletten eingenommen werden muss, aber mit dem Nachteil sehr rascher Resistenzbildungen, wie neuere Studien nachweisen.

Lamivudin = 3TC, Epivir®

Lamivudin wurde 1996 zugelassen und ist seitdem ein wichtiger Bestandteil der antiretroviralen Kombinationstherapie. Eine wichtige Eigenschaft des Lamivudins ist, dass es neben der Wirkung auf HI-Viren auch einen deutlichen Effekt auf die Vermehrung von Hepatitis-B-Viren besitzt.

Seit 1998 existiert ein Kombinationspräparat, bestehend aus Lamivudin und dem synergistisch wirkenden Nukleosidanalogon AZT, welches unter dem Handelsnamen Combivir® erhältlich ist.

Weitere im Handel zugelassene Medikamente, die in die Gruppe der nukleosidalen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren fallen, sind:

Didanosin = ddl, Videx®

Stavudin = d4T, Zerit®

Zalcitabin = ddC, Hivid®

FTC = Emtriva®

Tenofovir = Viread®

Nukleotidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor, NRTI

Adefovir = ADV, Preveon®

Adefovir ist ein azyklisches Nukleotidanalogon, welches nicht nur die Reverse Transkriptase der HI-Viren, sondern auch die von HSV-1, HSV-2, CMV und Hepatitis-B-Viren in sein Wirkspektrum mit einschließt.

Seit 1997 ist ADV über ein „expanded access“-Programm in den USA erhältlich, in Europa werden mittlerweile auch klinische Studien mit dieser Substanz durchgeführt

Nicht-nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, NNRTIs

Die nicht-nukleosidalen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs) haben vom Prinzip her den gleichen Angriffspunkt wie die nukleosidalen, doch hemmen die NNRTIs das Enzym Reverse Transkriptase durch eine nicht-kompetitive Bindung.

Wichtig zu wissen bei dieser Substanzgruppe ist, dass es bereits nach wenigen Wochen zu Resistenzbildungen gegenüber HIV-Stämmen kommen kann, und es besteht eine beinahe 100%ige Kreuzresistenz untereinander. Das Problem, welches hieraus resultiert, ist, dass nach dem Einsatz

eines NNRTIs alle anderen Substanzen dieser Wirkstoffgruppe weniger effektiv, im schlimmsten Fall sogar wirkungslos sind.

Wegen der schnellen Resistenzbildung werden die NNRTIs heutzutage ausschließlich in Kombination mit NRTIs gegeben.

Efavirenz = EFV, Sustiva®

Efavirenz ist seit 1998 zugelassen, und seitdem eine wichtige Substanz in der Kombinationstherapie. Efavirenz wird gewöhnlich mit zwei nukleosidalen Reverse-Transkriptase-Inhibitor oder noch zusätzlich mit einem Proteaseinhibitor kombiniert, um das Risiko der Resistenzbildung zu vermindern. Ein Vorteil der Substanz ist, dass sie gut die Blut-Liquor-Schranke passieren kann, und somit ZNS-gängig ist. Ein weiterer Vorteil ist, dass die Dosierung von Efavirenz nur eine tägliche Einmalgabe verlangt.

Nevirapin = NVP, Viramune®

Nevirapin ist auch seit 1998 zugelassen, und bildet als „first-line-Kombinationspartner“ mit zwei NRTIs eine Alternative zu Behandlungskombinationen, die einen Proteaseinhibitor enthalten.

Proteaseinhibitoren, PIs

Das Jahr 1996, in dem die Proteaseinhibitoren erstmalig zugelassen wurden, war ein Durchbruch in der Therapie der HIV-Infektion. Proteaseinhibitoren - hemmen wie der Name sagt - die Virusproteasen, welche normalerweise für die Spaltung der Virusvorläufer-Proteine und für die Ausschleusung des funktionsfähigen HI-Virus aus den infizierten Zellen verantwortlich sind.

Durch Eingreifen der Proteaseinhibitoren in die letzte Phase des Vermehrungszyklus des Virus wird genau diese blockiert. Dies ist seit 1996 ein zweiter möglicher Angriffsort neben der Inhibition der reversen Transkriptase, die Virusreplikation zu unterdrücken.

Ein Nachteil der Proteaseinhibitoren besteht darin, dass Kreuzresistenzen zwischen den PIs bestehen, was dazu führt, dass meist nur der erste Proteaseinhibitor seinen maximalen antiretroviralen Effekt zeigen kann.

Des Weiteren selektieren alle Proteaseinhibitoren resistente HIV-Mutanten. Um dieses Selektionsrisiko so gering wie möglich zu halten, ist es sehr wichtig, die Medikamenteneinnahme regelmäßig und pünktlich durchzuführen.

Die Medikamenteninteraktion bei Proteaseinhibitoren spielt eine große Rolle. Da alle Proteaseinhibitoren über das Cytochrom-P450-3A-System in der Leber abgebaut werden, kann es zu Medikamenteninteraktionen, besonders bei der gleichzeitigen Verabreichung von Medikamenten mit geringer therapeutischer Breite kommen.

Saquinavir = SQV, Invirase®

Saquinavir ist der erste Proteaseinhibitor, der 1995 zugelassen wurde. Damals wurde der Wirkstoff nur als Hartgelkapsel vertrieben. Durch die relativ niedrige orale Bioverfügbarkeit kam es zu einer Weiterentwicklung dieser Substanz. Es entstand die neuartige Weichgelkapsel. Hierdurch wurden eine Verdopplung der Dosis sowie eine zehnfach höhere Plasmakonzentration erreicht.

Für den Einsatz dieser Substanz ist wichtig zu wissen, dass Saquinavir eine hohe antiretrovirale Wirkung auch gegen AZT-resistente Stämme besitzt.

Außerdem hemmen die Proteaseinhibitoren im Gegensatz zu Nukleosidanaloga die Virussynthese in bereits infizierten Zellen.

Ritonavir = RTV, Norvir®

Ritonavir verfügt über eine ausgesprochen starke Hemmung des Cytochrom-P450-3A-Systems. Durch Hemmung dieses Systems, wird auch der eigene Abbau unterdrückt. Dadurch kommt es trotz niedriger Tagesdosen zu einem hohen Serumspiegel von Ritonavir. Nachteil dieser Eigenschaft ist allerdings, dass es zu ganz erheblichen Interaktionen mit anderen Medikamenten kommen kann, die ebenfalls über das Cytochrom-P450-3A-System in der Leber abgebaut werden.

Weitere Substanzen und deren Handelsnamen, die in die Wirkstoffklasse der Proteaseinhibitoren gehören, und häufig angewendet werden sind Pls der ersten (1 und 2) und zweiten (3, 4 und 5) Generation:

- 1. Nelfinavir = NFV, Viracept®**
- 2. LPV/rvtv = Lopinavir = Kaletra®**
- 3. Atazanavir = ATZ, Reyataz®**
- 4. Fos-Amprenavir = fAPV Telzir®, Lexiva®**
- 5. Tipranavir**

HAART und das Problem der Nebenwirkungen:

Obwohl mittlerweile mehrere Studien existieren, die eindeutig belegen, dass die hochaktive antiretrovirale Kombinationstherapie mit den seit 1996 entdeckten Proteaseinhibitoren, sowohl die Mortalität als auch die Morbidität bei HIV-Infizierten signifikant senken konnte (Ippolito et al., 2001), darf man nicht vergessen, dass die Einnahme der Medikamente mit erheblichen Nebenwirkungen und großen Belastungen für die Patienten einhergehen kann. Doch nicht nur dies macht es für die Patienten sehr schwer, eine gute Compliance zu zeigen, auch die Art und Weise der Einnahme verlangt eine sehr große Disziplin. Die hohe Anzahl der Tabletten stellt für sich gesehen schon eine große Anforderung dar. Doch um den bestmöglichen Erfolg durch die Medikamenteneinnahme zu erzielen, ist es außerdem noch nötig, einen sehr geregelten und ausgeglichenen Tagesablauf zu haben, der es möglich macht, die Medikamente immer zur selben Uhrzeit einzunehmen. Aus genannten Gründen hat die Industrie die Proteaseinhibitoren der 2. Generation synthetisiert, die besser verträglich sind und die Einnahme von nur zwei Tabletten pro Tag möglich machen

Sowohl für den Patienten als auch für den betreuenden Arzt bedeutet die antiretrovirale Therapie eine große Herausforderung. Es ist schwierig, das richtige Verhältnis zwischen optimalem Nutzen mit möglichst langer HIV-Suppression und der Toxizität der Substanzen zu erreichen.

Die Nebenwirkungen der Therapie sind oft so belastend, dass ca. 70% der Patienten innerhalb der ersten neun Monate, in denen sie mit HAART behandelt werden, das Therapieschema wechseln. Ca. 20% der Patienten lehnen eine HAART Therapie von vorneherein aus Angst vor den Nebenwirkungen ab (Highleyman et al., 2000).

Zu den häufigsten unerwünschten Wirkungen gehören laut einer französischen Studie Diarrhoen und Müdigkeit. Es wurde herausgefunden, dass das frühe Einsetzen dieser Symptome entscheidend beeinflusst, wie die Patienten weiterhin mit der Therapie umgehen. Patienten, die sehr früh mit diesen unangenehmen Folgen konfrontiert werden, sind hinsichtlich einer Non-compliance gefährdet (Duran et al., 2001).

Die Nebenwirkungen, die potentiell durch HAART hervorgerufen werden, können so gut wie jedes Organsystem betreffen. Mitunter ist es sehr schwierig, zu erkennen, ob ein Symptom durch die HIV-Infektion selbst oder tatsächlich durch die antiretrovirale Therapie provoziert wird. Um diese Symptome genau differenzieren zu können, ist eine detaillierte Anamneseerhebung von entscheidender Bedeutung. Außerdem ist es wichtig zu wissen, was der Patient evtl. für eine Komedikation einnimmt, wie er die Intensität beschreibt, und inwieweit die Symptome reproduzierbar sind.

Das Organsystem, welchem die Patienten am häufigsten Nebenwirkungen zuschreiben, ist der Gastrointestinaltrakt.

Sowohl Nukleosidanaloga als auch Nicht-Nukleosidanaloga und Proteaseinhibitoren können gastrointestinale Beschwerden verursachen. Symptome wie Diarrhoen, Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit oder Völlegefühl können vorkommen. Typischerweise treten diese Symptome hauptsächlich in der Anfangsphase der Therapie auf, und können nach einigen Wochen rückläufig sein. Diarrhoen treten hauptsächlich bei 3TC und ddI, aber auch bei den Proteaseinhibitoren auf. All diese Beschwerden sind zwar sehr belastend, aber man kann sie durch Einnahme zusätzlicher Medikamente, bzw. durch das Beachten bestimmter Ernährungsgewohnheiten, z.B. die Einnahme mehrerer kleiner Mahlzeiten, relativ gut beherrschen.

Es ist wichtig zu wissen, dass gastrointestinales Beschwerden, die nach länger bestehender Therapie neu auftreten, meist andere Ursachen zugrunde liegen.

Der Proteaseinhibitor Indinavir kann sowohl nephrotoxische als auch hepatotoxische Wirkungen haben und wird – nach Einführung der sogenannten PIs der zweiten Generation (Atazanavir und Tipranavir) – kaum noch eingesetzt. Bei einer Behandlung mit dem NNRTI Nevirapin als auch mit Proteaseinhibitoren können unter Umständen schwere Leberschäden entstehen, die in ein Leberversagen münden.

Das altbewährte Nukleosidanalogon AZT kann in manchen Fällen zu schweren Anämien führen. Bei einer Therapie mit AZT sind monatliche Blutbildkontrollen sinnvoll, da diese Anämien auch nach jahrelanger Therapie noch auftreten können.

Weitere lebensgefährliche Nebenwirkungen können eine Pankreatitis oder die Laktatazidose sein. Beide Krankheitsbilder können hauptsächlich durch die Einnahme von Nukleosidanaloga infolge der sogenannten mitochondrialen Toxizität ausgelöst werden. Man nimmt an, dass die NRTIs diese durch Inhibition der mitochondrialen DNS-Polymerase auslösen (John et al., 2001).

Ein weiteres häufiges Symptom ist die Allergie. HIV-Infizierte sind ca. 100-mal häufiger von Allergien betroffen als die Normalbevölkerung. Allergien kommen bei allen NRTIs, bei dem NNRTI Nevirapin und bei dem PI Amprenavir vor. Bei dem NRTI Abacavir wird bei zwei bis vier Prozent der Patienten eine unter Umständen lebensbedrohliche Überempfindlichkeitsreaktion beobachtet (Hewitt et al., 2002).

Eine weitere wichtige Gruppe von Nebenwirkungen betrifft das Nervensystem. NRTIs haben sowohl Auswirkungen auf das zentrale als auch auf das periphere Nervensystem.

Im zentralen Nervensystem führen sie in einem hohen Prozentsatz zu Kopfschmerzen, Schwindel, Müdigkeit, Verwirrheitszuständen und Schlafstörungen. Außerdem kann es auch zu epileptischen Anfällen kommen. Man kann versuchen, die Kopfschmerzen durch konventionelle Analgetika zu therapieren, doch in der Regel verschwinden diese Symptome auch nach einer Anfangsperiode der Therapie.

Peripher führen die NRTIs ddI, d4T und das wegen seiner geringen antiretroviralen Potenz kaum noch angewendete ddC im Laufe der Behandlung zu äußerst unangenehmen Polyneuropathien. Zu Beginn können sie noch mit gängigen Analgetika erfolgreich behandelt werden, doch wenn die Beschwerden dadurch nicht mehr beherrschbar sind, führt dies nicht selten zu einer Reduktion oder sogar zu einem Absetzen der Therapie. Man sollte beachten, dass, sobald eine Schädigung der Nerven durch einen NRTI besteht, weitere neurotoxische NRTIs vermieden werden sollten.

Proteaseinhibitoren verursachen so gut wie keine Schäden am peripheren Nervensystem, doch kann es auch hier zu Symptomen wie Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit, Verwirrheitszuständen und Schlafstörungen kommen. Ritonavir kann zu sehr unangenehmen Geschmacksstörungen führen. Sollten diese Nebenwirkungen länger als sechs Wochen persistieren, sollte man einen Wechsel der Medikation erwägen.

Nicht-nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren lösen in Bezug auf das Nervensystem äußerst selten Nebenwirkungen aus. Einzige Ausnahme ist Efavirenz (Sustiva®), welches zu akuten Psychosen sowie depressiven Zuständen führen kann

Ein weiterer wichtiger Punkt, der bei der Auswahl der Medikamente für die antiretrovirale Therapie eine entscheidende Rolle hinsichtlich des Nervensystems spielt, ist das Cytochrom P450-3A-System. Man weiß, dass die Proteaseinhibitoren über dieses System abgebaut werden, aber auch viele Substanzen, die in der Neurologie eine wichtige Rolle in der Therapie spielen, werden über dieses System verstoffwechselt. So kann es bei zeitgleicher Anwendung dieser Medikamente (z.B. Antiepileptika Tranquilizer u.a.) mit PIs, zu einem Wirkungsverlust der letzteren durch Abbau-Enzyminduktion kommen (Arendt 2000)

Trotz all dieser unangenehmen, manchmal sehr schmerzhaften, und teilweise sogar lebensbedrohlichen Symptome und Beschwerden, darf man nicht vergessen, was für positive

Auswirkungen die hochaktive antiretrovirale Therapie hat. Nicht nur, dass Morbidität und Mortalität wie schon erwähnt, stark zurückgegangen sind, so hat HAART auch einen positiven Einfluss auf die AIDS-definierenden Erkrankungen. (In einer englischen Studie wurde gezeigt, dass es bei Patienten die mit HAART behandelt wurden, zu einem signifikanten Rückgang der Inzidenzen von Pneumocystis-carinii-Pneumonien, Kaposi Sarkomen, und Kryptosporidiosen kam (Ives et al., 2001).)

4. Fragestellung:

Wie in den vorangegangenen Kapiteln schon erläutert wurde, hat sich mit der Einführung der Proteaseinhibitoren seit 1996 das Gesicht der HIV-Infektion verändert. Die Forschungsgruppen sowohl um Cameron als auch um Mouton, zeigten bereits 1997, dass durch die Zugabe eines Proteaseinhibitors zu einer laufenden antiretroviralen Therapie die Inzidenz der opportunistischen Infektionen, aber auch die Inzidenz des letalen Ausgangs der Erkrankung deutlich gesenkt werden konnten.

Mittlerweile stellt sich die Frage, inwiefern die hochaktive antiretrovirale Therapie auch einen Einfluss auf Virus-abhängige Prozesse im Gehirn hat. Da Arendt et al. bereits 1990 bewiesen, dass es bei einer HIV-Infektion zu Veränderungen in der Basalganglien-getriggerten Feinmotorik kommen kann, dient die Messung derselben als indirekter Parameter bei der Evaluation cerebraler HAART Effizienz.

In der vorliegenden Arbeit soll untersucht werden, wie HAART feinmotorische Messparameter (z.B. Kontraktionszeiten (CT) und die schnellstmöglichen, willkürlichen, alternierenden Zeigefingerbewegungen (MRAM)) (Arendt et al. 1990) beeinflusst. Es soll dabei berücksichtigt werden, wann mit der Therapie begonnen wird. Das heißt, es soll in dieser Arbeit untersucht werden, ob es einen Unterschied macht, in welchem CDC-Stadium sich die Patienten bei Therapiebeginn befinden, bzw., ob es auch Immunstatus-unabhängig zu Veränderungen in den CT- und MRAM-Werten kommen kann. Weiterhin wird beobachtet, wie der Verlauf der CT- und MRAM-Werte unter HAART in verschiedenen Patientengruppen aussieht.

Zusätzlich wurden zu Vergleichszwecken der Verlauf und die Veränderungen der Viruslast unter der hochaktiven antiretroviralen Therapie in Bezug auf die Patienten-Stadien beobachtet.

Zusammengefasst ergibt sich also als Fragestellung, wie sich die subklinische Beteiligung des zentralen Nervensystems, erfasst durch die Parameter CT und MRAM, bei HIV-Infizierten und bei AIDS-Erkrankten im Zeitalter von HAART entwickelt.

5. Methodik:

Darstellung der Langzeit-Studie:

Seit 1990 ist bekannt, dass es bei HIV-seropositiven Patienten frühzeitig zu Veränderungen der Feinmotorik kommen kann, die durch quantitative motorische Tests erfasst werden können. Diese Veränderungen der Feinmotorik gelten somit als sehr sensible Parameter, die einen Hinweis auf subklinische, HIV-induzierte Veränderungen im zentralen Nervensystem geben können. Hauptsächlich liegt diesen pathologischen Veränderungen im ZNS eine funktionelle Störung der Basalganglien zugrunde. Eine pathologische Abweichung der Testwerte geht einer strukturellen, im MRT sichtbaren, Veränderung voraus (Arendt et al.; 1990).

Dieser Studie vorausgehend, existieren Untersuchungen an Patienten mit definierten Stammganglienerkrankungen wie z.B. M. Parkinson, M. Huntington oder M. Wilson. Anhand dieser Patienten konnte schon vor einiger Zeit festgestellt werden, dass die oben genannten Testmethoden in der Lage waren, frühzeitig subklinische, motorische Defizite zu erkennen (Hefter et al., 1987).

Seit 1987 werden nun in der neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Düsseldorf Untersuchungen mit diesen motorischen Tests an HIV-infizierten Patienten durchgeführt. Mittlerweile sind mehr als 2.800 Patienten untersucht, die im Drei- bis Sechs-Monats-Rhythmus zu den Untersuchungen kommen. Es werden nicht nur die motorischen Tests, sondern zusätzlich auch neuropsychologische Untersuchungen zur Erfassung der Konzentrations- und Leistungsfähigkeit sowie der Aufmerksamkeit durchgeführt. Zusätzlich werden immer auch der Immunstatus und die Medikamenteneinnahme erfragt.

Patienten, die über einen stabilen Immunstatus verfügen und keine bis nur mäßig pathologische Testwerte aufweisen, werden alle sechs Monate untersucht.

Patientenkollektiv und demographische Daten:

Aus den oben erwähnten 2.800 Patienten, die seit 1988 in einer Datenbank registriert sind, wurden zunächst geeignete Patienten für die aktuelle Fragestellung herausgesucht.

Der Gesamtdatensatz wurde zunächst um Patienten reduziert, die nicht zwischen 1996 und 2002 bei einer Untersuchung in der HIV-Ambulanz waren. Ausschlaggebend für die Festlegung des Jahres 1996 war, dass in diesem Jahr die Proteaseinhibitoren als therapeutische Option eingeführt wurden und erstmals eine hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART) durchgeführt werden konnte.

Um das nunmehr 1.800 Patienten umfassende Kollektiv weiter zu optimieren, wurde im nächsten Schritt nachvollzogen, wieviele Patienten mindestens ein oder zwei Mal in vier Jahren bzw. mindestens ein Mal in sechs Jahren bei einer Untersuchung in der HIV-Ambulanz waren. Durch

diesen Selektionsschritt mussten abermals ca. 1.300 Patienten herausgenommen werden, da sie zu selten und zu unregelmäßig bei den Untersuchungen waren. Es blieben 254 Patienten übrig, die in vier Jahren mindestens einmal zu einer Untersuchung erschienen sind, 125 Patienten die in vier Jahren mindestens zweimal erschienen sind, und 104 Patienten, die das Kriterium „in sechs Jahren an mindestens einer Untersuchung pro Jahr teilgenommen zu haben“, erfüllen. Von diesen 104 Patienten müssen weitere 8 Patienten abgezogen werden, da diese entweder keine hochaktive antiretrovirale Therapie verfolgten, oder dies nur sehr unregelmäßig taten. Somit umfasst das zu untersuchende Kollektiv 96 Patienten.

Die Verteilung der Geschlechter sieht wie folgt aus:

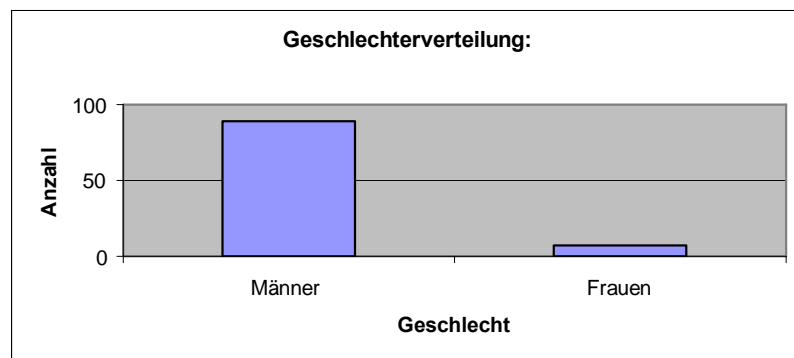


Abb. 5.1 Geschlechterverteilung

Das durchschnittliche Alter des Patientenkollektivs betrug zu Studienbeginn 48,0 Jahre. Die genaue Altersverteilung geht aus untenstehender Abbildung hervor:

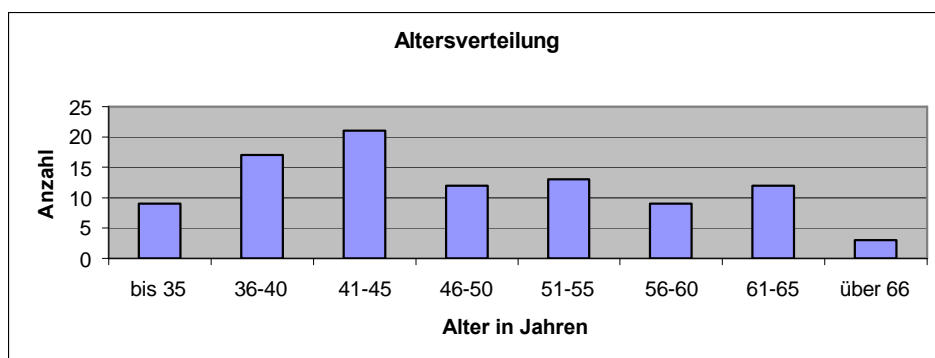


Abb. 5.2 Altersverteilung

Anhand des Patientenkollektivs dieser Studie kann man erkennen, dass die HIV-Infektion immer noch überwiegend bei Homosexuellen auftritt. In der hier analysierten Gruppe ist dies in 75% der Fall. Allerdings sind in diesem Kollektiv auch Hetero- und Bisexuelle eingeschlossen. 2% gehören in die Risikogruppe der Hämophilen. Eine Verteilung auf Hauptbetroffenengruppen in absoluten Zahlen lässt sich dem folgenden Diagramm entnehmen.

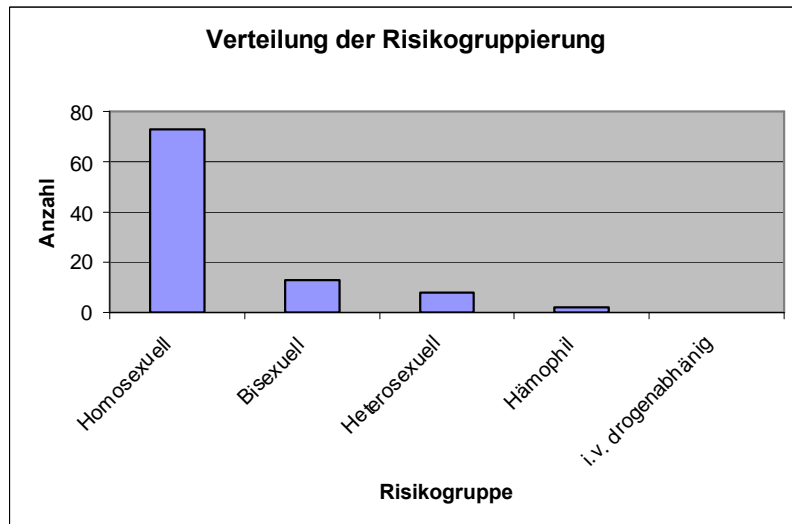


Abb. 5.3 Verteilung der Risikogruppen

Seit dem Jahr 1993 bestehen die Center for Disease Control- oder kurz CDC-Klassifikation (CDC, 1993). Die Patienten werden abhängig von der Krankheitsschwere und von der Zahl der CD4+-Lymphozyten in die Stadien A-C und 1-3 eingeteilt.

In Europa gelten die Stadien B3 und C1-C3 als AIDS-definierend, in den USA wird auch das Stadium A3 als AIDS-definierend betrachtet.

Die Patienten werden bei Diagnosestellung und bei jeder Untersuchung in der Neuro-AIDS-Ambulanz aufs Neue klassifiziert. Für die individuelle Stadienzuordnung gilt die am weitesten fortgeschrittene Kategorie. Eine Rückklassifikation der Stadieneinteilung ist nach CDC-Kriterien nicht zulässig, selbst wenn sich unter der antiretroviralen Therapie der Immunstatus deutlich verbessert. Auch muss man beachten, dass die mittlerweile sehr wichtige und prognostisch aussagekräftige Viruslast nicht in die Stadieneinteilung einfließt. In dieser Arbeit wird von der in den USA genutzten Einteilung Gebrauch gemacht.

Das vorliegende Patientenkollektiv besteht aus 22 Patienten die sich in den Stadien A1, A2, B1 oder B2 befinden, d. h. sie litten noch nie unter einer AIDS-definierenden Krankheit bzw. die Anzahl der CD4-positiven-Lymphozyten ist noch nie unter 200/µl gesunken. Bei 64 Patienten hatte sich das Vollbild der AIDS-Erkrankung schon manifestiert, d. h. sie gehörten in die Stadien A3, B3 oder C1 – C3. 10 Patienten haben sich im Laufe der Jahre 1996 bis 2002 von einem Stadium der HIV-Infektion in ein Stadium der Vollbilderkrankung verschlechtert.

Eine genaue Übersicht über die Stadienverteilung zu Beginn sowie am Ende der Studie, bietet das folgende Diagramm:

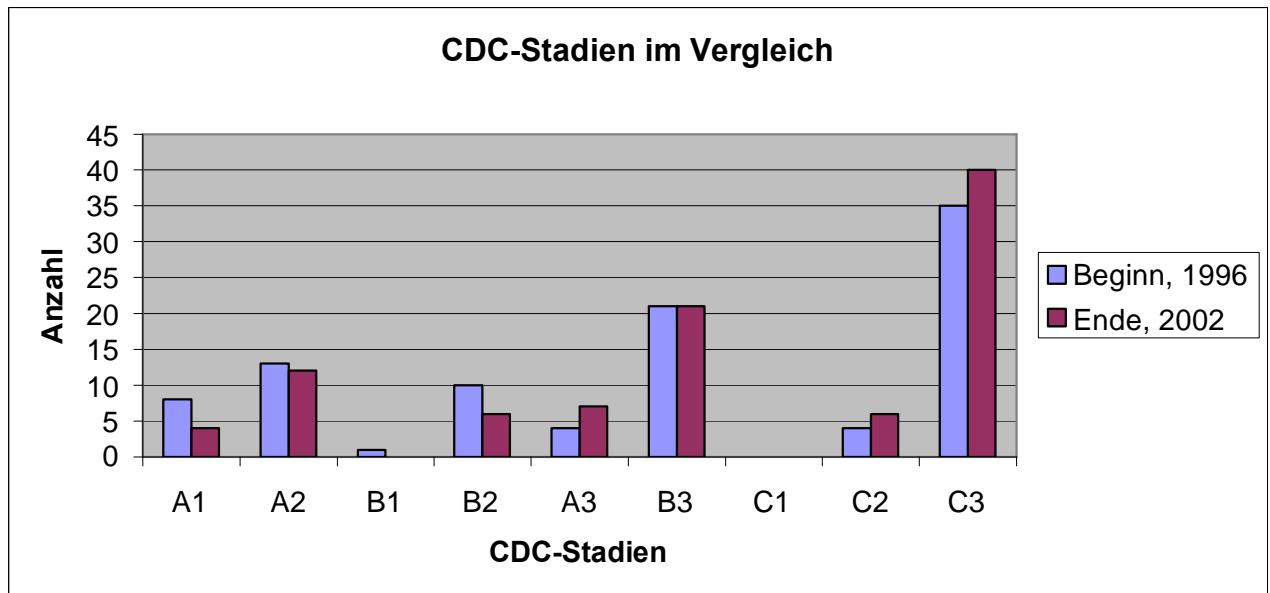


Abb. 5.4 Vergleich der Verteilung der CDC-Stadien zu Beginn und am Ende der Studie

Darstellung der Kontrollgruppe:

Des Weiteren wurde eine Kontrollgruppe für die Gruppe 1, den nicht AIDS-definierten Patienten, zusammengestellt.

Es handelt sich hier ebenfalls um 22 Patienten (20 Männer und 2 Frauen) mit einem Altersdurchschnitt von 39,4 Jahren. Hiervon gehören 16 Patienten der Risikogruppe der Homosexuellen, 2 der Gruppe der Bisexuellen und 4 der Gruppe der Heterosexuellen an. Auch hier nahm jeder Patient an mindestens einer Untersuchung in der Neuro-HIV-Ambulanz pro Jahr teil, der Untersuchungszeitraum lag auch hier zwischen 1996 und 2002.

Die Verteilung der CDC-Stadien sieht wie folgt aus: Zum Stadium A1 und A2 gehörten je 36%, zu B1 gehörten 5% und zu B2 gehörten 23% der Patienten.

Der einzige wesentliche Unterschied der Kontrollgruppe liegt darin, dass von diesen Patienten niemand an einer hochaktiven antiretroviralen Therapie teilgenommen hat, bzw. dass von diesen Patienten noch nie jemand antiretrovirale Medikamente eingenommen hat.

Darstellung der motorischen Testserie:

Bei jedem Termin in der Neuro-HIV-Ambulanz, ist neben dem Gespräch, das mit Hilfe von Fragebögen geführt wird und zur Erfassung der aktuellen Situation des Patienten dient, und der Durchführung neuropsychologischer Tests, die Durchführung der motorischen Testserie der wichtigste Verlaufsparemeter.

Zu dieser Testserie gehört die Erfassung der schnellstmöglichen, willkürlichen, alternierenden Zeigefingerbewegungen, („most rapid alternating movements“ (MRAMs)), die Messung des posturalen Tremors, („tremor peak frequency“ (TPF)), sowie die Darstellung der schnellstmöglichen, isometrischen Zeigefingerextensionen, („most rapid contractions“ (MRC)). Durchgeführt werden diese Messungen sowohl an der linken als auch an der rechten Hand.

Most Rapid Alternating Movements (MRAM):

Um die schnellstmöglichen, willkürlichen, alternierenden Zeigefingerbewegungen (MRAM) zu erfassen, wird dem Patienten ein Akzelerometer (PCB 308B) mit einem Klebestreifen auf dem Nagel des Zeigefingers befestigt. Daraufhin erhält er die Anweisung, die Hand auf die laterale Handkante zu legen, eine Faust zu machen, und nur den Zeigefinger wegzustrecken. Auf ein Startkommando hin soll der Patient aus dem Metacarpophalangealgelenk schnellstmögliche Flexions- und Extensionsbewegungen ausführen. Das Akzelerometersignal wird in einen Analog-Digital-Wandler eines Computers eingegeben und mit einer Digitalisierungsrate von 60 Hz über 34 Sekunden registriert. Nach der Durchführung, d.h. in der anschließenden Auswertung, erhält man die Frequenz der schnellstmöglichen, alternierenden Zeigefingerbewegungen, nämlich das Maximum einer 16 Peak-Frequenz. Die 16 Peak-Frequenz wurde ausgewählt, da die gesamte Aufnahmeperiode in 16 sich nicht überlappende Subsegmente von 2 Sekunden Dauer unterteilt wurde, die dann alle einzeln spektralanalysiert und berechnet werden. Man hat herausgefunden, dass die höchsten Frequenzen meist in den ersten Sekunden erreicht werden, so dass ein vorangehendes Üben wegen der schnellen Ermüdung (in den ersten zwei Sekunden) nicht sinnvoll ist.

Tremor Peak Frequency (TPF):

Für die Messung der Tremor Peak-Frequenz ist das Akzelerometer an der gleichen Stelle wie für die Messung der MRAM befestigt. Bei dieser Messung wird der Patient aufgefordert, den gestreckten, pronierten Arm mit offener Hand in der Horizontalebene zu halten. Dies soll so ruhig wie möglich geschehen. Über eine Dauer von 25 Sekunden wird hier mit einer Digitalisierungsfrequenz von 80 Hz das Akzelerometersignal registriert, wobei allerdings die Verstärkung der Amplitude hierbei, im Vergleich zu der MRAM-Messung, um den Faktor 100 erhöht ist. Auch hier wird die gesamte Aufzeichnungsdauer wieder in 8 Subsegmente unterteilt, die dann spektralanalysiert und gemittelt werden. Die Frequenz des resultierenden Spitzenwertes wird als tremor peak frequency bezeichnet. Die Einheit sowohl für MRAM als auch für TPF ist Hertz (Hz)

Most Rapid Contractions (MRC):

Der wichtigste und aussagekräftigste Messwert, der auch in dieser Arbeit von entscheidender Bedeutung ist, ist die Bestimmung der schnellstmöglichen, isometrischen Zeigefingerextensionen.

Hierbei wird der Patient gebeten, seinen Zeigefinger bis zum proximalen Interphalangealgelenk in einen Metallring zu legen. Der Durchmesser des Metallrings kann mit Hilfe einer Schraube soweit geschlossen werden, dass der Finger gut fixiert wird und keinen allzu großen Bewegungsfreiraum mehr hat. Zusätzlich wird dem Patienten noch ein Kopfhörer aufgesetzt, über den er Starttöne hört. Der Patient erhält nun das Kommando, auf einen Startton hin, der 50 Millisekunden beträgt, schnellstmögliche Fingerextensionen als Reaktion auf die nacheinander geschalteten 15 Töne, jeweils mit variablen Zeitabständen, auszuführen. Der Ton triggert die Datenaufnahme.

Über den Metallring, der fest mit der Achse eines Kraftaufnehmers (Schaewitz) verbunden ist, können die Signale an einen Computer weitergeleitet werden. Die Aufnahmefrequenz beträgt dabei für das Kraftsignal 1 kHz. Die Aufzeichnung dauert jeweils eine Sekunde. Insgesamt dauert die Messung pro Finger ca. 30 Sekunden, und es werden jeweils 15 sogenannte Kontraktionskurven aufgezeichnet.

Später werden dann die Kontraktionskurven am Computer ausgewertet, und man bestimmt bzw. berechnet die Reaktionszeit, Kontraktionszeit und die Kraftamplitude.

Die Reaktionszeit (RT) ergibt sich aus der Zeit zwischen dem Beginn des Tones und dem Beginn der Kontraktion, die Kontraktionszeit (CT) ergibt sich aus der Zeit zwischen dem Beginn des Tones und dem Maximum der darauf folgenden Extensionsbewegung. Die Einheit dieser Messwerte ist Millisekunden (msec).

Darstellung der Untersuchungsreihen:

Die 96 Patienten wurden in dieser Arbeit in die oben bereits beschriebenen drei Gruppen unterteilt, was abhängig von ihren CDC-Stadien geschah. (Gruppe 1: n = 22 Patienten nicht AIDS-definiert, Gruppe 2: n = 64 Patienten AIDS-definiert, Gruppe 3: n = 10 Patienten mit Progredienz des Stadiums) Im Weiteren wurden nun Merkmale definiert, die sich im Laufe der Zeit unter der Einnahme von HAART veränderten. Beobachtet wurden die CD4-Lymphozyten-Zahl, die Plasma-Viruslast, die Kontraktionszeit (CT) und die schnellstmöglichen, willkürlichen, alternierenden Zeigefingerbewegungen (MRAM).

Da die Termine der Patienten in der Neuro-AIDS-Ambulanz teilweise von der Anzahl her sehr stark variierten, einige waren lediglich einmal pro Jahr da, andere hingegen wurden bis zu vier Mal oder in einzelnen Fällen sogar noch häufiger untersucht, wurden die Werte der zu untersuchenden Merkmale jeweils über ein Jahr gemittelt und gingen so in die Beobachtung ein.

Um nun eine Aussage über den Verlauf der Merkmale in Bezug auf die Einnahme von HAART machen zu können, wurden die Werte der Patienten zu Beginn der Einnahme der hochaktiven antiretroviralen Therapie bestimmt, und dann mit den Werten nach mindestens dreijähriger Therapie,

bzw. mit den zuletzt erhobenen Werten von 2002 (z.B. bei Patienten, die vorzeitig aus der Studie ausgeschieden sind, oder bei Patienten, die erst später und nicht direkt 1996 mit HAART begonnen haben) verglichen.

Um die Gesamtdynamik der Veränderung über den Zeitverlauf in den einzelnen Gruppen besser beobachten zu können, wurden jeweils für die Viruslast, die Kontraktionszeit (CT) und die schnellstmöglichen, willkürlichen, alternierenden Zeigefingerbewegungen (MRAM) Normwerte festgelegt.

Normwerte:

Für die Viruslast galt die Einteilung:

> 10^4 Kopien/ml bzw. log Kopien/ml
 $10^{2,1}$ - $10^{3,9}$ Kopien/ml
 < 10^2 Kopien/ml

Für die Kontraktionszeit (CT) galt die Einteilung:

rechts:	< 115,40 ms	= < MW
	115,41 – 155,39 ms	= MW - (MW +2 SD)
	155,39 – 195,39 ms	= (MW+2 SD) - (MW+4 SD)
	> 195,39 ms	= > (MW+4 SD)
links:	< 119,60 ms	= < MW
	119,61 – 163,79 ms	= MW - (MW +2 SD)
	163,79 – 207,99 ms	= (MW+2 SD) - (MW+4 SD)
	> 207,99 ms	= > (MW+4 SD)

Für die schnellstmöglichen, willkürlichen, alternierenden Zeigefingerbewegungen (MRAM) galt die Einteilung:

rechts	> 8,69 ms	= > (MW+4 SD)
	6,49 – 8,69 ms	= (MW+2 SD) - (MW+4 SD)
	4,29 – 6,49 ms	= MW - (MW +2 SD)
	< 4,29 ms	= < MW
links	> 7,39 ms	= > (MW+4 SD)
	5,59 – 7,39 ms	= (MW+2 SD) - (MW+4 SD)
	3,79 – 5,59 ms	= MW - (MW +2 SD)
	< 3,79 ms	= < MW

Die unterschiedlichen Werte für rechts und links resultieren aus der Tatsache, dass die überwiegende Mehrzahl der Patienten Rechtshänder waren, die rechts motorisch geschickter sind. Die Werte sind an Normkollektiven orientiert (von Giesen et al. 1994).

Statistische Bearbeitung:

Die gesamte Erfassung und Bearbeitung der Daten erfolgte mit Hilfe eines Personalcomputers der mit Microsoft, Windows XP[®] ausgestattet ist. Die Bearbeitung der Datensätze erfolgte mit der Tabellenkalkulationssoftware MS Excel 7.0[®] (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA). Anschließend erfolgte die statistische Auswertung und Analyse mit dem Statistikprogramm „Stat View for Windows[®]“ mit der Version 4.57 (Abacus Concept, Inc., Berkley, CA, 1996).

6. Statistische Auswertung:

Die Interferenzstatistische Auswertung:

Zur Überprüfung der Abhängigkeit der Zugehörigkeit der Patienten zu Stadien-definierten Gruppen von dem Verlauf der Messwerte unter HAART wurde der Chi-Quadrat-Test nach Fisher (1924) durchgeführt. Dieser Test ist ein Test für verschiedene Gruppen und verschiedene Kategorien, dessen Daten sich auf Nominalskalenniveau befinden. Getestet wird eine Nullhypothese, die besagt, dass eine Gleichverteilung in einer Kontingenztafel vorliegt.

In diesem Fall muss beim Vorliegen von drei Gruppen und drei Kategorien die Nullhypothese abgelehnt werden, wenn die Teststatistik größer oder gleich dem χ^2 -Wert bei 4 Freiheitsgraden und einem Signifikanzniveau von 5% ($\alpha = 0.05$) ist ($X^2 \geq \chi^2_{4, 0.05} = 9,4877$).

Da insgesamt vier Tests gerechnet wurden, jeweils einer für CT rechts und links, sowie für MRAM rechts und links wird das Signifikanzniveau α nach Bonferroni adjustiert (zitiert nach Krauth, 1988) ($\alpha^* = \alpha / k$ wobei k: Anzahl der gerechnete Tests), sodass $\alpha^* = 0,0125$ ist. Demzufolge muss auch der kritische Wert der Chi-Quadrat-Verteilung angeglichen werden. Bei vier Tests wird jede Nullhypothese abgelehnt, wenn die Teststatistik größer oder gleich dem χ^2 -Wert bei vier Freiheitsgraden und einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0.0125$ ist, ($X^2 \geq \chi^2_{4, 0.0125} = 12,7619$).

Anwendung auf die aktuelle Arbeit:

Im Falle dieser Arbeit geht es darum, die Abhängigkeit zweier Merkmale zu untersuchen:

Merkmal 1: die Zugehörigkeit der Patienten zu Stadien-definierten Gruppen

Merkmal 2: der Verlauf der Messwerte unter der hochaktiven antiretroviralen Therapie hinsichtlich einer Verbesserung, einer Verschlechterung, oder einer Konstanz der Messwerte

Anhand dieser Merkmale wurden folgende Hypothesen aufgestellt:

H_0 : Es besteht kein Zusammenhang zwischen der Zugehörigkeit zu den Stadien-definierten Gruppen und dem Verlauf der Messgröße unter HAART, d. h. die beiden Merkmale sind unabhängig.

H_1 : Es besteht ein Zusammenhang zwischen der Zugehörigkeit zu den Stadien-definierten Gruppen und dem Verlauf der Messgröße unter HAART, d. h. die beiden Merkmale sind abhängig.

Diese Hypothesen wurden insgesamt viermal formuliert, jeweils einmal für CT rechts und links, sowie für MRAM rechts und links.

Parallel zu den oben genannten Untersuchungen wurde in dieser Arbeit die Überprüfung des Zusammenhangs zwischen den beiden Merkmalen „Zugehörigkeit zu einer stadiendefinierenden Gruppe“ und den Merkmalen „Verlauf der CD4-positiven-Lymphozyten“ sowie „Verlauf der Viruslast“ als Vergleich herangezogen. Für diese Überprüfung der Abhängigkeit wurden deskriptive p-Werte berechnet.

In Bezug auf diese Untersuchungen wird auch in Kapitel 7 auf die Ergebnisse eingegangen.

7. Ergebnisse:

Im folgenden Teil werden für jeden Messwert nacheinander die Ergebnisse der einzelnen Untersuchungen dargestellt.

Kontraktionszeit links:

Wie in den vorangegangenen Kapiteln bereits beschrieben, ist die Kontraktionszeit ein sehr aussagekräftiger Parameter, welcher bereits sehr frühzeitig ein Hinweis auf eine subklinische cerebrale Beteiligung im Rahmen einer HIV-Infektion sein kann.

Die nachstehenden Diagramme beschreiben den Zustand der Messwerte der Patienten zu Beginn der Therapie und am Ende der Untersuchungszeit.

Als erstes folgt das Diagramm der Patienten der Gruppe 1, die sich während der gesamten Untersuchungszeit in Stadien der asymptomatischen HIV-Infektion befunden haben.

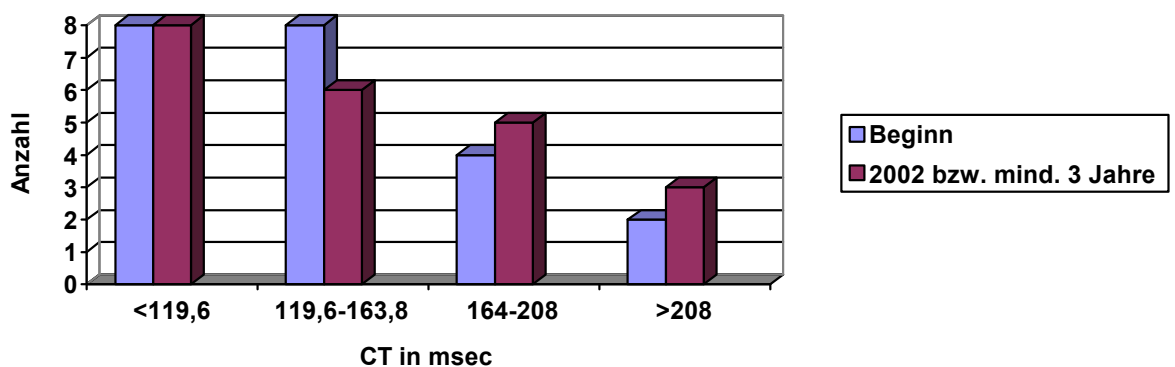


Abb. 7.1 Absolute Häufigkeiten für CT links bei Pat. der Gruppe 1 (HIV), zu Beginn der Therapie sowie am Ende der Untersuchungszeit

Man erkennt, dass sowohl zum ersten als auch zum zweiten Zeitpunkt der Datenerhebung die Patienten sehr gute, schnelle Werte erzielen. Bei insgesamt nur fünf von 22 Patienten verschlechtern sich die Messwerte, bei den restlichen Patienten sind die Messwerte konstant oder verbessern sich sogar.

Als nächstes folgen die absoluten Häufigkeiten der Patienten der Gruppe 2, also derjenigen, die sich in einem AIDS-definierten Stadium befinden.

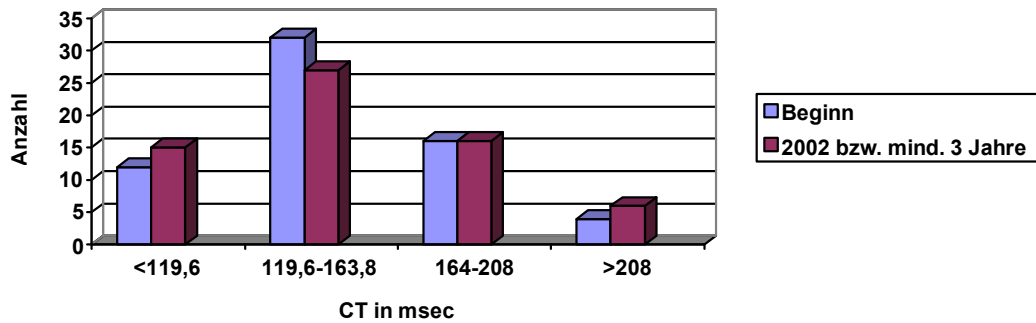


Abb. 7.2 Absolute Häufigkeiten für CT links bei Pat. der Gruppe 2 (AIDS), zu Beginn der Therapie sowie am Ende der Untersuchungszeit

Obwohl es sich bei dieser Gruppe um Patienten handelt, die schon unter einer AIDS-definierten Erkrankung gelitten haben, zeigt dieses Diagramm, dass auch hier die Zahl der Patienten die konstante Werte oder gebesserte Werte bieten, deutlich die der Patienten, die schlechter werden, übersteigt.

Bei den Patienten, die der Gruppe 3 angehören, soll ebenfalls ein Diagramm die Ergebnisse der Messwert zeigen. Hier wird anhand der Graphen bereits deutlich, dass sich die Werte nur minimal verschlechtern.

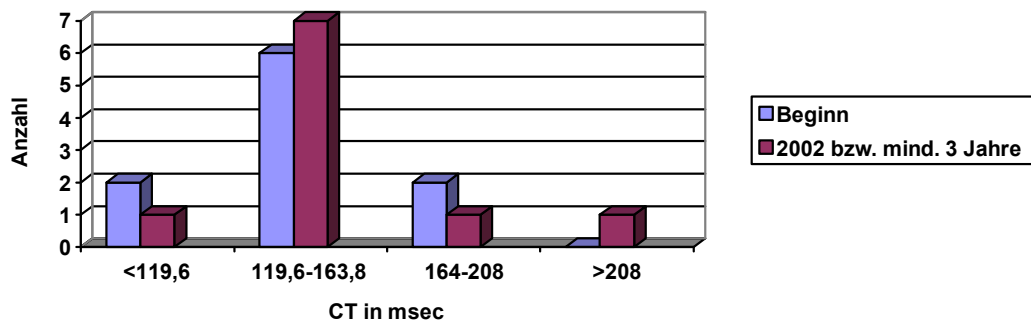


Abb. 7.3 Absolute Häufigkeit für CT links bei Pat. der Gruppe 3 (HIV->AIDS), zu Beginn der Therapie sowie am Ende der Untersuchungszeit

Als nächstes folgt nun die statistische Auswertung.

Die erste Tabelle gibt die absoluten Häufigkeiten an. Hier wird nun der Verlauf über den Beobachtungszeitraum aufgezeigt.

	besser	gleich	schlechter	Total
Gruppe 1	5	12	5	22
Gruppe 2	17	31	16	64
Gruppe 3	2	3	5	10
Total	24	46	26	96

Resultate

Tab.7.1 Resultate der erhobenen Messwerte für CT links

Die Zahl 96, in der Tabelle als „Total“ bezeichnet, ist gleichbedeutend mit der Zahl des Patientenpools. Die nachfolgenden Tabellen geben einige prozentuale Rechnungen wieder, wobei sich die Bezugsgrößen ändern. In der folgenden Tabelle ist die Verteilung innerhalb der Gruppen die erste Bezugsgröße.

	besser	gleich	schlechter	Total
Gruppe 1	22,73	54,55	22,73	100,00
Gruppe 2	26,56	48,44	25,00	100,00
Gruppe 3	20,00	30,00	50,00	100,00
Total	25,00	47,92	27,08	100,00

%-Werte der Reihen

Tab. 7.2 Bezugsgröße: Verteilung innerhalb der Gruppen.

Die nächste Tabelle gibt die Verteilung in den Kriterien „besser, gleich, schlechter“ wieder:

	besser	gleich	schlechter	Total
Gruppe 1	20,83	26,08	19,23	22,92
Gruppe 2	70,83	67,39	61,54	66,67
Gruppe 3	8,33	6,52	19,23	10,41
Total	100,00	100,00	100,00	100,00

%-Werte der Spalten

Tab. 7.3 Bezugsgröße: Verteilung in den Kriterien „besser, gleich, schlechter“

Wiederum die nächste Tabelle zeigt die Verteilung insgesamt an.

	besser	gleich	schlechter	Total
Gruppe 1	5,21	12,50	5,21	22,92
Gruppe 2	17,71	32,29	16,67	66,67
Gruppe 3	2,08	3,13	5,21	10,41
Total	25,00	47,92	27,08	100,00

%-Werte insgesamt

Tab. 7.4 Bezugsgröße: Verteilung insgesamt

Die Teststatistik des Chi-Quadrat-Tests liefert für die Kontraktionszeit links einen Wert von $\chi^2 = 3,279$. Da dieser Wert kleiner ist, als der im voran gegangenen Kapitel festgesetzte kritische Wert von 12,7619, kann die Null-Hypothese, „es besteht kein Zusammenhang zwischen der Zugehörigkeit zu den Stadien-definierten Gruppen und dem Verlauf der Messgröße unter HAART“, nicht abgelehnt werden.

Kontraktionszeit rechts:

Nachfolgend werden die Ergebnisse der Kontraktionszeiten für die rechte Hand anhand einiger Diagramme beschrieben.

Im ersten Fall wird auf die Gruppe 1 eingegangen und gezeigt, wie sich die Patientenzahl in Abhängigkeit von den Werten der Kontraktionszeit verhält:

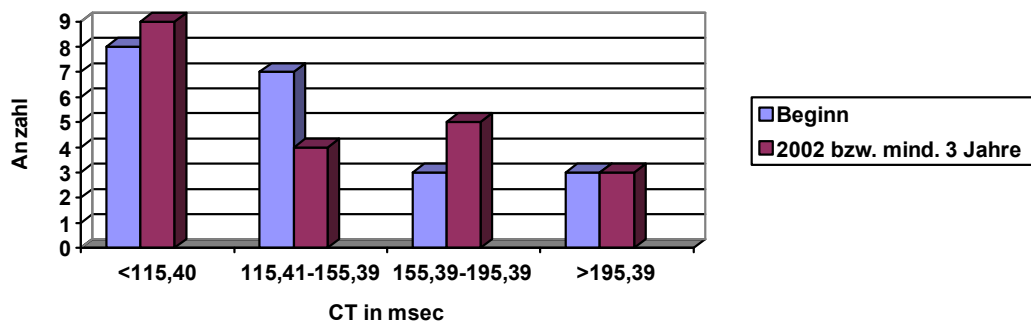


Abb. 7.4 Absolute Häufigkeit für CT rechts bei Pat. der Gruppe 1 (HIV), zu Beginn der Therapie sowie am Ende der Untersuchungszeit

Auch in der Gruppe der AIDS-definierten Patienten erkennt man anhand der Diagramme, dass die 64 Patienten einen nahezu vollständig konstanten Verlauf zeigen. Betrachtet man die Patienten einzeln, ist es zwar so, dass nur 26 einen wirklich konstanten Verlauf zeigen, 24 verschlechtern sich sogar und nur 13 Patienten haben zum Ende der Beobachtungszeit bessere Messwerte, im Durchschnitt aber zeigen sie gleichbleibende Werte.

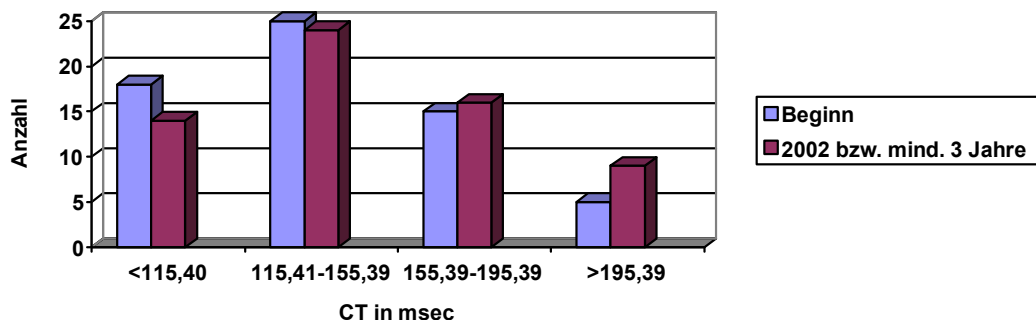


Abb. 7.5 Absolute Häufigkeit für CT rechts bei Pat. der Gruppe 2 (AIDS), zu Beginn der Therapie sowie am Ende der Untersuchungszeit

Auch in der Gruppe 3 kann man anhand der Diagramme die Anzahl der Patienten in Abhängigkeit zu den Ergebnissen ihrer Messwerte sehen. Von den 10 Patienten sind zwei mit ihren Werten konstant geblieben, vier haben sich verbessert, und vier verschlechtert.

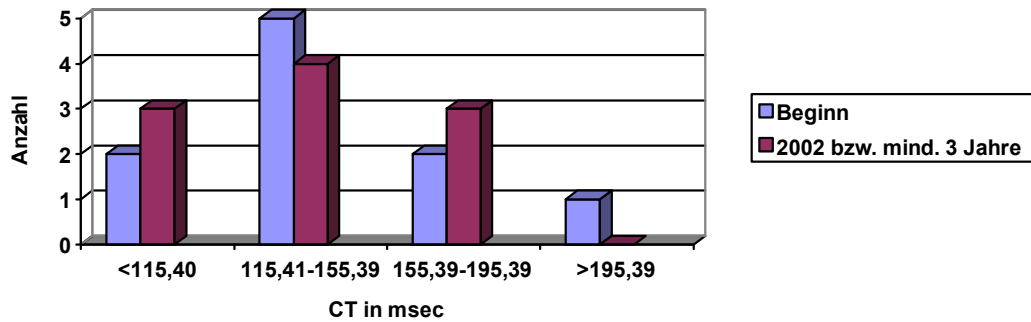


Abb. 7.6 Absolute Häufigkeit für CT rechts bei Pat. der Gruppe 3 (HIV->AIDS), zu Beginn der Therapie sowie am Ende der Untersuchungszeit

Auch auf diese Messwerte wurde der Chi-Quadrat Test angewandt. Als erstes folgen allerdings die absoluten Häufigkeiten die aufgrund der Messungen erhoben wurden.

	besser	gleich	schlechter	Total
Gruppe 1	5	12	4	21
Gruppe 2	13	26	24	63
Gruppe 3	4	2	4	10
Total	22	40	32	94

Resultate

Tab. 7.5 Resultate der erhobenen Messwerte für CT rechts

Als nächstes folgen einige Tabellen, die die prozentualen Verteilungen widerspiegeln: Die Tabelle 7.6 gibt die Verteilung innerhalb der Gruppen als Bezugsgröße an

	besser	gleich	schlechter	Total
Gruppe 1	23,81	57,14	19,05	100,00
Gruppe 2	20,64	41,27	38,10	100,00
Gruppe 3	40,00	20,00	40,00	100,00
Total	23,40	42,55	34,04	100,00

%-Werte der Reihen

Tab. 7.6 unterschiedliche prozentuale Berechnungen der erhobenen Werte

Die nachfolgende Tabelle 7.7 gibt die Verteilungen in den Kriterien „besser, gleich, schlechter“ wieder:

	besser	gleich	schlechter	Total
Gruppe 1	22,73	30,00	12,50	22,34
Gruppe 2	59,09	65,00	75,00	67,02
Gruppe 3	18,18	5,00	12,50	10,64
Total	100,00	100,00	100,00	100,00

%-Werte der Spalten

Tab. 7.7 Bezugsgröße: Verteilung in den Kriterien „besser, gleich, schlechter“

Die letzte Tabelle gibt die Verteilung insgesamt an:

	besser	gleich	schlechter	Total
Gruppe 1	5,32	12,77	4,26	22,34
Gruppe 2	13,83	27,66	25,53	67,02
Gruppe 3	4,26	2,13	4,26	10,64
Total	23,40	42,55	34,04	100,00

%-Werte insgesamt

Tab. 7.8 Bezugsgröße: Verteilung insgesamt

Die Teststatistik des Chi-Quadrat Tests liefert für die Kontraktionszeit rechts einen Wert von $\chi^2 = 5,450$. Da dieser Wert kleiner ist, als der im vorherigen Kapitel festgelegte kritische Wert von 12,7691, kann die Null-Hypothese nicht abgelehnt werden.

MRAM, most rapid alternating movements, links:

Obwohl mit der Kontraktionszeit der wohl aussagekräftigste Parameter schon beurteilt wurde, wird in dieser Arbeit auch auf die schnellstmöglichen, willkürlichen, alternierenden Zeigefingerbewegungen (MRAMs) eingegangen.

Auch hier sollen einige Diagramme und Tabellen die Ergebnisse der Untersuchungen verdeutlichen, zunächst die absolute Häufigkeit der Patienten in Abhängigkeit der Messwerte. Nachfolgend beschreibt das erste Diagramm das Verhalten der Messwerte zu Beginn und am Ende der Beobachtungszeit in der Gruppe 1.

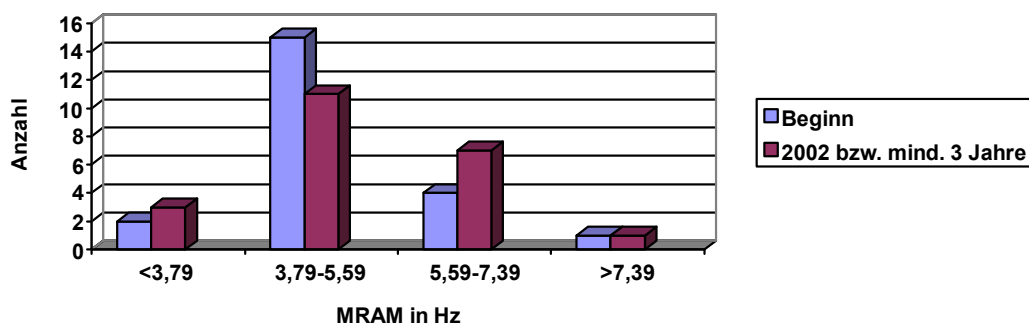


Abb. 7.7 MRAM links der Gruppe 1 (HIV) zu Beginn der Therapie und am Ende der Untersuchungszeit.

Von den 22 untersuchten Patienten ergibt sich, dass 12 Patienten einen sehr konstanten Verlauf zeigen, allerdings nur drei Patienten sich verbessern und sieben Patienten über den zu untersuchenden Zeitraum schlechtere Werte erhalten.

Das nächste Diagramm bezieht sich auf die Gruppe 2. Anhand dieses Diagramms ist zu sehen, dass die Gruppe als Ganzes sehr konstant scheint. Sowohl zu Beginn als auch am Ende der Untersuchungsreihe fallen weit über 40 Patienten der 64 zu untersuchenden Patienten in die ersten beiden Gruppen der Werteerhebung.

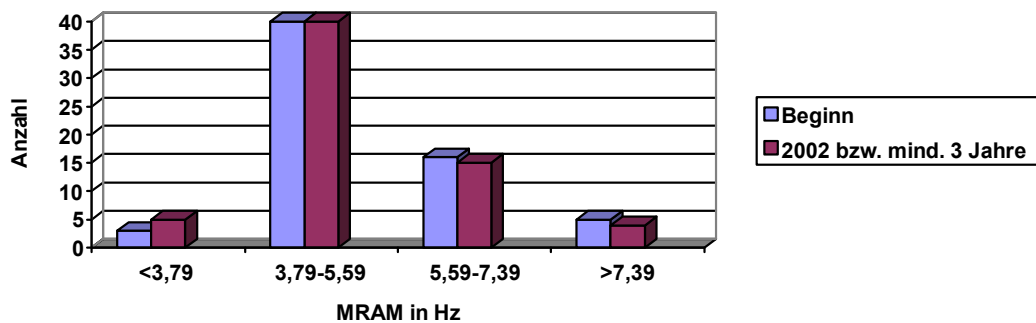


Abb. 7.8 MRAM links der Gruppe 2 (AIDS) zu Beginn der Therapie und am Ende der Untersuchungszeit.

Das nun folgende Diagramm bezieht sich auf die Gruppe 3. Jeweils zu Beginn, als auch am Ende der Untersuchungszeit ist die Verteilung sehr konstant.

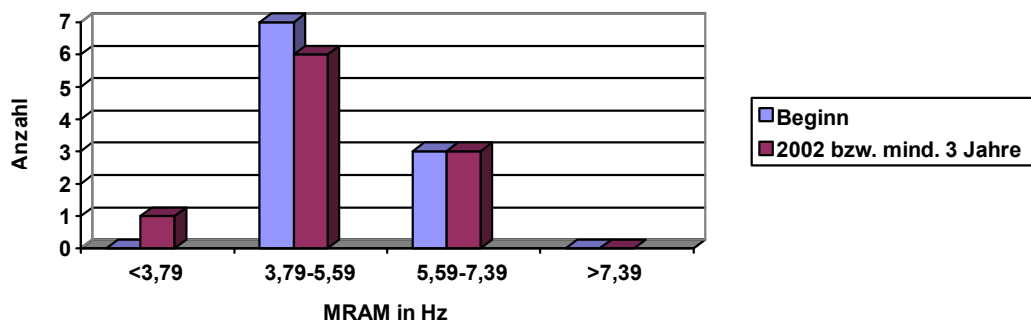


Abb. 7.9 MRAM links der Gruppe 3 (HIV->AIDS) zu Beginn der Therapie und am Ende der Untersuchungszeit.

Auch hier wurde der Chi-Quadrat Test angewandt. Als erstes erfolgt eine tabellarische Zusammenfassung der absoluten Häufigkeiten:

	besser	gleich	schlechter	Total
Gruppe 1	3	12	7	22
Gruppe 2	14	39	11	64
Gruppe 3	1	8	1	10
Total	18	59	19	96

Resultate

Tab. 7.9 Resultate der erhobenen Messwerte von MRAM links

Nachfolgend wird die Verteilung des Verhaltens der Messwerte über die beobachtete Zeit in den jeweiligen Gruppen dargestellt.

Es folgt eine Auflistung der prozentualen Anteile, jeweils mit einem anderen Bezug:

Als Erstes wird die Verteilung innerhalb der Gruppen als Bezugsgröße verwandt:

	besser	gleich	schlechter	Total
Gruppe 1	13,64	54,55	31,82	100,00
Gruppe 2	21,88	60,94	17,19	100,00
Gruppe 3	10,00	80,00	10,00	100,00
Total	18,75	61,46	19,79	100,00

%-Werte der Reihen

Tab. 7.10 Bezugsgröße: Verteilung innerhalb der Gruppen

Die nächste Tabelle liefert die Kriterien „besser, gleich, schlechter“ als Bezugsgröße:

	besser	gleich	schlechter	Total
Gruppe 1	16,67	20,34	36,84	22,92
Gruppe 2	77,78	66,10	57,89	66,67
Gruppe 3	5,56	13,56	5,26	10,42
Total	100,00	100,00	100,00	100,00

%-Werte der Spalten

Tab. 7.11 Bezugsgröße: Verteilung der Kriterien „besser, gleich, schlechter“

Die letzte Tabelle zeigt die Verteilung insgesamt an:

	besser	gleich	schlechter	Total
Gruppe 1	3,13	12,5	7,29	22,92
Gruppe 2	14,58	40,63	11,46	66,67
Gruppe 3	1,01	8,33	1,01	10,42
Total	18,75	61,46	19,79	100,00

%-Werte insgesamt

Tab.7.12 Bezugsgröße: Verteilung insgesamt

Die Teststatistik des Chi-Quadrat Tests liefert für die schnellstmögliche, willkürliche, alternierende Zeigefingerbewegung links einen Wert von $\chi^2 = 4,093$. Da dieser Wert kleiner ist als der zuvor festgesetzte kritische Wert von 12,7619, kann die Null-Hypothese nicht abgelehnt werden.

MRAM, most rapid alternating movements, rechts:

Als nächstes folgt die Darstellung der Ergebnisse der Untersuchung der Messwerte für MRAM rechts. Auch in diesem Fall zeigt das Diagramm das Verhalten der Anzahl der Patienten in Abhängigkeit von der Messwerteeinteilung.

Das erste Diagramm bezieht sich auf die Gruppe 1.

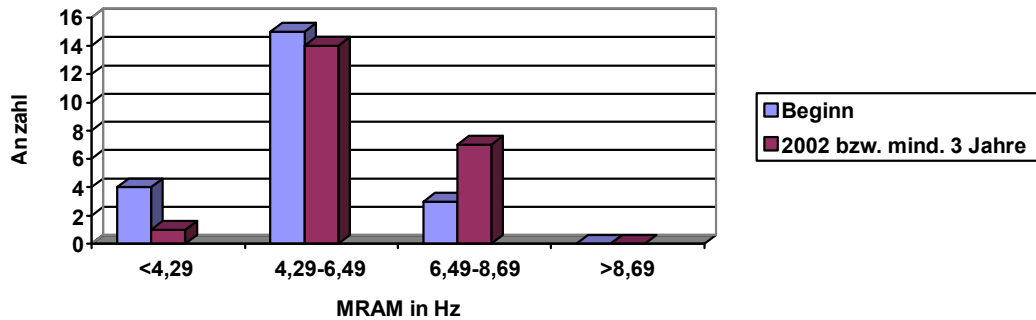


Abb. 7.10 MRAM rechts der Gruppe 1 (HIV), zu Beginn der Therapie und am Ende der Untersuchungszeit.

Das nächste Diagramm spiegelt das Verhalten der Messwerte in der Gruppe 2 wieder. Hier kann man eine leichte Verbesserung der Messwerte der Patienten erkennen.

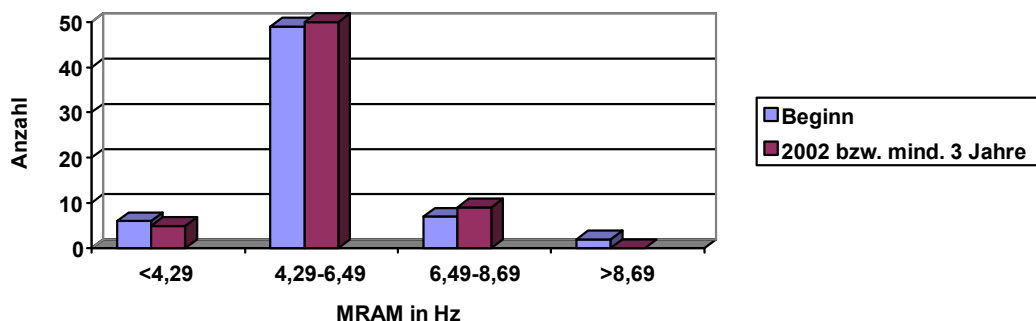


Abb. 7.11 MRAM rechts der Gruppe 2 (AIDS) zu Beginn der Therapie und am Ende der Untersuchungszeit.

Die Gruppe 3 liefert folgende Verteilung:

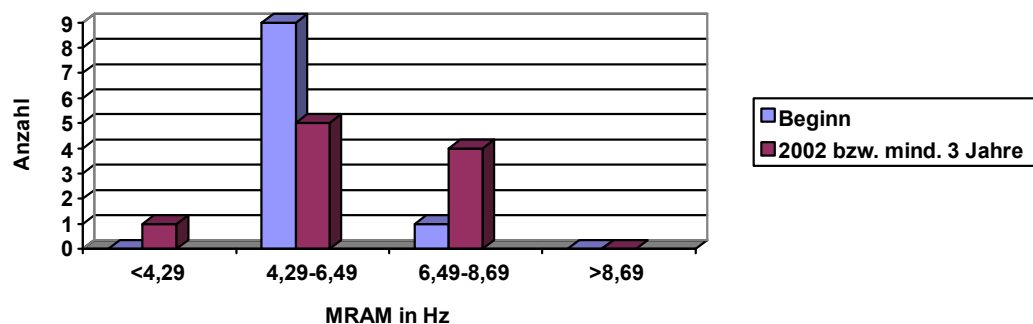


Abb. 7.12 MRAM rechts der Gruppe 3 (HIV->AIDS) zu Beginn der Therapie und am Ende der Untersuchungszeit.

Auch in dieser Testreihe wurde die absolute Häufigkeit der Messwerte dargestellt.

	besser	gleich	schlechter	Total
Gruppe 1	3	8	10	21
Gruppe 2	8	47	8	63
Gruppe 3	1	6	3	10
Total	12	61	21	94

Resultate

Tab. 7.13 Resultate der erhobenen Messwerte von MRAM rechts

Die folgenden Tabellen geben wieder einige prozentuale Verteilungen wieder, jeweils mit einem anderen Bezug:

Die erste Tabelle liefert die Gruppenverteilung als Bezugsgröße:

	besser	gleich	schlechter	Total
Gruppe 1	14,29	38,10	47,62	100,00
Gruppe 2	12,70	74,60	12,70	100,00
Gruppe 3	10,00	60,00	30,00	100,00
				100,00
Total	12,77	64,89	22,34	100,00

%-Werte der Reihen

Tab. 7.14 Bezugsgröße: Verteilung innerhalb der Gruppen

Die nächste Tabelle zeigt die Kriterien „besser, gleich, schlechter“ als Bezugsgröße:

	besser	gleich	schlechter	Total
Gruppe 1	25	13,12	47,62	22,34
Gruppe 2	66,67	77,05	38,10	67,02
Gruppe 3	8,33	9,84	14,29	10,64
Total	100,00	100,00	100,00	100,00

%-Werte der Spalten

Tab. 7.15 Bezugsgröße: Verteilung der Kriterien „besser, gleich, schlechter“

Die letzte Tabelle gibt wiederum die Verteilung insgesamt an:

	besser	gleich	schlechter	Total
Gruppe 1	3,12	8,51	10,64	22,34
Gruppe 2	8,51	50,00	8,51	67,02
Gruppe 3	1,06	6,68	3,20	10,64
Total	12,77	64,89	22,34	100,00

%-Werte insgesamt

Tab. 7.16 Bezugsgröße: Verteilung insgesamt

Auch hier wurde wiederum der Chi-Quadrat Test angewandt. Dieser lieferte für die schnellstmögliche, willkürliche, alternierende Zeigefingerbewegung rechts eine Wert von $\chi^2 = 12,265$. Auch dieser Wert überschreitet den zuvor festgelegten kritischen Wert von 12, 7619 nicht, sodass die Null-Hypothese, „es besteht kein Zusammenhang zwischen der Zugehörigkeit zu den Stadien-definierten Gruppen und dem Verlauf der Messgröße unter HAART“ nicht abgelehnt werden kann.

Viruslast:

Um einen Vergleichswert bzw. einen Vergleichsverlauf zu haben, wurde ebenso der Verlauf der Viruslast untersucht.

Für die Untersuchung in Bezug auf die Viruslast wurde ebenfalls für jede Gruppe der Status zu Beginn und am Ende der Untersuchungsreihe erhoben. Anschließend wurde überprüft, wie der Verlauf der Werte war.

Nachfolgende Tabellen zeigen die erhobenen Resultate für die Viruslast:

	besser	gleich	schlechter	Total
Gruppe 1	8	13	1	22
Gruppe 2	21	33	10	64
Gruppe 3	4	4	2	10
Total	33	50	13	96

Resultate Viruslast

Tab. 7.17 Resultate der Viruslast

Die nächsten Tabellen geben die prozentualen Verteilungen wieder, jeweils mit einer anderen Bezugsgröße:

	besser	gleich	schlechter	Total
Gruppe 1	36,36	59,09	4,54	100,00
Gruppe 2	32,81	51,56	15,63	100,00
Gruppe 3	40,00	40,00	20,00	100,00
Total	34,38	52,08	13,54	100,00

%-Werte der Reihen

Tab. 7.18 Bezugsgröße: Verteilung innerhalb der Gruppen

	besser	gleich	schlechter	Total
Gruppe 1	24,24	26,00	7,69	22,92
Gruppe 2	63,64	66,00	76,92	66,67
Gruppe 3	12,12	8,00	15,39	10,42
Total	100,00	100,00	100,00	100,00

%-Werte der Spalten

Tab. 7.19 Bezugsgröße: Verteilung innerhalb der Kriterien „besser, gleich, schlechter“

	besser	gleich	schlechter	Total
Gruppe 1	8,33	13,54	1,04	22,92
Gruppe 2	21,88	34,38	10,42	66,67
Gruppe 3	4,16	4,16	2,08	10,42
Total	34,38	52,08	13,54	100,00

%-Werte insgesamt

Tab. 7.20 Bezugsgröße: Verteilung insgesamt

Im Fall der Viruslast wurde zur Überprüfung der Abhängigkeit der deskriptive p-Wert (nach Chi-Quadrat Test nach Fisher) berechnet. Dieser liegt bei **p = 0,648**. Da dieser Wert größer ist als das Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$ darf auch hier die Null-Hypothese nicht abgelehnt werden.

Ergebnisse der Tests zwischen Gruppe 1 und der Kontrollgruppe:

Im nachfolgenden Absatz werden die Ergebnisse des Vergleichs zwischen der Kontrollgruppe und der Gruppe 1 dargestellt. Die erste Tabelle ist rein deskriptiv und listet die einzelnen Werte für die jeweiligen Messungen im Vergleich auf.

Gruppe		Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Kontrollgruppe	MRAM rechts	3,28	9,38	5,7141	1,41570
	MRAM links	3,75	7,50	5,2267	,95379
	CT rechts	98,31	277,09	161,6550	50,93631
	CT links	105,38	329,60	173,8591	56,73294
	Viruslast (log ₁₀)	1,85	5,53	3,9656	0,93001
Gruppe 1	MRAM rechts	3,75	7,97	6,0524	1,12733
	MRAM links	3,28	8,44	5,5209	1,42472
	CT rechts	74,26	260,07	143,7643	58,00047
	CT links	69,53	259,41	144,6409	53,44776
	Viruslast (log ₁₀)	,00	3,44	,8404	1,41378

Tab. 7.21 Deskriptive Statistik

Um eine Aussage über die Messwerte im Vergleich treffen zu können wurde auch hier wiederum der p-Wert nach dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rangtest berechnet. Nachfolgende Tabelle liefert die Ergebnisse des deskriptiven p-Wertes:

	MRAMre	MRAMli	CTre	CTli	VLlog
p-Wert	0,313	0,442	0,244	0,028	0,000

Tab. 7.22 deskriptive p-Werte des Wilcoxon-Vorzeichen-Rangtests

Die nächsten Abbildungen zeigen die Ergebnisse im direkten Vergleich. Hier werden jeweils die Messwerte der Kontrollgruppe mit denen der Gruppe 1, der nicht AIDS-definierten Patienten, miteinander verglichen. Es wird sowohl MRAM, als auch CT, als auch die Viruslast berücksichtigt.

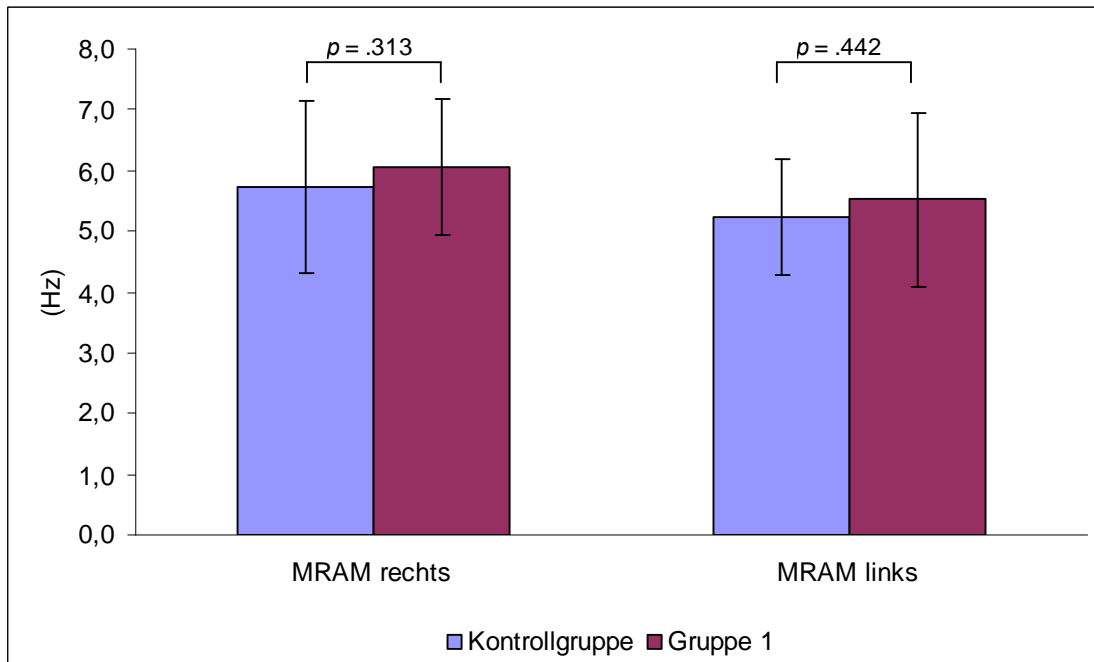


Abb. 7.12 Mittelwerte und Standardabweichung von MRAM rechts und MRAM links bei Kontrollgruppe und Gruppe 1

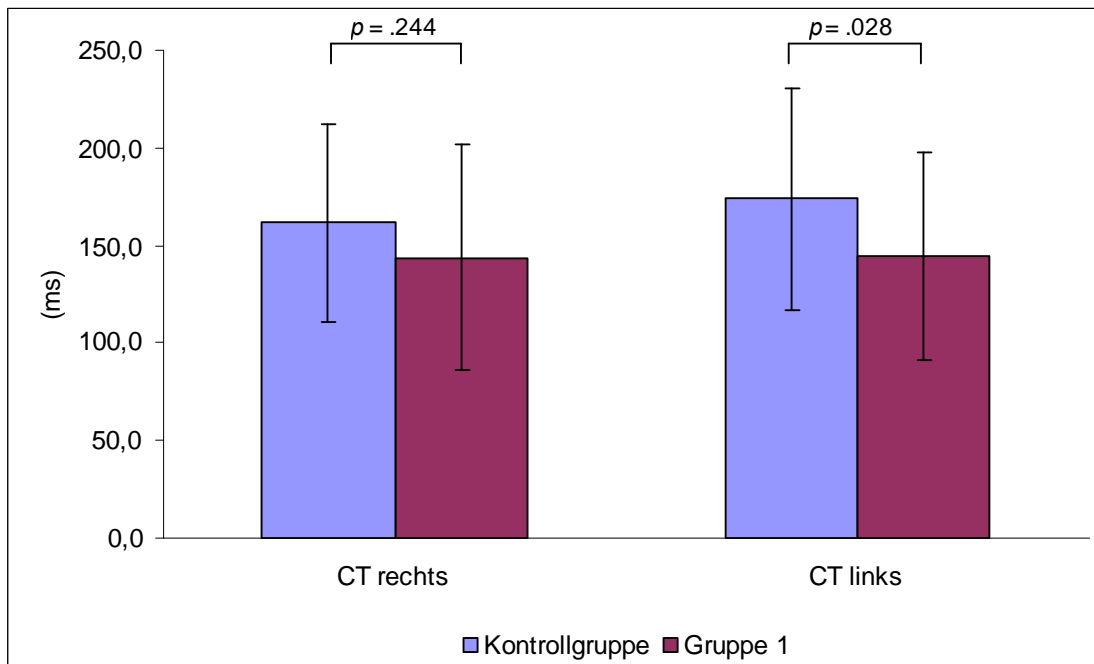


Abb. 7.13 Mittelwert und Standardabweichung von CT rechts und CT links bei Kontrollgruppe und Gruppe 1

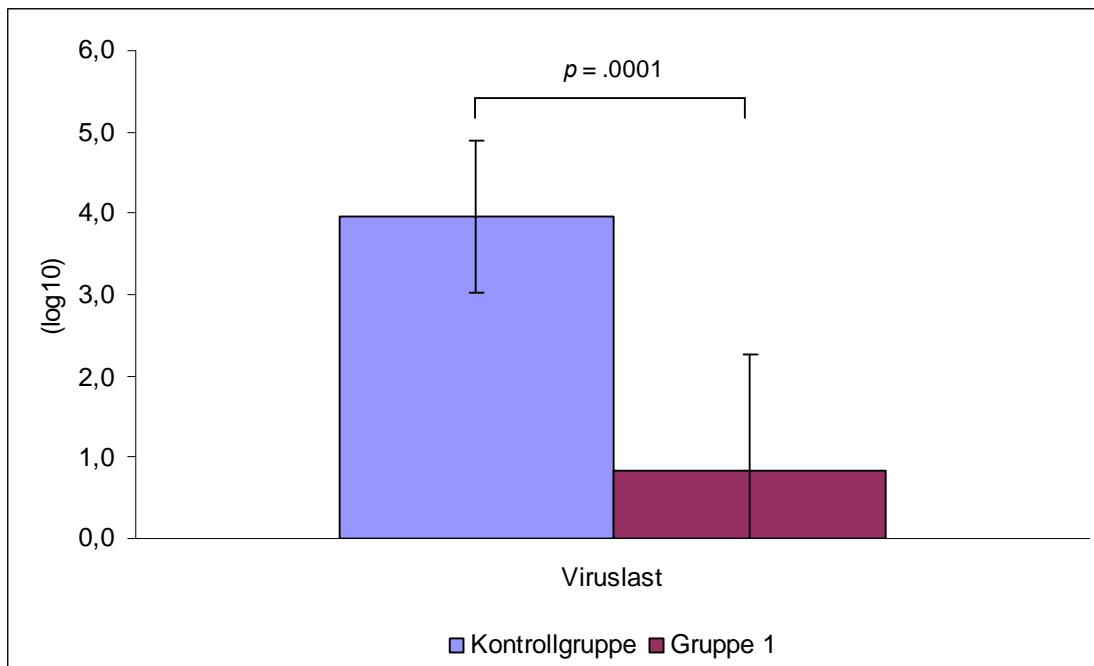


Abb. 7.14 Mittelwerte und Standardabweichungen der Viruslast im Blut bei Kontrollgruppe und Gruppe 1

Zusammenfassung der Ergebnisse:

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Ergebnisse für die Messwerte CT rechts und links, sowie MRAM rechts und links sehr ähnlich sind. In allen drei Gruppen konnte eine Konstanz des Verlaufs der Messwerte beobachtet werden, d.h. es haben sich nur 28% der Patienten im Laufe der Zeit verschlechtert. In jedem der beobachteten Tests konnte die Null-Hypothese, „es besteht kein Zusammenhang zwischen der Zugehörigkeit zu den Stadien-definierten Gruppen und dem Verlauf der Messgröße unter HAART“, nicht abgelehnt werden.

Des Weiteren verdeutlicht der Vergleich der Messwerte der Kontrollgruppe mit den Messwerten der Gruppe 1 den Verlauf unter einer hochaktiven antiretroviralen Therapie im Gegensatz zum Verlauf ohne HAART.

Die Interpretation dieser Ergebnisse folgt im nächsten Kapitel.

8. Diskussion:

HAART (hochaktive antiretrovirale Therapie) – was bedeutet diese Behandlung für die Kinetik der HIV-Infektion? Seit der Einführung der Proteaseinhibitoren 1996 haben sich viele Forscher mit dem Verlauf der HIV-Infektion bzw. von AIDS unter der hochaktiven antiretroviralen Therapie auseinander gesetzt. Den meisten Studiengruppen ging es darum, einen positiven Zusammenhang zwischen dem Verlauf der CD4-Lymphozytenzahl bzw. der Viruslast und der Applikation von HAART darzustellen. Dies gelang unter anderem sowohl einer Forschergruppe in Griechenland um Giota Toulouni als auch einer Gruppe in Frankreich um Guislaine Carcelain (Toulouni et al.; 2001) (Carcelain et al.; 2001). Allerdings beträgt die Beobachtungsdauer dieser Studien maximal zwei Jahre.

Ein weiteres, häufiges Thema ist die Diskussion um den Startpunkt der hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART). Im Jahr 2000 wurde in den USA nach einer Studie des Johns´ Hopkins Hospitals veröffentlicht, dass sowohl die CD4-Zellzahl als auch die Viruslast gleichbedeutend bei der Beurteilung, wann mit der hochaktiven antiretroviralen Therapie angefangen werden soll (Chaisson et al.; 2000) sind. Bereits 2001 wurde eine weitere Studie von der gleichen Forschergruppe veröffentlicht, worin ausgesagt wurde, dass man die CD4-Zellzahl bei dem Bestimmen des Startzeitpunktes für HAART stärker berücksichtigen sollte (Sterling et al.; 2001).

Das Problem all dieser Studien ist, dass bisher die Langzeitbeobachtung fehlt. Die längste Studie zeigte eine Beobachtungsdauer von knapp zwei Jahren.

Da die Patienten erst seit 1996 von HAART profitieren, fehlen derzeit noch Langzeitstudien, die eine Aussage über den Verlauf der HIV-Infektion unter HAART über mehrere Jahre hinweg treffen können. Ein großer Vorteil dieser Arbeit liegt darin, dass die Patienten über einen Zeitraum von sechs Jahren beobachtet wurden.

Ein weiterer neuer Aspekt, der in dieser Arbeit berücksichtigt wurde, ist die Darstellung eines Zusammenhangs zwischen HAART und den motorischen Defiziten der Patienten als Zeichen früher cerebraler Defizite. Da die Veränderungen des Immunstatus durch HAART, wie oben beschrieben, Gegenstand vieler Untersuchungen war, soll hier gezeigt werden, dass es auch zu einem neurologischen Benefit unter HAART kommen kann.

Bisher wurde beschrieben, dass unter HAART ein Rückgang sowohl der HIV-assoziierten, neurologischen Erkrankungen als auch der opportunistischen Infektionen des Nervensystems zu verzeichnen ist (Sacktor et al.; 2002). Zusätzlich wurde 2003 veröffentlicht, dass im Zusammenhang mit HAART die Inzidenz der HIV-1-assoziierten Demenz reduziert werden konnte (Kandaneeratchi et al.; 2003) und bereits 2002 wurde festgestellt, dass sich sowohl die HIV-1-assoziierte Enzephalopathie als auch die HIV-1-assoziierten sogenannten kleinen kognitiven und motorischen Defizite unter HAART bessern (von Giesen et al.; 2002).

In dieser Arbeit sollte der Zusammenhang zwischen der Zugehörigkeit zu einer CDC-Stadien-abhängigen Gruppe und dem neurologischen Verlauf dargestellt werden. Die Beobachtung bezieht sich natürlich nur auf HAART-behandelte Patienten.

Es konnte festgestellt werden, dass sowohl bei der Kontraktionszeit der schnellstmöglichen Zeigefingerextension, als auch bei den schnellstmöglichen, willkürlichen, alternierenden Zeigefingerbewegungen beider Hände, keine Signifikanz zwischen den beiden Merkmalen:

- Zugehörigkeit der Patienten zu stadiendefinierten Gruppen und
- Verlauf der Messwerte unter der hochaktiven antiretroviralen Therapie hinsichtlich einer Verbesserung, Verschlechterung, oder Konstanz der Messwerte besteht.

Somit besteht kein Zusammenhang zwischen der Zugehörigkeit der Patienten zu Stadien-definierenden Gruppen und den Verläufen der Messwerte. Das heißt, dass neurologische Veränderungen bei HIV-positiven Patienten, unter HAART Immunstatus-unabhängig sind.

Auch zeigt der Vergleich mit der Kontrollgruppe (die Gruppe der Patienten, die noch nie antiretrovirale Medikament eingenommen hat) mit der Gruppe 1 (alle Patienten die einem nicht AIDS-definierten CDC-Stadium angehören) keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen den Merkmalen.

Betrachtet man allerdings die Abbildungen 7.12 – 7.14 so erkennt man doch, dass die Patienten mit einer hochaktiven antiretroviralen Therapie, zwar als Gruppe nicht signifikant, aber doch immerhin insgesamt bessere Werte erzielen, als die Kontrollgruppe ohne medikamentöse Therapie, ein Befund, der bei größeren Patientenzahlen deutlicher ausfallen könnte.

Über einen Zeitraum von sechs Jahren konnte beobachtet werden, dass unabhängig davon, ob bei den Patienten eine asymptomatische HIV-Infektion oder bereits eine AIDS-definierende Erkrankung vorlag bzw. sich die Patienten innerhalb der sechs Beobachtungsjahre aufgrund ihres Immunstatus von ihrem CDC-Stadium her verschlechtert hatten, die Verläufe der motorischen Messwerte unter HAART im Durchschnitt bei 53% der Patienten konstant geblieben sind.

Geht man nun davon aus, dass eine Verschlechterung der neurologischen Parameter für eine Progredienz der neurologischen Krankheitsmanifestation spricht, ist dies ein Hinweis darauf, dass es für alle Patienten sinnvoll ist, frühestmöglich mit einer hochaktiven antiretroviralen Therapie zu beginnen. Dadurch könnte es in vielen Fällen möglich sein, die Schäden die durch das Virus im zentralen Nervensystem entstehen, aufzuhalten, oder zumindest ihren Fortschritt zu verlangsamen. Dies bestätigt die bereits 2002 getroffene Aussage, dass eine effektive Therapie, die das ZNS erreicht, die Prognose eines einzelnen Patienten im Hinblick auf den „kognitiv-motorischen Komplex“ als Vorstufe der HIV-1-assoziierten Enzephalopathie und den AIDS-Demenz-Komplex, und somit letztendlich auch die Prognose des Patienten günstig beeinflusst (Arendt et al.; 2002).

Eine weitere Bestätigung dieser These bietet die alleinige Betrachtung der Gruppe 3, also derjenigen Patienten, die im Laufe der sechs Jahre Beobachtungszeit in ein AIDS-definiertes Stadium eingetreten sind. Bei den insgesamt 10 Patienten, die diese Gruppe ausmachen, kann man anhand der erhobenen Resultate erkennen, dass im Schnitt 68% für den jeweiligen neurologischen Messwert über die sechs Jahre hin entweder besser geworden oder konstant geblieben sind, sich aber im Schnitt nur

32% verschlechtert haben. Zusammenfassend bedeutet dies, dass sich, obwohl sich alle Patienten dieser Gruppe entweder aufgrund ihres Immunstatus oder durch das Auftreten einer AIDS-definierenden Erkrankung im Laufe der Zeit verschlechtert haben, die Ergebnisse der neurologischen Messwerte mehrheitlich konstant gezeit haben. Diese haben sich – wenn – Immunstatus-unabhängig verändert.

Zusammenfassend ist die Hauptaussage dieser Arbeit, dass neurologische Messparameter die sensitiv in der Erfassung subklinischer neurologischer Defizite sind, unter HAART mehrjährig konstant bleiben können, was ein Argument für die frühe Einleitung einer Therapie bei Patienten mit messbaren neurologischen Defiziten ist.

Die hochaktive antiretrovirale Therapie, die seit Einführung der Proteaseinhibitoren möglich ist, bewirkt nicht nur eine Verbesserung des Immunstatus und der Viruslast und verhindert opportunistische Infektionen und deren Folgen, sondern hat auch einen stabilisierenden Einfluss auf neurologische Veränderungen.

Der deskriptive p-Wert der Viruslast deutet daraufhin, dass es nicht sinnvoll ist, einen Zusammenhang zwischen der Zugehörigkeit zu einer stadiendefinierten Gruppe und dem Verlauf der Viruslast herzustellen. Sehr häufig wurde schon diskutiert, ob man die Viruslast nicht ebenso wie die CD4-positive Lymphozytenzahl dazu verwenden könnte, die Patienten zu klassifizieren. Die vorläufigen Ergebnisse bestätigen allerdings, dass es tatsächlich nicht sinnvoll ist, die Höhe der Viruslast als mitentscheidenden Faktor für die Klassifikation der Patienten einzusetzen.

9. Zusammenfassung:

In der vorliegenden Arbeit wurden 96 Patienten der Neuro-AIDS-Ambulanz der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf über einen Zeitraum von sechs Jahren beobachtet. Voraussetzung für den Einschluss der Patienten in die Studie war, dass sie seit 1996 regelmäßig zu den Untersuchungen kamen, und seit der ersten Untersuchung hochaktiv antiretroviral behandelt wurden. Die Patienten wurden aufgrund ihrer CDC-Stadien-Zugehörigkeit in drei Gruppen unterteilt, nämlich eine Gruppe, deren Mitglieder über die sechs Jahre konstant in einem HIV-Stadium blieben, eine Gruppe, mit Stadienkonstanz bei AIDS-Definiertheit, und schließlich noch einer Gruppe, die sich im Laufe der sechs Jahre entweder aufgrund ihres Immunstatus oder durch eine AIDS-definierende Erkrankung von einem asymptomatischen CDC-Stadium in ein AIDS-definierendes Stadium verschlechterten. Des Weiteren wurde eine Kontrollgruppe zu der Gruppe 1 gebildet. Diese entsprachen sich in den demographischen Daten mit dem Unterschied, dass die Kontrollgruppe bisher nie an einer medikamentösen Therapie teilgenommen hat.

Neurologische Messwerte (Kontraktionszeit (CT) der rechten und linken Hand sowie die schnellstmöglichen, willkürlichen, alternierenden Zeigefingerbewegungen (MRAMs) ebenfalls der rechten und linken Hand) sollten auf ihre Wertigkeit als Langzeitverlaufparameter im Vergleich zur Plasma-Viruslast überprüft werden.

Der Verlauf dieser Werte wurde nun über den Zeitraum von sechs Jahren hinweg analysiert. Aufgrund der Einteilung der Patienten in drei Gruppen, konnte man verfolgen, wie sich der Verlauf der Werte unter HAART abhängig vom Immunstatus verhielt.

Die Ergebnisse der Untersuchung der Viruslast bestätigten letztendlich, in Übereinstimmung mit der internationalen Literatur, dass es richtig ist, die CD4-Lymphozytenzahl als Kriterium für die Einteilung in die CDC-Stadien zu benutzen, wohingegen die Viruslast wegen ihrer großen Schwankungsbreite hierfür nicht geeignet ist.

Die Frage, ob es einen Zusammenhang zwischen den Stadien-abhängigen Gruppen und dem Verlauf der neurologischen Parameter unter einer hochaktiven antiretroviralen Therapie gibt, wurde wie folgt beantwortet:

Unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit konnte bei 53% der Patienten in dem Beobachtungszeitraum ein durchweg konstanter Verlauf der Werte unter HAART beobachtet werden. Man kann nicht sagen, dass die hochaktive antiretrovirale Therapie zu einer Verbesserung der Parameter führt, doch über die sechs Jahre hinweg konnten die Werte konstant gehalten werden, was einer Aufschub gewährleistenden Wirkung von HAART entspricht. Die neurologischen Parameter veränderten sich – wenn überhaupt - Immunstatus-unabhängig.

Aus neurologischer Sicht muss in größeren Langzeitstudien überprüft werden, ob, unabhängig, ob bei einem Patienten eine asymptomatische HIV-Infektion oder schon eine AIDS-definierende Erkrankung vorliegt, zu einer hochaktiven antiretroviralen Therapie zu raten ist. Hierzu sind wahrscheinlich

Beobachtungszeiträume von etwa 1,5 - 2 Jahrzehnte erforderlich. Ferner ist ein besonderes Augenmerk auf die 47% der Patienten zu legen, deren Messwerte sich verschlechterten.

10. Literaturverzeichnis:

A:

Aiken C, Konner J, Landau NR, Lenburg ME, Trono D.

Nef induces CD4 endocytosis: Requirement for a critical dileucine motif in the membrane-proximal CD4 cytoplasmic domain

Cell 1994; 76: 853

Arendt G, Giesen, HJv

Klinik, Pathogenese und Therapie von Neuro-AIDS

Unimed Verlag 2000; Kap 8: 74-78

Arendt G, Giesen, HJv

Antiretroviral therapy regimens for neuro-AIDS

Curr Drug Targets Infect Disord 2002; 2(3): 187-192

Arendt G, Heffer H, Elsing C, Stohmeyer G, Freund HJ.

Motor dysfunction in HIV-infected patients without clinically detectable central-nervous deficit.

J Neurol 1990; 237: 362-68

Aström et al.

Progressive multifocal leuko-encephalopathy. A hitherto unrecognized complication of chronic lymphatic leukaemia and Hodgkin's disease

Brain 1958; 81: 93-111

B:

Banda NK, Bernier J, Kurahara DK, et al.

Cross-linking CD4 by HIV gp120 primes T cells for activation induced apoptosis.

J Exp Med 1992; 176: 1099

Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, Cauguet C, Axler-Blin C, Vezinet-Brun F, Rouzioux C, Rozenbaum W, Montagnier L.

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

Science 1983 May 20; 220 (4599): 868-71

Bour S, Geleziunas R, Wainberg MA.

The human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) CD4 receptor and its central role in promotion of HIV-1 infection.

Microbiol Rev 1995; 59: 63

C:

Cameron DW, Heath-Chiozzi M, Danner S, et al.

Randomized placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. The advanced HIV-disease ritonavir study group.

Lancet 1997; 351: 543-49

Carcelain G, Debre P, Autran B

Reconstruction of CD4+T lymphocytes in HIV-infected individuals following antiretroviral therapy

Current Opinion in Immunology 2001; 13: 483-488

Chaisson RE, Keruly JC, Moore RD

Association of Initial CD4 Cell Count and Viral Load with response to Highly Active Antiretroviral Therapy

JAMA 2000; 284(24): 3128-3129

Chun TW, Carruth L, Finzi D, et al.

Quantification of latent tissue reservoirs and total body viral load in HIV-1 infection.

Nature 1997; 387: 183

Collins KL, Chen BK, Walker BD, Baltimore D.

HIV-1 nef protein protects infected primary cells against killing by cytotoxic T lymphocytes.

Nature 1998; 391: 397

CONCORDE

MRC/ANRS randomized double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine in symptom-free HIV-infection.

Lancet 1994; 343: 871-81

Corasaniti et al.

The HIV envelope protein gp120 in the nervous system: interactions with nitric oxide, interleukin1-beta and nerve growth factor signalling, with pathological implications in vivo and in vitro

Biochem Pharmacol 1998; 56(2): 153-156

Cullen BR.
HIV-1 auxiliary proteins: making connections in a dying cell.
Cell 1998; 93: 685

D:

Dalakas, Pezeskhpour et al.
Neuromuscular diseases associated with Human Immunodeficiency Virus Infection
Ann Neurol 1988; 23(Suppl.): 38-48

Dalgleish AG, Beverly PC, Clapham PR, et al.
The CD4 (T4) antigen is an essential component of the receptor for the AIDS retrovirus
Nature 1984; 312: 763

De Cock KM, Centers for Disease Control and Prevention
Epidemiology and the emergence of human immunodeficiency virus and acquired immune deficiency syndrome
Philos Trans R soc Lond B Biol sci 2001 Jun 29; 359

Delta Coordinating Committee
Delta: A randomized double-blind controlled trial comparing combinations of Zidovudine with didanosine or zalcitabine and zidovudine alone in HIV-infected individuals.
Lancet 1996; 348: 283-91

Deng HK, Liu R, Ellmeier W, et al.
Identification of a major co-receptor for primary isolates of HIV-1.
Nature 1996; 381: 661

Doranz BJ, Rucker J, Yi Y, et al.
A dual-tropic primary HIV-1 isolate that uses fusin and the β -chemokine receptors CKR-5, CKR-3, and CKR-2b as fusion cofactors.
Cell 1996; 85: 1149

Dragic T, Litwin V, Allaway GP, et al.
HIV-1 entry into CD4+ cells is mediated by chemokine receptor CC-CKR-5.
Nature 1996; 381: 667

Duran S, Spire B, Raffi F, Walter V, Bouhour D, Journot V, Moatti JP
Self-reported symptoms after initiation of a protease inhibitor in HIV-infected patients and their impact on adherence to HAART.
HIV Clin Trials 2001; 2: 38-45

F:

Fauci et al.

The human immunodeficiency virus: infectivity and mechanisms of pathogenesis
Science 1988; 239: 617-622

Feng Y, Broder CC, Kennedy PE, Berger EA.

HIV-1 entry cofactor: functional cDNA cloning of a seven-transmembrane, G protein-coupled receptor.
Science 1996; 272: 872

Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, et al.

The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related-complex.
A double-blind, placebo-controlled trial.
New Engl J Med 1987; 317: 185-91

Fodor et al.

Atypical herpes simplex virus encephalitis diagnosed by PCR amplification of viral DNA from CSF
Neurology 1998; 51(2): 554-559

Furman PA, Fyfe JA, St.Claire MH, et al. Phosphorylation of 3'-azido-3'-deoxythymidine and selective interaction of the 5'-triphosphate with human immunodeficiency virus reverse transcriptase.
Proc nat Acad sci 1986; 83: 8333-37

G :

Gabuzda D et al.

Immunohistochemical identification of HTLV-III antigen in brains of patients with AIDS
Ann Neurol 1986; 20(3): 289-295

Gabuzda D et al.

HIV-antigen in brains of patients with AIDS
Ann Neurol 1999; 22(5): 668

Gallo RC, Sarin PS, Gelmann EP, et al.

Isolation of human T cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS)
Science 1983; 220: 865

Gelderblom HR, Gentile M, Scheidler A, Özel M, Pauli, G.

Zur Struktur und Funktion bei HIV.

AIFO 1993; 5: 231

Gherardi et al.

Skeletal muscle involvement in HIV-infected patients

Neuropathol Appl Neurobiol 1994; 20(3): 232-237

Giesen HJv, Köller H, Arendt G

Treatment of HIV infection from the neurologic viewpoint. Therapy must reach the brain.

MMW Fortschr Med 2002; 144(Suppl. 1): 46-50

Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, Weisman JD, Fan PT, Wolf RA, Saxon A

Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency.

N Engl J Med 1981 Dec 10; 305 (24): 1425-31

H:

Hamilton JD, Hartigan PM, Simberkoff MS, et al.

A controlled trial of early versus late treatment with zidovudine in symptomatic HIV-infection.

N Engl J Med 1992; 326: 437-43

Hammer SM, Katzenstein BA, Hughes MD, et al.

A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4-cell counts from 200 to 500/mm³.

New Engl J Med 1996; 335: 1081-90

Hefter H, Hömberg V, Lange HW, Freund HJ.

Impairment of rapid movements in Huntington's disease.

Brain 1987; 110: 585-612

Hewitt RG et al.

Abacavir hypersensitivity reaction.

Clin Infect Dis 2002; 34 (8): 1137-42

Highleyman L, et al.

Adverse effects associated with antiretroviral therapy

BETA, Spring 2000, <http://hiv-net/link.php?id=18>

I & J:

Ipollito G, Galati V, Serraino D, Girardi E, et al.

The changing picture of the HIV/AIDS epidemic

Annals New York Academy of Science 2001; 1-12

Ives MJ, Gazzart BG, Easterbrook PJ

The changing pattern of AIDS-defining illnesses with the introduction of HAART in a London clinic.

Journal of Infection 2001; 42: 134-39

John M, Moore CB, James IR, et al.

Chronic hyperlactatemia in HIV-infected patients taking antiretroviral therapy.

AIDS 2001; 15 (6): 795-7

K:

Kandaneeratchi A, Williams B, Everall IP et al.

Assessing the efficacy of highly active antiretroviral therapy in the brain

Brain Pathol 2003; 13(1) : 104-110

Klatzmann D, Champagne E, Chamaret S, et al.

T-lymphocyte T4 molecule behaves as the receptor for human retrovirus.

Nature 1984; 312: 767

Köller H, Schaal H, Freund M, Garrido SR, Giesen HJv, Ott M, Rosenbaum C, Arendt G

HIV-1 Tat reduces glutamate induced intracellular Ca²⁺ increase in cultured cortical astrocytes.

Eur. J. Neurosci., 2001; 14, 1793 - 1799.

L:

Lipkin et al.

Inflammatory neuropathy in homosexual men with lymphadenopathy

Neurology 1985; 35(10): 1479-1483

Lipton et al.

HIV-related neurotoxicity

Brain Pathol 1991; 1(3): 193-199

M:

Mah et al.

Abnormalities of peripheral nerve in patients with Human immunodeficiency Virus infection

Neurol 1988; 24: 713-717

Montagnier L, Chermann JC, Barre-Sinoussi F, Klatzmann D, Wain, Hobson S, Alizon M, Clavel F

Brun-Vezinet F, Vilmer E, Rouzioux C, et al.

Lymphadenopathy associated virus and its etiological role in AIDS.

Princess Takamatsu Symp 1984; 15: 319-31

Monte, de la et al.

Peripheral neuropathy in the acquired immunodeficiency syndrom

Ann Neurol 1988; 23: 485-492

Mouton Y, Alfandri S, Valette M, et al.

Impact of Protease inhibitors on AIDS-defining events and hospitalizations in ten french AIDS reference centers.

AIDS 1997; 11: F101-05

N:

Neuen-Jakob et al.

Neuropathological studies in the brains of AIDS patients with opportunistic diseases

Int J Leg Med 1993; 105(6): 339-350

Nottet et al.

Interactions between macrophages and brain microvascular endothelial cells: role in pathogenesis of HIV-1 infection and blood – brain barrier function

J Neurovirol 1999; 5(6): 659-669

P:

Petito CK, Navia BA, Cho ES, Jordan BD, George DC, Price RW

Vacuolar myelopathy pathologically resembling subacute combined degeneration in patients with the acquired immunodeficiency syndrome.

N Engl J Med 1985 Apr 4; 312 (14): 874-9

Peudenier et al.

HIV receptors within the brain: a study of CD4 and MHC-II on human neurons, astrocytes and microglial cells

Res Virol 1991; 142(2-3): 145-149

Poscher et al.

Successful treatment of varicella zoster virus meningoencephalitis in patients with AIDS: report of four cases and review

AIDS 1994; 8(8): 1115-1117

Price et al.

AIDS encephalopathy

Neurol Clin 1986; 4: 285-301

R & S:

Robert Koch Institut
Die HIV-Infektion (AIDS)
Merkblatt für Ärzte/ www.rki.de/GUIDE-INFEKT/MBL/HIV.HTM

Sacktor N et al.
The epidemiology of human immunodeficiency virus-associated neurological diseases in the era of highly active antiretroviral therapy
J Neurovirol 2002 ; 8(Suppl. 2): 115-121

Saravolatz LD, Winslow DL, Koch MA, et al
Zidovudine alone or in combination with didanosine or zalcitabine in HIV-infected patients with AIDS or with fewer than 500 CD4-positive cells per cubic millimetre.
N Engl J Med 1996; 335: 1099-106

Snider et al.
Neurological complications of Acquired Immune Deficiency Syndrom: analysis of 50 patients
Ann Neurol 1983; 14: 403-418

Sparano et al.
Effect of highly active antiretroviral therapy on the incidence oh HIV-associated malignancies at an urban medical center
J Acquir Immune Defic Syndr 1999; 21(Suppl.1): 18-22
Sterling TR, Chaisson RE, Moore RD
HIV-1 RNA, CD4 T-lymphocytes, and clinical response to highly active antiretroviral therapy
AIDS 2001; 15: 2251-2257

T & V :

Toulournie, G et al
Virological and Immunological response to HAART Therapy in a Community-based Cohort of HIV-1-Positive Individuals
HIV Clinical Trials 2001; 2(1): 6-16

Volberding PA, Lagakos SW, Grimes JM, et al.
The duration of zidovudin benefit in persons with asymptomatic HIV-infection: Prolonged evaluation of protocol 019 of the AIDS Clinical Trials Group.
J Amer med ASS 1994; 272: 437-442

W & Y & Z:

Wong-Staal F, Fields BN, Knipe DM et al.
Human immunodeficiency viruses and their replication
Fundamental Virology, Ed, Raven Press, Ltd., New York 1991

Yarchoan R, Klecker RW, Weinhold KJ, et al.
Administration of 3'-azido-3'-deoxythymidine, an inhibitor of HTLV-III/ LAV replication to patients with
AIDS or AIDS-related complex.
Lancet 1986; 1: 575-80

Zack JA, Arrigo SJ, Weitsman SR, Go AS, Haislip A, Chen ISY.
HIV-1 entry into quiescent primary lymphocytes: Molecular analysis reveals a labile, latent viral
structure.
Cell 1990; 61: 213

11. Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Tina Thumm
Geburtstag: 19. September 1978
Geburtsort: Sindelfingen, Baden-Württemberg
Anschrift: Rembrandtstr. 54, 40789 Monheim am Rhein
Eltern: Dr. rer. nat. Dieter und Ingrid Thumm
Schwester: Tanja Thumm

Ausbildung:

09/1985-07/1989 Geschwister-Scholl-Grundschule, Monheim, NRW
08/1989-06/1998 Otto-Hahn-Gymnasium, Monheim, NRW
03.06.1998 Abitur (Note: 1,3)
09/1998-11/2004 Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
31.08.2000 Ärztliche Vorprüfung, (Note: 2.66)
28.08.2001 Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung, (Note:3)
03.09.2003 Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung, (Note:2)
16.11.2004 Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung, (Note:2)
24.11.2004 Ärztliche Prüfung, (Note 2,16)

Beruflicher Werdegang:

01.01.2005 Beginn im St. Josef Krankenhaus Monheim
als Assistenzärztin der Inneren Medizin
01.12.2005 Wechsel in die Kliniken der Landeshauptstadt, Krankenhaus Benrath
als Assistenzärztin in der Inneren Medizin

Auslandsaufenthalte:

01/1981-01/1984 Aufenthalt mit den Eltern in Old Windsor und Slough,
Großbritannien
08/1995-02/1996 Teilnahme an einem Schüleraustauschprogramm in
Burke, Virginia, USA
Besuch der dortigen Highschool für ein Halbjahr

Praktika / Famulatur:

06/1998-08/1998	zweimonatiges Krankenpflegepraktikum am Lee Memorial Hospital, in Fort Myers, Florida, USA
08/1998-09/1998	einmonatiges Krankenpflegepraktikum im St. Josef Krankenhaus in Monheim, NRW seither Tätigkeit als Aushilfskraft im St. Josef Krankenhaus
02/2001-03/2001	einmonatige Famulatur im Krankenhaus Benrath auf der Internistischen Station
02/2002-03/2002	einmonatige Famulatur in der Heinrich-Heine Universität in der Neuro-AIDS-Ambulanz
03/2002-04/2002	einmonatige Famulatur im städtischen Krankenhaus in Sindelfingen auf der Neurologie
08/2002-09/2002	einmonatige Famulatur im evangelischen Krankenhaus in Düsseldorf auf der Kardiologie

Sonstiger Werdegang:

02.05.1993	Taufe in der evangelischen Kirche in Monheim am Rhein
06.06.1993	Konfirmation in der evangelischen Kirche in Monheim am Rhein

Subklinische Beteiligung des zentralen Nervensystems bei HIV-Infizierten und AIDS-Patienten im Zeitalter der hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART)

- eine Sechsjahresanalyse -

Tina Thumm

Abstract:

Mit der Einführung einer neuen Medikamentengruppe, den Proteaseinhibitoren, ergab sich 1996 die Möglichkeit, eine neue Kombinationstherapie, die hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART), zur Behandlung einer HIV (human immunodeficiency virus)-Infektion anzubieten. Daraufhin kam die Frage auf, ob HAART auch einen Einfluss auf Virus-abhängige Prozesse im Gehirn haben könnte.

Da Arendt et al. bereits 1990 bewiesen hatten, dass es HIV-bedingt zu Veränderungen in der Basalganglien-getriggerten Feinmotorik kommen kann, dient nun die Messung der die Feinmotorik betreffenden Werte, als indirekter Parameter bei der Evaluation cerebraler HAART-Effizienz.

In dieser Arbeit wurde anhand von feinmotorischen Messparametern, der Kontraktionszeit (CT) sowie der schnellstmöglichen, willkürlichen, alternierenden Zeigefingerbewegungen (MRAM), untersucht, ob HAART die Basalganglien-getriggerte Feinmotorik über einen längeren Zeitraum günstig beeinflusst. Zusätzlich wurde auf die Frage eingegangen, ob es einen Unterschied macht, in welchen CDC (Center of Disease Control)-Stadien sich die Patienten zu Beginn der Therapie befanden.

Hierfür wurden 96 Patienten über einen Zeitraum von 6 Jahren beobachtet. Die Patienten werden anhand ihrer CDC-Stadien-Zugehörigkeit formal in drei Gruppen eingeteilt: Patienten der Gruppe 1 gehörten über die sechs Jahre Beobachtungsdauer konstant einem nicht AIDS-definierten, Patienten der Gruppe 2 einem AIDS (acquired immunodeficiency syndrom)-definierten Stadium an, und alle Patienten der Gruppe 3 verschlechterten sich innerhalb der sechs Jahre von einem nicht AIDS-definierten Stadium in ein AIDS-definiertes Stadium. Anhand dieser drei Gruppen wird aufgezeigt, wie sich der Verlauf der Werte unter HAART abhängig vom Immunstatus verhielt.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung kann man wie folgt zusammenfassen:

Unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit konnte bei 53% der Patienten in dem Beobachtungszeitraum ein durchweg konstanter Verlauf der Werte unter HAART beobachtet werden. Man kann nicht sagen, dass die hochaktive antiretrovirale Therapie zu einer Verbesserung der Parameter führt, doch über die sechs Jahre hinweg konnten die Werte konstant gehalten werden, was einer Aufschub gewährleistenden Wirkung von HAART entspricht. Die neurologischen Parameter veränderten sich – wenn überhaupt Immunstatusunabhängig.

Prof. Dr. med. G. Arendt, Neurologie